

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДУНАЄВА ІННА ПАВЛІВНА

УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-056.257-092-036/-037-07-085(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИХ,
ПРОГНОСТИЧНИХ СТРАТЕГІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Й
ОЖИРІННЯМ ТА ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ

14.01.02 «Внутрішні хвороби»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

_____ І. П. Дунаєва

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Дунаєва І. П. Патогенетичне обґрунтування клініко-діагностичних, прогностичних стратегій у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням та їх терапевтична корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби», галузі знань 22 «Охорона здоров'я» – Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, 2025.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найважливішим фактором ризику основних серцево-судинних (СС) захворювань і залишається однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем в Україні та у світі в цілому. Поєднання АГ і цукрового діабету 2 типу (ЦД2) заслуговує на особливу увагу, оскільки обидва захворювання значно збільшують ризик розвитку не тільки мікро- та макро-судинних уражень, а й сприяють збільшенню СС смертності. Збільшення маси тіла, особливо за рахунок вісцерального ожиріння (ОЖ), пов'язано з ризиком розвитку первинної (есенціальної) АГ у 65-75% випадках. ОЖ та пов'язані з ним серцево-судинні, метаболічні та ниркові порушення швидко стали основною загрозою для світового здоров'я. Актуальність проблеми коморбідності АГ, ЦД2 та ОЖ для сучасної медицини обумовлена їх зростаючою розповсюдженістю та несприятливим прогнозом щодо ураження органів-мішеней, а саме серця та нирок.

Розгляд та обґрунтування клінічних, діагностичних та прогностичних стратегій у хворих на коморбідність АГ, ЦД2 та ОЖ є найактуальнішою проблемою медицини сьогодення та перспективним напрямком медичної науки.

З огляду на це, метою нашого дослідження стало: підвищення якості діагностики, ефективності лікування та прогнозування кардіоренометаболічних змін у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ожирінням на підставі вивчення клінічних особливостей захворювань, характеру порушення каналцевої (β 2-

мікроглобуліну, ліпокаліну асоційованого з желатиназою нейтрофілів NGAL), клубочкової (креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, цистатину С) функцій нирок, ролі гормонів жирової тканини (кардіотрофіну-1, лептину), біомаркеру нейрогуморальної активації катестатину, біомаркеру серцевої недостатності N-кінцевого пропептиду натрійдиуретичного гормону NT-proBNP, 25-гідроксिवітаміну D, ліпідного, вуглеводного профілів та розробка діагностично-прогностично-лікувального алгоритму супровіду.

Завданнями дослідження були: 1) дослідити та проаналізувати клініко-антропометричні та метаболічні особливості у хворих на АГ з супутнім ЦД2 й ОЖ; 2) оцінити рівень активності гормонів жирової тканини (кардіотрофін-1 (CTF-1), лептин), біомаркеру нейрогуморальної активації - катестатину (CST) та рівня 25-гідроксिवітаміну D (25-(OH)D) та співставити їх з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на АГ та ЦД2 й ОЖ; 3) вивчити характер порушення каналцевої (β 2-мікроглобуліну (β 2-M), NGAL), клубочкової (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), цистатин С (Cys C)) функцій нирок при АГ у поєднанні з ЦД2 й ОЖ; 4) дослідити та встановити діагностичну цінність N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону В-типа NT-proBNP для раннього виявлення уражень серця при кардіоренометаболічних порушеннях у пацієнтів АГ за наявності ЦД2/ ОЖ; 5) оцінити характер змін показників геометрії та функціонального стану міокарда у хворих з АГ та супутнім ЦД2 й ОЖ; 6) проаналізувати вплив метаболічних, кардіальних та ренальних факторів на зміни молекул: CST, CTF-1, NT-proBNP, NGAL для стратифікації кардіоренометаболічних фенотипів; 7) визначити сукупність факторів, що зумовлюють ризик розвитку кардіоренометаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ, ЦД2 та/ або ОЖ і впливають на рівень кардіоренометаболічного ризику; 8) оцінити вплив комплексного лікування за результатами динамічного спостереження хворих на АГ та ЦД2 та ОЖ; 9) визначити вплив прогностично значущих біомаркерів на сприятливий перебіг кардіоренометаболічних фенотипів.

Виходячи з мети та завдань дослідження, було проведено комплексне обстеження пацієнтів на АГ з поєднаною патологією, що проходили амбулаторне лікування у поліклініці державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» яка згідно укладеного договору про наукову співпрацю також є клінічною базою кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.

Обстежено 250 хворих на АГ у віці $55,26 \pm 8,00$, які були розподілені на 4 групи залежності від патології: хворі на АГ - 49 осіб, серед яких 23 – чоловіки, а 26 пацієнтів – жінки у віці $54,36 \pm 8,17$ – 1 група; хворі на АГ з ОЖ - 62 особи, серед яких – 35- чоловіки, а 27 – жінки у віці $53,52 \pm 9,24$ склали 2 групу; хворі на АГ з ЦД2 – 77 осіб, 36 – чоловіки, 41 пацієнт - жінки у віці $56,26 \pm 7,48$ – 3 група; пацієнти з АГ, ЦД2, ОЖ - 62 особа: 23 – чоловіки, а 39 - жінки у віці – $56,50 \pm 6,83$ 4 група; а також 20 осіб - контрольна група.

Усі хворі отримували антигіпертензивну терапію для досягнення цільових показників в залежності від наявності або відсутності супутньої коморбідної патології. З метою нормалізації ваги в групах з наявним ОЖ (АГ та ОЖ або АГ, ЦД2 та ОЖ) пацієнти отримували агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1). Пацієнти з супутнім ЦД2 (АГ та ЦД2 або АГ, ЦД2 та ОЖ) додатково отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Пацієнти усіх груп отримували статини у вигляді розувастатину для профілактики СС ризиків та лікування гіперхолестеринемії.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше розроблено концепцію підвищення якості діагностики, ефективності лікування та прогнозування кардіоренометаболічних змін у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ на підставі аналізу клінічних особливостей захворювань, характеру порушення каналцевої (β 2-М, NGAL), клубочкової (креатинін, ШКФ, Cys C) функцій нирок, ролі гормонів жирової тканини (СТФ-1, лептин), біомаркеру нейрогуморальної активації CST, біомаркеру серцевої недостатності (СН) NT-

proBNP, 25-(OH)D, ліпідного, вуглеводного профілів, визначені предиктори формування КРМФ та прогностично значущі біомаркери їх сприятливого перебігу.

Застосування комплексного системного підходу дало змогу встановити особливості порушень функції нирок на рівні канальцевого (β 2-M, NGAL) та клубочкового (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, Cys C) апаратів. Вивчено роль гормонів жирової тканини (СТФ-1, лептин), нейрогуморального біомаркера CST, а також біомаркеру СН NT-proBNP і 25(OH)D — у формуванні КРМ фенотипів у зазначеної когорти хворих.

Проведено порівняльний аналіз змін вуглеводного, ліпідного обміну та кардіогемодинамічних параметрів у пацієнтів із різними варіантами поєднання АГ, ЦД2 та ОЖ. Встановлено клінічно значущі різноманітні впливи маркерів нейрогуморальної активації, функціонального стану нирок, метаболічних порушень та структурно-функціональних змін серця на прогноз перебігу АГ, ЦД2 та ОЖ. Засвідчено метаболічні, кардіальні та ренальні фактори, які передбачають зміни у концентраціях CST, СТФ-1, NT-proBNP та NGAL та свідчать про розвиток синдрому метаболічної дезадаптації у всіх обстежених групах хворих.

Доведено доцільність використання інтегральної оцінки показників CST, СТФ-1, NT-proBNP, 25(OH)D та інших маркерів для прогнозування ризику КРМ порушень у пацієнтів з коморбідною патологією.

Науково обґрунтовано призначення комплексних терапевтичних схем з урахуванням гормонально-метаболічного статусу та характеру ремоделювання серця. Проведено оцінку ефективності фармакотерапії, що дозволило сформулювати концепцію прогнозування сприятливого перебігу АГ у пацієнтів із ЦД2 та ОЖ.

Розширено наукові дані стосовно особливостей формування кардіоренометаболічних фенотипів (КРМФ) та впливу комплексної медикаментозної терапії на їх перебіг і прогноз у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ, який засвідчив зниження ризику несприятливого прогнозу завдяки включенню до традиційної базисної терапії ліраглутиду та дапагліфлозину на

ключові біомаркери, які задіяні в серцево-ниркові взаємовідносини та визначають метаболічний дисбаланс.

Розроблені нові діагностично-лікувальні стратегії, орієнтовані на індивідуалізацію підходів до ведення хворих із коморбідним перебігом АГ, ЦД2 та ОЖ, які впроваджені в навчальний процес та практичну діяльність закладів охорони здоров'я України.

Таким чином, у дисертаційній роботі обґрунтовано високу прогностичну значущість комплексної оцінки характеру порушення канальцевої (β 2-M, NGAL), клубочкової (креатинін, ШКФ, Cys C) функцій нирок, гормонів жирової тканини (СТФ-1, лептин), біомаркеру нейрогуморальної активації CST, біомаркеру серцевої недостатності NT-proBNP, 25(OH)D, ліпідного, вуглеводного профілів для стратифікації кардіоренометаболічного ризику у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ. Ідентифіковано ключові КРМФ, що характеризуються різною структурно-функціональною, метаболічною та гормональною активністю, і мають вирішальне значення для прогнозування перебігу захворювання та вибору персоналізованої стратегії лікування. Найбільш інформативними індикаторами розвитку серцевої та ниркової дисфункції виявлено СТФ-1, CST, NT-proBNP, β 2-M, Cys C та NGAL. Зниження або підвищення їх рівнів достовірно асоціювалося з ефективністю терапії та клінічним перебігом КРМФ. Отримані результати стали підґрунтям для формування інтегрованого біомаркерного підходу до моніторингу пацієнтів з поєднаним перебігом АГ, ЦД2 та ОЖ, що сприяє удосконаленню індивідуалізованих діагностично-прогностичних і терапевтичних рішень у клінічній практиці. Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес і практичну діяльність відділень терапевтичного, кардіологічного та ендокринологічного профілю закладів охорони здоров'я України.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, біомаркери, кардіометаболічні фенотипи, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори натрійзалежного котранспортера

глюкози 2-го типу, кардіотрофін-1, катестатин, цистатин С, N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону В-типа.

ABSTRACT

I.P. Dunaieva. Pathogenetic justification of clinical, diagnostic, and prognostic strategies in patients with arterial hypertension and concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity and their therapeutic intervention. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Doctoral thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.02 «Internal diseases», fields of knowledge 22 «Health Care» – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

Arterial hypertension (AH) constitutes a major risk factor for basic cardiovascular diseases and remains one of the most significant medical and social problems in Ukraine and worldwide. The combination of AH and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is of particular concern, as both conditions dramatically increase the risk of developing not only micro- and macrovascular lesions but also lead to a higher cardiovascular mortality rate. Gaining body weight, mainly due to visceral obesity (OB), is associated with a risk of developing primary (essential) AH in 65-75% of cases. OB and related cardiovascular, metabolic, and renal disorders have quickly emerged as a significant threat to global health. The urgency regarding the problem of comorbidity of AH, T2DM, and OB for present-day medicine arises from their increasing prevalence and unfavorable prognosis for the target organs, namely the heart and kidneys.

Examination and justification of clinical, diagnostic, and prognostic strategies in patients with comorbid AH, T2DM, and OB are the most topical issues in modern medicine and a promising area of medical science.

Considering this, the aim of our study was: to improve the quality of diagnosis, treatment efficacy, and prediction of cardiorenal metabolic changes in patients with AH and concomitant and OB by analyzing the clinical features of the diseases, the nature of renal tubular (β 2-M, NGAL) and glomerular (creatinine, GFR, Cys C) dysfunction, the role of adipose tissue hormones (CTF-1, leptin), the biomarker of neurohumoral activation (CST), the biomarker of heart failure (NT-proBNP), 25(OH)D, lipid and

carbohydrate profiles, and to develop a diagnostic-prognostic-therapeutic algorithm for patient management.

The study objectives were: 1) to investigate and analyze the clinical, anthropometric, and metabolic characteristics in patients with AH and concomitant T2DM and OB; 2) to assess the levels of adipose tissue hormones (CTF-1, leptin), the biomarker of neurohumoral activation (CST), and 25(OH)D, and correlate them with carbohydrate and lipid metabolism parameters in patients with AH, T2DM, and OB; 3) to study the nature of renal tubular (β 2-M, NGAL) and glomerular (creatinine, GFR, Cys C) dysfunction in AH combined with T2DM and OB; 4) to investigate and establish the diagnostic value of NT-proBNP for early detection of cardiac impairment in patients with cardiorenal metabolic disorders and AH in the presence of T2DM/OB; 5) to evaluate changes in myocardial geometry and functional state in patients with AH and concomitant T2DM and OB; 6) to analyze the influence of metabolic, cardiac, and renal factors on changes in molecular markers (CST, CTF-1, NT-proBNP, NGAL) for the stratification of cardiorenal metabolic phenotypes; 7) to identify cumulative factors that predict the risk of progression in patients with AH, T2DM/OB and influence cardiorenal metabolic risk; 8) to assess the impact of comprehensive treatment based on dynamic follow-up of patients with AH, T2DM, and OB; 9) to determine the effect of prognostically significant biomarkers on the favorable course of cardiorenal metabolic phenotypes.

Based on the goals and objectives of the study, a comprehensive examination of patients with hypertension with associated pathology who underwent outpatient treatment in the polyclinic of the Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» was conducted, which, according to the concluded agreement on scientific cooperation, is also the clinical base of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine of the KhNMU.

250 patients with AH with a mean age of 55.26 ± 8.00 were examined, who were divided into 4 groups depending on the pathology: patients with AH- 49 people,

including 23 men and 26 women aged 54.36 ± 8.17 - group 1; patients with AH and OB - 62 people, including 35 men and 27 women aged 53.52 ± 9.24 - group 2; patients with AH and T2DM - 77 people, 36 - men, 41 patients - women aged 56.26 ± 7.48 - 3 group; patients with AH, T2DM, OB - 62 people: 23 - men, and 39 - women aged - 56.50 ± 6.83 4 group; and also 20 people - control group.

All patients received antihypertensive therapy to achieve target indicators depending on the presence or absence of concomitant comorbid pathology. In order to normalize weight in groups with existing obesity (AH and OB or AH, T2DM and OB), patients received glucagon-like peptide-1 receptor agonists (raGLP-1). Patients with concomitant T2DM (AH and T2DM or AH, T2DM and OB) additionally received sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors) and acetylsalicylic acid. Patients in all groups received statins in the form of rosuvastatin for the prevention of cardiovascular risks and the treatment of hypercholesterolemia.

The scientific novelty of the dissertation lies in the first-ever development of a concept aimed at improving the quality of diagnosis, treatment efficacy, and prediction of cardiorenal metabolic changes in patients with AH and concomitant T2DM and OB by analyzing the clinical features of the diseases, the nature of renal tubular (β 2-M, NGAL) and glomerular (creatinine, GFR, Cys C) dysfunction, the role of adipose tissue hormones (CTF-1, leptin), the biomarker of neurohumoral activation (CST), the biomarker of heart failure (NT-proBNP), 25(OH)D, lipid and carbohydrate profiles, identification of predictors of CRM phenotype (CRMP) formation, and determination of prognostically significant biomarkers for favorable disease progression.

The use of a comprehensive systemic approach allowed for the identification of renal dysfunction features at both the tubular (β 2-M, NGAL) and glomerular (creatinine, GFR, Cys C) levels. The role of adipose tissue hormones (CTF-1, leptin), the neurohumoral biomarker (CST), the HF biomarker (NT-proBNP), and 25(OH)D in the formation of cardiorenal metabolic (CRM) phenotypes in this cohort of patients was studied.

A comparative analysis of carbohydrate metabolism, lipid profile, and cardiohemodynamic parameters was performed in patients with varying combinations of AH, T2DM, and OB. Clinically significant differential effects were established for markers of neurohumoral activation, renal functional status, metabolic disorders, and cardiac structural-functional changes on the prognosis of AH, T2DM, and OB progression. Metabolic, cardiac, and renal factors were identified that predict changes in concentrations of CST, CTF-1, NT-proBNP, and NGAL, indicating the development of metabolic maladaptation syndrome across all examined patient groups.

The study demonstrated the clinical value of using an integrated assessment of CST, CTF-1, NT-proBNP, 25(OH)D, and other biomarkers to predict the risk of CRM disorders in patients with comorbid pathology.

The study provided scientific justification for implementing comprehensive therapeutic regimens that account for hormonal-metabolic status and cardiac remodeling patterns. An evaluation of pharmacotherapy efficacy was conducted, enabling the development of a predictive concept for favorable AH progression in patients with T2DM and OB.

The study expanded scientific knowledge regarding CRMP formation patterns and the impact of combined pharmacotherapy on disease progression and prognosis in patients with AH and concomitant T2DM and OB. The findings demonstrated reduced risk of adverse outcomes through the inclusion of liraglutide and dapagliflozin in conventional baseline therapy, showing their effects on key biomarkers involved in cardiorenal interactions and metabolic imbalance regulation.

New diagnostic-therapeutic strategies were developed, focusing on personalized approaches for managing patients with comorbid AH, T2DM, and OB. These strategies have been implemented in medical education programs and clinical practice across Ukrainian healthcare institutions.

Thus, the dissertation has substantiated the high prognostic value of comprehensive assessment of renal tubular (β 2-M, NGAL) and glomerular (creatinine, GFR, Cys C) dysfunction, adipose tissue hormones (CTF-1, leptin), the biomarker of

neurohumoral activation (CST), the biomarker of heart failure (NT-proBNP), 25(OH)D, and lipid/carbohydrate profiles for cardiorenal metabolic risk stratification in patients with AH, T2Dm, and OB. Key CRMPs were identified, characterized by distinct structural-functional, metabolic, and hormonal activity patterns, which are crucial for disease progression prediction and personalized treatment strategy selection. The most informative indicators of cardiac and renal dysfunction development were CTF-1, CST, NT-proBNP, β 2-M, Cys C, and NGAL. Decreased or elevated levels of these biomarkers showed a significant association with treatment efficacy and CRMP clinical course. These findings established the foundation for developing an integrated biomarker approach to monitoring patients with combined AH, T2DM, and OB, facilitating improved individualized diagnostic-prognostic and therapeutic decisions in clinical practice. The dissertation results have been implemented into educational programs and clinical practice of therapeutic, cardiology, and endocrinology departments across Ukrainian healthcare institutions.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, biomarkers, cardiometabolic phenotypes, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors, cardiotrophin-1, catestatin, cystatin C, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.

Список публікацій здобувача за темою дисертації
Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати
дисертації:

1. Біловол О.М., Князькова І.І., Кірієнко О.М., **Дунаєва І.П.**, Кірієнко Д.О., Циганков О.І. Аналіз параметрів діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 1. – С. 30–35. – DOI: 10.21856/j-PER.2023.1.05. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, здійснено аналіз ехокардіографічних показників і статистичну обробку результатів).*

2. **Дунаєва І.П.** Кардіотрофін-1 — прогностичний біомаркер артеріальної гіпертензії та ключовий регулятор серцевого метаболізму глюкози // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – Том 19, № 2. – С. 31–35. – DOI: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1372.

3. **Dunaieva I.P.**, Bilovol O.M. Dependence of Cardiostrophin-1 on Biochemical and Hormonal Factors in Patients with Comorbid Pathology // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 2. – С. 7–14. – DOI: 10.21856/j-PER.2023.2.01. *(Здобувачкою сформульовано мету та завдання, проведено дослідження рівня кардіотрофіну-1, здійснено статистичний аналіз і підготовлено рукопис).*

4. **Дунаєва І.П.**, Біловол О.М. Значення катестатину в діагностиці серцево-судинних і метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – № 4. – С. 319–324. – DOI: 10.22141/2224-0721.4.2023.1412. *(Здобувачкою проведено визначення рівня катестатину, здійснено його зіставлення з клініко-метаболічними параметрами та написано основний текст).*

5. **Дунаєва І.П.** Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL): функція, специфічність, роль в діагностиці ренальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з супутніми ЦД 2 типу та ожирінням // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – № 5. – С. 325–330. – DOI:

10.22141/2224-0721.5.2023.1434.

6. **Dunaieva I.P.**, Bilovol O.M. Diagnostic and prognostic value of β 2-microglobulin in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 3. – С. 23–31. – DOI: 10.21856/j-PEP.2023.3.04. *(Здобувачкою виконано дослідження β 2-мікроглобуліну, здійснено аналіз його прогностичної ролі та підготовлено основні висновки статті).*

7. **Dunaieva I.P.** Role of cystatin C in the diagnosis and prognosis of the development of cardiorenal syndrome in comorbid patients with arterial hypertension // Світ біології та медицини. – 2023. – № 3. – С. 65–69. – DOI: 10.36740/WBM20230309.

8. **Dunaieva I.P.**, Kravchun N.O., Ilchenko I.A. Cardioprotective and metabolic effects of antihypertensive therapy in patients with such comorbidities as arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity // Bulletin of problems biology and medicine. – 2023. – Вип. 2 (169). – С. 211–215. – DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-215-220. *(Здобувачкою організовано клінічне обстеження, проведено аналіз кардіо- та метаболічних параметрів та оформлено текст публікації).*

9. **Dunaieva I.P.** Cystatin C improves cardiovascular risk prediction in cardiometabolic patients in addition to estimated glomerular filtration rate // Arterial Hypertension. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 1–7. – DOI: 10.31080/AH.2024.28.01.001.

10. **Dunaieva I.P.** Natriuretic peptide: diagnostic, prognostic, and clinical relevance in patients with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and obesity // Problems of Endocrine Pathology. – 2024. – № 1. – P. 7–14. – DOI: 10.21856/j-PEP.2024.1.02.

11. Чернявська І.В., Кравчун Н.О., Дунаєва І.П., Тиха І.А., Олійникова С.П., Рассолова О.С. Взаємозв'язок гіперлептинемії та кардіометаболічного ризику в осіб з ожирінням // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2024. — Т. 20, № 1. — С. 53–57. — DOI: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1358. *(Здобувачкою проведено аналіз клінічних даних і статистичну оцінку рівнів лептину та їх зв'язку з кардіометаболічним ризиком).*

12. **Dunaieva I.P.** Cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity and their key indicators // Bulletin of

problems biology and medicine. – 2024. – Issue 4, №175. – P. 349–361. – DOI: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-349-361.

13. Bilovol, O. M., **Dunaieva, I. P.** Cardiotrophin-1 as an independent factor of early development of atherosclerotic changes in comorbid patients. World of Medicine and Biology. – 2025. – № 1. – С. 21–25. – DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-21-25. *(Здобувачкою проведено дослідження рівня кардіотрофіну-1, виконано статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів).*

14. **Дунаєва І.П.** Особливості змін кардіометаболічних фенотипів у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння в динаміці лікування / І.П. Дунаєва // Український терапевтичний журнал. — 2025. — № 1. — С. 50–57. — DOI: 10.30978/UTJ2025-1-50.

15. **Дунаєва І.П.** Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу на ренальні та кардіометаболічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу / І. П. Дунаєва // Медицина сьогодні і завтра. – 2025. – Т. 94, № 2. – С. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.dun>

16. **Дунаєва І.П.** Математичне моделювання ризику розвитку кардіометаболічної коморбідності: мультибіомаркерний підхід / І. П. Дунаєва // Експериментальна і клінічна медицина. – 2025. – Т. 94, № 2. – С. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.2.dun>

17. **Dunaieva I.P.** Liraglutide as a means of modifying cardiometabolic risk in patients with arterial hypertension and concomitant obesity / I. P. Dunaieva // Inter Collegas. – 2025. – Vol. 12, No. 2. – P. 12–17. – DOI: <https://doi.org/10.35339/ic.2025.12.2.dun>

18. **Дунаєва І. П.** Ефективність застосування периндоприлу у пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією / І. П. Дунаєва // Український медичний часопис. – 2025. – № 4 (170). – С. 98–101. – DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.266388>.

19. **Дунаєва І.П.** Предиктори змін біомаркерів у патогенезі кардіометаболічних фенотипів при поєднанні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та

ожиріння / І. П. Дунаєва // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2025. – Т. 21, № 4. – С. 401–408. – DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1565>

20. **Dunaieva I.P.** Association between 25-hydroxyvitamin D and metabolic disorders in patients with arterial hypertension and associated comorbidities / I. P. Dunaieva // Вісник проблем біології і медицини. – 2025. – Вип. 2(177). – С. 169–175. – DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-169-175>

21. **Dunaieva I.P.** Comprehensive assessment of cardiohemodynamics and catestatin parameters as a possible predictor of cardiovascular dysfunction in patients with arterial hypertension without and with comorbid type 2 diabetes mellitus and obesity / I. Dunaieva // Lviv Clinical Bulletin. – 2025. – Vol. 2(50). – P. 46–55. – DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2025.02.046>

22. **Dunaieva I.P.** Features of the clinical course of arterial hypertension and lipid metabolism in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity / I. Dunaieva // Journal of Science. Lyon. – 2025. – No. 66. – P. 23–26. – DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15584651>

23. **Dunaieva I.P.** Leptin as a marker of metabolic disorders in comorbid patients with arterial hypertension / I. P. Dunaieva // Ukrainian Medical Journal. – 2025. – № 5 (171). – P. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.267923>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

24. Bilovol O.M., Knyazkova I.I., Kirienko O.M., **Dunaieva I.P.** The Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Comorbid Patients // Journal of Hypertension. – 2022. – Volume 40, Issue Suppl 1. – P. e161. – DOI: 10.1097/01.hjh.0000836996.58207.42. *(Здобувачкою проведено набір пацієнтів, аналіз отриманих даних та підготовлено висновки для тез).*

25. **Dunaieva I.** Cardiotrophin-1 as a prognostic biomarker of cardiovascular complications in comorbid patients with hypertension and concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity // Scientific Collection «Interconf». – 2023. – № 163: Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference «Theory and Practice of Science: Key Aspects» (Rome, Italy, July 19–20, 2023). – P. 209–212.

26. Bilovol O., **Dunaieva I.** Parameters of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension disease with concomitant type 2 diabetes mellitus // Journal of Hypertension. – 2023. – Volume 41, e-Supplement 3. – P. e175. *(Здобувачкою проведено аналіз ехокардіографічних даних, виконано статистичну обробку та сформульовано висновки дослідження).*

27. **Bilovol O.M., Dunaieva I.P.** The function of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of renal complications in patients with comorbidities: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією (Двадцять треті Данилевські читання), Харків, 26 березня 2024 р. – Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». – С. 37–38. *(Здобувачкою здійснено відбір пацієнтів, проведено визначення рівня NGAL та виконано порівняльний аналіз із показниками функції нирок).*

28. **Dunaieva I.P.** Catestatin as a predictive marker of metabolic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus, obesity, and arterial hypertension // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією (Двадцять треті Данилевські читання), Харків, 26 березня 2024 р. – Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». – С. 51–53.

29. Bilovol O.M., **Dunaieva I.P.** Prognostic potential of natriuretic peptide in patients with comorbid arterial hypertension and metabolic diseases // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали практичної конференції з онлайн-трансляцією, м. Харків, 21–22 листопада 2024 р. – С. 18–20. *(Здобувачкою організовано відбір клінічного матеріалу, проведено визначення NT-proBNP, виконано прогнозування ризику серцево-судинних подій та написано основний текст).*

30. **Dunaieva I.P.** Impact of cardiotrophin-1 in predicting cardiovascular complications associated with metabolic diseases // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали практичної конференції з онлайн-трансляцією, м. Харків, 21–22 листопада 2024 р. – С. 20–21.

31. Дунаєва І.П., Кравчун П.П. Катестатин як прогностичний біомаркер серцево-судинних та метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з АГ // Український кардіологічний журнал. – 2024. – Том 31, Додаток 1. – С. 93–94. *(Здобувачкою проведено визначення рівня катестатину, виконано статистичний аналіз отриманих даних та сформульовано наукові висновки).*

32. Біловол О.М., Дунаєва І.П. Роль кардіотрофіну-1 в діагностиці раннього розвитку атеросклеротичних змін у коморбідних хворих // Український кардіологічний журнал. – 2024. – Том 31, Додаток 1. – С. 112–113. *(Здобувачкою здійснено клінічний відбір пацієнтів, проведено оцінку рівня кардіотрофіну-1 та його зв'язку з ранніми проявами атеросклеротичних змін).*

33. Дунаєва І.П. Role of 2-microglobulin in the development of cardiorenal syndrome in comorbid patients with arterial hypertension // Journal of Hypertension. – 2024. – Volume 42, e-Supplement 1, May. – P. e144.

34. Dunaieva I.P., Kravchun N., Kravchun P. Role neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes and obesity // Journal of Hypertension. – 2024. – Volume 42, e-Supplement 1, May. – P. e144. *(Здобувачкою проведено визначення рівня NGAL, здійснено статистичне опрацювання та підготовлено висновки для тез).*

35. Дунаєва І.П. Особливості впливу коморбідності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, ожиріння на стан кардіогемодинаміки // Proceedings of the 17th International Scientific and Practical Conference «Science and Practice: Implementation to Modern Society» (February 6-8, 2025, Manchester, United Kingdom). – Manchester: Peal Press Ltd., 2025. – No. 234. – P. 198-202. – ISBN 978-0-216-01072-7. – DOI: 10.51582/interconf.2024.234.

36. Дунаєва І.П. Вплив коморбідності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та ожиріння на показники кардіогемодинаміки // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали наук.-практ. конф. (Двадцять четверті Данилевські читання, 20–21 березня 2025 р.). – Харків: Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, 2025. – С. 83.

37. **Дунаєва І. П.** Клініко-прогностична роль маркерів серцево-судинної та ренальної дисфункції при артеріальній гіпертензії, асоційованій з ожирінням / І. П. Дунаєва // Українська школа ендокринології : матеріали наук.-практ. конф. (5–6 черв. 2025 р., м. Харків). – Харків : ДУ ІПЕП, 2025. – С. 54–55.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

38. **Dunaieva I.** Arterial hypertension and comorbid conditions: type 2 diabetes mellitus and obesity// Science and education as the basis for the modernization of the world order: Education, History, Chemistry and Pharmaceuticals, Medicine. – Monographic series «European Science». – Book 25. – 2023. – P. 121–128. – DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-014.

39. Біловол О.М., **Дунаєва І.П.** Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням», свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132558, від 03.01.2025 р. *(Здобувачкою розроблено концепцію алгоритму, виконано аналіз клінічних даних і підготовлено матеріали для реєстрації авторського права).*

40. Біловол О.М., **Дунаєва І.П.** Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування кардіоренальних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння», свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132559, від 03.01.2025 р. *(Здобувачкою запропоновано структуру алгоритму, здійснено підбір предикторів кардіоренальних ускладнень і оформлено заявку на авторське право).*

41. Біловол О.М., **Дунаєва І.П.** Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм лікування цукрового діабету 2 типу у осіб з артеріальною гіпертензією й ожирінням», свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132560. *(Здобувачкою науково обґрунтовано ключові підходи до терапії ЦД2 при коморбідності з АГ та ожирінням, проведено узагальнення клінічного матеріалу і підготовлено текст для реєстрації).*

ЗМІСТ

Анотація.....	2
Перелік умовних скорочень, позначень.....	23
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Й ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	40
1.1. Патогенетичні особливості артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.....	40
1.2. Патогенетична роль кардіотрофіну-1 в розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням	48
1.3. Вплив катестатину на перебіг артеріальної гіпертензії з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.....	54
1.4. Цистатин С, β 2-мікроглобулін, NT-proBNP, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів NGAL та їх роль у розвитку ниркових подій у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожиріння	58
1.5. Сучасні підходи до лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.....	64
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	80
2.1. Клінічна характеристика обстеженого контингенту хворих.....	80
2.2. Методи дослідження	96
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ	109
3.1. Клінічні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.....	109
3.2. Стан вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.....	113

3.3. Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з супутніми цукровим діабетом 2 типу й ожирінням.....	125
3.4. Характеристика рівня 25-гідроксिवітаміну D у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння.....	133
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АДИПОЦИТОКІНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ.....	141
4.1. Особливості показників кардіотрофіну-1 у хворих на АГ з коморбідною патологією.....	141
4.2 Особливості рівня лептину у осіб з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією.....	150
РОЗДІЛ 5. ПЛАЗМАТИЧНА АКТИВНІСТЬ БІОМАРКЕРА НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ АКТИВАЦІЇ КАТЕСТАТИНУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ.....	154
РОЗДІЛ 6. ЗМІНИ І ХАРАКТЕР ПОРУШЕНЬ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ.....	163
6.1 Особливості показників цистатину С у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння.....	164
6.2 Особливості змін β 2-мікроглобуліну у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.....	169
6.3 Особливості показників ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів NGAL у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння.....	176
6.4 Особливості показників N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP) у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння.....	182

РОЗДІЛ 7. ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ФЕНОТИПІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ.....	190
7.1. Кардіометаболічні фенотипи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та їх ключові індикатори.....	193
7.2. Аналіз потенційних факторів ризику, що впливають на рівні потенційних предикторів виявлених кардіометаболічних фенотипів.....	208
7.3 Фактори кардіометаболічного ризику поєданого перебігу артеріальної гіпертензії, ожиріння, цукрового діабету 2 проти артеріальної гіпертензії з ожирінням.....	224
7.4 Фактори кардіометаболічного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з ожирінням та артеріальною гіпертензією з цукровим діабетом 2 типу...	231
РОЗДІЛ 8. ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА ПРОГНОЗ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ФЕНОТИПІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ.....	236
8.1. Алгоритм скринінгу та комплексного динамічного спостереження за пацієнтом з артеріальною гіпертензією (з/без ожиріння, цукрового діабету 2 типу).....	265
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	273
ВИСНОВКИ.....	318
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	324
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	326
ДОДАТКИ	384
Додаток А Список наукових праць, які опубліковані за темою дисертації...	384
Додаток Б Відомості про апробацію результатів дослідження.....	392

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
арГПП-1	– агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
АТ	– артеріальний тиск
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину II
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВТС	– відносна товщина стінок
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЗХ	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
іАПФ	– інгібітори ангіотензінперетворюючого ферменту
іММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
іНЗКТГ2	– інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу
ІР	– інсулінорезистентність
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
КВР	– кардіоваскулярний ризик
КДР	– кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КРС	– кардіоренальний синдром
КРМ	– кардіоренометаболический
КРМФ	– кардіоренометаболический фенотип
КСР	– кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка

МС	– метаболічний синдром
ОЖ	– ожиріння
ПП	– праве передсердя
ПШ	– правий шлуночок
РААС	– ренін ангіотензинальдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СНС	– симпатична нервова система
СС	– серцево-судинна
СРП	– с-реактивний протеїн
ТГ	– тригліцериди
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ум. од.	– умовні одиниці
ФВ	– фракція викиду лівого шлуночка
ХС-ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС-ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС-ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХХН	– хронічна хвороба нирок
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат
ЦД2	– цукровий діабет 2 типу
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
25-ОН-D	– 25-гідроксивітамін D
ADA	– Американська діабетична асоціація
β 2-M	– бета-2 мікроглобулін
CST	– катестатин
СТФ-1	– кардіотрофін-1
Cr	– креатинін

Cys C	– цистатин С
EASD	– Європейська асоціація з вивчення діабету
ESC	– Європейське товариство кардіологів
ESH	– Європейське товариство з артеріальної гіпертензії
IDF	– Міжнародна федерація діабету
IVRT	– час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка
ISH	– міжнародне товариство з вивчення артеріальної гіпертензії
HbA1c	– глікозильований гемоглобін
HOMA-IR	– індекс інсулінорезистентності
NGAL	– ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів
NT-proBNP	– N-кінцевий пропептид натрійдиуретичного гормону
VA	– швидкість пізнього діастолічного наповнення
VE	– швидкість раннього діастолічного наповнення

ВСТУП

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найважливішим фактором ризику основних серцево-судинних (СС) захворювань і залишається однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем в Україні та у світі в цілому [1, 2, 70, 272, 336].

Цукровий діабет (ЦД), кількість хворих на який в світі складає близько 540 млн., визнаний експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я неінфекційною епідемією XXI сторіччя, сприяє більш ранньому розвитку і ускладнює перебіг атеросклерозу, збільшує ризик виникнення АГ, серцевої недостатності (СН), коронарних подій, мозкового інсульту, захворюваність периферичних судин [38, 53, 65, 66].

Ожиріння (ОЖ) та пов'язані з ним серцево-судинні (СС), метаболічні та ниркові порушення швидко стали основною загрозою для світового здоров'я [7]. Збільшення маси тіла, особливо за рахунок вісцерального ОЖ, пов'язано з ризиком розвитку первинної (есенціальної) АГ у 65-75% випадках [51]. ОЖ у всьому світі майже подвоїлося з 1980 року, і за поточними оцінками понад 1,4 мільярда дорослих мають надлишкову вагу або ОЖ [62]. У США понад 65% дорослих мають надлишкову вагу, а 36% страждають ОЖ з індексом маси тіла (ІМТ), що перевищує 30 кг/м² [70, 77]. Серед працездатного населення України ОЖ має місце майже в 30% випадків, а надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець [41].

Поєднання АГ і ЦД2 заслуговує на особливу увагу, оскільки обидва захворювання значно збільшують ризик розвитку не тільки мікро- та макро-судинних уражень, а й сприяють збільшенню СС смертності. Доведеним фактом є те, що у пацієнтів з ізольованою АГ та ЦД2 характерними є більш тяжкі порушення ендотеліальної функції. Наявність великої кількості хворих на АГ у сполученні з ЦД2 потребує вивчення нових патогенетичних ланок у розвитку коморбідності [25, 37, 39].

Ймовірність розвитку фатальних СС подій в найближчі 10 років у пацієнтів із ЦД2 у поєднанні з АГ за відсутності визнаних чинників ризику, таких як паління, гіперліпідемія, вік, складає 5-10%, що є високим ризиком. При наявності у пацієнта визнаних чинників ризику, діабетичних ускладнень, в першу чергу, діабетичної нефропатії, ризик зростає на 10%, а поєднання ЦД із АГ підвищує виникнення важких СС катастроф до 30%, що представляє найвищий СС ризик в популяції [35, 56, 61].

Актуальність проблеми коморбідності АГ, ЦД2 та ОЖ для сучасної медицини обумовлена їх зростаючою розповсюдженістю та несприятливим прогнозом щодо ураження органів-мішеней, а саме, серця та нирок. Виходячи з факту, що 65 % всіх смертей в Україні спричинені захворюваннями СС системи, найвищу питому вагу серед яких займає саме АГ, безумовно, вона заслуговує особливо пильної уваги вчених та лікарів [27, 58, 59].

Кардіоренометаболичні (КРМ) захворювання, які включають СС патологію, хронічну хворобу нирок (ХХН) та метаболічні порушення (насамперед ЦД2 та ОЖ), на сьогоднішній день є одними з найпоширеніших причин інвалідизації, зниження якості життя та передчасної смертності у світі [23, 32, 33, 34, 50].

У межах концепції КРМ континууму патологічні процеси, що починаються з метаболічної дисфункції, спричиняють прогресивне ураження серця, судин та нирок. У цьому контексті особливе значення набуває вивчення ранніх предиктивних і прогностичних біомаркерів, які можуть сигналізувати про ризик розвитку КРМ подій ще до появи клінічної симптоматики.

Традиційні шкали стратифікації ризику, такі як SCORE або Framingham, хоча й мають широке застосування, не завжди враховують індивідуальні особливості пацієнта, субклінічні зміни, а також міжорганні взаємозв'язки. У цьому контексті мультисистемні біомаркери, зокрема катестатин (CST), кардіотрофін-1 (CTF-1), N-кінцевий пропептид натрійуретичного пептиду В-типу (NT-proBNP), цистатин С (Cys C), ліпокалін, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), β 2-мікроглобулін (β 2-M), лептин, 25-гідроксивітамін D

25(OH)D тощо, відкривають нові можливості для раннього виявлення ризику, оцінки ступеня ураження органів-мішеней, прогнозування перебігу захворювань та моніторингу ефективності лікування [78, 95, 105, 171].

Серед таких перспективних мультисистемних біомаркерів варто виділити CST — ендогенний пептид, що утворюється при протеолітичному розщепленні хромограніну А та чинить вазодилатуючі, антигіпертензивні, антиадипогенні та протизапальні ефекти. Він діє як інгібітор вивільнення катехоламінів через блокування нікотинових холінорецепторів, знижуючи симпатичну активність та сприяючи покращенню чутливості до лептину. Низькі рівні CST пов'язані з ОЖ, інсулінорезистентністю (ІР) та дисліпідемією [42, 43, 73].

Тісно пов'язаний із процесами регуляції метаболізму та серцево-судинного гомеостазу STF-1 — цитокін родини інтерлейкіну-6, що чинить протизапальні та кардіопротекторні ефекти, знижує ІР і захищає кардіоміоцити від апоптозу. Його експресія у жировій тканині, серці, печінці, нирках та скелетних м'язах свідчить про системний вплив, а дефіцит асоціюється з ОЖ і метаболічними порушеннями [3, 31, 173].

Маркером, який відображає перевантаження серця та ступінь його дисфункції, є NT-proBNP. Він утворюється під час секреції BNP кардіоміоцитами у відповідь на розтяг стінок серця, а його підвищення корелює з гіпертрофією міокарда, дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) та високим ризиком несприятливих СС подій [48, 90, 97].

Для оцінки функції нирок особливе значення має Cys C — низькомолекулярний білок, що є чутливим індикатором зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Він дозволяє діагностувати початкові стадії ХХН, навіть коли рівень креатиніну ще в межах норми, та асоціюється з підвищеним ризиком СС ускладнень [29, 68, 100].

Ще одним індикатором раннього ураження нефронів є NGAL. Його концентрація швидко зростає при гострому ушкодженні нирок, відображає

тубулярний стрес та може прогнозувати прогресування нефропатії у пацієнтів із СС захворюваннями [96, 192].

Не менш важливим маркером тубулоінтерстиціальних змін є β 2-M — низькомолекулярний компонент мембран HLA-I, рівень якого підвищується при порушенні тубулярної реабсорбції та активації імунної системи. Його визначення використовується для прогнозу прогресування ниркової недостатності [249, 354].

Серед адипокінів особливу увагу привертає лептин — гормон жирової тканини, що регулює апетит, енергетичний баланс та масу тіла. При ОЖ часто розвивається лептинорезистентність, яка зумовлює збереження надлишкової маси тіла та сприяє розвитку ІР, гіпертензії й атеросклерозу [254, 260].

Додатково, 25(OH)D — основна циркулююча форма вітаміну D — відображає його забезпеченість в організмі. Дефіцит цього метаболіту асоціюється з підвищеним ризиком СС, метаболічних та аутоімунних захворювань, а також з прогресуванням АГ, ЦД2 та ОЖ [253, 284, 313].

З розвитком високочутливих аналітичних методів, молекулярної діагностики та системної біології стало можливе все ширше впроваджувати ці біомаркери у клінічну практику, що сприятиме реалізації концепції персоналізованої медицини, підвищенню стратифікації ризику, якості динамічного моніторингу ефективності лікування та формувати персоналізовані підходи до ведення пацієнтів, що є пріоритетом охорони здоров'я в усьому світі [95, 101].

Світові медичні дослідження демонструють невизначеність у питаннях оптимальних діагностичних та терапевтичних підходів у хворих на АГ із супутнім ЦД2 та ОЖ. Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні патогенезу цих захворювань, залишаються відкритими ключові аспекти, пов'язані з раннім виявленням субклінічних уражень органів-мішеней, визначенням індивідуального ризику та вибором найбільш ефективних стратегій лікування. У цьому контексті особливу наукову й практичну значущість має пошук нових маркерів

нейрогуморальної активації та системного запалення, здатних відобразити початкові зміни у СС системі, нирковій функції та метаболізмі [37].

Крім того, досі недостатньо вивчено, якою мірою КРМ зміни у пацієнтів з АГ беруть участь у реалізації клінічної маніфестації та прогресування ЦД2 та ОЖ, які патогенетичні тригери зумовлюють формування специфічних КРМФ і як ці фенотипи впливають на прогноз [33, 40, 45, 46, 365]. Виявлення таких фенотипів має принципове значення для розвитку персоналізованої медицини, оскільки дозволяє враховувати індивідуальні особливості перебігу захворювання, чутливість до певних терапевтичних втручань та потенційні шляхи запобігання ускладненням. Саме тому дослідження прогностичних і предиктивних біомаркерів, що можуть слугувати ранніми предикторами ризику несприятливих КРМ подій, набуває особливої актуальності та є ключовим етапом у формуванні сучасних підходів до ведення таких пацієнтів.

Таким чином, вивчення ранніх предиктивних і прогностичних біомаркерів у контексті розвитку КРМ подій є своєчасним і обґрунтованим напрямом досліджень, який має суттєве теоретичне, клінічне та соціальне значення. Це відкриває перспективи для поліпшення первинної та вторинної профілактики, стратифікації ризику та індивідуалізації лікування пацієнтів із високим КРМ ризиком.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України «Розробка методів ранньої діагностики і медикаментозної профілактики фіброзуючих процесів у хворих на поєднану патологію (гіпертонічна хвороба та цукровий діабет 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки та функції нирок» (№ держреєстрації 0120U102062) «Визначити особливості імунітокінового дисбалансу у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу та кардіоваскулярними і ренальними ускладненнями» (№ держреєстрації 0123U101711). Здобувачка провела патентно-інформаційний

пошук, здійснила аналітичний огляд наукових джерел, добір тематичних пацієнтів, оцінку їх клінічного стану, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів дослідження, формування статистичної бази даних, підготовку наукових публікацій, а також забезпечила впровадження результатів дослідження в освітній процес закладів вищої медичної освіти та практичну роботу установ системи охорони здоров'я України.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є підвищення якості діагностики, ефективності лікування та прогнозування кардіоренометаболических змін у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ожирінням на підставі вивчення клінічних особливостей захворювань, характеру порушення канальцевої (β 2-мікроглобуліну, ліпокаліну асоційованого з желатиназою нейтрофілів NGAL), клубочкової (креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, цистатину С) функцій нирок, ролі гормонів жирової тканини (кардіотрофіну-1, лептину), біомаркеру нейрогуморальної активації катестатину, біомаркеру серцевої недостатності N-кінцевого пропептиду натрійдиуретичного гормону NT-proBNP, 25-гідроксивітаміну D, ліпідного, вуглеводного профілів та розробка діагностично-прогностично-лікувального алгоритму супровіду.

Для реалізації поставленої мети вирішувалися такі завдання:

1. Дослідити та проаналізувати клініко-антропометричні та метаболічні особливості у хворих на АГ з супутнім ЦД2 й ОЖ.
2. Оцінити рівень активності гормонів жирової тканини (СТФ-1, лептин), біомаркеру нейрогуморальної активації - CST та рівня 25(OH)D та співставити їх з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на АГ та ЦД2 й ОЖ.
3. Вивчити характер порушення канальцевої (β 2-M, NGAL), клубочкової (креатинін, ШКФ, Cys C) функцій нирок при АГ у поєднанні з ЦД2 й ОЖ.
4. Дослідити та встановити діагностичну цінність NT-proBNP для раннього виявлення уражень серця при кардіоренометаболических порушеннях у пацієнтів АГ за наявності ЦД2 та/ або ОЖ.

5. Оцінити характер змін показників геометрії та функціонального стану міокарда у хворих з АГ та супутнім ЦД2 й ОЖ.

6. Проаналізувати вплив метаболічних, кардіальних та ренальних факторів на зміни молекул: CST, CTF-1, NT-proBNP, NGAL для стратифікації кардіоренометаболічних фенотипів.

7. Визначити сукупність факторів, що зумовлюють ризик розвитку кардіоренометаболічного фенотипу у пацієнтів з АГ, ЦД2 та/ або ОЖ і впливають на рівень кардіоренометаболічного ризику.

8. Оцінити вплив комплексного лікування за результатами динамічного спостереження хворих на АГ та ЦД2 та ОЖ.

9. Визначити вплив прогностично значущих біомаркерів на сприятливий перебіг кардіоренометаболічних фенотипів.

Об'єкт дослідження – артеріальна гіпертензія із супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням.

Предмет дослідження – показники вуглеводного та ліпідного обмінів; тип ремоделювання серця; систолічна та діастолічна функції лівого шлуночка; гормони жирової тканини (CTF-1, лептин), маркер нейрогуморальної активації (CST); каналцева (β_2 -М, NGAL), клубочкова (креатинін, ШКФ, Cys C) функцій нирок функції нирок, біомаркер серцевої недостатності NT-proBNP, 25-(ОН) та їх вплив на ефективність використання комплексної терапії.

Методи дослідження: суб'єктивні (збір скарг, визначення анамнезу захворювання та життя пацієнта) та об'єктивні методи (огляд, пальпація, аускультация, вимірювання АТ). Клініко-лабораторне дослідження – визначення наступних показників: біохімічні (β_2 -М крові, сечовина, креатинін з наступним розрахунком ШКФ за cys c та креатиніном, ліпідний профіль, аналіз крові на HbA1c); імуноферментні (CTF-1, лептин, CST, інсулін, 25(ОН)D, NT-proBNP, NGAL, Cys C); інструментальні (проведення ехокардіографічного дослідження з доплером); статистична обробка та оцінка отриманих результатів (виконано за допомогою пакету статистичних програм Statistica, 12 (Stat Soft Inc, США),

Microsoft office Excel 2013, для перевірки рівності дисперсій використовувався аналіз варіації (ANOVA), а для порівняння середніх значень між групами, враховуючи однорідність дисперсій — t-тест Стьюдента, для визначення взаємозв'язків між досліджуваними показниками був проведений мультифакторний регресійний аналіз. Результати регресії представлені у таблиці, що включає стандартизовані (β^*) коефіцієнти регресії та стандартну похибку (SE) та р-значення для кожного предиктора, було проведено ANOVA для перевірки значущості моделі в цілому).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено концепцію підвищення якості діагностики, ефективності лікування та прогнозування кардіоренометаболічних змін у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ на підставі аналізу клінічних особливостей захворювань, характеру порушення каналцевої (β 2-M, NGAL), клубочкової (креатинін, ШКФ, Cys C) функцій нирок, ролі гормонів жирової тканини (CTF-1, лептин), біомаркеру нейрогуморальної активації CST, біомаркеру СН NT-proBNP, 25-(OH)D, ліпідного, вуглеводного профілів, визначені предиктори формування КРМФ та прогностично значущі біомаркери їх сприятливого перебігу.

Застосування комплексного системного підходу дало змогу встановити особливості порушень функції нирок на рівні каналцевого (β 2-M, NGAL) та клубочкового (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації, Cys C) апаратів. Вивчено роль гормонів жирової тканини (CTF-1, лептин), нейрогуморального біомаркера CST, а також біомаркеру СН NT-proBNP і 25(OH)D — у формуванні КРМ фенотипів у зазначеної когорти хворих.

Проведено порівняльний аналіз змін вуглеводного, ліпідного обміну та кардіогемодинамічних параметрів у пацієнтів із різними варіантами поєднання АГ, ЦД2 та ОЖ. Встановлено клінічно значущі різноманітні впливи маркерів нейрогуморальної активації, функціонального стану нирок, метаболічних порушень та структурно-функціональних змін серця на прогноз перебігу АГ, ЦД2 та ОЖ. Засвідчено метаболічні, кардіальні та ренальні фактори, які передбачають

зміни у концентраціях CST, CTF-1, NT-proBNP та NGAL та свідчать про розвиток синдрому метаболічної дезадаптації у всіх обстежених групах хворих.

Доведено доцільність використання інтегральної оцінки показників CST, CTF-1, NT-proBNP, 25(OH)D та інших маркерів для прогнозування ризику КРМ порушень у пацієнтів з коморбідною патологією.

Науково обґрунтовано призначення комплексних терапевтичних схем з урахуванням гормонально-метаболічного статусу та характеру ремоделювання серця. Проведено оцінку ефективності фармакотерапії, що дозволило сформулювати концепцію прогнозування сприятливого перебігу АГ у пацієнтів із ЦД2 та ОЖ.

Розширено наукові дані стосовно особливостей формування КРМФ та впливу комплексної медикаментозної терапії на їх перебіг і прогноз у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ, який засвідчив зниження ризику несприятливого прогнозу завдяки включенню до традиційної базисної терапії ліраглутиду та дапагліфлозину на ключові біомаркери, які задіяні в серцево-нирковій взаємовідносині та визначають метаболічний дисбаланс.

Розроблені нові діагностично-лікувальні стратегії, орієнтовані на індивідуалізацію підходів до ведення хворих із коморбідним перебігом АГ, ЦД2 та ОЖ, які впроваджені в навчальний процес та практичну діяльність закладів охорони здоров'я України.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження розширюють сучасні діагностичні можливості кардіоренометаболічних порушень у хворих АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ.

В клінічну практику запропоновано та впроваджено «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування кардіоренальних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння», «Науково-дослідний алгоритм лікування цукрового діабету 2 типу у осіб з артеріальною гіпертензією й ожирінням», «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням»

(відповідно, авторські свідоцтва на науковий твір № 132559, № 132560 та № 132558).

Базуючись на вивченні впливу комплексної медикаментозної терапії на прогнозування перебігу КРМФ у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ, розроблено і впроваджено в клінічну практику алгоритми оптимізації лікування таких пацієнтів, що дозволяє зберегти працездатність хворих, підвищити якість життя за рахунок діагностичних, терапевтичних стратегій, відстрочити інвалідизацію, що призводить до значного зменшення затрат суспільства на лікування та реабілітацію хворих на АГ у поєднанні з ЦД2 і ОЖ.

Завдяки підвищенню економічної ефективності діагностики та удосконалення тактики лікування очікується скорочення тривалості перебування у стаціонарі хворих на АГ та ЦД2 та ОЖ, зменшення частоти повторної госпіталізації, що призведе до скорочення фінансових витрат і підвищення продуктивності праці лікарів терапевтичного, кардіологічного та ендокринологічного профілів та лікарів загальної практики – сімейної медицини.

Результати дослідження впроваджені в практику і використовуються в Військово-медичному клінічному центрі Північного регіону, клініці та консультативній поліклініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», клініці ДУ «Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня (м. Харків), клініці ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (м. Львів), КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр» (м. Івано-Франківськ), КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної Ради» (м. Івано-Франківськ), Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету (м. Харків), КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради» (м. Полтава), ПП «Лорітом» (м. Харків)

Теоретичні положення і практичні рекомендації використовуються в лекційному курсі, на семінарських та практичних заняттях зі здобувачами вищої освіти медичних факультетів, лікарями-інтернами, курсантами на кафедрі ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі ендокринології та дитячої ендокринології, кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Авторкою самостійно обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження. Особисто розроблено дизайн дослідження з урахуванням сучасних вимог до стратифікації ризиків і персоналізації лікування у хворих з АГ у поєднанні з ЦД2 та ОЖ. Здобувачкою самостійно здійснено набір пацієнтів, клінічне обстеження, оформлення первинної документації, створення бази даних. Проведено контроль за виконанням лабораторних, інструментальних та імунологічних досліджень. Самостійно виконано аналіз маркерів порушення функції нирок (β 2-M, NGAL, Cys C), гормонів жирової тканини (СТФ-1, лептин), маркера нейрогуморальної активації CST, СН (NT-proBNP), рівня 25(OH)D, а також вуглеводного, ліпідного обмінів та показників кардіогемодинаміки. На підставі результатів дослідження здобувачкою вперше виявлено клініко-лабораторні предиктори формування несприятливих КРМФ у пацієнтів із поєднаною патологією АГ, ЦД2 та ОЖ. Проведено класифікацію виявлених фенотипів, встановлено міжсистемні зв'язки між функціональним станом нирок, нейрогуморальною активацією, запаленням, структурними змінами серця та метаболічними порушеннями. Самостійно проведено оцінку ефективності призначеної фармакотерапії у різних клінічних підгрупах, виявлено біомаркери, асоційовані з покращенням прогнозу, та сформовано концепцію стратифікації пацієнтів за фенотипами з подальшою індивідуалізацією лікувальної тактики. Виконано статистичну обробку результатів, сформовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

Участь здобувачки у написанні наукових статей, апробації результатів на конференціях є домінантною. У роботі використано результати, отримані особисто здобувачем. У спільних наукових публікаціях не використано ідей чи результатів інших авторів, права співавторів не порушено, конфлікти інтересів відсутні. Здобувачка представила основні результати дисертації на науково-практичних конференціях, забезпечила впровадження дослідження в практику охорони здоров'я та освітній процес закладів медичної освіти України.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах: Вибрані питання лікування цукрового діабету та захворювань щитоподібної залози в рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум», (Харків, 30.09.2021); Стратегії профілактики та лікування ендокринних захворювань та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє в рамках «Український ендокринологічний практикум», (Харків, 16.12.2021); 1st International Scientific and Practical Conference «Global Approach to scientific research», (Salvador, Brazil, 16–18.08.2021); 2nd International Scientific and Practical Conference «Scientific Trends and Trends in the Context of Globalization», (Umea, Sweden, 19–20.09.2021); 1st International Scientific and Practical Conference «Scientific goals and purposes in XXI century», (Seattle, USA, 7–8.10.2021); Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань, (Харків, 3.02.2022); Фестиваль молодіжної науки «Медицина третього тисячоліття», (Харків, 25.01.2022); 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, (Athens, Greece, 17–20.06.2022); Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці, (Харків, 11.11.2022); Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (21-ші Данилевські читання), (Харків, 29.09.2022); Ендокринна патологія у віковому аспекті (присвячена 95-річчю клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»), (Харків, 1–2.12.2022); 12th International scientific and practical

conference «Modern research in world science», (Lviv, Ukraine, 26–28.02.2023); Українська школа ендокринології, (Харків, 8–9.06.2023); 32nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on «Hypertension and Cardiovascular Protection», (Milan, Italy, 26–28.06.2023); Український ендокринологічний практикум: Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань, (Харків, 19.10.2023); Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педагогіки вищої медичної освіти», (Харків, 21.03.2023); 13th International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in the Context of Social Crises», (Tokyo, Japan, 26–28.02.2023); 4th International Scientific and Practical Conference «Innovations and prospects in modern science», (Stockholm, Sweden, 10–12.04.2023); VIII International Scientific and Practical Conference «Theory and practice of science: key aspects», (Rome, Italy, 19–20.07.2023); Ендокринна патологія: діагностика, терапія, профілактика ускладнень, (Харків, 22.02.2024); Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять треті Данилевські читання), (Харків, 21–22.03.2024); Ендокринна патологія у віковому аспекті (онлайн), (Харків, 21–22.11.2024); XXV Національний конгрес кардіологів України, (Київ, 24–27.09.2024); XVII International Scientific and Practical Conference «Science and practice: implementation to modern society», (Manchester, United Kingdom, 6–8.02.2025); Український ендокринологічний практикум: Ендокринна патологія: діагностика, терапія, профілактика ускладнень, (Харків, 20.02.2025); Клінічна імунологія та алергологія в умовах війни: нові вимоги та досягнення, (Харків, 6–8.03.2025); Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Двадцять четверті Данилевські читання), (Харків, 21-22.03.25); Українська школа ендокринології (Харків, 5-6.06.25).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 49 наукових праць, зокрема 23 статті (16 – одноосібно) у наукових виданнях, рекомендованих для публікації результатів досліджень (21 стаття у фахових виданнях, що узгоджено та рекомендовано МОН України, з них 12 статей входять до

наукометричної бази («Scopus» та «Web of Science»), 2 статті в журналах іноземних держав, 1 з яких входять до наукометричних баз «Scopus» або «Web of Science», 1 розділ в міжнародній колективній монографії, 3 авторських свідоцтва на літературні твори, 16 публікацій у матеріалах і збірниках тез вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів, симпозіумів. Отримано 3 авторських свідоцтва літературні твори наукового характеру (відповідно, авторські свідоцтва на науковий твір № 132559, № 132560 та № 132558).

Структура та обсяг дисертації. Робота містить 394 сторінки комп'ютерного тексту. Структура дисертації включає анотацію, список публікацій автора, вступу, 9 розділів – розділу, де викладено результати огляду літератури, розділу, у якому описано клінічну характеристику обстежених пацієнтів і методи дослідження, 7 розділів власних досліджень, розділу з аналізом й узагальненням отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, додатків. Основний текст дисертації становить 325 сторінок, 10 сторінок додатки. Список використаних джерел (з 404 посиланнями, з них 62 кирилицею і 342 латинцею), що викладено на 57 сторінках. Дисертація також містить 59 таблиць і 62 рисунки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ Й ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1 Патогенетичні особливості артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

На теперішній час коморбідна патологія є однією з основних проблем сучасної медицини. Так коморбідність АГ, ЦД2, ОЖ призводить до раннього розвитку атеросклеротичних уражень коронарних і церебральних судин, що в свою чергу, значно прискорює виникнення ІХС, судинних катастроф, а саме, інфаркту міокарда, інсульту [108, 275, 348, 350].

АГ, ЦД2 і ОЖ являються одними з найпоширених хвороб у світі, причому темпи їх зростання носять пандемічний характер. Сполучення вищезазначених патологічних станів є прогностично несприятливими факторами, що визначають значно високий СС ризик і призводять до розвитку ІХС, дисфункції міокарда, серцевої недостатності (СН) та інших [70, 119].

Зазначене сполучення захворювань є основним ризиком – чинником підвищеної інвалідизації, кардіоваскулярної смертності, а також провідною причиною значних медичних, соціальних й економічних проблем в усьому світі [158].

У дослідженні Lastra та співавт. (2014) підкреслено, що поєднання АГ з ЦД2 сприяє більш швидкому розвитку структурних змін СС системи, включаючи гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) [241]. Lehrke і Marx (2017) відзначають, що саме ЦД2 є важливим чинником формування серцевої дисфункції та серцевої недостатності, що додатково погіршує прогноз у таких пацієнтів [245]. Водночас, рекомендації Європейського товариства гіпертензії (2023) акцентують

на необхідності комплексної оцінки СС ризику, яка повинна включати сучасні функціональні методи визначення уражень серця, судин та нирок [275].

На підставі численних досліджень, починаючи з робіт Reaven G. (1988), була сформована концепція «синдрому X», або метаболічного синдрому (МС). Її ключовим патогенетичним механізмом вважається ІР, що зумовлює розвиток компенсаторної гіперінсулінемії. Це, у свою чергу, створює умови для виникнення порушення толерантності до глюкози, формування ЦД2, АГ та дисліпідемії, яка проявляється насамперед зниженням рівня ХС-ЛПВЩ та підвищенням концентрації ТГ. Як зазначають McCracken та співавт. (2018) [280], саме сукупність цих метаболічних порушень лежить в основі підвищеного СС ризику у пацієнтів із МС.

Незважаючи на різні назви, віднесення нових компонентів до МС, погляд на суть МС залишається таким: в основі його лежить ІР – фундаментальний патогенетичний фактор, який визначає сполучення різних його складових [36].

Сучасними дослідженнями переконливо доведено, що причиною ІР є зменшення кількості рецепторів до інсуліну та зміна активності білків-переносників глюкози, зміна активності цАМФ, збільшення рівня контрінсулярних гормонів. На теперішній час виділяють наступні основні, взаємопов'язані компоненти МС: ІР; гіперінсулінемія; вісцеральне або загальне ОЖ; дисліпідемія: підвищення рівня ТГ, зниження ЛПВЩ, збільшення часток ЛПНЩ; порушення функції адипоцитів; порушення толерантності до глюкози або ЦД2; неалкогольна жирова хвороба печінки; первинна АГ; порушення функції ендотелію; порушення функції нирок: наявність мікро- та макроальбумінурії; синдром полікістозних яєчників; наявність запалення, підвищення в першу чергу рівня СРП; гіперкоагуляція: підвищення рівня фібриногену та інгібітора активатора плазміногену (РАІ-1); порушення пуринового обміну; наявність атеросклерозу, що призводить до підвищення серцево-судинної захворюваності і смертності [36, 180, 214].

Проблема МС і сьогодні залишається актуальною. З'являється все більше як вітчизняних, так і зарубіжних досліджень, присвячених вивченню нових компонентів цього синдрому, шляхів впливу на його патогенетичні механізми, а також різних підходів до його діагностики та профілактики. Зокрема, Koren та Taveras (2018) [232] продемонстрували значущість порушень сну в розвитку ОЖ, ІР та МС, що розширює уявлення про його багатфакторну природу.

Наразі практично неможливо здійснювати вплив на одне захворювання ізольовано, адже досить часто у більшості хворих виявляється ще 1-2 захворювання, які потребують профілактичного лікування, або корекції немедикаментозними засобами.

У контексті сьогодення актуальним є більш сучасне поняття «кардіо-рено-метаболічний синдром», розповсюдженість якого збільшується з кожним роком і це стосується пов'язаних з ним коморбідних захворювань.

Більшість хворих з АГ вже на стадії діагностики цієї патології мають як мінімум одне супутнє захворювання. Однак безумовно особливе значення у таких пацієнтів має серцево-судинна коморбідність.

Коморбідність АГ, ЦД2 та ОЖ являють собою дуже серйозну сучасну медичну проблему, оскільки в сукупності вони є найпоширенішими провідними факторами серцево-судинних захворювань. Слід підкреслити, що вказані захворювання мають спільні патогенетичні ланки, що визначає тристоронній зв'язок цих патологічних станів: з одного боку АГ є фактором ризику розвитку ЦД2 на тлі ОЖ, з іншого — ЦД2 може сприяти формуванню та прогресуванню АГ за наявності надлишкової маси тіла. Як зазначають Jia та Sowers (2021), саме взаємопов'язаність механізмів ІР, ендотеліальної дисфункції та хронічного запалення пояснює таку тісну асоціацію цих захворювань [212].

За сучасними уявленнями, АГ характеризується наявністю різних ланок патогенетичних механізмів, серед яких важливу роль відіграє генетична схильність, що визначає особливості перебігу та прогресування захворювання. Так, Pavlou та співавт. (2018) вказують на ключову роль поєднання АГ із ЦД2 у

формуванні СС ускладнень [309], тоді як інші автори підкреслюють значення генетичного поліморфізму у розвитку АГ, ЦД2 та їх коморбідності, що зумовлює залучення нейрогенного, ниркового та ендокринного механізмів у патогенезі [350].

Водночас, одним з ключових патогенетичних механізмів артеріальної гіпертензії є гіперактивація симпатичної нервової системи (СНС), яка зумовлює підвищення секреції та вивільнення катехоламінів. Це призводить до змін з боку СС системи, зокрема до збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення серцевого викиду та зростання периферичного судинного опору. Як зазначають Hengel та співавт. (2022), надмірна активність СНС є одним із провідних чинників прогресування гіпертонічної хвороби [193]. Подібної думки дотримується й Tousoulis (2020), який підкреслює важливу роль нейрогуморальних механізмів у формуванні й підтриманні підвищеного АТ [366].

Підвищення активації СНС, з іншого боку, асоціюється з імунними механізмами, які відіграють провідну роль у патогенезі АГ: активація макрофагів та імунокомпетентних клітин сприяє розвитку прозапальних станів. Одночасно гіперактивація СНС обумовлює формування ІР, що, у свою чергу, призводить до виникнення ЦД2, тоді як ІР сприяє прогресуванню ОЖ та підвищенню АТ. Як показано в метааналізі Abuissa та співавт. (2005), активація нейрогуморальних механізмів та метаболічних порушень є взаємопов'язаними ланками формування кардіометаболічних розладів [63].

Стосовно ниркового механізму виникнення і прогресування АГ, слід зазначити, що він обумовлений нездатністю нирок вивільняти натрій при його надмірному надходженні до організму та гормональну складову, що включає гіперактивацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), та судинну складову, до якої належить ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес.

Саме наявність ІР та ОЖ, що обумовлюють розвиток прозапальних станів, які, у подальшому сприяють гіперактивації СНС, таким чином, має місце так зване «порочне коло».

Надмірна активація СНС та РААС, ІР, запалення, порушення імунної реактивності, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та затримка натрію в організмі розглядаються як спільні патогенетичні механізми, що зумовлюють розвиток АГ, ЦД2 та ОЖ. Так, Fіx та співавт. (2014) [172] підкреслюють роль коморбідних станів у погіршенні перебігу АГ, а Halasz та співавт. (2023) [187] акцентують на значенні поєднання АГ із метаболічними порушеннями при прогресуванні СС ускладнень. У свою чергу, Jordan та співавт. (2018) [215] зазначають, що хронічна активація нейрогуморальних механізмів та ендотеліальної дисфункції є ключовими ланками патогенезу гіпертонічної хвороби.

Важливо підкреслити, що більше ніж половина осіб із ЦД2 тривалий час не знають про своє захворювання і тому мають підвищений ризик розвитку важких ускладнень та станів, пов'язаних із ЦД. За відсутності своєчасного виявлення захворювання, призначення сучасного лікування, подальший перебіг ЦД, пов'язаний з розвитком потенційно небезпечних для життя ускладнень – ХХН, кардіоваскулярними захворюваннями, сліпотою, необхідністю ампутацій нижніх кінцівок. І, таким чином, для переважної кількості пацієнтів характерна наявність множинної коморбідної патології [316, 327].

Сучасний спосіб життя, пов'язаний з повтомасштабним вторгненням супроводжується високим рівнем хронічного психічного стресу, дуже часто пов'язаний з комплексом психічних порушень та опосередковано призводить до розвитку коморбідної патології АГ, ЦД2 та ОЖ [37, 157].

Важливим аспектом у розвитку коморбідної патології є роль антропометричних показників і складу тіла. За даними Колеснікової О.В. та співавт. (2023) [32], ці параметри можуть виступати індикаторами темпу старіння та рівня коморбідності у пацієнтів із кардіометаболічними захворюваннями. Додатково, результати іншого дослідження Колеснікової О.В. та співавт. (2022) [33] підтвердили, що поєднання кардіометаболічної патології чинить вагомий

вплив на темпи старіння в різних вікових групах, що підкреслює значення комплексної оцінки стану пацієнтів.

Гіперінсулінемія стимулює активність РААС та підвищує екскрецію реніну, збільшуючи периферичний судинний опір, за рахунок чого призводить до підвищення АТ. З іншого боку, АТ II знижує чутливість скелетних м'язів до інсуліну, впливаючи на внутрішньоклітинний сигнальний шлях інсуліну та опосередковане інсуліном поглинання глюкози. АТ II також сприяє порушенню передачі інсулінового сигналу через утворення активних форм кисню (АФК), що обумовлює розвиток метазапалення. Блокада рецепторів АТ II сприяє підвищенню секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози та підвищує толерантність до глюкози, що пов'язано зі зниженою активацією рецепторів ангіотензину 1 типу підшлункової залози та посиленням сигналізації глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Крім того, блокування рецепторів АТ II сприяє підвищенню чутливості до інсуліну за рахунок зменшення внутрішньоклітинного перевантаження Ca^{2+} і накопичення ліпідів шляхом нормалізації надходження Ca^{2+} у клітини, що опосередковано впливом на кальцієві SOC-канали, сприяючи стимулюванню інсуліном мембранної локалізації АКТ, яка є однією з ключових молекул у сигналізації інсуліну, та посилення її фосфорилування, що, таким чином, пом'якшує порушення сигналізації інсуліну. Блокатори рецепторів АТ II (БРА) також сприяють підвищенню чутливості до інсуліну за рахунок пригнічення стресу ендоплазматичного ретикулуму шляхом активації сигнального шляху протеїнкінази, що активується АМР (АМРК) [91, 315, 318].

Гіперінсулінемія стимулює синтез ліпідів у жировій тканині та гальмує їх мобілізацію, що сприяє прогресуванню ОЖ. Важливо підкреслити, що ожиріння є потужним фактором, який поєднує ІР та підвищений АТ, оскільки саме воно виступає значимим чинником ризику як АГ, так і ЦД2. Як показали результати метааналізу Abuissa та співавт. (2005) [63], застосування інгібіторів АПФ та БРА у пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком дозволяє суттєво знизити

ймовірність розвитку ЦД2, що додатково підтверджує ключову роль нейрогуморальних механізмів у патогенезі цих порушень. Дослідження Garg та Gupta (2023) [178] підкреслюють, що ОЖ та ІР тісно асоціюються з активацією запальних і оксидативних механізмів, тоді як Yaribeuygi та співавт. (2021) [387] наголошують на ролі ОЖ як центральної ланки, що інтегрує метаболічні та СС порушення.

ІР також обумовлює підвищення реабсорбції натрію в проксимальних ниркових каналцях за рахунок активації натрій-калієвої аденозинтрифосфатази, що сприяє затримці натрію та води в організмі і, відповідно, призводить до підвищення АТ. Як показали результати досліджень, ІР асоціюється не лише з гемодинамічними порушеннями, а й з ремоделюванням судинної стінки та збільшенням жорсткості артерій, що додатково посилює ризик формування АГ [194]. У великому когортному дослідженні встановлено, що різні сурогатні маркери ІР тісно корелюють із ризиком СС подій та загальною смертністю, що підкреслює вагому роль ІР як системного фактора ризику [199]. Крім того, інсулін стимулює абсорбцію натрію в проксимальних каналцях через активацію натрій-бікарбонатного котранспортера 1 (NBCe1) за допомогою сигнального шляху інсулін/IRS2/фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K)/Akt2/комплекс 2 [24]. Таким чином, взаємодія між метаболічними та нирковими механізмами відіграє ключову роль у підтриманні та прогресуванні артеріальної гіпертензії при ІР.

Разом з тим, гіперінсулінемія впливає на виникнення проліферації ендотеліальних клітин за рахунок стимуляції сигнального шляху росту ендотеліальних клітин, а також розвиток запалення та окислювального стресу, що викликає ремоделювання та збільшення жорсткості судин. Даний ефект підтверджений і результатами клінічних досліджень, зокрема у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу відзначається вища жорсткість артерії, ніж у пацієнтів з ГХ без порушень вуглеводного обміну, як у стані спокою, так і внаслідок фізичного навантаження [26].

IP відіграє ключову роль у розвитку атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції. Одним із провідних механізмів є порушення сигнальних шляхів інсуліну в ендотеліальних клітинах, що призводить до зниження біодоступності оксиду азоту (NO) через дефект активації шляху IRS/PI3K/Akt/eNOS/NO та водночас до підвищеної експресії ендотеліну-1 (ET-1), як показано в роботах Deng N. та співавт. (2020) [127]. Подібні зміни не лише зменшують вазодилатаційні властивості судин, але й сприяють прогресуванню атеросклеротичних уражень, що зумовлені посиленням адгезії лейкоцитів до ендотелію за рахунок активації адгезивних молекул, зокрема VCAM-1, на чому акцентують увагу Di Pino A., DeFronzo R. (2019) [132].

Слід зазначити, що на початкових стадіях розвитку ЦД2 провідними механізмами, які обумовлюють підвищення АТ, є стимулюючий вплив гіперінсулінемії на реабсорбцію натрію нирковими каналцями та підвищення об'єму циркулюючої рідини внаслідок гіперосмолярності, обумовленої гіперглікемією. Крім того, ще на ранніх стадіях ГХ гіперінсулінемія та гіперглікемія приймають участь в ремоделюванні судин та підвищенні жорсткості судин, певним чином за рахунок стимуляції сигнального шляху росту ендотеліальних клітин, призводячи до їх проліферації, що викликає підвищення периферичного судинного опору. Подальше прогресування ЦД2 призводить до втрати частини β -клітин підшлункової залози та зменшенню рівня інсуліну, що супроводжується зменшенням реабсорбції натрію. На даному етапі розвитку ЦД2 провідним механізмом прогресування АГ є підвищений судинний периферичний опір, оскільки збільшення ОЦК є стабільним патогенетичним механізмом, обумовленим підвищеною осмолярністю внаслідок гіперглікемії [391].

Зниження АТ у пацієнтів з ЦД2 асоційовано зі зменшеннями ризику розвитку ускладнень, у тому числі і серйозних СС подій, у зв'язку з чим необхідно приділяти підвищену увагу питанню адекватного індивідуалізованого контролю АТ. «Цільовим» рівнем САТ у пацієнтів з ЦД2 є показник 130 мм рт.ст. або <130

мм рт.ст. у випадку резистентної АГ або особливо високого ризику цереброваскулярних подій, проте не менше, ніж 120 мм рт.ст.

Результати дослідження SPRINT продемонстрували підвищення ризику порушення обміну глюкози та розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ, що не мали порушень вуглеводного обміну, при застосуванні стратегії інтенсивної гіпотензивної терапії («цільовий» показник САТ<120 мм рт.ст.). Застосування даної стратегії у пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози супроводжувалось помірним підвищенням ризику розвитку ЦД2 [176].

Таким чином, коморбідність є однією з найважливіших проблем сучасності, коли населення України стикається з військовими діями, постійними епідеміями інфекційних захворювань, хронічним стресом, тощо. Весь комплекс індивідуального підходу до коморбідного пацієнта потребує одночасного вирішення питань у різних напрямках стосовно сполучення його захворювань [35].

АГ, ЦД2 та ОЖ є одними з найпоширеніших хвороб у світі, причому темпи їх зростання мають пандемічний характер. Поєднання вищезазначених патологічних станів є прогностично несприятливим фактором, що визначає високий серцево-судинний ризик і призводить до розвитку ІХС дисфункції міокарда, серцевої недостатності тощо. Зазначене поєднання захворювань є основним чинником підвищення ризику інвалідизації, кардіоваскулярної смерті, а також провідною причиною значних медичних, соціальних і економічних проблем у всьому світі [156, 296].

1.2. Патогенетична роль кардіотрофіну-1 в розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Взаємозв'язок АГ і/або ЦД2 з іншими факторами ризику СС захворювань, такими як ОЖ, дисліпідемія, прискорює розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ, що найчастіше виникає внаслідок дії компенсаторних механізмів підвищеного АТ,

збільшує СС ризик і смертність у 5-10 разів. Отже, оцінка СС ризику у хворих з АГ і/або ЦД2 та ОЖ потребує сучасного вибору функціональних визначень уражень серця, судин, нирок.

Оскільки СС захворювання посідають провідне місце в структурі смертності, особливу увагу привертає пошук біомаркерів, які можуть стати ключовими в діагностиці ранніх стадій розвитку патології. Зокрема, Chi K., Liu J., Li X. та співавт. (2024) підкреслюють важливість вивчення омікс-біомаркерів СН як перспективного напрямку для раннього виявлення уражень [105]. Аналогічно, Michalska-Kasiczak M., Bielecka-Dabrowa A., von Haehling S. та ін. (2018) відзначають значущість біомаркерів фіброзу міокарда й супутніх станів у пацієнтів із СН з збереженою фракцією викиду, що дозволяє покращити прогнозування перебігу хвороби [286].

СТФ-1 нині розглядається як перспективний біомаркер, що може відігравати ключову роль у ранній діагностиці СС патології. Зокрема, дослідження Колесника М.Ю. (2014) продемонструвало, що СТФ-1 є новим маркером ремоделювання міокарда при АГ з порушенням метаболізму глюкози [31]. Подібні результати висвітлили і інші іноземні дослідники, які показали, що СТФ-1 індукує гіпертрофію кардіоміоцитів та може бути залученим до ранніх механізмів розвитку СС уражень [312].

Отже, СТФ-1 – протеїн з молекулярною масою 21,5 кДа, який належить до родини інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). В свою чергу, ІЛ-6 є одним з основних прозапальних цитокінів, який виділяється ендотеліальними клітинами. Зв'язування ІЛ-6 з рецепторами ІЛ-6 (s/ ІЛ-6R), що розташовані на ендотеліальних клітинах, призводить до підвищеної проникності судин, виділення інших цитокінів. На теперішній час доведено, що СТФ-1 володіє виразними промітотичними і проліферативними властивостями, здатністю індукувати гіпертрофію кардіоміоцитів у відповідь на розтягнення камер серця, гіпоксію, стресові ситуації [3, 331]. Вищенаведене засвідчує, що СТФ-1 може бути інформативнішим при поєднанні АГ із ЦД.

Біологічна роль STF-1 здійснюється внаслідок його зв'язування зі специфічним гетеродімерним рецептором глікопротеїн 130/рецептор фактора інгібування лейкозу, матрична рибонуклеїнова кислота якого широко розповсюджена і експресована в різних тканинах: серці, нирках, скелетних м'язах, печінці [337].

Натепер на перше місце серед властивостей STF-1 в організмі виходить його роль в регуляції ремоделювання серця у хворих з АГ, СН, ІХС та поєднанням ЦД2 з АГ. Дуже важливим фактором є можливість його використання в якості прогностичного біомаркера дисфункції міокарда різної етіології у коморбідних хворих [257].

Доведено, що STF-1 вивільнюється з кардіоміцитів за рахунок розвитку оксидантного, механічного стресу, стимуляції ренін-ангіотензинової системи [287]. STF-1 може модулювати серцеву гіпертрофію, скоротливість, фіброз та ішемію міокарда внаслідок зменшення проліферації клітин, апоптозу, ОС та запалення шляхом активації шляхів JAK (протеїнкіназа родини Janus kinase)/STAT (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції) та MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) поширена й експресована в різних тканинах: серці, нирках, скелетних м'язах, печінці [252].

На сьогодні на перше місце серед властивостей STF-1 в організмі виходить його роль у регуляції ремоделювання серця у хворих з АГ, серцевою недостатністю, ІХС і поєднанням ЦД2 з АГ. Дуже важливою є можливість його використання як прогностичного біомаркера дисфункції міокарда різної етіології в коморбідних хворих [257, 295].

Вченими доведено, що STF-1 вивільняється з кардіоміцитів за рахунок розвитку оксидантного, механічного стресу, стимуляції ренін-ангіотензинової системи. STF-1 може модулювати серцеву гіпертрофію, скоротливість, фіброз та ішемію міокарда внаслідок зменшення проліферації клітин, апоптозу, ОС і запалення шляхом активації шляхів JAK (протеїнкіназа родини Janus kinase)/STAT (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції) і MAPK

(мітоген-активована протеїнкіназа) [258]. STF-1 також є ключовим регулятором серцевого метаболізму глюкози через посилення інсулін-стимульованого поглинання глюкози. Показано, що більш високі рівні STF-1 у плазмі крові хворих на ЦД2 позитивно корелюють з базальною глікемією і гіпертрофією лівого шлуночка [289]. Повідомляється, що підвищений рівень STF-1 у плазмі крові спостерігається також у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози або нещодавно діагностованим ЦД, а низькі концентрації біомаркера верифіковано в пацієнтів з ОЖ [289, 295]. Однак експресія STF-1 не є винятковою для міокарда, і високий рівень STF-1 виявлено також при різних кардіоміопатіях, включно з ішемією.

Важливими є факти, що засвідчують тісний прямий кореляційний зв'язок між виразністю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і концентрацією STF-1. Разом із тим в осіб без серцевої недостатності підвищений рівень STF-1 не впливає на зміни його проапоптичного потенціалу [287]. Слід підкреслити, що рівень STF-1 відображає експресію і РНК інтерлейкіну-6, роль якої в індукції системної прозапальної активності у хворих на ХСН чітко доведена [335]. Встановлено також, що позитивний вплив STF-1 щодо росту грануляційної тканини реалізується шляхом безпосередньої стимуляції фібробластів і синергічною дією щодо активації ендотеліну-1 рецепторів [3]. Окрім цього, STF-1 здійснює стимуляцію експресії іРНК-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- γ PPAR- γ), на поверхні мембран адипоцитів вісцеральної жирової тканини незалежно від активації МАРК, у результаті чого знижується синтез вільних жирних кислот і низки адипокінів, редукція експресії рецепторів до інсуліну і формування ІР [339].

Вищенаведені дані засвідчують необхідність визначення STF-1 – цитокіну, асоційованого з патологією СС системи, який бере участь у процесах енергетичного, ліпідного, вуглеводного обмінів і є одним із важливих універсальних індукторів внутрішньоклітинних сигнальних систем.

CTF-1 також є ключовим регулятором серцевого метаболізму глюкози через посилення інсулін-стимульованого поглинання глюкози. Показано, що більш високі рівні CTF-1 у плазмі крові хворих на ЦД2 позитивно корелюють з базальною глікемією та гіпертрофією лівого шлуночка. Повідомляється, що підвищений рівень CTF-1 в плазмі крові спостерігається також у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози або нещодавно діагностованого ЦД, а низькі концентрації біомаркера верифіковано у пацієнтів з ОЖ [202]. Однак експресія CTF-1 не є винятковою для міокарда, і високий рівень CTF-1 виявлено також при різних кардіоміопатіях, включаючи ішемію.

Слід зазначити, що кардіоміоцити секретують CTF-1 в коронарну веноулярну систему, після чого він визначається в достатніх концентраціях як в коронарному синусі, так і в перидоричній крові. Рядом досліджень доведено, що CTF-1 здійснює аутопаракринний вплив щодо кардіоміоцитів через формування комплексу з др 130 та/або LIFR- β , котрі з метою реалізації свого фізіологічного потенціалу здійснюють вплив вторинних сигнальних внутріклітинних систем. Серед останніх найбільше значення мають мітаген-активовані протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase – MAPK), двійні специфічні кінази MAPK (MEK1 і MEK5), система LAK/STAT (signal transducer and activator of transcription – сигнальний трансдьюсер та активатор транскрипції) та ядерних фактор транскрипції NF- κ B.

Важливими натепер є дані, що засвідчують тісний прямий кореляційний зв'язок між виразністю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і концентрацією CTF-1. Разом з тим, експресія ліганда др 130 для CTF-1 на поверхні мембран кардіоміоцитів піддається регулюванню за механізмами up-and down-regulation, у той час як експресія інших сигнальних протеїнів, а саме, LIFR- β та SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling-3-супресор сигнальних цитокінів-3) не залежить від пула CTF-1. Це є відображенням потенціальної можливості переключення «направлення» інтенсифікації внутрішньо-клітинних сигнальних систем від кардіопротекторних ефектів до стимуляції надлишкового ремоделювання [98].

Є дані, що засвідчують, зниження експресії dr 130, а також супресія активності p42/44 MAPK та PУЗК/Akt у когорті хворих з хронічною серцевою недостатністю здійснює реалізацію STF-1 – індуктованого апантозу кардіоміоцитів. Разом з тим, у осіб без серцевої недостатності підвищений рівень STF-1 не впливає на зміни його проапоптичного потенціалу. Натепер доведена здатність для STF-1 до стимуляції синтезу моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1 (monocyte chemoattractant protein-1) ендотеліоцитами, біологічна роль якого реалізується за допомогою клітин запального походження моноцитів, макрофагів, модуляції дисфункції ендотелію, безпосередньої стимуляції секреторної здатності кардіоміоцитів та ендотеліоцитів [98].

Слід підкреслити, що рівень STF-1 в циркуляції відображає експресію іРНК ІЛ-6, роль якої в індукції системної прозапальної активності у хворих на ХСН чітко доведена. Встановлено також, що позитивний вплив STF-1 щодо росту грануляційної тканини здійснюється безпосередньо стимуляцією фібробластів та синергічною дією по відношенню до активації ендотеліну-1 рецепторів. Окрім цього, STF-1 здійснює стимуляцію експресії іРНК-рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor- γ PPAR- γ), на поверхні мембран адипоцитів вісцеральної жирової тканини незалежно від активації MAPK, в результаті чого знижується синтез ВЖК і ряду адипокінів, редукція експресії рецепторів до інсуліну і формування ІР [335].

З іншого боку, експансія іРНК для представників суперсімейства ІЛ-6, в тому числі і STF-1, можливо піддається регулюванню за механізмом up та down-regulation з боку ендотеліальних факторів зросту, в першу чергу гепарин-зв'язуючого EGF-подібного фактора росту. EGF-подібний фактор росту приймає активну участь в регуляції неоангіогенеза, а саме, забезпечує ефективність феномену прекодицинування при ІХС, а також відіграє важливу роль у формуванні постінфарктної ділатації порожнини лівого шлуночка і модулюванні атерогенеза [355, 398].

Отже, за отриманими на даний час результатами досліджень можна дійти висновку, що CTF-1 посідає центральне місце в складній системі регулювання адекватності морфологічної відповіді на різноманітні функціональні потреби СС системи, що дозволяє розглядати його як маркер ризику виникнення й вираженості надлишкового кардіоваскулярного ремоделювання [175, 217].

Комплекс факторів, до яких, в першу чергу, належить хронічний емоційний стрес, пандемії інфекційних захворювань, військові конфлікти, призвели до значного збільшення натепер хронічних неінфекційних захворювань. Це напряду стосується АГ, ЦД2 та ОЖ, а особливо велику занепокоєність викликає підвищення розповсюдження цих хвороб у осіб молодого і середнього віку. Нажаль вказані коморбідні захворювання призводять до збільшення ризику СС ускладнень, розвиток яких викликає інвалідизацію і передчасну смертність людей працездатного віку.

1.3. Вплив катестатину на розвиток ускладнень перебігу артеріальної іпертензії з супутніми цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

У 1997 р. уперше в хромафінних клітинах мозкового шару надниркових залоз був ідентифікований пептид, що чинить інгібіторну дію щодо катехоламінів, він був названий катестатином (CST). У подальшому CST був знайдений також у секреторних гранулах дифузної нейроендокринної системи, кардіоміоцитах, нейтрофілах, кератиноцитах [92, 266].

На сьогодні відомо, що CST складається з 21 амінокислотного залишку, утворюється в результаті взаємодії ендогенних протеаз із С-кінцем глікопротеїну хромограніну А, виробляється везикулами хромафінних клітин разом з АТФ, хромограніном А, катехоламінами і нейропептидом γ у результаті екзоцитозу, що стимулюється еферентними впливами. Зазначене засвідчує значний потенціал CST як маркера регуляції трансмісії нейропептидів.

CST є гідрофобним протеїном з амфіфільними властивостями, молекула якого представляє собою центральну катіонну петлю, оточену двома фланговими антипаралельними β -ланцюгами, які стабілізуються гідрофобною взаємодією.

Відомо, що CST має широкий спектр біологічних ефектів, однак його відкриття було можливе саме завдяки його антиадренергічній дії.

Серед інших доведених ефектів CST на серцево-судинну функцію можна виділити його здатність пригнічувати β -адренергічну активацію, стимуляцію ангиогенезу й проліферацію гладком'язових клітин судин, зниження тромбогенності клітин ендотелію, пригнічення атеросклерозу й запалення, а також здатність здійснювати кардіопротекторну, антиапоптичну, антигенну, вазодилатуючу дії.

Шляхом взаємодії з різними підтипами Н-холінерецепторів CTS відіграє роль автокринного регулятора екзоцитотичного викиду катехоламінів, блокуючи за рахунок зворотного негативного зв'язку обидві клітинні відповіді: передачу сигналу (опосередкований Н-холінерецепторами вхід Na^+ і Ca^{2+} у клітину з позаклітинного простору) і секрецію. CTS інгібує внутрішній струм реверсивно, неконкурентоспроможно, дозо- і вольтажозалежно, маючи на меті відкритий стан каналу й утворюючи комплекс «рецептор–ліганд» [73, 321]. За рахунок центральних Н-холінергічних синапсів у ядрі одиночного шляху, у якому закінчуються аферентні шляхи барорецепторів СС системи, CTS бере участь у механізмах середньодобової регуляції АТ. CST збуджує ГАМКергічні і глутаматергічні нейрони каудальної і ростральної часток вентролатеральної ділянки довгастого мозку, пірамідальні нейрони центральної амігдали і таким чином може як збільшувати, так і зменшувати барорецепторну чутливість.

У клінічних дослідженнях CST розглядається як буфер, дія якого направлена проти уражень органів СС системи ще до початку захворювання.

Окрім цього, низкою досліджень встановлено, що завдяки своїм метаболічним ефектам CST здатний регулювати вуглеводний та ліпідний обмін, беручи участь у патогенезі ОЖ, МС та ІХС. Зокрема, Vandyopadhyay G.K. та

Mahata S.K. (2017) показали, що CST впливає на регуляцію адренергічної та лептинової сигналізації, опосередковуючи метаболізм жирової тканини [74]. Встановлено, що CST інгібує ліпогенез, стимулює ліполіз та окислення жирних кислот, що призводить до посилення ліполітичного ефекту β -адренорецепторів. Ліполітичний ефект CST реалізується також завдяки його антиоксидантним властивостям, зокрема здатності поглинати вільні радикали, посилювати хелатування іонів міді та заліза, а також пригнічувати перекисне окиснення ліпідів. Важливим є й покращення ліпідного профілю у печінці та плазмі крові, що проявляється зниженням рівня ТГ, неестерифікованих жирних кислот і церамідів. CST також сприяє підвищенню експресії ліполітичних генів, які регулюють процеси ліпогенезу.

За даними ряду досліджень встановлено, що у хворих на ОЖ має місце зниження рівня CST. Виявлені негативні взаємозв'язки рівнів CST і лептину у хворих на АГ у зв'язку з тим, що лептин регулює метаболізм ліпідів і бере участь у патогенезі ОЖ, разом з тим є маркером ГХ та ССЗ [342].

Отримані дані свідчать про негативні кореляції CST з рівнем HbA1c у хворих на ЦД2 та індексом IP НОМА. Так, CST володіє інсуліноподібним ефектом, пригнічує секрецію глюкози гепатоцитами та підвищує чутливість до інсуліну за рахунок антагоністичного впливу до панкреастатину, який обумовлює розвиток IP [155].

Показано, що CST не впливає на секрецію катехоламінів, яка стимулюється деякими секретогогами без включення передачі нікотинного катіонного сигналу та внаслідок впливу АТФ та поліпептиду, який активує аденілатциклазу гіпофіза.

CST також пригнічує вивільнення інших ко-трансмітерів секреторних пухирців та впливає на ефективність блокуючої дії: норадреналін > нейропептид γ > ХГА, норепінефрин > допамін, АТФ > епінефрин.

Важливим є зв'язок CST з зовнішнім листком фосфоліпідного бішару клітин, що призводить до дисбалансу зарядів, в подальшому поєднується з поверхнею мембрани за рахунок зв'язування залишків аргініну та ліпідів

мембрани, що заряджені негативно, за рахунок чого CST здатний проникати скрізь плазматичну мембрану клітин.

Плейотропний характер біологічної дії CST забезпечується його структурною мінливістю, а саме, набуттям його переважно α -спіральної структури у мембранному середовищі, а також β -листів на межах мембрани.

З урахуванням фізіологічної дії CST у механізмах, що реалізують дію тригерних факторів і призводять до формування АГ, доцільно стверджувати, що CST бере участь у патогенезі АГ, що дозволяє розглядати його як патогенетичний фактор АГ і потенціальний маркер ризику СС ускладнень [250]. CST відіграє важливу роль в патогенезі АГ, оскільки зниження його рівнів на ранніх стадіях АГ супроводжується зменшенням антиадренергічних можливостей організму та обумовлює порушення вазодилатації, що в подальшому призводить до розвитку АГ. Одночасно при АГ разом з гіпокатестатинемією спостерігаються підвищені рівні ХГА (хромогранін А), що можна пояснити зменшенням розщеплення ХГА з подальшим утворенням CST, а також бути проявом підвищеної утилізації CST завдяки адаптаційним механізмам СС системи. при подальшому підвищенні активності СНС, яке може відбуватися при прогресуванні АГ, секреція CTS може збільшуватися у відповідь на гіперкатехоламінемію, результатом чого є збільшення циркуляторного рівня CTS [53]. Таким чином, рівень CTS демонструє компенсаторну реакцію на підвищення активності СНС та надлишковий рівень катехоламінів, а в подальшому призводить до розвитку ускладнень ГХ [132].

CST регулює кардіометаболічний гомеостаз завдяки здатності модулювати біоенергетичну активність міокарду, провідність кардіоміоцитів, володіє скорочувальною функцією, як вже зазначено, має інсуліносенсibiliзуючі властивості, які здійснюють свій вплив на утилізацію глюкози та поглинання жирних кислот.

Важливим є те, що CST чинить протизапальний та імуномодельючий ефект, завдяки чому бере участь у розвитку захворювань, що супроводжуються хронічним запаленням, зокрема ЦД2, ОЖ та атеросклерозу. Як зазначають Wu Z.

та Zhu D. (2014), CST відіграє ключову роль у процесах ремоделювання серця і може розглядатися як потенційний біомаркер для оцінки кардіометаболічного ризику [384].

Вищенаведені ефекти CST засвідчують можливість використання цього біомаркеру як з діагностичною метою, та як показника ефективності лікування АГ та коморбідних з нею станів.

1.4. Цистатин С, β 2-мікроглобулін, N-кінцевий пропептид натрійдиуретичного гормону NT-proBNP, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів NGAL та їх роль в розвитку ниркових подій у хворих на артеріальну гіпертензію з супутніми цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Біомаркер гломерулярної функції нирок Cys C, який одночасно має унікальні властивості незалежного предиктора перебігу серцево-судинних захворювань (ССЗ), залишається предметом дослідження у різних категоріях хворих [68, 168, 235].

Cys C належать до підсімейства папаїнподібних інгібіторів цистеїнових протеаз, його біологічна роль полягає в інгібуванні катепсинів. У людини Cys C продукується на постійному рівні всіма ядерними клітинами й у великих кількостях наявний в усіх біологічних рідинах. Cys C вільно екскретується шляхом клубочкової фільтрації через гломерулярну мембрану, а потім піддається повній канальцевій абсорбції через проксимальні тубулярні клітини та катаболізації. Концентрація Cys C у сироватці крові зворотно корелює з ШКФ, при цьому Cys C є маркером порушення функції клубочків навіть у разі ще нормального значення креатиніну [301].

Швидкість синтезу Cys C у організмі постійна, в швидкість виведення залежить від ренальної патології: чим важча ренальна патологія, тим гірше. Cys C фільтрується у нирках і тим вищий його рівень у крові. Він синтезується усіма клітинами організму, що містять ядро. Дослідниками рекомендується при

визначенні розрахунку ШКФ (p-ШКФ) за допомогою Cys C враховувати стать, вік, відсоток жирової тканини, паління і вживання алкоголю [168].

У 2004 році Cys C був офіційно визнаний FDA (Адміністрація харчових і лікарських препаратів США) як маркер для альтернативного визначення p-ШКФ. Натепер результати ряду досліджень довели прямий зв'язок між рівнем Cys C і функціональними та предиктивними показниками уражень серцево-судинної системи. Наведено дані, що рівень Cys C більшою мірою, ніж креатинін, характеризує ризик летальності при цілому ряді захворювань СС системи, захворюваннях периферичних артерій, МС, ЦД2 незалежно від погіршення функціонального стану нирок [217, 265, 344, 372].

АГ без сумніву можна вважати однією з найрозповсюджених хвороб у світі, що визначає структуру СС захворюваності і смертності. Водночас очевидним є взаємозв'язок АГ з різними патологічними станами і захворюваннями, які багато в чому визначають її прогресування, а також сприяють розвитку СС ускладнень. До таких захворювань належить і ЦД2, розповсюдження на який в світі натепер носить пандемічний характер.

З огляду на те, що перебіг АГ в сполученні з ЦД2 часто ускладнюється розвитком КРС, дуже важливим є рання діагностика порушень функції нирок і попередження ускладнень СС системи у таких пацієнтів.

Єдиною можливістю знизити вірогідність виникнення ХХН і настання термінальної стадії хронічної ниркової недостатності, а також пов'язаних з цим захворюванням ризиків розвитку СС ускладнень, є своєчасна діагностика і лікування.

Ще у 1968 р. були представлені перші результати досліджень, присвячені β 2-М, який є низькомолекулярним β 2-глобуліном з масою 11 815 кДа, виділеним з сечі пацієнтів з каналцевою дисфункцією. Подальші дослідження підтвердили, що β 2-М є компонентом легкого ланцюга головного комплексу гістосумісності класу Major Histocompatibility Complex 1 (МНС I) і експресується на поверхні усіх ядровмісних клітин організму людини, окрім еритроцитів [249]. Важливим є те,

що його молекулярна маса залежить від ступеню глікозилування, а ген лейкоцитарного антигену людини $\beta 2$ -М локалізується на хромосомі 15. Як зазначають Sivanathan та співавт. (2022), $\beta 2$ -М розташовується поряд із α -3-ланцюгом на поверхні клітини, проте не має трансмембранної ділянки [354].

У дорослих швидкість продукції $\beta 2$ -М підтримується на постійному рівні. Він виводиться нирками, де піддається фільтрації, а потім практично повній реабсорбції, катаболізму в проксимальних каналцях. Встановлено, що показники $\beta 2$ -М крові і сечі незалежні від стану м'язової мускулатури, їжі, що приймається, статі, віку людини [79]. У здорової людини показник $\beta 2$ -М залежить тільки від швидкості клубочкової фільтрації і каналцевої реабсорбції. Як засвідчують результати низки досліджень, рівень $\beta 2$ -М у крові відображає, головним чином, клітинний оборот і проліферацію лімфоцитів. Синтез $\beta 2$ -М збільшується при різних станах, пов'язаних зі збільшенням активності імунної системи, запалень різних типів, автоімунних захворювань, вірусних інфекцій тощо. Є дані щодо оцінки функціонального стану нирок і кардіоваскулярного ризику за допомогою $\beta 2$ -М. Дослідження останніх років присвячені ролі $\beta 2$ -М в розвитку кардіометаболічних і ренальних порушень [189, 340, 388].

Сучасна медицина активно використовує N-кінцевий пропептид натрійдиуретичного гормону NT-proBNP в якості біомаркера цілої низки СС захворювань [97].

В першу чергу, одним з головних біомаркерів ХСН є саме натрійуретичні пептиди. Відомо, що група натрійуретичних пептидів (НУП) включає три біологічно активних пептиди: предсердний НУП – atrial natriuretic peptide, ANP; BNP, натрійуретичний пептид С-типу – C-type natriuretic peptide, CNP. ANP; BNP секретуються серцем і здійснюють свої ефекти за рахунок збільшення внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфата в тканинах-мішенях [133, 263].

Зосередимо свою увагу на NT-proBNP, який секретується в кардіальних фібробластах як прогормон. Під впливом відповідних чинників до вивільнення

натрійуретичні пептиди (НП) розщепляються і потрапляють в циркулюючу кров у вигляді гормонально активних пептидів С та N-кінцевих фрагментів в еквівалентних концентраціях [302].

За результатами активного перетворення НП в нирках утворюється уродилактин, який має ауто-паракринну активність. Ген BNP знаходиться у людини в 1 хромосомі, яка кодує прогормон -proBNP із 108 амінокислот.

Циркулюючий у крові біологічно активний гормон BNP складається з 32 амінокислот. Він відділений від N-термінального ланцюга прогормону NT-proBNP. ProBNP секретується в основному в шлуночках серця при цьому утворюється фізіологічно активний BNP і гормонально неактивний NT-proBNP (N-terminal fragment) [330].

Основним механізмом кліренса НП є шлях ренальної екскреції – головний для NT-proBNP і в меншому ступені BNP. Видалення з плазми крові проходить шляхом зв'язування з рецепторами С-типу з наступним ендозитозом та лізосомальною деградацією за рахунок протеолізу пептидазами. Найбільш вивченою є нейтральна ендопептидаза – фермент, що вміщують цинк, відсутній в плазмі крові і виявляється на апікальному полюсі епітеліальних клітин проксимальних каналців нефрона, в легенях та ендотелії судинної стінки [302, 369].

Клінічне значення NT-proBNP полягає в діагностиці ступеню міокардіальної дисфункцій від клінічно безсимптомних легких форм до декомпенсованих стадій ХСН, а також в оцінці змін її тяжкості під впливом лікування.

Рівень NT-proBNP дозволяє оцінити негативний прогноз у пацієнтів з ХСН, а також моніторувати чутливість пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка до призначення лікування.

Діагностичне значення НП в оцінці порушення функції серцево-судинної системи, що пов'язана з дисфункцією лівого шлуночка є доведеною на теперішній час. Оцінка прогнозів за допомогою NT-proBNP є дуже високою – негативні прогнози виявляються в 97% випадків.

Натепер NT-proBNP продовжує активно вивчатися. Встановлено, що BNP є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань. Підвищення рівня даного пептида може вказувати на наявність ХСН, ішемії міокарда, легеневої гіпертензії та АГ [292].

Окрім вищезазначеного, Соquart та співавт. [114] підкреслюють значущість NT-proBNP як прогностичного маркера у пацієнтів з АГ, а Malachias та співавт. [268] довели його незалежну асоціацію зі смертністю та СС подіями у хворих на ЦД2. У свою чергу, Malachias, Wijkman та Bertoluci [269] показали, що NT-proBNP виступає предиктором СС ускладнень у пацієнтів з діабетом. Поряд з цим, інші автори [294] наголошують, що NT-proBNP є центральним прогностичним біомаркером при ІХС, фібриляції передсердь, інфаркті міокарда, ЦД2 та ХХН.

Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin), належить до суперродини ліпокалінів, основною функцією яких є зв'язування, транспортування гідрофобних молекул – сидерофорів як найбільш важливих лігандів NGAL. Сидерофори – це невеликі залізовв'язуючі молекули, що, з одного боку, синтезуються бактеріями з метою поглинання заліза з навколишнього середовища, а з другого – еукаріотами задля здійснення NGAL – опосередкованого транспортування заліза, яке має вирішальне значення у проліферації та диференціюванні клітин [192, 198].

Мономер NGAL є низькомолекулярним протеїном (22 кДа, глікозильована форма – 25 кДа, 178 амінокислотних залишків), складається із сигнального пептиду, поєданого з N-кінцевою частиною ліпокалінового домена, який і забезпечує зв'язування з різними лігандами. Уперше цей протеїн був знайдений у комплексі з желатиназою нейтрофілів, звідки й походить його назва.

NGAL у невеликій кількості утворюється в багатьох тканинах організму: печінці, легенях, трахеї, протоках молочних залоз, кістковому мозку, кишечнику, простаті, адипоцитах, макрофагах. Однак повністю відсутній у головному мозку,

серці, скелетних м'язях, селезінці. У нирках синтезується мономер NGAL у дистальному нефронотовстому висхідному відділі петлі Генле збиральних трубочках [290].

NGAL, що циркулює у сироватці крові, вільно фільтрується у клубочках, а потім реабсорбується епітелієм проксимальних канальців за допомогою рецептора мегаліну. У нормі в сечі NGAL може бути в невеликій кількості.

Сьогодні відомо про існування мономера NGAL (25 кДа), який утворюється в епітеліоцитах ниркових канальців, гомодимера NGAL (45 кДа), гетеродимера, ковалентно пов'язаного із желатиназою (135кДа), які утворюються активованими нейтрофілами [347].

Цей протеїн у фізіологічних умовах має бактеріостатичну дію, захищаючи організм від грамнегаивних мікроорганізмів. Цей процес здійснюється шляхом зв'язування NGAL із сидерофорами бактерій, результатом чого є блокування зростання та проліферації бактеріальних клітин за рахунок зниження надходження заліза, необхідного для їх нормальної життєдіяльності [188].

Дослідниками доведено, що різні цитокіни, гормони, вітаміни, лікарські препарати можуть впливати на утворення NGAL. До факторів впливу на експресію NGAL належать: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-22, ФНП- α . IGF-1, інсулін, естроген, прогестерон, кальцій тощо.

Великою мірою продукція NGAL збільшується при ураженні епітелію ниркових канальців, легень, печінки. Оскільки NGAL є протеїном гострої фази, його експресія значно зростає при злякисних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи, молочних залоз, що є предиктором поганого прогнозу у таких хворих [96].

NGAL може відігравати в організмі подвійну роль: з одного боку, мати протективний ефект завдяки своїй участі у відновних процесах, а з іншого — чинити негативний вплив, сприяючи прогресуванню патологічних змін при ураженні нирок та розвитку нефропатії. Як зазначає Fiseha [171], цей біомаркер розглядається як один із найбільш перспективних ранніх індикаторів ХХН у

пацієнтів із ЦД2, що одночасно підкреслює його діагностичне значення та складність інтерпретації отриманих результатів.

Відомо, що транспортування NGAL, всередину епітеліальної клітини здійснюється за допомогою мегаліну, з подальшим його захопленням ендосомами. А далі шлях протеїну залежить від того, з якою молекулою він здійснює з'єднання. ApoNGAL (вільний NGAL) швидко зв'язує внутрішньоклітинне залізо, внаслідок чого знижується проліферативна активність клітин та індукується апоптоз. NGAL, асоційований із сидерофорами і залізом, підсилює проліферацію і епітеліальну трансформацію завдяки вивільненню заліза й активізації відповідних молекулярних шляхів [238, 277].

В епітеліоцитах каналців нирок експресія NGAL збільшується вже за декілька годин після дії ушкоджуючого фактору, що дозволяє віднести цей протеїн не тільки до стрес-індукованих ниркових біомаркерів, але й до молекул, що безпосередньо задіяні у патофізіологічному процесі.

На сьогодні підтверджена діагностична значущість NGAL як маркера ренальної дисфункції, а також його прогностична цінність щодо подальшого прогнозу перебігу ниркової патології.

1.5. Сучасні підходи до лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

Нині у світі спостерігаються високі показники захворюваності на такі хронічні захворювання, як АГ, ЦД2 та ожиріння. Поєднання АГ і ЦД2 в десятки разів збільшує ризик розвитку загрозливих для життя серцево-судинних ускладнень. Доведено, що зниження САТ на кожні 10 мм рт.ст. знижує смертність на 15% згідно з дослідженням UKPDS (1998) [357].

Найбільш сучасною концепцією лікування коморбідних хворих є індивідуальний підхід, який враховує наявність ускладнень або ризик ускладнень за відповідної диференційованої тактики [65, 70]. Отже, першим кроком у

лікуванні пацієнтів із високим ризиком розвитку судинних ускладнень є нормалізація АТ. Сучасна тактика передбачає антигіпертензивну терапію, яка ефективна для конкретного пацієнта і не викликає побічних ефектів. Для пацієнтів із помірним судинним ризиком доцільно застосовувати препарати з метаболічною нейтральністю, а саме іАПФ або БРА [248, 324].

Пацієнтам із незначним підвищенням АТ, в яких очікується його нормалізація за допомогою монотерапії, рекомендовано розпочинати прийом БРА. Крім того, варто підкреслити, що ці препарати слід використовувати у складі комбінованої терапії, оскільки їх нефропротекторний ефект добре задокументований [243].

На сьогоднішній день найбільш доцільними та обґрунтованими для комплексного лікування пацієнтів із такими супутніми захворюваннями, як АГ, ЦД2 та ОЖ, є антигіпертензивні препарати, які пригнічують надмірну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зокрема інгібітори АПФ та БРА [91, 185].

Основним еферентним медіатором РААС є ангіотензин II, але інгібітори АПФ не здатні повністю інгібувати синтез ангіотензину II, оскільки не впливають на альтернативні механізми його утворення та можуть викликати деякі побічні ефекти (рис. 1.1).

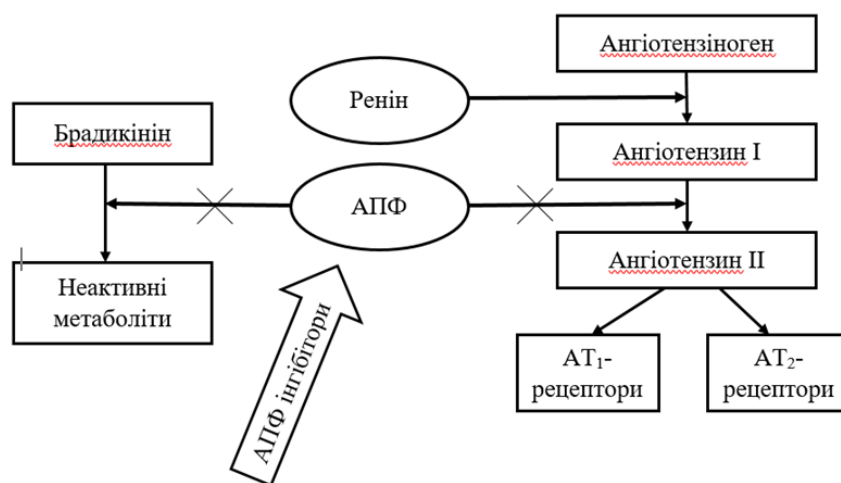


Рис. 1.1. Механізм дії інгібіторів АПФ

БРА значно зменшують дію ангіотензину II незалежно від шляхів його синтезу та не викликають пов'язаних з брадиканіном побічних ефектів (рис. 1.2).

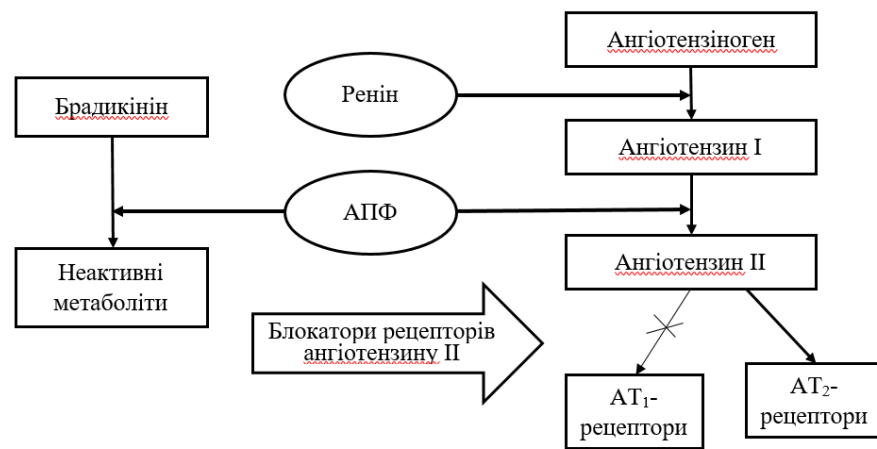


Рис. 1.2. Механізм дії блокаторів рецепторів ангіотензину II

Не дивлячись на більшу кількість побічних ефектів, особливу увагу серед антигіпертензивних груп лікарських засобів заслуговують все ж таки іАПФ, а саме периндоприл, ефективність якого доведена у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у тому числі молодого віку. Його застосування як у монотерапії, так і в складі фіксованих комбінацій з індапамідом або амлодипіном дозволяє досягати оптимального контролю АТ, що особливо важливо для хворих із супутнім ЦД2 чи ОЖ [82]. Як зазначають Dinicolantonio та співавт. [154], не всі іАПФ мають однакову клінічну ефективність, і саме периндоприл виділяється завдяки вираженому впливу на СС прогноз, зниженню ризику ускладнень та хорошій переносимості.

Хоча іАПФ та БРА розглядаються як взаємозамінні класи антигіпертензивних препаратів, сучасні клінічні дані свідчать, що у пацієнтів з високим СС ризиком іАПФ мають більш переконливу доказову базу щодо зниження СС смертності, частоти інфарктів міокарда та госпіталізацій з приводу СН. Особливо це стосується периндоприлу, ефективність якого підтверджена у масштабних дослідженнях (EUROPA, 2003; ADVANCE, 2007), де продемонстровано достовірне зниження СС подій навіть у коморбідних пацієнтів.

Таким чином, при виборі між іАПФ та БРА у хворих з АГ у поєднанні з ЦД2 та/або ОЖ доцільніше надавати перевагу саме периндоприлу як препарату з доведеною ефективністю у зменшенні СС ризику.

Останні клінічні дослідження в пацієнтів із ЦД2 та ССЗ демонструють зв'язок між зниженням HbA1c і покращенням функції СС-системи на тлі прийому препаратів інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2). Цей зв'язок пояснює, що СС-ефекти препаратів цього класу можуть не залежати від їхньої цукрознижувальної дії [115].

Першим відкритим іНЗКТГ був флоризин – глюкозид, знайдений у кореневій корі яблуні, виділений де Конінком у 1836 році. У 1885 році фон Мерінг зазначив, що внутрішньовенне введення флоризину спричиняло глюкозурію, отже, мало діуретичний ефект, що спонукало до клінічних досліджень різних нозологій, включаючи функцію нирок, метаболізм, саркому, нефрит тощо. Інгібувальна дія флоризину на транспортер, який спричиняє реабсорбцію глюкози в проксимальному нирковому каналці та в кишечнику, спостерігалася *in vitro* в другій половині ХХ ст., потім було ідентифіковано дві основні ізоформи – «кишкову» НЗКТГ-1 та «ниркову» НЗКТГ-2. На тлі спостереження того, що флоризин нормалізує рівень глюкози, а також знижує резистентність до інсуліну в щурів із ЦД, група дослідників з Японії синтезувала першу оральну флоризинподібну сполуку. За останні 20 років фармакологічна промисловість вивела на комерціалізацію декілька продуктів, більшість з яких має селективність щодо НЗКТГ-2 [165, 190]. Наразі іНЗКТГ-2 – новий клас цукрознижувальних препаратів, відносно нещодавно схвалений для лікування ЦД2. Ці препарати пригнічують ниркову реабсорбцію глюкози в проксимальних каналцях, посилюючи в такий спосіб екскрецію глюкози із сечею та знижуючи навантаження глюкози на організм. Із 2008 року Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) потребувало доказів СС-безпеки для нової цукрознижувальної терапії. іНЗКТГ-2 перебували в стадії розробки, коли ця настанова набула чинності. Отже, наявні дані

великомасштабних клінічних випробувань, спрямованих на підтвердження СС-безпеки, а також щодо мікросудинних ускладнень, включаючи ХХН, про які повідомлялося як про вторинні наслідки. Схему дії іНЗКТГ-2 представлено на рис. 1.3.

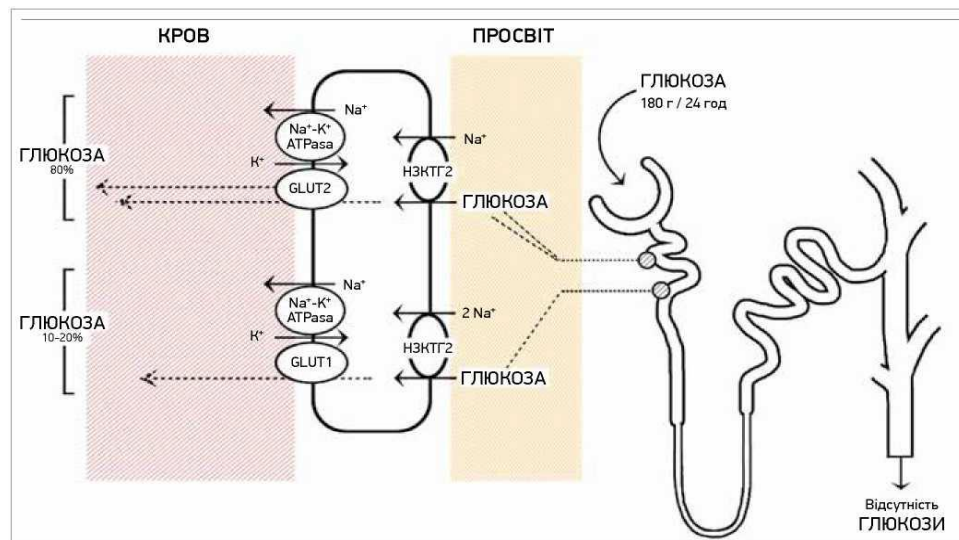


Рис. 1.3. Схема дії іНЗКТГ-2

НЗКТГ-2 це натрійзалежний котранспортер глюкози, розташований на люмінальному (внутрішньому) боці ділянок S1 і S2 першого сегмента проксимального звивистого каналця. Клас рецепторів НЗКТГ-2 розподіляється на 1 і 2 підтипи, причому 1 –найпоширеніший у просвіті кишечника, тоді як 2 наявний у нефроні. Однак обидва рецептори містяться в кожній ділянці. НЗКТГ-2, зокрема, є основним місцем реабсорбції глюкози в нефроні, де відбувається >90% загальної реабсорбції глюкози в сечі, зокрема, =120-180 г глюкози кожні 24 год через з'єднання Na^+ з глюкозою для забезпечення іонної нейтральності для транспортування через трубчасту мембрану в співвідношенні 1:1. Решта, тобто 10% відфільтрованого навантаження глюкози, контролюється рецепторами НЗКТГ-1, які функціонують у співвідношенні 2:1 між Na^+ і глюкозою для поглинання в ділянці S3 проксимального каналця. Зокрема, в будь-якому рецепторі обидва комплекси переміщують градієнт натрію всередину до

канальцевих клітин шляхом екстравазації Na^+ за допомогою насосів Na^+/K^+ , які працюють для видалення Na^+ з кожної клітини. Інгібування рецептора НЗКТГ-2 у нирках специфічно збільшує обмежену реабсорбцію глюкози. Це сприяє створенню глікозуричного середовища в просвіті нефрона, при цьому встановлюється зворотно пропорційна залежність між рівнями глюкози в сечі та її рівнями в сироватці. Інгібітори поточного покоління є похідними флоризину – глюкозиду, що в природі функціонує як неселективний конкурентний інгібітор обох класів рецепторів НЗКТГ. Спеціально були отримані іНЗКТГ-2, які мають у 1000 разів більшу афінність як конкурентний інгібітор рецептора для НЗКТГ-2 (порівняно із НЗКТГ-1). Навпаки, неселективні рецепторні властивості флоризину обмежують його потенціал як терапевтичного засобу. Специфічні молекулярні взаємодії між рецепторами НЗКТГ-2 та цими інгібіторами не були чітко окреслені, але дослідження щодо визначення задіяних сигнальних шляхів охарактеризували каскадні відносини як висхідні, так і низхідні інгібуванням рецептора НЗКТГ-2 [131, 165].

Початкові великі клінічні випробування зосереджувалися на пацієнтах із ЦД2; наявність цього захворювання була основним критерієм включення.

Дослідження EMPA-REG OUTCOME – перше випробування СС-результатів на тлі терапії іНЗКТГ-2, що продемонструвало значні переваги для СС-системи. У дослідженні вивчено 7020 хворих із ЦД2, котрі отримували емплагліфлозин або плацебо. В групі емплагліфлозину спостерігалось зменшення серйозних побічних СС-подій (МАСЕ) (інфаркт міокарда, інсульт, СС-смерть) (HR 0,86; 95% ДІ 0,74-0,99, $p=0,04$ для переваги). Крім того, в пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, спостерігалось зниження госпіталізації через СН (HR 0,65; 95% ДІ 0,50-0,85; $p=0,002$). Це випробування було першим позитивним СС-результатом у хворих на ЦД2 [229, 402].

Дослідження CANVAS порівнювало канагліфлозин із плацебо в 10 142 пацієнтів із ЦД 2 типу. Зменшення серйозних СС-подій спостерігалось в групі канагліфлозину (HR 0,86; 95% ДІ 0,75-0,97; $p=0,02$ для переваги). Крім того,

кількість госпіталізацій у зв'язку із СН і СС-смертю зменшилася в групі канагліфлозину (HR 0,78; 95% ДІ 0,67-0,91). У тих, хто отримував канагліфлозин, існував підвищений ризик ампутації, зокрема пальця стопи чи плеснової кістки [229].

В дослідженні DECLARE-TIMI 58 оцінювали дапагліфлозин порівняно із плацебо в 17 160 хворих із ЦД2. Спостерігалось зниження смертності та госпіталізацій, пов'язаних із СН (HR 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95; $p=0,005$). Слід зазначити, що дапагліфлозин не знижував частоти основних несприятливих СС-подій (HR 0,93; 95% ДІ 0,84-1,03; $p=0,17$). Порушення з боку нирок виникали рідше в групі дапагліфлозину (HR 0,76; 95% ДІ 0,67-0,87) [291].

Дослідницька група TIMI провела метааналіз, який включав дослідження EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program і DECLARE-TIMI 58 із загальною кількістю 34 322 пацієнтів. іНЗКТГ-2 зменшував госпіталізацію щодо СН (HR 0,77; 95% ДІ 0,71-0,84; $p<0,0001$) і прогресування захворювання нирок (HR 0,55; 95% ДІ 0,48-0,64; $p=0,0001$) у пацієнтів з або без СС-захворювань чи СН в анамнезі. Ці дослідження показали переваги іНЗКТГ-2 в зниженні СС подій у хворих із ЦД2 [229, 345].

В нещодавньому опублікованому випробуванні показано, що іНЗКТГ-2 лузеогліфлозин суттєво зменшив розрахунковий об'єм плазми в пацієнтів із ЦД 2 типу та збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) порівняно з воглібозою. Зменшення внутрішньосудинного об'єму на тлі прийому лузеогліфлозину (2,5 мг 1 р/добу протягом 12 тиж) може забезпечити клінічні переваги для пацієнтів із ЦД 2 типу та СНзбФВ [362]. Отримані позитивні дані щодо зменшення СС-ускладнень зумовили проведення випробувань, зосереджених на першочерговому вивченні переваг для СС-системи.

Після спостереження за СС-перевагами іНЗКТГ-2 в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу вчені вирішили оцінити потенційні СС-переваги іНЗКТГ-2 в осіб без ЦД 2 типу. Дослідження DAPA-HF включало 4744 хворих зі зниженою фракцією викиду (СНзнижФВ), які отримували дапагліфлозин (порівняно із плацебо). Дапагліфлозин зменшував частоту складного результату погіршення СН або СС-

смертності (HR 0,74; 95% ДІ 0,65-0,85; $p < 0,001$). Крім того, як частота госпіталізації через СН (HR 0,70; 95% ДІ 0,59-0,83), так і СС-смертність (HR 0,82; 95% ДІ 0,69-0,98) були знижені на тлі прийому дапагліфлозину незалежно від діабетичного статусу [282].

У дослідженні EMPEROR-Reduced порівнювали емплагліфлозин із плацебо в 3730 пацієнтів із СНзбФВ. Первинний сукупний результат госпіталізації щодо СН або СС-смерті був знижений завдяки емплагліфлозину (HR 0,75; 95% ДІ 0,65-0,86; $p < 0,001$). Емплагліфлозин зменшив кількість госпіталізацій через СН (HR 0,70; 95% ДІ 0,58-0,85; $p < 0,001$). Переваги емплагліфлозину щодо зниження СС-смертності та погіршення перебігу СН спостерігалися незалежно від діабетичного статусу [317]. У випробуванні EMPEROR-Preserved порівнювали емплагліфлозин із плацебо в 5988 пацієнтів із СНзбФВ (фракція викиду $>40\%$). Первинний результат госпіталізацій через СН або СС-смерть був знижений у разі терапії емплагліфлозином (HR 0,79; 95% ДІ 0,69-0,90; $p < 0,001$) в обох групах пацієнтів із ЦД або без нього. Цей результат здебільшого був зумовлений зниженим ризиком госпіталізацій через СН у тих, хто отримував емплагліфлозин [113].

У дослідженні SOLOIST-WHF оцінювали сотагліфлозин і плацебо в 1222 хворих, госпіталізованих із загостренням СН, серед яких були пацієнти як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ. Цікаво, що сотагліфлозин одночасно є іНЗКТГТ-2 та іНЗКТГ-1. Сотагліфлозин зменшував СС-смертність і госпіталізацію (HR 0,67; 95% ДІ 0,52-0,85; $p < 0,001$). Це дослідження продемонструвало, що терапію іНЗКТГ-2 можна розпочинати безпечно й ефективно в пацієнтів навіть після епізоду декомпенсації. Початок прийому сотагліфлозину до чи після виписки значно знизив СС-смертність і невідкладні візити щодо СН [134, 320].

Дослідження EMPULSE включало 530 госпіталізованих осіб із діагнозом гострої та вперше діагностованої чи декомпенсованої хронічної СН незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. Пацієнти були рандомізовані для отримання емплагліфлозину чи плацебо. Первинним результатом була сукупність смерті,

кількості випадків СН, часу до першої події СН або зміни на >5 балів у загальному балі симптомів опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті. Пацієнти, які отримували емплагліфлозин, мали більший ефект порівняно із групою плацебо (HR 1,36; 95% ДІ 1,09-1,68; $p=0,0054$). Ефективність емплагліфлозину спостерігалася як при гострій новій, так і за декомпенсованої хронічної СН незалежно від фракції викиду чи діабетичного статусу. Такі клінічні переваги можна було спостерігати протягом 90 днів після початку лікування. Дослідження EMPULSE продемонструвало, що емплагліфлозин можна безпечно приймати госпіталізованим пацієнтам щодо гострої СН [81, 233].

Випробування DELIVER вивчало роль дапагліфлозину порівняно із плацебо в 6263 хворих із СН. Це дослідження є найінклюзивнішим випробуванням СН; зокрема, включало як госпіталізованих, так амбулаторних пацієнтів із ФВ>40% чи з покращеною ФВ (раніше (ФВ<40%). Показано, що дапагліфлозин знижує первинну комбіновану кінцеву точку СС-смерті чи погіршення СН (HR 0,82; 95% ДІ 0,73-0,92; $p=0,001$). Ті, хто отримував дапагліфлозин, мали меншу загальну кількість подій і симптомів порівняно із групою плацебо [64].

Об'єднаний метааналіз досліджень DAPA-HF і DELIVER продемонстрував, що дапагліфлозин знижує ризик СС-смерті (HR 0,86; 95% 0,76-0,97; $p=0,01$), госпіталізації щодо СН (HR 0,71; 95% ДІ 0,65-0,78; $p=0,001$), серйозні несприятливі СС-подій (HR 0,90; 95% ДІ 0,81-1,00; $p=0,045$) у всьому спектрі ФВ лівого шлуночка від 25 до 65% [210]. Це розширило показання до ІНЗКТГ-2. Дані СС дослідження ІНЗКТГ-2 переконливо демонструють ефективне зниження госпіталізації через СН і СС смерть. Показання ІНЗКТГ-2 для СС-захворювань продовжують розширюватися з подальшим дослідженням СС-результатів.

Дослідження, що перевіряють ефективність ІНЗКТГ-2 на когортах людей та експериментальних моделях атеросклеротичного ССЗ, повідомляють про значні відмінності в рівнях циркуляції та складі класів ліпопротеїнів. У рандомізованих клінічних випробуваннях спостерігалася невелике, але значуще підвищення рівня ХС-ЛПНЦ (ХС-ЛПНЦ) із ще невизначеним клінічним значенням; з іншого боку,

повідомлялося про сприятливий (хоча помірний) вплив на рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). На молекулярному рівні глюкозурія може сприяти стану, схожому на голодування, що зрештою зумовлює покращення метаболізму через мобілізацію жирних кислот із жирової тканини, а також їхнє окислення для продукування кетонів тіл. Водночас це також може сприяти синтезу ХС у печінці, пригнічуючи в такий спосіб захоплення атерогенних ліпопротеїнів печінкою. Отже, щоб розкрити потенційні клінічні ефекти іНЗКТГ-2 в модулюванні опосередкованого ліпопротеїнами атеросклеротичного СС-ризика потрібні довгострокові дослідження зі збиранням детальної інформації про ліпідознижувальну терапію на початковому рівні та під час випробувань іНЗКТГ-2, а також регулярний моніторинг ліпідних профілів [170, 285].

Метааналіз клінічних досліджень демонструє, що інгібування НЗКТГ-2 спричиняє незначне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, але знижує частоту гострого ураження нирок [117]. Лікування дапагліфлозином знижувало рівень маркерів ушкодження клубочків і каналців у сечі в пацієнтів із ЦД2 [106]. Лузеогліфлозин зменшував гіпоксію та фіброз і запобігав розрідженню ниркових капілярів у мишачій моделі ішемії-реперфузії нирок (РН) [195]. Несподіваний нокаут гена НЗКТГ-2 у мишей не вплинув на початкове ушкодження (РН) або подальше відновлення нирки в моделі двобічного затискання ниркової артерії за ушкодження РН, тоді як нокаут гена НЗКТГ-1 покращив відновлення [80].

Дослідження CREDENCE вивчало використання канагліфілозину та плацебо в 4401 пацієнта із ЦД2 та ХХН [401]. Основний результат термінальної стадії захворювання нирок, подвоєння початкового рівня креатиніну сироватки, ниркова або загальна смертність були знижені в хворих, які отримували канагліфлозин (HR 0,70; 95% ДІ 0,59-0,82; $p=0,00001$). Вторинні наслідки СС-смерті чи госпіталізації щодо СН також були знижені за допомогою канагліфілозину (HR 0,69; 95% ДІ 0,57-0,83; $p<0,001$). Дослідження CREDENCE показало, що канагліфлозин забезпечує захист як СС-системи, так і нирок

пацієнтам із ЦД2 та особам із ХХН. Рівень побічних ефектів був зіставним у групах канагліфлозину та плацебо [401].

В дослідженні DAPA-СКД вивчено 4304 пацієнтів із ХХН незалежно від діабетичного статусу, котрі отримували дапагліфлозин [381]. Первинний результат (зниження рШКФ, термінальна стадія ниркової недостатності, ниркова смертність або СС-смертність) був знижений у тих, хто отримував дапагліфлозин (HR 0,61; 95% ДІ 0,51-0,72; $p < 0,001$). Крім того, дапагліфлозин зменшив госпіталізацію щодо СП і СС-смертності (HR 0,71; 95% ДІ 0,55-0,92; $p = 0,009$). Важливо, що переваги дапагліфлозину поширюються на пацієнтів як із ЦД, так і без нього. Обидві групи, що приймали дапагліфлозин, а також група плацебо мали однакову частоту побічних ефектів [213]. Позитивні результати досліджень CREDENCE і DAPA-СКД є своєчасними, оскільки випробування RENAAL два десятиліття тому було останнім позитивним дослідженням за участю пацієнтів із ХХН [181, 225].

Випробування EMPA-KIDNEY вивчало 6609 хворих із ХХН із приблизною ШКФ від 20 до 45 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$, котрі отримували емплагліфлозин або плацебо. Первинний результат прогресування ХХН (термінальна стадія ниркової недостатності, зниження рШКФ або смерть від ниркових причин) чи СС-смерті було знижено в групі емплагліфлозину (HR 0,72; 95% ДІ 0,64-0,82; $p < 0,001$) [169]. Важливо, що ці результати виявилися незмінними незалежно від діабетичного статусу. Крім переваг для нирок, пацієнти, які отримували емплагліфлозин, мали нижчу частоту госпіталізації, ніж група плацебо (HR 0,86; 95% ДІ 0,78-0,95; $p = 0,003$). Дослідження CREDENCE, DAPA-СКД та EMPA-KIDNEY однозначно показують, що прийом іНЗКТГ-2 значно відтерміновує потребу в замісній нирковій терапії та знижує смертність від ниркових захворювань.

Також є місце для іНЗКТГ-2 в лікуванні розладів центральної нервової системи, оскільки з огляду на результати нещодавніх експериментальних досліджень дапагліфлозин значно знижує судомну активність (як на електрофізіологічному, так і на клінічному рівні) в моделі епілепсії у щурів [162].

Це може бути пов'язано зі схожим ефектом метаболічного перемикавання глюкози натще, який спостерігався при кетогенних дієтах, які за деяких обставин також покращують мозкову судомну активність. Хоча немає клінічних даних про порівняння ефективності кетогенних дієт і терапії дапагліфлозином на мозкову епілептичну активність, дотримуватися кетогенної дієти складно; її потрібно ретельно контролювати. Навпаки, дапагліфлозин – безпечний препарат, який широко використовується в клінічній практиці. Цікаво, то когнітивні порушення мають ті самі фактори ризику, що й епілепсія та атеросклероз; широко використовувані протиепілептичні препарати, як-от фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, пов'язані підвищеним СС-ризиком [255]. Дапагліфлозин може бути кращим флозином у хворих на ЦД і епілепсію, оскільки має протиепілептичний потенціал. Окрім того, це значно знижує ризик ССЗ, отже може запобігти погіршенню когнітивних функцій. Існують докази *in vivo* експресії білка НЗКТГ-2 епітеліальних клітинах судинного сплетіння та епендимальних клітинах головного мозку людини [310]. Це важлива інформація, яка свідчить про те, що НЗКТГ-2 може впливати на склад спинномозкової рідини, роль якої у патології нейродегенеративних розладів відкриває новий напрям для наукових пошуків і потребує подальших досліджень. З'являється все більше доказів того, що, крім прямих механізмів дії іНЗКТГ-2 у центральній нервовій системі, вони також чинять сприятливий плейотропний ефект.

Пацієнти із хворобою Альцгеймера мають знижену кількість нейромедіаторів ацетилхоліну в мозку; інгібітори ацетилхолінестерази, включаючи донепезил, ривастигмін, галантамін, зазвичай використовуються для підвищення рівня ацетилхоліну та покращення когнітивних функцій. На експериментальній моделі когнітивних порушень у щурів, спричинених скополаміном, канагліфлозин (як і галантамін) знижував активність АСhE, підвищував рівень рецептора ацетилхоліну M1 (M1 mAChR) і моноамінів. Це також частково покращило когнітивні функції [104, 200].

Пацієнти із хронічною патологією, в т. ч. хворі на АГ з ЦД2 та ОЖ, в середньому використовують $6,7 \pm 2,5$ лікарського засобу на добу; кількість лікарських засобів збільшується за наявності ускладнень, наприклад, із боку СС-системи та/або нирок. Не менш важливим фактором є також кількість прийому кожного лікарського засобу на день; це стосується як молодих осіб, які ведуть активний спосіб життя (через це вони не встигають вчасно приймати ліки), а також літніх людей, котрі інколи забувають про необхідність прийому. Саме тому іНЗКТГ-2 також звертають на себе увагу, адже більшість з них приймається лише 1 раз/добу, що є досить зручним.

Отже, з появою іНЗКТГ-2, в т. ч. завдяки їхній універсальності та зручності прийому, стався прорив не тільки у лікуванні ЦД2, а й першу чергу СН, ССЗ і ниркової патології, а саме ХХН. Позитивні ефекти іНЗКТГ-2 неодноразово доведені в багатьох клінічних дослідженнях, тому цей клас лікарських засобів був прийнятий у різноманітних настановах в усьому світі. Однак деякі з вищезазначених механізмів все ще вивчені недостатньо. Отже, подальші дослідження на молекулярному рівні (експериментальні, клінічні) мають бути доповнені новими даними. Перспективним є те, що поглиблені випробування відкриють більше шляхів і стануть перспективними для ССЗ, включаючи СН, гіпертрофію міокарда та лікування коморбідної патології [99].

Дуже важливим є те, що дапагліфлозин проявляє багатокomпонентний вплив: не тільки знижує рівень глікемії, масу тіла, збільшує діурез, сприяючи помірному зменшенню артеріального тиску, за допомогою осмотичного діурезу, володіє такими механізмами, що здатні забезпечувати зниження інсулінорезистентності, глюкозуремії, зменшувати накопичення натрію, зниження оксидативного стресу, запалення, сприяє покращенню функції ендотелію та зменшенню жорсткості артерій. В цілому ця група препаратів здійснює окрім цукрознижувальної дії кардіо- і нефропротекцію (рис.1.4).

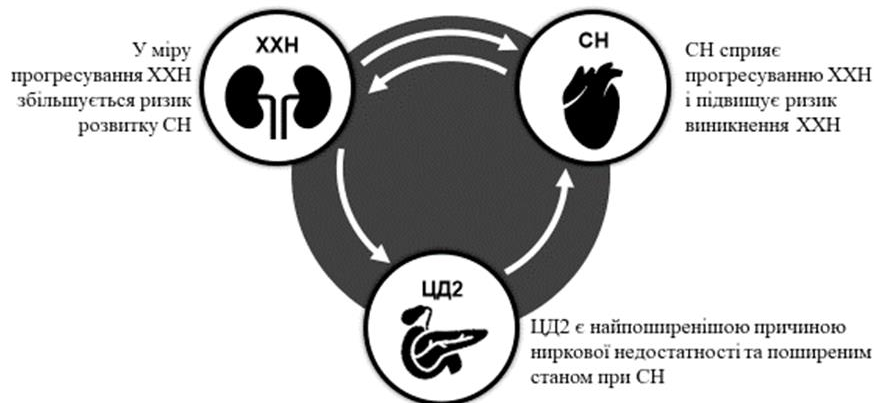


Рис.1.4. Протективні ефекти і-НЗКТГ-2

Наразі більшість мешканців України перебувають під руйнівною дією стресорів, що відображається на діяльності усього організму. У значної кількості осіб розвивається надлишкова маса тіла й ОЖ. В Україні, за даними ВООЗ, надмірну масу тіла або ожиріція мають 41,2% чоловіків і 58,5% жінок [300].

Зміни гомеостазу на тлі стресу призводять до появи лептинорезистентності та ІР, відповідно до зростання кількості пацієнтів з ОЖ. Пацієнти з ОЖ характеризуються станом резистентності до лептину, що призводить до споживання додаткових калорій і перешкоджає стійкій втраті маси тіла [254].

Нові дані свідчать про можливу фізіологічну роль глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) у регулюванні метаболізму глюкози та споживанні їжі. ГПП-1 є гормоном, що секретується L-клітинами у кишечнику і зменшує споживання їжі, а при введенні особам із ОЖ викликає втрату маси тіла. Встановлено, що ГПП-1 пригнічує споживання їжі шляхом пригнічення апетиту, але механізми, що лежать в основі цього процесу, залишаються не до кінця визначеними. Однак не виключено, що активність лептину може брати участь у пригніченні апетиту під дією ГПП-1 [260].

Збільшення поширеності ОЖ, хронічного захворювання з серйозними наслідками для здоров'я, багато в чому пояснює значне підвищення

захворюваності на ЦД2 останніми десятиліттями. Встановлено, що зменшення маси тіла на 5-10% знижує ризик ускладнень, пов'язаних з ОЖ, і поліпшує якість життя пацієнтів, однак зменшення маси тіла важко досягти і підтримувати лише за допомогою зміни способу життя.

Наявна потужна доказова база дозволяє розглядати ліраглутид як протидіабетичний засіб при вивченні тривалодіючих інкретинових препаратів. Відомі результати програми шести клінічних досліджень III фази «Ефекти і дія ліраглутиду при діабеті» (Liraglutide Effect and Action in Diabetes – LEAD), у яких порівнювали ліраглутид із плацебо, пероральними цукрознижуючими препаратами, інсуліном та екзенатидом [264]. Зменшення маси тіла при застосуванні ліраглутиду є дозозалежним і зумовлено зниженням апетиту та споживання енергії, а не збільшенням енерговитрат.

Позитивні результати були отримані щодо ліпідограми, до того ж у всіх параметрах з підвищенням ХС-ЛПВЩ і зниженням всіх інших ліпідів. Також було показано зменшення серцево-судинної смертності на 22 % і смертності від усіх причин на 15% у дослідженні LEADER [123].

Серед механізмів дії ГПП-1 розглядаються глюкозо-залежна стимуляція секреції інсуліну, зниження секреції глюкагону, сповільнення моторики інсуліну, збільшення відчуття ситості та наповнення після їжі, зниження апетиту за рахунок впливу на гіпоталамус лімбічну систему, кору головного мозку.

Серія рандомізованих клінічних досліджень SCALE (Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic people) Obesity and Prediabetes, the SCALE Diabetes and SCALE Maintenance довела ефективність і безпеку ліраглутиду як препарату для лікування ОЖ. У середньому втрата ваги за рік у пацієнтів з надлишковою вагою і цукровим діабетом складала 5,6 кг за рік (5,2% ваги). 5% зниження ваги вдалося досягнути 36,1% пацієнтів, а 10 % зниження – 22,5 % учасників. Окружність талії в середньому зменшилася на 4 см за рік, глікований гемоглобін на 0,9 % у пацієнтів із ЦД2. Систолічний

артеріальний тиск знизився у середньому на 2,7 та 2,4 мм рт.ст. у пацієнтів без та з ЦД2 [121, 377].

Таким чином, за сучасними новітніми рекомендаціями ADA, EASD, EASO, ESC та ESH до комплексного лікування коморбідних хворих на АГ, ЦД2 та ОЖ разом зі статинотерапією для корекції рівню холестерину та його фракцій та застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в якості антитромботичного засобу для хворих із супутнім ЦД2, слід включати іАПФ, а у разі поганої переносимості БРА, іНЗКТГ-2, ар-ГПП-1.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Робота виконувалася у 2021-2025 рр. та у дослідження було включено 250 хворих на артеріальну гіпертензію, які були розподілені на 4 групи, проходили обстеження в поліклініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», яка є базовим лікувальним закладом кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Дослідження проводилось відповідно до діючих етичних вимог: відповідно до основних положень Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження затверджений на засіданні комітету з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 4 від 7 квітня 2021 р.).

Усі пацієнти були проінформовані щодо мети та методів дослідження, ризиків та переваг, можливими незручностями, пов'язаними з дослідженням. Під час індивідуальних співбесід було отримано письмову інформовану згоду кожного хворого на участь у дослідженні.

Відповідно поставленим цілям та завданням у підборі пацієнтів до дослідження були визначені наступні критерії включення: наявність верифікованого діагнозу АГ згідно з рекомендаціями Європейського товариства

гіпертензії (ESH 2018, 2023) [272, 383], уніфікованих клінічних протоколів МОЗ України: уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія : затвердженого наказом МОЗ України від 24 травня 2012 р. № 384, уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія) : затвердженого наказом МОЗ України від 12 вересня 2024 р. № 1581, клінічна настанова, заснованої на доказах з артеріальної гіпертензії МОЗ України (2024) [1, 2] з наявністю або відсутністю супутнього ЦД2 за критеріями Американської діабетичної асоціації (ADA 2022, 2023, 2025) [120, 122, 66], Європейського товариства з вивчення цукрового діабету (EASD 2022) [120] та уніфікованих клінічних протоколів первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу у дорослих: наказ МОЗ України від 21 грудня 2012 р. № 1118 та 24 липня 2024 р. № 1300 [59, 38]; наявністю чи відсутністю супутнього ожиріння згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ 1997) [382], Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO 2020) [299] та клінічної настанови, заснованої на доказах: Ожиріння у дорослих МОЗ України (2023) [41]; добровільна письмова згода на участь у дослідженні. Можливість особи виконувати всі інструкції та рекомендації що стосуються даного дослідження.

Критеріями виключення були гострі інфекційні та автоімунні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, захворювання гіпофізу та гіпоталамусу, хронічна ниркова недостатність із зниженням ШКФ менше ніж 35 мл/хв/1,73 м², наявність симптоматичних гіпертензій, гострий коронарний синдром та гостре порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 місяців, загострення хронічних або наявність гострих запальних захворювань. Вагітні жінки не були об'єктами клінічного дослідження. Представників не захищених груп населення не було залучено до дослідження.

Верифікацію діагнозу АГ та визначення ступеня і стадії АГ проводили на підставі клініко-анамнестичного, лабораторного та інструментального дослідження, використовуючи рекомендації Європейського товариства з гіпертензії (2021) та уніфіковані клінічні протоколи МОЗ України: уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія : затвердженого наказом МОЗ України від 24 травня 2012 р. № 384, уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія): затвердженого наказом МОЗ України від 12 вересня 2024 р. № 1581, клінічну настанову, засновану на доказах з артеріальної гіпертензії МОЗ України (2012, з доповненням 2024); (табл. 2.1.1) [1, 2, 272, 383, 55, 54].

Стадії АГ визначали відповідно до сучасної класифікації, яка враховує ураження органів-мішеней. Ця класифікація адаптована згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії (ESH) станом на 2021-2023 рік., включаючи уніфікований клінічний протокол в Україні 2012 та 2024 років.

Таблиця 2.1.1

Класифікація артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску

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

Таблиця 2.1.2

Класифікація АГ за ураженням органів-мішеней

Стадія I	Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні.
Стадія II	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції: гіпертрофія ЛШ (за даними ЕКГ, ЕХО-КГ, рентгенографії), або генералізоване звуження артерій сітківки, або мікроальбумінурія та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі (у чоловіків 115-133 ммоль/л, у жінок 107-124 ммоль/л), ураження сонних артерій – потовщення інтими-медії $\geq 0,9$ мм або наявність атеросклеротичної бляшки.
Стадія III	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней із симптомами з їх боку та порушенням функції.
Серце	Інфаркт міокарда, СН ІА-ІІІ ст.
Мозок	Інсульт, ТІА, гостра ГЕ, судинна деменція.
Очне дно	Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злоякісної фази АГ).
Нирки	Концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л.
Судини	Розшарування аорти, оклюзивне ураження периферичних артерій.

Наявність цукрового діабету 2 типу встановлювали згідно клінічних та лабораторних методів згідно зі Стандартами медичної допомоги при цукровому діабеті ADA, консенсусним звітом ADA та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) та уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу у дорослих: наказ

МОЗ України від 21 грудня 2012 р. № 1118 з доповненням від 24 липня 2024 р. № 1300. Діагноз ЦД2 встановлювався при рівні $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ [38, 59, 120, 122].

Діагноз ОЖ встановлювався згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ 1997), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO 2020) та клінічної настанови, заснованої на доказах. Ожиріння у дорослих МОЗ України (2023), враховуючи ІМТ (індекс Кетле), який обчислювали за формулою [41, 299, 382]:

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

ожиріння встановлюється при рівні $\text{ІМТ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ [33, 270]. Діагностичне значення ІМТ наведено в таблиці 2.1.3

Таблиця 2.1.3

Класифікація ожиріння за індексом маси тіла

Діагностичне значення	ІМТ, кг/м^2
Дефіцит маси тіла	$< 18,5$
Нормальна маса тіла	$18,5 - 24,9$
Надмірна маса тіла (перед ожирінням)	$25,0 - 29,9$
Ожиріння I ст.	$30,0 - 34,9$
Ожиріння II ст.	$35,0 - 39,9$
Ожиріння III ст.	$\geq 40,0$

На етапі скринінгу було обстежено 409 пацієнтів, 356 з яких мали АГ, супутню коморбідну патологію – та/або ЦД2 або ОЖ або їх поєднаний перебіг та 53 пацієнта, котрі мали ізольоване ОЖ, віком від 35 до 65 років. На етапі скринінгового обстеження у 50 хворих – з АГ (n=25) та АГ+ЦД2 (n=25) було виявлено ознаки вираженої діастолічної дисфункції ЛШ при збереженій ФВ. З метою більш поглибленого аналізу структурних та функціональних змін серця у контексті поєданого перебігу АГ з ЦД2 та ізольованої АГ цим пацієнтам було

проведено розширене Ехо-КГ. У групі АГ+ЦД2 показники становили: e' mean — $7,76 \pm 1,33$ см/с, E/e' mean — $7,88 \pm 2,16$, іОЛП — $29,33 \pm 2,05$ мл/м², КДО — $124,6 \pm 10,2$ мл, КСО — $48,1 \pm 5,6$ мл; у групі ізольованої АГ — e' mean — $8,98 \pm 1,44$ см/с, E/e' mean — $7,14 \pm 1,44$, іОЛП — $26,71 \pm 1,98$ мл/м², КДО — $118,2 \pm 9,4$ мл, КСО — $43,9 \pm 4,8$ мл. Такі розширені вимірювання не проводилися іншим учасникам скринінгу через відсутність виражених порушень діастолічної функції за базовими критеріями ЕхоКГ та для уникнення необґрунтованого розширення обсягу діагностичних процедур. Отримані дані підтвердили патогенетичну концепцію дисертації щодо несприятливого впливу коморбідності АГ і ЦД2 на структурно-функціональний стан серця та доцільність ранньої терапевтичної корекції діастолічних порушень. У подальшому ця група пацієнтів отримувала інше лікування, тому вони не були включені до основної вибірки дисертаційного дослідження, а результати цього етапу використані виключно для обґрунтування методологічних підходів та формування прогностичних критеріїв.

Також на етапі скринінгу, окрім пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та ОЖ, була обстежена окрема група хворих ($n=53$) з ізольованим ОЖ без клінічних проявів АГ. Метою включення цієї групи було визначення ролі ОЖ як самостійного чинника КРМ та оцінка взаємозв'язку між рівнем лептину, ІР, антропометричними параметрами та показниками вуглеводного обміну. У цій групі, виявлено достовірно підвищені рівні лептину (у жінок — $40,25 \pm 0,9$ нг/мл, у чоловіків — $32,23 \pm 1,0$ нг/мл) та позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину та окружністю талії ($r=0,570$; $p=0,050$), що супроводжувалося ознаками ІР. Комплексне лікування, що включало модифікацію способу життя та фармакотерапію з використанням арГПП-1, призвело до зниження маси тіла, окружності талії, рівнів лептину та ІР, а також зменшення КРМ ризику. Отримані дані дали змогу більш чітко інтерпретувати роль гіперлептинемії, ІР та антропометричних показників у структурно-функціональних порушеннях серця та

формуванні КРМ ризику. Ця група не була включена до основної вибірки дисертаційного дослідження, оскільки пацієнти не мали діагностованої АГ — ключового критерію включення у протокол основного дослідження.

На етапі скринінгу було обстежено 56 пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ (середній вік $64,4 \pm 1,1$ року; 43% чоловіків) із середніми вихідними показниками: САТ $159,4 \pm 3,0$ мм рт. ст., ДАТ $92,4 \pm 1,8$ мм рт. ст., ЧСС $76,8 \pm 2,1$ уд./хв, КДО $180,4 \pm 3,3$ мл, КСО $82,8 \pm 1,6$ мл, ФВ $47,6 \pm 0,8\%$, ІМТ $31,3 \pm 0,2$ кг/м². Пацієнтам призначали раміприл (10 мг/добу) або телмісартан (40 мг/добу). Через 3 місяці в обох групах відмічено достовірне зниження САТ на 19,6% ($p < 0,05$), ДАТ — на 15% ($p < 0,05$), зменшення КДО на 25,5%, КСО — на 17,3%, ММЛШ — на 8,3% та підвищення ФВ на 6% ($p < 0,05$) при нейтральному впливі на показники вуглеводного обміну. Застосування раміприлу та телмісартану було зумовлене тим, щоб порівняти два основних класи препаратів, які впливають на РААС, для оцінки їх ефективності саме у когорті пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ. Це дозволило отримати власні дані щодо динаміки клініко-гемодинамічних і структурно-функціональних показників, а також підтвердити метаболічну нейтральність іАПФ у даній популяції. Попри позитивну динаміку, вже на основі результатів цього етапу, а також з урахуванням широкої доказової бази периндоприлу (EUROPA, PROGRESS, ADVANCE) щодо зниження серцево-судинної смертності, ремоделювання міокарда та покращення ендотеліальної функції, було прийнято рішення уніфікувати терапію на основному етапі саме з використанням периндоприлу. Пацієнти попереднього етапу не були включені до основної вибірки, оскільки їх схеми лікування відрізнялися від протоколу, прийнятого для подальшого дослідження.

Таким чином, до основного дослідження, на якому базуються результати дисертаційної роботи, увійшли 250 хворих на АГ у віці від 49

до 65 років, які були розподілені на 4 групи залежності від патології: хворі на АГ - 49 осіб, серед яких 23 – чоловіки, а 26 пацієнтів – жінки - 1 група; хворі на АГ з ОЖ - 62 особи, серед яких – 35 – чоловіки, а 27 – жінки 2 група; хворі на АГ з ЦД2 – 77 осіб, 36 – чоловіки, 41 пацієнт - жінки 3 група; пацієнти з АГ, ЦД2, ОЖ – 62 особа: 23 –чоловіки, а 39 – жінки 4 група; а також 20 осіб – контрольна група – 10 чоловіків та 10 жінок. Вік хворих складав від 20 до 65 років, в ході обстеження для вивчення більш детально клінічних особливостей досліджуваних пацієнтів вони були розподілені на 3 вікові групи: молодша вікова група – хворі від 20 до 43 років, середня вікова група – пацієнти від 43 до 55 років і старша вікова група – 56-65 років. Досліджувані групи пацієнтів були співставні за віком та статтю, відповідали всім критеріям включення та завершили повний обсяг обстеження і лікування за протоколом (табл. 2.1.4).

Таблиця 2.1.4

Розподіл хворих на групи за гендерними показниками

№	Група хворих	Стать				Всього	
		Чоловіки		Жінки			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	АГ	23	46,9	26	53,1	49	100
2	АГ+ОЖ	35	56,4	27	43,6	62	100
3	АГ+ЦД2	36	46,7	41	53,3	77	100
4	АГ+ОЖ+ЦД2	23	37,1	39	62,9	62	100
	Контрольна група	10	50,0	10	50,0	20	100

В ході обстеження було відмічено, що найбільшу частку хворих склали пацієнти з коморбідністю АГ, ОЖ та ЦД2 – 32%, а найменшу з ізольованою АГ, що свідчить на високу розповсюдженість саме коморбідності цих станів (рис.2.1).



Рис.2.1.1 Розподіл обстежених хворих

У групі хворих на АГ, вік пацієнтів від 20 до 43 років становить 6,1%, що є найменшою часткою серед усіх вікових категорій цієї групи. У віковій групі 44-55 років частка пацієнтів зростає до 42,9%, що є середнім показником.

У віковій групі 56-65 років частка найбільша — 51%. Частка хворих віком від 20-43 років у групі хворих на АГ+ОЖ становить 9,1%, вікова група 44-55 років – 25,8%, а 37% приходить на вікову групу від 56 до 65 років. У групі хворих на АГ+ЦД2 у віковій групі 20-43 років частка пацієнтів становить 9,1%, у віковій групі 44-55 років частка пацієнтів збільшується до 27,3%, а у віковій групі 56-65 років частка найбільша — 63,6%. У групі АГ+ЦД2+ОЖ вікова група 20-43 років має найменшу частку пацієнтів — 5,9%, а у віковій групі 44-55 років частка пацієнтів зростає до 27,4%. Так, найбільша частка спостерігається у віковій групі 56-65 років — 63,7%, що є максимальним серед усіх груп. Таким чином виявлено, що захворюваність на АГ, ЦД2 та ОЖ серед обстежених пацієнтів значно прогресують з віком (табл.2.2.3).

Таблиця 2.2.3

Розподіл обстежених хворих у групах за віком

№	Група хворих	Вікові групи						Всього	
		20-43		44-55		56-65			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	АГ	3	6,1	21	42,9	25	51,0	49	100
2	АГ+ОЖ	9	14,5	16	25,8	37	59,7	62	100
3	АГ+ЦД2	7	9,1	21	27,3	49	63,6	77	100
4	АГ+ОЖ+ЦД2	3	5,9	17	27,4	42	66,7	62	100
Контрольна група		14	70,0	6	30,0	-	-	20	100

Також враховуючи вік та гендерні особливості обстежених хворих було відмічено, що чоловіки частіше мають патології у молодшому віці (20–43 років), що може бути пов'язано із ризикованим способом життя (куріння, зловживання алкоголем, високий стрес). Жінки переважають у старших вікових групах (56–65 років) через гормональні зміни, які впливають на обмін речовин і судинний тонус після менопаузи. Коморбідність (АГ + ОЖ + ЦД2) частіше спостерігається серед жінок, особливо у старшому віці, що вказує на вищий ризик наявності коморбідних патологій у цієї когорти пацієнтів (табл. 2.2.4).

Таблиця 2.2.4

Розподіл хворих у групах за статтю та віком

№	Група хворих	Вікові групи						Всього	
		20-43		44-55		56-65			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки									
1	АГ	2	8,7	13	56,5	8	34,8	23	100
2	АГ+ОЖ	6	17,1	11	31,4	18	51,5	35	100
3	АГ+ЦД2	4	11,1	10	27,8	22	61,1	36	100

Продовження таблиці 2.2.4

4	АГ+ОЖ+ЦД2	1	4,3	10	43,5	12	52,2	23	100
Контрольна група		6	60,0	4	40,0	-	-	10	100
Жінки									
1	АГ	1	3,8	8	30,8	17	65,4	26	100
2	АГ+ОЖ	3	11,1	5	18,5	19	70,4	27	100
3	АГ+ЦД2	3	7,3	11	26,8	27	65,9	41	100
4	АГ+ОЖ+ЦД2	2	5,1	7	17,9	30	77,0	39	100
Контрольна група		8	80,0	2	20,0	-	-	10	100

У всіх обстежених хворих 20–43 років оптимальний рівень АТ частіше зустрічався серед чоловіків (75%), тоді як серед жінок цей показник складав лише 25%. Однак частота оптимального АТ суттєво знижувалася з віком: у хворих середнього віку (44–55 років) вона становила лише 25% серед чоловіків та 5% серед жінок, а у старшій віковій групі (56–65 років) оптимальний рівень АТ зустрічався лише у чоловіків (25%) і зовсім не спостерігається серед жінок.

Нормальний рівень АТ переважав у жінок молодшого віку (67,8%) порівняно з чоловіками (42,9%). У хворих 44-55 років цей показник зменшувався до 33,3% у жінок і залишався стабільним у чоловіків (42,9%). У старшій віковій групі нормальний рівень АТ зустрічався лише у 10% жінок і 14,3% чоловіків. Високий нормальний рівень АТ частіше спостерігався серед чоловіків, особливо у середнього віку 44-55 років (42,9%), тоді як у жінок цей показник становив лише 16,7%. У старшій віковій групі (56-65 років) високий нормальний рівень АТ зустрічався у 28,6% чоловіків та 30% жінок. Серед жінок віком 20-43 років високий нормальний рівень АТ не був зафіксований, тоді як серед чоловіків він складав 10,7%. Частота АГ I ступеня зростала з віком у хворих обох статей. Серед чоловіків вона становила 19% у віці 20-43 років, 28,6% у хворих 44-55 років та 52,4% у пацієнтів 56-65 років. У жінок цей показник становив

6%, 33,3% і 40% відповідно. Чоловіки у віці 55-65 років мали дещо вищу частоту АГ I ступеня, ніж жінки. АГ II ступеня була відсутня у пацієнтів віком 20-43 років як серед чоловіків, так і серед жінок. Частка чоловіків із АГ II ступеня віком від 44 до 55 років становила 28,6%, тоді як серед жінок цей показник був нижчим — 11,7%. У обстежених хворих віком від 55 до 65 років АГ II ступеня значно частіше зустрічалася серед жінок (60%), ніж серед чоловіків (71,4%) (табл. 2.1.5).

Таблиця 2.1.5

Категорії хворих по рівню АТ за віком та гендерними показниками

Категорії пацієнтів		Вікові групи						Всього	
		20-43		44-55		56-65			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки									
Оптимальний		3	75,0	-	-	1	25,0	4	100
Нормальний		3	42,9	3	42,9	1	14,2	7	100
Високий нормальний		3	10,7	12	42,9	13	46,4	28	100
АГ	1 ступінь	6	9,0	26	38,8	35	52,2	67	100
	2 ступінь	4	19,0	6	28,6	11	52,4	21	100
Жінки									
Оптимальний		1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	100
Нормальний		7	77,8	1	11,1	1	11,1	9	100
Високий нормальний		2	6,3	6	18,8	24	74,9	32	100
АГ	1 ступінь	4	5,0	24	30,0	52	65,0	80	100
	2 ступінь	-	-	3	16,7	15	83,3	18	100

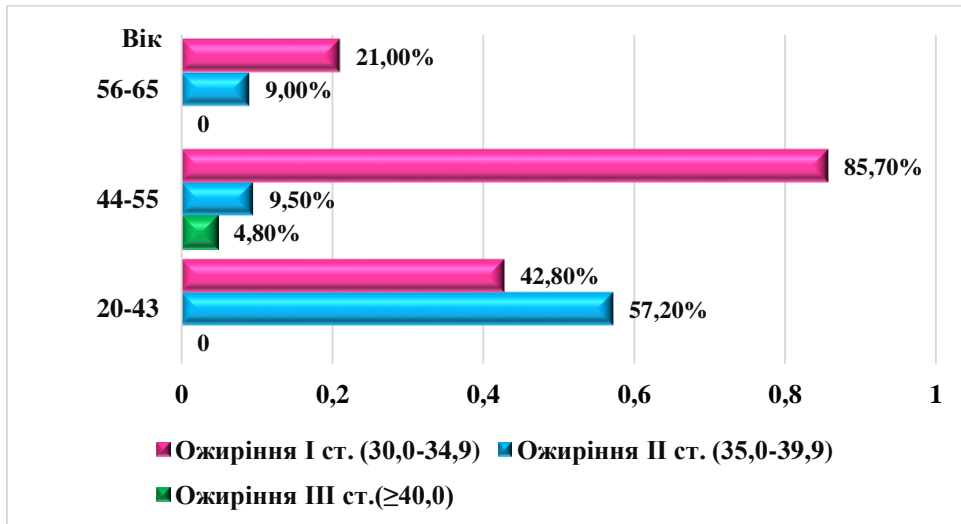


Рис.2.1.2 Розподіл хворих з ОЖ серед чоловіків за віком по ІМТ (%)

У групі хворих на АГ+ОЖ частота ОЖ I ступеня зростала у хворих обох статей, досягаючи піку в групі 56–65 років. Чоловіки частіше мали ОЖ II ступеня у молодшому віці (20–43 років) (рис. 2.1.2), тоді як серед жінок (рис.2.1.3) ОЖ цього ступеня частіше реєструвалося у старших вікових групах (56–65 років). Було відмічено, що жінки частіше мали ОЖ III ступеня в старшому віці (56–65 років), тоді як серед чоловіків цей ступінь ОЖ зустрічався виключно у цій віковій категорії. \geq

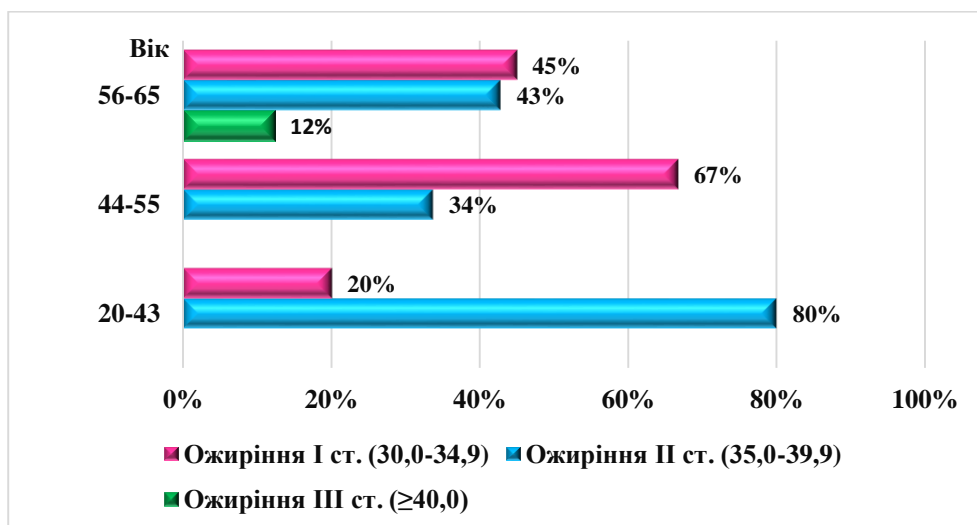


Рис.2.1.3. Розподіл хворих з ожирінням серед жінок за віком по ІМТ (%)

У ході обстеження було встановлено, що рівень HbA1c суттєво не відрізнявся залежно від вікових та статевих характеристик пацієнтів із коморбідною патологією.

Так, у пацієнтів молодшого віку (20–43 роки) рівень HbA1c відповідав нормальним значенням ($\text{HbA1c} \leq 5,5\%$), що вказує на меншу кількість хворих з порушеннями вуглеводного обміну в цій віковій групі. У хворих середнього віку (44–55 років) і старшого (56–65 років) віку спостерігалось поступове підвищення HbA1c, з переважанням осіб з порушеннями вуглеводного обміну ($\text{HbA1c} \geq 6,6\%$).

Жінки молодшої вікової групи продемонстрували кращі показники глікемії (75% із $\text{HbA1c} \leq 4,7\%$) порівняно з чоловіками. Проте в середніх та старших вікових групах частка жінок із більш високими рівнями HbA1c ($\geq 8,5\%$) була значно більшою порівняно з чоловіками (46,1% у віковій групі 44–55 років та 75% у групі 56–65 років). Це свідчить про збільшення кількості осіб в цій групі з ЦД2 та іншими порушеннями вуглеводного обміну.

Чоловіки мали більш рівномірний розподіл HbA1c у всіх вікових групах. У старшій віковій групі (56–65 років) спостерігалася значна частка пацієнтів із $\text{HbA1c} \geq 9,5\%$ (42,9%), що свідчить про декомпенсацію вуглеводного обміну та високий ризик розвитку ускладнень.

Підвищені рівні $\text{HbA1c} \geq 6,6\%$ із збільшенням віку спостерігалася як у чоловіків, так і у жінок. Найгірші показники глікемічного контролю зафіксовані у старшій віковій групі (56–65 років) (табл. 2.1.6).

Таким чином, отримані дані свідчать про необхідність персоналізованого підходу до лікування пацієнтів із коморбідною патологією, особливу увагу слід приділити пацієнтам із підвищеними рівнями HbA1c, оскільки саме вони становлять групу ризику щодо розвитку ускладнень.

Також було окремо визначено рівні HbA1c у груп пацієнтів з ЦД2. Серед хворих на сполучену патологію АГ+ЦД2 в стані компенсації знаходилось 35,1% пацієнтів, в стані субкомпенсації – 51,9%, а в стані декомпенсації 13,0% пацієнтів. В групі АГ+ОЖ+ЦД2 було 46,8% хворих на ЦД2 в стадії компенсації, 50,0%

хворих в цій групі знаходились в стадії субкомпенсації і 3,2% пацієнтів були в стадії декомпенсації. Загалом по двом групам (АГ+ЦД2 та АГ+ОЖ+ЦД2) більшість пацієнтів з ЦД2 знаходилась в стадії компенсації 40,3% (HbA1c \leq 7,0%) та субкомпенсації 51,1% (HbA1c 7,1-8,5%) і лише 8,6% діабетичного загалу обстежених хворих були в стадії декомпенсації (HbA1c $>$ 8,5%). У дослідженні було оцінено рівень HbA1c у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 залежно від статі та коморбідної патології. Отримані результати дозволили зробити висновки про глікемічний контроль у різних групах пацієнтів.

Таблиця 2.1.6

Розподіл хворих по пороговим значенням HbA1c за віком та гендерними показниками.

Порогові значення	Вікові групи						Всього	
	20-43		44-55		56-65			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки								
\leq 4,7	2	50,0	-	-	2	50,0	4	100
4,8 - 5,4	7	35,0	8	40,0	5	25,0	20	100
5,5 - 6,5	5	16,7	10	33,3	15	50,0	30	100
6,6 - 8,4	4	6,5	24	38,7	34	54,8	62	100
8,5 - 9,4	-	-	1	25,0	3	75,0	4	100
\geq 9,5	-	-	4	57,1	3	42,9	7	100
Жінки								
\leq 4,7	3	75,0	1	25,0	-	-	4	100
4,8 - 5,4	6	31,6	6	31,6	7	36,8	19	100
5,5 - 6,5	5	11,4	9	20,4	30	68,2	44	100
6,6 - 8,4	1	1,7	10	16,9	48	81,4	59	100
8,5 - 9,4	1	7,8	6	46,1	6	46,1	13	100
\geq 9,5	-	-	1	25	3	75,0	4	100

Пацієнти в групі АГ продемонстрували помірне підвищення НbA1c порівняно з контрольною групою. Це може свідчити про можливу початкову інсулінорезистентність, що характерна для АГ. У хворих на АГ з ОЖ відзначалося подальше підвищення рівня НbA1c, що свідчить про виразність метаболічних порушень через вплив ОЖ. У пацієнтів в групі АГ+ЦД2 відзначалося значне підвищення рівня НbA1c, яке вказує на суб- та декомпенсацію вуглеводного обміну у зв'язку з наявністю у пацієнтів ЦД2. У хворих з коморбідністю трьох патологій: АГ + ОЖ + ЦД2 спостерігався найвищий рівень НbA1c і ці дані підтверджують більш тривалий перебіг ЦД2 і складність досягнення глікемічного контролю при поєднанні АГ, ОЖ та ЦД2 (табл. 2.1.7).

Таблиця 2.1.7

Відмінності рівнів НbA1c (Me; Q1; Q3) у групах хворих
за гендерними показниками

Стать	Групи порівнянь					p
	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД2	АГ+ОЖ+ЦД2	Контрольна група	
	1	2	3	4	5	
Чоловіки	6,1 (5,1-7,9)	5,5 (5,1-7,1)	7,1 (6,9-8,2)	7,1 (6,7-7,7)	5,0 (4,9-5,1)	<0.01
Жінки	6,0 (5,4-8,2)	5,8 (5,2-7,0)	6,8 (6,3-7,6)	6,9 (6,6-7,7)	4,8 (4,3-5,0)	<0.05

Примітки: p – статистична значущість розбіжностей між групами за критерієм H (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks test)

Таким чином, рівень НbA1c підвищується у пацієнтів із коморбідними станами, у тому числі за наявністю ЦД2 через взаємопосилуючий вплив

інсулінорезистентності, хронічного системного запалення, активації РААС та дисфункції ендотелію. ОЖ додатково ускладнює ситуацію за рахунок підвищення рівня прозапальних цитокінів і впливу гіперактивації симпатичної нервової системи.

Рівень HbA1c значно підвищується у пацієнтів із комбінацією АГ, ОЖ та ЦД2, що свідчить про важкий клінічний перебіг і значне погіршення глікемічного контролю.

2.2 Методи дослідження

Забір крові для дослідження проводився з ліктьової вени в поліетиленові пробірки вранці натщесерце на наступний день після консультації хворого в поліклініці через 12 - 18 год після їжі (пацієнти в цей час не приймали антигіпертензивних препаратів і знаходилися в умовах однакової фізичної активності), та наприкінці курсу амбулаторного лікування в ранкові часи (8-9 годин ранку), натще. Для отримання сироватки крові пробірки з кров'ю інкубували 30 хвилин при температурі +37°C. Відшаровували від стінки пастерівською піпеткою, згусток, що утворювався, інкубували при температурі +4 °C протягом 1 години для рефракції згустку. Перенесли сироватку в скляні пробірки, центрифугували протягом 15 хвилин при 1500 обертах у хвилину, відокремлювали супернатант і розливали в пробірки типу Eppendorf. Зберігали зразки при температурі не вище -20 °C до проведення дослідження.

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

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в сироватці крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи 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 трихлоруксусної 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 усі проби спектрофотометрують проти дистильованої води на СФ–46 при довжині хвилі 540 нм. Паралельно в усіх пробах визначали рівень гемоглобіну. Вміст HbA1c 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;

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

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

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

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

250 – вміст фруктози в контрольній пробі.

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

Вміст HbA1c в пробі обчислювали в мкмоль фруктози на 1 г гемоглобіну.

Біохімічні дослідження (рівень креатиніну, сечовини та ліпідний спектр в сироватці крові) здійснювали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі СЕМ-7. Рівень сечовини в сироватці крові вимірювали кінетичним, ферментативним методом з уреазою і глутаматдегідрогеназою з

використанням наборів «Liquick Cor-UREA 30» (Cormay, Польща) згідно інструкції виробника.

Рівень креатиніну в сироватці крові вимірювали модифікованим методом Яффе без депротейнізації з використанням наборів реактивів «Liquick Cor-CREATININ 30» (Польща) згідно інструкції виробника. Загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ) визначали ензиматичним методом з використанням наборів реактивів «Cholesterol liquicolor», «HDL – Cholesterol» та «Triglycerides liquicolor» (Human, Німеччина) згідно інструкції виробника. Вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності ХС-ЛПДНЩ розраховували за формулою $TG/2,22$; вміст ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) розраховували за формулою W. T. Friedewald [367]:

$$\text{ХС-ЛПНЩ} = \text{ЗХ} - (\text{ХС-ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22), \text{ ммоль/л.}$$

Кількісне визначення вмісту біохімічних аналітів у сироватці крові пацієнтів проводили послідовним твердофазним імуноферментним аналізом, що характеризується подвійним зв'язуванням біотинвмісних антитіл з досліджуваною речовиною.

ШКФ розраховували за формулою (KDIGO, 2022) [224]:

ШКФ креатинін-Cys C = $135 \times \min(\text{креатинін}/\text{к}, 1)^\alpha \times \max(\text{креатинін}/\text{к}, 1) - 0.544 \times \min(\text{Cys C}/0.8, 1) - 0.323 \times \max(\text{Cys C}/0.8, 1) - 0.778 \times 0.9961 \text{вік} \times 0.963$ (для жінок), де к – коефіцієнт (0,7 – для жінок, 0,9 – для чоловіків), α (альфа) – експонентний коефіцієнт: (-0,219 – для жінок, -0,144 – для чоловіків);

Визначення вмісту СТФ-1 у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Fine Test» (ELISA, Китай) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. Безпосередньо перед початком аналізу зразки сироватки розводили у 2 рази буфером для розведення. У кожен лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і розведених дослідних зразків та інкубували планшет протягом 90 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Потім вміст лунок видаляли і лунки промивали 2 рази буфером для промивання. У кожен лунку додавали по 100 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл; планшет знову інкубували протягом 1 години при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Після цього лунки промивали 3 рази буфером для промивання. У кожен лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон'югату. Планшет інкубували 30 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$, і лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання. До кожної лунки додавали по 90 мкл субстратного розчину ТМВ і залишали на 20 хв. в темряві при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Реакцію зупиняли, додаючи у кожен лунку по 50 мкл стоп-реagenta. Через 5 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість СТФ-1 розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які додаються до набору. Вміст СТФ-1 визначали у пікограмах на мілілітр сироватки (пг/мл).

Визначення вмісту CST у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «BT LAB» (ELISA, Китай) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У відповідні лунки спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 50 мкл калібрувальних розчинів. В інші лунки додавали по 40 мкл дослідних зразків та по 10 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл; після цього до кожної лунки додавали по 50 мкл робочого розчину HRP кон'югату. Планшет накривали прозорою плівкою та інкубували протягом 60 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Потім вміст лунок видаляли і лунки промивали 5 разів буфером для промивання. До кожної лунки додавали по 50 мкл субстратного розчину А та по 50 мкл субстратного розчину В, ретельно перемішували і

залишали на 10 хв. в темряві при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Реакцію зупиняли, додаючи у кожен лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 10 хв. вимірювали оптичну щільність кожної лунки при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість CST розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які додаються до набору. Вміст CST визначали у нанограмах в мілілітрі сироватки (нг/мл).

Визначення вмісту лептину у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «DBC» (ELISA, Канада) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У кожен лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 20 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків і до кожної лунки додавали також по 80 мкл розчину моноклональних Leptin-антитіл. Планшет інкубували 1 год. на шейкері при кімнатній температурі. Після цього планшет промивали 3 рази буфером для промивання, а потім у кожен лунку додавали по 100 мкл робочого розчину стрептовідін-HRP кон'югату. Планшет знову інкубували 30 хв. при кімнатній температурі. Лунки знову промивали 3 рази буфером для промивання. До кожної лунки додавали по 100 мкл субстратного розчину і залишали на 15 хв. при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли, додаючи у кожен лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 10 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість лептину розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст лептину визначали у нанограмах на мілілітр сироватки (нг/мл).

Визначення рівня Cys C у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, Китай) згідно інструкції, яка надається до набору.

Проведення аналізу. У кожен лунку спеціального планшета, який входить до складу набору, додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків та інкубували планшет протягом 90 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Потім вміст лунок видаляли і у кожен лунку додавали по 100 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл. Планшет знову інкубували протягом 1 години при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$, після чого лунки промивали 3 рази буфером для промивання. У кожен лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон'югату. Планшет інкубували 30 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$, і лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання. До кожної лунки додавали по 90 мкл субстратного розчину ТМВ і залишали на 15 хв. в темряві при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Реакцію зупиняли, додаючи у кожен лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість Cys C розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які додаються до набору. Вміст Cys C визначали у нанограмах на мілілітр сироватки (нг/мл).

Визначення вмісту NGAL у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, Китай) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. До відповідних лунок спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл робочих розчинів стандартів і дослідних зразків, накривали планшет прозорою плівкою та інкубували його протягом 90 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Потім вміст лунок видаляли і у кожен лунку додавали по 100 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл. Планшет знову інкубували протягом 1 години при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$, після чого лунки промивали 3 рази буфером для промивання. У кожен лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон'югату. Планшет інкубували 30 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$, і лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання. До кожної лунки додавали по 90 мкл субстратного розчину ТМВ і залишали на 15 хв. в темряві при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Реакцію

зупиняли, додаючи у кожную лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість NGAL розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст NGAL в досліджуваних пробах визначали у нанограмах в мілілітрі сироватки (нг/мл).

Визначення вмісту NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, Китай) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. До відповідних лунок спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків та інкубували планшет протягом 90 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Потім вміст лунок видаляли і у кожную лунку додавали по 100 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл АВ. Планшет знову інкубували протягом 1 години при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$, після чого лунки промивали 3 рази буфером для промивання. У кожную лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон'югату. Планшет інкубували 30 хв. при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$, і лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання. До кожної лунки додавали по 90 мкл субстратного розчину ТМВ і залишали на 15 хв. в темряві при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Реакцію зупиняли, додаючи у кожную лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість NT-proBNP розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст NT-proBNP в досліджуваних пробах визначали у пікограмах в мілілітрі сироватки (пг/мл).

Визначення вмісту 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням

комерційної тест-системи виробництва фірми «Monobind Inc». (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У відповідні лунки спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 25 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків. Після цього в усі лунки додавали по 100 мкл Вивільнюючого реагенту, ретельно перемішували та інкубували планшет протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Потім планшет промивали 3 рази буфером для промивання та в кожную лунку додавали по 100 мкл Ферментного реагенту 25(OH)D. Планшет знову інкубували 30 хв. при кімнатній температурі, а потім знову промивали 3 рази буфером для промивання. Після цього до кожної лунки додавали по 100 мкл субстратного розчину ТМВ, залишали на 20 хв. в темряві при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли, додаючи у кожную лунку по 50 мкл стоп-реагента і через 10 хв. вимірювали оптичну щільність кожної лунки при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість 25-ОН загального вітаміну D розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст 25-ОН загального вітаміну D визначали в нанограмах у мілілітрі сироватки (нг/мл).

Визначення рівня інсуліну у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Monobind Inc». (ELISA, США) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. У кожную лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 50 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і дослідних зразків. У кожную лунку додавали також по 100 мкл Інсулін-ферментного розчину. Акуратно перемішували, планшет накривали прозорою плівкою та інкубували 120 хв. при кімнатній температурі. Після цього планшет промивали 3 рази спеціальним буфером для промивання, і у кожную лунку додавали по 100 мкл субстратного розчину ТМВ. Планшет залишали на 15 хв. в темряві. Реакцію зупиняли, додаючи у кожную лунку по 50 мкл стоп-реагента.

Через 10 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість інсуліну розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст інсуліну визначали у мікроодиницях на мілілітр сироватки (мкО/мл).

Визначення рівня β 2-М у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми “Orgentic” (ELISA, Німеччина) згідно інструкції, яка входила до складу набору.

Проведення аналізу. Безпосередньо перед початком аналізу зразки сироватки розводили у 100 разів буфером для зразків. У кожен лунку спеціального планшета, який входив до складу набору, додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів, стандартів і розведених зразків. Планшет інкубували 30 хв. при кімнатній температурі. Після цього планшет промивали 3 рази спеціальним буфером для промивання, а потім до кожної лунки додавали по 100 мкл ферментного кон'югату. Планшет інкубували 15 хв. при кімнатній температурі, після чого лунки знову промивали 3 рази буфером для промивання. У кожен лунку додавали по 100 мкл субстратного розчину ТМВ, залишали на 15 хв. при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли, додаючи у кожен лунку по 100 мкл стоп-реагента. Через 5 хв. вимірювали оптичну щільність кожного зразку при довжині хвилі 450 нм (референс-фільтр 630 нм). Кількість β 2-М розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які входили до складу набору. Вміст β 2-М визначали у мікрограмах на мілілітр сироватки (мкг/мл).

Інструментальні методи включали ЕКГ, Ехо-КГ.

ЕКГ у спокої виконували у 12 стандартних відведеннях за допомогою трьохканального електрокардіографа «Fukuda» FX-326U (Японія).

Ехо-КГ дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) [167] на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків,

Україна). У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) (см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (см). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ (мл) і кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ (мл) розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%) [239]:

$$\text{ФВ ЛШ} = (\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) / \text{КДО ЛШ} \times 100\%;$$

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою Penn Convention, що була запропонована Devereux R.V [128, 129]:

$$\text{ММЛШ (г)} = 1,04 \times [(\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР})^3] - [\text{КДР}]^3 - 13,6.$$

На сьогоднішній час, вважається, що оцінювання гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГЛШ) лише на підставі ММЛШ є не досить коректним, тому більш доцільно користатися індексом ММЛШ (ІММЛШ1). Розрахунок ІММЛШ проводили відповідно до рекомендацій з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2013) [47] та клінічних настанов Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [383]. У разі значення ІММЛШ $>115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і $>95 \text{ г/м}^2$ – у жінок засвідчували наявність ГЛШ. Цей індекс враховує ППТ з індивідуальними параметрами маси тіла, зросту та обчислюється за формулою Du Bois [141]:

$$\text{ІММЛШ1 (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛШ} / \text{ППТ};$$

А при наявності ОЖ проводили індексацію до росту в ступені:

$$\text{ІММЛШ2 (г/м}^{2,7}\text{)} = \text{ММЛШ/зріст.}$$

У разі значення ІММЛШ1 >50 г/м у чоловіків і >47 г/м – у жінок говорили про ГЛШ.

Тип структурно–геометричного ремоделювання ЛШ визначали згідно з принципами А. Ganau (1992) [153]. До уваги брались такі показники, як ІММЛШ і відносна товщини стінок ЛШ (ВТС ЛШ). Розрахунок проводили за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = \frac{\text{ТЗСЛШ} \times \text{ТМШП}}{\text{КДР}}$$

Згідно з сучасною класифікацією виділяють:

1. нормальну геометрію ЛШ у випадках коли ІММЛШ1 – N; ВТС ЛШ ≤ 0,42;
2. концентричне ремоделювання ЛШ – ІММЛШ1 – N; ВТС ЛШ ≥ 0,42;
3. концентричну гіпертрофію ЛШ – ІММЛШ1 > N; ВТС ЛШ ≥ 0,42;
4. ексцентричну гіпертрофію ЛШ – ІММЛШ1 > N; ВТС ЛШ < 0,42.

Також 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, та їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв [239]. Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Статистичне оброблення результатів дисертаційної роботи виконано за допомогою програмного забезпечення Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), ліцензія № STA999K347150-W та Microsoft Office Excel 2013.

Кількісні показники представлені як середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$) у разі нормального розподілу або медіана та міжквартильний діапазон ($Me [Q1-Q3]$) при ненормальному розподілі.

Для оцінки відмінностей між групами при нормальному розподілі даних використовували t-критерій Стюдента. У разі відхилення від нормального розподілу порівняння проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Частоти якісних ознак наводили у вигляді абсолютних та відносних значень (%). Порівняння здійснювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо очікувана частота в одній із груп була меншою за 5, застосовували точний критерій Фішера.

Взаємозв'язок між показниками оцінювали за допомогою рангової кореляції Спірмена (ρ), що дозволяє визначити ступінь і напрямок асоціації між непараметричними змінними. Статистичну значущість кореляцій оцінювали за критерієм $p < 0,05$.

Для виявлення зв'язку між клінічними показниками застосовували покроковий регресійний аналіз з розрахуванням коефіцієнтів моделі з оцінкою їх значущості та ступеня впливу виявлених факторів на показник, який вивчався.

Для виявлення взаємозв'язку між факторними ознаками та клінічними показниками застосовували уніваріантний та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Уніваріантний аналіз (загальний) для попередньої оцінки значущості окремих предикторів, а мультиваріантний (покроковий) для виявлення значущих для цієї моделі предикторів. За допомогою ROC-аналізу визначали пороговий рівень («точку відсікання»; «cut-off value»), чутливість, специфічність та площу під кривою.

Отже, дисертаційна робота ґрунтується на дослідженні 250 пацієнтів, хворих на АГ, за наявності або відсутності ЦД2 та ОЖ та 20 осіб контрольної групи. Значна кількість хворих та розподіл матеріалу дисертаційної роботи дали змогу наліжним чином порівняти грапи обстежених пацієнтів з метою підвищення ефективності діагностики та лікування АГ за умов коморбідності на підставі вивчення показників CTF-1, CST, NGAL, NT-pro-BNP, Cys C, β 2-M, 25(OH)D, лептину їх взаємозв'язок з

вуглеводним і ліпідним обмінами, показниками функції нирок, параметрами кардіогемодинаміки.

Вимірювальна апаратура, яка використовувалася при написанні дисертаційної роботи, була стандартизована, та її метрологічний контроль проводився у встановленому порядку.

Результати дослідження, подані в цьому розділі, висвітлено в наукових працях [11; 28; 136; 140] й апробовано на науково-практичних конференціях [87; 89].

РОЗДІЛ 3.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ.

3.1. Клінічні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням

За показниками АТ встановлено, що у пацієнтів в групі з АГ середній рівень САТ становив $143,29 \pm 11,53$ мм рт. ст., у групі АГ+ОЖ — $144,74 \pm 10,08$ мм рт. ст., у хворих з АГ+ЦД2 — $146,39 \pm 13,15$ мм рт. ст., а у пацієнтів з поєднаною патологією АГ+ОЖ+ЦД2 — $147,69 \pm 11,01$ мм рт. ст. Рівень ДАТ у групі АГ становив $87,63 \pm 8,38$ мм рт. ст., у пацієнтів з АГ+ОЖ — $89,76 \pm 9,32$ мм рт. ст., з АГ+ЦД2 — $90,14 \pm 7,67$ мм рт. ст., а при поєднанні АГ+ОЖ+ЦД2 — $89,16 \pm 10,27$ мм рт. ст. Аналіз показників систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) продемонстрував відсутність статистично значущих розбіжностей між досліджуваними групами. Це дає підстави вважати, що ступінь контролю артеріальної гіпертензії не був чинником, який впливав на формування змін у кардіометаболічному профілі. Слід зауважити, що всі обстежені пацієнти мали артеріальну гіпертензію 1 ступеня, що зменшувало ризик спотворення результатів дослідження через різну тяжкість перебігу АГ. Така однорідність вибірки дозволила сфокусуватись на аналізі метаболічних змін, не враховуючи вплив гіпертензії різної інтенсивності, що підвищує достовірність і цінність отриманих висновків.

Нами проведено аналіз взаємозв'язків САТ з показниками ліпідного обміну. Так, за даними математичної моделі кореляційних взаємозв'язків САТ з ЗХ (рис. 3.1.1) має місце значущий зв'язок між САТ з ЗХ.

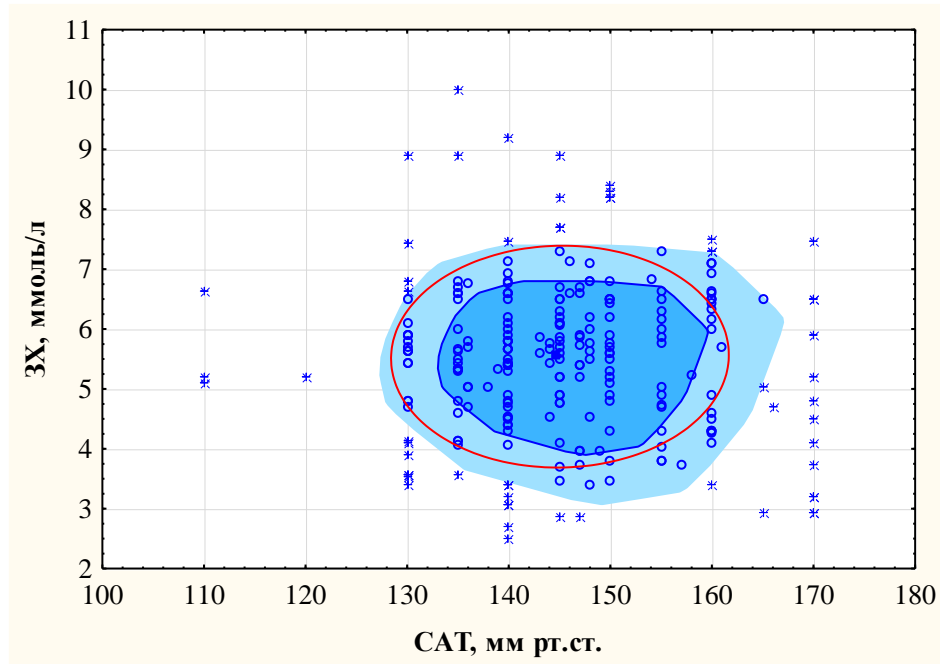


Рис. 3.1.1 Математична модель кореляційних зв'язків по Пірсону показника рівня САТ з показником рівня ЗХ ($r = 0,47$, $p < 0,05$)

Аналогічної направленості отримані результати аналізу кореляційних зв'язків між рівнем САТ та ХС-ЛПВЩ (рис. 3.1.2) та між САТ та ТГ (рис. 3.1.3). Також не змінилась направленість зв'язків між САТ і ХС-ЛПДНЩ (рис. 3.1.4) та САТ та ХС-ЛПНЩ (рис. 3.1.5), САТ та КА (рис. 3.1.6).

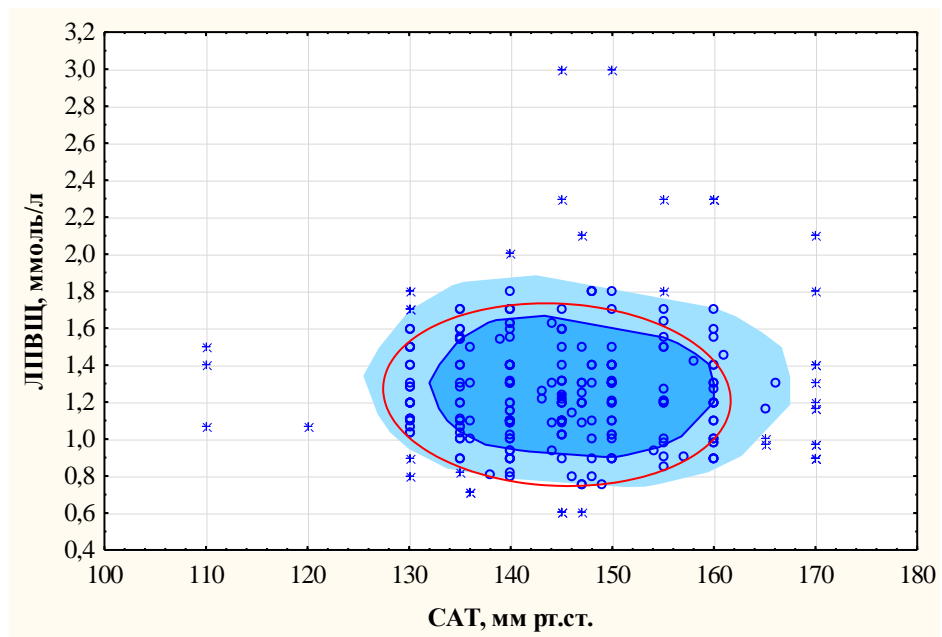


Рис. 3.1.2. Математична модель кореляційних зв'язків по Пірсону показника рівня САТ з показником рівня ХС-ЛПВЩ ($r = 0,25$, $p < 0,05$)

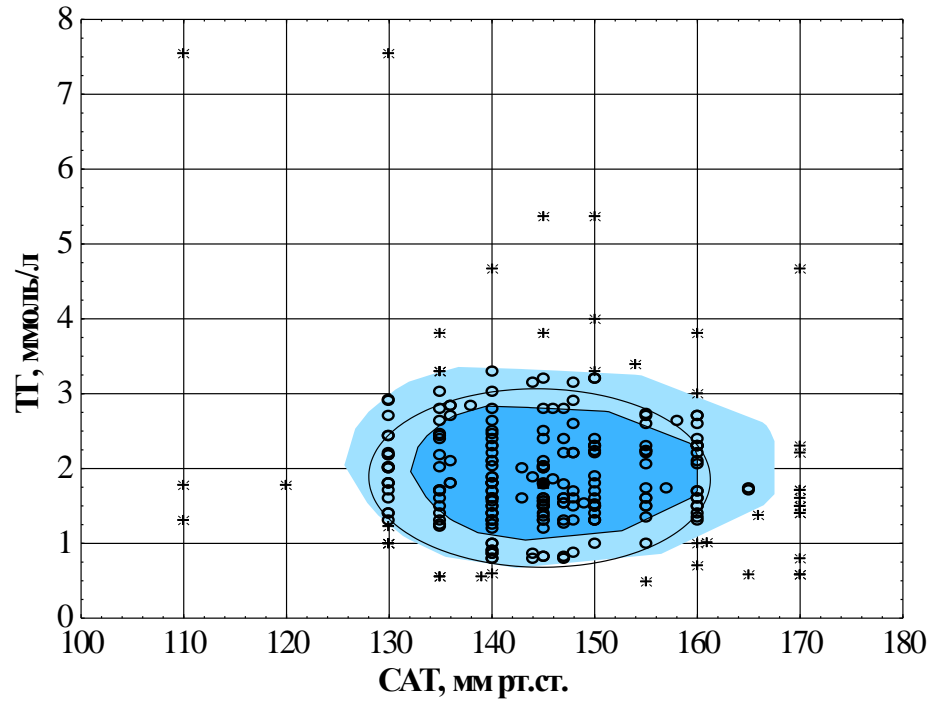


Рис. 3.1.3. Математична модель кореляційних зв'язків по Пірсону показника рівня САТ з показником рівня ТГ ($r = 0,25$, $p < 0,05$)

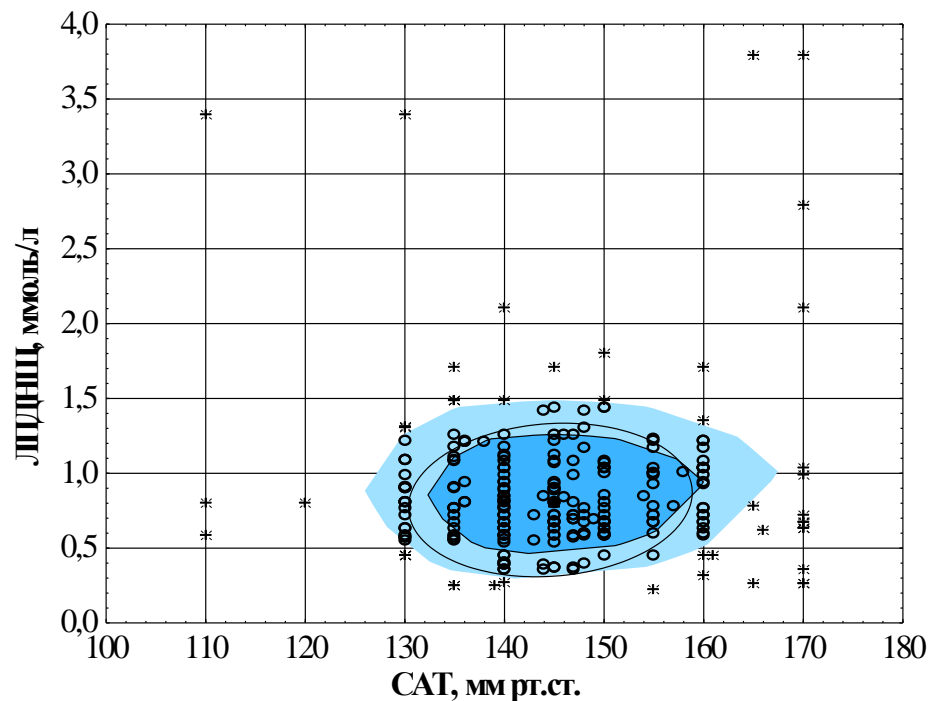


Рис. 3.1.4. Математична модель кореляційних зв'язків по Пірсону показника рівня САТ з показником рівня ХС-ЛПДНЩ ($r = 0,25$, $p < 0,05$)

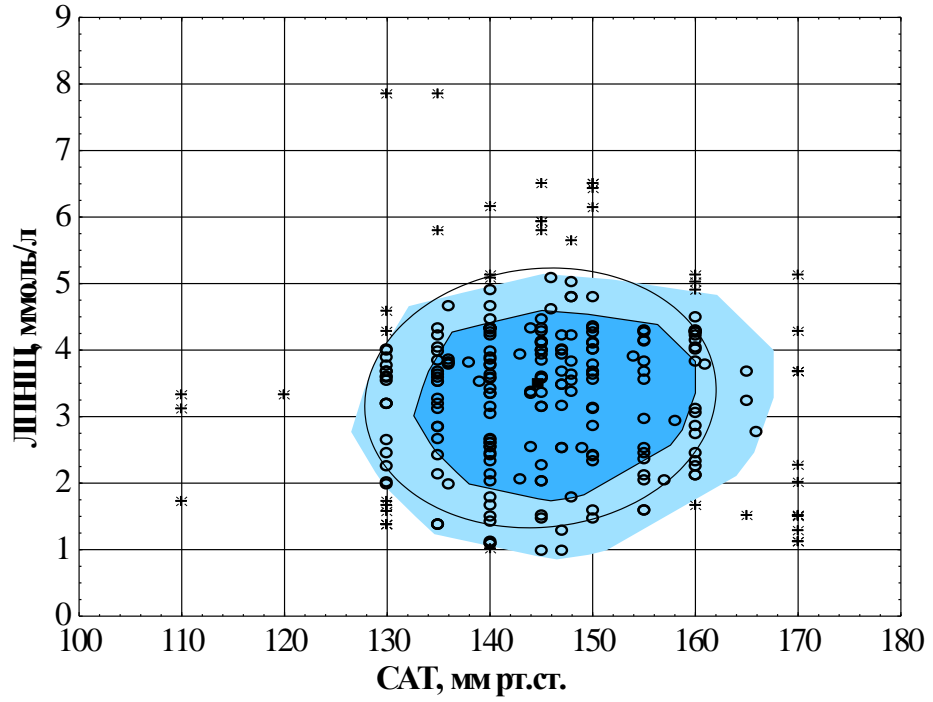


Рис. 3.1.5. Математична модель кореляційних зв'язків по Пірсону показника рівня САТ з показником рівня ХС-ЛПНЩ ($r = 0,25$, $p < 0,05$)

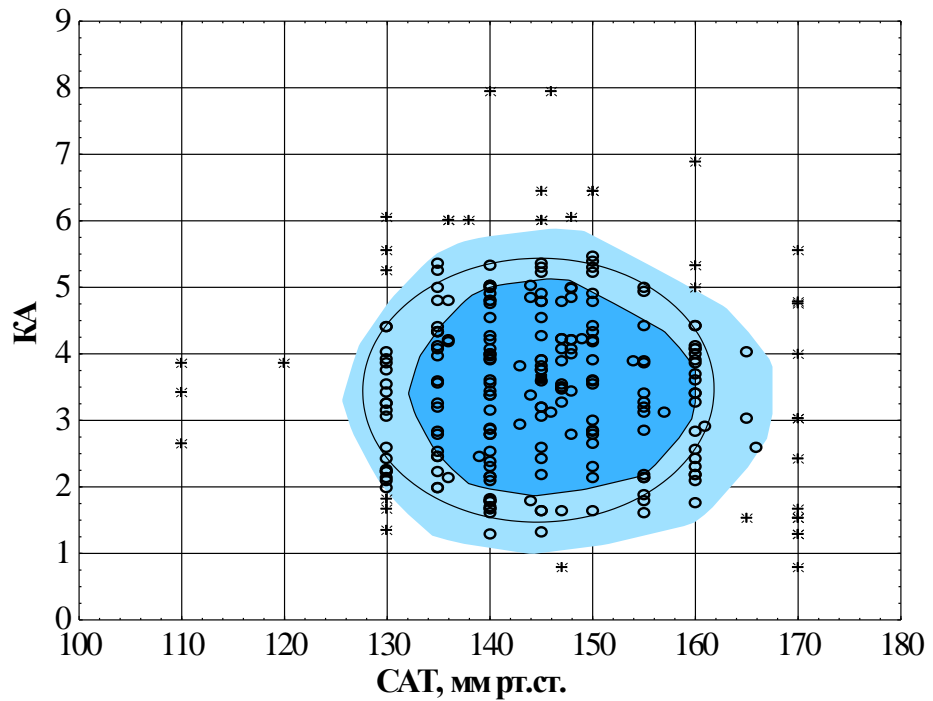


Рис. 3.1.6. Математична модель кореляційних зв'язків по Пірсону показника рівня САТ з показником рівня КА ($r = 0,25$, $p < 0,05$)

Результати дослідження демонструють прямий взаємозв'язок між рівнем АТ і показниками ліпідного обміну.

Отримані дані демонструють збільшення КВР у хворих на АГ за наявності дисліпідемії, що наглядно продемонстровано в нашому дослідженні та узгоджується з роботами інших дослідників [262].

3.2 Стан ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу та ожирінням.

У обстежених нами груп пацієнтів вивчено показники ліпідного обміну (табл. 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Показники ліпідного профілю у досліджуваних групах

Показники	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД2	АГ+ОЖ+ЦД2	р
	1	2	3	4	
ЗХ, ммоль/л	5,49±1,23	5,43±1,6	5,25±1,33	5,8±1,37	$P_{1-2}=0,671$ $P_{1-3}=0,266$ $P_{1-4}=0,533$ $P_{2-3}=0,559$ $P_{2-4}=0,328$ $P_{3-4}=0,087$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,20±0,38	1,28±0,35	1,26±0,4	1,3±0,31	$P_{1-2}=0,329$ $P_{1-3}=0,555$ $P_{1-4}=0,299$ $P_{2-3}=0,729$ $P_{2-4}=0,963$ $P_{3-4}=0,693$

Продовження таблиці 3.2.1

ТГ, ммоль/л	1,86±0,91	1,87±0,7	1,78±0,95	2,09±1,04	$P_{1-2}=0,977$ $P_{1-3}=0,744$ $P_{1-4}=0,388$ $P_{2-3}=0,738$ $P_{2-4}=0,323$ $P_{3-4}=0,236$
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,89±0,6	0,81±0,3	0,83±0,55	0,93±0,47	$P_{1-2}=0,345$ $P_{1-3}=0,622$ $P_{1-4}=0,917$ $P_{2-3}=0,684$ $P_{2-4}=0,183$ $P_{3-4}=0,499$
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,51±1,19	3,2±1,46	3,3±1,33	3,55±1,31	$P_{1-2}=0,149$ $P_{1-3}=0,341$ $P_{1-4}=0,841$ $P_{2-3}=0,584$ $P_{2-4}=0,207$ $P_{3-4}=0,449$

Як видно з представлених в табл. 3.2.1 даних, рівень ЗХ коливався від $5,25 \pm 1,33$ ммоль/л у групі АГ+ЦД2 до $5,8 \pm 1,37$ ммоль/л у групі АГ+ОЖ+ЦД2. Статистично значуща різниця спостерігалась лише між групами АГ+ЦД2 та АГ+ОЖ+ЦД2 ($p=0,039$), тоді як інші міжгрупові порівняння були недостовірними. Концентрація ХС-ЛПВЩ коливалась у межах 1,20–1,30 ммоль/л, без достовірних відмінностей між групами (усі $p > 0,26$). Рівень ТГ був найвищим у групі АГ+ОЖ+ЦД2 ($2,09 \pm 1,04$ ммоль/л) та найнижчим у групі АГ+ЦД2 ($1,78 \pm 0,95$ ммоль/л), однак статистично значущих відмінностей не виявлено (усі $p > 0,11$). Рівень ХС-ЛПДНЩ

коливався від $0,81 \pm 0,30$ до $0,93 \pm 0,47$ ммоль/л без достовірних міжгрупових відмінностей (усі $p > 0,19$). Рівень ХС-ЛПНЩ був у межах 3,20–3,55 ммоль/л, без статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами (усі $p > 0,18$).

Отже, суттєві відмінності між групами були виявлені лише для ЗХ між пацієнтами з АГ+ЦД2 та АГ+ОЖ+ЦД2, тоді як інші показники ліпідного профілю не мали достовірних відмінностей.

Одночасно нами побудовані математичні моделі кореляційних зв'язків показника ІМТ з показниками ліпідного обміну (рис. 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5, 3.2.6).

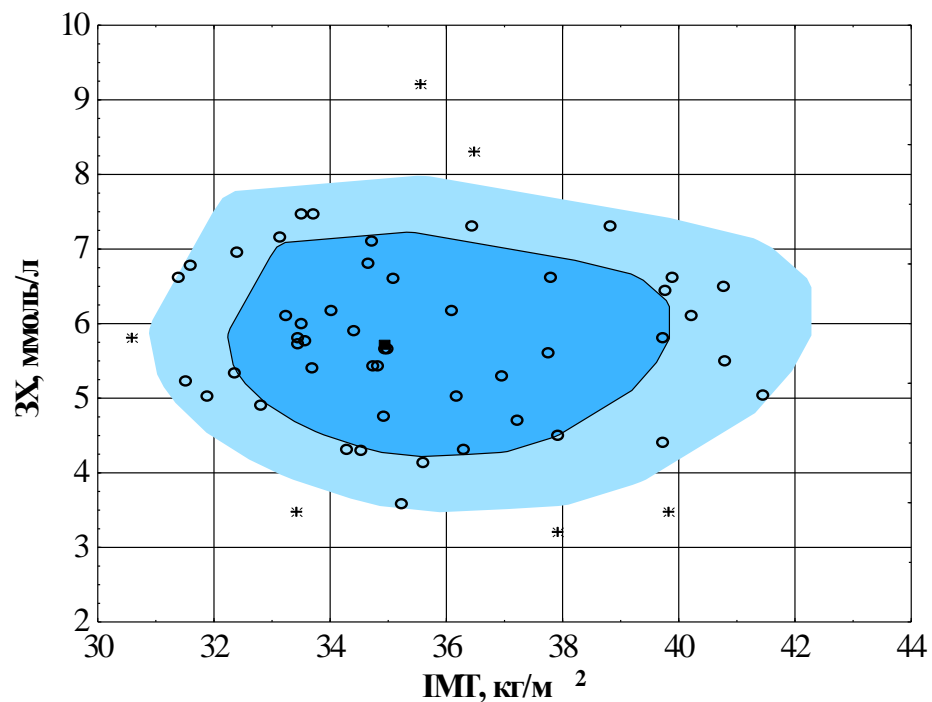


Рис. 3.2.1. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня ІМТ з показником рівня ЗХ ($r = 0,387$; $p = 0,0410$)

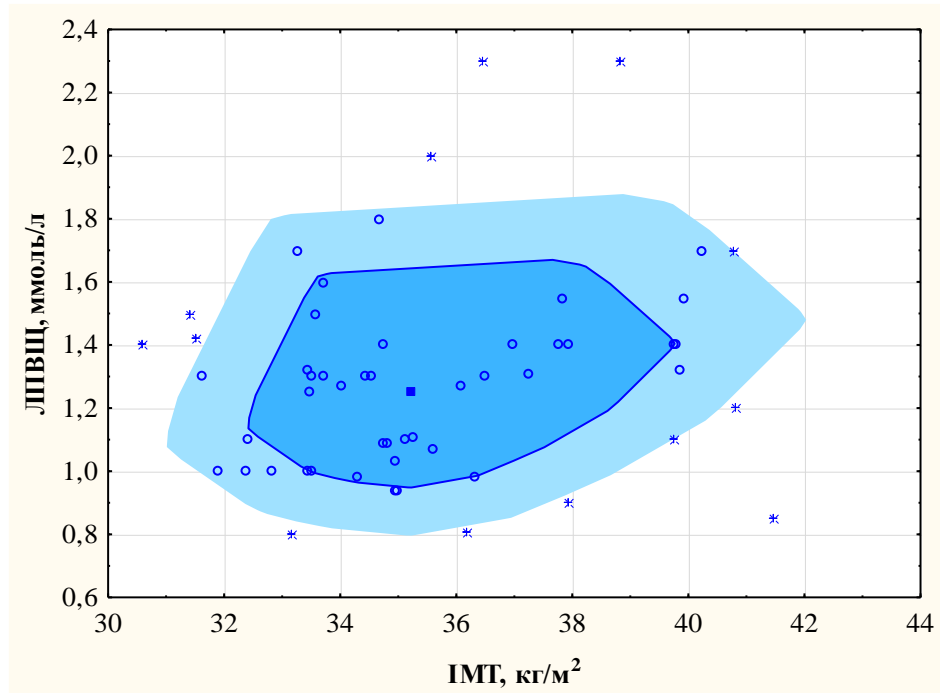


Рис. 3.2.2. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня ІМТ з показником рівня ХС-ЛПВЦ ($r= 0,265$; $p = 0,0312$)

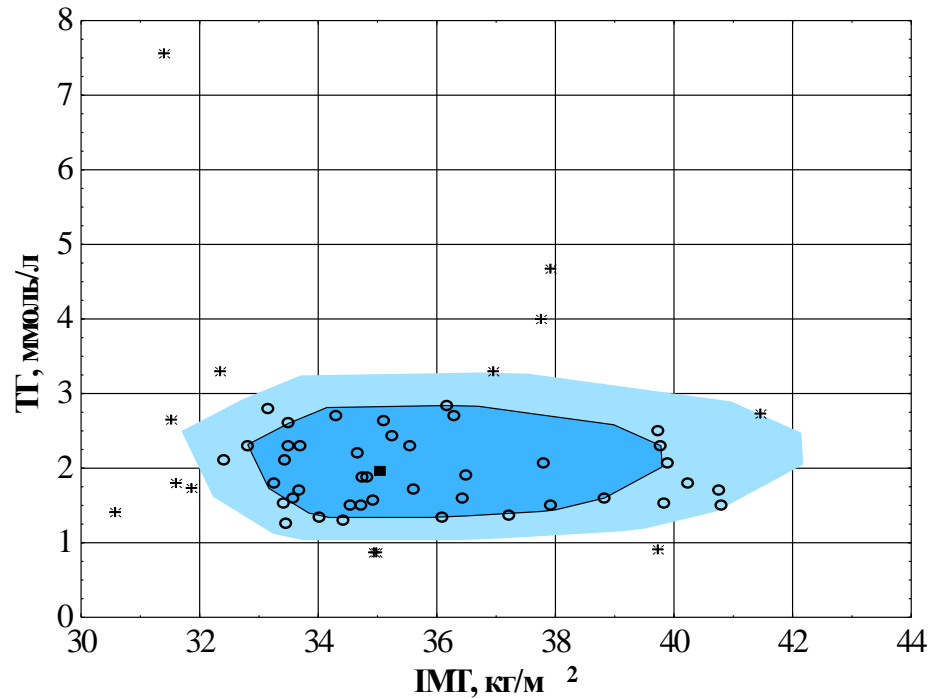


Рис. 3.2.3. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня ІМТ з показником рівня ТГ ($r= 0,115$; $p = 0,0228$)

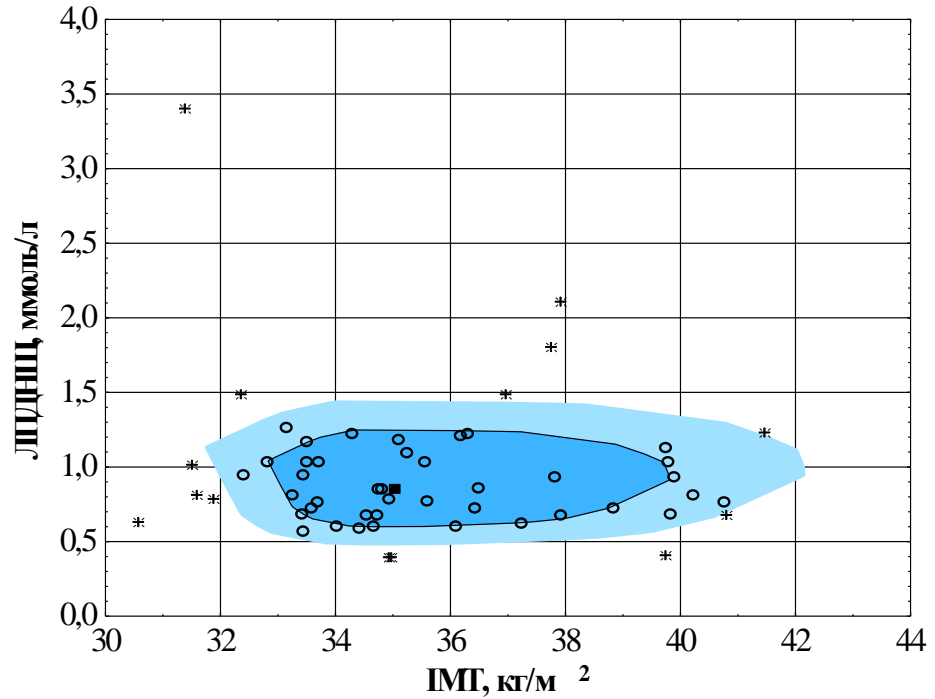


Рис. 3.2.4. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня ІМТ з показником рівня ХС-ЛПДНЩ ($r=0,374$; $p=0,0394$)

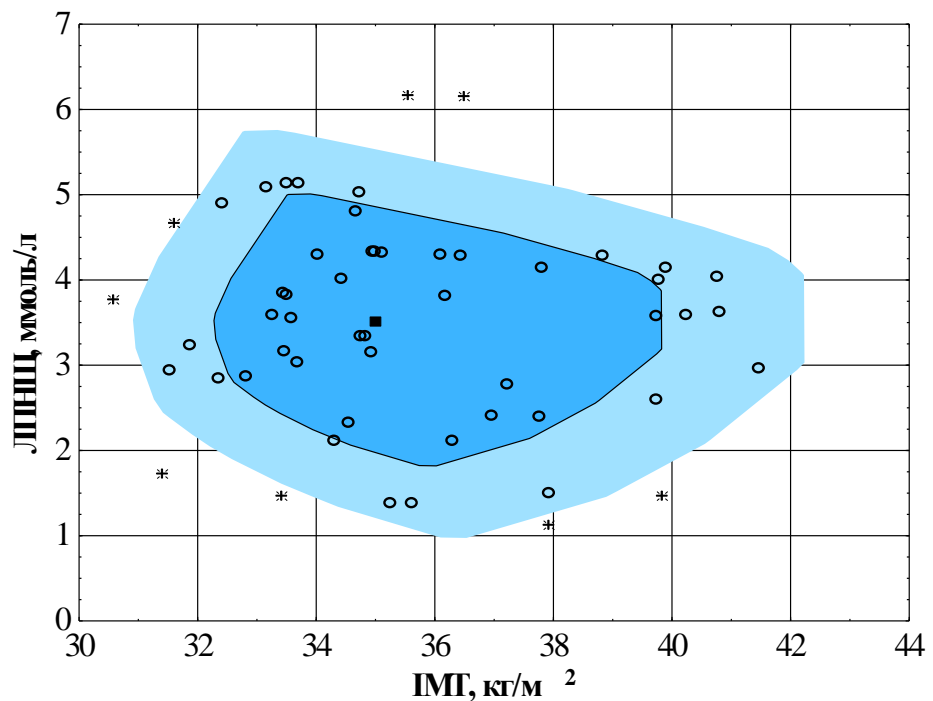


Рис. 3.2.5. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня ІМТ з показником рівня ХС-ЛПНЩ ($r=0,159$; $p=0,0125$)

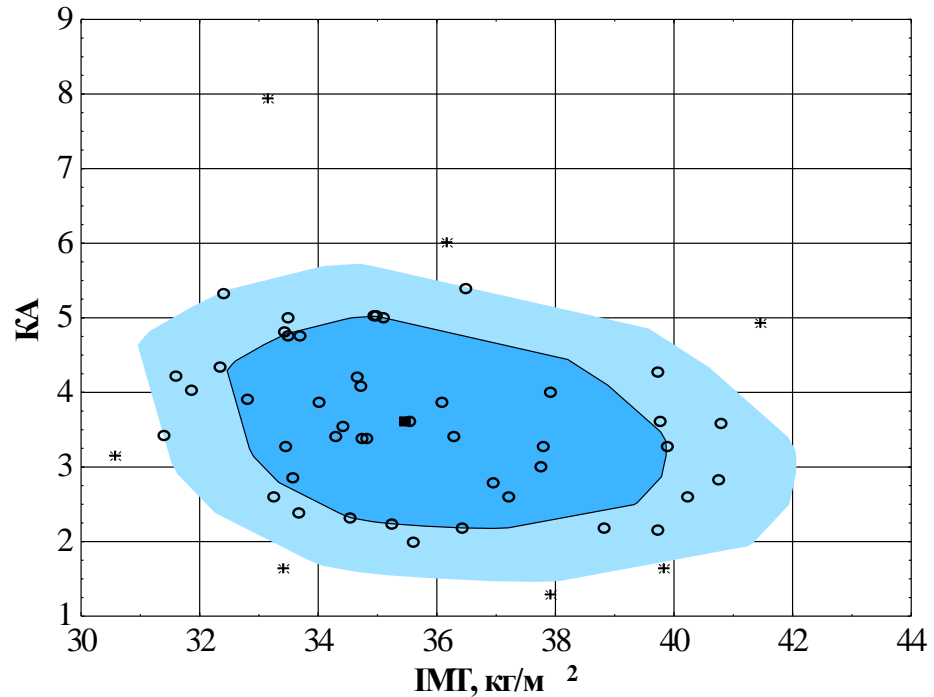


Рис. 3.2.6. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня ІМТ з показником рівня КА ($r = 0,312$; $p = 0,0403$)

Представлені математичні моделі демонструють значущі кореляційні зв'язки ІМТ з показниками ліпідного обміну ($p < 0,05$).

Отримані результати дають підставу вважати, що дисліпідемія і ОЖ у хворих на АГ здійснюють свій негативний вплив у метаболічні зсуви у коморбідних хворих, а їх поєднання призводить до сумації та потенціювання КВР [77, 373].

При обстеженні показників вуглеводного обміну у пацієнтів з АГ середній рівень інсуліну становив $10,96 \pm 4,33$ мМО/мл. У групі АГ у поєднанні з ОЖ цей показник зростав до $17,77 \pm 9,63$ мМО/мл. Найвищий рівень інсуліну спостерігався у хворих із поєднанням АГ+ЦД2 — $25,84 \pm 15,71$ мМО/мл, тоді як у пацієнтів з АГ+ЦД2+ОЖ він становив $19,25 \pm 7,95$ мМО/мл. У контрольній групі рівень інсуліну був найнижчим — $9,38 \pm 1,69$ мМО/мл. Рівень HbA1c у хворих з АГ становив $5,79 \pm 0,76$ %, у пацієнтів з АГ+ОЖ — $5,95 \pm 0,92$ %, з АГ+ЦД2 — $7,57 \pm 1,11$ %, а при АГ+ЦД2+ОЖ — $7,34 \pm 0,80$ %. У контрольній групі рівень

HbA1c був значно нижчим — $4,80 \pm 0,25$ %. За всіма наведеними показниками у групах з коморбідною патологією (особливо за наявності ЦД2 та/або ОЖ) спостерігалися достовірно вищі значення порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У пацієнтів з ізольованою АГ, а також в групі пацієнтів з АГ та ОЖ спостерігалися достовірно нижчі рівні HbA1c порівняно з групами пацієнтів з ЦД2 ($p < 0,0001$). Встановлені середні значення HbA1c більші за 7% також свідчать про те, що у частини пацієнтів з ЦД2 незалежно від наявності чи відсутності ОЖ на момент включення у дослідження не було досягнуто достатнього рівню контролю вуглеводного обміну. Рівні інсуліну у пацієнтів з ізольованою АГ були значно нижчими, ніж в усіх інших групах ($p = 0,0000001$), що відповідає очікуванням, оскільки як ОЖ, так і ЦД2 асоціюються з розвитком інсулінорезистентності. Слід зазначити, що найвищі рівні інсуліну спостерігалися у пацієнтів з ЦД2 без ОЖ порівняно з тими, хто мав ОЖ ($p = 0,0012$) та пацієнтами з поєднаним перебігом ЦД2 та ОЖ ($p = 0,008$). Можливою причиною цього може бути триваліший анамнез ЦД2 у пацієнтів без ОЖ, оскільки ОЖ сприяє більш ранньому виявленню ЦД2 і може бути основним тригером його розвитку. Також вищі середні рівні HbA1c у групі з ЦД2, хоча й не значущі, порівняно з групою пацієнтів із поєднаними ЦД2 та ОЖ, можуть пояснювати наявність вищих рівнів інсуліну через більш виражену гіперглікемію.

Окремо було проаналізовано показники ліпідного обміну в залежності від стану компенсації вуглеводного обміну у різних груп пацієнтів (табл. 3.2.2).

Також було проаналізовано показники ліпідного обміну в групах коморбідних хворих в залежності від показника HbA1c, які продемонстрували значуще збільшення всіх фракцій ліпідів з погіршенням компенсації вуглеводного обміну, що підтверджує і збільшення КВР у коморбідних хворих на АГ.

Результати цього фрагменту дослідження продемонстрували, що найбільш значущі порушення ліпідного обміну були в групі пацієнтів на АГ в

сполученні з ЦД2 та ОЖ, тим самим у таких пацієнтів має місце підвищення атерогенності і збільшення КВР.

Таблиця 3.2.2

Загальна характеристика показників ліпідного спектра крові залежно від стану компенсації цукрового діабету у різних групах хворих

Група хворих	Порогові значення HbA1c, %	ЗХ, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	КА
АГ	≤7,5	5,59± 0,98	1,21± 0,35	1,84± 0,44	0,81± 0,15	3,56± 0,19	3,75± 0,47
	7,6-8,9	5,54± 0,72	1,26± 0,16	2,47± 0,27	1,52± 0,30	3,31± 0,51	3,63± 0,86
	≥9,0	5,24± 0,66	1,22± 0,21	1,63± 0,14	0,74± 0,17	3,38± 0,42	3,33± 0,25
АГ+ ОЖ	≤7,5	5,73± 0,64	1,36± 0,29	1,97± 0,28	0,88± 0,16	3,48± 0,37	3,40± 0,61
	7,6-8,9	5,48± 0,51	1,10± 0,66	2,68± 0,61	0,94± 0,27	3,08± 0,21	4,04± 0,43
	≥9,0	5,47± 0,11	1,29± 0,12	1,28± 0,22	0,58± 0,11	3,60± 0,31	3,43± 0,31
АГ+ ЦД2	≤7,5	5,51± 0,74	1,23± 0,26	1,81± 0,11	0,81± 0,14	3,47± 0,30	3,60± 0,82
	7,6-8,9	5,37± 0,43	1,28± 0,23	2,35± 0,48	1,05± 0,36	3,09± 0,40	3,64± 0,28
	≥9,0	5,63± 0,46	1,14± 0,32	1,73± 0,38	0,78± 0,11	3,68± 0,29	4,25± 0,16

Продовження таблиці 3.2.2

АГ+	≤7,5	5,92±	1,37±	2,33±	1,04±	3,52±	3,46±
ОЖ+		0,67	0,18	0,36	0,20	0,25	0,72
ЦД2	7,6-8,9	6,10±	1,38±	2,13±	0,96±	3,76±	3,75±
		1,24	0,34	0,23	0,24	0,33	0,75
	≥9,0	5,83±	1,20±	2,39±	1,08±	3,55±	4,10±
		0,49	0,13	0,21	0,16	0,21	0,59
Вірогідність відмінностей		$p_{1-2} < 0,05$	$p > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$
		$p_{1-3} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$			$p_{1-3} < 0,05$

Дисліпідемія може бути пов'язана як з ОЖ, так і з дією гіперглікемії, гіперінсулінемії та ІР.

Проведено аналіз взаємозв'язків рівня інсуліну з показниками ліпідного обміну в усіх обстежених груп хворих, побудовано математичні моделі кореляційних зв'язків (рис. 3.2.7, 3.2.8, 3.2.9, 3.2.10, 3.2.11, 3.2.12).

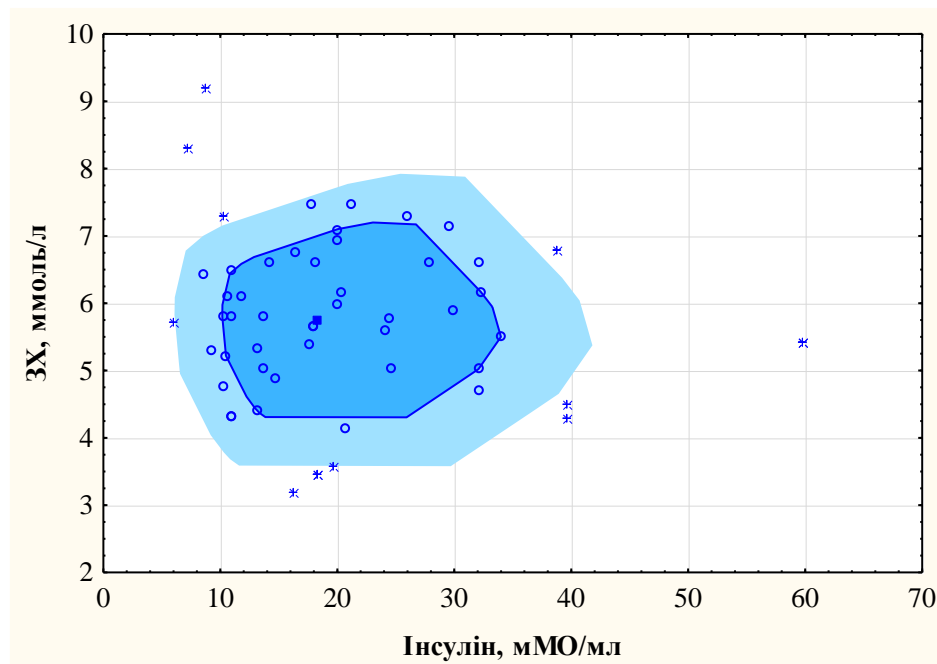


Рис. 3.2.7. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня інсуліну з показником рівня ЗХ ($r = 0,286$; $p = 0,0114$)

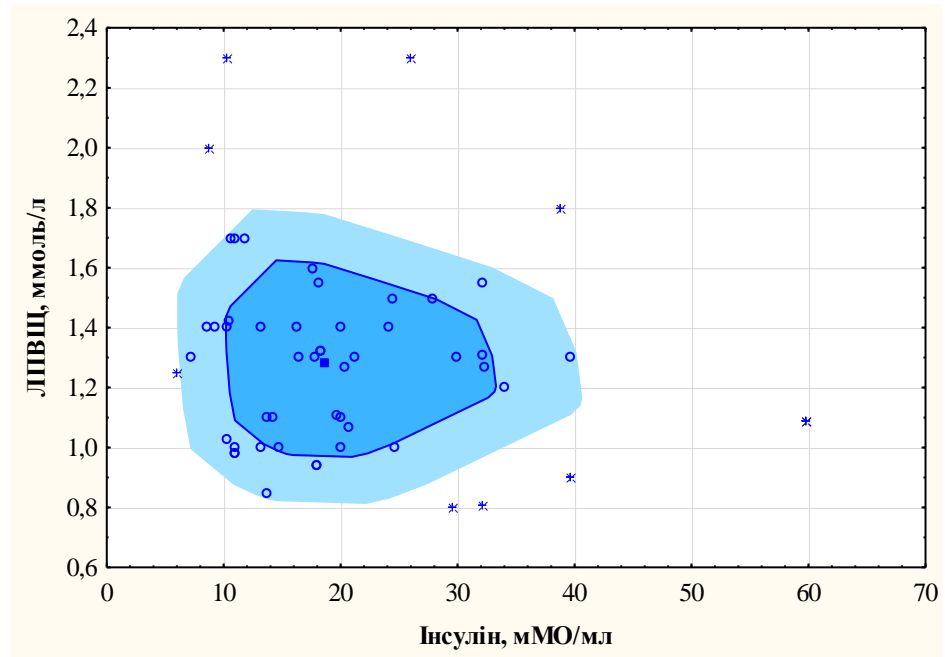


Рис. 3.2.8. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня інсуліну з показником рівня ХС-ЛПВЩ ($r = 0,351$; $p = 0,0185$)

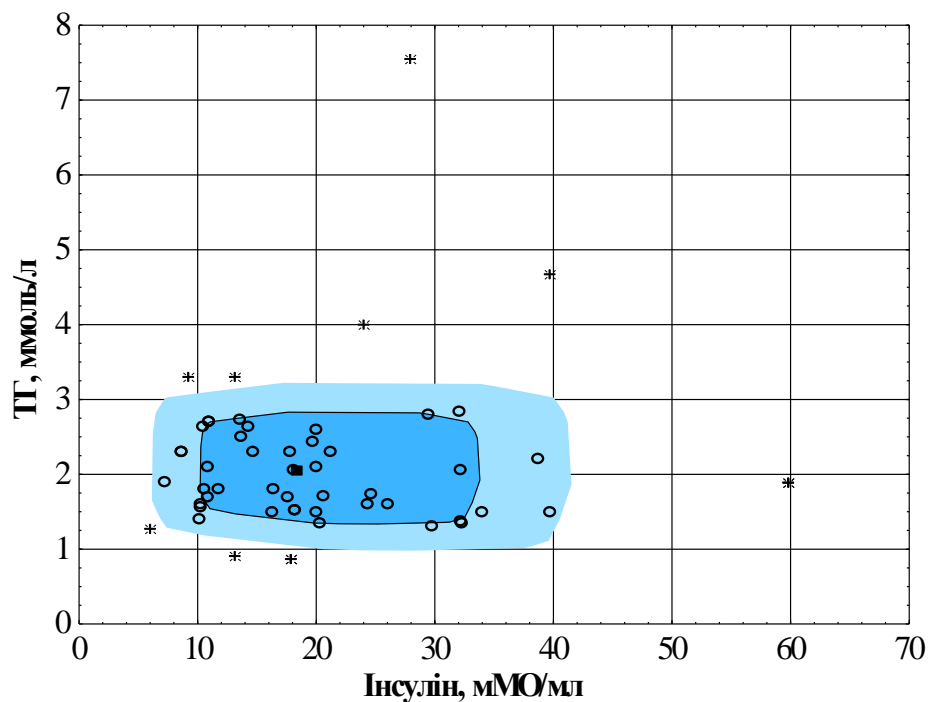


Рис. 3.2.9. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня інсуліну з показником рівня ТГ ($r = 0,204$; $p = 0,0110$)

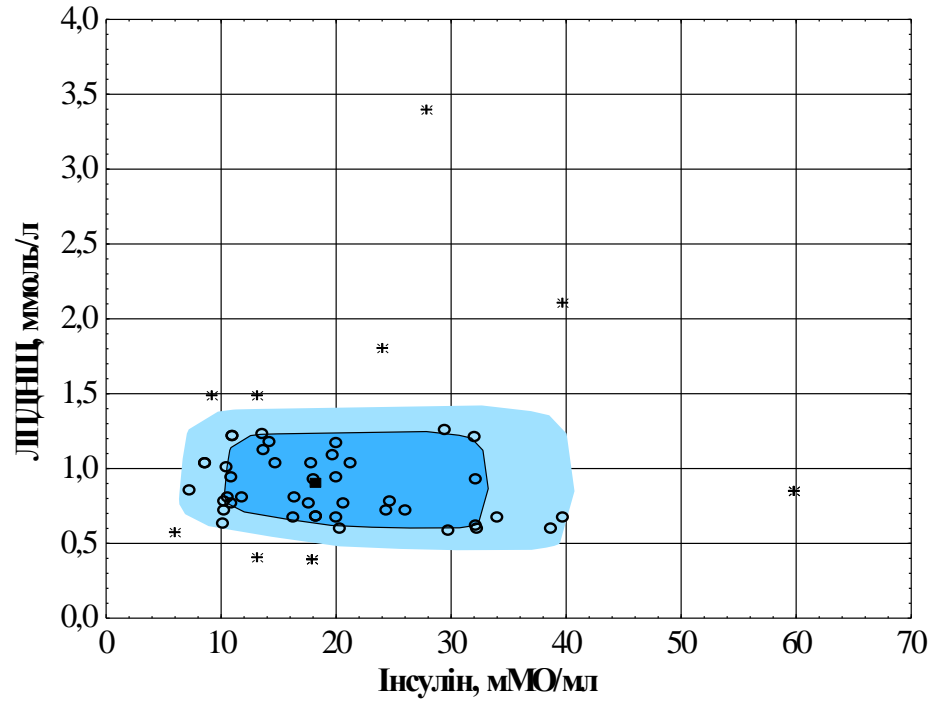


Рис. 3.2.10. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня інсуліну з показником рівня ХС-ЛПДНЩ ($r = 0,175$; $p = 0,0133$)

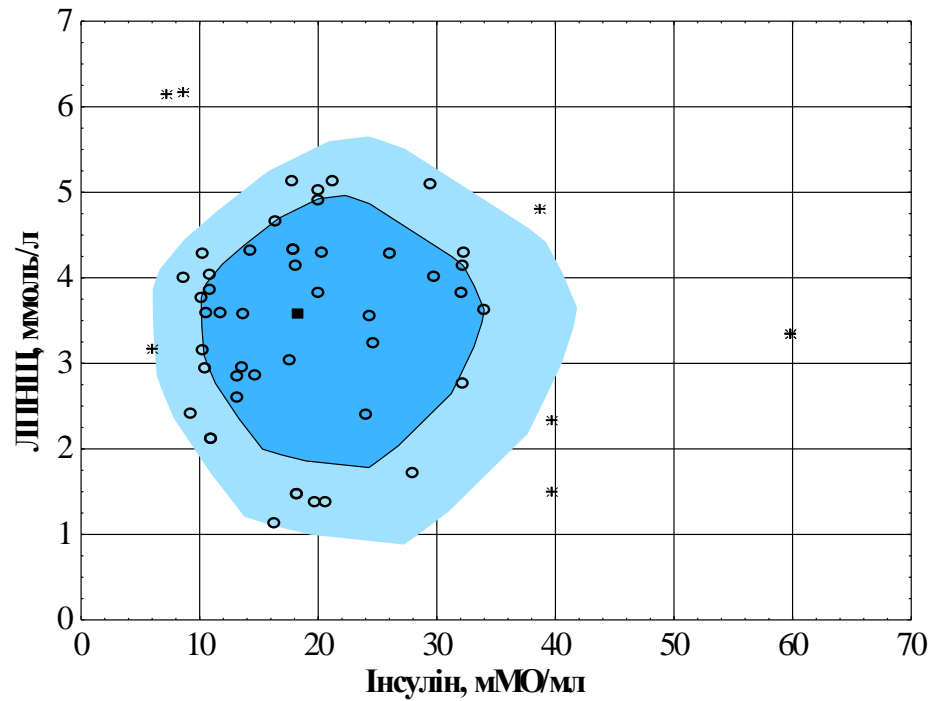


Рис. 3.2.11. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня інсуліну з показником рівня ХС-ЛПНЩ ($r = 0,503$; $p = 0,0216$)

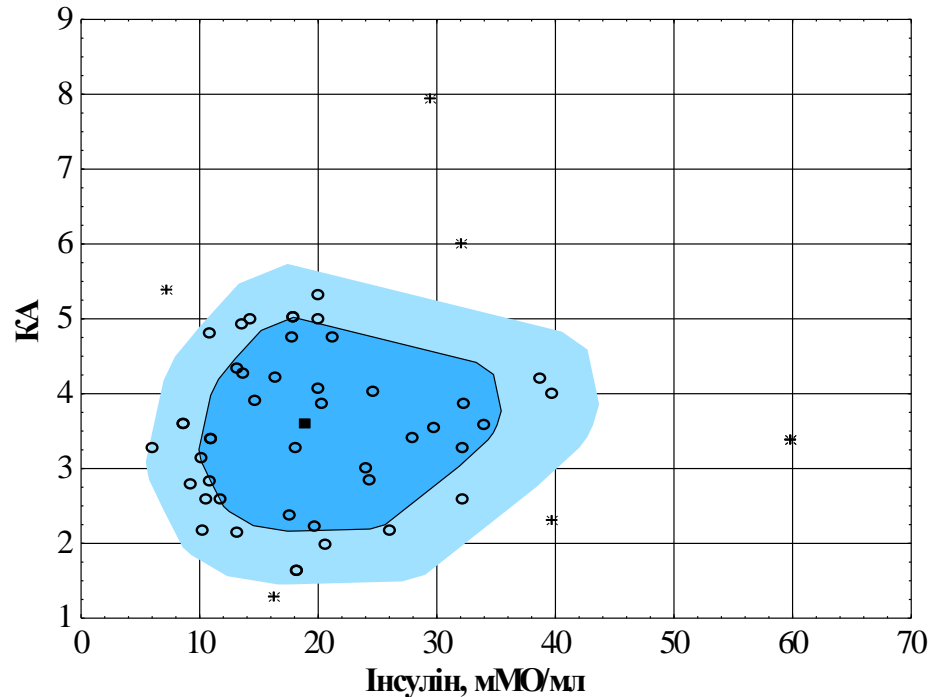


Рис. 3.2.12. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману показника рівня інсуліну з показником рівня КА ($r=0,481$; $p=0,0322$)

В усіх моделях ми отримали значущий кореляційний зв'язок інсуліну з показниками ліпідного спектру крові ($p<0,05$). Отримані дані свідчать, що гіперінсулінемія в поєднанні з гіперліпідемією може прискорювати розвиток метаболічних порушень у пацієнтів з АГ і це проявляється як збільшенням ХС-ЛПНЩ та ТГ, що сприяє прискоренню процесів атеросклерозу, так і зниженням рівня ХС-ЛПВЩ, які мають антиатерогенний ефект, що погіршує захист судин від атеросклеротичних змін. Підвищенням КА відображає дисбаланс між атерогенними та антиатерогенними ліпідами.

Підвищений рівень інсуліну у пацієнтів з АГ супроводжується збільшеною виразністю атерогенних змін, що може сприяти прогресуванню ендотеліальної дисфункції, що є одним із ключових механізмів розвитку СС ускладнень, підсилювати системне запалення, що в свою чергу веде до розвитку гострих та хронічних СС ускладнень, а також прогресуванню інших метаболічних змін.

3.3. Кардіогемодинамічна оцінка серця у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу, ожиріння

З метою оцінки функціональної здатності серця за результатами ультразвукового дослідження серця вимірювали наступні показники: розмір аорти Аорта, ЛП, ПП, КДР ЛШ, КСР ЛШ, ПШ, ТМШП, ТЗСЛШ, ММЛШ, ІММЛШ та ІММЛШ2, ВТС ЛШ, ФВ ЛШ, VE, VA, співвідношення VE/VA та IVRT. Отримані результати по групах представлені в таблиці 3.3.1.

Оцінка показників кардіальної структури та функції (табл. 3.3.1) виявила кумулятивний вплив ОЖ, ЦД2 та їх комбінації на зміни інструментальних маркерів у пацієнтів з АГ. Зокрема, це проявлялося значно вищими рівнями ЛПс, ПП, КДР ЛШ, ММЛШ та ІММЛШ2 у пацієнтів з поєднаними патологіями ($p < 0,05$). Імовірно, вплив ЦД2 був суттєво більшим за вплив ОЖ, що підтверджувалось значущими відмінностями між групами АГ з ОЖ та АГ з ЦД2, тоді як поєднання цих патологій призводило до найгірших результатів в межах отриманих показників.

Таблиця 3.3.1

Порівняльна характеристика результатів ультразвукового дослідження серця у досліджуваних групах ($M \pm m$)

Показники	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД2	АГ+ОЖ+ЦД2	р-значення
	(n = 49)	(n = 62)	(n = 77)	(n = 62)	
	1	2	3	4	
Аорта, см	3,27±0,22	3,34±0,14	3,4±0,19	3,4±0,16	$P_{1-2}=0,0385$ $P_{1-3}=0,0018$ $P_{1-4}=0,0009$ $P_{2-3}=0,0937$ $P_{2-4}=0,0536$ $P_{3-4}=0,9218$

Продовження таблиці 3.3.1

ЛПс, см	3,63±0,25	4,04±0,46	4,02±0,5	4,25±0,38	$P_{1-2}=0,0001$ $P_{1-3}=0,00004$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,7991$ $P_{2-4}=0,0109$ $P_{3-4}=0,0071$
ПП, см	3,83±0,24	4±0,47	4,17±0,44	4,36±0,39	< 0.01
КДР ЛШ, см	4,59±0,40	5,05±0,56	4,87±0,47	5,52±0,47	$P_{1-2}=0,00001$ $P_{1-3}=0,0012$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,0693$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,00001$
КСР ЛШ, см	3,32±0,44	3,46±0,35	3,87±0,35	3,88±0,50	$P_{1-2}=0,0838$ $P_{1-3}=0,00001$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,00001$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,8617$
ПШ, см	1,73±0,08	1,96±0,22	2,09±0,24	2,09±0,21	$P_{1-2}=0,00001$ $P_{1-3}=0,00001$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,0036$ $P_{2-4}=0,0022$ $P_{3-4}=0,9824$

Продовження таблиці 3.3.1

ТМШП, см	1,26±0,06	1,24±0,07	1,26±0,07	1,32±0,06	$P_{1-2}=0,0575$ $P_{1-3}=0,8815$ $P_{1-4}=0,00004$ $P_{2-3}=0,0381$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,00007$
ТЗСЛШ, см	1,25±0,030	1,32±0,18	1,32±0,2	1,33±0,03	$P_{1-2}=0,0204$ $P_{1-3}=0,0246$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,9305$ $P_{2-4}=0,5466$ $P_{3-4}=0,6574$
ММЛШ, г	203,16±28,02	250,19±40,28	253,4±49,65	305,41±24,97	$P_{1-2}=0,00001$ $P_{1-3}=0,00001$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,7102$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,00001$
ІММЛШ1, г/м2	120,58±15,78	118,16±18,51	161,11±14,54	145,76±15,73	$P_{1-2}=0,4787$ $P_{1-3}=0,00001$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,00001$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,00001$
ІММЛШ2, г/м2,7	52,77±5,13	59,49±9,61	61,99±8,23	74,53±7,64	$P_{1-2}=0,00003$ $P_{1-3}=0,00001$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,1432$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,00001$
ВТС ЛШ	0,52±0,050	0,52±0,05	0,53±0,06	0,53±0,05	>0.05

Продовження таблиці 3.3.1

ФВ ЛШ, %	57,67±3,31	51,63±3,57	49,98±3,37	48,73±4,51	$P_{1-2}=0,00001$ $P_{1-3}=0,00001$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,0135$ $P_{2-4}=0,0004$ $P_{3-4}=0,1042$
VE, см/с	61,93±8,70	63,99±7,94	60,27±11,97	64,25±9,45	$\gt 0.05$
VA, см/с	74,26±8,31	67,47±6,6	72,99±7,56	77,98±7,88	$P_{1-2}=0,00001$ $P_{1-3}=0,4137$ $P_{1-4}=0,0237$ $P_{2-3}=0,00008$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,0011$
VE/VA	0,84±0,16	0,95±0,12	0,82±0,15	0,82±0,11	$P_{1-2}=0,00017$ $P_{1-3}=0,4691$ $P_{1-4}=0,4906$ $P_{2-3}=0,00001$ $P_{2-4}=0,00001$ $P_{3-4}=0,9043$
IVRT, мс	98,67±6,42	103,83±14,17	113,52±15,71	119,01±13,45	< 0.05

Середні значення КСР ЛШ, ПШ, IVRT були вищими, а ФВ ЛШ – нижчою у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ, проте найгірші показники спостерігались у пацієнтів з ЦД2, і наявність ОЖ у них не супроводжувалася значущими відмінностями, що вказує на домінуючий вплив ЦД2 на функціональний стан серця.

Діаметр аорти та ТЗСЛШ були достовірно більшими тільки при порівнянні пацієнтів з ізольованою АГ та коморбідною патологією, тоді як між групами з

поєднаною патологією відмінностей не спостерігалось. Це свідчить про те, що ці два маркери можуть бути ранніми індикаторами підвищеного КВР у пацієнтів із АГ.

Також було виявлено, що співвідношення VE/VA було достовірно вищим у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, що обумовлено достовірно нижчою швидкістю пізнього наповнення VA ($p < 0,05$). Це може свідчити про початкові прояви діастолічної дисфункції в цій групі пацієнтів, що потребує подальшого дослідження для точнішого розуміння цих змін.

Таким чином, пацієнти з поєднаною патологією (АГ, ОЖ, ЦД2) демонструють більш виражені зміни у структурі та функції серця порівняно з іншими групами, що вказує на важчий перебіг захворювань і більшу вразливість СС системи.

У хворих на АГ спостерігали значні відмінності між середніми змінами $IVRT$, вираженими у відсотках, порівняно від індексу VE/VA при використанні аналізу ANCOVA (рис. 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, 3.3.4).

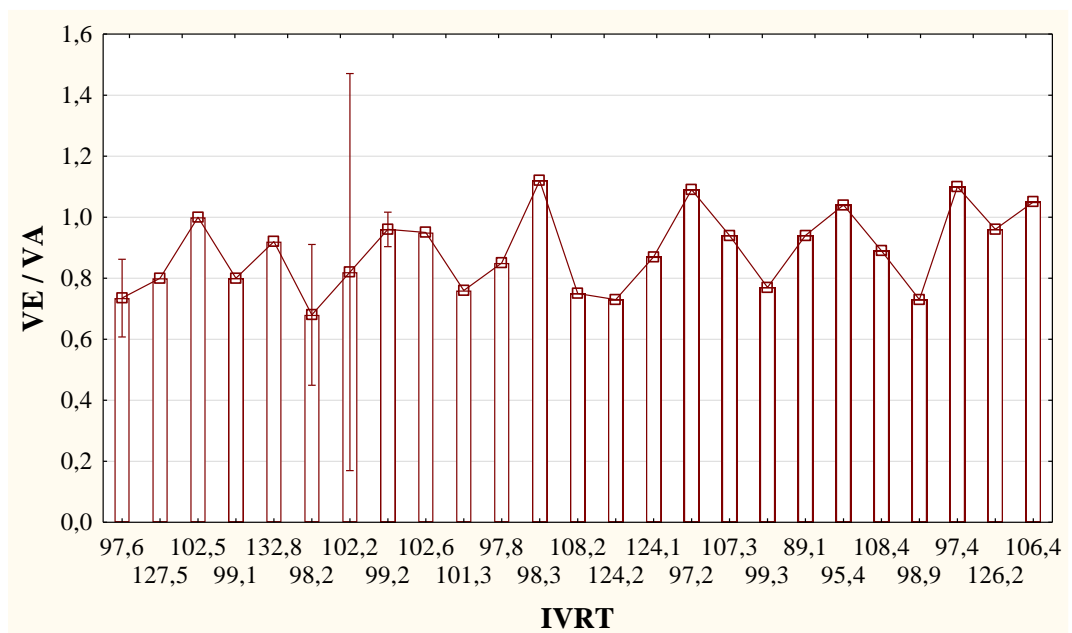


Рис. 3.3.1. Середні показники зміни $IVRT$ відносно до індексу VE/VA у групі хворих на АГ ($SS=4,31$; $p<0,05$)

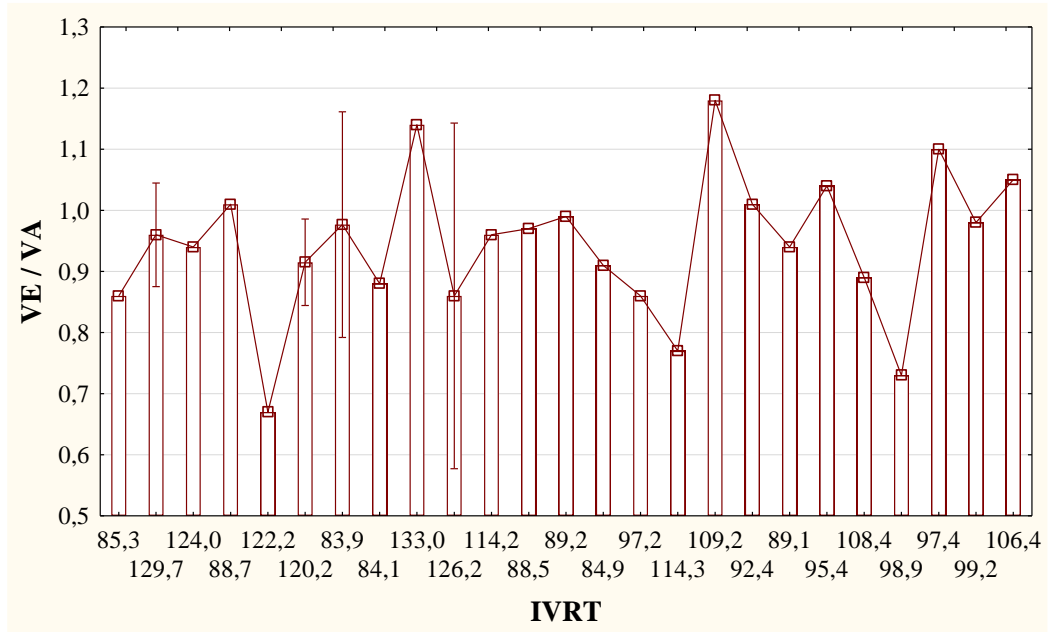


Рис. 3.3.2. Середні показники зміни IVRT відносно до індексу VE/VA у групі хворих на АГ+ОЖ (SS=3,64; p<0,05)

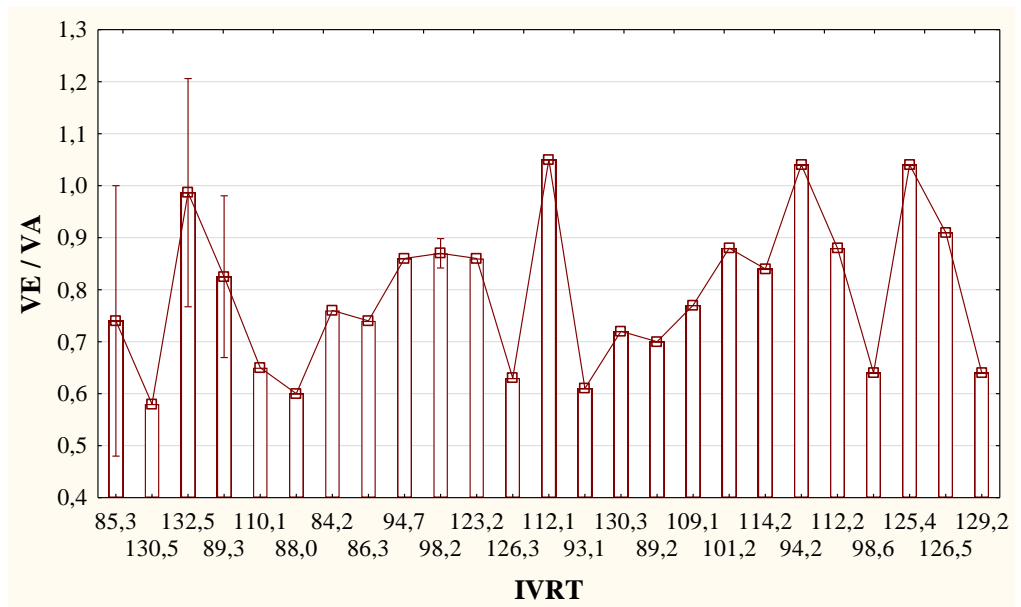


Рис. 3.3.3. Середні показники зміни IVRT відносно до індексу VE/VA у групі хворих на АГ+ЦД2 (SS=5,36; p<0,05)

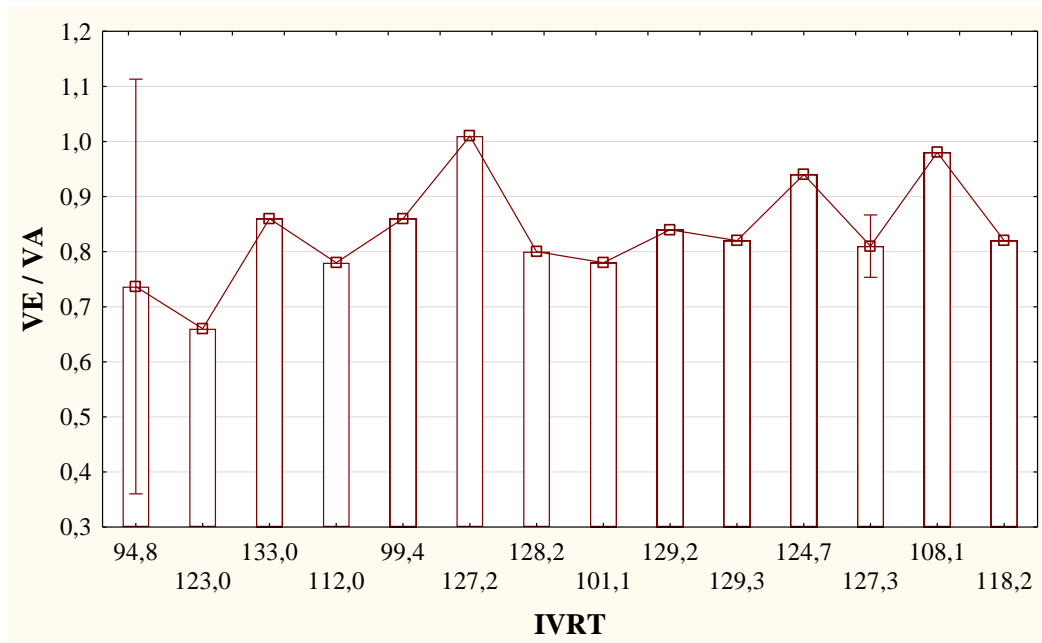


Рис. 3.3.4. Середні показники зміни IVRT відносно до індексу VE/VA у групі хворих на АГ+ОЖ+ЦД2 (SS=3,74; $p<0,05$)

У всіх групах хворих на АГ спостерігається виражена варіабельність показників IVRT та VE/VA. Враховуючи те, що IVRT є важливим маркером діастолічної функції, і його зміни у відношенні до VE/VA можуть свідчити про різний ступінь діастолічної дисфункції. Індекс VE/VA є важливим критерієм оцінки порушень діастолічного наповнення у хворих всіх груп спостерігаються піки та падіння значень VE/VA, що може вказувати на неоднорідність діастолічної функції серед обстежених пацієнтів (рис. 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, 3.3.4).

У пацієнтів з ізольованою АГ (рис. 3.3.1) значення VE/VA коливаються в діапазоні 0,6-1,0, що може вказувати на помірні порушення діастолічного наповнення. Спостерігаються різкі коливання, але без значних пікових відхилень. Це узгоджується з даними, що АГ є незалежним фактором ризику розвитку ДД, навіть без супутніх захворювань.

Хворі з поєднаним перебігом АГ та ОЖ (рис. 3.3.2) параметри VE/VA мали більш виражені коливання, що може вказувати на більш значне порушення діастолічної релаксації. ОЖ також пов'язане з гіперволемією, збільшеним переднавантаженням та порушенням чутливості міокарда до інсуліну, що може сприяти зниженню еластичності міокарда та погіршенню його розслаблення. Значення $SS=3,64$; $p<0,05$ вказує на статистично значущі відмінності від контрольної групи, що підтверджує негативний вплив ОЖ на серцеву функцію.

У пацієнтів із АГ та ЦД2 (рис. 3.3.3) VE/VA продемонструвало ще більші коливання та виражені піки. ЦД2 асоційований з гіперглікемією, глікозилюванням білків міокарда та ендотеліальною дисфункцією, що сприяє порушенню діастолічної релаксації. $SS=5,36$; $p<0,05$ свідчить про значні відмінності у порівнянні з контрольною групою, тобто ЦД2 є значним фактором ризику порушень діастолічної функції.

Найбільш виражені порушення VE/VA відзначались у групі пацієнтів з поєднанням АГ, ЦД2 та ОЖ (рис. 3.3.4). VE/VA часто знижується нижче 0.7, що може свідчити про виражене порушення діастолічного наповнення. Комбінація АГ, ЦД2 та ОЖ створює потужний негативний ефект на серцеву функцію, оскільки кожен з цих факторів взаємно посилює діастолічну дисфункцію. $SS=3,74$; $p<0,05$ підтверджує статистично значущі відмінності від контрольної групи. Такі зміни характерні для пацієнтів із високим ризиком серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду – метаболічна (HFrEF), яка потребує раннього доклінічного виявлення (скринінгу).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що АГ є ключовим фактором ризику діастолічної дисфункції, навіть у відсутності супутніх патологій. ОЖ значно погіршує діастолічну функцію, що підтверджується зростанням варіабельності VE/VA та зниженням середніх значень. ЦД2 має ще більш виражений негативний вплив,

оскільки метаболічні зміни, пов'язані з діабетом, сприяють жорсткості міокарда. Пацієнти з АГ+ОЖ+ЦД2 мають найгірші показники діастолічної функції, що може вказувати на ранні доклінічні прояви СН, а також можуть бути предикторами прогресування СН. Значення SS та $p < 0,05$ у всіх групах підтверджують статистично значущі відмінності між коморбідними групами та контрольними значеннями.

3.4. 25-гідроксивітамін D та його зв'язок із метаболічними порушеннями у хворих на артеріальну гіпертензію

В основі патофізіологічних механізмів підвищення серцево-судинних ризиків при дефіциті 25(OH)D лежать: активність РААС, дисфункція ендотелію, пряма дія кальцію на скорочувальну функцію міоцитів. Низькі рівні вітаміну D призводять до підвищення рівня паратгормону, що асоціюється з діастолічною дисфункцією, кальцифікацією судин, хронічним запаленням, інсулінорезистентністю, підвищеним ризиком розвитку МС та ЦД2 [253, 284].

Нами проведено визначення сироваткового рівня вітаміну 25(OH)D у різних групах хворих та проаналізовано його взаємозв'язок із рядом метаболічних показників (табл.3.4.1). Отримані дані свідчать про значні відмінності між досліджуваними групами та контрольною групою. Зокрема рівень 25(OH)D був нижчим у пацієнтів на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ. Виявлено тенденцію до підвищення рівня інсуліну у групах з поєднаною патологією, що може свідчити про наявність інсулінорезистентності. Інші метаболічні показники, такі як ІМТ та HbA1c також мали статистично значущі відмінності між групами. Дефіцит 25(OH)D є характерним для груп із кардіометаболічними порушеннями, що може свідчити про його роль у розвитку інсулінорезистентності та ОЖ.

Таблиця 3.4.1

Метаболічні показники у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ

Показники	Групи, M±m				
	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД2	АГ+ЦД2+ ОЖ	Контроль- на група,
25(ОН)D, нг/мл	39,52±12,42*	42,38±11,43**	40,63±12,25*	39,31±11,16†	52,76±4,42
Інсулін, мМО/мл	10,96±4,33*	17,77±9,63**	25,84±15,71*	19,25±7,95†	9,38±1,69
НbA1c, %	5,79±0,76*	5,95±0,92**	7,57±1,11*	7,34±0,8†	4,80±0,25
ІМТ, кг/м ²	26,81±1,44*	34,55±2,8**	28,25±1,6*	35,45±2,7†	24,09±0,59

Примітка: * – p<0,05 між I групою та контрольною групою; ** – p<0,05 між II групою та контрольною групою; * – p<0,05 між III групою та контрольною групою; † – p<0,05 між IV групою та контрольною групою

Проведено регресійний аналіз за критерієм Вальда-Вольфовіца, який довів значущі відмінності рівня 25(ОН)D у обстежених пацієнтів із порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну порівняно контрольною групою (табл. 3.4.2). При розрахунку моделей був використаний квазіньютонівський метод аналізу. Для групи пацієнтів сполученість впливів доведені та мають високу ступінь статистичної свободи при порівнянні рівня 25(ОН)D та рівнів інсуліну, ІМТ та НbA1c. Встановлено негативний зв'язок між рівнем 25(ОН)D та основними метаболічними порушеннями, що підкреслює важливість моніторингу рівня 25(ОН)D у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ для зменшення ризику розвитку кардіоваскулярних та метаболічних ускладнень.

За результатами проведеного дослідження нами було побудовано графіки, що представляють рангову кореляційну оцінку за Кендалом між рівнем вітаміну

25(OH)D та метаболічними показниками (інсулін, ІМТ) у різних групах пацієнтів (рис. 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6, 3.4.7, 3.4.8).

Таблиця 3.4.2

Характеристика регресійних моделей 25(OH)D та серії метаболічних показників у різних груп пацієнтів

Показники	1 (АГ), n=49	2 (АГ+ОЖ), n=62	3 (АГ+ЦД2), n=77	4 (АГ+ОЖ+ЦД2), n=62	Контроль -на група, n=20
Інсулін	5,51 p=0,01 unit ch= 2,88	3,68 p=0,01 unit ch= 1,93	2,97 p=0,02 unit ch= 1,55	5,40 p=0,01 unit ch= 2,83	1,86 p=0,03 unit ch= 0,97
ІМТ	3,59 p=0,01 unit ch= 1,88	4,92 p=0,01 unit ch= 2,57	3,74 p=0,02 unit ch= 1,50	6,25 p=0,01 unit ch= 3,27	2,14 p=0,01 unit ch= 1,12
НbA1c	4,85 p=0,01 unit ch= 2,54	3,61 p=0,01 unit ch= 1,89	5,22 p=0,02 unit ch= 2,73	4,81 p=0,02 unit ch= 2,52	2,42 p=0,03 unit ch= 1,26

Так, у групі хворих на ізольовану АГ було виявлено значний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та інсуліном ($\tau = -0.46$, $p < 0.05$) (рис.3.4.1). Також спостерігається зворотний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та ІМТ ($\tau = -0.38$, $p < 0.05$) (рис. 3.4.2).

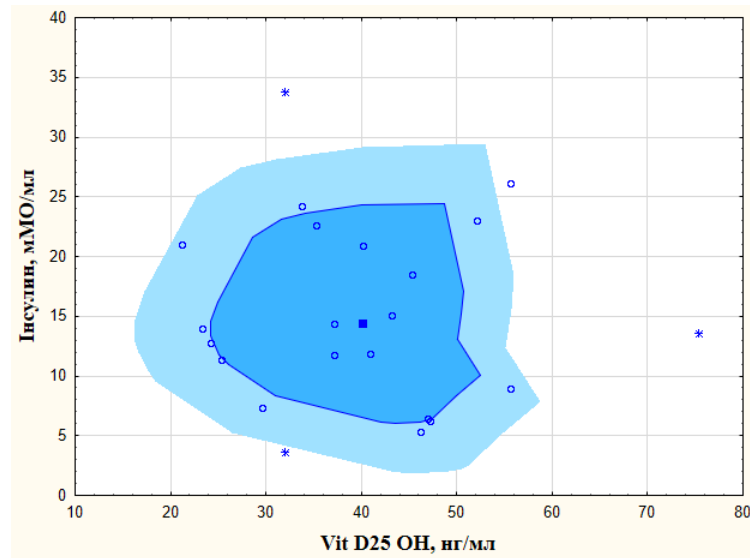


Рис. 3.4.1. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та інсуліну у хворих 1 групи (АГ) – $\tau = 0,46$; $T_{кр} = 0,32$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

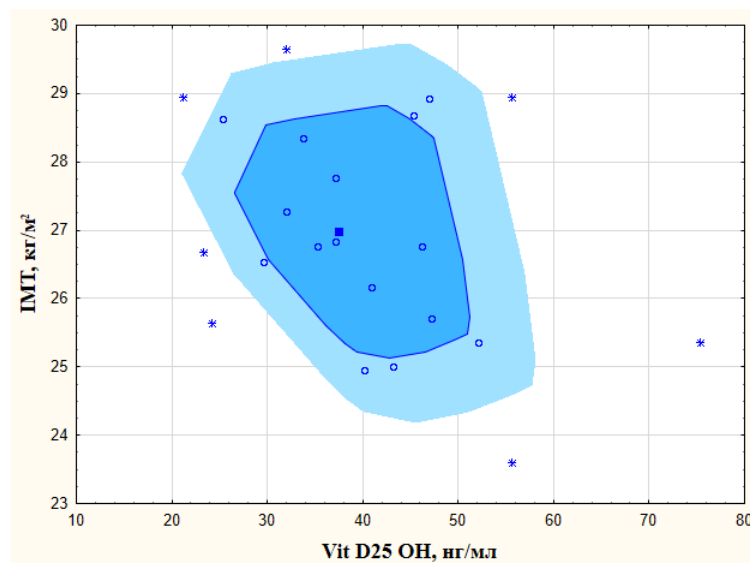


Рис. 3.4.2. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та ІМТ у хворих 1 групи (АГ) – $\tau = 0,38$; $T_{кр} = 0,21$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

У пацієнтів в групі АГ+ОЖ було визначено кореляцію між рівнем 25(OH)D та інсуліном є ще більш вираженою ($\tau = -0.64$, $p < 0.05$) (рис. 3.4.3). А кореляція між рівнем 25(OH)D та ІМТ також є від'ємною ($\tau = -0.52$, $p < 0.05$) (рис. 3.4.4).

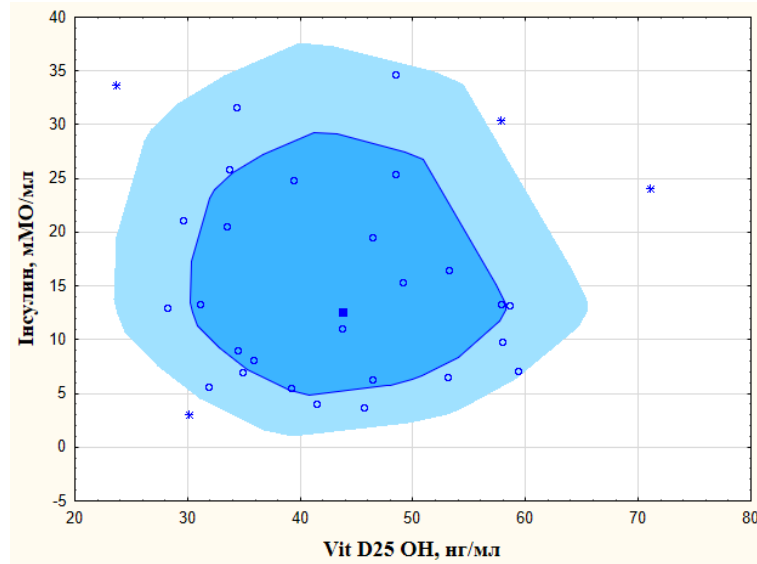


Рис. 3.4.3. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та інсуліну у хворих 2 групи (АГ+ОЖ) – $\tau = 0,64$; $T_{кр} = 0,18$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

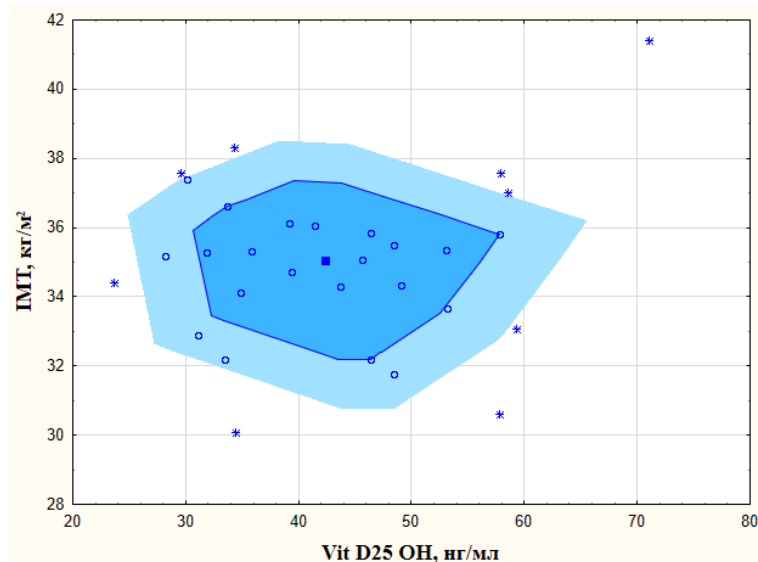


Рис. 3.4.4. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та ІМТ у хворих 2 групи (АГ+ОЖ) – $\tau = 0,52$; $T_{кр} = 0,18$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

Результати хворих в групі АГ та ЦД2 показали значний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та інсуліном ($\tau = -0.63$, $p < 0.05$) (рис. 3.4.5). Менш виражена, але все ще значуща кореляція між рівнем 25(OH)D та ІМТ ($\tau = -0.41$, $p < 0.05$) (рис. 3.4.6).

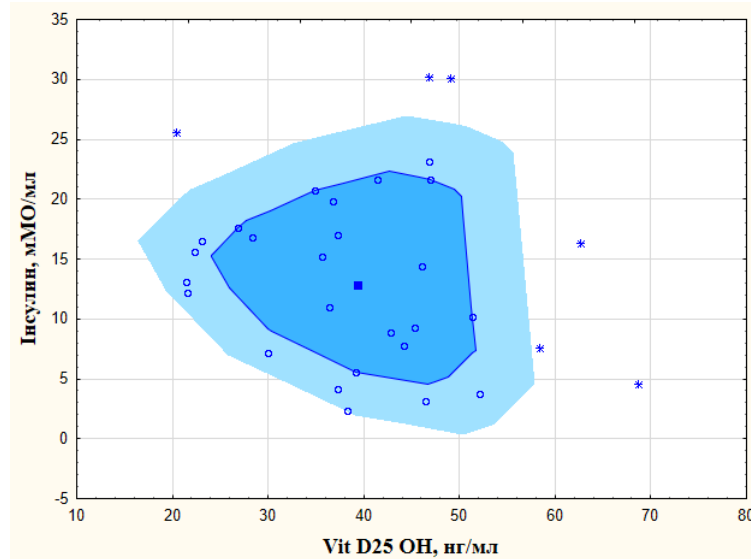


Рис. 3.4.5. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та інсуліну у хворих 3 групи (АГ+ЦД2) – $\tau = 0,63$; $T_{кр} = 0,18$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

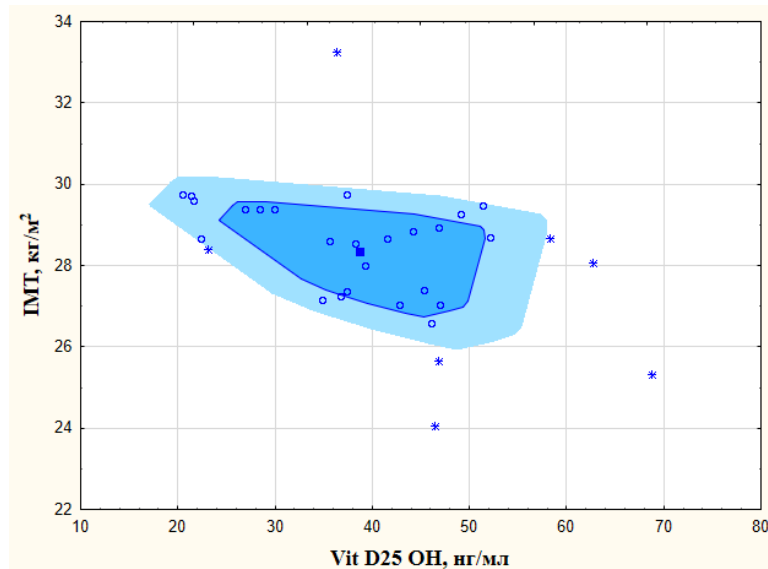


Рис. 3.4.6. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та ІМТ у хворих 3 групи (АГ+ЦД2) – $\tau = 0,41$; $T_{кр} = 0,18$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

Результати пацієнтів на коморбідну патологію АГ+ЦД2+ОЖ за обома показниками показали статистично значущий кореляційний зв'язок (рис.3.4.7, 3.4.8).

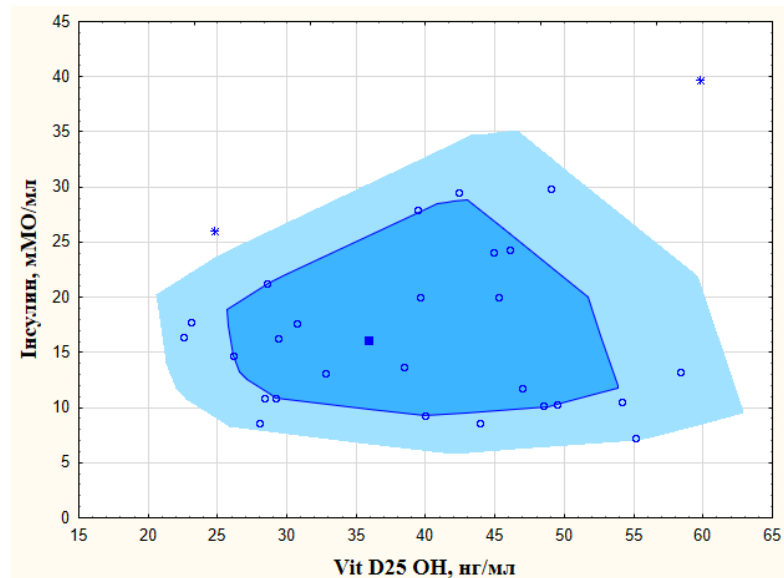


Рис. 3.4.7. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та інсуліну у хворих 4 групи (АГ+ЦД2+ОЖ) – $\tau = 0,52$; $T_{кр} = 0,19$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

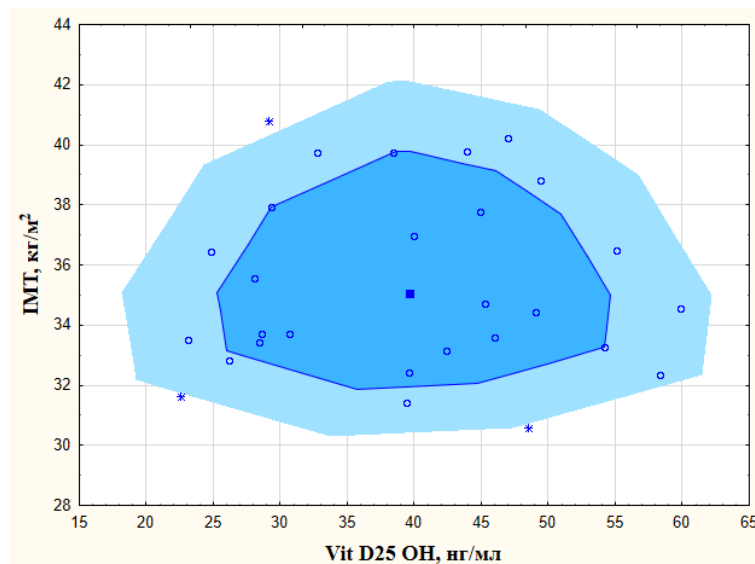


Рис. 3.4.8. Рангова кореляційна оцінка за Кендала між рівнем 25(OH)D та ІМТ у хворих 4 групи (АГ+ЦД2+ОЖ) – $\tau = 0,31$; $T_{кр} = 0,19$; $p < 0,05$

$\tau > T_{кр}$ – відкидаємо нульову гіпотезу; ранговий кореляційний зв'язок між оцінками по двох тестах має високе значення

Таким чином, показники даного дослідження свідчать про негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та рівнем інсуліну та ІМТ. Вищий рівень 25(OH)D може бути асоційований із кращою метаболічною регуляцією (менший ступінь ОЖ, нижчий рівень інсуліну). Найбільш виражена кореляція спостерігалась у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ, ЦД2 та ОЖ. Виявлені кореляції підтверджують можливий вплив дефіциту 25(OH)D на розвиток інсулінорезистентності, ОЖ та погіршення глікемічного контролю. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників [107, 370].

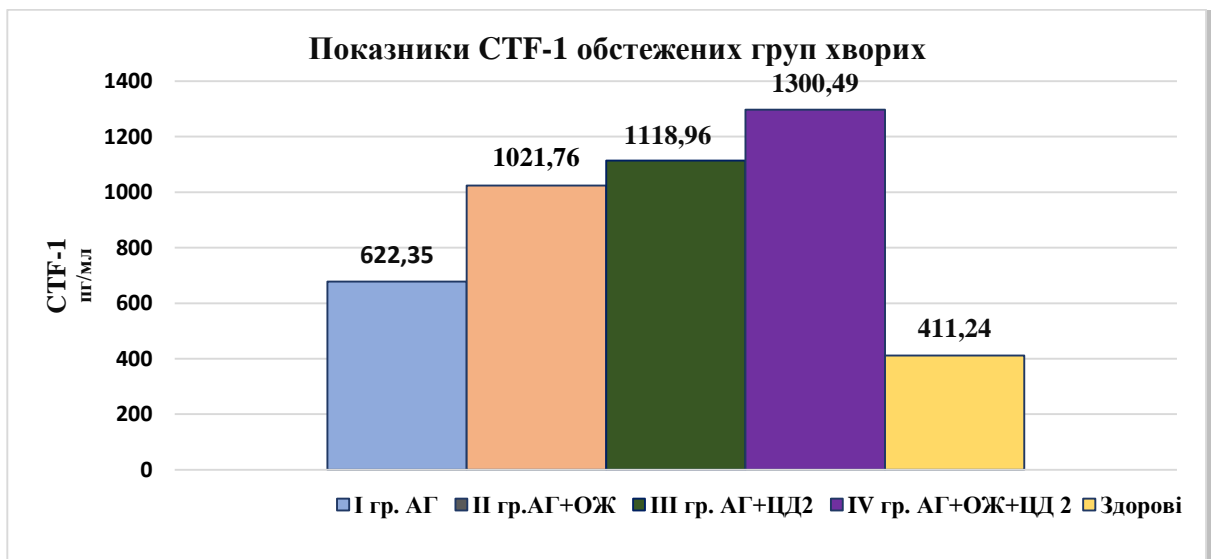
Результати дослідження, подані в цьому розділі, висвітлено в наукових працях [136; 142; 145; 147] й апробовано на науково-практичних конференціях [13; 16].

РОЗДІЛ 4.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АДИПОЦИТОКІНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ.

4.1. Особливості показників кардіотрофіну-1 у хворих на АГ та коморбідною патологією

Дослідження рівня СТФ-1 у пацієнтів з АГ та різною коморбідною патологією довело значущу різницю порівняно з контрольною групою. так, аналіз рівня СТФ-1 з обстежених груп пацієнтів продемонстрував достеменне його підвищення у всіх пацієнтів в порівнянні з групою контролю, а також при порівнянні груп між собою, $p < 0,001$ (рис. 4.1.1).



Примітка: всі зсуви достовірні, $p < 0,001$

Рис. 4.1.1. Показники СТФ-1 обстежених груп хворих.

Так, вміст СТФ-1 у хворих на ізольовану АГ був на 64% ($622,35 \pm 118,48$ нг/мл) вище у порівнянні з групою контролю ($411,24 \pm 107,7$ нг/мл), у пацієнтів на АГ в сполученні з ОЖ на 149% ($1021,76 \pm 130,83$ нг/мл), у хворих на АГ з ЦД2 майже в 3 рази вище ($1118,96 \pm 124,10$ нг/мл), а у пацієнтів з коморбідністю АГ,

ЦД2 та ОЖ ($1300,49 \pm 40,43$ нг/мл) цей показник був збільшений на 216%. У пацієнтів із ЦД2 рівні СТФ-1 були достовірно вищими ($p < 0,01$) ніж у пацієнтів з ОЖ без діабету, що вказує на більш виражений негативний вплив ЦД2 на СС систему. При аналізі кореляційної залежності СТФ-1 з КА у окремих груп обстежених пацієнтів та в кожній групі окремо (рис. 4.1.2-4.1.5). Встановлено наявність значущого позитивного зв'язку між СТФ-1 та КА в усіх обстежених пацієнтів.

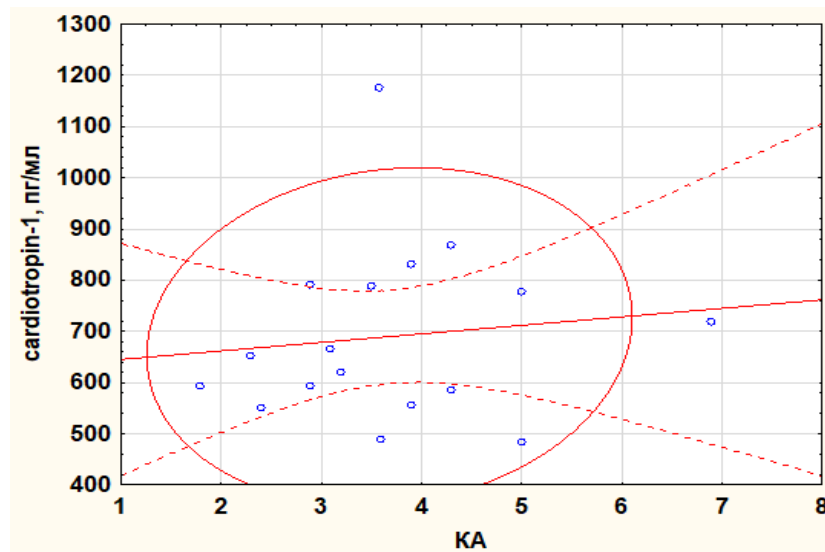


Рис. 4.1.2. Кореляційна залежність між КА та СТФ-1 у групі хворих з АГ ($r=0,770$; $p < 0,05$)

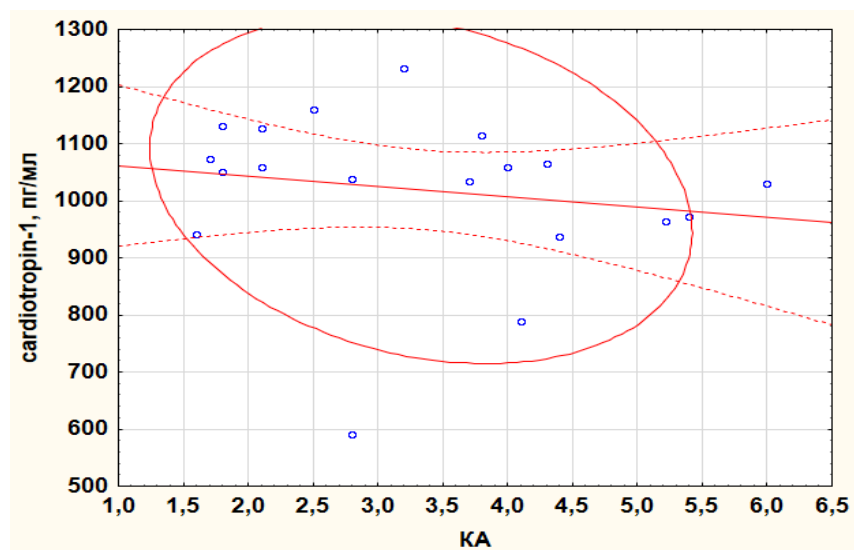


Рис. 4.1.3. Кореляційна залежність між КА та СТФ-1 у групі хворих з АГ+ОЖ ($r=0,632$; $p < 0,05$)

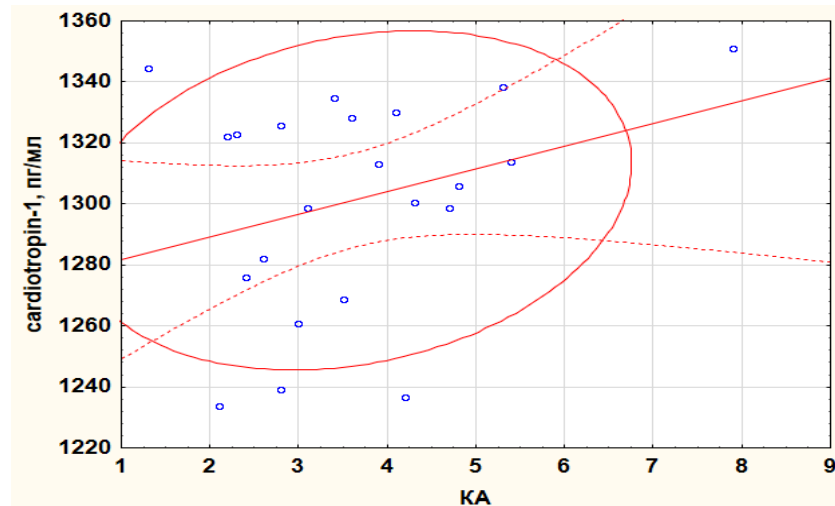


Рис. 4.1.4. Кореляційна залежність між КА та СТФ-1 у групі хворих з АГ+ОЖ+ЦД2 ($r=0,524$; $p<0,05$)

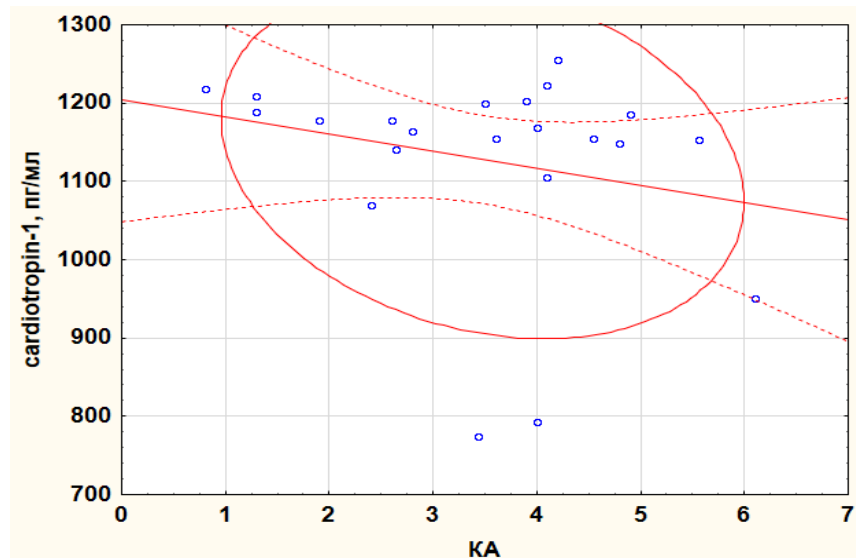


Рис. 4.1.5 Кореляційна залежність між КА та СТФ-1 у групі хворих з АГ+ЦД2 ($r=0,611$; $p<0,02$)

З метою визначення впливу чинників на рівень СТФ-1 окремо в кожній групі пацієнтів нами було побудовано математичні моделі за допомогою покрокового регресійного аналізу. Включення в математичну модель ряду клінічних і гормональних показників дає змогу розширити її інформативність і значущість.

Так, за отриманими результатами, у хворих з АГ на рівень СТФ-1 більш виразний вплив здійснює CST, вік пацієнта і NT-pro BNP (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Вплив різних чинників на рівень СТФ-1 у обстежених хворих на АГ (1 гр.)
(регресійний аналіз) ($R^2=0,56$; $F=4,95$; $p=0,00004$)

Показник n=49	Бета	В	Ступень впливу К (%)	p-рівень
CST	-0,484	-63,399	14,04%	0,0004
Вік	-0,256	-3,268	7,43%	0,0589
NT-proBNP	0,271	0,306	7,86%	0,0338
Креатинін, мкмоль/л	0,235	2,026	6,82%	0,0911
Лептин	0,262	2,965	7,60%	0,0436
Вага	0,227	3,096	6,59%	0,0766
КА	0,199	17,260	5,77%	0,0992

Примітка: R^2 – коефіцієнт детермінації, F – критерій, p – статистична значимість моделі, $K_j = ((100 \times \text{ВЕТА}) \times R^2) / \Sigma(\text{ВЕТА}_j)$, в %

Аналогічні дані отримані у пацієнтів з АГ та ОЖ (табл. 4.1.2)

Таблиця 4.1.2

Вплив різних чинників на рівень СТФ-1 у обстежених хворих на АГ+ОЖ (2 гр.) (регресійний аналіз) ($R^2=0,61$; $F=4,34$; $p=0,001$)

Показник n=62	Бета	В	Ступень впливу К(%)	p-рівень
CST	-0,433	-14,085	13,01%	0,0012
Вік	-0,354	-1,193	10,64%	0,0045
NT-proBNP	0,339	35,292	10,19%	0,0072
Креатинін, мкмоль/л	-0,337	-3,667	10,13%	0,0120
Лептин	0,303	112,959	9,10%	0,0193
Вага	-0,137	-5,385	4,12%	0,2682
КА	0,199	50,556	3,79%	0,3064

У коморбідних хворих з АГ та ЦД 2 типу картина відрізняється (табл. 4.1.3). В таких випадках на рівень СТФ-1 здійснює вплив NGAL, рівень тригліцеридів та ХС-ЛПВЩ.

Таблиця 4.1.3

Вплив різних чинників на рівень СТФ-1 у обстежених хворих на АГ+ЦД2 (3 гр.) (регресійний аналіз) ($R^2=0,54$; $F=7,66$; $p=0,0002$)

Показник n=77	Бета	В	Ступень впливу К (%)	p-рівень
NGAL	-0,497	-13,074	27,31%	0,0001
ТГ	-0,204	-21,647	12,81%	0,0815
ХС-ЛПВЩ	0,160	41,339	10,05%	0,1703

У хворих з АГ, ЦД 2 типу та ОЖ отримані результати засвідчують, що найбільш виразний вплив на рівень СТФ-1 здійснюють ССТ, Сус С та лептин (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Вплив різних чинників на рівень СТФ-1 у обстежених хворих на АГ+ОЖ+ЦД2 (4 гр.) (регресійний аналіз) ($R^2=0,67$; $F=5,35$; $p=0,0006$)

Показник n=62	Бета	В	Ступень впливу (%)	p-рівень
ССТ	-0,435	-18,218	18,45%	0,0011
Сус С	0,456	0,436	12,81%	0,0815
Лептин	-0,322	-1,016	13,65%	0,0112
КА	0,206	5,324	8,74%	0,0883
Вік	0,158	0,685	6,70%	0,1919

На підставі ретельного аналізу отриманих результатів встановлено, що у основного загалу обстежених пацієнтів найбільш вагомий вплив на рівень CTF-1 здійснює CST – важливий пептид, що регулює функціонування СС системи. А також здійснює антигіпертензивну, антиапоатотичну, кардіопротекторну і гіпоглікемічну дію [93, 230, 389].

Cys C є раннім маркером хронічної хвороби нирок. Разом з тим, натепер встановлено, що рівень Cys C підвищується при серцевій недостатності та ряді інших захворювань і тому вважають предиктором серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з порушеннями ренальної функції і маркером важкості серцевої недостатності та гострих коронарних синдромів [68, 100, 126, 168].

Важливу роль у каскаді серцево-судинних подій відіграє мозковий натрійуретичний пептид гормон – NT-proBNP, Що секретується кардіоміоцитами в шлуночках серця у відповідь на серцевий стрес і шлуночкову дисфункцію. Є дослідження, що демонструють прогностичну цінність цього показника щодо розвитку серцево-судинних подій, в першу чергу, в діагностиці та лікуванні серцевої недостатності [125, 186, 240].

Щодо взаємозв'язку CTF-1 з лептином, слід зазначити що цей адіпоцит (лептин) є сигнальним маркером, що відображає накопичення жирової тканини, корелює із кількістю жирової тканини, стимулює ангиогенез, проліферацію гемопоетичних клітин та β -клітин підшлункової залози [196].

Також важливий вплив на рівень CTF-1 здійснюють так звані «класичні» показники, до яких належать дані ліпідного спектру крові, креатинін, ІМТ та рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску (табл.4.1.5) [258].

Таблиця 4.1.5

Вплив різних чинників на рівень СТФ-1 у всіх обстежених без групи контролю (регресійний аналіз) ($R^2=0,55$; $F=6,88$; $p=0,000001$)

Показник n=250	Бета	B	Ступень впливу К (%)	p-рівень
ІМТ	0,331	14,107	19,58	0,0000
Креатинін, мкмоль/л	0,145	2,556	6,03	0,0267
САТ	0,102	1,561	10,05	0,1393
ДАТ	-0,100	-1,994	5,91	0,1427

Нами було оцінено залежність досліджених показників від рівня СТФ-1 (табл. 4.1.6).

Таблиця 4.1.6

Залежність лабораторних показників від рівня СТФ-1 ($M\pm\delta$)

Маркер, одиниця вимірювання	Рівень СТФ-1 менше 1148,75, пг/мл	Рівень СТФ-1 більше 1148,75, пг/мл	p
Вік	53,42±10,18	53,29±8,99	0,942
ІМТ, кг/м ²	30,92±4,40	32,30±4,25	0,095
САТ, мм рт.ст.	144,47±12,64	147,55±11,06	0,174
ДАТ, мм рт.ст.	90,05±7,84	88,75±9,82	0,441
Креатинін, мкмоль/л	93,80±14,94	95,26±17,41	0,685
Сечовина, ммоль/л	5,94±1,73	5,89±2,09	0,912

Продовження таблиці 4.6.1

ЗХ, ммоль/л	5,47±1,34	5,88±1,32	0,167
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,33	1,37±0,32	0,077
ТГ, ммоль/л	1,91±0,87	1,98±1,11	0,750
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86±0,39	0,89±0,50	0,750
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,35±1,14	3,62±1,29	0,317
КА	3,53±1,34	3,52±1,39	0,981
СТФ-1, пг/мл	853,97±200,72	1241,26±68,61	0,0001
ССТ, нг/мл	2,90±1,23	2,80±1,02	0,645
Сус С, мг/л	138,44±40,19	129,43±49,43	0,295
Лептин, нг/мл	26,09±13,33	28,14±12,70	0,409
NGAL, нг/мл	19,50±4,83	19,26±6,50	0,825
NT-proBNP, пг/мл	471,33±156,09	518,47±178,00	0,141
Інсулін, пмоль/л	15,73±8,79	15,14±8,02	0,711
β2-М, мг/мл	3,06±1,00	3,20±0,92	0,436
25(ОН)D, нг/мл	40,45±12,22	41,01±11,63	0,806
HbA1c, %	5,70±0,82	6,76±0,86	0,0001

Які фактори впливають, або асоціюються з СТФ-1 наведено в табл. 4.1.7.

Таблиця 4.1.7

Результати уніваріантного та мультіваріантного аналізів показників, та факторів ризику залучених у дослідження

Показники	Залежна складова: STF-1							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=95,17$; $p < 0,0001$) AUC=0.960 (0.904-0.988)				Мультіваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=82,12$; $p < 0,0001$) AUC=0.937 (0.874-0.974)			
	β - коєфіц ієнт	ВШ	95% ДІ	P	β - коєфі цієнт	ВШ	95% ДІ	P
CST	-0,547	0,58	0,25- 1,33	0,196				
Cys C	-0,0002	0,99	0,98- 1,02	0,978				
КА	0,572	1,77	0,21- 14,94	0,599				
Лептин	-0,019	0,98	0,91-1,05	0,604				
NGAL	-0,109	0,89	0,78- 1,04	0,142				
NT- proBNP	0,004	1,004	0,99- 1,01	0,172				
25(OH)D	0,023	1,02	0,95- 1,100	0,528				
β 2-М	0,151	1,16	0,49- 2,74	0,731				
Вік	-0,011	0,99	0,89- 1,09	0,835				
HbA1c	0,473	1,61	0,36- 7,06	0,531				
ДАТ	0,023	1,02	0,93- 1,12	0,635				
ЗХ	3,283	26,64	0,07- 10251,23	0,279	0,364	1,44	0,93-2,21	0,095
ІМТ	-0,493	0,61	0,39- 0,95	0,029	-0,289	0,75	0,57-0,98	0,037

Продовження таблиці 4.1.7

Інсулін	-0,073	0,93	0,83- 1,04	0,220				
Креатинін	0,038	1,04	0,97- 1,114	0,242				
ОЖ	7,546	189,31	14,88- 2408,23	0,002	5,328	206,10	8,04- 282,39	0,001
САТ	0,062	1,06	0,99- 1,15	0,107				
ЦД2	6,629	756,68	20,92- 27374,24	0,0003	5,868	353,38	30,75- 4061,10	<0.0001
Сечовина	-0,315	0,73	0,45-1,18	0,197	-0,221	0,80	0,61- 1,06	0.119
Стать	-0,063	0,94	0,12- 7,20	0,952				
ТГ	-5,554	0,004	0,00- 4274,05	0,434				
ХС- ЛПДНЩ	7,938	28,02	0,00- 43,015	0,608				
ХС- ЛПНЩ								

Отримані нами дані демонструють, що СТФ-1 має багатофункціональну роль в організмі оскільки є не тільки біомаркером раннього розвитку СС ускладнень, а й прогностичним фактором раннього розвитку атеросклеротичних змін у коморбідних пацієнтів.

4.2. Особливості рівня лептину у осіб з АГ та коморбідною патологією

Лептин є одним із значущих маркерів у розвитку ОЖ та виникненні небажаних СС подій.

Натепер встановлено, що лептин впливає також у багатьох інших процесах в організмі, зокрема у проліферації, апоптозі тощо. Нами досліджено рівень лептину у всіх пацієнтів, що знаходились під наглядом.

Подальший аналіз нашої роботи довів, що рівні лептину (АГ: $27,68 \pm 14,46$ нг/мл; АГ + ОЖ: $23,83 \pm 12,52$ нг/мл; АГ + ЦД2: $27,73 \pm 12,29$ нг/мл; АГ + ОЖ + ЦД2: $28,85 \pm 14,22$ нг/мл; $p=0,04^{2,4}$) були найнижчими в групі пацієнтів з АГ, однак достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні з групою пацієнтів, які мали поєднання АГ, ОЖ та ЦД2. Зазвичай у пацієнтів з ОЖ спостерігається підвищення рівнів лептину через збільшену масу жирової тканини, в якій він синтезується та внаслідок збільшення інсулінорезистентності у цієї категорії хворих. ЦД2 асоціюється з підвищеною резистентністю до лептину на тлі вираженої гіперінсуліемії, що призводить до подальшого підвищення його рівнів для компенсації цієї резистентності, що пояснює виявлені відмінності між групами пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 порівняно з пацієнтами з АГ та ОЖ.

Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між лептином та інсуліном ($r=-0,418$; $p=0,036$), тобто лептин має анорексигенний ефект, знижує викид інсуліну (рис. 4.2.1).

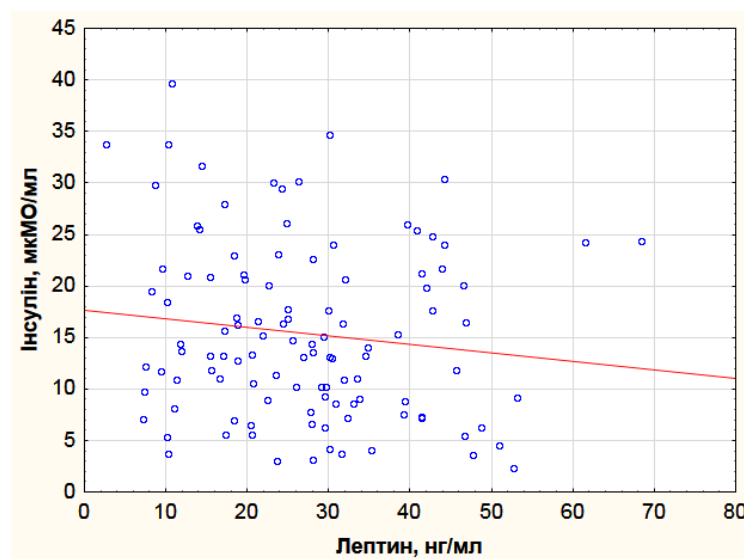


Рис. 4.2.1 Кореляційна залежність між лептину та інсуліну ($r=-0,418$; $p=0,036$)

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між лептином та HbA1c ($r=0,393$; $p=0,041$) – це доказує, що лептин впливає на вуглеводний обмін (рис.4.2.2)

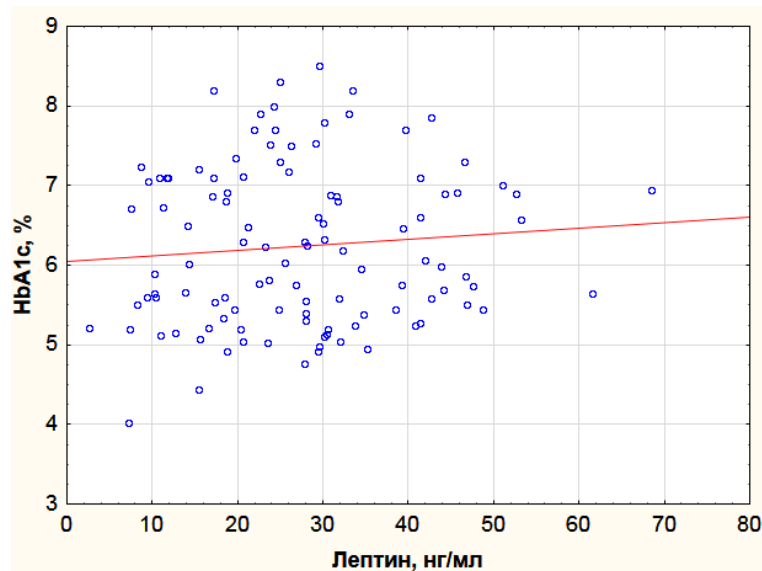


Рис. 4.2.2. Кореляційна залежність між лептину та інсуліну ($r=0,393$; $p=0,041$)

При аналізі рівня лептину у підгрупі ЦД встановлено, що якщо у хворих рівень HbA1c був у межах 7–8,5%, медіана лептину була більшою на 3,1% ніж порівняно з хворими, у яких рівень HbA1c перевищував 8,5%: 30,55 [30,10; 31,85] та 29,61 [29,59; 30,86] нг/мл відповідно ($p < 0,05$) (рис.4.2.3).

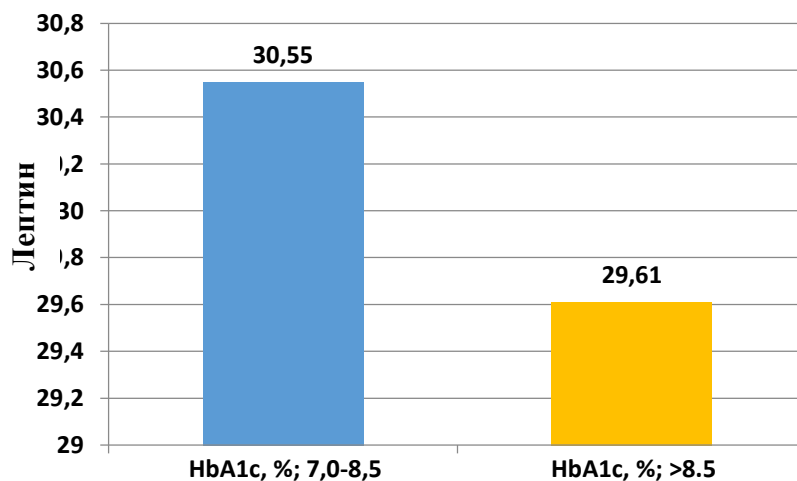


Рис. 4.2.3. Показники лептину у хворих на ЦД2, в залежності від рівня HbA1c,

$p < 0,05$

Між рівнем лептину та вітаміну D спостерігалася негативна кореляційна залежність ($r=-0,411$, $p=0,06$), це може бути пов'язано що надмірна кількість лептину здатна негативно впливати на функціональні ефекти 25(OH)D. Таким чином, при медіані лептину 31,86 нг/мл порогове значення 25(OH)D менше 30 нг/мл; а при медіані 27,80 нг/мл порогове значення 25(OH)D більше 30 нг/мл. Між рівнем лептину та ІМТ відзначалася позитивна кореляційна залежність ($r=0,627$, $p<0,0001$). Отримані результати збігаються з чисельними літературними даними, що відображають пряму залежність між жировою масою тіла та продукцією лептину (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Рівень лептину плазми натще в дослідній групі в залежності від рівня 25(OH)D та ІМТ, М [Q₂₅; Q₇₅]

Показники	n	Градація	Лептин, нг/мл	P
25(OH)D; нг/мл	25	<30	31.86 [30.10; 33.77]	0,006
	86	>30	27.80 [26.28; 29.43]	
ІМТ, кг/м ²	103	<30	27,99 [23,68; 31,86]	0,01
	108	>30	31.85 [29,59; 39,25]	

Результати дослідження, наведені в цьому розділі, опубліковано в наукових працях [11, 60, 83, 88, 148] й апробовано на науково-практичних конференціях [12, 21, 137, 138].

РОЗДІЛ 5.

ПЛАЗМАТИЧНА АКТИВНІСТЬ БІОМАРКЕРУ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ
АКТИВАЦІЇ КАТЕСТАТИНУ У ХВОРИХ НА АГ, ЦД2 ТА ОЖ.

У клінічних дослідженнях CST розглядається як буфер, дія якого направлена проти уражень органів серцево-судинної системи ще до початку захворювання. З урахуванням фізіологічної дії CST у механізмах, що реалізують дію тригерних факторів і призводять до формування АГ, доцільно стверджувати, що CST бере участь у патогенезі АГ, що дозволяє розглядати його як патогенетичний фактор АГ і потенціальний маркер ризику серцево-судинних ускладнень [267, 397].

Окрім цього, низкою досліджень встановлено, що завдяки своїм метаболічним ефектам CST здатний регулювати вуглеводний, ліпідний обмін, брати участь у патогенезі ОЖ, МС, ІХС [93, 384].

Достовірні відмінності у рівнях CST виявлялися лише при порівнянні пацієнтів з ізольованим перебігом АГ ($2,07 \pm 0,43$ нг/мл) з іншими групами (АГ+ОЖ $3,03 \pm 1,22$ нг/мл; АГ+ЦД2 $3,18 \pm 1,16$ нг/мл; АГ+ОЖ+ЦД2 $3,3 \pm 1,2$ нг/мл) ($p=0,01^{1,2;1,3;1,4}$). Значущих відмінностей між групами з подвійною (АГ та ОЖ або АГ та ЦД2) та потрійною (АГ, ОЖ та ЦД2) патологією не встановлено. Оскільки CST володіє антигіпертензивним, метаболічним ефектом та має антизапальні властивості, тому його рівень, як і рівень СТФ-1, підвищується у відповідь на стрес СС системи, але його ефективність в якості біомаркера СС подій у пацієнтів з АГ залишається недостатньо вивченою. Тому отримані результати свідчать, що CST є більш чутливим маркером для оцінки кардіометаболічних ризиків у пацієнтів з ізольованою АГ, тоді як його прогностична цінність для пацієнтів із коморбідними станами потребує подальших досліджень. При коморбідних станах, таких як ОЖ та ЦД2, імовірною причиною відсутності відмінностей скоріше за все є швидке досягнення максимальної концентрації CST, а також його

збільшення внаслідок компенсаторних механізмів при приєднанні додаткової метаболічної патології.

Обстежені нами пацієнти були розподілені на 2 групи в залежності від рівня CST (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика обстежених хворих на АГ з різною коморбідністю залежно від рівня CST, $M \pm m$

Показник	CST < 2,45, нг/мл (n = 124)	CST > 2,45, нг/мл (n = 126)	p
Вік, роки	54,25 ± 9,30	52,46 ± 9,81	0,326
Стать, ж/ч (%)	22/33 (40/60)	28/28 (50/50)	0,290
ЦД2, п/%	29/52,7	31/55,4	0,781
ОЖ, п/%	26/47,3	31/55,4	0,394
ІМТ, кг/м ²	31,12 ± 4,45	32,11 ± 4,26	0,232
САТ, мм рт.ст.	145,13 ± 12,68	146,91 ± 11,16	0,433
ДАТ, мм рт.ст.	89,38 ± 9,61	89,41 ± 8,18	0,986
Креатинін, мкмоль/л	96,86 ± 18,31	91,73 ± 12,79	0,154
Сечовина, ммоль/л	6,08 ± 2,22	5,71 ± 1,44	0,386
ЗХ, ммоль/л	5,72 ± 1,38	5,62 ± 1,30	0,736
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 ± 0,28	1,37 ± 0,38	0,148
ТГ, ммоль/л	1,84 ± 0,79	2,08 ± 1,20	0,280
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,83 ± 0,35	0,93 ± 0,54	0,280
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,63 ± 1,27	3,32 ± 1,16	0,247
КА	3,73 ± 1,51	3,27 ± 1,11	0,126
СТФ-1, пг/мл	1055,22 ± 224,41	1043,61 ± 265,38	0,804

Продовження таблиці 5.1

CST, нг/мл	2,13 ± 0,29	3,57 ± 1,19	0,0001
Cys C, нг/мл	132,38 ± 50,63	135,38 ± 39,36	0,728
Лептин, нг/мл	26,61 ± 12,41	27,63 ± 13,64	0,682
NGAL, нг/мл	19,90 ± 6,29	18,86 ± 5,08	0,339
NT-proBNP, пг/мл	499,66 ± 165,89	490,65 ± 172,24	0,780
Інсулін, мкО/мл	15,22 ± 9,08	15,64 ± 7,71	0,796
β2-М, мкг/мл	3,37 ± 0,97	2,89 ± 0,90	0,008
25(ОН)D, нг/мл	41,47 ± 12,50	40,00 ± 11,29	0,517
HbA1c, %	6,12 ± 0,85	6,35 ± 1,11	0,222

Пацієнти обох груп значуще не відрізнялися між собою за віком, статтю, ІМТ, рівнем САТ і ДАТ, показниками ліпідного обміну. Вірогідна різниця між групами виявлена за показником β2-М ($p = 0,008$). На сьогодні β2-М розглядається як кандидатний інтегральний біомаркер, що характеризує вираженість фібропластичних змін клубочків нирок, тубулоінтерстицію і судин. А в цілому плазмові рівні β2-М позитивно корелюють з тяжкістю кардіоренальної патології.

Наступним етапом даного дослідження стало визначення факторів, що впливають на рівень CST в обстежених нами пацієнтів. Цей фрагмент дослідження проведено за допомогою уніваріантного лінійного регресійного аналізу і мультиваріантного лінійного регресійного аналізу (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Фактори, що впливають на рівень CST

Показники	Залежна складова: CST (Y)			
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз $\chi^2 = 31,69$; $p = 0,083$; AUC=0.794 (0.707-0.965)			
	β-коefficient	ВШ	95% ДІ	P
СТF-1, пг/мл	-0,003	0,996	0,99-1,00	0,087
Cys C, нг/мл	-0,0006	0,999	0,99-1,01	0,917

Продовження таблиці 5.2

КА	-1,277	0,279	0,07-1,08	0,064
NGAL, нг/мл	-0,077	0,926	0,84-1,02	0,125
NT-proBNP, пг/мл	-0,0005	0,999	0,99-1,00	0,758
25(OH)D, нг/мл	-0,007	0,993	0,95-1,04	0,741
β 2-М, мкг/мл	-0,466	0,627	0,37-1,06	0,079
HbA1c, %	0,911	2,486	1,03-5,99	0,043
ДАТ, мм рт.ст.	-0,005	0,995	0,94-1,05	0,865
ЗХ, ммоль/л	-5,973	0,003	0,00-19,33	0,519
ІМТ, кг/м ²	0,046	1,047	0,86-1,27	0,649
Інсулін, мкО/мл	-0,0226	0,978	0,92-1,04	0,462
Креатинін, мкмоль/л	-0,004	0,996	0,96-1,03	0,848
ОЖ, %	0,938	2,556	0,34-18,99	0,359
САТ, мм рт.ст.	0,024	1,024	0,98-1,07	0,255
ЦД2, %	-0,039	0,961	0,11-8,72	0,972
Сечовина, ммоль/л	-0,177	0,838	0,65-1,09	0,185
Стать, ж/ч, %	-0,853	0,426	0,15-1,23	0,114
ТГ, ммоль/л	1,741	5,700	0,00-46,23	0,7045
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	4,674	107,138	0,00-409,12	0,599
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	3,347	28,419	0,00-54,01	0,731
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	6,751	854,942	0,00-88,70	0,474
Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз $\chi^2 = 29,72$; $p = 0,0018$; AUC=0.781 (0.693-0.895)				
Показники	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
СТФ-1, пг/мл	-0,003	0,997	0,994-0,999	0,011
КА	-0,897	0,408	0,232-0,717	0,002
NGAL, нг/мл	-0,073	0,929	0,849-1,016	0,108

Продовження таблиці 5.2

β 2-М, мкг/мл	-0,459	0,632	0,393-1,017	0,059
HbA1c, %	0,872	2,393	1,289-4,442	0,006
ОЖ, %	1,148	3,148	1,067-9,292	0,038
САТ, мм рт.ст.	0,026	1,026	0,988-1,066	0,178
Сечовина, ммоль/л	-0,199	0,819	0,647-1,039	0,101
Стать, ж/ч, %	-0,739	0,478	0,193-1,185	0,111
ТГ, ммоль/л	0,403	1,497	0,963-2,596	0,151
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	0,457	1,579	0,936-2,666	0,087

Позитивний кореляційний зв'язок CST встановлено з рівнем HbA1c, ІМТ, ТГ.

В обстежених нами хворих на АГ встановлений значущий кореляційний зв'язок CST з рівнем креатиніну ($R = -0,21$; $p = 0,029$), ХС-ЛПВЩ ($R = 0,207$; $p = 0,029$), рівнем β 2-М ($R = 0,279$; $p = 0,0029$) за критерієм Спірмена.

Проведено визначення взаємозв'язку CST з показниками ліпідного обміну, інсуліном та рівнем HbA1c.

Встановлено що високий рівень концентрації CST та ХС-ЛПВЩ мають високу щільність кореляційного зв'язку ($R=1,00$; $p=0,01$) та мають рангову збіжність при значеннях $1,93 \pm 0,37$, $2,29 \pm 0,79$ та $3,25 \pm 1,23$ нг/мл у пацієнтів з ХС-ЛПВЩ $> 1,2$. (рис.5.2-5.10)

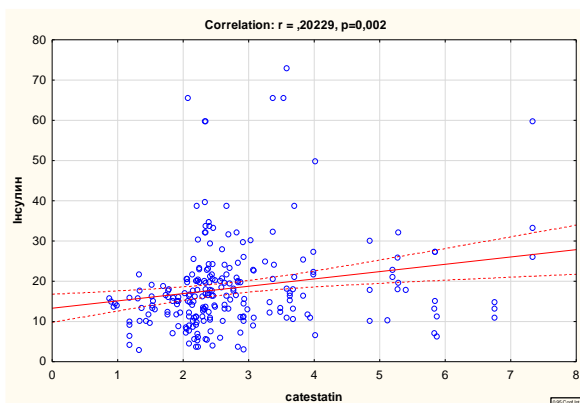


Рисунок 5.2. Кореляційна залежність між CST та інсуліну ($r=0,202$; $p=0,002$)

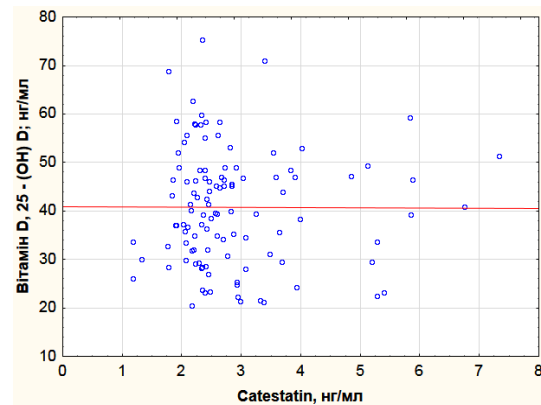


Рисунок 5.3. Кореляційна залежність між CST та 25(OH)D ($r=0,420$; $p=0,036$)

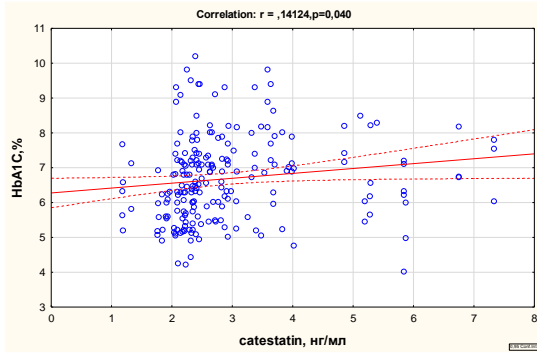


Рисунок 5.4. Кореляційна залежність між CST та HbA1C ($r=0,141$; $p=0,040$)

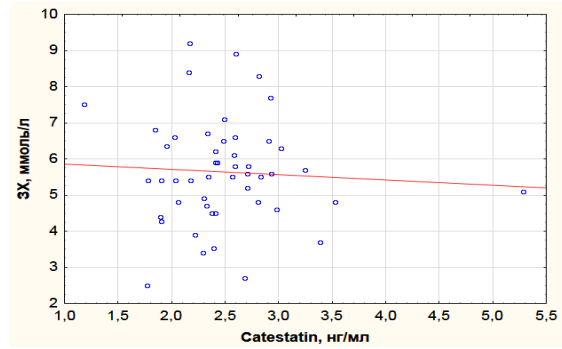


Рисунок 5.5. Кореляційна залежність між CST та ЗХ ($r=0,224$; $p=0,007$)

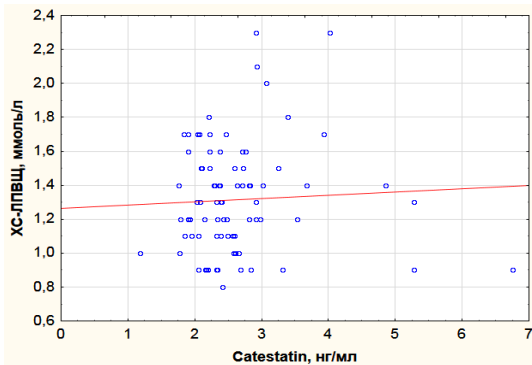


Рисунок 5.6. Кореляційна залежність між CST та ХС-ЛПВЩ ($r=0,207$; $p=0,029$)

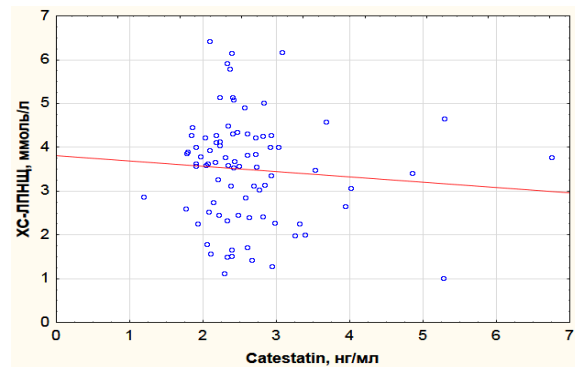


Рисунок 5.7. Кореляційна залежність між CST та ХС-ЛПНЩ ($r=0,459$; $p=0,001$)

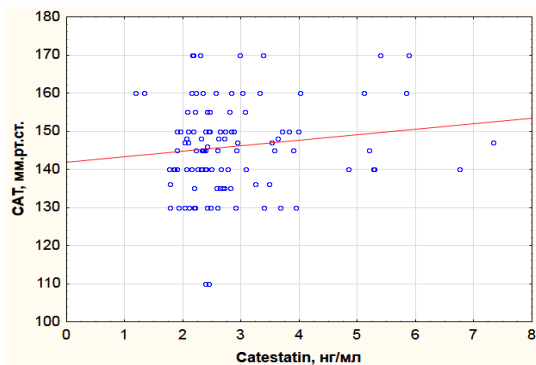


Рисунок 5.8. Кореляційна залежність між CST та САТ ($r=0,992$; $p=0,018$)

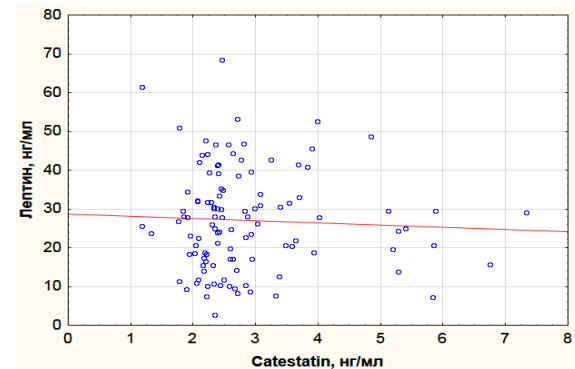


Рисунок 5.9. Кореляційна залежність між CST та лептину ($r=-0,650$; $p=0,015$)

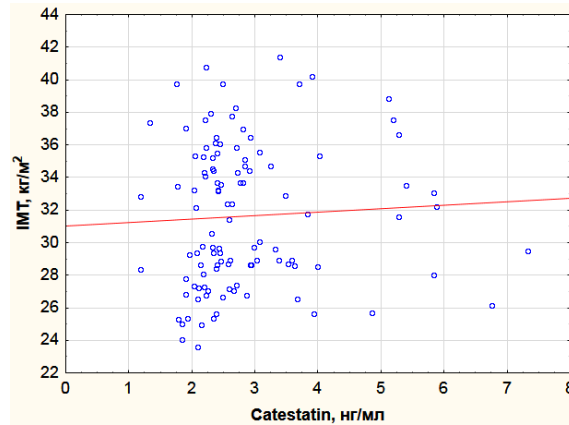


Рисунок 5.10. Кореляційна залежність між CST та IMT ($r = -0,542$; $p = 0,024$)

Кореляційний аналіз продемонстрував прямі взаємозв'язки CST з САТ ($r = 0,992$; $p = 0,018$), ДАТ ($r = 1,033$; $p = 0,011$).

Концентрації CST знижувалися зі зростанням IMT ($r = -0,542$; $p = 0,024$) та концентрацій лептину плазми ($r = -0,650$; $p = 0,015$), статистично високочислово взаємопов'язаних між собою ($p < 0,001$).

Наявність незалежної асоціації між параметрами було перевірено за допомогою багатовимірної лінійної регресії. Моделі були скориговані з урахуванням усіх факторів, що мали лінійну залежність із змінною за рядом. Проведений таким чином аналіз показав, що у хворих з високими рівнями ХС-ЛПВЩ та ТГ є предикторами збільшення СС ризику (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Фактори, що асоціюються з СС-ризиком у обстежених груп хворих

Предиктори	Множинна лінійна регресія	
	B	P
log-ЗХ	0,188	0,027
log-ХС-ЛПВЩ	0,341	0,030
log-ТГ	0,205	0,025
log-ХС-ЛПДНЩ	0,163	0,017
log-ХС-ЛПНЩ	0,113	0,005
log-КА	0,142	0,025

Таблиця 5.4

Фактори, що асоціюються з СС-ризиком у обстежених груп хворих
в залежності від статі

Предиктори	Чоловіки		Жінки	
	β	p	β	p
log-CST	-0,330	0,001	-0,186	0,013
log-3X	0,199	0,021	0,160	0,008
log-ХС-ЛПВЩ	0,132	0,024	0,181	0,037
log-ТГ	0,187	0,038	0,164	0,014
log-ХС-ЛПДНЩ	0,169	0,052	0,150	0,002
log-ХС-ЛПНЩ	0,142	0,001	0,144	0,016
log-КА	0,153	0,001	0,122	0,025

Чоловіча стать (бета: -0,330; p=0,001) і плазмовий CST (бета: 0,299; p=0,002) були статистично високозначно взаємопов'язані (табл. 5.4).

Таблиця 5.5

Розподіл хворих за показниками рівня CST

Група	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ОЖ+ЦД2	АГ+ЦД2
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	2,46±0,52	2,34±0,27	2,48±0,60	2,83±0,84
ДІ, 95%	[2,09; 2,83]	[2,15; 2,53]	[2,06; 2,90]	[2,24; 3,42]
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

У хворих різних груп зафіксовано вірогідне підвищення (p <0,001) концентрації CST порівняно до групи контролю (табл. 5.5). У пацієнтів з АГ залежно від супутніх хвороб відзначалося підвищення концентрацій CST, значно відстежується у групі пацієнтів з АГ+ЦД2 (2,83; p>0,001).

Результати проведеного нами дослідження довели, що рівень CST обернено

корелює з ІМТ, і це демонструє той факт, що дефіцит CST може призводити до розвитку ОЖ. Отриманий позитивний значущий зв'язок CST з ХС-ЛПВЩ дозволяє розглядати CST як незалежний предиктор прогресування атеросклеротичних змін.

Даний ефект обумовлює прямий вплив CST на рівень ХС-ЛПВЩ. Однак за наявності станів, що супроводжуються хронічним запаленням жирової тканини, зокрема ЦД2, ОЖ, порушується адипоцитарна модуляція ЛПВЩ.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, у дослідженні [392] CST обернено корелював з ІМТ ($p < 0,001$) і лептином ($p = 0,003$). Дослідники [155] довели значущий взаємозв'язок CST з рівнями ТГ і глюкози. А в іншому дослідженні доведений обернений зв'язок CST з ТГ і масою лівого шлуночка [266, 267, 384]. Множинна лінійна регресія продемонструвала кореляційний зв'язок CST з ХС-ЛПВЩ. Авторами зроблено висновок, що наявність одночасно низьких концентрацій CST і ХС-ЛПВЩ може забезпечувати механізм прогностичного значення підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з АГ. Наведені дані, засвідчують про роль CST у розвитку атеросклерозу. Доведено, що CST зменшує міграцію, проліферацію, утворення колагену й підвищує профункцію фібронектину й еластину в гладеньком'язових клітинах судинної стінки. Слід зазначити, що досліджень українських вчених стосовно ролі CST у розвитку метаболічних і СС порушень у коморбідних пацієнтів на даний час практично немає.

Отже, проведене нами дослідження засвідчує, що CST пов'язаний з метаболічними і СС ускладненнями, що демонструє можливість його використання як предиктора ранньої діагностики СС і метаболічних ускладнень у пацієнтів з АГ, ЦД2 і ОЖ.

Результати дослідження, подані в цьому розділі, висвітлено в наукових працях [14, 145] й апробовано на науково-практичних конференціях [22, 144].

РОЗДІЛ 6.

ЗМІНИ І ХАРАКТЕР ПОРУШЕНЬ НИРКОВОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АГ,
ЦД2 ТА ОЖ.

На теперішній час для ранньої діагностики дисфункції нирок застосовуються біологічні маркери, які можуть використовуватися для скринінгу та з діагностичною метою (діагностичні) для ідентифікації стадій (біомаркери стану), оцінки величини ризику (антецеденні), прогнозу і результату (прогностні), ефективності лікування.

До таких біомаркерів належать мікроальбумінурія, білки, що визначаються в сечі (IgG), альбумін, α_1 -мікроглобулін, α_2 -мікроглобулін, β_2 - M, α - і π -глутатіон S-трансферази, колаген VI типу), сполуки, що визначаються у крові Cys C, проурогуанілін, проуганілін, NGAL, молекула ниркового ушкодження, IL-18, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, асиметричний диметиларгінін, печінковий тип протеїну, що зв'язує вільні жирні кислоти, ретинол-зв'язувальний білок), які представляють порушення клубочкових і/або канальцевих функцій нирок [193, 274, 301, 344].

Середній рівень креатиніну у хворих з АГ становив $86,37 \pm 13,52$ мкмоль/л. У пацієнтів з АГ у поєднанні з ОЖ цей показник був дещо вищим — $92,45 \pm 16,26$ мкмоль/л. Найвищі значення креатиніну зафіксовані у групі АГ+ЦД2 — $100,02 \pm 13,32$ мкмоль/л, тоді як у групі АГ+ОЖ+ЦД2 — $92,66 \pm 15,85$ мкмоль/л. Виявлено достовірні відмінності між групами ($p=0,041^2$).

ШКФ була найвищою у групі АГ — $74,77 \pm 12,54$ мл/хв/1,73 м², що свідчить про кращу фільтраційну функцію нирок порівняно з іншими групами. У пацієнтів з АГ+ОЖ ШКФ становила $68,91 \pm 11,02$ мл/хв/1,73 м², у групі АГ+ЦД2 — $63,87 \pm 11,76$ мл/хв/1,73 м², а у пацієнтів з АГ+ОЖ+ЦД2 — $68,84 \pm 11,79$ мл/хв/1,73 м². Статистично значущі відмінності між групами зафіксовані на рівні $p=0,001^{2,4}$.

Рівень сечовини у групі АГ становив $5,74 \pm 1,9$ ммоль/л, у пацієнтів з АГ+ОЖ — $6,11 \pm 1,75$ ммоль/л, у хворих з АГ+ЦД2 — $5,51 \pm 1,77$ ммоль/л, а у групі

АГ+ОЖ+ЦД2 — $6,24 \pm 2,45$ ммоль/л. Різниця між групами не була статистично значущою ($p=0,083$).

У хворих з ізольованою АГ було зафіксовано достовірно вищі показники ШКФ, що свідчить про кращу функціональну здатність нирок порівняно з іншими досліджуваними групами ($p < 0,01$). Водночас, усі обстежені пацієнти незалежно від групи мали ХХН II-III стадії. Варто зазначити, що найнижчі значення ШКФ виявлено у пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД2, тоді як між групами АГ+ОЖ та АГ+ОЖ+ЦД2 статистично значущої різниці не спостерігалось. Отримані результати, зумовлені відмінностями у показниках ІР та глікемічного контролю, зокрема рівнів інсуліну та HbA1c. Більш виражена гіперглікемія чинить несприятливий вплив на функцію нирок, сприяючи її прогресивному зниженню. Окрім того, у пацієнтів із нетривалим перебігом ЦД2 можлива наявність компенсаторної гіперфільтрації внаслідок гіперінсулінемії, що тимчасово підвищує ШКФ. Це може частково пояснювати вищі значення ШКФ у групі АГ+ОЖ+ЦД2 порівняно з групою АГ+ЦД2.

6.1. Особливості показників Cys C у хворих на АГ, ЦД2 та ОЖ

Cys C належать до підсімейства папаїнподібних інгібіторів цистеїнових протеаз, його біологічна роль полягає в інгібуванні катепсинів. У людини Cys C продукується на постійному рівні всіма ядерними клітинами й у великих кількостях наявний в усіх біологічних рідинах. Це неглікозильований протеїн з молекулярною масою 13 кДа. Функцію виведення білка з організму здійснюють нирки. Cys C вільно екскретується шляхом клубочкової фільтрації через гломерулярну мембрану, а потім піддається повній канальцевій абсорбції через проксимальні тубулярні клітини та катаболізації. Концентрація Cys C у сироватці крові зворотно корелює зі ШКФ, при цьому Cys C є маркером порушення функції клубочків навіть у разі ще нормального значення креатиніну [168, 235].

За даними проведеного дослідження рівень Cys C у обстежених пацієнтів з АГ та різною коморбідністю був значуще вищим у порівнянні з особами контрольної групи, $p < 0,0001$ (рис.6.1.1).

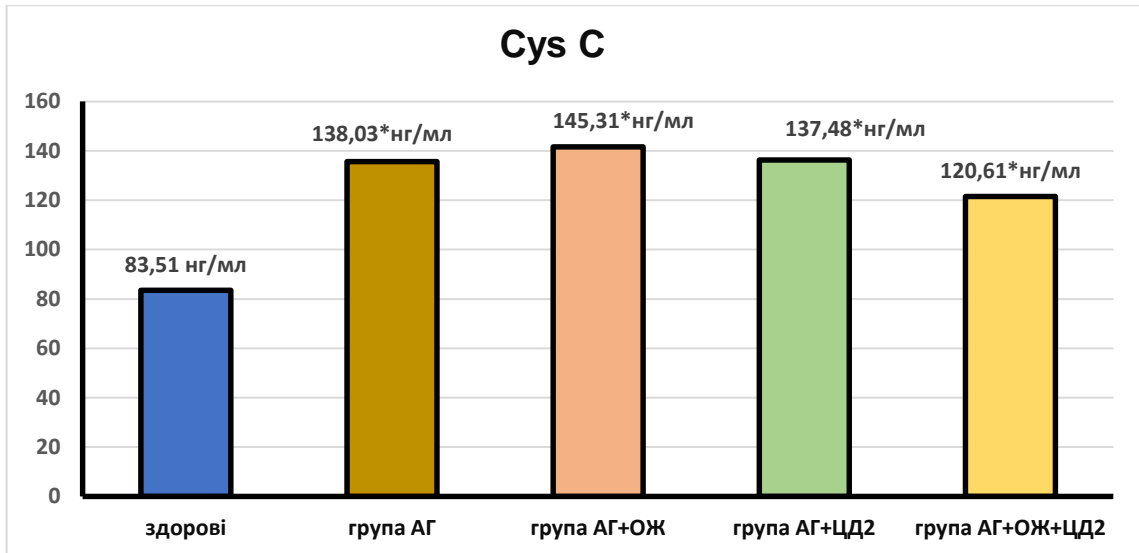


Рисунок 6.1.1. Значення Cys C у обстежених груп хворих.

За даними уніваріантного та мультиваріантного регресійного аналізу визначено фактори, що впливають на рівень Cys C (табл.6.1.1).

Таблиця 6.1.1

Фактори, що впливають на Cys C

Показники	Залежна складова: Cys C (Y)							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=19,41$; $p = 0,022$)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=29,72$; $p = 0,0018$)			
	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
СТФ-1, пг/мл	-0,004	0,996	0,993- 0,999	0,017	-0,004	0,996	0,993- 0,999	0,015

Продовження таблиці 6.1.1

CST, нг/мл	0,514	1,672	0,889- 3,144	0,111	0,556	1,744	0,938- 3,242	0,079
Лептин, нг/мл	0,039	1,040	0,995- 1,088	0,0856	0,037	1,038	0,995- 1,083	0,084
ГбА1с, %	0,521	1,684	0,818- 3,466	0,157	0,588	1,801	0,901- 3,597	0,096
β2-М, мкг/мл	-0,385	0,680	0,395- 1,171	0,165				
25(ОН)D, нг/мл	0,022	1,023	0,979- 1,068	0,314				
ОЖ	0,754	2,125	0,647- 6,978	0,214	0,904	2,469	0,777- 7,850	0,126
Креатинін, мкмоль/л	0,013	1,013	0,980- 1,046	0,449				
ТГ, ммоль/л	0,337	1,401	0,703- 2,793	0,338				

Так, в групі хворих на АГ без супутніх захворювань (табл.6.1.2) встановлено значущий зв'язок Cys C з інсуліном ($p=0,029$) та β2-М ($p=0,040$).

Таблиця 6.1.2

Вплив різних чинників на рівень Cys C у обстежених хворих на АГ (1 гр)
(регресійний аналіз) ($R^2=0,59$, $F=3,66$, $p=0,0019$)

Показник	Бета	B	Ступінь впливу (%) (K_j)	p- рівень
Лептин, нг/мл	0,349	1,098	9,73%	0,079
Креатинін, мкмоль/л	0,272	0,870	7,58%	0,183

Продовження таблиці 6.1.2

Інсулін, мкО/мл	-0,447	-2,533	12,49%	0,029
β 2-М, мкг/мл	-0,448	-18,323	12,49%	0,041
HbA1c, %	0,321	30,167	8,95%	0,094
СТФ-1, пг/мл	0,280	0,0778	7,80%	0,185

R^2 - коефіцієнт детермінації;

F – критерій;

p-статистична значимість моделі;

$K_j = ((100 \times \text{ВЕТА}) \times R^2) / \Sigma(\text{ВЕТА}_j \text{ в } \%)$

В групі хворих на АГ з супутнім ОЖ (табл. 6.1.3) продемонстровано вірогідний зв'язок Суs С з рівнем ДАТ ($p=0,027$) та ІМТ ($p=0,024$).

Таблиця 6.1.3

Вплив різних чинників на рівень Суs С у обстежених хворих на АГ+ОЖ
(2 гр.) (регресійний аналіз) ($R^2=0,38$, $F=2,97$, $p=0.0032$)

Показник	Бета	В	Ступінь впливу (%) (K_j)	p-рівень
ДАТ, мм. рт.ст.	0,389	1,879	8,67%	0,028
ІМТ, кг/м ²	-0,401	-7,058	8,94%	0,025
СТФ-1, пг/мл	-0,330	-0,098	7,36%	0,064
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,372	47,715	8,30%	0,066
25(ОН)D, нг/мл	-0,212	-0,7593	4,73%	0,264

В групі пацієнтів з АГ та ЦД2 (табл. 6.1.4) має місце значущий кореляційний зв'язок Cys C з β 2-М ($p=0,013$), сечовиною ($p=0,017$) та САТ ($p=0,042$).

Таблиця 6.1.4

Вплив різних чинників на рівень Cys C у обстежених хворих на АГ+ЦД2 (3 гр.)
(регресійний аналіз) ($R^2=0,53$, $F=2,66$, $p=0.031$)

Показник	Бета	B	Ступінь впливу (%) (K_j)	p-рівень
ДАТ, мм. рт.ст.	-0,329	-2,436	5,57%	0,063
Інсулін, мкО/мл	-0,307	-1,949	5,20%	0,090
β 2-М, мкг/мл	-0,660	-33,644	11,18%	0,013
Сечовина, ммоль/л	0,518	11,515	8,77%	0,018
САТ, мм. рт.ст.	0,392	1,322	6,64%	0,043
Лептин, нг/мл	0,257	1,058	4,35%	0,229
NGAL, нг/мл	-0,339	-3,263	5,74%	0,152
ТГ, ммоль/л	0,266	9,888	4,50%	0,170
HbA1c, %	-0,245	-18,953	4,15%	0,268

У пацієнтів з більш важкою коморбідністю АГ+ЦД2+ОЖ (табл.6.1.5) встановлений значущий зв'язок Cys C з СТФ-1 ($p=0,0026$), з ССТ ($p=0,0046$) та інсуліном ($p=0,027$).

Таблиця 6.1.5

Вплив різних чинників на рівень: Cys C у обстежених хворих на АГ +ЦД2+ОЖ
(4 гр.) (регресійний аналіз) ($R^2=0,62$, $F=3,32$, $p=0.014$)

Показник	Бета	B	Ступінь впливу (%) (K_j)	p-рівень
ДАТ, мм. рт.ст.	-0,564	-35,103	8,98%	0,075
Інсулін, мкО/мл	0,209	28,270	3,33%	0,227

Продовження таблиці 6.1.5

β 2-М, мкг/мл	0,689	0,722	10,98%	0,003
Сечовина, ммоль/л	0,942	41,233	15,01%	0,005
САТ, мм. рт.ст.	-0,319	-4,697	5,08%	0,065
Лептин, нг/мл	0,326	1,078	5,19%	0,067
NGAL, нг/мл	0,441	2,424	7,03%	0,027
ТГ, ммоль/л	-0,205	-0,815	3,27%	0,209
НbA1c, %	0,197	0,043	3,13%	0,247

Отримані нами дані демонструють значущість Cys C в розвитку як ниркових подій, так і метаболічних змін, також його внесок в ризик розвитку СС захворювань.

6.2. Особливості змін β 2-мікроглобуліну у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ожирінням

У дорослих людей швидкість продукції β 2-М підтримується на постійному рівні. Він виводиться нирками, де піддається фільтрації, а потім практично повній реабсорбції, катаболізму в проксимальних канальцях. Встановлено, що показники β 2-М крові і сечі незалежні від стану м'язової мускулатури, їжі, що приймається, статі, віку людини [71, 249]. У здорової людини показник β 2-М залежить тільки від швидкості клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції. Як засвідчують результати низки досліджень, рівень β 2-М у крові відображає, головним чином, клітинний оборот і проліферацію лімфоцитів. Синтез β 2-М збільшується при різних станах, пов'язаних зі збільшенням активності імунної системи, запалень різних типів, автоімунних захворювань, вірусних інфекцій тощо. Є дані щодо оцінки функціонального стану нирок і кардіоваскулярного ризику за допомогою β 2-М [79, 219].

При порівнянні обстежувальних груп пацієнтів не було встановлено значущої відмінності в показниках сечовини, креатиніну, складових ліпідного обміну. У пацієнтів із ЦД2 показники вуглеводного обміну (HbA1c, інсулін) мали значущу відмінність ($p < 0,05$) від таких в інших групах. Пацієнти з ОЖ значуще відрізнялись від інших груп за ІМТ і масою тіла (табл.6.2.1).

Таблиця 6.2.1

Клінічна характеристика обстежених хворих

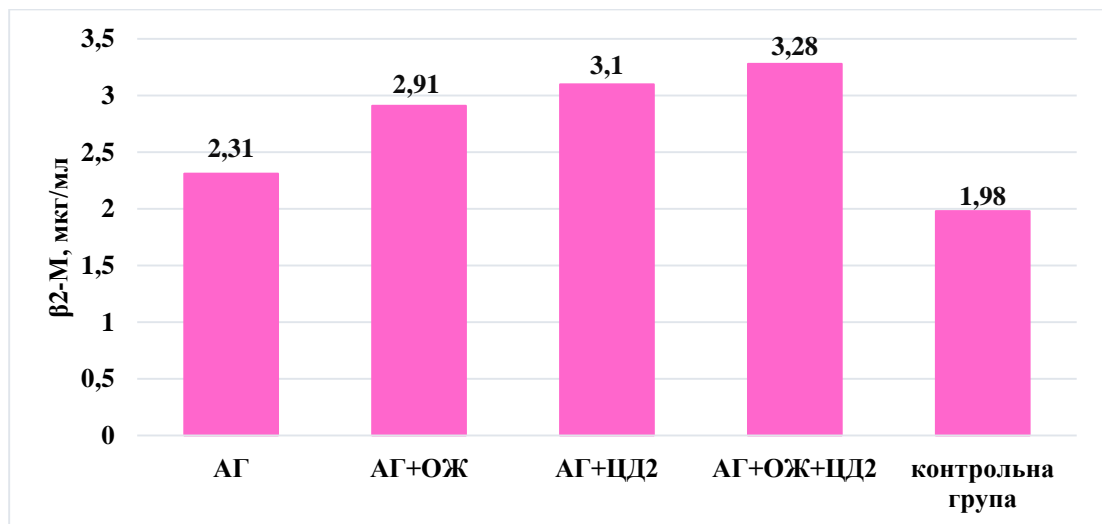
Показник	АГ	АГ+ЦД2	АГ+ОЖ+ЦД2	Контрольна група
Вік (років)	54,37±8,25*	55,89±7,65*	56,20±7,18*	42,45±7,19
Маса тіла (кг)	79,65±7,72*	84,44±9,00*	102,27±6,93*	70,05±7,55
ІМТ (кг/м ²)	26,81±1,44*	28,25±1,61*	35,45±2,73*	24,09±0,59
САТ (мм рт. ст.)	143,29±11,53*	146,39±13,15*	147,69±11,01*	119,25±2,94
ДАТ (мм рт. ст.)	87,63±8,38*	90,14±7,67*	89,16±10,27*	75,50±4,26
Креатинін (мкмоль/л)	92,25±14,60*	96,64±16,55*	93,10±15,50*	86,20±11,19
Сечовина (ммоль/л)	5,82±1,80	5,68±1,80	6,18±2,32	5,68±1,05
ЗХ (ммоль/л)	5,52±1,25*	5,21±1,37*	5,68±1,28*	4,26±1,06
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	1,20±0,40	1,25±0,41	1,28±0,31	1,43±0,35
ТГ (ммоль/л)	1,90±0,95*	1,83±0,99*	2,08±1,06*	1,37±0,62
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,91±0,95*	0,95±0,57*	0,92±0,47*	0,61±0,28

Продовження таблиці 6.2.1

ХС-ЛПНЦ (ммоль/л)	3,52±1,23*	3,26±1,36*	3,47±1,25*	2,21±0,74
Інсулін (мМО/л)	15,75±7,50*	21,44±16,55*	20,06±11,60*	14,38±2,69
НbA1c (%)	5,85±1,64	7,46±1,2*	7,12±0,83*	4,80±0,32

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи.

У спостережених груп хворих рівень $\beta 2$ -М значуще відрізнявся від показників здорових осіб (рис. 6.2.1).



Примітка: Значення $\beta 2$ -М в групах в порівнянні зі здоровими особами вірогідні ($p < 0,001$).

Рисунок 6.2.1. Рівень $\beta 2$ -М (мкг/мл) у групах обстежених хворих.

Так, рівень $\beta 2$ -М у хворих на АГ склав $2,31 \pm 0,48$ мг/мл у пацієнтів з АГ + ОЖ – $2,91 \pm 0,62$ мг/мл; у осіб з АГ + ЦД2 – $3,10 \pm 0,53$ мг/мл; хворі з поєднаною коморбідною патологією АГ + ОЖ + ЦД2 мали найвищий рівень $3,28 \pm 0,50$ мг/мл, $p > 0,05$, у здорових осіб $1,98 \pm 0,52$. $p < 0,001$. Таким чином, у хворих різних груп констатовано вірогідне підвищення ($p < 0,001$) концентрації $\beta 2$ -М в сироватці

крові порівняно з групою контролю. Збільшення концентрації β 2-М дозволило константувати наявність тубулярної дисфункції нирок, яку не було діагностовано за допомогою загальноприйнятих методів. Окремо всіх обстежених пацієнтів було розподілено на 2 групи в залежності від рівня β 2-М (табл.6.2.1). До першої групи увійшли хворі, що мали сироватковий рівень β 2-М < 3,08 мкг/мл, до другої групи увійшли пацієнти, що мали рівень β 2-М > 3,08 мкг/мл. Пацієнти обох груп значуще відрізнялися між собою за рівнем креатиніну ($p= 0,003$), Отримані нами дані доводять роль β 2-М як незалежного біомаркери порушень ренальної функції, а також і розвиток ранніх СС ускладнень.

Таблиця 6.2.2

Клініко-лабораторні характеристики обстежених хворих на АГ залежно від рівня β 2-М

Маркер, одиниця вимірювання	Рівень β 2-М менше 3,08, мкг/мл (n=127)	Рівень β 2-М більше 3,08, мкг/мл (n=123)	P
Вік	52,27±9,83	54,45±9,23	0,230
ІМТ, кг/м ²	32,07±4,52	31,16±4,20	0,275
САТ, мм.рт.ст.	146,46±11,85	145,58±12,07	0,698
ДАТ, мм.рт.ст.	88,52±7,70	90,29±7,94	0,295
Креатинін, мкмоль/л	88,89±15,26	97,67±15,13	0,0003
Сечовина, ммоль/л	5,84±1,45	6,10±2,11	0,448
ЗХ, ммоль/л	5,57±1,54	5,89±1,20	0,226
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,34±0,36	1,28±0,32	0,336
ТГ, ммоль/л	1,92±0,88	2,12±1,28	0,347
ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86±0,36	0,88±0,47	0,791
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,49±1,43	3,57±1,09	0,741

Продовження таблиці 6.2.2

КА	3,37 ±1,56	3,81±1,23	0,105
СТФ-1, пмоль/л	1042,04±251,75	1056,81±239,78	0,752
CST, нг/мл	3,02±1,20	2,68±1,04	0,111
Cys C, мг/л	136,71±42,20	131,03±48,12	0,510
Лептин, нг/мл	29,19±14,43	25,03±11,11	0,092
NGAL, нг/мл	19,14±5,12	19,62±6,29	0,662
NT-proBNP, пг/мл	495,50±164,74	494,72±173,59	0,981
Інсулін, пмоль/л	15,78±8,06	15,08±8,75	0,666
25(OH)D, нг/мл	40,34±11,65	41,13±12,19	0,725
HbA1c, %	6,29±1,04	6,18±0,94	0,591

Методом рангової кореляції Спірмена з визначення тісноти (сили) та напряму кореляційного зв'язку між двома ознаками - група пацієнтів з рівнем β 2-М менше 3,08 мкг/мл та пацієнти з рівнем β 2-М більше 3,08 мкг/мл було побудовано математичні моделі кореляційних зв'язків між рівнем креатиніну та β 2-М, сечовини та β 2-М. (Рис.6.2.2, 6.2.3, 6.2.4, 6.2.5).

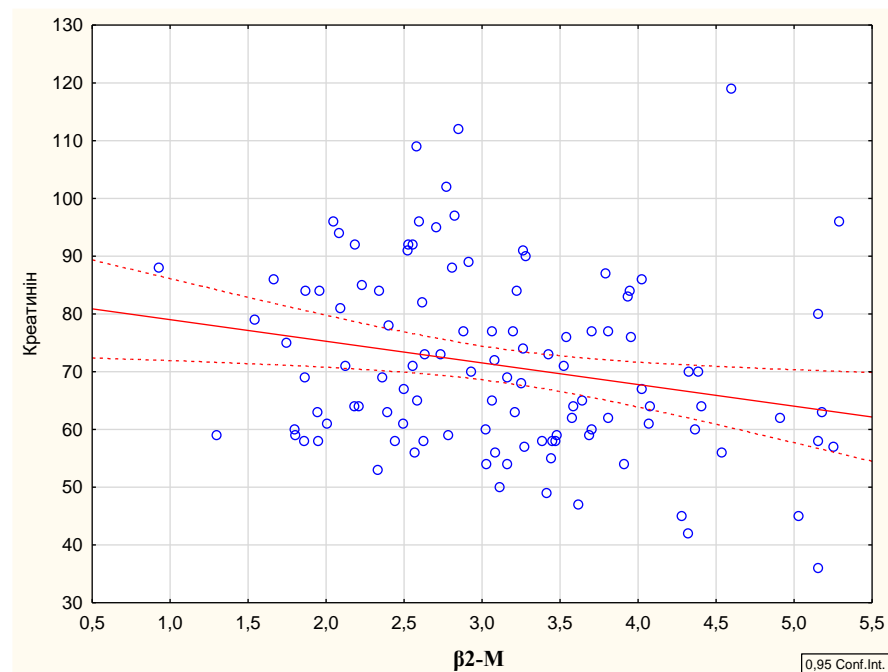


Рисунок 6.2.2 Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману між креатиніну та β 2-М (група пацієнтів з рівнем β 2-М < 3,08 мкг/мл).

($r = -0,124$; $p = 0,016$)

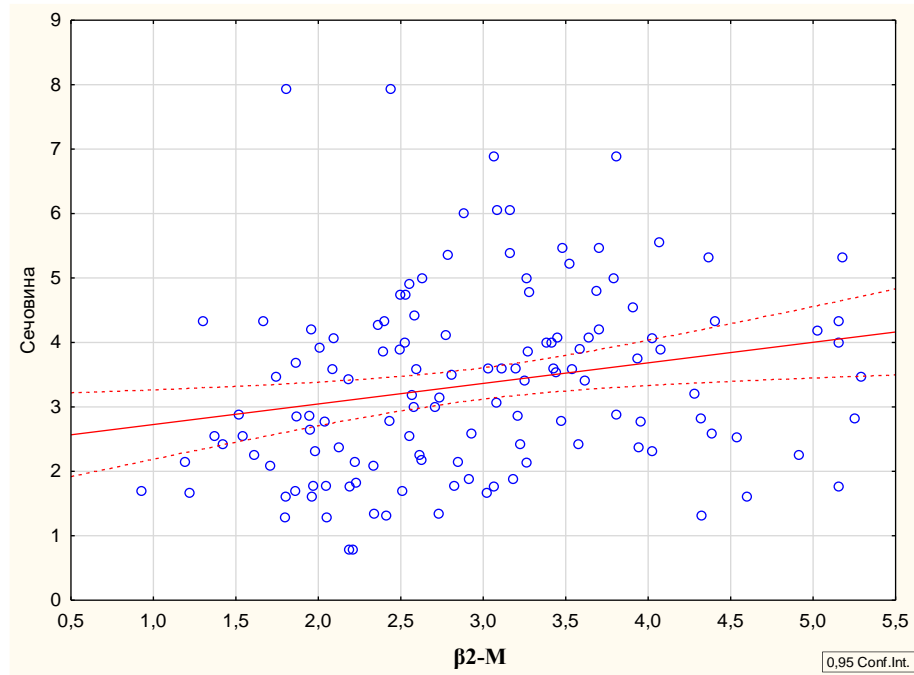


Рисунок 6.2.3. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману між сечовини та β 2-М (група пацієнтів з рівнем β 2-М < 3,08 мкг/мл).

($r = 0,620$; $p = 0,02$)

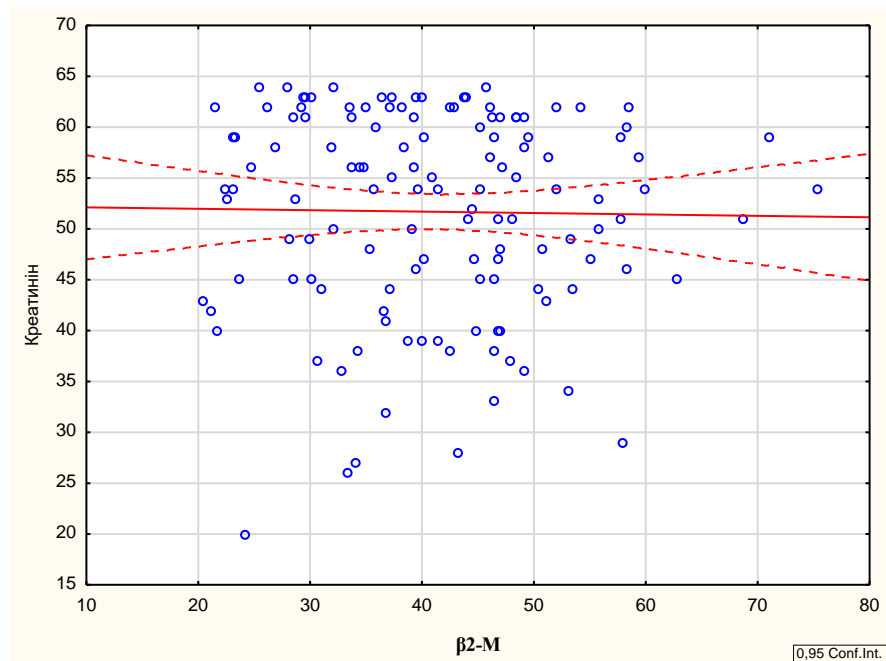


Рисунок 6.2.4. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману між креатиніну та β 2-М (група пацієнтів з рівнем β 2-М > 3,08 мкг/мл).

($r = -0,571$; $p = 0,010$)

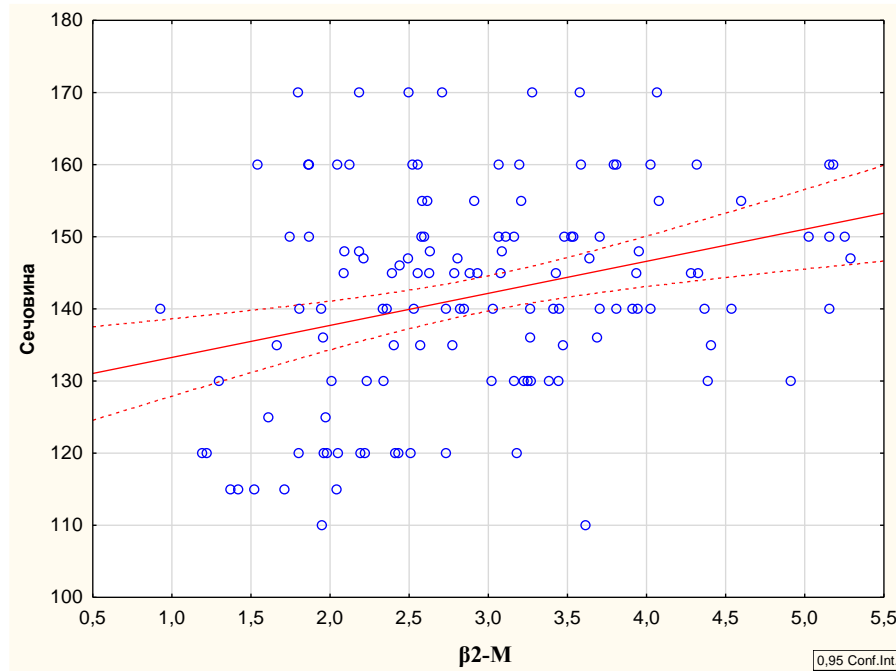


Рисунок 6.2.5. Математична модель кореляційних зв'язків по Спірману між сечовини та β 2-M (група пацієнтів з рівнем β 2-M > 3,08 мкг/мл).

($r = 0,506$; $p = 0,018$)

Отримані дані засвідчують високо значущий зв'язок β 2-M з показниками ниркової функції, а також демонструють, що β 2-M є незалежним фактором прогнозу порушень ренальної функції у хворих на АГ з супутнім ЦД2.

Натепер дослідники визнають роль β 2-M в розвитку кардіоренометаболических захворювань. Так, в систематизованому метааналізі продемонстровано зв'язок рівня β 2-M з СС захворюваннями і загальною смертністю [322].

Вітчизняними вченими доведено, що факторами, асоційованими з підвищеним ризиком розвитку КРС у хворих на ЦД2 з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) є вік хворих старше 55 років та ІМТ більше 30 кг/м² відповідно ($p < 0,05$). Виявлено вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між функціональним станом нирок та масою тіла у хворих з серцевою недостатністю ($r = -0,32$; $p < 0,05$) [27, 34].

Також є дані досліджень, що засвідчують про наявність зв'язку між порушеннями обміну натрію і розвитком КРС у хворих з ХСН [23].

Проведений даний фрагмент дослідження продемонстрував діагностичну і прогностичну значущість оцінки рівню β 2-М в сироватці крові незалежно від наявності ренальних ускладнень. Дослідження β 2-М у осіб з високим ризиком розвитку КРС допоможе відстрочити виникнення і прогресування ХХН, а також в стратифікації нефрологічних та СС ризиків.

6.3. Особливості показників ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів NGAL у хворих на АГ, ЦД2 та ОЖ

Дослідниками доведено, що різні цитокіни, гормони, вітаміни, лікарські препарати можуть впливати на утворення NGAL. До факторів впливу на експресію NGAL належать: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-22, ФНП- α , IGF-1, інсулін, естроген, прогестерон, кальцій та інші.

В значному ступеню продукція NGAL збільшується при ураженні епітелію ниркових каналців, легень, печінки.

Оскільки NGAL є протеїном гострої фази, його експресія значно зростає при злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи, молочних залоз, що є предиктором поганого прогнозу у таких хворих [96, 333].

В епітеліоцитах каналців нирок експресія NGAL збільшується вже через декілька часів після дії уражуючого фактору, що дозволяє віднести цей протеїн не тільки до стрес-індукованих ниркових біомаркерів, но і до молекул безпосередньо задіяних до патофізіологічного процесу [79].

На I етапі дослідження нами проведено визначення рівня NGAL у всіх досліджених групах хворих (Табл.6.3.1).

Таблиця 6.3.1

Рівень NGAL у обстежених груп хворих

Група	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД2	АГ+ОЖ+ЦД2	Контрольна група
$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	14,61 ± 2,55	19,19 ± 4,34	21,58 ± 4,00	22,25 ± 5,75	9,49 ± 2,01
ДІ, 95%	[12,06; 17,16]	[14,85; 23,53]	[25,58; 17,58]	[16,5; 28,00]	[8,84; 10,14]
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Середні значення цього показника в групі з ізольованою АГ були найнижчими, порівняно з усіма іншими групами ($p < 0,01$). Пацієнти з АГ та ОЖ також мали достовірно нижчі рівні NGAL порівняно з пацієнтами з в обох групах з ЦД2 ($p < 0,01$). Однак, суттєвих відмінностей у рівнях NGAL між пацієнтами з ЦД2 в залежності від наявності у них ОЖ не спостерігалось. Отримані результати свідчать, що розвиток ОЖ та ЦД2 значно підвищує ризик ураження нирок у пацієнтів з АГ, проте внесок ОЖ стає менш вираженим у пацієнтів, які вже мають ЦД2. Оскільки NGAL є чутливим біомаркером раннього ураження нирок, ці дані можуть вказувати на більш раннє ураження нирок у пацієнтів з поєднаними кардіометаболічними патологіями на тлі АГ. Імовірними причинами розвитку нефропатії у пацієнтів з ОЖ та ЦД2 є розвиток метаболічних змін, таких як хронічна запальна реакція, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що NGAL є потенційним раннім індикатором ризику розвитку порушень нирок у пацієнтів як з ізольованою АГ, так і з поєднаним перебігом АГ.

Також, враховуючи що найбільш високим рівень NGAL був у хворих з коморбідною патологією АГ+ЦД2+ОЖ, це в свою чергу свідчить про високу ймовірність наявності інтерстиціального фіброзу у хворих цієї групи. Це підтверджує аналіз побудованої математичної моделі (рис.6.3.1).

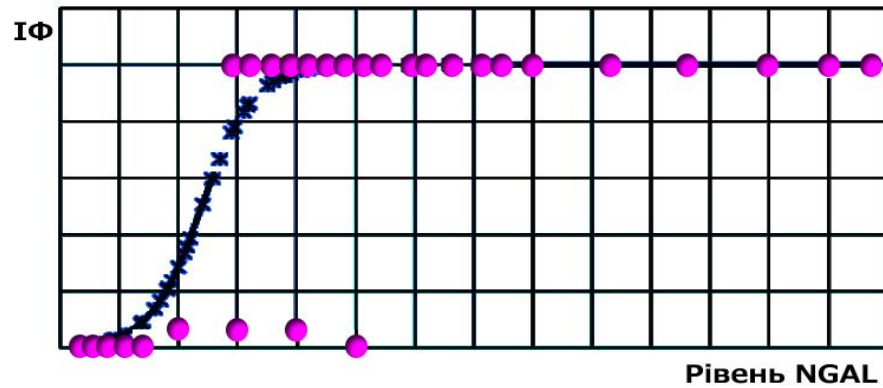


Рисунок 6.3.1. Фактичні (■) та модельні (●) значення наявності ІФ в залежності від рівня NGAL

Згідно з отриманою математичною моделлю, при зростанні концентрації NGAL значення ймовірності інтерстиціального фіброзу поступово збільшується та досягає плато, що вказує на наявність граничного рівня NGAL, після якого ризик розвитку інтерстиціального фіброзу стає стабільно високим. Таким чином, представлений графік підтверджує прогностичну цінність NGAL як маркера ураження ниркової паренхіми, зокрема в аспекті розвитку інтерстиціального фіброзу, і демонструє коректність побудованої математичної моделі для стратифікації ризику у досліджуваній когорті.

На наступному етапі дослідження проведено оцінку змін лабораторних показників в залежності від рівня NGAL. Цей фрагмент роботи здійснено за допомогою універсального лінійного регресійного і мультиваріантного регресійного аналізу (табл. 6.3.2).

Таблиця 6.3.2

Фактори, що впливають на NGAL у всіх груп обстежених хворих
Динаміка змін лабораторних показників залежно від рівня NGAL

Параметри	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=38,66$ $p = 0,0296$)					Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=29,72$; $p = 0,0018$)				
	β	ВШ	95% ДІ	СП	p	β	ВШ	95% ДІ	СП	p
CTF-1	-0,002	0,998	[0,990; 1,001]	0,111	0,032	-0,002	0,998	[0,995; 1,001]	0,112	0,026
CST	-0,239	0,787	[0,552; 1,001]	0,126	<0,001	-0,246	0,782	[0,563; 1,001]	0,101	0,032

Продовження таблиці 6.3.2

Cys C	0,007	1,007	[0,993; 1,025]	0,084	0,021	0,009	1,009	[0,998; 1,027]	0,093	0,023
КА	0,162	1,176	[0,326; 4,445]	0,012	0,011	0,171	2,424	[0,371; 4,455]	0,009	0,017
Лептин	0,017	1,017	[0,976; 1,062]	0,123	0,044	0,021	0,999	[0,887; 1,075]	0,107	0,032
NT-proBNP	0,004	1,004	[0,976; 1,062]	0,244	0,014	0,004	1,004	[0,999; 1,009]	0,027	0,007
25(OH) D	-0,067	0,935	[0,892; 0,984]	0,145	0,004	-0,060	0,942	[0,901; 0,984]	0,128	0,005
β 2-М	0,309	1,363	[0,792; 2,361]	0,155	<0,001	0,358	1,431	[0,871; 2,357]	0,268	0,001
Вік	-0,054	0,948	[0,894; 1,005]	0,071	0,016	-0,051	0,951	[0,906; 0,997]	0,047	0,021
HbA1c	0,989	2,689	[1,011; 7,165]	0,078	0,025	0,620	1,860	[0,994; 3,496]	0,062	0,031
ДАТ	-0,025	0,976	[0,923; 1,033]	0,136	0,018	-0,027	0,982	[0,921; 1,043]	0,136	0,018
ЗХ	-2,945	0,553	[0,419; 0,887]	0,053	0,010	-0,363	0,696	[0,441; 0,993]	0,042	0,009
ІМТ	0,001	1,000	[0,772; 1,291]	0,236	0,015	0,002	0,996	[0,782; 1,188]	0,169	0,003
Інсулін	-0,032	0,968	[0,902; 1,091]	0,122	0,022	-0,037	0,971	[0,916; 1,089]	0,107	0,014
Креатинін	0,035	1,035	[0,992; 1,086]	0,246	0,014	0,019	1,020	[0,990; 1,051]	0,197	0,022
ЗЛ	0,719	2,053	[1,881; 2,226]	0,301	0,039	0,849	2,337	[2,019; 2,455]	0,129	0,016
САТ	-0,028	0,973	[0,932; 1,025]	0,251	0,012	-0,031	0,970	[0,932; 1,018]	0,140	0,010
ДАТ	-0,881	0,414	[0,042; 4,125]	0,152	0,031	-0,895	0,421	[0,086; 3,978]	0,152	0,031
Сечовина	-0,098	0,907	[0,691; 1,183]	0,173	0,026	-0,098	0,911	[0,682; 1,191]	0,155	0,014
Стать	0,228	1,256	[0,382; 4,125]	0,029	0,015	0,231	1,263	[0,352; 4,118]	0,035	0,013
ТГ	-0,402	0,669	[0,256; 4,031]	0,133	0,012	-0,417	0,675	[0,263; 4,006]	0,125	0,023
ХС-ЛПВЩ	3,254	1,017	[0,627; 2,261]	0,121	0,010	3,244	1,010	[0,621; 2,263]	0,118	0,007
ХС ЛПДНЩ	3,306	2,171	[0,682; 2,556]	0,337	0,031	3,311	2,175	[0,689; 2,561]	0,337	0,036
ХС ЛПНЩ	2,369	0,897	[0,356; 0,995]	0,104	0,016	2,369	0,901	[0,458; 1,002]	0,112	0,024

Примітки: β – коефіцієнт регресії; ВШ – відношення шансів; СП – стандартна похибка; 95% ДІ – довірчий інтервал; р-значення – показник ймовірності, який можна знайти при вірної нульової гіпотези

Встановлено значущий зв'язок рівня NGAL з концентрацією CTF-1 ($p < 0,032$), CST ($p < 0,001$), $\beta 2$ -М ($p < 0,001$), Cys C ($p < 0,021$), КА ($p < 0,011$), NT-proBNP ($p < 0,014$), 25(OH)D ($p < 0,004$). Отримані нами дані демонструють вагому роль NGAL в розвитку ранніх серцево-судинних і ренальних ускладнень у обстежених нами пацієнтів.

Також проведено оцінку ефективності визначення рівня NGAL окремо у обстежених груп хворих. За допомогою ROC-кривої встановлено, що у хворих з коморбідною патологією АГ+ОЖ та АГ+ЦД2 продемонстровано добру ефективність визначення рівня NGAL з метою прогнозування розвитку і прогресування ниркової недостатності (рис.6.3.2, 6.3.3).

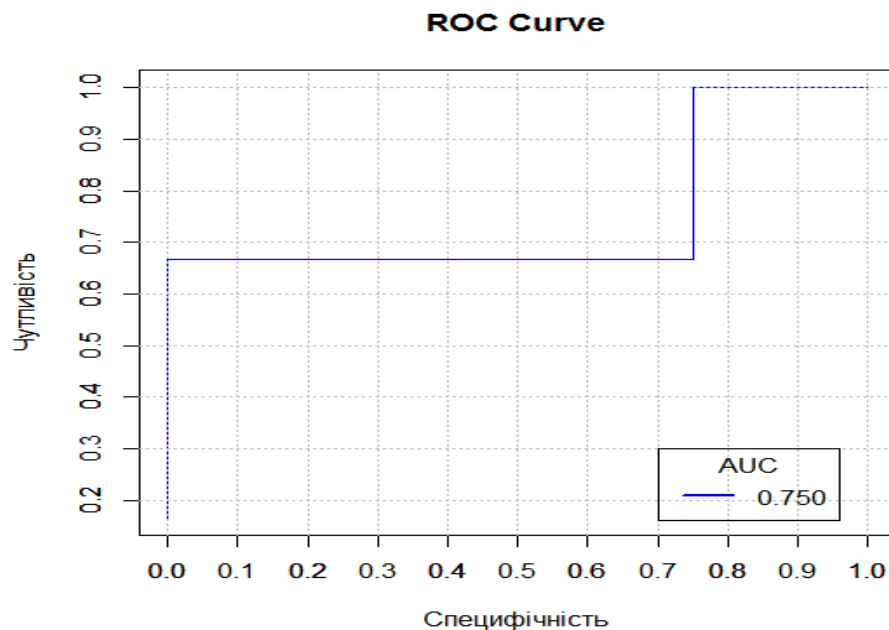


Рисунок 6.3.2. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривої становить 0,750 (95% ДІ 0,651–0,901) для групи хворих з АГ+ЦД2

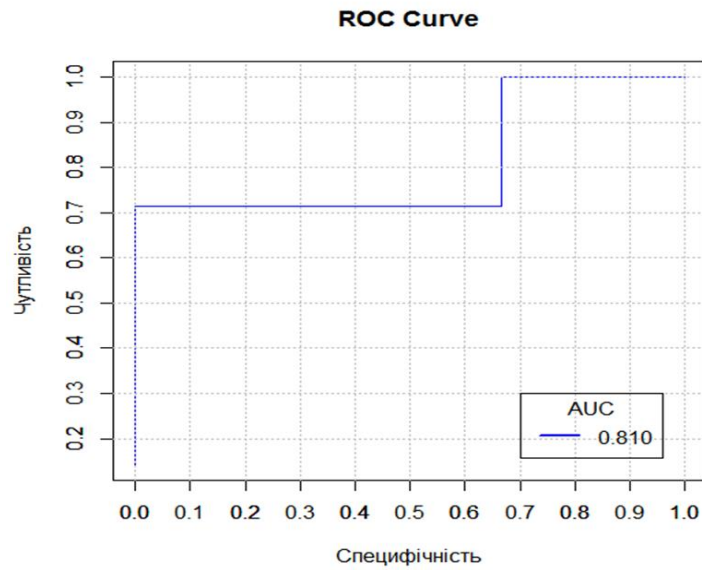


Рисунок 6.3.3. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривої становить 0,810 (95% ДІ 0,779–0,950) для групи хворих з АГ+ОЖ

У пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ встановлено відмінну ефективність визначення NGAL з цією ж метою (рис. 6.3.4).

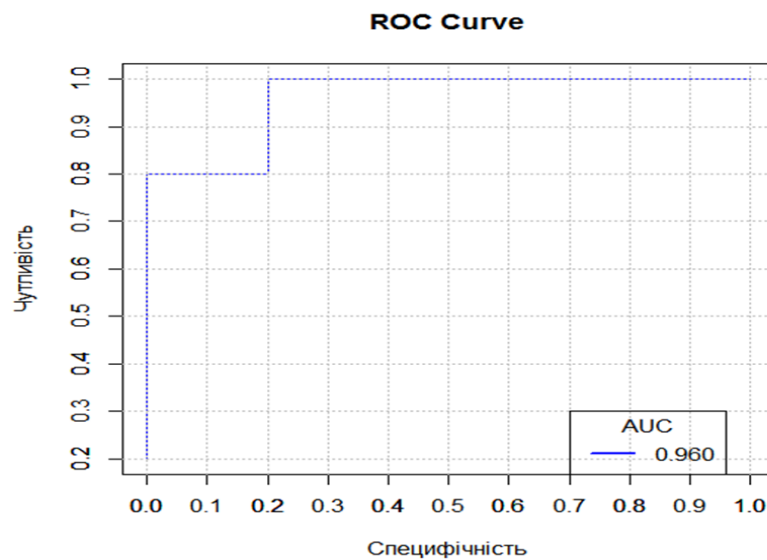


Рисунок 6.3.4. Оцінка діагностичної ефективності визначення рівня NGAL за допомогою ROC-кривої для прогнозування прогресування ниркової недостатності. Площа під ROC-кривої становить 0,960 (95% ДІ 0,901–1,025) для групи хворих з АГ+ЦД2+ОЖ

В групі пацієнтів з монопатологією АГ рівень NGAL не показав своєї ефективності в прогнозуванні раннього виявлення ниркових ускладнень.

Результати досліджень щодо значення даного маркеру в прогнозуванні розвитку ренальних ускладнень неоднозначні.

В деяких роботах повідомляється про те, що визначення рівня NGAL може бути корисним для пацієнтів з АГ: було виявлено його підвищення у порівнянні з хворими з нормальним АТ [95]. Інші вчені демонструють, що підвищення рівня NGAL асоціюється з рівнем креатинину крові, що має місце у пацієнтів з АГ та ЦД2 [67]. Проведено нами дослідження узгоджується з результатами інших вчених. Значущість цього біомаркеру потребує подальших проспективних досліджень.

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало важливість виявлення NGAL саме у пацієнтів зі сполученою патологією, що дасть змогу прогнозувати у таких пацієнтів розвиток ниркових уражень.

6.4 Особливості показників N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP) у хворих на АГ, ЦД2 та ожиріння

Клінічне значення NT-proBNP полягає в діагностиці ступеню міокардіальної дисфункції – від клінічно безсимптомних легких форм до декомпенсованих стадій ХСН, а також в оцінці змін її тяжкості під впливом лікування.

Рівень NT-proBNP дозволяє оцінити негативний прогноз у пацієнтів з ХСН, а також моніторувати чутливість пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка до призначення лікування.

Діагностичне значення НП в оцінці порушення функції серцево-судинної системи, що пов'язана з дисфункцією лівого шлуночка є доведеною на теперішній час рядом досліджень.

На першому етапі роботи проведено визначення рівня NT-proBNP серед обстежених груп хворих, а також їх співставлення з показниками групи контролю. Так, встановлено, що рівень NT-proBNP у всіх пацієнтів значуще відрізнявся від групи здорових осіб ($p < 0,01$) (табл. 6.4.1).

Таблиця 6.4.1

Рівень NT-proBNP у сироватці крові різних груп пацієнтів

Група обстеження	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД2	АГ+ОЖ+ЦД2	здорові
NT-proBNP (пг/мл)	430,08	438,76	511,36	500,32	158,64
Ме [Q1;Q3]	[383,52; 542,93]*	[336,16; 523,99]*	[345,64; 654,99]*	[357,48; 688,13]*	[129,81; 178,66]

Примітка: * - $p < 0,00001$ при порівнянні із здоровими

З таблиці 6.4.1 ми бачимо, що сучасний біомаркер NT-proBNP має достатню прогностичну цінність для визначення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій при АГ, що сприяє реалізації персоналізованого підходу до пацієнтів з ризиком розвитком СН й дозволяє своєчасно вибирати більш ефективну тактику ведення цієї категорії пацієнтів, яка спрямована на поліпшення прогнозу перебігу захворювання.

На другому етапі дослідження проведено порівняльний аналіз обстежених пацієнтів з різною коморбідністю залежно від рівня NT-proBNP (табл.6.4.2) та визначено фактори, що впливають на рівень NT-proBNP (табл. 6.4.3).

Таблиця 6.4.2

Порівняльна характеристика обстежених хворих на АГ
з різною коморбідністю залежно від рівня NT-proBNP

Показник	NT-proBNP <464,02 пг/мл (n = 124)	NT-proBNP >464,02 пг/мл (n = 126)	p
Вік, роки	54,49±4,46	52,23±5,04	0,425
ІМТ, кг/м ²	31,62±1,91	31,60±2,43	0,135
САТ, мм рт.ст.	147,24±5,51	144,8±6,35	0,356
ДАТ, мм рт.ст.	90,16±4,37	88,64±4,50	0,131
Креатинін, мкмоль/л	93,03±7,43	93,43±8,35	0,193
Сечовина, ммоль/л	5,85±0,92	6,08±0,88	0,128
ЗХС, ммоль/л	5,59±0,75	5,85±0,63	0,361
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,32±0,19	1,30±0,14	0,271
ТГ, ммоль/л	1,81±0,32	2,22±0,68	0,139
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,81±0,13	0,93±0,25	0,311
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,42±0,62	3,646±0,64	0,277
КА	3,46±0,68	3,72±0,73	0,145
СТФ-1, пг/мл	1030,65±117,	1067,74±127,	0,145
ССТ, нг/мл	2,87±0,56	2,83±0,56	0,178
Сус С, нг/мл	137,39±22,1	130,46±23,01	0,299
Лептин, нг/мл	26,86±6,43	27,38±6,61	0,379
NGAL, нг/мл	18,65±3,17	20,09±2,47	0,425
NT-proBNP, пг/мл	359,13±35,0	628,6±61,7	0,303

Продовження таблиці 6.4.2

Інсулін, мкО/мл	15,59±4,59	15,26±3,78	0,257
β2-М, мкг/мл	3,13±0,47	3,12±0,48	0,286
25(ОН)D, нг/мл	38,61±5,85	42,80±5,88	0,355
НьА1с, %	6,03±0,50	6,44±0,46	0,371

Таблиця 6.4.3

Фактори, що впливають на рівень NT-proBNP у хворих на АГ
з різною коморбідністю

Показники	Залежна складова: NT-proBNP (Y)							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=44,72$; p = 0,006)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=37,40$; p = 0,0004)			
	β-коефі цієнт	СШ	95% ДІ	Р	β-коефі цієнт	СШ	95% ДІ	Р
СТФ-1, пг/мл	-0,029	0,999	0,995- 1,003	0,670				
CST, нг/мл	0,041	1,042	0,647- 1,680	0,865				
Cys C, нг/мл	-0,004	0,996	0,984- 1,007	0,444				
КА	1,069	2,914	0,652- 13,027	0,162	0,581	1,787	1,057- 3,021	0,030
Лептин, нг/мл	0,033	1,033	0,988- 1,081	0,157				
NGAL, нг/мл	0,076	1,078	0,986- 1,180	0,100	0,083	1,086	0,999- 1,181	0,053
25(ОН)D, нг/мл	0,054	1,055	1,009- 1,104	0,019	0,057	1,059	1,015- 1,105	0,008
β2-М, мкг/мл	0,234	1,264	0,724- 2,205	0,409				

Продовження таблиці 6.4.3

НbA1c, %	0,212	1,237	0,499- 3,063	0,647				
ЗХС, ммоль/л	12,222	0,640	0,0015- 26,6E+012	0,200	0,792	2,208	0,722- 6,753	0,165
Інсулін, мкМО/мл	-0,040	0,960	0,897- 1,029	0,250				
Креатинін, мкмоль/л	-0,021	0,979	0,941- 1,020	0,323	-0,028	0,972	0,939- 1,006	0,108
Сечовина, ммоль/л	-0,006	0,995	0,747- 1,323	0,969				
ТГ, ммоль/л	-8,894	0,235	0,000- 3,360	0,085				
ХС ЛПВЩ ммоль/л	-6,318	0,209	0,000- 2283,698	0,263				
ХС ЛПДНЩ ммоль/л	7,939	0,130	0,000- 444E+009	0,409				
ХС ЛПНЩ ммоль/л	-4,254	0,186	0,000- 538,844	0,189	0,929	0,395	0,101- 1,547	0,182

З метою встановлення зв'язку рівня NT-proBNP із досліджуваними параметрами в обстежених хворих на АГ був проведений кореляційний аналіз (табл. 6.4.4)

Таблиця 6.4.4

Кореляційні зв'язки рівня NT-proBNP, виявлені в обстежених хворих

Показник	r	p-рівень
Креатинін, мкмоль/л	0,328	0,045
ТГ, ммоль/л	0,406	0,027
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,377	0,031
Сечовина, ммоль/л	0,411	0,038

Продовження таблиці 6.4.4

NGAL, нг/мл	0,282	0,004
HbA1c, %	0,438	0,002

Встановлені прямі кореляції середньої залежності рівня NT-proBNP із креатиніном ($r = 0,328$; $p = 0,045$) та сечовиною ($r = 0,411$; $p = 0,038$). Імовірно, ці показники спостерігались у хворих із органічними змінами в нирках, що й доказує асоціація з рівнем NT-proBNP. Виявлена пряма кореляція рівнів NT-proBNP із ТГ ($r = 0,406$; $p = 0,027$) та ХС ($r = 0,377$; $p = 0,031$). Встановлені зв'язки демонструють, що ці показники є маркерами для виявлення високого ризику у хворих на АГ розвитку тяжких порушень функції печінки. Встановлена пряма кореляційна залежність між NT-proBNP та HbA1c ($r = 0,438$; $p = 0,002$). Механізмом цього зв'язку може бути негативний вплив гіперглікемії на ефективність кардіальних механізмів. Встановлена пряма кореляція між концентрацією NT-proBNP та NGAL ($r = 0,282$; $p = 0,004$), тяжкістю тубулярної недостатності. Ці результати узгоджуються з дослідженнями інших вчених [364].

Аналіз ROC-кривої засвідчив високу прогностичну значущість NT-proBNP як біомаркера для стратифікації ризику СС ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Площа під кривою ($AUC = 0,833$) свідчить про добру діагностичну ефективність цього маркера. Встановлене порогове значення 411,7 пг/мл забезпечує оптимальний баланс між чутливістю (83,6%) і специфічністю (80,0%), що дозволяє виявляти осіб із високим ризиком ускладнень ще на доклінічному етапі. Отримані дані підтверджують доцільність використання NT-proBNP у персоніфікованому підході до ведення хворих на АГ з метою ранньої діагностики серцевої недостатності та прогнозування перебігу захворювання (рис. 6.4.1).

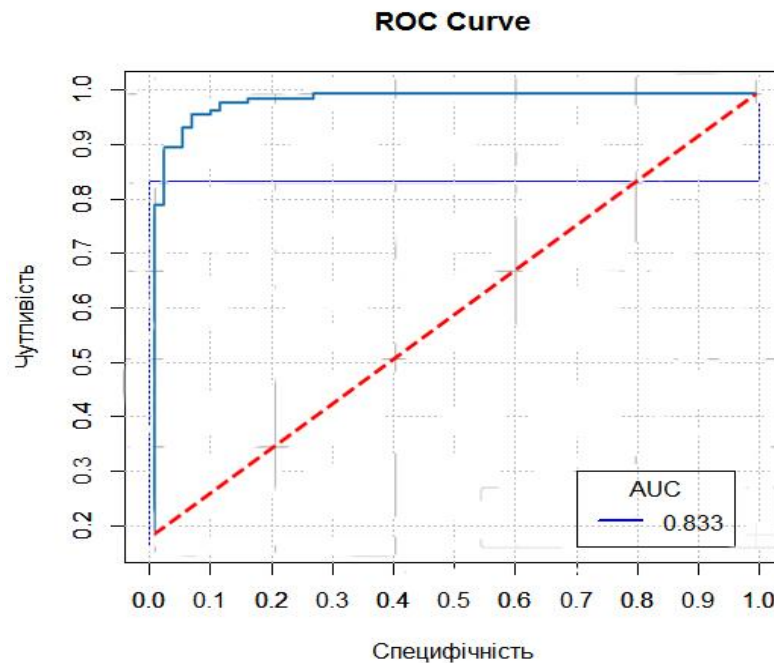


Рисунок 6.4.1. ROC-крива для передбачення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень залежно від рівня NT-proBNP в обстежених хворих на АГ (чутливість: 83,6; специфічність: 80,0; критерій 411,7)

Рівень NT-proBNP має предикторну цінність щодо ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ. З метою визначення прогностичного значення NT-proBNP у коморбідних пацієнтів, що знаходились під нашим наглядом методом ROC-аналізу встановлено, що оптимальне значення точки розподілу, перевищення якого асоційоване з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень/подій у хворих на АГ, становить 411,7 пг/мл (рис. 6.4.2).

Отримані нами результати засвідчують важливість визначення NT-proBNP у пацієнтів з коморбідною патологією, а саме, АГ в сполученні з ЦД2 та ОЖ є прогностично значущим показником розвитку серцевої недостатності у цього контингенту хворих. Проведене нами дослідження узгоджується з роботами інших авторів, що вивчали значення NT-proBNP в розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з монопатологією АГ, ЦД2, ОЖ [97, 101, 133].

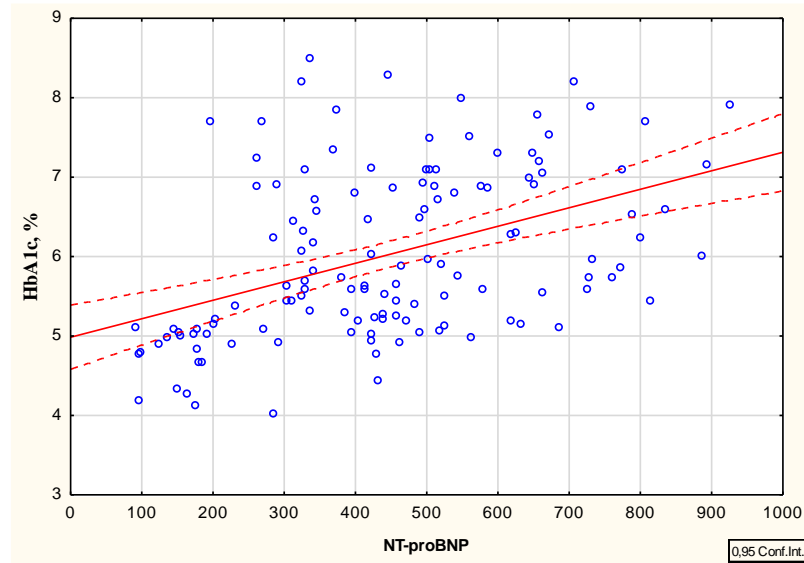


Рисунок 6.4.2. Кореляційний аналіз концентрації NT-proBNP та HbA1c крові у хворих на ЦД2

($r = 0,438$; $p = 0,002$)

Результати дослідження, подані в цьому розділі, висвітлено в наукових працях [17, 84, 139, 146, 150] й апробовано на науково-практичних конференціях [12, 85, 86, 151, 152].

РОЗДІЛ 7.

ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ КАРДІОРЕНОМЕТАБОЛІЧНИХ ФЕНОТИПІВ
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2
ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ.

На підставі виконаних досліджень окремих маркерів розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень у коморбідних хворих на АГ, ЦД2 та ОЖ було здійснено оцінку особливостей КРМФ та виявлені відповідні ранні маркери розвитку цих фенотипів у обстежених пацієнтів. Проведено ретельний аналіз клініко-гормонально-імуних показників у 250 хворих, залучених у дослідження.

Встановлено, що значущих відмінностей у рівнях систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ та ДАТ, відповідно) між групами не виявлено (табл. 7.1), це свідчить про відсутність впливу неконтрольованого або недостатньо контрольованого перебігу АГ на формування відмінностей у кардіометаболічному статусі між групами. Важливо зазначити, що всі пацієнти мали АГ 1 ступеня, що мінімізує можливий вплив неконтрольованого перебігу захворювання на розвиток ускладнень у кожній з груп. Такий вибір пацієнтів підкреслює релевантність дослідження саме кардіометаболічних показників, виключаючи вплив різного ступеня тяжкості АГ на отримані результати.

Таблиця 7.1

АТ	АГ	АГ+ОЖ	АГ+ЦД2	АГ+ОЖ+ЦД2
САТ	143,29±11,53	144,74±10,08	146,39±13,15	147,69±11,01
ДАТ	87,63±8,38	89,76±9,32	90,14±7,67	89,16±10,27
p > 0,05 для всіх свіставлень між групами				

Антропометричний статус, оцінений на основі індексу маси тіла (ІМТ), продемонстрував суттєві відмінності при порівнянні пацієнтів з ізольованим перебігом АГ ($26,81 \pm 1,44$ кг/м²) з іншими групами (рис. 7.1): у групі 2 ІМТ становив $34,55 \pm 2,85$ кг/м² ($p = 0,001$), у групі 3 – $28,25 \pm 1,61$ кг/м² ($p = 0,000005$), а у групі 4 – $35,45 \pm 2,73$ кг/м² ($p = 0,0000001$). Частота пацієнтів з надлишковою масою тіла у групі з АГ ($n = 35$, 71,4%) була значно нижчою ($p = 0,036$) порівняно з пацієнтами групи з поєднаним перебігом АГ та ЦД2 ($n = 50$, 87,7%). Ці результати свідчать про те, що не лише наявність ОЖ, але й ЦД2, сприяє підвищенню через збільшення ІМТ.

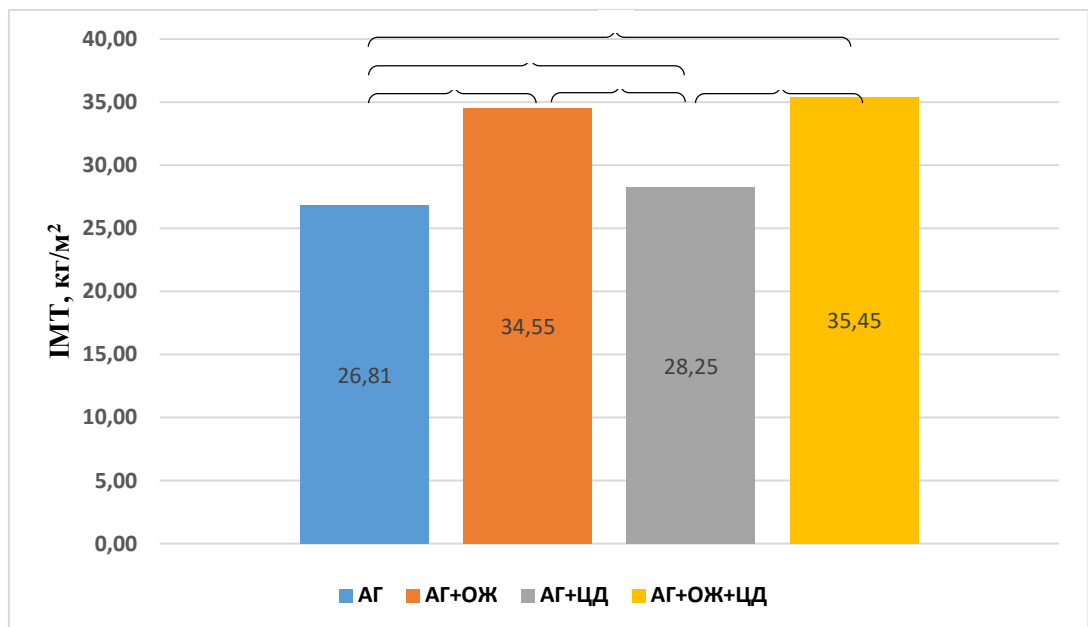


Рисунок 7.1. Показники ІМТ у обстежених груп хворих

Відмінностей у показниках ІМТ не було виявлено лише між групами з поєднаним перебігом АГ та ОЖ у порівнянні з групою з поєднаним перебігом АГ, ОЖ та ЦД2. Крім того, ці групи не відрізнялися за ступенями вираженості ожиріння (рис.7.2).

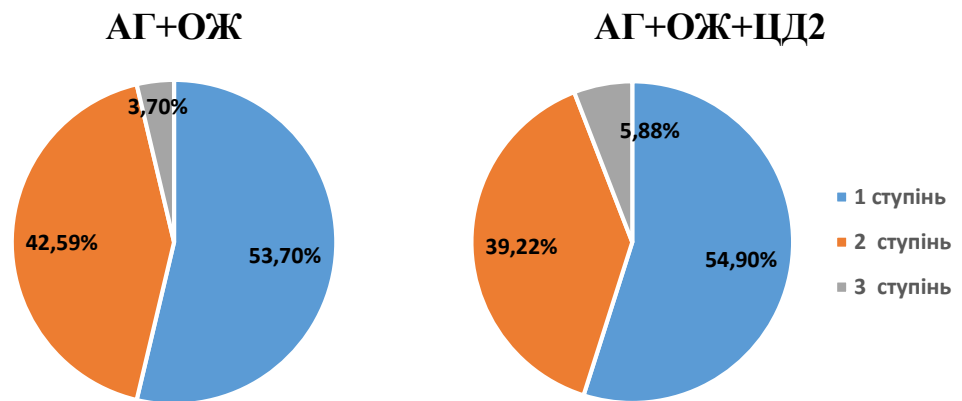


Рисунок 7.2. Частота пацієнтів з різним ступенем ОЖ у досліджуваних групах

Відсутність значущих відмінностей серед пацієнтів з супутнім ОЖ різних груп дає підстави припускати, що потенційні відмінності у кардіометаболічному фенотипі цих пацієнтів можуть бути пов'язані саме з приєднанням ЦД2, а не з можливими відмінностями в антропометричному профілі.

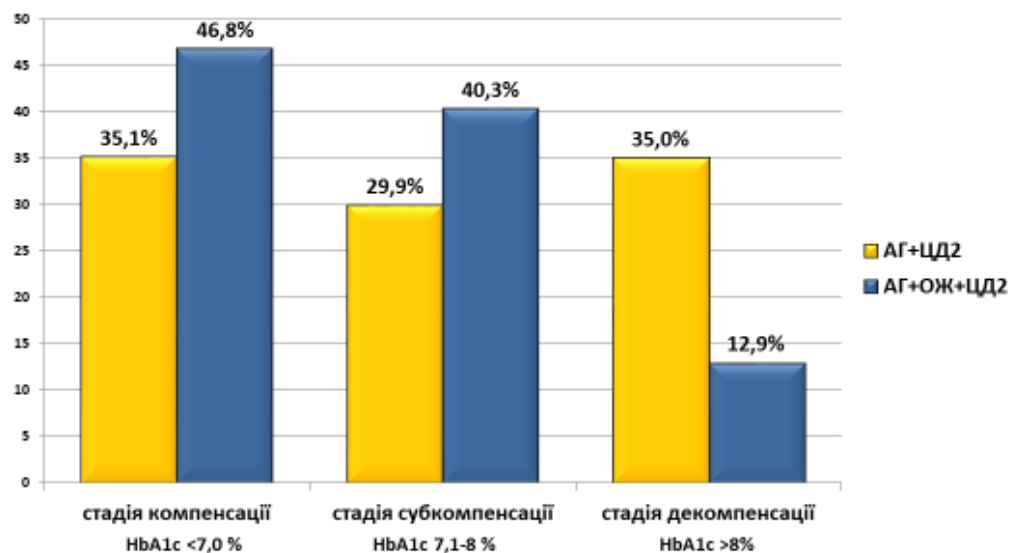


Рисунок 7.3. Ступінь компенсації цукрового діабету у пацієнтів в групах АГ+ЦД2 та АГ+ОЖ+ЦД2

В якості потенційних індикаторів метаболічного гомеостазу та, як наслідок, СС подій аналізували методом ІФА рівні 25(OH)D, лептину та CST.

Для поглибленої оцінки функції нирок визначали Cys C, NGAL, та β 2-M. Для оцінки серцевої недостатності методом ІФА досліджували CTF-1 та NT-proBNP.

Функціональна здатність серця оцінювалась за результатами ультразвукового дослідження серця вимірювали наступні показники: розмір аорти, ЛП, ПП, КДР ЛШ, КСР ЛШ, ПШ, ТМШП, ТЗСЛШ, ММЛШ, індекс маси міокарда ЛШ, нормований на площу поверхні тіла ІММЛШ1 та ІММЛШ2, ВТС ЛШ, ФВ ЛШ, швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (VE), швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (VA), співвідношення VE/VA та ізоволюмічний час розслаблення (IVRT).

7.1. Кардіоренометаболічні фенотипи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та їх ключові індикатори

Аналіз ліпідного профілю серед досліджуваних груп виявив статистично значущі відмінності в рівнях ЗХ між пацієнтами з АГ, ОЖ та ЦД2 у порівнянні з пацієнтами, які мали лише АГ та ЦД2 (табл. 7.1.1). Частота дисліпідемії була суттєво вищою у групі пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 ($n = 35$, 66,7%) порівняно з групою пацієнтів з АГ у поєднанні з ОЖ ($n = 26$, 48,1%) ($p = 0,034$). Це свідчить про те, що поєднання трьох захворювань — АГ, ОЖ та ЦД2 — збільшує поширеність порушень ліпідного профілю та їх тяжкість. Варто зазначити, що не було виявлено суттєвих відмінностей у ліпідному профілі між групами з поєднаним та ізольованим перебігом АГ. Таким чином, пацієнти з ізольованою АГ мали нижчий КВР і, відповідно, були менш прихильні до прийому статинотерапії, на відміну від пацієнтів з ЦД2, які зазвичай мають підвищений ризик і отримують більш інтенсивнішу ліпідкорегуючу терапію. Крім того, ЦД2 супроводжується характерними порушеннями ліпідного обміну, зокрема,

підвищенням рівнів ТГ та ХС-ЛПНЩ на тлі зниження рівнів ХС-ЛПВЩ. Відсутність порівняння таких показників, як розрахункові індекси, що відображають співвідношення між окремими компонентами ліпідного профілю, обмежує можливість детальнішого аналізу, і тому подібні відмінності між групами не можуть бути повністю виключені.

Таблиця 7.1.1

Показники ліпідного профілю у досліджуваних групах

Показники	АГ (n = 49)	АГ+ОЖ (n = 62)	АГ+ЦД2 (n = 77)	АГ+ОЖ+ЦД2 (n=62)	р-значення
	1	2	3	4	
ЗХ, ммоль/л	5,49±1,23	5,43±1,6	5,25±1,33	5,8±1,37	P ₁₋₂ =0,839 P ₁₋₃ =0,342 P ₁₋₄ =0,245 P ₂₋₃ =0,518 P ₂₋₄ =0,217 P ₃₋₄ =0,039
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,20±0,38	1,28±0,35	1,26±0,4	1,3±0,31	P ₁₋₂ =0,262 P ₁₋₃ =0,553 P ₁₋₄ =0,726 P ₂₋₃ =0,864 P ₂₋₄ =0,665 P ₃₋₄ =0,564
ТГ, ммоль/л	1,86±0,91	1,87±0,7	1,78±0,95	2,09±1,04	P ₁₋₂ =0,995 P ₁₋₃ =0,649 P ₁₋₄ =0,254 P ₂₋₃ =0,598 P ₂₋₄ =0,197 P ₃₋₄ =0,111

Продовження таблиці 7.1.1

ХС-ЛПДНЩ, ммоль/л	0,89±0,6	0,81±0,3	0,83±0,55	0,93±0,47	$P_{1-2}=0,366$ $P_{1-3}=0,552$ $P_{1-4}=0,726$ $P_{2-3}=0,834$ $P_{2-4}=0,197$ $P_{3-4}=0,290$
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,51±1,19	3,2±1,46	3,3±1,33	3,55±1,31	$P_{1-2}=0,232$ $P_{1-3}=0,388$ $P_{1-4}=0,872$ $P_{2-3}=0,696$ $P_{2-4}=0,189$ $P_{3-4}=0,319$

У пацієнтів з ізольованою АГ, а також в групі пацієнтів з АГ та ОЖ спостерігалися достовірно нижчі рівні НbA1c порівняно з групами пацієнтів з ЦД2 ($p < 0,0001$) (табл. 7.1.2). Встановлені середні значення НbA1c більші за 7% також свідчать про те, що у частини пацієнтів з ЦД2 незалежно від наявності чи відсутності ОЖ на момент включення у дослідження не було досягнуто достатнього рівню контролю вуглеводного обміну. Рівні інсуліну у пацієнтів з ізольованою АГ були значно нижчими, ніж в усіх інших групах ($p = 0,0000001$), що відповідає очікуванням, оскільки як ОЖ, так і ЦД2 асоціюються з розвитком інсулінорезистентності. Слід зазначити, що найвищі рівні інсуліну спостерігалися у пацієнтів з ЦД2 без ОЖ порівняно з тими, хто мав ОЖ ($p = 0,0012$) та пацієнтами з поєднаним перебігом ЦД2 та ОЖ ($p = 0,008$). Можливою причиною цього може бути триваліший анамнез ЦД2 у пацієнтів без ОЖ, оскільки ОЖ сприяє більш ранньому виявленню ЦД2 і може бути основним тригером його розвитку. Також вищі середні рівні НbA1c у групі з ЦД2, хоча й не значущі,

порівняно з групою пацієнтів із поєднаними ЦД2 та ОЖ, можуть пояснювати наявність вищих рівнів інсуліну через більш виражену гіперглікемію.

Таблиця 7.1.2

Показники вуглеводного профілю у досліджуваних групах

Показники	АГ (n = 49)	АГ+ОЖ (n = 62)	АГ+ЦД2 (n = 77)	АГ+ОЖ+ЦД 2 (n=62)	р-значення
	1	2	3	4	
Інсулін, мМО/мл	10,96±4,33	17,77±9,63	25,84±15,71	19,25±7,95	P ₁₋₂ =0,00002 P ₁₋₃ =0,00001 P ₁₋₄ =0,00001 P ₂₋₃ =0,0016 P ₂₋₄ =0,3923 P ₃₋₄ =0,0081
НbA1c, %	5,79±0,76	5,95±0,92	7,57±1,11	7,34±0,8	P ₁₋₂ =0,1538 P ₁₋₃ =0,00001 P ₁₋₄ =0,00001 P ₂₋₃ =0,00001 P ₂₋₄ =0,00001 P ₃₋₄ =0,2324

Пацієнти з ізольованим перебігом АГ мали достовірно кращу фільтраційну функцію нирок, порівняно з усіма іншими групами відповідно до значень ШКФ ($p < 0,01$), але попри це пацієнти всіх груп мали ХХН II-III стадії (табл. 7.1.3). Звертає увагу, що найнижчі результати були в групі пацієнтів з АГ та ЦД2, тоді як суттєвих відмінностей між групою пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з АГ, ОЖ та ЦД2 у показниках ШКФ виявлено не було. Можна припустити, що отримані результати є наслідком представлених вище відмінностей у рівнях

інсуліну та HbA1c, адже більш виражена гіперглікемія сприяє поступовому погіршенню функції нирок. Окрім того, хронічна гіперінсулінемія на ранніх стадіях ЦД2, тобто у пацієнтів з нетривалим анамнезом, може сприяти розвитку гіперфільтрації нирок, що тимчасово збільшує ШКФ та може бути додатковою причиною вищих рівнів ШКФ у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 порівняно з пацієнтами з АГ у поєднанні лише з ЦД2.

Таблиця 7.1.3

Показники ниркових проб у досліджуваних групах

Показники	АГ (n = 49)	АГ+ОЖ (n = 62)	АГ+ЦД2 (n = 77)	АГ+ОЖ+ЦД2 (n=62)	р-значення
	1	2	3	4	
Креатинін, мкмоль/л	86,37±13,52	92,45±16,26	100,02±13,32	92,66±15,85	P ₁₋₂ =0,0426 P ₁₋₃ =0,00001 P ₁₋₄ =0,0356 P ₂₋₃ =0,0083 P ₂₋₄ =0,9482 P ₃₋₄ =0,0100
ШКФ, мл/хв/1.73м ²	74,77±12,54	68,91±11,02	63,87±8,17	68,84±11,79	P ₁₋₂ =0,0130 P ₁₋₃ =0,00001 P ₁₋₄ =0,0165 P ₂₋₃ =0,0070 P ₂₋₄ =0,9753 P ₃₋₄ =0,0116
Сечовина, ммоль/л	5,74±1,9	6,11±1,75	5,51±1,77	6,24±2,45	P ₁₋₂ =0,3023 P ₁₋₃ =0,5308 P ₁₋₄ =0,2534 P ₂₋₃ =0,0769 P ₂₋₄ =0,7507 P ₃₋₄ =0,0768

Ретельний аналіз кардіометаболічних маркерів продемонстрував, що рівні СТФ-1 значно варіювали між усіма досліджуваними групами ($p < 0,0001$) (табл. 7.1.4). Найнижчі концентрації цього маркера спостерігалися у пацієнтів з ізольованою АГ. Водночас, за наявності супутньої патології (ОЖ, ЦД2 або їх комбінації) рівні СТФ-1 були вищими в 1,6–2,1 рази. Найвищі значення спостерігалися у пацієнтів з поєднанням усіх трьох захворювань (АГ, ОЖ, ЦД2). У пацієнтів із ЦД2 рівні СТФ-1 були значно вищими, ніж у пацієнтів з ОЖ без діабету, що вказує на більш виражений негативний вплив ЦД2 на СС систему.

Встановлено, що СТФ-1 є маркером стресу серцевого м'язу, який підвищується при кардіоваскулярних порушеннях, зокрема гіпертрофії та серцевій недостатності. Таким чином, кумулятивний вплив неконтрольованого АГ у пацієнтів з АГ, розвиток системного запалення низьких градацій та метаболічних порушень при ОЖ і ЦД2 сприяє значному підвищенню навантаження на серце, що відображається у підвищенні значень СТФ-1 при поєднанні цих захворювань. Отримані дані демонструють адитивний вплив цих захворювань на КВР і дозволяють засвідчити, що СТФ-1 може бути потенційним предиктором ранньої оцінки ризиків у пацієнтів з ізольованою АГ та комплексними КРМ порушеннями.

Подальший аналіз продемонстрував подібну тенденцію до підвищення середніх значень спостерігали, як для СТФ-1, так і для рівнів CST при приєднанні ОЖ та ЦД2 до АГ (табл. 7.1.4). Однак достовірні відмінності у рівнях CST виявлялися лише при порівнянні пацієнтів з ізольованим перебігом АГ з іншими групами. Значущих відмінностей між групами з подвійною (АГ та ОЖ або АГ та ЦД2) та потрійною (АГ, ОЖ та ЦД2) патологією не виявлено. Вважається, що CST володіє антигіпертензивним, метаболічним ефектами та має антизапальні властивості, тому його рівень, як і рівень СТФ-1, підвищується у відповідь на стрес СС системи, але його ефективність в якості біомаркера СС подій у пацієнтів з АГ на тепер потребує подальшого вивчення.

Таблиця 7.1.4

Додаткові кардіоренометаболичні індикатори та маркери функції нирок у досліджуваних групах

Показники	АГ (n = 49)	АГ+ОЖ (n = 62)	АГ+ЦД2 (n = 77)	АГ+ОЖ+ЦД2 (n=62)	р-значення
	1	2	3	4	
Індикатори кардіоренометаболичних порушень					
25(OH)D	39,52±12,42	42,38±11,43	40,63±12,25	39,31±11,16	P ₁₋₂ =0,2264 P ₁₋₃ =0,6433 P ₁₋₄ =0,9305 P ₂₋₃ =0,4402 P ₂₋₄ =0,1675 P ₃₋₄ =0,5606
Лептин	27,68±14,46	23,83±12,52	27,73±12,29	28,85±12,42	P ₁₋₂ =0,1505 P ₁₋₃ =0,9842 P ₁₋₄ =0,6656 P ₂₋₃ =0,1002 P ₂₋₄ =0,0418 P ₃₋₄ =0,6403
CST	2,07±0,43	3,03±1,22	3,18±1,39	3,3±1,2	P ₁₋₂ =0,00001 P ₁₋₃ =0,00001 P ₁₋₄ =0,00001 P ₂₋₃ =0,5462 P ₂₋₄ =0,2613 P ₃₋₄ =0,6456
CTF-1	622,35±118,48	1021,76±130,83	1118,96±124,10	1300,49±40,43	P ₁₋₂ =0,00001 P ₁₋₃ =0,00001 P ₁₋₄ =0,00001 P ₂₋₃ =0,0001 P ₂₋₄ =0,00001 P ₃₋₄ =0,00001

Продовження таблиці 7.1.4

NT-proBNP	441,89±133,21	456,88±152,5	539,47±160,10	564,1±192,97	$P_{1-2}=0,5980$ $P_{1-3}=0,0010$ $P_{1-4}=0,0004$ $P_{2-3}=0,0064$ $P_{2-4}=0,0020$ $P_{3-4}=0,4704$
Маркери ниркової функції					
CysC	138,03±44,06	145,31±40,8	137,48±48,6	120,61±45,22	$P_{1-2}=0,3862$ $P_{1-3}=0,9515$ $P_{1-4}=0,0540$ $P_{2-3}=0,3613$ $P_{2-4}=0,0040$ $P_{3-4}=0,0656$
NGAL	14,61±2,55	19,19±4,34	21,58±40	22,25±7,5	$P_{1-2}=0,00001$ $P_{1-3}=0,00001$ $P_{1-4}=0,00001$ $P_{2-3}=0,0032$ $P_{2-4}=0,0113$ $P_{3-4}=0,5950$
β 2-M	2,97±1,08	3,25±1,02	3,07±0,96	3,18±0,84	$P_{1-2}=0,1804$ $P_{1-3}=0,6052$ $P_{1-4}=0,2663$ $P_{2-3}=0,3515$ $P_{2-4}=0,7330$ $P_{3-4}=0,5192$

Отримані дані свідчать, що CST може бути більш чутливим маркером для оцінки кардіоренометаболических ризиків у пацієнтів з ізольованою АГ, тоді як його

прогностична цінність для пацієнтів із коморбідними станами не підтверджена достеменно. При коморбідних станах, таких як ОЖ та ЦД2, імовірною причиною відсутності відмінностей може бути швидке досягнення максимальної концентрації CST або його насичення внаслідок компенсаторних механізмів при приєднанні будь-якої додаткової метаболічної патології.

Визначено що, рівні лептину були найнижчими в групі пацієнтів з АГ та ОЖ, хоча достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні з групою пацієнтів, які мали поєднання АГ, ОЖ та ЦД2 ($p = 0,04$) (табл. 7.1.4). Зазвичай у пацієнтів з ОЖ спостерігається підвищення рівнів лептину через збільшену масу жирової тканини, в якій він синтезується, а також внаслідок збільшення інсулінорезистентності у цієї категорії хворих. Відсутність відмінностей порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом АГ можна пояснити прийомом препаратів для корекції метаболічних порушень та ваги. ЦД2, як правило, асоціюється з підвищеною резистентністю до лептину на тлі вираженої гіперінсулінемії, що призводить до подальшого підвищення його рівнів для компенсації цієї резистентності, що пояснює виявлені відмінності між групами пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД-2 порівняно з пацієнтами з АГ та ОЖ.

Оцінка рівнів NT-proBNP показала, що пацієнти без ЦД2 мали достовірно нижчі середні значення цього показника, ніж пацієнти з ЦД2 ($p < 0,01$) (табл. 7.1.4). NT-proBNP є біомаркером серцевої недостатності, оскільки його рівні збільшуються при підвищеному навантаженні на серце та дилатації шлуночків. Підвищені рівні NT-proBNP у пацієнтів з ЦД2 можуть бути пов'язані з більшим ризиком розвитку діабетичної кардіоміопатії, судинної жорсткості та серцевої недостатності, які часто супроводжують ЦД2. Відсутність відмінностей між групами без ЦД2 (АГ vs АГ+ОЖ) та між групами з ЦД2 (АГ+ЦД2 vs АГ+ОЖ+ЦД2) свідчить, що ОЖ самостійно не впливає на підвищення рівня NT-proBNP так виразно, як це робить ЦД2. Таким чином, підвищення NT-proBNP у пацієнтів з ЦД2 підкреслює важливість раннього виявлення та корекції кардіоренометаболічних порушень задля попередження СС ускладнень у

пацієнтів з ЦД2. Однак, його прогностична цінність в якості предиктору ЦД2 у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ потребує подальших досліджень. Водночас, отримані дані вказують на необхідність подальших досліджень для уточнення ролі NT-proBNP в оцінці серцево-судинних ризиків у пацієнтів з ОЖ, особливо в контексті його взаємодії з ЦД2.

Суттєвих відмінностей у рівнях 25(OH)D та β 2-M між групами виявлено не було, що свідчить про відсутність суттєвого внеску цих показників у формування фенотипівчних особливостей у пацієнтів з поєднаним перебігом досліджуваних патологій.

Встановлено, що серед усіх досліджуваних додаткових маркерів оцінки функції нирок найбільше прогностичне значення, імовірно, має NGAL, адже середні значення цього показника в групі з ізольованою АГ були найнижчими, порівняно з усіма іншими групами ($p = 0,0000001$) (табл. 7.1.4). Пацієнти з АГ та ОЖ також мали достовірно нижчі рівні NGAL порівняно з пацієнтами з в обох групах з ЦД2 ($p < 0,01$). Однак, суттєвих відмінностей у рівнях NGAL між пацієнтами з ЦД2 в залежності від наявності у них ОЖ не спостерігалось. Ці результати засвідчують про те, що розвиток ОЖ та ЦД2 значно підвищує ризик ураження нирок у пацієнтів з АГ, проте внесок ОЖ стає менш вираженим у пацієнтів, які вже мають ЦД2. Оскільки NGAL є чутливим біомаркером раннього ураження нирок, ці дані можуть вказувати на більш раннє ураження нирок у пацієнтів з поєднаними кардіоренометаболічними патологіями на тлі АГ. Імовірними причинами розвитку нефропатії у пацієнтів з ОЖ та ЦД2 є розвиток метаболічних змін, таких як хронічна запальна реакція, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція. Отримані дані дозволяють припустити, що NGAL може бути потенційним раннім індикатором ризику розвитку порушень нирок у пацієнтів як з ізольованою АГ, так і з поєднаним перебігом АГ.

Було виявлено, що рівні Cys C були вищими в групі пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, хоча достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні з групою АГ, ОЖ та ЦД2 ($p = 0,004$) (табл. 7.1.4). Cys C

вважається більш чутливим маркером ниркової функції, ніж креатинін, забезпечуючи точнішу оцінку ШКФ та сприяючи ранньому виявленню порушень ниркової функції і прогнозуванню несприятливих наслідків. Отримані нами результати продемонстрували суттєві відмінності між оцінками функції нирок за креатиніном та Cys C. За рівнем креатиніну, найбільш виражені ниркові порушення спостерігались у пацієнтів з АГ та ЦД2. Водночас за рівнем Cys C найгірші показники мали пацієнти з АГ та ОЖ, що свідчить про різний вплив цих патологій на ниркову функцію. Особливо цікавим є те, що пацієнти з АГ, ОЖ та ЦД2 мали кращі показники функції нирок за обома маркерами на тлі підвищених рівнів NGAL, що може вказувати на більш інтенсивне лікування цієї групи пацієнтів, що сприяє збереженню ниркової функції. Варто зазначити, що як креатинін, так і Cys C мають позаниркові детермінанти, які можуть впливати на точність оцінки ниркової функції, особливо у пацієнтів з підвищеним АГ чи ЦД2. Останні дослідження показали значні розбіжності між оцінками ШКФ на основі креатиніну (ШКФ_{cr}) та Cys C (ШКФ_{cys}) [184]. Автори показали, що індивідуальні відмінності між ШКФ_{cys} і ШКФ_{cr} пов'язані з гіршим прогнозом для пацієнтів, у яких ШКФ_{cys} є нижчим за ШКФ_{cr}. З огляду на отримані дані, можна припустити, що у пацієнтів з АГ та ОЖ порушення ниркової функції виникають пізніше, ніж у пацієнтів з АГ та ЦД2, але вони є більш вираженими і мають несприятливі прогностичні наслідки. Це також підкріплюється даними щодо відмінностей у рівнях NGAL, який є раннім маркером пошкодження нирок. Однак, для остаточного підтвердження цих припущень необхідні подальші дослідження з порівняльною оцінкою ШКФ за креатиніном та Cys C (ШКФ_{cys-cr}).

Оцінка показників кардіальної структури та функції (табл. 7.1.5) продемонструвала кумулятивний вплив ОЖ, ЦД2 та їх комбінації на зміни інструментальних маркерів у пацієнтів з АГ. Зокрема, це проявлялося значно вищими рівнями ЛПс, ПП, КДР ЛШ, ММЛШ та ІММЛШ2 у пацієнтів з поєднаними патологіями ($p < 0,05$). Таким чином, вплив ЦД2 був суттєво більшим

за вплив ОЖ, що підтверджувалось значущими відмінностями між групами АГ з ОЖ та АГ з ЦД2, тоді як поєднання цих патологій призводило до найгірших результатів в межах отриманих показників.

Таблиця 7.1.5

Порівняльна характеристика результатів ультразвукового дослідження
серця у досліджуваних групах

ПШ, см	1,73±0,08	1,96±0,22	2,09±0,24	2,09±0,21	$P_{1-2}=0,0001$ $P_{1-3}=0,0001$ $P_{1-4}=0,0001$ $P_{2-3}=0,0036$ $P_{2-4}=0,0022$ $P_{3-4}=0,9824$
ТМШП, см	1,26±0,06	1,24±0,07	1,26±0,07	1,32±0,06	$P_{1-2}=0,0575$ $P_{1-3}=0,8815$ $P_{1-4}=0,0001$ $P_{2-3}=0,0381$ $P_{2-4}=0,0001$ $P_{3-4}=0,0001$
ТЗСЛШ, см	1,25±0,030	1,32±0,18	1,32±0,2	1,33±0,03	$P_{1-2}=0,0204$ $P_{1-3}=0,0246$ $P_{1-4}=0,0001$ $P_{2-3}=0,9304$ $P_{2-4}=0,5466$ $P_{3-4}=0,6574$
ММЛШ, г	203,16±28,02	250,19±40,28	253,4±49,65	305,41±24,97	$P_{1-2}=0,0001$ $P_{1-3}=0,0001$ $P_{1-4}=0,0001$ $P_{2-3}=0,0001$ $P_{2-4}=0,7102$ $P_{3-4}=0,0001$

Продовження таблиці 7.1.5

ИММЛШ1, г/м ²	120,58±15,78	118,16±18,51	161,11±14,54	145,76±15,7	P ₁₋₂ =0,4787 P ₁₋₃ =0,0001 P ₁₋₄ =0,0001 P ₂₋₃ =0,0001 P ₂₋₄ =0,0001 P ₃₋₄ =0,0001
ИММЛШ2, г/м ^{2,7}	52,77±5,13	59,49±9,61	61,99±8,23	74,53±7,64	P ₁₋₂ =0,0001 P ₁₋₃ =0,0001 P ₁₋₄ =0,0001 P ₂₋₃ =0,1432 P ₂₋₄ =0,0001 P ₃₋₄ =0,0001
ВТС ЛШ	0,52±0,050	0,52±0,05	0,53±0,06	0,53±0,05	P ₁₋₂ =0,7553 P ₁₋₃ =0,6257 P ₁₋₄ =0,2723 P ₂₋₃ =0,4114 P ₂₋₄ =0,1374 P ₃₋₄ =0,5674
ФВ ЛШ, %	57,67±3,31	51,63±3,57	49,98±3,37	48,73±4,51	P ₁₋₂ =0,0001 P ₁₋₃ =0,0001 P ₁₋₄ =0,0001 P ₂₋₃ =0,0001 P ₂₋₄ =0,0004 P ₃₋₄ =0,1042
VE, см/с	61,93±8,70	63,99±7,94	60,27±11,97	64,25±9,45	>0,05
VA, см/с	74,26±8,31	67,47±6,6	72,99±7,56	77,98±7,88	P ₁₋₂ =0,0001 P ₁₋₃ =0,4137 P ₁₋₄ =0,0237 P ₂₋₃ =0,0001 P ₂₋₄ =0,0001 P ₃₋₄ =0,0011

Продовження таблиці 7.1.5

VE/VA	0,84±0,16	0,95±0,12	0,82±0,15	0,82±0,11	$P_{1-2}=0,0001$ $P_{1-3}=0,4692$ $P_{1-4}=0,4906$ $P_{2-3}=0,0001$ $P_{2-4}=0,0001$ $P_{3-4}=0,9043$
IVRT, мс	98,67±6,42	103,83±14,17	113,52±15,71	119,01±13,4	$P_{1-2}=0,0213$ $P_{1-3}=0,0001$ $P_{1-4}=0,0001$ $P_{2-3}=0,0009$ $P_{2-4}=0,0001$ $P_{3-4}=0,0551$

Середні значення КСР ЛШ, ПШ, IVRT були вищими, а ФВ ЛШ – нижчою у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ, проте найгірші показники спостерігались у пацієнтів з ЦД2, і наявність ОЖ у них не супроводжувалася значущими відмінностями, що вказує на домінуючий вплив ЦД2 на функціональний стан серця.

При аналізі діаметру аорти та ТЗСЛШ визначено, що вони були достовірно більшими тільки при порівнянні пацієнтів з ізольованою АГ та коморбідною патологією, тоді як між групами з поєднаною патологією відмінностей не спостерігалось. Отримані дані свідчать про те, що ці два маркери можуть бути ранніми індикаторами підвищеного КВР у пацієнтів із АГ. Також було виявлено, що співвідношення VE/VA було достовірно вищим у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, що обумовлено достовірно нижчою швидкістю пізнього наповнення VA ($p < 0,05$). Останнє може свідчити про початкові прояви діастолічної дисфункції в цій групі пацієнтів, що потребує подальшого дослідження для точнішого розуміння цих змін.

Таким чином, пацієнти з поєднаною патологією (АГ, ОЖ, ЦД2) демонструють більш виражені зміни у структурі та функції серця порівняно з іншими групами, що вказує на важчий перебіг захворювань і більшу вразливість серцево-судинної системи. ОЖ та ЦД2, як окремі чинники, значно впливають на кардіальну структуру, посилюючи гіпертрофію та дилатацію серця, що може сприяти розвитку серцевої недостатності з переважно систолічною дисфункцією.

На основі отриманих результатів клініко-інструментальних методів можна виділити три основні КРМФ у пацієнтів з АГ та коморбідністю, а також охарактеризувати особливості їх перебігу:

Пацієнти з АГ та ОЖ. У цієї категорії пацієнтів кардіоренометаболічні порушення розвиваються поступово, проте головний ризик, імовірно, пов'язаний з швидким розвитком і прогресуванням ниркової патології. Моніторинг ранніх маркерів ниркових порушень, таких як NGAL, може бути найбільш чутливим показником для виявлення пацієнтів групи ризику з метою регулярного спостереження за функцією нирок, зокрема з використанням показників ШКФ_{cys-cg}. Особливості змін рівнів лептину та Cys C потребують подальшого вивчення, оскільки їх роль у патогенезі залишається суперечливою.

Пацієнти з АГ та ЦД2. Ця категорія пацієнтів має прогресивні зміни в кардіоренометаболічному статусі, серед важливих ранніх індикаторів якого є STF-1 та NT-proBNP. Такі пацієнти, через більш тривалий анамнез ЦД2, мають підвищені рівні інсуліну та нижчу ШКФ у порівнянні з пацієнтами, які мають поєднаний АГ, ОЖ та ЦД2. Ці показники потребують постійного моніторингу для раннього виявлення можливих ускладнень та корекції лікування.

Пацієнти з поєднаною патологією АГ, ЦД2 та ОЖ. У цієї групи спостерігаються найбільш виражені зміни у більшості кардіоренометаболічних показників, включаючи інструментальні показники. Однак, ймовірно, завдяки більш інтенсивній терапії та кращій прихильності до лікування, загальний КВР може бути знижений, що відображається у відсутності значних відмінностей у ряді показників, до яких належить CST. Незважаючи на це, у частини пацієнтів

цієї категорії показники ліпідного та вуглеводного профілю, а також функції нирок не досягають цільових рівнів, що потребує додаткових зусиль для корекції терапії та більш ретельного моніторингу.

7.2. Аналіз потенційних факторів ризику, що впливають на рівні потенційних предикторів виявлених кардіоренометаболических фенотипів

З огляду на виявлені вище відмінності у рівнях CST, CTF-1, NT-proBNP та NGAL між усіма групами ми вирішили детальніше оцінити фактори, які могли б сприяти зміні цих показників.

У нашому дослідженні на рівень CST у кожній з досліджуваних груп впливали різні клінічні маркери (циркулярні, кардіальні, метаболічні) (табл. 7.2.1). При цьому в групі з ізольованим перебігом АГ зменшення вираженості переважно традиційних факторів ризику, а саме підвищеного АТ, гіпертрофії ЛШ, діастолічної дисфункції за рахунок VA та зниженої функції нирок за результатами Cys C, сприяло зменшенню рівнів CST. Важливо зазначити, що підвищення рівня ТГ за даними регресійного аналізу може виступати тригером для підвищення CST в цій групі пацієнтів.

Таблиця 7.2.1

Метаболічні та структурні маркери, які визначають вплив на циркуляцію CST

Група	Незалежні змінні	β^*	SE	p-значення
АГ	Cys C	-0,321611	0,120850	0,011
	ТМШП	-0,360712	0,122072	0,005
	ПП	-0,334496	0,121062	0,009
	VA	0,270420	0,117574	0,027
	ТГ	0,346385	0,127003	0,009
	САТ	-0,266286	0,130202	0,047
	$F = 5,459125, p = 0,000112$			

Продовження таблиці 7.2.1

АГ+ОЖ	NGAL	-0,324889	0,120275	0,0097
	ТЗСЛШ	0,256798	0,118774	0,036
	Cys C	-0,296200	0,118853	0,016
	ШКФ	0,453898	0,222962	0,048
	F = 3,788955, p = 0,001336			
АГ+ЦД2	ВТС ЛШ	0,395	0,110	0,001
	Аорта	-0,355	0,106	0,002
	КДР ЛШ	-0,247	0,107	0,026
	ДАТ	-0,330	0,117	0,007
	САТ	0,331	0,117	0,007
	СТF-1	-0,295	0,122	0,020
	F = 5,083399, p = 0,000057			
АГ+ОЖ+ЦД2	NGAL	0,384	0,116	0,002
	СТF-1	-0,271	0,131	0,046
	Креатинін, мкмоль/л	1,506	0,401	0,001
	Лептин	-0,471	0,132	0,001
	Інсулін	-0,332	0,118	0,008
	ШКФ	1,248	0,399	0,003
	Сечовина	-0,330	0,121	0,010
	ІМТ	0,266	0,118	0,031
	F = 4,194557, p = 0,000341			

Нотатки: *Коефіцієнти β представляє зміну рівня CST на кожен врахований фактор в стандартизованих одиницях.

У групі з АГ та ОЖ основним фактором, що впливав на рівень CST, були ниркові показники, що підкреслює необхідність профілактики ниркових

порушень у цій групі для зниження КВР. ТЗСЛШ, як ми зазначили вище, є потенційним раннім індикатором кардіальних порушень і була єдиним позанирковим маркером, що суттєво впливав на рівень CST. Ці результати свідчать про важливість мультифакторного підходу в оцінці ризиків у пацієнтів з АГ та ОЖ, де увага до ниркових функцій та метаболічних маркерів може суттєво поліпшити прогнози щодо СС ускладнень.

Подальший аналіз показав, що в групі пацієнтів з АГ та ЦД2 збільшення CST при зменшенні STF1 може свідчити про різні чинники, що обумовлюють формування загального КВР. Отримані результати можна пояснити тим, що збільшення розміру аорти, КДР ЛШ та ДАТ сприяють активації інших компенсаторних механізмів, наприклад підвищення рівня STF-1, що обумовлює зниження CST. Зменшення САГ та ВТС ЛШ безпосередньо буде сприяти нормалізації рівнів CST.

В групі з АГ, ОЖ та ЦД2 звертає увагу широкий спектр параметрів, які впливають на зміни рівнів CST. У цій групі, враховуючи вплив на CST, для профілактики КВР особливу увагу слід приділяти моніторингу антропометричних показників та функції нирок. Зростання рівнів інсуліну, лептину та сечовини, ймовірно, пов'язане з реактивним підвищенням STF-1, що, в свою чергу, може усувати потребу в підвищенні захисних рівнів CST.

CST – це багатофункціональний пептид, який бере участь у регуляції серцево-судинної та імунної систем, метаболічного гомеостазу та зменшує надмірну активність симпатичної нервової системи шляхом пригнічення секреції катехоламінів. На основі досліджень *in vitro* та *in vivo* було показано, що CST зменшує кількість жирової тканини, пригнічує запальну реакцію, запобігає атеросклерозу, викликаному макрофагами, і регулює виробництво та вивільнення цитокінів. Вважається, що рівень CST може бути прогностичним фактором для виникнення гіпертрофії ЛШ та ускладнень АГ. При цьому цей показник знижується при прегіпертензії, однак з прогресуванням АГ відбувається компенсаторне підвищення CST внаслідок росту активності симпатичної нервової

системи [392]. З іншого боку, дослідники показали, що високий функціональний клас серцевої недостатності за класифікацією Американської кардіологічної асоціації (AHA) корелює з низькими рівнями CST [400]. Це відкриття припускає, що CST може бути більш точним предиктором ранньої стадії серцевої недостатності (стадії B), ніж широко використовуваний мозковий натрійуретичний пептид (BNP), який часто застосовується в клінічних дослідженнях для діагностики та прогнозування серцево-судинних захворювань. Зниження рівня CST може свідчити про виснаження компенсаторних можливостей організму на етапі прогресування захворювання і може вказувати на знижену здатність серця до захисту від подальших ушкоджень, що ускладнює перебіг та прогноз АГ, ОЖ та ЦД2. Це узгоджується з виявленими нами суперечливим впливом на рівні CST біомаркерів структурних змін серця, зокрема ехокардіографічними ознаками гіпертрофії та перенавантаження ЛШ.

Схожі з нашими результатами отримано результатами інших дослідників, а саме підвищення концентрації CST в сироватці крові при первинній АГ, переважно в нелікованій підгрупі, були пов'язані з амбулаторним АТ і жорсткістю артерій [237].

Останні дослідження на тваринних моделях показали, що CST безпосередньо сприяє синтезу глікогену в печінці, зменшує глюнеогенез і глікогеноліз, а також посилює передачу сигналів інсуліну. Лікування каєтстатином знижує рівні катехоламінів та лептину, а також зменшує кількість жирової тканини приблизно на 25%, що призводить до зменшення фенотипу, посилення ліполізу, посилення окислення жирних кислот і асиміляції в ліпиди в печінці. Ці сприятливі метаболічні ефекти, імовірно, є результатом зниження резистентності до катехоламінів та адипонектину. Крім того, CST покращує передачу сигналів лептину (визначається фосфорилуванням AMPK і Stat3) і периферичну чутливість до лептину, а також відновлює експресію та чисельність транспортера натрію-глюкози 1 (SGLT1), а також його трансформацію у кишечнику [177, 392]. Подібні

результати пояснюють вплив на рівні CST маркерів вуглеводного та ліпідного профілю за результатами нашого аналізу. Однак, продемонстровані механізми потребують також перевірки ефективності та дієвості на людях.

Дещо подібні результати з нашими отримали вітчизняні вчені, а саме CST мав значні кореляції з рівнями сечової кислоти ($r = -0,412$; $p < 0,001$), а також параметрами ліпідів, особливо ХС ЛПВЩ ($r = 0,480$; $p < 0,001$), ХС ЛПДНЩ ($r = -0,238$; $p = 0,005$), ТГ ($r = -0,4$; $p < 0,001$), а множинний лінійний регресійний аналіз показав ІМТ ($\beta = -0,22$; $p = 0,007$), тривалість АГ ($\beta = -0,25$; $p = 0,008$), HbA1c ($\beta = -0,43$; $p = 0,019$) і рівні холестерину ЛПВЩ ($\beta = 0,27$; $p = 0,001$) як незалежні предиктори рівнів CST [306].

Аналіз індикаторів, що впливали на STF-1 виявив, що збільшення гіпертрофії ЛШ за даними ІММЛШ1, ТЗСЛШ, підвищення КСР ЛШ, сАТ, порушення фільтраційної здатності нирок, збільшення рівнів лептину сприяло підвищенню STF-1 (табл. 7.2.2). Це може бути пояснено тим, що зростання цих параметрів свідчить про серцеве навантаження і запалення, що активізує продукцію STF-1 як адаптивну реакцію серцевого м'яза на стрес. На противагу цьому, збільшення ІVRT, VA та ТГ супроводжувалося зниженням STF-1, що можна пояснити реакцією CST на збільшення цих показників в групі АГ представленою вище.

У пацієнтів з АГ та ОЖ збільшення ризику ниркових пошкоджень, підтвержене даними рівнів NGAL, CysC, та гіпертрофії міокарду ЛШ на основі оцінки ТМШП, що супроводжувалося зниженням рівнів STF-1, тоді як збільшення рівнів сечовини, КДР ЛШ та розміру аорти сприяло підвищенню STF-1. Цікаво, що рівні ХС-ЛПВЩ теж позитивно впливали на значення STF-1. Наявні результати досліджень на тваринних моделях свідчать, що у випадку з ХС-ЛПВЩ та ниркових проб STF-1 не є залежним маркером, а, навпаки, впливає на нормалізацію рівнів цих показників.

Таблиця 7.2.2

Метаболічні та структурні маркери, які визначають вплив на циркуляцію
СТФ-1

Група	Незалежні змінні	β^*	SE	p-значення
АГ	IVRT	-0,295	0,109	0,012
	КСР ЛШ	0,414	0,116	0,001
	VA	-0,351	0,133	0,014
	ТГ	-0,320	0,108	0,007
	САТ	0,228	0,089	0,017
	Лептин	0,423	0,114	0,001
	ІММЛШ1	0,319	0,123	0,015
	Креатинін	1,457	0,371	0,001
	ТЗСЛШ	0,298	0,137	0,039
	F = 6,470253, p = 0,000007			
АГ+ОЖ	NGAL	-0,373	0,123	0,004
	ХС-ЛПВЩ	0,283	0,124	0,028
	Сечовина	0,304	0,129	0,024
	КДР ЛШ	0,372	0,132	0,007
	CysC	-0,286	0,123	0,025
	ТМШП	-0,273	0,121	0,029
	Аорта	0,320	0,138	0,025
	F = 3,054785, p = 0,003767			
АГ+ЦД2	NGAL	-0,523304	0,102767	0,00001
	Лептин	0,257126	0,094375	0,0095
	ММЛШ, г	-0,401466	0,109943	0,001
	CST	-0,201234	0,097186	0,045
	ХС ЛПНЩ	0,221951	0,093875	0,023
	ПШ	0,387041	0,120785	0,003
	VE/VA	-0,397393	0,123233	0,004
	ПП	-0,255139	0,100277	0,015
	F = 6,365702, p = 0,000001			

Продовження таблиці 7.2.2

АГ+ОЖ+ЦД2	IVRT	0,614	0,119	0,00002
	NT-proBNP	0,710	0,130	0,00001
	КСР ЛШ	0,336	0,094	0,001
	Лептин	-0,304	0,089	0,002
	VE/VA	-0,623	0,123	0,00003
	Аорта	1,055	0,174	0,000002
	ЛПс, см	-0,805	0,136	0,000003
	ДАТ	-0,212	0,082	0,015
	β 2-М	-0,357	0,093	0,001
	КДР ЛШ	0,294	0,108	0,012
	ВТС ЛШ	0,303	0,115	0,014
	ТМШП	0,532	0,172	0,005
	ММЛШ, г	0,444	0,153	0,007
	F = 9,350712, p = 0,0000001			

Нотатки: *Коефіцієнти β представляє зміну рівня CST на кожен врахований фактор в стандартизованих одиницях.

У пацієнтів з АГ та ЦД2 збільшення лептину, ХС-ЛПНЩ, ПШ сприяло підвищенню рівнів СТФ-1. Тоді як збільшення CST, NGAL, ММЛШ, VE/VA, ПШ, супроводжувалося зниженням СТФ-1, що можна пояснити активацією адаптивних механізмів пов'язаних з CST.

У пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 на рівні СТФ-1 найбільшим чином впливали інструментальні маркери, що визначають розвиток СН. Серед інших індикаторів, збільшення NT-proBNP та зменшення лептину, β 2-М, ДАТ супроводжувалося підвищенням рівнів СТФ-1.

У нещодавньому дослідженні Vlahodimitris I. et al. (2023) було продемонструвано прогностичну цінність СТФ-1 на ранніх стадіях АГ, а саме спостерігалися підвищені рівні цього показника у когорті пацієнтів з безсимптомною АГ, що супроводжувалися помірною діастолічною дисфункцією.

Ряд досліджень показує, що ремоделювання ЛШ і розвиток гіпертрофії ЛШ, а також систолічної та діастолічної серцевої недостатності пов'язані зі зниженою експресією рецепторів STF-1 у серці та підвищенням циркулюючих рівнів STF-1 у периферичній крові [376]. У нашому дослідженні це пояснює вплив на STF-1 такого широкого спектру ехокардіографічних показників дисфункції серця та рівнів АТ.

Дослідження Perretta-Tejedor N. et al. (2024) на моделях мишей виявили, що при ушкодженнях нирок синтез STF-1 суттєво знижується, що вказує на його потенційну роль як індикатора патології [314]. Водночас, у нашому дослідженні було показано, що в групах пацієнтів з АГ у поєднанні з ОЖ і ЦД2 суттєвий вплив на рівні STF-1 здійснювали ниркові маркери: NGAL, Cys C, сечовина та β 2-М. Підвищений рівень NGAL є раннім показником запалення та індукції стресу ниркової тканини, а Cys C, як біомаркер функції нирок, відображає порушення фільтраційної здатності нирок, а його високі рівні асоціюються з погіршенням ниркової функції. ОЖ, в свою чергу, сприяє гіперфільтрації, гіпертрофії нефронів та збільшенню навантаження на ниркові тканини, що може провокувати розвиток хронічних уражень нирок у поєднанні з АГ. Отримані нами дані підтверджують, що на тлі АГ наявність ОЖ має суттєвий вплив на функцію нирок та підвищує ризик розвитку ниркових захворювань. Імовірно, це обумовлено участю жирової тканини у синтезі STF-1, адже основним джерелом синтезу STF-1 є адипоцити, а знижена та посилена експресія генів STF-1 була виявлена в білій та підшкірній жировій тканині.

Також відомо, що STF-1 знижує рівень глюкози натщесерце інсулінонезалежним способом, опосередковує підвищену чутливість до інсуліну через АКТ-залежний шлях у скелетних м'язах, зменшує споживання їжі, стимулює ліполіз і збільшує витрату енергії [289]. Gholaman M. et al. (2021) продемонстрували зниження рівнів STF-1 на тлі зменшення інсулінорезистентності у пацієнтів з ЦД2 [179]. Було висловлено припущення, що у пацієнтів з ОЖ і ЦД2 STF-1 забезпечує метаболічні циркадні ритми і сприяє

тканинозахисним ефектам, включаючи підвищену резистентність серцевих міоцитів до гіпоксії/ішемії, ріст і диференціювання клітин-попередників різного походження, зниження. Однак при аналізі наших даних вплив інсуліну, ІМТ на рівні СТФ-1 не був виявлений.

Результати регресійного аналізу у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ виявили значний взаємозв'язок між рівнями NT-proBNP та такими показниками, як лептин, β 2-М, ЛПс та VA (табл. 7.2.3).

У пацієнтів з АГ та ОЖ суттєвий вплив на NT-proBNP спостерігався лише з боку NGAL та ММЛШ. Це може свідчити про те, що в цій групі рівень NT-proBNP, який є маркером серцевого стресу, найбільше залежить від стану нирок та структурних змін у серці.

У пацієнтів з АГ та ЦД2 підвищення NT-proBNP обумовлюється комплексними змінами в антропометричному статусі, ліпідному профілі, інструментальних маркерах гіпертрофії та систолічній дисфункції, а також змінами рівнів NGAL та лептину.

Таблиця 7.2.3

Метаболічні та структурні маркери, які визначають вплив на циркуляцію NT-proBNP

Група	Незалежні змінні	β^*	SE	p-значення
АГ	Лептин	-0,437042	0,133056	0,002
	β 2-М	-0,289732	0,127608	0,020
	VA, см/с	-0,353000	0,138841	0,015
	ЛПс, см	-0,297907	0,142565	0,043
	F = 2,906680, p = 0,005190			
АГ+ОЖ	NGAL	0,483571	0,107373	0,00005
	ММЛШ, г	0,269461	0,115218	0,024
	F = 6,233402, p = 0,000021			

Продовження таблиці 7.2.3

АГ+ЦД2	NGAL	0,289	0,124	0,025
	ІМТ	0,438	0,120	0,0008
	ЛПс, см	-0,236	0,107	0,034
	ТГ	-0,300	0,134	0,031
	ІММЛШ2, г/м2,7	-0,332	0,114	0,006
	ФВ ЛШ, %	0,374	0,133	0,008
	ІVRT, мс	-0,314	0,123	0,015
	Лептин	-0,251	0,111	0,03
	ЗХ	-0,781	0,258	0,005
	ХС ЛПНЩ	0,657	0,256	0,014
	F = 4,239265, p = 0,000085			
АГ+ОЖ+ЦД2	ТЗСЛШ, см	0,327	0,133	0,021
	ФВ ЛШ, %	-0,225	0,109	0,047
	Аорта, см	-0,879	0,147	0,000002
	ІVRT, мс	-0,613	0,094	0,0000001
	cardiotropin-1	0,585	0,091	0,000001
	VE/VA	0,359	0,111	0,003
	КСР ЛШ, см	-0,388	0,086	0,0001
	ЗХ	-0,256	0,073	0,002
	Лептин	0,275	0,086	0,003
	β2-М	0,317	0,087	0,001
	КДР ЛШ, см	-0,276	0,091	0,005
	ЛПс, см	0,428	0,132	0,003
	ММЛШ, г	-0,328	0,156	0,045
	F = 12,89764, p = 0,0000001			

Нотатки: *Коефіцієнти β представляє зміну рівня CST на кожен врахований фактор в стандартизованих одиницях.

Отримані дані демонструють складну природу взаємодії різноманітних факторів кардіоренометаболічного ризику, що підкреслює складність патогенетичних механізмів, які впливають на СС систему у коморбідних хворих.

У пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 основний вплив на рівень NT-proBNP здійснювали інструментальні показники візуалізації серця. Крім того, значний вплив також мали традиційні показники, такі як ЗХ, а також СТФ-1, лептин та β -М з додаткових індикаторів, які сприяють оцінці ризику розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень.

Оскільки, NT-proBNP вважається відомим маркером СН, не є дивним виявлені нами залежності з численними маркерами СН за результатами ЕхоКГ. З іншого боку, в нещодавньому дослідженні Gouda P. et al. (2024) не спостерігалось зв'язку між концентрацією NT-proBNP та ехокардіографічними параметрами діастолічної чи систолічної дисфункції, включаючи глобальне поздовжнє напруження, фракцію викиду ЛШ, індекс маси ЛШ, індекс об'єму ЛП, E/E' або систолічний тиск ПШ [183].

Welsh P. et al. (2022) продемонстрували, що рівні NT-proBNP ≥ 125 пг/мл часто зустрічаються у жінок без класичних серцево-судинних факторів ризику, а також у літніх людей [380]. Автори довели на 18 356 досліджених, що рівні цього показника суттєво відрізняються залежно від статі та віку, а саме у чоловіків медіана (97,5 центиля) концентрації NT-proBNP у віці < 30 років становила 21 (104) пг/мл, зростаючи до 38 (195) пг/мл у віці від 50 до 59 років і 281 (6792) пг/мл у віці ≥ 80 років. У жінок медіана NT-proBNP у віці < 30 років становила 51 (196) пг/мл, 66 (299) пг/мл у віці від 50 до 59 років і 240 (2704) пг/мл у віці ≥ 80 років. Окрім того, ЦД2 був обернено пов'язаний із ймовірністю підвищення NT-proBNP лише у жінок ($p=0,007$). Тому є сенс досліджувати окремо чоловіків та жінок при оцінці прогностичного значення NT-proBNP, однак в поточному дослідженні ми такого розводілу не проводили.

За даними Vergaro G. et al. (2021) NT-proBNP обернено корелював з ІМТ ($\beta = -0,174$ для 1 кг/м²; $p < 0,001$), а додавання NT-proBNP до клінічних моделей

покращило прогнозування ризику для всіх категорій ІМТ, за винятком пацієнтів з дуже вираженим ОЖ [375]. Однак, в нашому аналізі не спостерігалось впливу ІМТ на рівні цього показника. Найкращі межі NT-proBNP для 5-річного прогнозування смерті від усіх причин знижувалися при збільшенні ІМТ збільшувався (3785 нг/л, 2193 нг/л, 1554 нг/л, 1045 нг/л, 755 нг/л і 879 нг /л, для недостатньої ваги, нормальної ваги, надмірної ваги, а також легкого, середнього та вираженого ОЖ, відповідно) і були вищими у жінок, ніж у чоловіків. Дані результати додатково свідчать на користь оцінки груп залежно від статі. Попри це, пацієнти усіх груп не мали морбідного ОЖ що свідчить про потенційну діагностичну цінність цього маркера навіть в групах з ОЖ.

Відомо, що підвищення NT-ProBNP незалежно пов'язане зі смертністю від усіх причин і серцево-судинною смертністю. Але помітним є те, що за даними різних досліджень прогностична здатність біомаркера істотно не відрізнялася залежно від статусу глюкози [111]. Скоріше за все, саме з цієї причини ми не виявили впливу інсуліну в жодній групі пацієнтів на рівні цього показника. Хоча в науковій літературі зустрічаються і протилежні результати. Так, за даними Dey S., Bhattacharyya S., Sinharay M. (2024) кореляційний аналіз у хворих на ЦД2 показав значну позитивну кореляцію NT-proBNP з тривалістю діабету ($\rho+0,780$, $P<0,001$), глюкозою натще плазми ($\rho+0,524$, $P=0,003$) і HbA1c ($\rho+0,571$, $P=0,001$), але не було статистично значущої кореляції NT-proBNP зі значеннями ІМТ [130].

Привертають увагу нещодавно отримані результати Jacobsen M. H. B. et al. (2023), де автори продемонстрували, що у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією низький рівень NT-proBNP асоціюється з несприятливим профілем жирової тканини з високим ІМТ, центральним ОЖ, накопиченням вісцеральної жирової тканини і низьким адипонектином [207]. Отримані дані схожі з нашими результатами в групах пацієнтів з ЦД2 (АГ, ЦД2 та АГ, ОЖ, ЦД2). Однак, механізм впливу параметрів ліпідного профілю на рівні NT-proBNP лише в групах з ЦД2 залишається не до кінця визначеним.

Оцінка факторів, що впливали на рівні NGAL (табл. 7.2.4), у пацієнтів з АГ виявила зв'язок з широким спектром показників, переважна більшість яких належала до інструментальних маркерів.

Таблиця 7.2.4

Метаболічні та структурні маркери, які визначають вплив на циркуляцію NGAL

Група	Незалежні змінні	β^*	SE	p-значення
АГ	CysC	-0,586216	0,126975	0,00006
	VE/VA	-0,278057	0,113842	0,021
	КСР ЛШ, см	-0,254503	0,118012	0,030
	β 2-М	-0,359995	0,100617	0,001
	Креатинін, кмоль/л	0,423680	0,105898	0,001
	25(ОН)D	0,320627	0,108053	0,006
	ЛПс, см	-0,274394	0,100927	0,011
	Лептин	0,333434	0,106473	0,004
	СТF-1	-0,528205	0,125904	0,0002
	IVRT, мс	-0,297488	0,109260	0,011
	ДАТ	-0,267490	0,094889	0,008
	ПШ, см	-0,270678	0,120801	0,032
	ММЛШ, г	0,207632	0,100643	0,048
	ТМШП, см	-0,282375	0,117522	0,022
	$F = 7,437309, p = 0,000001$			
АГ+ОЖ	NT-proBNP	0,328481	0,128228	0,015
	ХС-ЛПВЩ	0,322859	0,120683	0,011
	СТF-1	-0,321885	0,123680	0,014
	ВТС ЛШ	-0,349589	0,133840	0,013
	$F = 4,380658, p = 0,000149$			

Продовження таблиці 7.2.4

АГ+ЦД2	СТФ-1	-0,533	0,116	0,00003
	ММЛШ, г	-0,356	0,106	0,002
	VA, см/с	0,299	0,121	0,018
	Лептин	0,237	0,099	0,021
	F = 6,751560, p = 0,000004			
АГ+ОЖ+ЦД2	ІММЛШ2, г/м2,7	-0,406	0,103	0,0004
	CST	0,362	0,104	0,001
	ТМШП, см	-0,357	0,115	0,004
	cardiotropin-1	0,343	0,108	0,003
	КДР ЛШ, см	0,408	0,106	0,0004
	ПП, см	-0,301	0,122	0,018
	Вік	0,307	0,110	0,008
	КСР ЛШ, см	-0,253	0,104	0,019
	ІММЛШ1, г/м2	-0,295	0,112	0,012
	F = 6,433411, p = 0,000004			

Примітки: *Коефіцієнти β представляє зміну рівня CST на кожен врахований фактор в стандартизованих одиницях.

Збільшення ДАТ сприяло збільшенню рівнів NGAL, що вказує на те, що АГ є тригером для активізації запальних процесів у нирках. Отримані результати також підкреслили складну взаємодію між додатковими кардіометаболічними та нирковими маркерами, такими як CysC, β 2-М, 25(OH)D, лептин, і СТФ-1. Ці маркери можуть відображати різні аспекти метаболічного та СС статусу, а також стан нирок, що вказує на їхню роль у комплексному оцінюванні пацієнтів з АГ. На відміну від цього, серед традиційних показників крові лише креатинін суттєво сприяв підвищенню рівнів NGAL. Останнє свідчить про те, що в контексті

ниркової функції креатинін залишається важливим індикатором, проте його роль може бути обмежена порівняно з інструментальними та додатковими маркерами.

Подібні асоціації були виявлені у групі пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2. Зокрема, зміни рівнів NGAL переважно зумовлювалися інструментальними маркерами, а також спостерігався вплив CST та CTF-1. Доведено, що рівні NGAL також мали зв'язок з віком пацієнтів, що підкреслює можливу роль вікових змін у функції нирок та метаболічних процесах. Водночас не було виявлено жодних традиційних біохімічних показників, які б мали достовірний вплив у цій моделі. Це свідчить про те, що в умовах АГ, ОЖ та ЦД2 інструментальні та новітні маркери, такі як NGAL, CST і CTF-1, можуть бути більш чутливими до змін в нирковій функції та метаболізмі, ніж традиційні біохімічні показники.

У пацієнтів з АГ та ОЖ збільшення рівнів NGAL було пов'язано зі збільшеними рівнями NT-proBNP та ХС-ЛПВЩ, а також зниженими рівнями CTF-1 та ВТС ЛШ. Ці результати можуть свідчити про те, що підвищення NGAL, як маркера ниркової дисфункції, супроводжується зростанням серцевого навантаження та стресу. Водночас, зниження CTF-1 та ВТС ЛШ може вказувати на компрометацію функції серця у відповідь на підвищений ризик ниркових ускладнень.

У пацієнтів з АГ та ЦД2 підвищення NGAL було обумовлено збільшенням лептину та VА та зниженням ММЛШ та CTF-1. Ці асоціації свідчать про те, що підвищення лептину у пацієнтів з ЦД2 може активувати запальні процеси, які негативно впливають на функцію нирок, що в свою чергу веде до підвищення NGAL. Зниження ММЛШ та CTF-1 вказує на можливе зменшення серцевої адаптації до метаболічного стресу, характерного для ЦД2, що також може сприяти прогресуванню ниркової недостатності.

Marakala V. (2022) продемонструвала у своєму системному огляді, що NGAL в сечі та сироватці є незалежним предиктором не лише ускладнень з боку нирок, але й захворювань СС системи та печінки [274]. NGAL як сечі, так і плазми може бути раннім діагностичним маркером гострого ураження нирок (що не рідко

спостерігається у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2) і прогностичним маркером для оцінки тяжкості та ускладнень на додаток до прогнозу виживання. Окрім того, на прогностичну значущість цього показника вік не впливає.

Відомо, що концентрація NGAL зростає при багатьох патологічних станах, оскільки NGAL експресується в різних тканинах, таких як нейтрофіли, епітеліальні клітини, гепатоцити, і навіть жирова тканина. Ця широкомасштабна експресія пояснює, чому на рівні NGAL у нашому аналізі впливають різні метаболічні та функціональні маркери, як-от показники ниркової функції, серцевої недостатності, лептину та запалення. Запальні цитокіни стимулюють синтез NGAL, зокрема в умовах хронічного запалення, характерного для ОЖ, ЦД2. Цікавим є те, що NGAL може виступати незалежним предиктором АГ, ОЖ, інсулінорезистентності. Однією з ключових ролей NGAL у патогенезі ОЖ є його зв'язок з гамма-рецепторами, активованими проліфераторами (PPAR- γ), які впливають на процеси адипогенезу та ліпогенезу. Це допомагає пояснити зв'язок між NGAL та порушеннями ліпідного обміну, а також підвищену його концентрацію при ОЖ та ЦД2. Крім того, NGAL корелює з активністю 12-ліпоксигенази і має протизапальні функції і у жировій тканині, пригнічуючи активність ядерного фактора κ B (NF κ B), який зазвичай підсилює місцеве запалення за участю ФНП-альфа. Інгібуючи NF κ B, NGAL знижує рівень IL-6 та білка моноцитарного хемоаттрактанту-1, тим самим запобігаючи локальній запальній реакції. Також NGAL пригнічує секрецію лептину й адипонектину, які відіграють роль у метаболічній регуляції. Тому виявлений в нашому дослідженні вплив лептину на рівні NGAL може бути насправді наслідком змін рівнів NGAL, а не причиною. З одного боку, надмірне накопичення NGAL може ускладнювати порушення глюкозного обміну, тоді як дефіцит NGAL має захисну дію. Зокрема, синтез NGAL активується в умовах гіперглікемії, що ще більше підсилює його роль як маркера метаболічних порушень [334]. Наше дослідження показало, що на рівні NGAL впливав ДАТ у пацієнтів з ізольованою АГ, а серед традиційних

біохімічних маркерів ліпідного та вуглеводного профілю лише рівні ЛПВЩ-холестерину у групі пацієнтів з АГ і ОЖ.

Таким чином, отримані результати підкреслюють складну взаємодію між метаболічними та гемодинамічними факторами в патогенезі кардіоренометаболічних захворювань, а саме АГ, ОЖ та ЦД2, а також вказують на важливість та необхідність моніторингу цих індикаторів для оцінки ризиків і адаптації терапевтичних стратегій у пацієнтів з АГ. Аналіз обстеження пацієнтів також показав, що традиційні біохімічні не завжди є достатніми для повноцінної оцінки ризиків і функції нирок та серця. Натомість інструментальні та новітні маркери, такі як NGAL, CST, CTF-1 та NT-proBNP, показали більшу чутливість до змін у функціональному стані серця, нирок і метаболічних змін.

Для пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 також важливо моніторувати лептин, адже попри звідсутність значущих підвищень у рівнях порівняно з іншими групами лептин у цієї категорії пацієнтів впливав на переважну більшість маркерів кардіоренометаболічного ризику і ризику ниркових ускладнень.

Окрім того, визначення рівнів CTF-1 та NT-proBNP у пацієнтів з ЦД2 (АГ+ЦД2 та АГ+ОЖ+ЦД2) може покращити прогнозування майбутніх КВР. Це пояснюється тим, що на порушення цих показників у пацієнтів з ЦД2 впливає велика кількість факторів. Кумулятивний вплив метаболічних, ниркових та кардіальних чинників на рівні CTF-1 та NT-proBNP є складним для точної оцінки, що підкреслює важливість їхнього ретельного моніторингу

Отже, традиційні маркери можуть бути доповнені інструментальними і метаболічними показниками для більш точного визначення ризиків і вибору оптимальної терапії.

7.3 Фактори кардіоренометаболічного ризику поєднаного перебігу АГ, ОЖ, ЦД2 проти АГ, ОЖ.

Для оцінки факторів ризику ЦД2 у пацієнтів з АГ та ОЖ використовували уніваріантний та мультіваріантний лінійний регресійний аналіз. Це дозволило

визначити потенційно значущі предиктори розвитку комбінації захворювань, а також оцінити їх внесок у моделювання ризику (табл. 7.3.1).

Таблиця 7.3.1

Результати уніваріантного та мультivarіантного лінійного регресійного аналізу факторів, що впливають на АГ+ОЖ та АГ+ОЖ+ЦД2

Показники	β	ВШ	ДІ	р-значення	AUC
Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=124,12$; $p < 0.0001$)					
IVRT	0,204	1,227	1,014- 1,484	0,035	0.994 (0.954- 1.000)
CTF-1	0,013	1,013	0,998-1,028	0,075	
Cys C	-0,030	0,970	0,925-1,017	0,212	
Лептин	-0,025	0,975	0,869-1,093	0,668	
NGAL	0,250	1,285	0,826-1,995	0,266	
NT-proBNP	0,014	1,015	0,999-1,030	0,067	0.994 (0.954- 1.000)
25(OH)D	-0,143	0,866	0,691-1,085	0,213	
VE/VA	-29,669	0,000	0,00-38,164	0,081	
Аорта	3,878	48,323	0,0001-3459,36	0,573	
β 2-М	-1,334	0,264	0,011-6,106	0,405	
Вік	0,234	1,26	0,956-1,667	0,099	
ВТС ЛШ	42,283	2,310	2,853- 187,036	0,044	
HbA1c	0,395	1,484	0,192-11,479	0,705	
ДАТ	-0,109	0,897	0,641-1,254	0,524	
ЗХ	0,506	1,659	0,4470 - 6,157	0,449	
ІМТ	0,652	1,919	0,640- 5,751	0,245	
Інсулін	-0,106	0,899	0,714-1,133	0,368	
Креатинін	-0,0001	0,999	0,918-1,089	0,997	
ПП	6,508	670,364	1,682-67162,673	0,033	

Продовження таблиці 7.3.1

Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=118.28$, $p < 0.0001$)					
IVRT	0,186	1,204	1,061-1,366	0,004	0.991 (0,948- 1,000)
CTF-1	0,0161	1,016	1,006-1,026	0,0014	
Cys C	-0,037	0,963	0,933-0,994	0,0226	
NGAL	0,286	1,331	1,001 1,770	0,049	
NTproBNP	0,016	1,016	1,004-1,028	0,0104	
25(OH)D	-0,101	0,904	0,819-0,996	0,0418	
VE/VA	-19,77	0	0,000- 0,024	0,0159	
Вік	0,203	1,226	1,021-1,471	0,0291	
ВТС ЛШ	33,002	215,012	880,756-5260,24	0,0136	
ПП	6,285	536,221	7,783- 36946,255	0,0036	

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал

Уніваріантний аналіз застосували для первинного скринінгу факторів, які могли б мати значущий вплив на ризик розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ та ОЖ. Такий підхід дозволяє розглядати кожен фактор окремо, незалежно від інших, але має обмеження, адже ігнорує потенційну мультиколінеарність — взаємозв'язки між факторами, що можуть призводити до перекосу результатів. В результаті аналізу виявлено, що лише інструментальні показники, такі як IVRT, ВТС ЛШ та ПП, були значущими ($p < 0.05$). Це може свідчити про структурні та функціональні зміни в серці, які можуть передувати метаболічним порушенням. Отримані дані також узгоджується з теорією, що зниження серцевої функції та стрес, що відображається на рівнях IVRT, може підсилювати ризик розвитку інсулінорезистентності та порушень метаболізму. На користь цього свідчать результати Zorpinі G. et al. (2020), які показали, що IVRT був значно подовжений у пацієнтів групи високого інсуліну пацієнтів з ЦД2, а у мультифакторному

регресійному аналізі доза інсуліну була позитивно та значно пов'язана з IVRT [404].

Для більш детальної оцінки взаємозв'язків між факторами був застосований мультिवаріантний аналіз, що дозволяє врахувати вплив усіх показників одночасно. У модель включили змінні, які попередньо не показали значущості в уніваріантному аналізі, але можуть бути можливими предикторами, зважаючи на вищенаведені результати (табл. 7.1.4, 6.7-6.10). В результаті цього аналізу встановлено, що на ризик розвитку АГ+ОЖ+ЦД2 мають значний вплив такі показники: вік, співвідношення VE/VA, а також кардіоренометаболичні маркери, такі як CTF-1, Cys C, NGAL, NT-proBNP, і рівень вітаміну 25(OH)D.

Відомо, що CTF-1 є одним із ключових регуляторів гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів, а також впливає на інтенсивність апоптозу та чутливість міокарда до ішемії та проліферацію та секрецію колагену. За даними дослідження українських чоловіків з АГ, концентрації CTF-1 були вищими за наявності гіпертрофії ЛШ ($p < 0,05$) [276], а у іншому вітчизняному дослідженні також серед жителів України з АГ спостерігалось підвищення концентрації маркера залежно від вираженості інсулінорезистентності. Імовірно, CTF-1 активує сигнальні шляхи, пов'язані з прозапальними процесами через активацію шляхів JAK/STAT та MAPK, що може сприяти розвитку IP, оскільки хронічне запалення перешкоджає ефективній дії інсуліну [30].

Наведені дані пояснюють появу в нашій моделі одночасно ехокардіографічних маркерів гіпертрофії та СН, а також підвищених рівнів CTF-1 при прогнозуванні ризику ЦД2. Протилежні результати, однак, були отримані за даними Pennica D et al (1995), а саме низькі рівні CTF-1 у плазмі були пов'язані зі зниженим ризиком як МС, так і ЦД2 в осіб із ОЖ [312]

Помітним є той факт, що рівні Cys C, NT-proBNP і 25(OH)D мали значущий вплив в якості предикторів ЦД2 тільки за наявності ОЖ, але не у пацієнтів з ізольованим перебігом ЦД2. Відповідно до отриманих вище результатів (табл. 7.1.4) у пацієнтів з ОЖ спостерігається підвищення рівнів Cys C, тоді як

приєднання ЦД2 супроводжується зниженням цих рівнів, що знайшло відображення у негативному коефіцієнті бета нашій моделі регресії. Cys C є біомаркером, що відображає ШКФ, і його рівень у крові часто підвищується при погіршенні ниркової функції. Так, за результатами González K. A. et al. (2022) підвищення рівня Cys C на 10% було пов'язане з підвищенням відносного ризику діабету на 13% на початку дослідження (11% і 9% до 4 і 8 років), а оцінка діагностичної значущості Cys C в якості предиктору діабетичної нефропатії за даними мета-аналізу двадцяти шести опублікованих досліджень продемонструвала сукупну чутливість 0,86 (95% ДІ: 0,82–0,90), специфічність 0,89 (95% ДІ: 0,85–0,92), позитивне співвідношення правдоподібності 7,59 (95% ДІ: 5,66–10,19), негативне співвідношення правдоподібності 0,16 (95% ДІ: 0,12–0,21), а діагностичне співвідношення шансів 48,03 (95% ДІ: 30,64–75,29), а ROC аналіз показав 0,94 (95% ДІ: 0,91–0,96) [182].

Проте, на ранніх стадіях діабетичної нефропатії (при невеликій тривалості ЦД2), коли ШКФ ще незначно змінена, може спостерігатися відносно низький рівень Cys C, а також для чоловіків також характерними є більш низькі рівні цього показника [126]. Крім того, високий рівень глюкози в крові при ЦД2 може впливати на експресію Cys C на клітинному рівні та метаболічно виснажувати клітини, що також сприяє його зниженню.

Cys C може підвищуватися при ОЖ через низку механізмів. По-перше, ОЖ асоціюється з хронічним запаленням, що може стимулювати вироблення Cys C як протеїназного інгібітора, по-друге, ОЖ підвищує ризик ниркових порушень через вплив метаболічного стресу на нирки, що призводить до збільшення рівня Cys C.

Підвищення рівнів NGAL вказує на потенційну активацію системи запалення, яка асоціюється з розвитком інсулінорезистентності. Дослідження Greco M. та ін. (2022) також підтвердили прогностичну роль NGAL у пацієнтів із ЦД2 [184]. Навіть за відсутності біохімічних ознак нефропатії, NGAL був суттєво підвищений у пацієнтів, що свідчить про його важливість як раннього маркера зниження ШКФ. Високий рівень NGAL виявлявся протягом всіх стадіях

прогресування діабетичної нефропатії не залежно від тривалості ЦД2, а ROC-аналіз підтвердив його високу ефективність у виявленні цього стану (AUC = 0,817). Крім того, кореляційний та регресійний аналізи показали сильний позитивний вплив віку пацієнта і тривалості ЦД2 на рівень NGAL ($p < 0,001$ для обох змінних), що підкреслює його важливу роль у відстеженні прогресування метаболічних порушень та ризику ускладнень, навіть без явних ознак пошкодження нирок.

NT-proBNP має складний зв'язок із розвитком ЦД2 у людей з ОЖ, впливаючи на метаболічний профіль та резистентність до інсуліну. NT-proBNP зазвичай виділяється серцем у відповідь на підвищене навантаження та розтягнення міокарда. Дослідження показують, що цей гормон підвищує чутливість до інсуліну, сприяє ліполізу та поліпшує контроль глюкози в крові. Таким чином, NT-proBNP зазвичай знижує ризик ЦД2, стимулюючи витрати енергії, зменшуючи жирові запаси та покращуючи метаболічну регуляцію, але разом з цим він також асоціюється зі збільшенням КВР та ризику ЦД2 ускладнень [90]. У дослідженні Malachias M. V. B. et al. (2020) серед 5509 пацієнтів з ЦД2 NT-proBNP був ефективним маркером для прогнозування смертності і серцево-судинних комплексних наслідків [268]. У людей з ОЖ часто спостерігаються нижчі рівні NT-proBNP, що може бути пов'язано з підвищеним об'ємом циркулюючої крові, гіпертрофією серцевого м'яза та підвищеним тиском. У дослідженні Parcha V. et al. (2021) рівні NT-proBNP були на 59,0% (95% ДІ, 39,5%–83,5%) нижчими серед осіб із ОЖ, а підвищення рівнів цього показника супроводжувалося підвищенням ризику несприятливих серцево-судинних подій як серед пацієнтів з ОЖ, так і без [307].

Низький рівень NT-proBNP у пацієнтів з АГ та ОЖ, ймовірно, обмежує його позитивний вплив на метаболізм, що сприяє розвитку інсулінорезистентності та підвищенню ризику ЦД2. За даними нашого дослідження ризик ЦД2 збільшувався з ростом рівнів NT-proBNP у пацієнтів з АГ та ОЖ, що, ймовірно,

пов'язано як з активацією компенсаторних механізмів захисту, так і з прогресуючим та ускладненим перебігом АГ, ОЖ.

Відомо, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з вищим ризиком розвитку ЦД2 в загальній популяції [197], тому очікуваним є вплив цього показника на ризик ЦД-2 у досліджуваних пацієнтів з АГ та ОЖ. Про зв'язок дефіциту і недостатності вітаміну D з прогресуванням ЦД2 свідчать також результати Jayedi A. et al. (2023), які виявили збільшений ризик смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності у пацієнтів з ЦД2 зі зниженими рівнями 25(OH)D [208], а за даними Dawson-Hughes B. et al. (2020) щоденне введення вітаміну D для підтримки рівня 25(OH)D у сироватці крові ≥ 100 нмоль/л сприяло зниженню ризику ЦД2 у дорослих із порушеннями вуглеводного обміну [124]. Отже, підтримання адекватного рівня вітаміну D у пацієнтів з АГ та ОЖ може бути ефективним підходом для профілактики розвитку ЦД2 та зниження ризику ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням.

Отримані нами дані дозволили сформулювати математичну модель для прогнозування ймовірності розвитку АГ+ОЖ+ЦД2 (7.1):

$$Y = \exp(-81,57 + 0,19X_1 + 0,02X_2 - 0,037X_3 + 0,286X_4 + 0,02X_5 - 0,101X_6 - 19,78X_7 + 0,203X_8 + 33,0X_9 + 6,28X_{10}) / (1 + \exp(-81,57 + 0,19X_1 + 0,02X_2 - 0,037X_3 + 0,286X_4 + 0,02X_5 - 0,101X_6 - 19,78X_7 + 0,203X_8 + 33,0X_9 + 6,28X_{10})), \quad (7.1)$$

де X_1 - X_{10} – IVRT, CTF-1, Cys C, NGAL, NTproBNP, 25(OH)-D, VE/VA, Вік, ВТС ЛШ та ПП, відповідно.

Представлені результати свідчать, що деякі показники, а саме IVRT і ВТС ЛШ, є значущими в обох типах аналізу, що підкреслює їхню важливість у прогнозуванні ризику розвитку поєданого перебігу АГ, ОЖ та ЦД2. Показник ВТС ЛШ також вказує на можливий зв'язок з гіпертрофією або ремоделюванням

серця при появі ЦД2. СТФ-1, NT-proBNP та NGAL є факторами ризику розвитку АГ+ОЖ+ЦД2, тоді як негативний коефіцієнт β Cys C свідчить, що збільшення Cys C, 25(OH)D та VE/VA сприяє зменшенню ймовірності виникнення АГ+ЦД2+ОЖ.

7.4 Фактори кардіоренометаболічного ризику у пацієнтів з АГ з ОЖ та АГ з ЦД2.

Уніваріантний лінійний аналіз, спрямований на оцінку факторів ризику розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ без ОЖ, не виявив статистично значущих предикторів. Однак, мультиваріантний лінійний регресійний аналіз показав вплив ряду показників на ризик розвитку ЦД2 серед таких пацієнтів (табл. 7.4.1). Важливо відзначити, що деякі фактори, зокрема СТФ-1, NGAL та IVRT, що були значущими у пацієнтів з АГ та ОЖ, продемонстрували аналогічний вплив і в пацієнтів з ізольованою АГ, що вказує на їхню незалежність від наявності ОЖ як чинника ризику.

Таблиця 7.4.1

Результати мультиваріантного лінійного регресійного аналізу факторів, що впливають на АГ+ ЦД2

Показники	β	ВШ	ДІ	р-значення	AUC
Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2=122,63$, $p < 0,0001$)					
СТФ-1	0,013	1,013	1,005-1,022	0,0013	AUC=0.992 (0,952-1,000)
НbA1c	1,029	2,79	1,04-7,53	0,041	
NGAL	0,415	1,52	1,04-2,21	0,031	
IVRT	0,176	1,19	1,02-1,39	0,027	
CST	6,248	516,94	3,89-6866,12	0,012	
ШКФ	-0,214	0,81	0,66-0,99	0,043	
ЛПс	6,059	428,36	3,02-60748,70	0,017	

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал

Значення ЛПС та зміни в ВТС ЛШ також демонструють взаємозв'язок з погіршенням метаболічного профілю та потенційним розвитком ЦД2, що може пояснюватись збільшенням навантаження на серцево-судинну систему через погано контрольовану АГ. Це в кінцевому підсумку призводить до ремоделювання ЛШ, особливо у пацієнтів з наявністю ОЖ.

Такі фактори, як рівень НbA1c та ШКФ, є загальноновизнаними маркерами, пов'язаними з ризиком ЦД2, що також пояснює їхню значущість у моделі. Підвищення НbA1c відображає погіршення контролю глюкози, а зниження ШКФ є показником ризику розвитку діабету через прогресуюче зниження ниркової функції.

Результати клінічних досліджень демонструють значення CST як потенційного маркера КВР [14]. Підвищення його рівня у нашому дослідженні може бути компенсаторною відповіддю організму для зменшення впливу стресу, особливо у випадку прогресування СС захворювань. Інші дослідження показали, що у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та ЦД2 спостерігалось зниження CST на тлі розвитку гіпертрофії міокарду ЛШ за даними ЕКГ та УЗД [42, 43]. Це різноманіття в результатах підкреслює необхідність додаткових досліджень для уточнення ролі CST в прогнозуванні ризику ЦД2.

Звертає увагу, що NT-proBNP, який був достовірно вищим у пацієнтів з ЦД2 порівняно з іншими групами, не ввійшов до нашої моделі, що не виключає його вплив на формування ЦД2, але може свідчити про те, що на тлі інших показників його значущість в якості предиктору є менш помітною.

Отримані дані дозволили сформувавши математичну модель для прогнозування ймовірності розвитку АГ+ ЦД2 (7.2):

$$Y = \exp(-51.46 + 0.04X_1 + 1.44X_2 + 1.43X_3 + 0.63X_4 + 12.13X_5 - 0.62X_6 + 15.93X_7) / (1 + \exp(-51.46 + 0.04X_1 + 1.44X_2 + 1.43X_3 + 0.63X_4 + 12.13X_5 - 0.62X_6 + 15.93X_7)), \quad (7.2)$$

де X1- X7 – CTF-1, HbA1c, NGAL, IVRT, CST, ШКФ, ЛПс, відповідно.

Уніваріантний лінійний аналіз, спрямований на оцінку факторів ризику розвитку ОЖ у пацієнтів з АГ виявив статистично значущий вплив лише CTF-1 ($\beta = 0,01$, ВШ 1,01 ДІ 1,005-1,013, $\chi^2=124,80$; $p < 0.0001$), що підкреслює ключовий вплив CTF-1 у розвиток порушень обміну речовин у пацієнтів з АГ, наслідком чого стає розвиток ОЖ, ЦД2 та їх комбінацій. Незважаючи на те, що CTF-1 значною мірою пов'язаний з ЦД2, він також експресується різними тканинами, такими як печінка, легені, нирки та скелетні м'язи, а зміни його рівня у плазмі пов'язані з іншими різними типами кардіоміопатій, включаючи ішемічну, що робить цей показник неспецифічним маркером можливих кардіоренометаболічних порушень, в тому числі АГ, ОЖ, ЦД2 [236].

Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз виявив ряд показників, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ОЖ серед пацієнтів з ізольованим перебігом АГ (табл. 6.13). Значущими факторами ризику стали CTF-1, NGAL, CST, ЛПс, та ШКФ, які також виявилися важливими у моделі розвитку ЦД2 серед пацієнтів з ізольованим перебігом АГ (табл. 7.4.2). Це дозволяє припустити, що при АГ дані показники можуть слугувати індикаторами прогресуючих метаболічних та функціональних змін та свідчити про межові компенсаторні можливості організму при корекції таких порушень. Така ситуація може сприяти як підвищенню маси тіла, так і розвитку ЦД2, імовірно, на тлі розвитку ІР при обох цих патологічних станах.

Показники NT-proBNP, Cys C, VE/VA та ВТС ЛШ, що також були включені в модель ризику розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ та ОЖ (табл. 7.3.1), імовірно, мають більшу специфічність для комбінації захворювань, що включає ОЖ. Це говорить про те, що дисбаланс цих біомаркерів є характерним для пацієнтів з ОЖ і підсилює порушення вуглеводного обміну, сприяючи в тому числі прогресуванню ЦД2.

Цікаво, що $\beta 2$ -М також був визначений як фактор ризику розвитку ОЖ у пацієнтів з АГ, що може бути пояснено його роллю у активації імунної системи та підвищеного окислювального стресу. Окрім того, цей показник є чутливими маркерами патології проксимальних каналців нирки [360], які є поширеними серед пацієнтів з ОЖ.

Таблиця 7.4.2

Результати мультиваріантного логістичного регресійного аналізу факторів, що впливають на АГ+ ОЖ

Показники	β	ВШ	ДІ	p-значення	AUC
Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз ($\chi^2=110,80$, $p < 0.0001$)					
СТФ-1	0,01	1,009	1,005-1,013	<0.0001	0,940 (0,952- 0,999)
NGAL	0,909	2,48	1,45-4,26	0,001	
CST	6,068	432,18	7,05-26494,81	0,0004	
ШКФ	-0,132	0,88	0,78-0,98	0,021	
ЛПс	6,064	430,24	5,91-31316,35	0,006	0,940 (0,952- 0,999)
NT-proBNP	-0,011	0,99	0,98-1,001	0,062	
Cys C	0,032	1,03	1,007-1,06	0,013	
VE/VA	11,223	7488,33	4,03-10390,32	0,025	
$\beta 2$ -М	1,199	3,32	0,887-12,41	0,075	
ВТС ЛШ	-27,759	0,00	0,00-0,15	0,035	

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал

На основі отриманих даних була сформована математична модель для прогнозування ймовірності ризику розвитку АГ+ ОЖ (7.3):

$$Y = \exp(-42.49 + 0.01X_1 + 0.91X_2 + 6.07X_3 - 0.13X_4 + 6.06X_5 - 0.01X_6 + 0.03X_7 + 11.22X_8 + 1.20X_9 - 27.76X_{10}) / (1 + \exp(-42.49 + 0.01X_1 + \dots)) \quad (7.3)$$

$$+0.91X_2+6.07X_3-0.13X_4+6.06X_5-0.01X_6+0.03X_7+11.22X_8+ \\ +1.20X_9-27.76X_{10}),$$

де X_1 - X_{10} – CTF-1, NGAL, CST, ШКФ, ЛПс, NT-proBNP, Cys C, VE/VA, β 2-М, ВТС ЛШ відповідно

Таким чином, результати проведеного аналізу, з врахуванням всім досліджувальних факторів кардіоренометаболічного ризику, свідчить про формування кардіоренометаболічного континуума у пацієнтів з різними фенотиповими проявами за наявності у таких хворих поєднаного перебігу АГ з ОЖ, АГ з ЦД2 та АГ, ОЖ та ЦД2, причому кожний із кластерів демонструє притаманні тільки для нього особливості, які є не тільки предиктивними, але і в подальшому можуть передбачати прогноз. Виходячи з цього, врахування всіх кардіоренометаболічних показників є передумовою для диференційованого призначення лікувально-профілактичних заходів задля попередження виникнення ускладнень.

Результати дослідження, подані в цьому розділі, висвітлено в наукових працях [18, 20, 145] й апробовано на науково-практичних конференціях [12].

РОЗДІЛ 8.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НА ПРОГНОЗ
КАРДІОРЕНОМЕТАБОЛІЧНИХ ФЕНОТИПІВ У ХВОРИХ НА АГ, ЦД2 ТА ОЖ

В якості антигіпертензивної терапії для досягнення цільових значень пацієнти: з ізольованим перебігом АГ та при коморбідному перебігу АГ та ОЖ отримували периндоприл 2-8 мг 1 р/добу, пацієнти з АГ та ЦД2 отримували двохкомпонентну терапію: периндоприл 8 мг у поєднанні з індапамідом 2,5 мг або периндоприл 8 мг разом з амлодипіном 5 мг, - пацієнти з АГ, ЦД2 та ОЖ отримували трьохкомпонентну терапію - периндоприл 8 мг, амлодипін 5-10 мг та індапамід 2,5 мг.

З метою нормалізації ваги в групах з наявним ОЖ (АГ та ОЖ або АГ, ЦД2 та ОЖ) був призначений ліраглутид у дозі 0,6 мг/добу з подальшою корекцією для досягнення цільового ІМТ.

Пацієнти з супутнім ЦД2 (АГ та ЦД2 або АГ, ЦД2 та ОЖ) додатково отримували дапагліфлазин 10 мг 1р/добу та ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1р/добу. Пацієнти усіх груп отримували статини у вигляді розувастатину 10-20 мг 1р/добу для профілактики СС ризиків та лікування гіперхолестеринемії. До включення у дослідження пацієнти отримували метформін як базовий цукрознижувальний засіб. Проте, у частини пацієнтів спостерігалися: шлунково-кишкова непереносимість (нудота, здуття, діарея — у 27 %), недостатній контроль глікемії (HbA1c >7,5 % — у 41 %), зниження швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м², що підвищувало ризик лактатацидозу. Тому враховуючи високий КВР пацієнтів, а також новітні рекомендації [120, 122, 224, 262], які передбачають можливість призначення іНЗКТГ-2 як альтернативи метформіну у пацієнтів з дуже високим та високим ризиком СС захворювань, СН або ХХН, було вирішено змінити тактику лікування, а саме замість метформіну призначити дапагліфлозин в добовій дозі 10 мг

У результаті річного динамічного спостереження пацієнтів з АГ, АГ та ЦД2, АГ та ОЖ застосуванням комплексної терапії, яка також включала препарати патогенетичної дії (дапагліфлозину, ліраглутиду, периндоприлу) встановлено достовірне покращення ключових клініко-біохімічних, метаболічних, ренальних і кардіогемодинамічних показників. Зокрема, у пацієнтів із АГ та ЦД2, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу, спостерігалось статистично значуще зниження HbA1c з $7,57 \pm 1,11$ % до $6,89 \pm 0,97$ % ($p < 0,01$), інсуліну — з $25,84 \pm 15,71$ до $20,12 \pm 12,3$ мМО/мл ($p < 0,05$), а також ІМТ — з $28,25 \pm 1,6$ до $27,3 \pm 1,5$ кг/м² ($p < 0,01$). Ліпідний профіль достовірно покращився: ЗХ знизився з $5,25 \pm 1,33$ до $4,78 \pm 1,10$ ммоль/л ($p < 0,05$), ТГ — з $1,78 \pm 0,95$ до $1,42 \pm 0,71$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС-ЛПНЩ — з $3,3 \pm 1,33$ до $2,1 \pm 0,65$ ммоль/л ($p < 0,01$), тоді як ХС-ЛПВЩ підвищився з $1,26 \pm 0,4$ до $1,38 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,05$). Нефропротекторна дія дапагліфлозину проявлялася зростанням ШКФ з $63,87 \pm 8,17$ до $69,41 \pm 7,5$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$), зниженням рівнів Cys C — з $137,48 \pm 48,6$ до $122,15 \pm 42,7$ нг/мл ($p < 0,05$), β 2-М — з $3,07 \pm 0,96$ до $2,46 \pm 0,82$ мг/мл ($p < 0,01$), NGAL — з $21,58 \pm 40$ до $16,84 \pm 33,0$ нг/мл ($p < 0,05$). Також виявлено зниження NT-proBNP з $539,47 \pm 160,10$ до $391,3 \pm 134,8$ нг/мл ($p < 0,01$), що свідчить про зменшення навантаження на міокард. За даними ехокардіографії, достовірно зменшилась ММЛШ з $253,4 \pm 49,65$ до $228,1 \pm 45,2$ г ($p < 0,01$), індекси ІММЛШ1 — з $161,11 \pm 14,54$ до $148,95 \pm 13,2$ г/м² ($p < 0,01$), ІММЛШ2 — з $61,99 \pm 8,23$ до $56,32 \pm 7,6$ г/м² ($p < 0,01$). ФВ ЛШ зростає з $49,98 \pm 3,37$ % до $53,5 \pm 3,1$ % ($p < 0,01$), VE/VA — з $0,82 \pm 0,15$ до $0,95 \pm 0,14$ ($p < 0,01$), що свідчить про зворотне ремоделювання серця.

Дослідження ефективності ліраглутиду у пацієнтів з АГ та супутнім ОЖ засвідчило подібну багатофакторну терапевтичну дію. ІМТ достовірно знизився з $34,25 \pm 2,85$ до $29,75 \pm 2,41$ кг/м² ($p < 0,001$), рівень лептину — з $27,68 \pm 14,46$ до $19,42 \pm 12,34$ нг/мл ($p < 0,001$), інсуліну — з $17,77 \pm 9,63$ до $13,03 \pm 8,18$ мМО/мл ($p < 0,01$), HbA1c — з $5,95 \pm 0,92$ до $5,49 \pm 0,74$ % ($p < 0,05$). ЗХ знизився з $5,43 \pm 1,6$ до $4,62 \pm 1,22$ ммоль/л ($p < 0,01$), ХС-ЛПНЩ — з $3,2 \pm 1,46$ до $2,41 \pm 1,27$ ммоль/л ($p < 0,01$), ТГ — з $1,87 \pm 0,7$ до $1,37 \pm 0,54$ ммоль/л ($p < 0,01$), ХС-ЛПВЩ — з $1,28 \pm 0,35$

до $1,45 \pm 0,32$ ммоль/л ($p < 0,05$). NT-proBNP зменшився з $456,88 \pm 152,59$ до $388,26 \pm 137,64$ нг/мл ($p < 0,05$), а СТФ-1 — з $1021,76 \pm 130,83$ до $887,42 \pm 121,46$ нг/мл ($p < 0,01$). Також на фоні лікування ліраглутидом маса міокарда ЛШ зменшилася з $250,19 \pm 40,28$ до $232,5 \pm 35,2$ г ($p < 0,05$), ІММЛШ1 — з $118,16 \pm 18,51$ до $109,78 \pm 16,32$ г/м² ($p < 0,05$), ІММЛШ2 — з $59,49 \pm 9,61$ до $55,64 \pm 8,74$ г/м² ($p < 0,05$), ФВ ЛШ зросла з $51,63 \pm 3,57$ % до $54,1 \pm 3,44$ % ($p < 0,05$), VE/VA — з $0,95 \pm 0,12$ до $1,04 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), що свідчить про покращення морфо-функціонального стану серця.

У групі пацієнтів з ізольованою АГ, які отримували периндоприл у дозі 2–8 мг/добу, також спостерігалася достовірна позитивна динаміка: САТ зменшився з $143,29 \pm 11,53$ до $129,76 \pm 9,84$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАТ — з $87,63 \pm 8,38$ до $81,15 \pm 7,90$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Показники ліпідного профілю покращилися: ЗХ — з $5,49 \pm 1,23$ до $4,98 \pm 1,01$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС-ЛПВЩ — з $1,20 \pm 0,38$ до $1,31 \pm 0,36$ ммоль/л ($p < 0,05$), ТГ — з $1,86 \pm 0,91$ до $1,49 \pm 0,78$ ммоль/л ($p < 0,01$), ХС-ЛПНЩ — з $3,51 \pm 1,19$ до $2,02 \pm 1,05$ ммоль/л ($p < 0,01$). Зниження СТФ-1 з $622,35 \pm 118,48$ до $571,80 \pm 112,90$ нг/мл ($p < 0,05$), NT-proBNP — з $441,89 \pm 133,21$ до $354,16 \pm 120,33$ нг/мл ($p < 0,01$), Cys C — з $138,03 \pm 44,06$ до $121,85 \pm 38,24$ нг/мл ($p < 0,01$), NGAL — з $14,61 \pm 2,55$ до $12,38 \pm 2,12$ нг/мл ($p < 0,01$) супроводжувалося покращенням ренальної функції: рівень креатиніну знизився з $86,37 \pm 13,52$ до $81,45 \pm 12,30$ мкмоль/л ($p < 0,05$), сечовини — з $5,74 \pm 1,9$ до $5,26 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,05$), ШКФ зросла з $74,77 \pm 12,54$ до $79,88 \pm 13,71$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,01$).

За даними ехокардіографії у цій групі виявлено зменшення розмірів ЛП — з $3,63 \pm 0,25$ до $3,38 \pm 0,24$ см ($p < 0,05$), ПП — з $3,83 \pm 0,24$ до $3,59 \pm 0,23$ см ($p < 0,05$), ПШ — з $1,73 \pm 0,08$ до $1,53 \pm 0,06$ см ($p < 0,05$), КСР ЛШ — з $3,32 \pm 0,44$ до $2,92 \pm 0,33$ см ($p < 0,05$), при збереженні ФВ ЛШ та VE/VA ($p > 0,05$), що свідчить про стабілізацію структурно-функціонального стану серця на тлі монотерапії.

Таким чином, отримані результати демонструють комплексну ефективність терапевтичного впливу препаратів різних механізмів дії (дапагліфлозину, ліраглутиду, периндоприлу) на КРМ та гемодинамічний статус у пацієнтів з АГ,

ЦД2 та/або ОЖ. Це обґрунтовує доцільність їх застосування у стратегіях індивідуалізованої патогенетично-орієнтованої фармакотерапії.

Для оцінки впливу проведеного лікування на досліджувані показники було виконано уніваріантний та мультиваріантний логістичний аналіз із розрахунком площі під кривою (AUC). В якості залежної змінної було обрано досягнення певного клінічного результату, а саме формування сприятливого кардіоренометаболического фенотипу/сприятливого перебігу у досліджуваних хворих. Ознаками формування такого фенотипу вважалася наявність наступного переліку ознак згідно рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA 2024): відсутність вираженого ОЖ (ІМТ < 30 кг/м²), рівень HbA1c ≤ 7,0% без ризику гіпоглікемії, АТ < 130/80 мм рт. ст., ХС-ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л, рШКФ > 60 мл/хв/1,73м², рівень креатиніну для чоловіків: <106 мкмоль/л та для жінок <88 мкмоль/л, а також: ІМТ < 30 кг/м², сироваткового вмісту ТГ <1,74 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ > 1,2 ммоль/л, CST < 2,45 нг/мл, СТФ-1 <1148,75 пг/мл, Cys C <142,7 нг/мл, лептину <26 нг/мл, NT-proBNP < 464 нг/мл; NGAL <19,18 нг/мл, β2-М <3,08 мг/мл; інсуліну <16,8 мкОд/мл, 25(ОН)D >39 нг/мл, сечовини <5,9 мкмоль/л, а також структурно-функціональні показники серця за допомогою Ехо-КГ, а саме – КДР ЛШ < 3,72 см, КСР ЛШ <3,72 см, ЛПс < 3,92 см, ПП < 3,92 см, ТМШП < 1,29 см, ТЗСЛШ < 1,32 см, ІММЛШ1 < 138,2 г/м², ІММЛШ2 < 61,2 г/м^{2,7}, ММЛШ < 269,4 г, ВТС ЛШ < 0,53, VE/VA > 0,86, ФВ ЛШ > 52,2%, IVRT < 102,6 мс, VE > 66,2 см/с, VA < 72,5 см/с. Модель вважалася статистично достовірною за умови значення p < 0,005.

Крім того, за допомогою мультиваріантного логістичного аналізу було ідентифіковано ключові фактори, що визначали зміни рівнів наступних біомаркерів: СТФ-1, CST, Cys C, NGAL, β2-М, лептину, а також NT-proBNP.

У групі пацієнтів з ізольованою АГ було встановлено значний вплив рівнів CST (β = -0,019214, p < 0,0001) та Cys C (β = -0,73112, p = 0,0346) на формування КРМФ за результатами уніваріантного логістичного аналізу. У

мультиваріантному логістичному аналізу негативна предиктивна роль залишилася значущою лише для CST ($\beta = -0,65221$, $p = 0,0407$), тоді як Cys C втратив свій статистично значущий вплив. Це може свідчити про те, що зміни рівня Cys C мають локальний характер і залежать від терапевтичного втручання. Водночас суттєву роль у формуванні КРМ ризику почав відігравати CTF-1 ($\beta = -0,018773$, $p < 0,0001$). Високі значення AUC ($>0,9$) для обох моделей підтверджують їхню високу точність у прогнозуванні (табл. 8.1).

Виявлені зміни CST свідчать про його потенційний захисний ефект, адже підвищення його рівнів може бути пов'язане з активацією компенсаторних механізмів задля зниження ризику несприятливого перебігу АГ. Це підтверджують отримані нами дані до початку лікування, а саме збільшення кількості та вираженості КРМ патологій між групами супроводжувалося статистично вищими рівнями CST. Такий ефект CST обумовлений його впливом на зменшення системного запалення, апоптозе кардіоміоцитів внаслідок окисного стресу, покращення судинної функції, нормалізацію метаболічного статусу – ключових патогенетичних механізмів терапії АГ [392]. Отримані нами результати дозволяють припустити, що компенсаторні зміни CTF-1 могли бути ключовими у формуванні зв'язків між кардіоренометаболічними маркерами, особливо Cys C, та фенотипом АГ.

Таблиця 8.1

Вплив лікування на формування сприятливого кардіоренометаболічного фенотипу в групі з ізольованим перебігом АГ

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
<i>Уніваріативний логістичний аналіз</i>					
CST	-0,0192	0,9810	0,9747 - 0,9873	<0,0001	0,972
Cys C	-0,7311	0,4814	0,2443 - 0,9485	0,0346	(0,939-
Лептин	-0,0033	0,9967	0,9740 - 1,0200	0,7786	0,990)

Продовження таблиці 8.1

NGAL	-0,0218	0,9785	0,9175 -1,0435	0,5074	0,972
NT-proBNP	-0,1162	0,8903	0,7278 -1,0892	0,2588	(0,939- 0,990)
β 2-M	-0,0026	0,9974	0,9913 - 1,0036	0,4115	
Інсулін	0,1809	1,1984	0,5436 - 2,6417	0,6537	
$\chi^2=167,25$; $p < 0,0001$					
<i>Мультиваріативний логістичний аналіз</i>					
CTF-1	-0,0188	0,9814	0,9752 - 0,9876	<0,0001	0,976
CST	-0,6522	0,5209	0,2789 - 0,9729	0,0407	(0,945- 0,992)
$\chi^2=161,75$; $p < 0,0001$					

Зокрема, у уніваріантному аналізі Cys C демонстрував значущий вплив, однак при врахуванні комплексних взаємозв'язків у мультиваріантному аналізі його предиктивна цінність була менш виразною, що на відміну від CTF-1, підтверджує його вторинну роль у формуванні сприятливого КРМФ.

Отримані дані свідчать про те, що покращення гемодинаміки та ремоделювання серця найбільше впливає на зміни рівнів CTF-1. Зважаючи на вплив цього показника на перебіг АГ (табл. 8.1), у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ моніторинг гемодинамічних показників може бути ефективним індикатором формування сприятливого кардіометаболічного фенотипу.

CST відомий як ключовий регулятор симпатичної активності, що відіграє важливу роль у модуляції артеріального тиску та функцій серця. Наші результати (табл. 8.2) свідчать, що збільшення рівнів CST у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ асоціювалося з покращенням діастолічної функції (зменшення VE/VA, $\beta = -22,86271$, $p = 0,0062$), зниженням гіпертрофії ЛШ ($\beta = -45,29483$, $p = 0,0156$) та зменшенням ІММЛШ1 ($\beta = -0,14383$, $p = 0,0126$).

Таблиця 8.2

Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів STF-1 та CST в групі з ізольованим перебігом АГ

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
STF-1					
VA	0,1430	1,1537	1,0218 - 1,3027	0,0210	0,830
Аорта	5,8314	340,8456	3,0072 - 38632,6942	0,0157	(0,695-
КСР ЛШ	-4,6399	0,0097	0,0005 - 0,1853	0,0021	0,922)
$\chi^2=18,65$; p =0,0003					
CST					
VE	0,4886	1,6300	1,1510 - 2,3083	0,0059	0,845
VE/VA	-22,8627	0,0000	0,0000 - 0,0015	0,0062	(0,713-
ІММЛШ1	-0,1438	0,8660	0,7735 - 0,9696	0,0126	0,933
ТЗСЛШ	-45,2948	0,0000	0,0000 - 0,0002	0,0156	
$\chi^2=20,58$; p =0,0010					

Такі структурно-функціональні зміни можуть свідчити про ефективність проведеного лікування, яке сприяло регресу ремоделювання серця. Водночас, підвищення рівня CST, ймовірно, є результатом інших, захисних, механізмів, спрямованих на корекцію хронічного запалення низької градації та зниження оксидативного стресу, що супроводжують АГ. CST має здатність змінювати поляризацію макрофагів у бік протизапального фенотипу, що робить його перспективним терапевтичним кандидатом для лікування широкого спектра запальних захворювань, зокрема й АГ [293]. Отримані нами дані засвідчують, що поліпшення структурних маркерів СС системи було результатом антигіпертензивної терапії. Однак, підвищення рівнів CST, ймовірно, діяло як компенсаторний механізм, що сприяв додатковій протизапальній та антиоксидантній дії. Це може бути пов'язано з тим, що стандартна терапія у даній

категорії пацієнтів не була спрямована на нормалізацію запальних та оксидативних процесів. Подальші дослідження необхідні для оцінки ролі CST як маркера або навіть мішені для лікування АГ, з урахуванням його впливу на системне запалення, оксидативний стрес і ремоделювання серця.

Логістичний аналіз, як уні- так і багатофакторний, виявив що CST, NT-proBNP та β 2-M є ключовими прогностичними факторами при оцінці поєданого перебігу АГ та ОЖ ($p < 0,05$ для усіх показників). На відміну від моделі для групи з ізольованим перебігом АГ, CST у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та ОЖ виявився позитивним прогностичним маркером ($\beta = 0,27583$, $p = 0,0250$ для багатофакторної моделі). Останнє може свідчити про необхідність підтримання високих рівнів цього індикатора для забезпечення компенсаторних механізмів у пацієнтів із такою коморбідною патологією. CST є ключовим регулятором, який підвищує чутливість до інсуліну, знижує артеріальний тиск і зменшує прояви ОЖ. У пацієнтів з АГ та ОЖ, для яких характерною є наявність інсулінорезистентності, CST відіграє важливу протективну роль. Його дія реалізується через блокування доступу Na^+ і Ca^{2+} із позаклітинного простору до цитозолу, що переважно опосередковано нікотиновою стимуляцією. Цей механізм створює негативний зворотний зв'язок, який блокує секрецію катехоламінів, знижуючи симпатичну активність. Окрім цього, CST має багатофакторний вплив на метаболічну регуляцію. Він здатний модулювати функцію жирових клітин через вплив на катехоламіни, знижувати рівень лептину, а також впливати на всмоктування поживних речовин у тонкій кишці. Зокрема, CST діє як конкурентний антагоніст рецепторів лептину, що призводить до зниження його активності, подальшого зниження гіперглікемії та потенційного покращення ІР [92]. Таким чином, підвищення рівнів CST у пацієнтів з АГ та ОЖ може вказувати на активацію компенсаторних механізмів для боротьби із супутніми метаболічними порушеннями, зокрема інсулінорезистентністю, гіпертонією та дисфункцією жирової тканини. Ці результати підтверджують

важливість CST як прогностичного маркера та потенційної терапевтичної мішені для пацієнтів із поєднаною кардіометаболічною патологією.

Іншим позитивним предиктором формування КРМФ у пацієнтів з АГ та ОЖ виявився β 2-М ($\beta = 0,52759$, $p = 0,0101$ для багатофакторної моделі) (табл. 8.3).

В нашому дослідженні збільшення β 2-М асоціювалося з формуванням сприятливого перебігу з боку кардіоренометаболічних показників, таких як показники вуглеводного та ліпідного профілю. Разом з цим, є помітним розвиток ниркової дисфункції на тлі ОЖ, що проявлялося у вищих рівнях β 2-М та Cys C в цій групі порівняно з іншими групами пацієнтів на початку лікування.

Відомо, що арГПП-1 мають здатність не лише нормалізувати кардіометаболічні порушення, але й знижувати ризик ниркової дисфункції. У нещодавньому дослідженні Pan HC та співавт. (2024) показано, що застосування арГПП-1 асоціюється зі зниженням ризиків смертності, серйозних серцево-судинних подій, а також серйозних ниркових ускладнень (МАКЕ) у пацієнтів з ЦД2 та гострим ураженням нирок [305]. Використовуючи глобальні дані з бази TriNetX, автори порівняли 7511 користувачів арГПП-1 з 158 349 пацієнтами, які не застосовували ці препарати, та продемонстрували, що середній період спостереження 2,3 роки у користувачів асоціювався зі зниженням ризику МАКЕ (aHR: 0,73). Усі наші пацієнти з АГ та ОЖ отримували терапію арГПП-1, яка на тлі нормалізації кардіометаболічних показників мала б асоціюватися зі зниженням рівнів β 2-М у відповідь на лікування.

Таблиця 8.3

Вплив лікування на формування сприятливого кардіоренометаболічного фенотипу в групі з АГ у поєднанні з ОЖ

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
Уніваріативний логістичний аналіз					
СТФ-1	0,0003	1,0003	0,9988 - 1,0019	0,6690	0,725 (0,660- 0,784)
CST	0,2629	1,3007	1,0149 - 1,6671	0,0378	

Продовження таблиці 8.3

Cys C	0,0080	1,0080	0,9985 - 1,0176	0,0979	0,725
Лептин	-0,0177	0,9824	0,9507 - 1,0152	0,2887	(0,660- 0,784)
NGAL	-0,0761	0,9267	0,8506 - 1,0097	0,0820	
NT-proBNP	-0,0031	0,9969	0,9942 - 0,9995	0,0209	
β 2-M	0,5539	1,7400	1,1486 - 2,6360	0,0090	
Інсулін	-0,0020	0,9980	0,9631 - 1,0342	0,9121	
$\chi^2=26,62$, $p=0,0008$					
Мультиваріативний логістичний аналіз					
CST	0,2758	1,3176	1,0352 - 1,6771	0,0250	0,705
NT-proBNP	-0,0030	0,9970	0,9944 - 0,9996	0,0260	(0,639- 0,766)
β 2-M	0,5276	1,6948	1,1337 - 2,5338	0,0101	
$\chi^2=22,91$; $p=0,0001$					

Проте отримані результати свідчать про можливий вплив додаткових механізмів. Зокрема, β 2-M є важливим компонентом молекул головного комплексу гістосумісності класу I, тому підвищення його рівнів може бути маркером активації імунної системи, що включає стабілізацію балансу між про- та протизапальними процесами [378].

Підвищення концентрації NT-proBNP виявляє негативне прогностичне значення з огляду на формування сприятливого кардіометаболічного профілю у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ ($\beta = -0,0030036$, $p = 0,0260$ для багатфакторної моделі). Дані нашого дослідження підтверджують висновки літератури про асоціацію підвищеного NT-proBNP із несприятливими наслідками.

Відомо, що збільшення рівнів NT-proBNP супроводжується підвищеним ризиком серцево-судинної смертності порівняно з низькими рівнями цього біомаркера [125]. ОЖ, як коморбідний стан, сприяє прогресуванню СН зі збереженою фракцією викиду через недостатню фізичну активність, збільшення

об'єму крові, зниження скорочувальної здатності правого шлуночка, а також підвищення жорсткості міокарда. Ці патофізіологічні зміни призводять до збільшення секреції натрійуретичного пептиду (НП) у кровотік. Водночас у пацієнтів із ОЖ рівень НП може не повною мірою відображати тяжкість серцевої дисфункції через підвищену деградацію НП у ліпідній тканині та обмеження розтягування міокарда внаслідок екстракардіального накопичення жиру. У дослідженні TOPCAT вищі рівні NT-proBNP були асоційовані з гіршим прогнозом, однак найбільша користь від лікування спостерігалася серед пацієнтів із найнижчим ризиком (<682 нг/л), де переважали фібротичні зміни [359]. У дослідженні PARALLAX за участю 2572 пацієнтів з СН зі збереженою ФВ лікування сакубітрилом/валсартаном не вплинуло на рівні NT-proBNP або на фізичну здатність, оцінювану тестом 6-хвилинної ходьби [319]. В іншому дослідженні було показано, що застосування сакубітрилу/валсартану призводить до помірного та хронічного підвищення BNP, одночасно знижуючи рівні NT-proBNP [346].

Нещодавні дані свідчать, що арГПП-1 покращують фізичну здатність, вимірювану дистанцією 6-хвилинної ходьби, та сприяють зниженню маси тіла, хоча істотного впливу на рівень NT-proBNP не виявлено [328].

Результати мультиваріативного логістичного аналізу в групі пацієнтів з АГ та ОЖ продемонстрували, що основними детермінантами підвищення рівня катестатину були ТМШП ($\beta = 10,22862$, $p = 0,0332$) та ЗХ ($\beta = 0,79198$, $p = 0,0073$), що вказує на зв'язок із гіпертрофією міокарда та порушенням ліпідного обміну (табл. 8.4). Рівні NGAL асоціювалися з негативним впливом ЗХ ($\beta = -2,53935$, $p = 0,0062$), ІММЛШ ($\beta = -0,18060$, $p = 0,0026$). Позитивними предикторами NGAL в нашому дослідженні виявилися рівні ХС-ЛПНЩ ($\beta = 2,22313$, $p = 0,0135$) та ТГ ($\beta = 2,74943$, $p = 0,0038$).

За даними Karampatsou SI et al. (2022) NGAL пов'язаний з надмірною вагою або ОЖ і змінюються відповідно до змін ІМТ. Концентрації NGAL позитивно корелювали з HbA1C ($b = 0,326$, $p < 0,05$), відношенням окружності талії до стегон

($b = 0,439$, $p < 0,05$) та HOMA-IR ($b = 0,401$, $p < 0,05$), тоді як ІМТ ($b = 0,264$, $p < 0,05$), маси жиру ($b = 1,207$, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ ($b = 0,359$, $p < 0,05$) і окружність талії ($b = 0,263$, $p < 0,05$) були найкращими позитивними предикторами NGAL [222]. Однак, не було виявлено асоціацій з антропометричними параметрами чи показниками глікемічного профілю. Вагомими негативними предикторами рівнів NT-proBNP були розмір аорти ($\beta = -21,89998$, $p = 0,0185$) та ВТС ЛШ ($\beta = -63,98975$, $p = 0,0373$). Прогностичну цінність, однак менш виражену, також мали VA ($\beta = 0,57899$, $p = 0,0306$), маса тіла ($\beta = 0,18044$, $p = 0,0205$). Ці результати підтверджують, в першу чергу, важливість структурно-функціональних змін серця та центрального кровообігу для визначення ризику СН (AUC = 0,939). Рівні β 2-М при комбінованому перебігу АГ та ОЖ мали значущий зв'язок із VE ($\beta = -0,17632$, $p = 0,0112$), ІММЛШ ($\beta = -0,21923$, $p = 0,0105$), ЛПс ($\beta = 3,10803$, $p = 0,0181$) та рівнем сечовини ($\beta = -0,96600$, $p = 0,0445$). Це вказує на важливу роль обміну речовин та ремоделювання серцевого м'яза в розвитку патологічних ниркових процесів (AUC = 0,907). Таким чином, визначення специфічних біомаркерів і параметрів серцево-судинного ремоделювання може допомогти в оцінці прогресування комбінованого перебігу АГ та ОЖ і адаптувати терапевтичні стратегії.

Таблиця 8.4

Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CST, NGAL, NT-proBNP та β 2-М в групі з з АГ у поєднанні з ОЖ

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
CST					
ТМШП	10,2286	27684,22	2,2619 - 338837089,4460	0,0332	0,780 (0,645-
ЗХ	0,7919	2,2078	1,2381 - 3,9369	0,0073	0,882
$\chi^2 = 17,44$; $p = 0,0037$					

Продовження таблиці 8.4

NGAL					
ЗХ	-2,5394	0,0789	0,0128 - 0,4865	0,0062	0,864
ІММЛШ2	-0,1806	0,8348	0,7424 - 0,9387	0,0026	(0,741-
ХС-ЛПНШ	2,2231	9,2362	1,5828 - 53,8958	0,0135	0,942)
ТГ	2,7494	15,6337	2,4317 - 100,5108	0,0038	
$\chi^2=27,26$; $p=0,0001$					
NT-proBNP					
VA	0,57899	1,7842	1,0558 - 3,0153	0,0306	0,939
Аорта	-21,89998	0,0000	0,0000 - 0,0252	0,0185	(0,838-
Вага	0,18044	1,1977	1,0282 - 1,3952	0,0205	0,986)
ВТС ЛШ	-63,98975	0,0000	0,0000 - 0,0230	0,0373	
$\chi^2=23,62$; $p=0,0085$					
β 2-М					
VE	-0,17632	0,8384	0,7316 - 0,9607	0,0112	0,907
ІММЛШ2	-0,21923	0,8031	0,6790 - 0,9499	0,0105	(0,795-
ЛПс	3,10803	22,3769	1,7015 - 294,2890	0,0181	0,969)
Сечовина	-0,96600	0,3806	0,1483 - 0,9767	0,0445	
$\chi^2=22,25$; $p=0,0002$					

ОЖ асоціюється зі збільшенням ІММЛШ навіть без підвищеного АТ. У пацієнтів з АГ та ОЖ гіпертрофія ЛШ прогресує швидше через комбінацію гемодинамічного навантаження (високий АТ) та метаболічних факторів. Це частково пояснює вплив ТМШП, ВТС ЛШ, ІММЛШ2, ЛПс, VA та VE на рівні CST, NGAL, NT-proBNP та β 2-М в групі з АГ у поєднанні з ОЖ [278]. Гіпертрофія міокарда супроводжується оксидативним стресом і активацією симпатичної нервової системи, що стимулює секрецію CST та NT-proBNP як

компенсаторних факторів для зменшення вазоконстрикції, протидії запаленню та обмеження гіпертензивного навантаження. Водночас ниркові порушення є поширеною патологією у людей з ОЖ, особливо на тлі АГ. Зв'язок β 2-М як індикатора ниркової дисфункції із рівнем сечовини може бути ранньою ознакою порушення функції нирок у таких пацієнтів [228]. Дисліпідемія, зокрема ТГ, ХС-ЛПНЩ та ЗХ, сприяє прогресуванню проатерогенних змін у судинах та розвитку ендотеліальної дисфункції. Ці зміни можуть пояснювати зв'язок підвищення CST як адаптаційного механізму у відповідь на судинні порушення, а також зростання рівня NGAL як маркера запалення і ниркової дисфункції в умовах судинного ураження [297].

Розбіжності між прогностичними моделями пацієнтів з ізольованим перебігом АГ та пацієнтів з АГ у поєднанні з ОЖ, можуть бути зумовлені відмінностями у механізмах патогенезу цих станів, а саме наявністю у пацієнтів з ОЖ резистентності до інсуліну, змінені рівні адипокінів, більш виражені порушення в ліпідному профілі. Так, більш виражена резистентність до інсуліну у цієї категорії пацієнтів впливає на функціонування судин, а також сприяє прогресуванню АГ через активацію симпатичної нервової системи. Підвищені рівні лептину, резистину та зниження адипонектину в пацієнтів із ОЖ створюють додатковий проатерогенний та прозапальний фон. Гіпертригліцеридемія та зростання ХС-ЛПНЩ є більш характерними для пацієнтів з АГ та ОЖ, що підсилює СС ризик [158, 338].

Результати логістичного аналізу виявили, що до ключових предикторів формування КРМФ у пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД2 належать STF-1, Cys C, лептин, NGAL та інсулін. Ці показники продемонстрували високу прогностичну здатність як при уніваріантному (AUC = 0,759), так і при багатофакторному аналізі (AUC = 0,759) (табл. 8.5).

Таблиця 8.5

Вплив лікування на формування сприятливого кардіоренометаболічного фенотипу в групі з АГ у поєднанні з ЦД2

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
Уніваріативний логістичний аналіз					
СТФ-1	0,0026	1,0026	1,0009 - 1,0044	0,0036	0,759 (0,696- 0,815)
Cys C	0,0110	1,0111	1,0019 - 1,0205	0,0186	
Лептин	-0,0364	0,9642	0,9315 - 0,9980	0,0382	
NGAL	0,0684	1,0708	1,0006 - 1,1460	0,0481	
Інсулін	-0,0565	0,9450	0,9003 - 0,9920	0,0223	
CST	-0,2964	0,7435	0,5480 to 1,0088	0,0570	
β 2-M	-0,1141	0,8921	0,5816 to 1,3685	0,6010	
$\chi^2=32,94$; p <0,0001					
Мультиваріативний логістичний аналіз					
СТФ-1	0,0026	1,0026	1,0009 - 1,0044	0,0035	0,759 (0,696- 0,815)
Cys C	0,0113	1,0114	1,0022 - 1,0207	0,0148	
Лептин	-0,0364	0,9643	0,9315 - 0,9982	0,0390	
NGAL	0,0685	1,0709	1,0005 - 1,1462	0,0483	
Інсулін	-0,0541	0,9473	0,9035 - 0,9933	0,0253	
$\chi^2=32,66.75$; p < 0,0001					

Особливу увагу привертає включення до моделі прогнозування таких маркерів, як інсулін і лептин. Інсулін є традиційним показником для оцінки перебігу ЦД2, тоді як лептин частіше змінюється при ОЖ. У контексті прогнозування КРМФ це може бути пояснено більш вираженою інсулінорезистентністю та системним запаленням, характерними для пацієнтів із коморбідним перебігом АГ і ЦД2. Зменшення рівнів інсуліну та лептину в нашій моделі асоціюється з формуванням сприятливого КРМФ.

Тобто зниження гіперінсулінемії, покращення чутливості до інсуліну та зменшення системного запалення у даної категорії пацієнтів є індикатором ефективного лікування. STF-1 асоціюється із запальними процесами та розвитком гіпертрофії серця. Його роль як предиктора може свідчити про наявність ремоделювання міокарда. Cys C і NGAL є біомаркерами, що відображають зниження ниркової функції та активацію запалення. Їхня присутність у моделі серед пацієнтів із коморбідною патологією АГ та ЦД2, свідчить про їхню важливість у прогнозуванні ризику ускладнень. На відміну від моделі прогнозування для пацієнтів з ізольованою АГ, STF-1, Cys C та NGAL виступають позитивними предикторами формування сприятливого КРМФ у пацієнтів із коморбідною патологією. Ймовірно, зниження їх рівнів у цій групі свідчить про виснаження компенсаторних механізмів організму. Водночас, отримані позитивні зв'язки можуть відображати активацію адаптивних механізмів на тлі лікування, спрямованого на покращення стану пацієнтів.

Таким чином, результати нашого дослідження дозволяють припустити, що STF-1 може відігравати важливу роль у формуванні КРМФ, враховуючи його суперечливий вплив на чутливість до інсуліну, метаболічний баланс і серцеву функцію.

Рівень Cys C асоціюється зі збільшенням ІЛ-6 і зниженням антиоксидантного ферменту, а саме супероксиддисмутази, що сприяє формуванню серцево-судинних ризиків і може також бути поясненням внеску цього показника у моделі наших пацієнтів з АГ та ЦД2 [54].

У нашому дослідженні значущими позитивними предикторами рівнів STF-1 виявилися ВТС ЛШ ($\beta = 20,89439$, $p = 0,0490$) та ЛПс ($\beta = 3,10887$, $p = 0,0124$), тоді як негативний вплив мали КДР ЛШ ($\beta = -4,03815$, $p = 0,0085$) та ПШ ($\beta = -4,71888$, $p = 0,0423$). Вага ($\beta = -0,10512$, $p = 0,0434$) також мала вплив на рівні STF-1, проте цей ефект був найменш вираженим, (табл. 8.6).

Тривалий вплив несприятливих чинників сприяє участі CTF-1 у ініціації патологічних процесів, таких як утворення рубцевої тканини, ремоделювання міокарда, гіпертрофія кардіоміоцитів, що зрештою призводить до дисфункції міокарда та СН.

У нашому дослідженні пацієнтам із АГ та ЦД2 було призначено комплексну терапію, яка включала корекцію способу життя та застосування дапагліфлозину. Зважаючи на вищенаведені дані, це може пояснювати індивідуальні зміни рівнів CTF-1, що відображають як вплив терапії, так і реакцію організму на корекцію метаболічних та гемодинамічних порушень.

Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CST у пацієнтів з АГ та ЦД2 (табл. 8.6) виявив, що найбільш вагомими негативними предикторами були VE/VA ($\beta = -135,43264$, $p = 0,0077$), ТМШП ($\beta = -73,12256$, $p = 0,0057$), КДР ЛШ ($\beta = -8,63003$, $p = 0,0048$) та ІМТ ($\beta = -2,05167$, $p = 0,0062$), а найбільший внесок в якості позитивного предиктору мали ПШ ($\beta = 11,98700$, $p = 0,0445$) та ХС ЛПНЩ ($\beta = 1,47698$, $p = 0,0137$). Окрім структурних ряду показників серця в моделі було продемонстровано також вплив ШКФ ($\beta = 0,42101$, $p = 0,0268$), сечовини ($\beta = -0,98540$, $p = 0,0385$) та віку ($\beta = -0,20180$, $p = 0,0391$), але їх вплив був менш виражений. Отримані результати вказують, що рівень CST значною мірою залежить від структурно-функціональних змін серця, однак моніторингу потребують також і метаболічні показники (ІМТ, ХС-ЛПНЩ), і стан нирок (ШКФ). Зменшення серцевого навантаження, покращення структурних показників серця, зменшення ваги та покращення ниркової функції сприяє збільшенню рівнів CST у пацієнтів з АГ та ЦД2, тоді як покращення ліпідного профілю (за даними ХС-ЛПНЩ) та зменшення ПШ супроводжується, навпаки, зниженням CST. Підвищення CST можна пояснити нормалізацією його рівнів, так як у пацієнтів з ЦД2 зазвичай рівень CST є зниженим і використовується в якості діагностичного маркера розвитку ЦД2 [293].

Таблиця 8.6

Мультиваріативний логістичний аналіз предикторів рівнів CTF-1, CST та β 2-M в групі з з АГ у поєднанні з ЦД2

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
CTF-1					
Вага	-0,1051	0,9002	0,8129 - 0,9969	0,0434	0,836 (0,713- 0,920)
ВТС ЛШ	20,89439	1,1909	1,0954 - 1,2918	0,0490	
КДР ЛШ	-4,0381	0,0176	0,0009 - 0,3564	0,0085	
ЛПс	3,1088	22,3958	1,957 - 256,328	0,0124	
ПШ	-4,7188	0,0089	0,0001 - 0,8484	0,0423	
$\chi^2=17,43$; p =0,0077					
CST					
ШКФ	0,4210	1,5235	1,0496 - 2,2114	0,0268	0,845 (0,713- 0,933)
VE	1,8144	6,1375	1,618 - 23,2782	0,0076	
VE/VA	-135,4326	0,0000	0,0000 - 0,0000	0,0077	
VA	-1,7464	0,1744	0,0471 - 0,6456	0,0089	
Вік	-0,2018	0,8173	0,6747 - 0,9899	0,0391	
ІМТ	-2,0516	0,1285	0,0296 - 0,5588	0,0062	
ІММЛШ2	-0,4219	0,6558	0,4682 - 0,9186	0,0141	
Сечовина	-0,9854	0,3733	0,1468 - 0,9491	0,0385	
ММЛШ	0,0667	1,0690	1,0096 - 1,1320	0,0223	
ПШ	11,9870	16,1003	1,345 - 19,209	0,0445	
ТМШП	-73,1226	0,0000	0,0000 - 0,0000	0,0057	
КДР ЛШ	-8,6300	0,0002	0,0000 - 0,0721	0,0048	
ХС-ЛПНЦ	1,4769	4,3797	1,354 - 14,166	0,0137	
$\chi^2=20.58$; p =0,0010					
Cys C					
ММЛШ	-0,0207	0,9796	0,9595 - 1,0000	0,0497	0,849 (0,730- 0,930)
VE	-0,4255	0,6534	0,4614 - 0,9254	0,0165	
VE/VA	33,8628	5,0901	63,005 -407,024	0,0082	
VA	0,4409	1,5541	1,1269 - 2,1431	0,0072	
ХС-ЛПВЦ	-2,8824	0,0560	0,0040 - 0,7895	0,0328	
$\chi^2=23,92$; p =0,0024					

Продовження таблиці 8.6

Лептин					
ММЛШ	0,02263	1,0229	1,0011 - 1,0451	0,0390	0,852 (0,733- 0,932)
VE	0,34748	1,4155	1,0549 - 1,8993	0,0205	
VE/VA	-24,3356	0,0000	0,0000 - 0,0360	0,0232	
VA	-0,2847	0,7522	0,5818 - 0,9726	0,0299	
CAT	0,0833	1,0869	1,0145 - 1,1644	0,0178	
Креатинін	0,0759	1,0788	1,0110 - 1,1512	0,0221	
ТМШП	13,6066	8,1103	1,562 -421,009	0,0427	
ХС-ЛПНЦ	-0,5953	0,5514	0,3078 - 0,9880	0,0454	
HbA1c	0,6241	1,8665	1,0349 - 3,3665	0,0381	
$\chi^2 = 23,24$; $p = 0,0099$					

Подібні до наших, результати продемонстровано, а саме серед 109 нелікованих пацієнтів з АГ без додаткової системної або ішемічної хвороби серця вік, ХС-ЛПНЦ позитивно корелювали з CST плазми, тоді як тригліцериди і маса лівого шлуночка негативно корелювали з CST плазми [160]. Механізм виявлених у нашій моделі змін ПШ та ХС-ЛПНЦ потребує подальшого дослідження, не слід також виключати вплив статинотерапії на отримані результати. Відомо, що добавки CST підвищують чутливість до інсуліну, особливо на тлі ЦД2, та зменшують запальну реакцію [177]. За даними Vandyopadhyay G. et al. (2022) CST безпосередньо сприяє глікогенному шляху та знижує рівень глюкози в плазмі в інсулінорезистентних мишей шляхом зменшення виробництва глюкози з G6P, збільшення синтезу глікогену з G6P через утворення UDPG та зменшення глікогенолізу [73]. Але в нашій моделі при мультиваріантному аналізі ми не виявили асоціацій з рівнями інсуліну в ході лікування.

За результатами багатфакторного логістичного аналізу VE/VA ($\beta = 33,86276$, $p = 0,0082$) також виявився найбільшим предиктором рівнів Cys C, виражений негативний вплив мав рівень ХС ЛПВЩ ($\beta = -2,88241$, $p = 0,0328$). За даними Sarkota S. et al. (2021) концентрація Cys C у сироватці збільшується з прогресуванням нефропатії та тривалістю ЦД2 у непальських пацієнтів із ЦД2, що свідчить про те, що Cys C є потенційним маркером порушення функції нирок у цієї категорії пацієнтів [343]. Cys C мав значну позитивну кореляцію з віком ($r = 0,323$, $p = 0,022$), тривалістю ЦД2 ($r = 0,326$, $p = 0,021$). Відповідно до інших даних, сироватковий рівень Cys C покращує стратифікацію ризику смертності та судинних наслідків серед пацієнтів із переддіабетом або ЦД2 [385].

Найвищий квантиль Cys C мав підвищений ризик усіх причин (коефіцієнт ризику [HR], 2,02; 95% СІ 1,86–2,19), серцево-судинних захворювань (HR, 2,29; 95% ДІ 1,97–2,67), раку (HR, 1,86; 95% ДІ 1,65–2,10) і смертність від інших причин (HR, 2,24; 95% ДІ 1,90–2,64), ІМ (HR, 1,40; 95% ДІ 1,26–1,55), інсульту (HR, 1,88; 95% ДІ, 1,57–2,26), ESRD (HR, 7,33; 95% ДІ, 5,02–10,71), DR (HR, 1,17; 95% ДІ 1,03–1,32), порівняно з нижчим квантилем. Додавання Cys C покращило C-статистику для смертності від усіх причин (0,699–0,724), серцево-судинної (0,762–0,789), ракової (0,661–0,674) та смертності від інших причин (0,675–0,715), ІМ (0,748–0,750), інсульту (0,712–0,718). Покращення кардіофункціональних показників та ліпідного профілю, які асоціюються зі зниженням рівнів Cys C у нашому дослідженні, відповідають результатам інших авторів, які демонструють, що зниження рівнів Cys C асоціюється зі зменшенням кардіоваскулярних ризиків. Це підкреслює важливість Cys C як маркера, що відображає не лише стан ниркової функції, але й загальний рівень кардіоваскулярного здоров'я. Наші результати підтримують концепцію, що ефективна корекція кардіометаболічних факторів сприяє зниженню Cys C і, як наслідок, зменшенню ризику серцево-судинних ускладнень.

Найсильнішим позитивним предиктором рівнів лептину в нашій моделі пацієнтів з АГ та ЦД2 була ТМШП ($\beta = 13,60662$, $p = 0,0427$), тоді як VE/VA ($\beta = -24,33564$, $p = 0,0232$) мало найбільш виражений негативний вплив. Відомо, що

стійкість до лептину у пацієнтів із ОЖ або ЦД2 негативно впливає на серцеву реакцію на стрес, сприяючи ремоделюванню серця через порушення метаболізму, збільшення фіброзу, судинну дисфункцію та посилення запалення. Це, у свою чергу, призводить до погіршення функції серця [322]. Крім структурних показників, у моделі значущими виявилися ХС-ЛПНЩ ($\beta = -0,59528$, $p = 0,0454$), HbA1c ($\beta = 0,62409$, $p = 0,0381$), креатинін ($\beta = 0,075867$, $p = 0,0221$) та САТ ($\beta = 0,083291$, $p = 0,0178$). Зростання лептину асоціювалося з гіпертрофією серця, погіршенням ліпідного профілю, зниженням функції нирок та недостатнім контролем АТ. Вплив ХС-ЛПНЩ узгоджується з даними про його антиліпогенний ефект [386]. Лептин лише слабо стимулює експресію рецепторів ЛПНЩ через JAK-STAT, але головним чином інгібує їх експресію через гальмування SREBP2. Взаємодія з рецептором інсуліну може призводити до функціональної неактивності рецептора ЛПНЩ у присутності лептину. Лептин також посилює ліполіз у білих адипоцитах через гормоночутливу ліпазу та NO-синтазу, сприяє розпаду тригліцеридів у скелетних м'язах, окисленню жирних кислот у м'язах і печінці, а також кетогенезу в печінці. Він зменшує розмір депо жирової тканини, знижує вміст ліпідів у м'язах і печінці, пригнічує стимульований інсуліном ліпогенез у білих адипоцитах, але підсилює інгібування синтезу ХС-ЛПДНЩ у печінці. Таким чином, лептин зменшує накопичення ліпідів у різних тканинах [386]. Медикаменти по-різному впливають на рівень лептину: анагліптин, метформін і міглітол знижують його концентрацію, тоді як аналоги лептину тривалої дії та ексендин-4 відновлюють чутливість до нього [161]. Хоча деякі сенсibilізатори лептину застосовуються для лікування ЦД2, даних про вплив дапагліфлозину, який використовували у нашому дослідженні, поки немає [300].

Результати уніваріативного аналізу ($AUC = 0,716$) показують, що Cys C, лептин та $\beta 2$ -М мають статистично значущий вплив ($p < 0,05$) на формування кардіометаболічного профілю у пацієнтів із АГ, ОЖ та ЦД2 (табл. 7.7). У мультivarіативній моделі ($AUC=0,951$), окрім Cys C ($\beta = -0,018147$, $p = 0,0002$), лептину ($\beta = 0,042520$, $p = 0,0086$) та $\beta 2$ -М ($\beta = -0,47623$, $p = 0,0358$), суттєвим предиктором перебігу АГ, ОЖ та ЦД2 був NT-proBNP ($\beta = 0,0024099$, $p = 0,0445$).

Звертає увагу, що напрямленість впливу β 2-М, лептину та Cys C відрізнялася у пацієнтів групи АГ з ОЖ (табл. 8.3) та АГ з ЦД2 (табл. 8.5), що свідчить про формування комплексної взаємодії при комбінованій патології АГ, ОЖ та ЦД2 та потребує більш детального дослідження на великих когортах пацієнтів.

В таблиці 8.7 наведені достовірні показники, які продемонстрували сприятливий вплив лікування на формування КРМФ серед групи хворих з поєднаним перебігом АГ, ОЖ та ЦД2. У пацієнтів з ОЖ і ЦД2 гіперлептинемія спричиняє зниження біодоступності NO та послаблювала NO-залежну вазодилатацію, що сприяє судинній дисфункції [358]. За даними Zhao S. et al. (2024) лікарські засоби для зниження ваги в групі арГПП-1 і FGF21 індукували швидке пригнічення лептину відразу після впливу агоніста. Подальше пригнічення лептину за допомогою антитіл, що нейтралізують лептин, посилює втрату ваги та покращило чутливість до інсуліну. Посилене зниження лептину призводить до подальшого зменшення стеатозу та фіброзу печінки [396]. За даними Lu X. et al. (2022) лікування ліраглутидом значно уповільнило збільшення маси тіла, зменшило жирову масу, покращило метаболізм глюкози та ліпідів, а також стеатоз печінки у мишей із ОЖ, яких годували дієтою з високим вмістом жирів [261]. Подальше дослідження продемонструвало, що лікування ліраглутидом призвело до зниження рівнів лептину в сироватці крові та рівнів транскриптів лептину, а також інгібуючих регуляторів сигналу лептину.

Таблиця 8.7

Вплив лікування на формування сприятливого кардіоренометаболічного фенотипу в групі з АГ, ОЖ у поєднанні з ЦД2

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p	AUC
Уніваріативний логістичний аналіз					
Cys C	-0,0182	0,9820	0,9726 - 0,9914	0,0002	0,716
Лептин	0,0413	1,0422	1,0094 - 1,0761	0,0113	(0,605-
β 2-М	-0,4741	0,6225	0,3929 - 0,9861	0,0434	0,776)

Продовження таблиці 8.7

CST	-0,0474	0,9537	0,7351 - 1,2374	0,7214	0,716
NGAL	0,0319	1,0324	0,9651 - 1,1043	0,3538	(0,605- 0,776)
NT-proBNP	0,0022	1,0022	0,9998 - 1,0046	0,0665	
Інсулін	0,01029	1,0103	0,9783 - 1,0434	0,5310	
$\chi^2=26,74$; $p=0,0004$					
Мультиваріативний логістичний аналіз					
Cys C	-0,0181	0,9820	0,9728 - 0,9913	0,0002	0,951
Лептин	0,042520	1,0434	1,0109 - 1,0771	0,0086	(0,787- 0,995)
NT-proBNP	0,0024	1,0024	1,0001 - 1,0048	0,0445	
β 2-M	-0,4762	0,0002	0,0000 - 1,9069	0,0358	
$\chi^2=21,70$; $p < 0,0014$					

Однак він збільшив експресію рецептора лептину, таким чином ліраглутид покращив периферичну резистентність до лептину у жировій тканині і посилив експресію антиоксидантного ферменту як у печінці, так і в білій жировій тканині. Загалом лептин-сенсibiliзуючі сполуки можна розділити на дві групи: сполуки, які посилюють аноректичний ефект екзогенного лептину, але мінімально впливають на втрату ваги, включаючи мета-хлорфенілпіперазин, метформін і бетулінову кислоту; та сполуки, які індукують втрату ваги у тварин із ОЖ і гіперлептинемією та відновлюють ендогенну передачу сигналів лептину, такі як ГПП-1 та інгібітори білка теплового шоку 90.

За останні кілька років ліраглутид був схвалений і для лікування ОЖ у пацієнтів. В нашому дослідженні пацієнтам з АГ, ОЖ та ЦД2 теж був призначений ліраглутид, що мало свій внесок у рівні лептину та інші пов'язані показники. Однак, позитивний зв'язок між лептином та формуванням КРМФ потребує подальшого дослідження. Імовірно, у досліджуваних пацієнтів не була поширена резистентність до лептину, тому проявлявся його сприятливий ефект на

метаболический профиль, а сам лептин уменьшает потребление пищи и массу тела, а также стимулирует затраты энергии [300].

Уровень β_2 -М в сыворотке за данными литературы значительно повышен при диабетической нефропатии, тому может быть использован как надежный биомаркер для прогнозирования диабетической нефропатии. За данными Kamal M, Aри SA (2022) средний уровень β_2 -М в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с диабетической нефропатией ($6,72 \pm 2,032$ мкг/мл против $3,44 \pm 1,12$ мкг/мл, $p < 0,001$) [219]. Авторы также выявили позитивную корреляцию между β_2 -М сыворотки и креатинином сыворотки ($r=0,549$, $p=0,002$) и микроальбумином мочи ($r=0,755$, $p < 0,001$), а также значимую негативную корреляцию с ШКФ ($r=-0,627$), $p < 0,001$. Наилучшая граница уровня β_2 -М для диабетической нефропатии составляла $4,35$ мкг/мл с $93,3\%$ чувствительностью и $80,0\%$ специфичностью. Повышенные уровни β_2 -М в сыворотке крови, вероятно, также связаны с повышенной распространенностью гипертрофии миокарда ЛШ (ГМЛШ) у пациентов с ЦД2. Каждое стандартное отклонение повышения уровня β_2 -М в сыворотке крови соответствовало $1,17$ -кратному увеличению распространенности ГМЛШ [OR = $1,17$, (95% ДИ: $1,05-1,31$); $p = 0,006$]. Также авторы выявили нелинейный связанный между β_2 -М и распространенностью ГЛШ (p для нелинейности $< 0,05$) [365].

До предикторов уровней Cys C в группе с соединенным течением АГ, ОЖ, ЦД2 относились только структурно-функциональные показатели по результатам ЭхоКГ (табл. 8.8).

Таблица 8.8

Мультивариативный логистический анализ предикторов уровней в группе с АГ у соединенных с ОЖ та ЦД2

Показники	β -коэффициент	ВШ	95% ДИ	p	AUC
Cys C					
IVRT	0,1137	1,1204	1,0086 - 1,2447	0,0341	0,951 (0,787- 0,995)
Аорта	-11,2576	0,0000	0,0000 - 0,1327	0,0169	
ИММЛШ1	0,0934	1,0980	1,0123 - 1,1909	0,0241	

Продовження таблиці 8.8

КСР ЛШ	2,2736	9,7152	1,055 - 89,4658	0,0447	0,951
ЛПс	10,5060	3,6535	11,158 – 119,629	0,0110	(0,787- 0,995)
ММЛШ	-0,0876	0,9161	0,8424 - 0,9962	0,0405	
ПП	10,9398	5,6374	11,302 – 28,121	0,0118	
ПШ	-15,8155	0,0000	0,0000 - 0,0206	0,0094	
$\chi^2=30,49$; P =0,0007					
Лептин					
ХС ЛПВЩ	-4,0378	0,0176	0,0004 - 0,8367	0,0403	0,899
VA	0,5026	1,6531	1,0546 - 2,5911	0,0284	(0,782- 0,966)
Вага	-0,2644	0,7676	0,6139 - 0,9598	0,0204	
$\chi^2=25,01$; p =0,0003					
β 2-М					
Вік	0,3472	1,4152	1,0626 - 1,8846	0,0175	0,895
НbA1c	1,7267	5,6222	1,2646 - 24,9955	0,0233	(0,777- 0,963)
ШКФ	0,2113	1,2354	1,0405 - 1,4667	0,0158	
$\chi^2=24,20$; p =0,0021					
NT-proBNP					
ХС ЛПВЩ	21,6412	2,50E+009	56,1832 - 112E+015	0,0160	0,854
НbA1c	-1,3439	0,2608	0,0828 - 0,8212	0,0216	(0,727- 0,937)
ЗХ	-20,7829	0,0000	0,0000 - 0,0242	0,0170	
ІММЛШ1	0,08159	1,0850	1,0075 - 1,1684	0,0309	
ТГ	-9,0760	0,0001	0,0000 - 0,6696	0,0403	
ХС-ЛПДНЩ	44,9787	34,218	21,364 - 54,701	0,0118	
ХС-ЛПНЩ	21,3552	1,889	5,1597 - 68,602	0,0162	
ВТС ЛШ	36,0754	4,6515	13016 - 16,327	0,0144	
$\chi^2=24,61$; p =0,0034					

Найбільш вагомими позитивними предикторами виявилися ПП ($\beta = 10,93978$, $p = 0,0118$) та ЛПс ($\beta = 10,50603$, $p = 0,0110$). Серед негативних предикторів найбільший вплив мали ПШ ($\beta = -15,81550$, $p = 0,0094$) та розмір аорти ($\beta = -11,25763$, $p = 0,0169$). Отримані дані свідчать, що функціональний стан нирок, порушення якого є частим супутником перебігу ЦД і може бути оцінений за рівнем Cys C, доцільно додатково моніторувати з використанням відповідних функціональних показників за результатами ЕхоКГ для більш точного контролю та раннього виявлення змін.

Результати аналізу продемонстрували, що предикторами рівнів лептину у групі з АГ, ОЖ та ЦД2 виступали ХС ЛПВЩ ($\beta = -4,03789$, $p = 0,0403$), вага ($\beta = 0,50264$, $p = 0,0284$) та VA ($\beta = -0,26444$, $p = 0,0204$).

Серед предикторів рівнів $\beta 2$ -М суттєве значення мали HbA1c ($\beta = 1,72672$, $p = 0,0233$), вік ($\beta = 0,34725$, $p = 0,0175$) та ШКФ ($\beta = 0,21136$, $p = 0,0158$).

Аналіз предикторів рівнів NT-proBNP виявив, що всі традиційні показники ліпідного профілю мали суттєвий вплив у багатофакторній моделі: ЗХ ($\beta = -20,78290$, $p = 0,0170$), ТГ ($\beta = -9,07604$, $p = 0,0403$), ХС-ЛПВЩ ($\beta = 21,64122$, $p = 0,0160$), ХС-ЛПНЩ ($\beta = 21,35524$, $p = 0,0162$), ХС-ЛПДНЩ ($\beta = 44,97870$, $p = 0,0118$). Отримані дані свідчать про важливу роль атерогенних процесів у розвитку СН у пацієнтів з коморбідним перебігом АГ, ОЖ, ЦД2. Окрім цього, до інших предикторів рівнів NT-proBNP належали ВТС ЛШ ($\beta = 36,07543$, $p = 0,0144$), ІММЛШ1 ($\beta = 0,081589$, $p = 0,0309$) серед структурно-функціональних та HbA1c ($\beta = -1,34387$, $p = 0,0216$) серед метаболічних індикаторів. За даними дослідників прийом іНЗКТГ-2 - емпагліфлозину при СН зі збереженою ФВ супроводжувався гранично статистичною різницею щодо впливу на рівні NT-proBNP, вплив на клінічні результати був більш значним [69]. В нашому дослідженні пацієнти отримували дапагліфлозин, що могло в тому числі сприяти зміні рівнів NT-proBNP та пояснити вплив на цей показник HbA1c.

Li Q et al. (2022) у своєму дослідженні серед 300 пацієнтів з ЦД2 показали, що ліраглутид у поєднанні з дапагліфлозином або емпагліфлозином може

ефективно знизити рівні NGAL у пацієнтів із ЦД2 та покращити функцію нирок, демонструючи високу безпечність лікування [250]. Наші пацієнти отримували комбінацію ліраглутиду з дапагліфлозином, однак, NGAL не мав суттєвого впливу у моделі серед пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2.

Duan S. et al. (2022) продемонстрували, що 25(OH)D може бути пов'язано зі зниженим майбутнім ризиком розвитку ХХН при ЦД2 [135]. Окрім того, щоденний прийом вітаміну D від 2000 до 4000 МО настійно рекомендується літнім людям з ОЖ через: 1) секвестрацію вітаміну D жировою тканиною; 2) посилення катаболізму вітаміну D в жировій тканині; 3) зниження синтезу сироваткового 25(OH)D у печінці; 4) те, що дози, що дорівнюють 1000 МО або менше, які не виявляють жодного важливого впливу на дефіцит вітаміну D і на супутні захворювання у літніх людей з ОЖ [313].

Пацієнти з дефіцитом 25(OH)D були більш інсулінорезистентними. Однак, в умовах надмірної ваги та зростаючого ступеня ОЖ у пацієнтів із ЦД2 не спостерігалось зниження показників 25(OH)D. Суб'єкти з найнижчими значеннями 25(OH)D показали найвищі значення ІМТ [102]. Однак у нашому дослідженні цей показник не мав суттєвого впливу на формування КРМФ в жодній групі пацієнтів з АГ, ОЖ чи ЦД2.

Підводячи підсумок аналізу багатокomпонентного впливу запропонованих схем лікування в досліджуваних когортах пацієнтів, слід констатувати, що:

У пацієнтів з ізольованим перебігом АГ зниження рівнів CST та СТФ-1, імовірно, є індикатором сприятливого перебігу захворювання та свідчить про ефективність проведеної терапії. Такі зміни пов'язані з нормалізацією рівнів цих показників, які підвищуються компенсаторно у відповідь на наявні кардіометаболічні та кардіоваскулярні порушення.

Зміна рівнів КСР ЛШ, VE/VA, ІММЛШ1 та ТЗСЛШ можуть свідчити про необхідність моніторингу та корекції не тільки структурно-функціонального стану СС, але й рівнів СТФ-1 та CST.

При поєднанні АГ з ОЖ, на відміну від ізольованого перебігу АГ, зниження рівня CST виступає індикатором несприятливих кардіометаболічних змін, що, ймовірно, пов'язано з виснаженням компенсаторних механізмів організму.

Рівень $\beta 2$ -М може слугувати маркером перебігу АГ у пацієнтів з ОЖ. Однак, при оцінці індивідуальних ризиків слід виключати супутні ниркові дисфункції та можливі злоякісні новоутворення лімфатичної системи.

Зниження NT-proBNP тісно пов'язане зі сприятливим перебігом коморбідної патології, що може пояснюватися високою поширеністю СН серед пацієнтів з ОЖ, яка відіграє значну роль у формуванні КВР.

До потенційних індикаторів кардіометаболічного ризику, пов'язаних із рівнями CST, $\beta 2$ -М та NT-proBNP, належать ТМШП, VA, VE, ІММЛШ, ВТС ЛШ та ЛПс. Серед традиційних клініко-біохімічних маркерів варто приділити особливу увагу моніторингу рівнів ЗХ та сечовини.

Корекція маси тіла та ІМТ залишається пріоритетною метою терапії для пацієнтів з АГ та ОЖ. Це може вимагати застосування медикаментозного лікування для досягнення ефективного контролю ваги.

При поєднанні АГ з ЦД2, порівняно з ізольованим перебігом АГ, підвищення рівнів STF-1 може вказувати на формування сприятливого КРМФ. Це, ймовірно, свідчить про збереження та активацію адаптаційних механізмів організму, спрямованих на зниження КВР.

Зростання рівнів Cys C та NGAL, які є переважно маркерами ниркової дисфункції, у пацієнтів з АГ та ЦД2 також може сприяти формуванню сприятливого КРМФ, що вказує на їхню роль у метаболічній адаптації.

Підвищення рівнів лептину та інсуліну пов'язане з несприятливим перебігом АГ та ЦД2, що підкреслює їхнє значення як індикаторів несприятливих кардіометаболічних змін у коморбідних станах.

До потенційних індикаторів формування КРМФ належать структурно-функціональні показники серця, такі як ММЛШ, ТМШП, ВТС ЛШ, КДР ЛШ,

VE/VA, ЛПс і ПШ. Серед традиційних клініко-біохімічних маркерів для ефективного моніторингу варто враховувати рівні ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, HbA1c та креатиніну. Крім того, рівні САТ значною мірою впливають на розвиток кардіометаболічних ускладнень у пацієнтів з АГ та ЦД2.

У пацієнтів з поєднаним перебігом АГ, ОЖ, ЦД2 суттєво змінюється взаємозв'язок з можливими кардіометаболічними та нирковими індикаторами. На відміну від пацієнтів з АГ та ЦД2, зменшення Cys C та збільшення рівнів лептину асоціюється з формування сприятливого перебігу коморбідної патології. На відміну від пацієнтів з АГ та ОЖ, підвищення NT-proBNP та зниження β 2-М асоціюється з формуванням сприятливого кардіометаболічного профілю у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2.

До потенційних діагностичних маркерів за перебігом АГ, ОЖ та ЦД2 належать вік, серед традиційні показники крові - ЗХ, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, HbA1c, ШКФ, серед структурно-функціональних показників – IVRT, VA, ІММЛШ1, ВТС ЛШ, КСР ЛШ, ЛПс, ПП, ПШ, ММЛШ.

Таким чином, аналіз динамічного спостереження за пацієнтами з урахуванням предикативної та прогностичної цінності вивчених біомаркерів та наявних взаємозв'язків між ними, що обумовлює перебіг КРМФ у хворих на АГ із ЦД2 та ОЖ встановив вірогідний вплив на формування сприятливого КРМФ від використання запропонованої комплексної терапії протягом річного спостереження (HR 0,19; 95 % ДІ 0,007-0,25; $p < 0,001$). Водночас обов'язкове застосування ліраглутиду у хворих на АГ та ОЖ супроводжувалося достовірним зниженням ризику несприятливого КРМФ протягом річного спостереження (HR 0,28; 95 % ДІ 0,07-0,63; $p < 0,01$). Обов'язкове використання дапагліфлозину хворими на АГ та ЦД2 також асоціюється із зниженням формування и прогресування КРМФ (HR 0,24; 95 % ДІ 0,05-0,86; $p < 0,001$).

8.1. Алгоритм скринінгу та комплексного динамічного спостереження за пацієнтом з АГ (з/без ОЖ, ЦД2)

I. Вимірювання рівнів АТ з визначенням натрію і калію крові, гемоглобіну і/або гематокриту, кальцію і тиреотропного гормону для виключення вторинної АГ, а також проведення ЕКГ в 12 відведеннях.

II. Скринінг наявних факторів **(КВР)**:

- Оцінка *антропометричного статусу*: ОТ, ІМТ
- Рутинні тести відповідно до рекомендацій ESC:
- Оцінка *ліпідного* (ЗХ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ і не ХС-ЛПВЩ, ТГ) профілю.

- Оцінка *вуглеводного* профілю (глюкоза натще, HbA1c)
- Оцінка *ниркової функції*: креатинін, ШКФ за креатиніном, співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі.

III. Проведення *ЕхоКГ* для оцінки опосередкованого гіпертензією ураження органів або встановленого серцево-судинного захворювання з оцінкою.

IV. Окрім підвищеного АТ та/або порушеного ліпідного профілю не виявлено факторів КВР:

- призначення **антигіпертензивної терапії**
- призначення **статинотерапії** при виявленні дисліпідемії, гіперхолестеринемії.

IVa. Визначення CST: якщо на ЕхоКГ виявляються ознаки ГМЛШ, такі як, підвищені показники ІММЛШ, ТЗСЛШ, або зміни VE/VA на тлі нормального КСР ЛШ:

Високі рівні CST:

Вказують на необхідність посилення медикаментозної терапії з метою впливу на індикатори ремоделювання серця.

Пояснення та інтерпретація:

- Згідно з літературними даними, підвищення рівня катестатину є відповіддю організму на структурні зміни серця та має захисний ефект. Існують навіть дослідження, що підтверджують позитивний вплив терапії катестатином на рекоделювання міокарда.

- У нашому дослідженні серед пацієнтів із ізольованою АГ підвищений рівень CST на тлі лікування виявлявся зворотно пов'язаним із маркерами ГМЛШ, і виступав негативним прогностичним фактором чприятливого перебігу захворювання.

Підвищений CST:

- Свідчить про наявність активних несприятливих процесів у серці, які відображають динамічне ремоделювання (ГМЛШ прогресує). Це може свідчити про недостатню ефективність поточної терапії, яка не стримує прогресування ГМЛШ.

Низький (нормальний) CST:

- Вказує на відсутність активних процесів навантаження об'ємом у серці. Ознаки ГМЛШ у таких випадках, імовірно, є наслідком давно сформованих змін, а не активного ремоделювання.

Практичне значення:

- **Пацієнти з АГ** не потребують терапії CST на будь-якій стадії захворювання.

- Високий рівень CST є маркером динамічних несприятливих змін у серці, що вимагає корекції антигіпертензивної терапії.

- Низький рівень CST на тлі ознак ГМЛШ вказує на стабільний стан без активних прогресуючих змін, і корекція ремоделювання серця в цьому випадку не потрібна.

IVb. Визначення CTF-1: якщо вже є помітними ознаки систолічної дисфункції ЛШ, зокрема при підвищених значеннях КСР ЛШ.

1. Високі рівні CTF-1:

- Необхідна корекція антигіпертензивної терапії (зміна лікарських засобів або режиму прийому).
- Паралельно рекомендується проведення добового моніторингу АТ для визначення перфодів недостатньої корекції АГ.

Пояснення та інтерпретація:

- STF-1 – це цитокін, який індукує гіпертрофію серцевих міоцитів *in vitro*.
- Літературні дані вказують, що рівень STF-1 зростає при недостатньому контролі АТ та при розвитку систолічної недостатності ЛШ.
- Проте в нашому дослідженні було виявлено протилежний зв'язок: підвищення КСР ЛШ виступало негативним предиктором STF-1.
- **Гіпотеза:** Механізм цього зв'язку може бути схожим із процесами, пов'язаними з CST: успішна медикаментозна корекція АГ сприяє нормалізації процесів, що лежать в основі розвитку систолічної дисфункції.
- Зменшення рівня STF-1 може свідчити про стабілізацію патологічних змін, тоді як нормалізація КСР ЛШ потребує більше часу, що може пояснити негативний зв'язок між цими показниками.

2. При виявленні низьких рівнів STF-1:

- Рекомендується повторне проведення ЕхоКГ через 3-6 місяців.
- Терапія в цей період повинна залишатися без змін для подальшої оцінки динаміки.

Клінічне значення:

- На початкових етапах ремоделювання серця (від гіпертрофії ЛП до ЛШ) із розвитком систолічної дисфункції ефективною є оцінка CST.
- При вираженому порушенні насосної функції ЛШ більш інформативним маркером стає STF-1.

V. Серед інших факторів ризику виявлено порушення антропометричного статусу без ЦД2:

Va. ОТ більше 102 см у чоловіків або більше 88 см у жінок, або ІМТ 25.0-29.9 свідчать про наявність абдомінального ОЖ, надлишкової маси тіла.

На тлі рекомендацій з корекції слід розглянути необхідність призначення медикаментозної терапії з метою зниження маси тіла (арГПП-1 – ліраглутид в дозі 0,6 мг на добу з подальшою корекцією дози препарату до 3,0 мг до досягнення цільових показників ОТ та ІМТ).

Визначення CST може бути не інформативним, так як взаємозв'язок між цим показником та формуванням КРМФ у пацієнтів з ізольованою АГ та АГ і ОЖ не мав різниці. Тому на етапі формування ОЖ не рекомендується дослідження цього показника з метою прогнозування перебігу патології.

Визначення $\beta 2$ -М: оцінка $\beta 2$ -М може бути корисною при виявленні підвищених рівнів сечовини, проте його клінічне значення потребує подальших досліджень через суперечливість інтерпретації.

Пояснення та інтерпретація: $\beta 2$ -М є маркером функціонування адаптивної імунної системи та ниркової функції. Підвищення його рівня спостерігається при:

- Тубулярних порушеннях нирок (зниження екскреції з крові).
- Злоякісних новоутвореннях лімфотичних тканин.

Однак, за нишими даними пацієнтів із ОЖ $\beta 2$ -М ув позитивним предиктором сприятливого прогнозу. При цьому відомо, що ОЖ супроводжується запаленням низьких градацій, наприклад, у кішківнику, що пов'язане зі зниженням активності Т-клітин і каскадом несприятливих процесів.

Гіпотеза:

- $\beta 2$ -М може відігравати роль у регуляціях Т-клітин.
- Компенсаторне підвищення $\beta 2$ -М в умовах запалення низьких градацій, імовірно, сприяє уповільненню прогресування запальних процесів.

Підтримка гіпотези:

- Зменшення активності Т-клітин при ОЖ пов'язане з низкою несприятливих імунологічних процесів [308].

- Участь β 2-М у регуляції Т-клітин є підтвердженою [71].

Рекомендації:

- β 2-М може бути перспективним маркером запалення низьких градацій у пацієнтів із ОЖ. Однак, необхідно у таких пацієнтів виключити суттєве порушення функції нирок як можливу причину підвищення цього показника. В такому випадку, його компенсаторне підвищення, імовірно, відіграє захисну роль, однак ця гіпотеза потребує подальшого вивчення.

- Визначення рівнів NT-proBNP: у пацієнтів з вже наявним ОЖ відіграє суттєву роль в якості негативного предиктору сприятливого прогнозу, імовірно, за рахунок частого розвитку СН. Тому збільшення рівнів цього показника свідчать на користь додаткового призначення лікувальних засобів з метою корекції ваги та корекції терапії з метою зменшення вираженості СН. Окрім того, NT-proBNP > 125 пг/мл, якщо вік < 75 років є критерієм ушкодження органів мішеней за рекомендаціями з АГ ESC 2024.

V b. Наявність ОЖ за даними ІМТ (>30):

- Призначення арГПП-1
- Оцінка рівнів NT-proBNP (пояснення як і для кроку Va)
- Оцінка CST

Рівень CST має захисний вплив на ССС завдяки антигіпертензивним, антифібротичним та антизапальним властивостям.

Позитивний предиктор сприятливого перебігу (за даним власного дослідження):

- Високі або нормальні рівні CST асоціюються зі сприятливим перебігом АГ та ОЖ.
- Зниження рівнів CST може свідчити про прогресування несприятливих змін, зокрема ТМППШ та високих рівнях ЗХ.

Інтерпретація рівнів CST:

- **Високі або нормальні рівні:** корекції не потребують, однак необхідні подальші дослідження для встановлення референтних значень у пацієнтів з різними кардіометаболічними станами.

- **Зниження рівнів CST:** є потенціальним маркером недостатньої ефективності медикаментозної терапії та прогресування несприятливих структурних змін у серці.

VI. Серед інших факторів ризику виявлено порушення вуглеводного профілю (на тлі ОЖ чи без)/

VI а. Виявлений предіабет:

Визначення рівнів інсуліну: у всіх пацієнтів з подальшим призначенням метформіну/дапагліфлозину для зниження ризику розвитку несприятливого кардіометаболічного профілю (в якості первинної профілактики на основі даних, отриманих серед пацієнтів з вже наявним ЦД2).

Визначення рівнів лептину: у пацієнтів з наявним абдомінальним ОЖ за даними ОТ, або з надлишковою вагою чи ОЖ за даними ІМТ (з огляду на механізм формування гіперлептинемії), або з виявленою вираженою ІР (з огляду на дані сучасної літератури ми припускаємо, що це **НОМА-ІР > 3,5–4,0** або базальний рівень інсуліну > **15-20 мкОД/мл**). У пацієнтів з нормальним антропометричним статусом і без ІР ми не рекомендуємо діагностичне визначення цього показника.

Визначення Cys С з подальшим розрахунком ШКФ за цим показником для всіх пацієнтів.

VI б. ЦД2 без ОЖ.

Визначення Cys С з подальшим розрахунком ШКФ за цим показником для всіх пацієнтів. Отримані дані серед досліджених пацієнтів виявили позитивний вплив на прогноз цього маркеру, однак це не узгоджується з даними літератури щодо негативного впливу Cys С на виживаність пацієнтів та щодо зниження рівнів Cys С на тлі антидіабетичного лікування. Однак, ШКФ, розрахована на основі цього показника є більш ефективною в оцінці ниркової дисфункції, тому

може бути корисною для пацієнтів з ЦД2 з метою ранньої діагностики діабетичної нефропатії.

Визначення лептину: імовірно є менш корисним, аніж у пацієнтів з преддіабетом, так як поширеність гіперлептинемії залежить від гіперінсулінемії, тривалість якої у пацієнтів з вже наявним ЦД2 є значною.

Визначення інсуліну та лептину, може бути корисним у виборі таргетних значень HbA1c, тобто при вирішенні обсягу необхідного медикаментозного контролю над гіперглікемією з метою покращення кардіометаболічного фенотипу.

Визначення NGAL: може бути корисним, але трактування у цієї групи пацієнтів потребує подальших досліджень. Відповідно до отриманих даних він є позитивним предиктором сприятливого прогнозу, однак, за даними літератури він є цінним біомаркером для виявлення ранніх ознак ниркової недостатності в контексті діабету. Том ми не виключаємо, що у пацієнтів зі збереженою ШКФ за результатами креатиніну та Cys C він дійсно може мати протективний та компенсаторний вплив. Але для впровадження його у клінічну практику серед цієї категорії пацієнтів наразі даних недостатньо.

Визначення STF-1: є позитивним предиктором сприятливого прогнозу у пацієнтів АГ+ЦД2 за отриманими даними, імовірно, в якості індикатора збережених адаптаційних/компенсаторних можливостей організму.

STF-1 є цитокином, який бере участь у розвитку гіпертрофії серцевого м'яза та серцевої недостатності. Підвищені рівні STF-1 спостерігаються при серцевій недостатності та можуть відображати ступінь ураження серця. Однак, його роль як предиктора сприятливого прогнозу у пацієнтів з АГ та ЦД2 залишається недостатньо вивченою. Деякі дослідження вказують на те, що підвищені рівні STF-1 можуть бути компенсаторною реакцією організму на стресові фактори, такі як АГ та ЦД2, спрямованою на захист серцевого м'яза від пошкоджень. Проте, інші дослідження свідчать про те, що високі рівні STF-1 асоціюються з погіршенням функції серця та розвитком СН. Таким чином, інтерпретація рівнів

СТФ-1 у пацієнтів з АГ та ЦД2 є складною і потребує врахування клінічного контексту та інших показників серцевої функції.

Знижені рівні при нормальних структурно-функціональних показників серця, особливо КДР ЛШ, ПШ, або знижені чи нормальні рівні при ознаках СН відповідно до даних ЕхоКГ, імовірно свідчать про додаткових лікувальних засобів з метою покращення кардіометаболічних процесів в серці. При цьому у пацієнтів з ГМЛШ або ЛП (зокрема при підвищенні ВТС ЛШ або ЛПс) базові рівні можуть будуть вищими порівняно з іншими пацієнтами, тому навіть нормальні рівні цього показника (особливо низько-нормальні) в цьому випадку можуть бути індикатором розвитком СН.

VI с. ЦД2 з ОЖ

Обов'язковою, на нашу думку, є оцінка Сус С (з відповідною ШКФ) та β 2-М у цієї категорії пацієнтів, так як вони є негативними предикторами формування сприятливого КРМФ.

Трактування рівнів лептину та NT-proBNP може бути ускладненим внаслідок наявних комплексних механізмів формування та прогресування такої коморбідної патології і тому потребує вивчення на більшій когорті пацієнтів.

З огляду на отримані дані корисним є регулярний моніторинг ліпідного, вуглеводного профілів та ЕхоКГ задля раннього виявлення та вчасної корекції можливих кардіометаболічних ускладнень на первинній ланці, а в умовах надання спеціалізованої допомоги набуває чинності інтегральна оцінка та спостереження з метою раннього усунення ймовірних ускладнень за рахунок визначення біомаркерів – NGAL, СТФ-1, CST.

Результати дослідження, подані в цьому розділі, висвітлено в наукових працях [4, 5, 6, 10, 15, 19, 149].

РОЗДІЛ 9.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційну роботу присвячено синтропічним і коморбідним патологіям захворювань внутрішніх органів – вивченню механізмів раннього розвитку СС і ниркових ускладнень, їх перебігу та розробці стратегії діагностики та лікування АГ з супутніми ЦД2 та ОЖ.

Аналіз літературних джерел продемонстрував, що АГ є прикладом актуальності і важливості проблеми коморбідних станів, оскільки практично важко зустріти одно підвищення АТ без супутніх метаболічних розладів. З кожним роком АГ має все більшу тенденцію до омолодження. За результатами ряду досліджень АГ діагностується у осіб в віці від 18 до 30 років, причому частота її зустрічальності щорічно збільшується. АГ часто називають «тихим вбивцем», оскільки спочатку і тривалий час може не викликати симптомів, але одночасно є провідним і незалежним ризику розвитку ІХС, інсульту, захворювань нирок, периферичних артерій, судинних когнітивних порушень та передчасних смертей у світі [187, 193, 194, 214, 215].

Відмінною особливістю АГ є високий рівень коморбідності. Пацієнти з АГ, як правило, мають одну, а частіше кілька супутніх патологій. Згідно з результатами ряду досліджень, від 10 до 43% пацієнтів з АГ мають як мінімум 2 супутніх захворювання, від 3 до 18% - з і більше. Проаналізувавши результати обстеження 30 092 пацієнтів з ГХ, J. Noh і співавт. встановили, що найбільш часті супутні захворювання з них – ОЖ (60,1%), дисліпідемія (57,6%) і гіперглікемія натще (45,1%) [172].

У цьому контексті особливого значення набуває концепція КРМФ, що відображає поєднання СС, ренальних та метаболічних порушень. КРМФ формуються внаслідок синтропічного існування АГ із ЦД2, ОЖ, дисліпідемією та ІР і є результатом єдиних патофізіологічних механізмів – активації РААС, симпато-адреналової гіперактивності, системного запалення, ендотеліальної

дисфункції та оксидативного стресу. Наявність КРМФ істотно підвищує кардіоренальний ризик, пришвидшує ураження органів-мішеней, сприяє ранньому ремоделюванню міокарда, прогресуванню ХХН і погіршує прогноз.

Поширеність СС захворювань натеper в світі сягає близько 100 мільйонів. В свою чергу, 70-80% випадків СС подій є запобіжними за умов лікування доведеними засобами профілактики [272]. Водночас саме пацієнти з КРМФ становлять найбільш уразливу категорію, яка потребує персоналізованих діагностичних підходів і багатокомпонентного лікування.

Підвищення АТ суттєво погіршує прогноз хворих через прогресуюче ураження органів-мішеней, збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, мозкового інсульту, гострої і хронічної серцевої недостатності, порушень серцевого ритму, раптової смерті [176].

Підвищений рівень АТ є одним з найбільш вагомих факторів СС ризику у хворих на ЦД2. Поєднання АТ та ЦД2 значно підвищує ризик ураження органів-мішеней (серця, головного мозку, нирок) та визначає більш високу частоту розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті [226].

Натеper спостерігається неухильне зростання захворюваності на ЦД2, насамперед 2-го типу та тенденція до збільшення його розвитку не тільки серед дорослого населення, а й серед осіб більш молодого віку. В Україні за даними Міжнародної діабетичної федерації 2,3 млн осіб з ЦД, у структурі цих пацієнтів часта хворих на ЦД2 становить 90%. Щодо АГ – то вона зустрічається в 2 рази частіше у пацієнтів з ЦД порівняно із загальною популяцією й діагностується приблизно у 80% хворих на ЦД2. Також, за даними ADA у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2 у 2 рази частіше розвивається гостре порушення мозкового кровообігу, у 3 рази частіше має місце ІХС, СН [66].

Ще однією коморбідною патологією з АГ є ОЖ. У порівнянні з даними останньої чверті минулого століття число людей, що мають зайву масу тіла, у всьому світі виросло в 2 рази і на сьогоднішній день становить більше 1,9 млрд дорослих, з яких близько 500 млн страждають на ОЖ [299].

АГ є найбільш частим захворюванням, асоційованим з ОЖ, яке виступає і як фактор ризику її розвитку, і як фактор, що визначає глобальний КВР у пацієнтів з АГ. Роль високих значень ІМТ як фактору визначається результатами мета-аналізів багаточисельних проспективних досліджень, що демонструють наявність J-образної асоціації даного показника з загальною та СС смертністю з мінімальним рівнем останніх в діапазоні від 20,0 (22,5) кг/м² до 25 кг/м². При цьому в структурі нозологічних одиниць, асоційованих з наявністю надлишкової маси тіла та ОЖ, лідером є саме кардіоваскулярна патологія: з щорічних чотирьох мільйонів смертей у світі, пов'язаних з високим ІМТ, понад дві третини є випадками СС смерті [77].

Натепер ситуація з ростом хронічних неінфекційних захворювань, до яких належить АГ, ЦД2 та ОЖ, значно погіршилась в нашій країні, основними причинами чого є несприятливі соціальні, економічні, екологічні, міграційні обставини щодо конкретної людини та безпрецедентні негативні засади у способі життя значної кількості українців, пандемія COVID-19, повномасштабна війна та ін. [37].

Дуже важливим на теперешній час є дослідження метаболічних і гормональних зсувів як окремо при АГ, ЦД2 та ОЖ, а також при поєднаному їх перебігу з метою кращого розуміння патологічних процесів, які відбуваються у пацієнтів з коморбідними станами [108, 275, 350].

Встановлено, що порушення метаболічних процесів, що відбуваються при поєднанні АГ, ЦД2 та ОЖ призводять до ІР, яка в свою чергу збільшує масу тіла і таким чином, замикається так зване «порочне коло». Доведено, що жирова тканина є активним ендокринним органом, який продукує адипокіни, що посилюють синтез прозапальних адипоцитокінів, які порушують взаємодію інсуліну з його рецептором і сприяють прогресуванню ІР [178, 180, 194].

Поєднання ЦД2 та ОЖ призводять до збільшення тяжкості і прогресування АГ. Сучасний стан проблеми демонструє значну кількість патогенетичних механізмів, які включають активацію симпатичної нервової системи, РААС;

дисбаланс вазоконстрикторної та вазодилататорної відповіді на стимули; системне запалення; метаболічні порушення (в тому числі гіперінсулінемія, дисбаланс адипокінів, збільшення числа цитокінів). Вплив адипокінів в умовах надмірної ваги та ОЖ є одним з ключових процесів у розвитку АГ. При аналізі великої кількості досліджень був зроблений висновок, що характер розподілу жирової тканини, що полягає в переважанні ВЖТ, є найбільш важливим фактором підвищення АГ у осіб з надмірною вагою та ОЖ [25, 196, 241].

Під час аналізу літературних джерел чітко з'ясовано, що розповсюдженість АГ, ЦД2 та ОЖ невпинно зростає в усьому світі. Комплекс факторів, до яких, в першу чергу, належить хронічний емоційний стрес, пандемії інфекційних захворювань, військові конфлікти, призвели до значного збільшення натепер хронічних неінфекційних захворювань. Це напряду стосується АГ, ЦД2 та ОЖ, а особливо велику занепокоєність викликає підвищення розповсюдження цих хвороб у осіб молодого і середнього віку. Нажаль вказані коморбідні захворювання призводять до збільшення ризику СС ускладнень, розвиток яких викликає інвалідизацію і передчасну смертність людей працездатного віку [7, 36, 45, 214].

Проблема дослідження різних патогенетичних ланок розвитку, перебігу та необхідної корекції вказаної коморбідної патології потребує подальшого дослідження для отримання найсучасної інформації щодо взаємодії між обмінними процесами, порушеннями гемодинаміки з погляду на стан цієї проблеми сьогодення.

У даному дослідженні було поставлено за мету підвищення якості діагностики, ефективності лікування та прогнозування кардіоренометаболічних змін у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ. Для досягнення цієї мети визначено низку завдань.

Передусім необхідно було дослідити та проаналізувати клініко-антропометричні й метаболічні особливості у пацієнтів з АГ та коморбідним перебігом ЦД2 і ОЖ. Важливим кроком стало оцінювання активності гормонів

жирової тканини (СТФ-1, лептину), біомаркера нейрогуморальної активації (CST) і рівня 25(OH)D та їх співставлення з показниками вуглеводного та ліпідного обмінів. Наступним завданням було вивчення характеру порушення функціонального стану нирок, зокрема канальцевої (β 2-M, NGAL) і клубочкової (креатинін, ШКФ, Cys C) ланок.

Окрему увагу приділено визначенню діагностичної цінності NT-proBNP для раннього виявлення ураження серця при КРМ порушеннях. Паралельно проводилася оцінка змін показників геометрії та функціонального стану міокарда у хворих з АГ та супутніми метаболічними розладами. Важливим напрямом було також дослідження впливу метаболічних, кардіальних і ренальних факторів на рівні біомаркерів CST, СТФ-1, NT-proBNP та NGAL з метою стратифікації КРМФ.

У подальшому визначено сукупність чинників, що зумовлюють ризик розвитку КРМФ у пацієнтів з АГ, ЦД2 та/або ОЖ і впливають на формування рівня кардіоренометаболічного ризику. Крім того, проведено оцінку ефективності комплексного лікування на основі результатів динамічного спостереження та встановлено значення прогностично важливих біомаркерів для визначення сприятливого перебігу кардіоренометаболічних фенотипів.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету «Розробка методів ранньої діагностики і медикаментозної профілактики фіброзуючих процесів у хворих на поєднану патологію (гіпертонічна хвороба та цукровий діабет 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки та функції нирок» (№ держреєстрації 0120U102062) та «Визначити особливості імунітокінового дисбалансу у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу та кардіоваскулярними і ренальними ускладненнями» (№ держреєстрації 0123U101711).

Для виконання поставлених завдань було проведено комплексне обстеження із застосуванням сучасних методів дослідження, відповідно до розробленої структури, проведено рандомізацію груп пацієнтів, визначено критерії включення

та виключення хворих у дослідження, ретельно проаналізовано результати дослідження.

До дослідження було залучено 250 хворих на АГ віком від 45 до 65 років, чоловіки та жінки (117/133). За дизайном дослідження всі хворі на АГ були розподілені на 4 групи: до 1 групи увійшли хворі з ізольованою АГ (n=49), до 2 групи увійшли пацієнти з АГ у поєднанні з ОЖ (n=62), до 3 групи – хворі на АГ з супутнім ЦД2 (n=77), до 4 групи – хворі на АГ у поєднанні з ЦД2 та ОЖ (n=62). До контрольної групи було залучено 20 практично здорових осіб, порівняного віку і статі, без скарг і клінічно значущих хронічних захворювань.

Пацієнтів було включено до дослідження після надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні та перевірки на відповідність критеріям включення особи в дослідження.

Всі пацієнти отримували лікування відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC 2023), Європейського товариства гіпертензії (ESH 2023), Американської діабетичної асоціації (ADA 2025), клінічних настанов Міністерства охорони здоров'я України з ОЖ (2023) та цукрового діабету 2 типу (2024), яке включало антигіпертензивну терапію іАПФ або БРА в відповідних дозах для нормалізації рівня АГ, статинотерапію розувастатином в дозі 10-20 мг в залежності від показників ліпідного обміну, АСК, іНЗКТГ-2, арГПП-1, або їх комбінацію, препарати вітаміну D. Віддалені наслідки лікування були проаналізовані через 12 місяців.

Пацієнти перебували під наглядом в поліклініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Пацієнти, що знаходились під нашим наглядом скаржились на підвищення АТ більше 140/90 мм рт.ст., підвищену вагу, хронічну слабкість, зниження працездатності, сонливість, миготіння «мушок» перед очима, головний біль (найчастіше в потиличній або скроневій ділянці), часте сечовипускання особливо в ночі, підвищений апетит, задишка при фізичному навантаженні, сухість у роті, спрага.

Було досліджено та проаналізовано показники вуглеводного обміну, а саме рівень HbA1c та інсуліну.

Отримані результати підтвердили сучасну стратегію щодо необхідності персоналізованого підходу до лікування порушень вуглеводного обміну у коморбідних хворих.

Було визначено та оцінено показники ліпідного обміну у обстежених хворих – ЗХ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ та КА.

Так, аналіз ліпідного профілю серед досліджених груп виявив статистично значущі відмінності в рівнях загального холестерину між пацієнтами з АГ, ОЖ та ЦД2 у порівнянні з пацієнтами, які мали лише АГ та ЦД2. Частота дисліпідемії була суттєво вищою у групі з АГ, ОЖ та ЦД2 (n=35, 66,7%) порівняно з групою пацієнтів з АГ у поєднанні з ОЖ (n=26, 48,1%) (p=0,034). Отримані дані свідчать, що поєднання трьох захворювань – АГ, ОЖ та ЦД 2 типу – збільшує поширеність порушень ліпідного профілю та їх тяжкість.

Слід зазначити, що не було виявлено суттєвих відмінностей у ліпідному профілі між групами з поєднаним та ізольованим перебігом АГ. Можна припустити, що пацієнти з ізольованою АГ мали нижчий КВР і, відповідно, були менш прихильні до прийому статинотерапії, на відміну від пацієнтів з ЦД2, які зазвичай мають підвищений ризик і отримують більш інтенсивне лікування. Крім того, ЦД2 супроводжується характерними порушеннями ліпідного обміну, зокрема, підвищенням рівнів ТГ та ХС-ЛПНЩ на тлі зниження рівнів ХС-ЛПВЩ. Це також може пояснити нижчі рівні ЗХ порівняно з пацієнтами, які мали лише ОЖ без ЦД2. Відсутність порівняння таких показників, як розрахункові індекси, що відображають співвідношення між окремими компонентами ліпідного профілю, обмежує можливість детальнішого аналізу, і тому подібні відмінності між групами не можуть бути повністю виключені.

У пацієнтів з ізольованою АГ, а також у пацієнтів з АГ та ОЖ спостерігалися достовірно нижчі рівні HbA1c порівняно з групами пацієнтів з ЦД2 (p<0,0001). Отримані середні значення HbA1c більші за 7% також свідчать

про те, що у частини пацієнтів з ЦД2 незалежно від наявності чи відсутності ОЖ на момент включення у дослідження не було досягнуто достатнього контролю вуглеводного профілю. Рівні інсуліну у пацієнтів з ізольованою АГ були значно нижчими, ніж в усіх групах ($p=0,0000001$), що відповідає очікуванням, оскільки як ОЖ, так і ЦД2 асоціюються з розвитком ІР. Примітно, що найвищі рівні інсуліну спостерігалися у пацієнтів з ЦД2 без ОЖ порівняно з тими, хто мав ОЖ причиною цього може бути триваліший анамнез ЦД2 у пацієнтів без ОЖ, оскільки ОЖ сприяє більш ранньому виявленню ЦД2 і могло бути основним тригером його розвитку. Також вищі середні рівні HbA1c у групі ЦД2, хоча й не значущі, порівняно з групою пацієнтів із поєднаними ЦД2 та ОЖ, можуть пояснювати вищі рівні інсуліну через більш виражену гіперглікемію.

Пацієнти з ізольованим перебігом АГ мали достовірно кращу фільтраційну функцію нирок, порівняно з усіма іншими групами відповідно до значень ШКФ ($p<0,01$), але попри це пацієнти всіх груп мали ХХН II-II стадії. Звертає увагу, що найнижчі результати були в групі пацієнтів з АГ та ЦД2, тоді як суттєвих відмінностей між групою пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з АГ, ОЖ та ЦД2 у значеннях ШКФ виявлено не було. Можна припустити, що отримані результати є наслідком представлених вище відмінностей у рівнях інсуліну та с, адже більш виражена гіперглікемія сприяє поступовому погіршенню функції нирок. Окрім того, хронічна гіперінсулінемія на ранніх стадіях ЦД2, тобто у пацієнтів з нетривалим анамнезом, може сприяти розвитку гіперфільтрації нирок, що тимчасово збільшує ШКФ та може бути додатковою причиною вищих рівнів ШКФ у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 порівняно з пацієнтами з АГ у поєднанні лише з ЦД2.

Така характеристика пацієнтів з АГ та супутніми ЦД2 та ОЖ відповідає раніше отриманим результатам досліджень. Рядом наукових вчених доведено, що у хворих на АГ мають місце метаболічні порушення у вигляді розвитку порушеної толерантності до глюкози до ЦД2 за рахунок розвитку та прогресування ІР у

динаміці та розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, яка опосередковано запускає симпатoadреналову та РААС, призводить до прогресування АГ, появи гіпертрофії міоцитів, гладеньких м'язів судин і розвитку дисфункції ендотелію [39, 132, 178,

Вираженість ІР значно зростає при надлишковій масі тіла та ОЖ, також вона є ключовою ланкою у формуванні метаболічних порушень. Порушення вуглеводного обміну тісно пов'язані з активацією продукції біологічно активних сполук — адипокінів і прозапальних цитокінів, що синтезуються адипозною тканиною. Порушення балансу цих медіаторів сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, хронічного запалення та прогресуванню атеросклеротичних змін. Адипокіни є ключовими сигнальними молекулами, які опосередковують несприятливий вплив ОЖ на функціонування СС системи [227, 338].

На теперішній час не втрачає своєї актуальності пошук вагомих біомаркерів, регуляторів патологічних процесів, здатних бути інформативними щодо прогнозування раннього розвитку СС ускладнень у коморбідних хворих.

Одним з таких показників є СТФ-1 – цитокін з родини інтерлейкіну-6, асоційований з патологією СС системи. Встановлено, що СТФ-1 приймає участь в енергетичних процесах; регуляції і метаболізмі жирової тканини; вуглеводному, ліпідному обміні; ремодулюванні міокарда, розвитку фібриляції передсердь та ін. [356].

Біологічна роль СТФ-1 здійснюється внаслідок його зв'язування зі специфічним гетеродімерним рецептором глікопротеїн 130/рецептор фактора інгібування лейкозу, матрична рибонуклеїнова кислота якого широко розповсюджена і експресована в різних тканинах: серці, нирках, скелетних м'язах, печінці [202].

На перше місце серед властивостей СТФ-1 в організмі виходить його роль в регуляції ремоделювання серця у хворих з АГ, СН, ІХС. Дуже важливим є можливість його використання в якості прогностичного біомаркера дисфункції міокарда різної етіології.

Натепер доведено, що STF-1 вивільнюється з кардіоміцитів за рахунок розвитку оксидантного, механічного стресу, стимуляції ренін-ангіотензинової системи. STF-1 може модулювати серцеву гіпертрофію, скоротливість, фіброз та ішемію міокарда внаслідок зменшення проліферації клітин, апоптозу, ОС та запалення шляхом активації шляхів JAK (протеїнкіназа родини Janus kinase)/STAT (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції) та MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа). STF-1 також є ключовим регулятором серцевого метаболізму глюкози через посилення інсулін-стимульованого поглинання глюкози. Показано, що більш високі рівні STF-1 у плазмі крові хворих на ЦД2 позитивно корелюють з базальною глікемією та гіпертрофією лівого шлуночка [216, 256].

Відповідно до наступного завдання дослідження нами було визначено рівень STF-1 у хворих, що знаходились під нашим наглядом. Встановлено, що уміст STF-1 у хворих на ізольовану АГ був на 64% вище у порівнянні з групою контролю, у пацієнтів на АГ в сполученні з ОЖ на 149%, у хворих на АГ з ЦД2 майже в 3 рази вище у пацієнтів з коморбідністю АГ, ЦД2 та ОЖ, що засвідчує прогностичну роль STF-1 в розвитку коморбідної патології у пацієнтів з АГ.

Нашими дослідженнями доведено, що рівень STF-1 у обстежених нами пацієнтів тісно пов'язаний з пептидно-гормональним комплексом: CST, лептином, Cys C, NT-proBNP та NGAL.

Встановлено, що концентрація сироваткового рівня STF-1 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією прогресивно значуще ($p < 0,05$) збільшується з темпом приєднання коморбідної патології та її тяжкості. На рівень STF-1 у пацієнтів з коморбідною патологією здійснює вплив CST, лептин, Cys, NT-proBNP, а також рівень ТГ, ЛПВЩ, креатинину, ІМТ. STF-1 можна вважати універсальним біомаркером розвитку і прогресування СС порушень у пацієнтів з коморбідною патологією АГ, ЦД2 та ОЖ.

Отримані нами дані демонструють, що STF-1 є не тільки біомаркером раннього розвитку СС ускладнень, а й прогностичним фактором раннього

розвитку атеросклеротичних змін у коморбідних пацієнтів. Результати роботи узгоджуються з даними інших дослідників, щодо ролі CTF-1 у регуляції ремоделювання серця у хворих на АГ, СН, при поєднанні ЦД2 з АГ та ОЖ [175,

Важливу роль в прогресуванні кардіоваскулярних ускладнень відіграють саме нейропептиди, особливий інтерес серед яких має CST, що проявляє широкий спектр біологічних ефектів у хворих на АГ, особливо за наявності коморбідної патології [93, 110].

За урахуванням фізіологічної дії CST у механізмах, що реалізують дію тригерних факторів і призводять до формування АГ не виключено його роль саме у формуванні цього захворювання та його ускладнень нашими дослідженнями встановлено, що на рівень CST у коморбідних хворих впливають негативно CTF-D; позитивний кореляційний зв'язок CST, встановлено з рівнем HbA1c, ІМТ, ТГ.

Встановлено, що рівень CST обернено корелює з ІМТ, і це демонструє той факт, що дефіцит CST може призводити до розвитку ОЖ. Отриманий позитивний значущий зв'язок CST з ХС-ЛПВЩ дозволяє розглядати CST як незалежний предиктор прогресування атеросклеротичних змін.

Даний ефект обумовлює прямий вплив CST на рівень ХС-ЛПВЩ. Однак за наявності станів, що супроводжується хронічним запаленням жирової тканини, зокрема ЦД2, ОЖ, порушується адипоцитарна модуляція ЛПВЩ.

Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, у ряді досліджень CST обернено корелював з ІМТ ($p < 0,001$) і лептином ($p = 0,003$). Було доведено значущий взаємозв'язок CST з рівнями ТГ і глюкози; продемонстрований обернений зв'язок CST з ТГ і ММЛШ [132, 160, 326]. Множинна лінійна регресія продемонструвала кореляційний зв'язок CST з ЛПВЩ. Було зроблено висновок, що наявність одночасно низьких концентрацій CST і ЛПВЩ може забезпечувати механізм прогностичного значення підвищеного ризику СС ускладнень у хворих з АГ. Доведено, що CST зменшує міграцію,

проліферацію, утворення колагену й підвищує профункцію фібронектину й еластину в гладеньком'язових клітинах судинної стінки [160].

У дослідженого нами загалу хворих було визначення діагностичної і прогностичної ролі Cys C в розвитку кардіоренального синдрому. Cys C має унікальні властивості незалежного предиктора СС захворювань у хворих на АГ. C належить до підсімейства папаїнподібних інгібіторів цистеїнових протеаз, його біологічна роль полягає в інгібуванні катепсинів. У людини Cys C продукується на постійному рівні всіма ядерними клітинами й у великих кількостях наявний в усіх біологічних рідинах. Це неглікозильований протеїн з молекулярною масою 13 кДа. Функцію виведення білка з організму здійснюють нирки. Cys C вільно екскретується шляхом клубочкової фільтрації через гломерулярну мембрану, а потім піддається повній канальцевій абсорбції через проксимальні тубулярні клітини та катаболізації. Концентрація Cys C у сироватці крові зворотно корелює зі ШКФ, при цьому Cys C є маркером порушення функції клубочків навіть у разі ще нормального значення креатиніну [168].

Натепер результати ряду досліджень довели прямий зв'язок між Cys C і функціональними та предиктивними показниками уражень СС системи [68]. У нізці досліджень наведено дані, що рівень Cys C більшою мірою, ніж креатинін, характеризує ризик летальності при цілому ряді захворювань СС системи, захворюваннях периферичних артерій, метаболічному синдромі, ЦД2 незалежно від погіршення функціонального стану нирок [100, 126, 247].

В проведеному нами дослідженні встановлений зв'язок Cys C з СТФ-1, ССТ, рівнем АТ, інсуліном, β 2-М. Cys C є інгібітором цистеїнових протеїназ, він постійно синтезується всіма ядровмісними клітинами, в тому числі й клітинами жирової тканини, повністю фільтрується і не секретується проксимальними канальцями. З одного боку, підвищення Cys C в жировій тканині носить протективний характер, блокуючи катепсинові протеїнази. З другого боку, він зменшує розростання адипозної тканини таким же чином, як при атеросклерозі

інгібуя цистеїнові протеїнази і попереджує розвиток атеросклеротичних уражень в стінці судин [100, 116].

Найбільш значущими факторами ризику розвитку кардіоренального синдрому у коморбідних хворих на АГ вважаються наявність АГ, ОЖ та порушення вуглеводного обміну, тому Cys C можна вважати маркером розвитку кардіоренального синдрому у таких пацієнтів [265, 301].

В нашому дослідженні доведено, що зростання рівня Cys C асоціюється зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації у коморбідних пацієнтів з ЦД2 ($r = -0,038$) та без нього ($r = -0,589$; $p = 0,016$). Встановлено значуще збільшення рівня C та CC подій у коморбідних пацієнтів ($p < 0,05$). Cys C є вагомим маркером прогнозування CC ризику у коморбідних пацієнтів з АГ.

$\beta 2$ -М є компонентом легкого ланцюга головного комплексу гістосумісності класу Major Histocompatibility Complex I (MHC I) і представлений на поверхні усіх ядромісних клітин організму людини, окрім еритроцитів [360].

Встановлено, що показники $\beta 2$ -М крові і сечі незалежні від стану м'язової мускулатури, їжі, що приймається, статі, віку людини. У здорової людини показник $\beta 2$ -М залежить від швидкості клубочкової фільтрації і каналцевої реабсорбції. Як засвідчують результати низки досліджень, рівень $\beta 2$ -М у крові відображає, головним чином, клітинний оборот і проліферацію лімфоцитів [164]. Синтез $\beta 2$ -М збільшується при різних станах, пов'язаних зі збільшенням активності імунної системи, запалень різних типів, автоімунних захворювань, вірусних інфекцій тощо. Є дані щодо оцінки функціонального стану нирок і кардіоваскулярного ризику за допомогою $\beta 2$ -М. Дослідження останніх років присвячені ролі $\beta 2$ -М в розвитку кардіометаболічних і ренальних порушень [201,

Отримані дані засвідчують високо значущий зв'язок $\beta 2$ -М з показниками ниркової функції, а також демонструють, що $\beta 2$ -М є незалежним фактором прогнозування порушень ренальної функції у хворих на АГ з супутнім ЦД2.

Натепер дослідники визнають роль β 2-М в розвитку кардіометаболічних захворювань. Так, в систематизованому метааналізі продемонстрован зв'язок рівня β 2-М з СС захворюваннями і загальною смертністю [352].

Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та показниками інсуліну у хворих на АГ ($p < 0,05$), а також між 25(OH)D та ІМТ

У групі пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та ОЖ також підтверджено значущі кореляції між 25(OH)D і рівнем інсуліну та між 25(OH)D і ІМТ ($p < 0,05$).

Аналогічні результати отримані у хворих на АГ у поєднанні з ЦД2, де виявлено кореляційні зв'язки між 25(OH)D та інсуліном, ІМТ ($p < 0,05$), а також між 25(OH)D та рівнем HbA1c ($p < 0,05$).

Отримані дані демонструють, що дефіцит або недостатність вітаміну D асоціюється з порушеннями вуглеводного обміну, підвищеним рівнем інсуліну, надлишковою масою тіла та гіршим глікемічним контролем. Це вказує на роль 25(OH)D не лише як маркера метаболічного статусу, але й як потенційного модулятора кардіометаболічного ризику.

Відомо, що низький рівень вітаміну D сприяє ІР, порушенню секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, а також стимулює хронічне запалення та дисфункцію ендотелію, що прискорює прогресування АГ, ОЖ та ЦД2. У пацієнтів із коморбідною патологією (АГ+ЦД2+ОЖ) дефіцит 25(OH)D асоціюється з більш вираженими метаболічними розладами, гіршими показниками HbA1c і підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень.

Таким чином, результати нашого дослідження узгоджуються з даними інших авторів і підкреслюють важливість своєчасного виявлення та корекції дефіциту вітаміну D у пацієнтів із АГ, ЦД2 та ОЖ для покращення контролю метаболічних процесів та профілактики ускладнень. Так, за даними Dawson-Hughes B. et al. рівень вітаміну D у пацієнтів із предіабетом знижує ризик виникнення ЦД2, що підтверджує його значущу роль у профілактиці прогресування порушень

вуглеводного обміну [124]. Дослідження Lips P. et al. (2017) також підтвердило, що низькі рівні 25(OH)D відіграють важливу роль у патогенезі ЦД2, впливаючи на чутливість до інсуліну та β -клітинну функцію, що підкреслює необхідність корекції вітамін-D-дефіциту для профілактики метаболічних порушень [253]. Систематичний огляд і метааналіз Jeyedi A. et al. (2023) показали, що низький рівень 25(OH)D та відсутність його адекватної корекції підвищують ризик СС подій та загальної смертності у пацієнтів із ЦД2 або предіабетом [208]. Інші автори Duan S. et al. (2022) продемонстрували, що низький рівень 25(OH)D у хворих на ЦД2 є незалежним предиктором прогресування ХХН, що підтверджує значущу роль вітаміну D у підтримці нефропротекції та метаболічної рівноваги

В процесі роботи охарактеризовано структурно-функціональні показники у обстежених пацієнтів з АГ та різною коморбідністю. За отриманими даними виявлено кумулятивний вплив ОЖ, ЦД2 та їх комбінації на зміни інструментальних маркерів у пацієнтів з АГ. А саме, підтверджено значно вищими рівнями ЛПс, ПП, КДР ЛШ, ММЛШ та ІММЛШ2 у пацієнтів з поєднаними патологіями ($p < 0,05$). Визначено, що вплив ЦД2 був суттєво більшим за вплив ОЖ, що продемонстровано значущими відмінностями між групами АН з ОЖ та АГ з ЦД2, в той час, як поєднання цих патологій призводила до найгірших результатів в межах отриманих даних.

Середні значення КСР, ЛШ, ПШ, IVRT були вищими, а ФВ ЛШ – нижчою у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ, проте найгірші показники спостерігались у пацієнтів з ЦД2, і наявність ОЖ у них не супроводжувалась значущими відмінностями, що вказує на домінуючий вплив ЦД2 на функціональний стан серця.

Діаметр аорти та ТЗСЛШ були достовірно більшими тільки при порівнянні пацієнтів з ізольованою АГ та коморбідною патологією, тоді як між групами з поєднаною патологією відмінностей не спостерігалось. Останнє свідчить про те,

що ці два маркери можуть бути ранніми індикаторами підвищеного КВР у пацієнтів із АГ.

Було встановлено, що співвідношення VE/VA було достовірно вищим у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, що обумовлено достовірно нижчою швидкістю пізнього наповнення VA ($p < 0,05$), що може свідчити про початкові прояви діастолічної дисфункції в цій групі пацієнтів, що потребує подальшого дослідження для точнішого розуміння цих змін.

Таким чином, у пацієнтів з поєднаною патологією (АГ, ОЖ, ЦД2) мають місце більш виражені зміни у структурі та функції серця порівняно з іншими групами, що вказує на більш важкий перебіг захворювань і більшу вразливість СС системи, що узгоджується з даними інших дослідників. Так, За даними daSilva-deAbreu A. et al. (2021), комбінація АГ, ОЖ та ЦД2 істотно підвищують ризик розвитку серцевої недостатності, що підтверджує значущість комплексної оцінки кардіометаболічного ризику у таких пацієнтів [119].

На наступному етапі нашого дослідження на підставі ретельного аналізу усіх найсучасніших і високоінформативних біомаркерів ранніх СС і ренальних порушень, а також показники ліпідного, вуглеводного обміну, ниркових проб, кардіогемодинаміки, у хворих на АГ з різною коморбідністю, а саме, ЦД2 та ОЖ нами оцінено характерні особливості КРМФ та виявлення відповідні ранні інформативні маркери таких фенотипів у обстежених хворих.

При аналізі кардіометаболічних маркерів показав, що рівні СТФ-1 значно варіювали між усіма досліджуваними групами ($p < 0,0001$). Найнижчі концентрації цього маркера спостерігалися у пацієнтів з ізольованою АГ. Водночас, при наявності супутньої патології (ОЖ, ЦД2 або їх комбінації) рівні СТФ-1 були вищими в 1,6-2,1 рази. Найвищі значення спостерігалися у пацієнтів з поєднанням усіх трьох захворювань (АГ, ОЖ, ЦД2). У пацієнтів із ЦД2 рівні СТФ-1 були значно вищими, ніж у пацієнтів з ОЖ без діабету, що вказує на більш виражений негативний вплив ЦД2 на СС систему.

Аналогічна тенденція спостерігалась для CST, однак достовірних відмінностей у його рівнях виявлялася лише при порівнянні пацієнтів з ізольованим перебігом АГ з іншими групами. Значущих відмінностей між групами з подвійною (АГ та ОЖ або АГ та ЦД2) та потрійною (АГ, ОЖ та ЦД2) патологією не встановлено. Оскільки CST володіє антигіпертензивним, метаболічним ефектом та має антизапальні властивості, тому його рівень, як і рівень СТФ-1, підвищується у відповідь на стрес СС системи, але його ефективність в якості біомаркера СС подій у пацієнтів з АГ залишається недостатньо вивченою.

Отримані результати свідчать, що CST може виступати більш чутливим маркером для оцінки кардіометаболічних ризиків у пацієнтів з ізольованою АГ. Водночас його прогностична цінність у хворих із поєднаною патологією (АГ у комбінації з ЦД2 та/або ОЖ) залишається дискусійною та потребує подальших досліджень, що узгоджується з даними сучасних публікацій про кардіопротективний вплив CST та його роль у розвитку діастолічної дисфункції. При коморбідних станах, таких як ОЖ та ЦД2, імовірною причиною відсутності відмінностей скоріше за все є швидке досягнення максимальної концентрації CST, а також його збільшення внаслідок компенсаторних механізмів при приєднанні додаткової метаболічної патології.

Подальший аналіз нашої роботи довів, що рівні лептину були найнижчими в групі пацієнтів з АГ та ОЖ, однак достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні з групою пацієнтів, які мали поєднання АГ, ОЖ та ЦД2. Зазвичай у пацієнтів з ОЖ спостерігається підвищення рівнів лептину через збільшену масу жирової тканини, в якій він синтезується та внаслідок збільшення ІР у цієї категорії хворих. ЦД2 асоціюється з підвищеною резистентністю до лептину на тлі вираженої гіперінсулінемії, що призводить до подальшого підвищення його рівнів для компенсації цієї резистентності, що пояснює виявлені відмінності між групами пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 порівняно з пацієнтами з АГ та ОЖ.

NT-proBNP є біомаркером СН, оскільки його рівні збільшуються при підвищеному навантаженні на серце та дилатації шлуночків [97, 109]. Оцінка рівнів NT-proBNP в нашому дослідженні показала, що пацієнти без ЦД2 мали достовірно нижчі середні значення цього показника, ніж пацієнти з ЦД2 ($p < 0,01$). Підвищені рівні NT-proBNP встановлені нами у пацієнтів з ЦД2 можуть бути пов'язані з більшим ризиком розвитку діабетичної кардіоміопатії, судинної жорсткості та СН, які часто супроводжують ЦД2. Відсутність відмінностей між групами без ЦД2 (АГ проти АГ+ОЖ) та між групами з ЦД2 (АГ+ЦД2 проти АГ+ОЖ+ЦД2) свідчить, що ОЖ самостійно не впливає на підвищення рівня NT-proBNP так значно, як це стосується ЦД2. Таким чином, підвищення NT-proBNP у пацієнтів з ЦД2 підкреслює важливість раннього виявлення та корекції кардіометаболічних порушень задля попередження СС ускладнень у пацієнтів з ЦД2. Отримані дані вказують на необхідність подальших досліджень для уточнення ролі NT-proBNP в оцінці СС ризиків у пацієнтів з ОЖ, особливо в контексті його взаємодії з ЦД2.

Суттєвих відмінностей у рівнях 25(OH)D та β 2-M між групами виявлено не було, що свідчить про відсутність суттєвого внеску цих показників у формування фенотипічних особливостей у пацієнтів з поєднаним перебігом досліджуваних патологій.

Серед усіх досліджуваних додаткових маркерів оцінки функції нирок найбільше прогностичне значення має NGAL, адже середні значення цього показника в групі з ізольованою АГ були найнижчими, порівняно з усіма іншими групами ($p = 0,0000001$). Пацієнти з АГ та ОЖ також мали достовірно нижчі рівні NGAL порівняно з пацієнтами з в обох групах з ЦД2 ($p < 0,01$). Однак, суттєвих відмінностей у рівнях NGAL між пацієнтами з ЦД 2 типу в залежності від наявності у них ОЖ не спостерігалось. Отримані результати свідчать, що розвиток ОЖ та ЦД2 значно підвищує ризик ураження нирок у пацієнтів з АГ, проте внесок ОЖ стає менш вираженим у пацієнтів, які вже мають ЦД2. Оскільки NGAL є чутливим біомаркером раннього ураження нирок, ці дані можуть вказувати на

більш раннє ураження нирок у пацієнтів з поєднаними кардіометаболічними патологіями на тлі АГ [96, 192, 334]. Імовірними причинами розвитку нефропатії у пацієнтів з ОЖ та ЦД 2 типу є розвиток метаболічних змін, таких як хронічна запальна реакція, оксидативний стрес та ендотеліальна дисфункція. Отримані результати дозволяють припустити, що NGAL може бути потенційним раннім індикатором ризику розвитку порушень нирок у пацієнтів як з ізольованою АГ, так і з поєднаним перебігом АГ.

Встановлено, що рівні Cys C були вищими в групі пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, хоча достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні з групою АГ, ОЖ та ЦД2 ($p=0,004$). Cys C вважається більш чутливим маркером ниркової функції, ніж креатинін, забезпечуючи точнішу оцінку ШКФ та сприяючи ранньому виявленню порушень ниркової функції і прогнозуванню несприятливих наслідків. Наші дані продемонстрували суттєві відмінності між оцінками функції нирок за креатиніном та Cys C. За рівнем креатиніну, найбільш виражені ниркові порушення спостерігались у пацієнтів з АГ та ЦД2. Водночас за рівнем Cys C найгірші показники мали пацієнти з АГ та ОЖ, що свідчить про різний вплив цих патологій на ниркову функцію. Особливо цікавим є те, що пацієнти з АГ, ОЖ та ЦД2 мали кращі показники функції нирок за обома маркерами на тлі підвищених рівнів NGAL, що може вказувати на більш інтенсивне лікування цієї групи пацієнтів, що сприяє збереженню ниркової функції. Слід зазначити, що як креатинін, так і Cys C мають позаниркові детермінанти, які можуть впливати на точність оцінки ниркової функції, особливо у пацієнтів з підвищеним АТ чи ЦД2. Останні дослідження показали значні розбіжності між оцінками ШКФ на основі креатиніну (ШКФ_{cr}) та Cys C (ШКФ_{cys}), як було продемонстровано у дослідженні Fu EL et al. (2023) [174]. Авторами роботи показано, що індивідуальні відмінності між ШКФ_{cys} і ШКФ_{cr} пов'язані з гіршим прогнозом для пацієнтів, у яких ШКФ_{cys} є нижчим за ШКФ_{cr}. З огляду на отримані результати, можна припустити, що у пацієнтів з АГ та ОЖ порушення ниркової функції виникають пізніше, ніж у пацієнтів з АГ та ЦД2, але

вони є більш вираженими і мають несприятливі прогностичні наслідки. Це також підкріплюється даними щодо відмінностей у рівнях NGAL, який є раннім маркером пошкодження нирок. Однак, для остаточного підтвердження цих припущень необхідні подальші дослідження з порівняльною оцінкою ШКФ за креатиніном та Cys C (ШКФ_{cys-cr}).

При оцінці показників кардіальної структури та функції доведено кумулятивний вплив ОЖ, ЦД2 та їх комбінації на зміни інструментальних маркерів у пацієнтів з АГ. Останнє підтверджувалося значно вищими рівнями ЛПС, ПП, КДР ЛШ, ММЛШ та ІММЛШ2 у пацієнтів з поєднаними патологіями ($p < 0,05$). Імовірно, вплив ЦД2 був суттєво більшим за вплив ОЖ, що підтверджувалось значущими відмінностями між групами АГ з ОЖ та АГ з ЦД2, тоді як поєднання цих патологій призводило до найгірших результатів в межах отриманих показників.

Середні значення КСР ЛШ, ПШ, ІVRT були вищими, а ФВ ЛШ – нижчою у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ, в той же час найгірші показники спостерігались у пацієнтів з ЦД2, і наявність ОЖ у них не супроводжувалася значущими відмінностями, що вказує на домінуючий вплив ЦД2 на функціональний стан серця.

Подальший аналіз кардіогемодинаміки довів, що діаметр аорти та ТЗСЛШ були достовірно більшими тільки при порівнянні пацієнтів з ізольованою АГ та коморбідною патологією, тоді як між групами з поєднаною патологією відмінностей не було. Останнє свідчить, що ці два маркери можуть бути ранніми індикаторами підвищеного КВР у пацієнтів із АГ.

Було встановлено, що співвідношення VE/VA було достовірно вищим у пацієнтів з АГ та ОЖ порівняно з іншими групами, що обумовлено достовірно нижчою швидкістю пізнього наповнення VA ($p < 0,05$). Це може свідчити про початкові прояви діастолічної дисфункції в цій групі пацієнтів, що потребує подальшого дослідження для більш точного розуміння цих змін.

Таким чином, пацієнти з поєднаною патологією (АГ, ОЖ, ЦД2) мають більш виражені зміни у структурі та функції серця порівняно з іншими групами, що вказує на важчий перебіг захворювань і більшу вразливість СС системи. ОЖ та ЦД2, як окремі чинники, значно впливають на кардіальну структуру, посилюючи гіпертрофію та дилатацію серця, що може сприяти розвитку СН з переважно систолічною дисфункцією.

На основі проведеного аналізу було виділено три основні КРМФ у пацієнтів АГ та коморбідністю, а також охарактеризовано особливості їх перебігу:

- Пацієнти з АГ та ОЖ. У цієї категорії пацієнтів КРМ порушення розвиваються поступово, однак головний ризик пов'язаний з швидким розвитком і прогресуванням ниркової патології. Моніторинг ранніх маркерів ниркових порушень, таких як NGAL, може бути корисним для виявлення пацієнтів групи ризику з метою регулярного спостереження за функцією нирок, зокрема з використанням показників ШКФ_{cys-cr}.

- Пацієнти з АГ та ЦД2. Ця категорія пацієнтів має прогресивні зміни в кардіоренометаболичному статусі, серед важливих ранніх індикаторів якого є СТ-1 та NT-proBNP. Такі пацієнти через більш тривалий анамнез ЦД2 мають підвищені рівні інсуліну та нижчу ШКФ у порівнянні з пацієнтами, які мають поєднаний АГ, ОЖ та ЦД2. Означені показники потребують постійного моніторингу для раннього виявлення можливих ускладнень та корекції лікування.

- Пацієнти з поєднаною патологією (АГ, ОЖ, ЦД2). У цієї групи спостерігаються найбільш виражені зміни у більшості кардіоренометаболичних показників, включаючи інструментальні дані. Однак, ймовірно, завдяки більш інтенсивній терапії та кращій прихильності до лікування, загальний КВР може бути знижений, що відображається у відсутності значних відмінностей у ряді показників, до яких належить CST. Незважаючи на це, у частини пацієнтів цієї категорії показники ліпідного та вуглеводного профілю, а також функції нирок не досягають цільових рівнів, що потребує додаткових зусиль для корекції терапії та більш ретельного моніторингу.

В дисертаційному дослідженні представлено аналіз потенційних факторів ризику, що впливають на рівні потенційних предикторів виявлених КРМФ.

З огляду на виявлені вище відмінності у рівнях CST, CTF-1, NT-proBNP та NGAL між усіма групами нами було більш детально оцінено фактори, які могли б сприяти зміні цих показників.

У нашому дослідженні на рівень CST у кожній з досліджуваних груп впливали різні клінічні маркери (циркулярні, кардіальні, метаболічні). При цьому в групі з ізольованим перебігом АГ зменшення вираженості переважно традиційних факторів ризику, а саме підвищеного АТ, гіпертрофії ЛШ, діастолічної дисфункції за рахунок VA та зниженої функції нирок за результатами Cys C, сприяло зменшенню рівнів CST. Важливо зазначити, що підвищення рівня ТГ за даними регресійного аналізу може виступати тригером для підвищення CST в цій групі пацієнтів.

Основним фактором у групі з АГ та ОЖ, що впливав на рівень CST, були ниркові показники, що підкреслює необхідність профілактики ниркових порушень у цій групі для зниження КВР. ТЗСЛШ є потенційним раннім індикатором кардіальних порушень і була єдиним позанирковим маркером, що суттєво впливав на рівень CST. Отримані результати свідчать про важливість мультифакторного підходу в оцінці ризиків у пацієнтів з АГ та ОЖ, де увага до ниркових функцій та метаболічних маркерів може суттєво поліпшити прогнози щодо розвитку СС ускладнень.

В групі пацієнтів з АГ та ЦД2 збільшення CST при зменшенні CTF-1 свідчить про різні чинники, що обумовлюють формування загального КВР. Отримані результати можна пояснити тим, що збільшення розміру аорти, КДР ЛШ та ДАТ сприяють активації інших компенсаторних механізмів, наприклад підвищення рівня CTF-1, що обумовлює зниження CST. Зменшення САТ та ВТС ЛШ безпосередньо буде сприяти нормалізації рівнів CST.

В групі з АГ, ОЖ та ЦД2 звертає увагу широкий спектр параметрів, які впливають на зміни рівнів CST. У цій групі, враховуючи вплив на CST, для

профілактики КВР особливу увагу слід приділяти моніторингу антропометричних показників та функції нирок. Зростання рівнів інсуліну, лептину та сечовини пов'язане з реактивним підвищенням CTF-1, що, в свою чергу, може усувати потребу в підвищенні захисних рівнів CST. Відомо, що рівень CST знижується при виникненні ускладнень АГ та гіпертрофії ЛШ, при початкових рівнях підвищення АТ, компенсаторне його підвищення спостерігається внаслідок підвищеної активності симпатичної нервової системи. З іншого боку, Zhu D et al. (2011) показали, що високий функціональний клас СН за класифікацією Американської кардіологічної асоціації (АНА) корелює з низькими рівнями CST ранньої стадії СН (стадії В), ніж широко використовуваний мозковий натрійуретичний пептид (BNP), який часто застосовується в клінічних дослідженнях для діагностики та прогнозування СС захворювань. Зниження рівня CST може свідчити про виснаження компенсаторних можливостей організму на етапі прогресування захворювання і може вказувати на знижену здатність серця до захисту від подальших ушкоджень, що ускладнює перебіг та прогноз АГ, ОЖ та ЦД2. Це узгоджується з виявленими нами суперечливим впливом на рівні CST біомаркерів структурних змін серця, зокрема ехокардіографічними ознаками гіпертрофії та перенавантаження ЛШ.

Схожі з нашими результатами отримали Kumric M. et al. (2022), а саме, підвищення концентрації CST в сироватці крові при первинній АГ, переважно в нелікованій підгрупі, були пов'язані з амбулаторним АТ і жорсткістю артерій [237].

Останні дослідження на тваринних моделях показали, що CST безпосередньо сприяє синтезу глікогену в печінці, зменшує глюнеогенез і глікогеноліз, а також посилює передачу сигналів інсуліну. Лікування катестатином знижує рівні катехоламінів та лептину, а також зменшує кількість жирової тканини приблизно на 25%, що призводить до зменшення фенотипу, посилення ліполізу, посилення окислення жирних кислот і асиміляції в ліпіді в печінці. Ці сприятливі метаболічні ефекти, імовірно, є результатом зниження резистентності до

катехоламінів та адипонектину. Крім того, CST покращує передачу сигналів лептину (визначається фосфорилуванням AMPK і Stat3) і периферичну чутливість до лептину, а також відновлює експресію та чисельність транспортера натрію-глюкози 1 (SGLT1), а також його трансформацію у кишечнику [293]. Подібні результати пояснюють вплив на рівні CST маркерів вуглеводного та ліпідного профілю за результатами нашого аналізу. Однак, продемонстровані механізми потребують також детальної перевірки ефективності та дієвості на людях.

Існують дані, а саме CST мав значні кореляції з рівнями сечової кислоти ($r = -0,412$; $p < 0,001$), а також параметрами ліпідів, особливо ХС-ЛПВЩ ($r = 0,480$; $p < 0,001$), ХС-ЛПДНЩ ($r = -0,238$; $p = 0,005$), ТГ ($r = -0,4$; $p = < 0,001$), а множинний лінійний регресійний аналіз показав ІМТ ($\beta = -0,22$; $p = 0,007$), тривалість АГ ($\beta = -0,25$; $p = 0,008$), HbA1c ($\beta = -0,43$; $p = 0,019$) і рівні тривалість холестерину ЛПВЩ ($\beta = 0,27$; $p = 0,001$) як незалежні предиктори рівнів CST [306].

Аналіз індикаторів, що впливали на STF-1 виявив, що збільшення гіпертрофії ЛШ за даними ІММЛШ, ТЗСЛШ, підвищення КСР ЛШ, САТ, порушення фільтраційної здатності нирок, збільшення рівнів лептину сприяло підвищенню STF-1. Останнє може бути пояснено тим, що зростання цих параметрів свідчить про серцеве навантаження і наявність запалення, що активізує продукцію STF-1 як адаптивну реакцію серцевого м'яза на стрес. На противагу цьому, збільшення IVRT, VA та ТГ супроводжувалося зниженням STF-1, що можна пояснити реакцією CST на збільшення цих показників в групі АГ представленою вище.

Встановлено що, у пацієнтів з АГ та ОЖ збільшення ризику ниркових пошкоджень, підтверджене даними рівнів NGAL, Cys C, та гіпертрофії міокарду ЛШ на основі оцінки ТМШП, що супроводжувалося зниженням рівнів STF-1, тоді як збільшення рівнів сечовини, КДР ЛШ та розміру аорти сприяло підвищенню STF-1. Цікаво, що рівні ХС-ЛПВЩ теж позитивно впливали на значення STF-1. Наявні результати досліджень на тваринних моделях свідчать, що у випадку з ХС-ЛПВЩ та ниркових проб STF-1 не є залежним маркером, а, навпаки, впливає на нормалізацію рівнів цих показників [314].

У хворих з АГ та ЦД2 збільшення лептину, ХС-ЛПНЩ, ПШ сприяло підвищенню рівнів STF-1. Тоді як збільшення CST, NGAL, ММЛШ, VE/VA, ПП, супроводжувалося зниженням STF-1, що можна пояснити активацією адаптивних механізмів пов'язаних з CST.

Визначено, що у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 на рівні STF-1 найбільшим чином впливали інструментальні маркери, що визначають розвиток СН. Серед інших індикаторів, збільшення NT-proBNP та зменшення лептину, β 2-М, ДАТ супроводжувалося підвищенням рівнів STF-1.

Слід підкреслити, що було продемонстровано прогностичну цінність STF-1 на ранніх стадіях АГ, а саме спостерігалися підвищені рівні цього показника у когорті пацієнтів з безсимптомною АГ, що супроводжувалися помірною діастолічною дисфункцією [376]. Також ряд досліджень демонструє, що ремоделювання ЛШ і розвиток гіпертрофії ЛШ, а також систолічної та діастолічної СН пов'язані зі зниженою експресією рецепторів STF-1 у серці та підвищенням циркулюючих рівнів STF-1 у периферичній крові [287]. У нашому дослідженні це пояснює вплив на STF-1 такого широкого спектру ехокардіографічних показників дисфункції серця та рівнів АГ.

У нашому дослідженні було показано, що в групах пацієнтів з АГ у поєднанні з ОЖ і ЦД2 суттєвий вплив на рівні STF-1 здійснювали ниркові маркери: NGAL, Cys C, сечовина та β 2-М. Підвищений рівень NGAL є раннім показником запалення та індукції стресу ниркової тканини, а Cys C, як біомаркер функції нирок, відображає порушення фільтраційної здатності нирок, а його високі рівні асоціюються з погіршенням ниркової функції. Слід зазначити, що ОЖ сприяє гіперфільтрації, гіпертрофії нефронів та збільшенню навантаження на ниркові тканини, що може провокувати розвиток хронічних уражень нирок у поєднанні з АГ. Отримані нами дані підтверджують, що на тлі АГ наявність ОЖ здійснює суттєвий вплив на функцію нирок та підвищує ризик розвитку ниркових захворювань. Це обумовлено участю жирової тканини у синтезі STF-1, адже

основним джерелом синтезу STF-1 є адипоцити, а знижена та посилена експресія генів STF-1 була виявлена в білій та підшкірній жировій тканині відповідно [276].

Відомо, що STF-1 знижує рівень глюкози натщесерце інсулінонезалежним способом, опосередковує підвищену чутливість до інсуліну через АКТ-залежний шлях у скелетних м'язах, зменшує споживання їжі, стимулює ліполіз і збільшує витрату енергії. Було продемонстровано зниження рівнів STF-1 на тлі зменшення інсулінорезистентності у пацієнтів з ЦД2 [179]. Авторами було висловлено припущення, що у пацієнтів з ОЖ і ЦД2 STF-1 забезпечує метаболічні циркадні ритми і сприяє тканиннозахисним ефектам, включаючи підвищену резистентність серцевих міоцитів до гіпоксії/ішемії, ріст і диференціювання клітин-попередників різного походження, зниження [103]. Разом з тим, при аналізі наших результатів вплив інсуліну, ІМТ на рівні STF-1 не був виявлений.

Результати регресійного аналізу у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ виявили значний взаємозв'язок між рівнями NT-proBNP та такими показниками, як лептин, β 2-М, ЛПс та VA.

У пацієнтів з АГ та ОЖ суттєвий вплив на NT-proBNP спостерігався лише з боку NGAL та ММЛШ. Це може свідчити, що в цій групі рівень NT-proBNP, який є маркером серцевого стресу, найбільше залежить від стану нирок та структурних змін у серці.

У пацієнтів з АГ та ЦД2 підвищення NT-proBNP обумовлювалося змінами в антропометричному статусі, ліпідному профілі, інструментальних маркерах гіпертрофії та систолічній дисфункції, а також змінами рівнів NGAL та лептину. Отримані дані демонструють складну природу взаємодії різноманітних факторів кардіометаболічного ризику, що підкреслює потребу у більш глибокому розумінні механізмів в подальшому, які впливають на СС систему в цій категорії хворих.

У пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 основний вплив на рівень NT-proBNP здійснювали інструментальні показники візуалізації серця. Крім того, значний вплив також мали традиційні показники, такі як ЗХ, а також STF-1, лептин та β 2-М як додаткові індикатори, які сприяють оцінці ризику СС та ниркових ускладнень.

Так як, NT-proBNP вважається відомим маркером СН, не є дивним виявлені нами залежності з численними маркерами СН за результатами ЕхоКГ. З іншого боку, в іншому нещодавньому дослідженні не спостерігалось зв'язку між концентрацією NT-proBNP та ехокардіографічними параметрами діастолічної чи систолічної дисфункції, включаючи глобальне поздовжнє напруження, фракцію викиду ЛШ, індекс маси ЛШ, індекс об'єму ЛП, E/E' або систолічний тиск ПШ [183].

Також дослідники продемонстрували, що рівні NT-proBNP ≥ 125 пг/мл часто зустрічаються у жінок без класичних серцево-судинних факторів ризику, а також у літніх людей [380].

Автори показали на 18356 досліджених, що рівні цього показника суттєво відрізняються залежно від статі та віку, а саме у чоловіків медіана (97,5 центиля) концентрації NT-proBNP у віці <30 років становила 21 (104) пг/мл, зростаючи до 38 (195) пг/мл у віці від 50 до 59 років і 281 (6792) пг/мл у віці ≥ 80 років. У жінок медіана NT-proBNP у віці <30 років становила 51 (196) пг/мл, 66 (299) пг/мл у віці від 50 до 59 років і 240 (2704) пг/мл у віці ≥ 80 років. Окрім того, ЦД2 був обернено пов'язаний із ймовірністю підвищення NT-proBNP лише у жінок ($p=0,007$). Тому є сенс досліджувати окремо чоловіків та жінок при оцінці прогностичного значення NT-proBNP.

За даними іноземних вчених NT-proBNP обернено корелював з ІМТ ($\beta=-0,174$ для 1 кг/м²; $p<0,001$), а додавання NT-proBNP до клінічних моделей покращило прогнозування ризику для всіх категорій ІМТ, за винятком пацієнтів із сильним ОЖ [375]. Однак, в нашому аналізі не спостерігалось впливу ІМТ на рівні цього показника. Найкращі межі NT-proBNP для 5-річного прогнозування смерті від усіх причин знижувалися при збільшенні ІМТ збільшувався (3785 нг/л, 2193 нг/л, 1554 нг/л, 1045 нг/л, 755 нг/л і 879 нг/л, для недостатньої ваги, нормальної ваги, надмірної ваги, а також легкого, середнього та вираженого ОЖ, відповідно) і були вищими у жінок, ніж у чоловіків. Дані результати додатково свідчать на користь оцінки груп залежно від статі. Попри це, пацієнти усіх груп не мали морбідного ОЖ, що свідчить про потенційну діагностичну цінність цього маркеру навіть в групах з ОЖ.

Відомо, що підвищення NT-ProBNP незалежно пов'язане зі смертністю від усіх причин і серцево-судинною смертністю. Але помітним є те, що за даними різних досліджень прогностична здатність біомаркера істотно не відрізнялася залежно від статусу глюкози [112]. Імовірно, з цієї причини ми не виявили впливу інсуліну в жодній групі пацієнтів на рівні цього показника. Хоча в науковій літературі є і протилежні результати. Так, за даними Dey S. et al (2024) кореляційний аналіз у хворих на ЦД2 показав значну позитивну кореляцію NT-ProBNP (<math>P<0,001</math>), глюкозою натще плазми ($p+0,524, P=0,003$) і HbA1c ($p+0,571, P=0,001$), але не було статистично значущої кореляції NT-proBNP зі значеннями ІМТ [130].

Звертають увагу нещодавно отримані результати Jacobsen: M. H. B. et al. (2023), в якому автори продемонстрували, що у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією низький рівень NT-proBNP асоціюються з несприятливим профілем жирової тканини з високим ІМТ, центральним ОЖ, накопиченням вісцеральної жирової тканини і низьким адипонектином [207]. Отримані дані співставні з нашими результати в групах пацієнтів з ЦД2 (АГ, ЦД2 та АГ, ОЖ, ЦД2). Однак, механізм впливу параметрів ліпідного профілю на рівні NT-proBNP лише в групах з ЦД2 залишається невідомим.

Оцінка факторів, що впливали на рівні NGAL, у пацієнтів з АГ виявила зв'язок з широким спектром показників, переважна більшість яких належала до маркерів інструментального дослідження. Збільшення ДАТ сприяло збільшенню рівнів NGAL, що вказує на те, що АГ є тригером для активізації запальних процесів у нирках. Отримані результати також підкреслили складну взаємодію між додатковими кардіометаболічними та нирковими маркерами, такими як Cys C, β 2-M, 25(OH)D, лептин, і STF-1. Ці маркери можуть відображати різні аспекти метаболічного та СС статусу, а також стан нирок, що вказує на їхню роль у комплексному оцінюванні пацієнтів з АГ. На відміну від цього, серед традиційних показників крові лише креатинін суттєво сприяв підвищенню рівнів NGAL. Це свідчить про те, що в контексті ниркової функції креатинин залишається

важливим індикатором, проте його роль може бути обмежена порівняно з інструментальними та додатковими маркерами.

Подібні асоціації були виявлені у групі пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2. Зокрема, зміни рівнів NGAL переважно зумовлювалися інструментальними маркерами, а також спостерігався вплив CST та CTF-1. Цікаво, що рівні NGAL також мали зв'язок з віком пацієнтів, що підкреслює можливу роль вікових змін у функції нирок та метаболічних процесах. Водночас не було виявлено жодних традиційних біохімічних показників, які б мали достовірний вплив у цій моделі. Це свідчить про те, що в умовах АГ, ОЖ та ЦД2 інструментальні та новітні маркери, такі як NGAL, CST і CTF-1, можуть бути більш чутливими до змін в нирковій функції та метаболізмі, ніж традиційні біохімічні показники.

У пацієнтів з АГ та ОЖ збільшення рівнів NGAL було пов'язано зі збільшеними рівнями NT-proBNP та ХС-ЛПВЩ, а також зниженими рівнями CTF-1 та ВТС ЛШ. Ці результати можуть свідчити про те, що підвищення NGAL, як маркера ниркової дисфункції, супроводжується зростанням серцевого навантаження та стресу. Водночас, зниження CTF-1 та ВТС ЛШ може вказувати на компрометацію функції серця у відповідь на підвищений ризик ниркових ускладнень.

У пацієнтів з АГ та ЦД2 підвищення NGAL було обумовлено збільшенням лептину та VA та зниженням ММЛШ та CTF-1. Ці асоціації свідчать про те, що підвищення лептину у пацієнтів з ЦД2 може активувати запальні процеси, які негативно впливають на функцію нирок, що в свою чергу веде до підвищення NGAL. Зниження ММЛШ та CTF-1 вказує на можливе зменшення серцевої адаптації до метаболічного стресу, характерного для ЦД2, що також може сприяти прогресуванню ниркової недостатності.

Marakala V. (2022) продемонструвала у своєму системному огляді, що NGAL в сечі та сироватці є незалежним предиктором не лише ускладнень з боку нирок, але й захворювань серцево-судинної системи та печінки. NGAL як сечі, так і плазми може бути раннім діагностичним маркером гострого ураження нирок (що не рідко спостерігається у пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2) і прогностичним маркером

для оцінки тяжкості та ускладнень на додаток до прогнозу виживання. Окрім того, на прогностичну значущість цього показника вік не впливає [274].

Відомо, що концентрація NGAL зростає при багатьох патологічних станах, оскільки NGAL експресується в різних тканинах, таких як нейтрофіли, епітеліальні клітини, гепатоцити, і навіть жирова тканина. Ця широкомасштабна експресія пояснює, чому на рівні NGAL у нашому аналізі впливають різні метаболічні та функціональні маркери, як-от показники ниркової функції, серцевої недостатності, лептину та запалення. Запальні цитокіни стимулюють синтез NGAL, зокрема в умовах хронічного запалення, характерного для ОЖ, ЦД2. Цікавим є те, що NGAL може виступати незалежним предиктором АГ, ОЖ, інсулінорезистентності. Однією з ключових ролей NGAL у патогенезі ОЖ є його зв'язок з гамма-рецепторами, активованими проліфераторами (PPAR- γ), які впливають на процеси адипогенезу та ліпогенезу. Це допомагає пояснити зв'язок між NGAL та порушеннями ліпідного обміну, а також підвищену його концентрацію при ОЖ та ЦД2. Крім того, NGAL корелює з активністю 12-ліпоксигенази і має протизапальні функції і у жировій тканині, пригнічуючи активність ядерного фактора κB (NF κB), який зазвичай підсилює місцеве запалення за участю ФНП-альфа. Інhibуючи NF κB , NGAL знижує рівень IL-6 та білка моноцитарного хемоаттрактанту-1, тим самим запобігаючи локальній запальній реакції. Також NGAL пригнічує секрецію лептину й адипонектину, які відіграють роль у метаболічній регуляції. Тому виявлений в нашому дослідженні вплив лептину на рівні NGAL може бути насправді наслідком змін рівнів NGAL, а не причиною. З одного боку, надмірне накопичення NGAL може ускладнювати порушення глюкозного обміну, тоді як дефіцит NGAL має захисну дію. Зокрема, синтез NGAL активується в умовах гіперглікемії, що ще більше підсилює його роль як маркера метаболічних порушень [222]. Наше дослідження довело, що на рівні NGAL впливав ДАТ у пацієнтів з ізольованою АГ, а серед традиційних біохімічних маркерів ліпідного та вуглеводного профілю лише рівні ХС-ЛПВЩ у групі пацієнтів з АГ і ОЖ.

Таким чином, отримані результати підкреслюють складну взаємодію між метаболічними та гемодинамічними факторами в патогенезі кардіометаболічних захворювань, а саме АГ, ОЖ та ЦД2, а також вказують на важливість моніторингу

цих індикаторів для оцінки ризиків і адаптації терапевтичних стратегій у пацієнтів з АГ. Аналіз пацієнтів також показав, що традиційні біохімічні не завжди є достатніми для повноцінної оцінки ризиків і функції нирок та серця. Натомість інструментальні та новітні маркери, такі як NGAL, CST, CTF-1 та NT-proBNP, показали більшу чутливість до змін у функціональному стані серця, нирок і метаболічних змін.

Для пацієнтів з АГ, ОЖ та ЦД2 також важливо моніторувати лептин, адже попри звідсутність значущих підвищень у рівнях порівняно з іншими групами лептин у цієї категорії пацієнтів впливав на переважну більшість маркерів кардіометаболічного ризику і ризику ниркових ускладнень.

Окрім того, визначення рівнів CTF-1 та NT-proBNP у пацієнтів з ЦД2 (АГ+ЦД2 та АГ+ОЖ+ЦД2) може покращити прогнозування майбутніх КВР. Це пояснюється тим, що на порушення цих показників у пацієнтів з ЦД2 впливає велика кількість факторів. Кумулятивний вплив метаболічних, ниркових та кардіальних чинників на рівні CTF-1 та NT-proBNP є складним для точної оцінки, що підкреслює важливість їхнього ретельного моніторингу для більш точного передбачення СС подій.

Отже, традиційні маркери можуть бути доповнені інструментальними і метаболічними показниками для більш точного визначення ризиків і вибору оптимальної терапії.

В процесі роботи нами було оцінено фактори кардіоренометаболічного ризику поєданого перебігу АГ, ОЖ, ЦД2 проти АГ, ОЖ.

Для оцінки факторів ризику ЦД2 у пацієнтів з АГ та ОЖ використовували уніваріантний та мультиваріантний лінійний регресійний аналіз. Це дозволило визначити потенційно значущі предиктори розвитку комбінації захворювань, а також оцінити їх внесок у моделювання ризику.

Уніваріантний аналіз застосували для первинного скринінгу факторів, які могли б мати значущий вплив на ризик розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ та ОЖ. Такий підхід дозволяє розглядати кожен фактор окремо, незалежно від інших, але має обмеження, адже ігнорує потенційну мультиколінеарність — взаємозв'язки між факторами, що можуть призводити до перекосу результатів. В результаті

аналізу виявлено, що лише інструментальні показники, такі як IVRT, ВТС ЛШ та ПП, були значущими ($p < 0,05$). Це може свідчити про структурні та функціональні зміни в серці, які можуть передувати метаболічним порушенням. Це також узгоджується з теорією, що зниження серцевої функції та стрес, що відображається на рівнях IVRT, може підсилювати ризик розвитку інсулінорезистентності та порушень метаболізму. На користь цього свідчать результати Zoppini G. et al. (2020), які показали, що IVRT був значно подовжений у пацієнтів групи високого інсуліну пацієнтів з ЦД2, а у мультифакторному регресійному аналізі доза інсуліну була позитивно та значно пов'язана з IVRT [404].

Для більш детальної оцінки взаємозв'язків між факторами був застосований мультиваріантний аналіз, що дозволяє врахувати вплив усіх показників одночасно. У модель включили змінні, які попередньо не показали значущості в уніваріантному аналізі, але можуть бути можливими предикторами, зважаючи на вищенаведені дані. В результаті цього аналізу встановлено, що на ризик розвитку АГ+ОЖ+ЦД2 мають значний вплив такі показники: вік, співвідношення VE/VA, а також кардіометаболічні маркери, такі як CTF-1, Cys C, NGAL, NT-proBNP, і рівень 25(OH)D.

Відомо, що CTF-1 є одним із ключових регуляторів гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів, а також впливає на інтенсивність апоптозу та чутливість міокарда до ішемії та проліферацію та секрецію колагену. Імовірно, CTF-1 активує сигнальні шляхи, пов'язані з прозапальними процесами через активацію шляхів JAK/STAT та MAPK, що може сприяти розвитку інсулінорезистентності, оскільки хронічне запалення перешкоджає ефективній дії інсуліну [31, 276].

Наведені дані пояснюють появу в нашій моделі одночасно ехокардіографічних маркерів гіпертрофії та СН, а також підвищених рівнів CTF-1 при прогнозуванні ризику ЦД2. Протилежні результати, однак, були отримані за даними Pennica D et al. (1995), а саме низькі рівні CTF-1 у плазмі були пов'язані зі зниженим ризиком як метаболічного синдрому, так і ЦД2 в осіб із ОЖ [311].

Помітним є той факт, що рівні Cys C, NT-proBNP і 25(OH)D мали значущий вплив в якості предикторів ЦД2 тільки за наявності ОЖ, але не у пацієнтів з

ізолюваним перебігом ЦД2. Відповідно до отриманих вище результатів у пацієнтів з ОЖ спостерігається підвищення рівнів Cys C, тоді як приєднання ЦД2 супроводжується зниженням цих рівнів, що знайшло відображення у негативному коефіцієнті бета нашої моделі регресії. Cys C є біомаркером, що відображає ШКФ, і його рівень у крові часто підвищується при погіршенні ниркової функції. Так, за результатами González K. A. et al. (2022) підвищення рівня Cys C на 10% було пов'язане з підвищенням відносного ризику діабету на 13% на початку дослідження (11% і 9% до 4 і 8 років), а оцінка діагностичної значущості Cys C в якості предиктору діабетичної нефропатії за даними мета-аналізу двадцяти шести опублікованих досліджень продемонструвала сукупну чутливість 0,86 (95% ДІ: 0,82–0,90), специфічність 0,89 (95% ДІ: 0,85–0,92), позитивне співвідношення правдоподібності 7,59 (95% ДІ: 5,66–10,19), негативне співвідношення правдоподібності 0,16 (95% ДІ: 0,12–0,21), а діагностичне співвідношення шансів 48,03 (95% ДІ: 30,64–75,29), а ROC аналіз показав 0,94 (95% ДІ: 0,91–0,96) [182].

Проте, у ранніх стадіях ХХН (при невеликій тривалості ЦД2), коли ШКФ ще незначно змінена, може спостерігатися відносно низький рівень Cys C, а також для чоловіків також характерними є більш низькі рівні цього показника [126]. Крім того, високий рівень глюкози в крові при ЦД2 може впливати на експресію Cys C на клітинному рівні та метаболічно виснажувати клітини, що також сприяє його зниженню [251].

Cys C може підвищуватися при ОЖ через низку механізмів. По-перше, ОЖ асоціюється з хронічним запаленням, що може стимулювати вироблення Cys C як протеїназного інгібітора, по-друге, ОЖ підвищує ризик ниркових порушень через вплив метаболічного стресу на нирки, що призводить до збільшення рівня Cys C.

Підвищення рівнів NGAL вказує на потенційну активацію системи запалення, яка асоціюється з розвитком ІР. Дослідження Greco M. та ін. (2022) також підтвердили прогностичну роль NGAL у пацієнтів із ЦД2 [184]. Навіть за відсутності біохімічних ознак нефропатії, NGAL був суттєво підвищений у пацієнтів, що свідчить про його важливість як раннього маркера зниження ШКФ. Високий рівень NGAL виявлявся протягом всіх стадіях прогресування ХХН не

залежно від тривалості ЦД2, а ROC-аналіз підтвердив його високу ефективність у виявленні цього стану (AUC = 0,817). Крім того, кореляційний та регресійний аналізи показали сильний позитивний вплив віку пацієнта і тривалості ЦД2 на рівень NGAL ($p < 0,001$ для обох змінних), що підкреслює його важливу роль у відстеженні прогресування метаболічних порушень та ризику ускладнень, навіть без явних ознак пошкодження нирок.

NT-proBNP має складний зв'язок із розвитком ЦД2 у людей з ОЖ, впливаючи на метаболічний профіль та резистентність до інсуліну. NT-proBNP зазвичай виділяється серцем у відповідь на підвищене навантаження та розтягнення міокарда. Дослідження показують, що цей гормон підвищує чутливість до інсуліну, сприяє ліполізу та поліпшує контроль глюкози в крові. Таким чином, NT-proBNP зазвичай знижує ризик ЦД2, стимулюючи витрати енергії, зменшуючи жирові запаси та покращуючи метаболічну регуляцію, але разом з цим він також асоціюється зі збільшенням КВР та ризику ЦД2 ускладнень. У дослідженні Malachias M. V. B. et al. (2020) серед 5509 пацієнтів з ЦД2 NT-proBNP був ефективним маркером для прогнозування смертності і серцево-судинних комплексних наслідків [268]. У людей з ОЖ часто спостерігаються нижчі рівні NT-proBNP, що може бути пов'язано з підвищеним об'ємом циркулюючої крові, гіпертрофією серцевого м'яза та підвищеним тиском. У дослідженні Parcha V. et al. (2021) рівні NT-proBNP були на 59,0% (95% ДІ, 39,5%–83,5%) нижчими серед осіб із ОЖ, а підвищення рівнів цього показника супроводжувалося підвищенням ризику несприятливих СС подій як серед пацієнтів з ОЖ, так і без [307].

Низький рівень NT-proBNP у пацієнтів з АГ та ОЖ, ймовірно, обмежує його позитивний вплив на метаболізм, що сприяє розвитку інсулінорезистентності та підвищенню ризику ЦД2. За даними нашого дослідження ризик ЦД2 збільшувався з ростом рівнів NT-proBNP у пацієнтів з АГ та ОЖ, що, ймовірно, пов'язано як з активацією компенсаторних механізмів захисту, так і з прогресуючим та ускладненим перебігом АГ, ОЖ.

Відомо, що недостатність 25(OH)D пов'язаний з вищим ризиком розвитку ЦД2 в загальній популяції, тому очікуваним є вплив цього показника на ризик

ЦД2 у досліджуваних пацієнтів з АГ та ОЖ. Про зв'язок дефіциту і недостатності вітаміну D з прогресуванням ЦД2 свідчать також результати Jayedi A. et al. (2023), які виявили збільшений ризик смертності від усіх причин і СС смертності у пацієнтів з ЦД2 зі зниженими рівнями 25(OH)D [208], а за даними Dawson-Hughes B. et al. (2020) щоденне введення вітаміну D для підтримки рівня 25(OH)D у сироватці крові ≥ 100 нмоль/л сприяло зниженню ризику ЦД2 у дорослих із порушеннями вуглеводного обміну [124]. Отже, підтримання адекватного рівня 25(OH)D у пацієнтів з АГ та ОЖ може бути ефективним підходом для профілактики розвитку ЦД2 та зниження ризику ускладнень, пов'язаних з цим захворюванням.

Отримані нами дані дозволили сформувавши математичну модель для прогнозування ймовірності розвитку АГ+ОЖ+ЦД2 (7.1):

$$Y = \exp(-81,57 + 0,19X_1 + 0,02X_2 - 0,037X_3 + 0,286X_4 + 0,02X_5 - 0,101X_6 - 19,78X_7 + 0,203X_8 + 33,0X_9 + 6,28X_{10}) / (1 + \exp(-81,57 + 0,19X_1 + 0,02X_2 - 0,037X_3 + 0,286X_4 + 0,02X_5 - 0,101X_6 - 19,78X_7 + 0,203X_8 + 33,0X_9 + 6,28X_{10})), \quad (7.1)$$

де $X_1 - X_{10}$ – IVRT, STF-1, Cys C, NGAL, NTproBNP, 25(OH)-D, VE/VA, Вік, ВТС ЛШ та ПП, відповідно.

Представлені результати свідчать, що деякі показники, а саме IVRT і ВТС ЛШ, є значущими в обох типах аналізу, що підкреслює їхню важливість у прогнозуванні ризику розвитку поєданого перебігу АГ, ОЖ та ЦД2. Показник ВТС ЛШ також вказує на можливий зв'язок з гіпертрофією або ремоделюванням серця при появі ЦД2. STF-1, NT-proBNP та NGAL є факторами ризику розвитку АГ+ОЖ+ЦД2, тоді як негативний коефіцієнт β Cys C свідчить, що збільшення Cys C, 25(OH)D та VE/VA сприяє зменшенню ймовірності виникнення АГ+ЦД2+ОЖ.

Уніваріантний лінійний аналіз, спрямований на оцінку факторів ризику розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ без ОЖ, не виявив статистично значущих предикторів. Однак, мультиваріантний лінійний регресійний аналіз показав вплив ряду показників на ризик розвитку ЦД2 серед таких пацієнтів. Важливо

відзначити, що деякі фактори, зокрема CTF-1, NGAL та IVRT, що були значущими у пацієнтів з АГ та ОЖ, продемонстрували аналогічний вплив і в пацієнтів з ізольованою АГ, що вказує на їхню незалежність від наявності ОЖ як чинника ризику.

Значення ЛПС та зміни в ВТС ЛШ також демонструють взаємозв'язок з погіршенням метаболічного профілю та потенційним розвитком ЦД2, що може пояснюватись збільшенням навантаження на СС систему через погано контрольовану АГ. Це в кінцевому підсумку призводить до ремоделювання ЛШ, особливо у пацієнтів з наявністю ОЖ.

Такі фактори, як рівень HbA1c та ШКФ, є загально визнаними маркерами, пов'язаними з ризиком ЦД2, що також пояснює їхню значущість у моделі. Підвищення HbA1c відображає погіршення контролю глюкози, а зниження ШКФ є показником ризику розвитку діабету через прогресуюче зниження ниркової функції.

Результати клінічних досліджень демонструють значення CST як потенційного маркера КВР. Підвищення його рівня у нашому дослідженні може бути компенсаторною відповіддю організму для зменшення впливу стресу, особливо у випадку прогресування серцево-судинних захворювань.

Звертає увагу, що NT-proBNP, який був достовірно вищим у пацієнтів з ЦД2 порівняно з іншими групами, не ввійшов до нашої моделі, що не виключає його вплив на формування ЦД2, але може свідчити про те, що на тлі інших показників його значущість в якості предиктору є менш помітною.

Отримані дані дозволили сформувавши математичну модель для прогнозування ймовірності розвитку АГ+ ЦД2 (7.2):

$$Y = \exp(-51.46 + 0.04X_1 + 1.44X_2 + 1.43X_3 + 0.63X_4 + 12.13X_5 - 0.62X_6 + 15.93X_7) / (1 + \exp(-51.46 + 0.04X_1 + 1.44X_2 + 1.43X_3 + 0.63X_4 + 12.13X_5 - 0.62X_6 + 15.93X_7)), \quad (7.2)$$

де X1- X7 – СТ 1, HbA1c, NGAL, IVRT, CST, ШКФ, ЛПс, відповідно.

Уніваріантний лінійний аналіз, спрямований на оцінку факторів ризику розвитку ОЖ у пацієнтів з АГ виявив статистично значущий вплив лише STF-1 ($\beta = 0,01$, ВШ 1,01 ДІ1,005-1,013, $\chi^2=124,80$; $p < 0.0001$), що підкреслює ключовий вплив STF-1 у розвиток порушень обміну речовин у пацієнтів з АГ, наслідком чого стає розвиток ОЖ, ЦД2 та їх комбінацій. Незважаючи на те, що STF-1 значною мірою пов'язаний з ЦД2, він також експресується різними тканинами, такими як печінка, легені, нирки та скелетні м'язи, а зміни його рівня у плазмі пов'язані з іншими різними типами кардіоміопатій, включаючи ішемічну, що робить цей показник неспецифічним маркером можливих кардіометаболічних порушень, в тому числі АГ, ОЖ, ЦД2.

Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз виявив ряд показників, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ОЖ серед пацієнтів з ізольованим перебігом АГ. Значущими факторами ризику стали STF-1, NGAL, CST, ЛПс, та ШКФ, які також виявилися важливими у моделі розвитку ЦД2 серед пацієнтів з ізольованим перебігом АГ. Це дозволяє припустити, що при АГ дані показники можуть слугувати індикаторами прогресуючих метаболічних та функціональних змін та свідчити про межові компенсаторні можливості організму при корекції таких порушень. Така ситуація може сприяти як підвищенню маси тіла, так і розвитку ЦД2, імовірно, на тлі розвитку інсулінорезистентності при обох цих патологічних станах

Показники NT-proBNP, Cys C, VE/VA та ВТС ЛШ, що також були включені в модель ризику розвитку ЦД2 у пацієнтів з АГ та ОЖ, імовірно, мають більшу специфічність для комбінації захворювань, що включає ОЖ. Це говорить про те, що дисбаланс цих біомаркерів є характерним для пацієнтів з ОЖ і підсилює порушення вуглеводного обміну, сприяючи в тому числі прогресуванню ЦД2.

Цікаво, що $\beta 2$ -М також був визначений як фактор ризику розвитку ОЖ у пацієнтів з АГ, що може бути пояснено його роллю у активації імунної системи та підвищеного окислювального стресу. Окрім того, цей показник є чутливими

маркерами патології проксимальних каналців нирки, які є поширеними серед пацієнтів з ОЖ.

На основі отриманих даних була сформована математична модель для прогнозування ймовірності ризику розвитку АГ+ ОЖ (7.3) :

$$Y = \exp(-42.49 + 0.01X_1 + 0.91X_2 + 6.07X_3 - 0.13X_4 + 6.06X_5 - 0.01X_6 + 0.03X_7 + 11.22X_8 + 1.20X_9 - 27.76X_{10}) / (1 + \exp(-42.49 + 0.01X_1 + 0.91X_2 + 6.07X_3 - 0.13X_4 + 6.06X_5 - 0.01X_6 + 0.03X_7 + 11.22X_8 + 1.20X_9 - 27.76X_{10})) \quad (7.3)$$

де X_1 - X_{10} – СТФ-1, NGAL, CST, ШКФ, ЛПс, NT-proBNP, Cys C, VE/VA, β_2 -М, ВТС ЛШ.

Таким чином, результати проведеного аналізу, з врахуванням всім досліджувальних факторів кардіометаболічного ризику, свідчить про формування кардіоренометаболічного континуума у пацієнтів з різними фенотиповими проявами наявності поєднаного перебігу АГ з ОЖ, АГ з ЦД2 та АГ, ОЖ та ЦД2, причому кожний із кластерів демонструє притаманні тільки для нього особливості, які є не тільки предиктивними, але і в подальшому можуть передбачати прогноз. Виходячи з цього, врахування всіх кардіоренометаболічних показників є передумовою для диференціованого призначення лікувально-профілактичних заходів задля попередження виникнення ускладнень.

Пацієнти отримували комплексну терапію, яка включала антигіпертензивне лікування для досягнення цільових показників АТ: одно-, двох- та трьохкомпонентну в залежності від характеру перебігу АГ, а також супутніх коморбідних захворювань: пацієнти з ізольованим перебігом АГ та при коморбідному перебігу АГ та ОЖ отримували периндоприл 2-8 мг 1 р/добу, пацієнти з АГ та ЦД2 отримували периндоприл 8 мг у поєднанні з індапамідом 2,5 мг або периндоприл 8 мг разом з амлодипіном 5 мг, пацієнти з АГ, ЦД2 та ОЖ отримували периндоприл 8 мг, амлодипін 5-10 мг та індапамід 2,5 мг, Також в комплексну терапію входили статини, а саме розувастатин у добовій дозі 10-20

мг в залежності від рівня ХС-ЛПНЩ. Для нормалізації маси тіла у осіб з супутнім ОЖ призначався арГПП-1 – ліраглутид в дозі 0,6 мг 1 раз на добу з подальшою корекцією дозування в залежності від досягнення цільових показників ІМТ. Хворі з супутнім ЦД2 додатково отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та АСК 75 мг/добу.

З метою оцінки впливу комплексного лікування на досліджувані показники проведено уніваріантний та мультіваріантний логістичні аналізи. В якості залежної змінної обрано формування сприятливого перебігу у пацієнтів, що знаходились під наглядом. В групі хворих на ізольовану АГ було виявлено значний вплив показників CST та Cys C ($\beta = -0,019214$, $p < 0,0001$) та ($\beta = -0,73112$, $p = 0,0346$), відповідно на формування КРМФ, що зміни рівня Cys C носять локальний характері залежить від відповідного терапевтичного втручання. В той же час встановлена суттєва роль біомаркеру STF-1 у формуванні кардіометаболічного ризику ($\beta = -0,018773$, $p < 0,0001$). Побудовані моделі мають високу точність в прогнозуванні. Встановлений значущий ефект CST на зменшення системного запалення. Отримані результати узгоджуються з експертними даними Qiu Z. та співавт. (2023), на думку яких підвищення рівня CST може бути компенсаторним механізмом у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією ЛШ [326]. Схожі результати отримали Chu S.Y. et al. (2024) у дослідженні 228 пацієнтів з СН протягом періоду спостереження в 52,5 міс [110]. За даними цього дослідження, підвищений CST у плазмі був предиктором СС смерті у пацієнтів із збереженою або помірно зниженою ФВ ЛШ (AUC = 0,72, 95% ДІ 0,45–0,74): рівень CST в плазмі 0,86 нг/мл передбачав підвищення ризику серцевої смерті у 2,80 разів у цієї категорії пацієнтів.

В нашому дослідженні отримані дані стосовно STF-1 засвідчують, що вони є ключовими між такими маркерами як Cys C та фенотипом АГ, що підтверджує вторинну роль останнього у формуванні сприятливого кардіометаболічного фенотипу.

В процесі дослідження нами отримані результати, що покращення гемодинаміки та ремоделювання серця найбільш впливають на STF-1.

Отримані в процесі дослідження результати демонструють поліпшення структурно-функціональних маркерів, що узгоджується з результатами інших досліджень. Так при оцінці лікування хворих з поєднаним перебігом АГ та ОЖ встановлено, що CST, NT-proBNP та β 2-М є ключовими прогностичними факторами. CST виявився позитивним прогностичним маркером для таких пацієнтів ($\beta = -0,27583$, $p = 0,0250$), що свідчить про важливість підтримання високих його рівнів для забезпечення необхідних компенсаторних механізмів. Результати роботи демонструють важливість CST як прогностичного біомаркеру для хворих на коморбідну патологію [109, 267].

Ще одним позитивним предиктором формування кардіометаболічного фенотипу став β 2-М ($\beta = -0,52759$, $p = 0,0101$).

У нещодавньому дослідженні Huang Y. et al. (2022) було показано, що вища концентрацією β 2-М у сироватці крові асоціюється з підвищеним ризиком ІХС і смертності від усіх причин, навіть після коригування багатofакторних факторів: для смертності від усіх причин – HR для Q4 порівняно з Q1 5,90; 95% ДІ: 5,31–6,57; p -тренд $< 0,001$, для ризику смертності від ІХС (HR для Q4 порівняно з Q1 2,72; 95% ДІ: 2,07–3,57; p -тренд $< 0,001$) [201]. Схожі результати були отримані за даними мета-аналізу Shi F. et al (2021), а саме об'єднане скориговане відношення шансів (ВШ), які порівнювали найвищу з найнижчою третинами розподілу β 2-М, становили 1,71 (95% ДІ: 1,37–2,13) для ССЗ, 2,29 (1,51–3,49) для смертності від ССЗ, 1,64 (1,14–2,34) для ІХС та 1,51 (1,28–1,78) для інсульту, з гетерогенністю між дослідженнями від незначної до високої ($0,0\% \leq I^2 \leq 80,0\%$) [352].

Аналізуючи дані літератури і співставляючи їх з отриманими нами даними можна підсумувати результати і зробити висновки, що підвищення рівнів β 2-М може відображати два паралельні процеси: з одного боку, несприятливий нефропатичний фенотип на тлі покращення кардіометаболічних функцій; з іншого — активацію Т-клітинної імунної відповіді, яка може мати компенсаторний

характер. Іншим можливим поясненням є нелінійний зв'язок між рівнем β 2-М та СС наслідками. Fang H. et al. (2023) виявили J-подібний зв'язок між рівнем β 2-М та ризиком смертності від усіх причин і ССЗ у дослідженні 10 388 дорослих із загальної популяції, включаючи пацієнтів без хронічної хвороби нирок, протягом 17,9 років (інтерквартильний діапазон 15,2–18,7) [164]. Збільшення рівня β 2-М у пацієнтів із сприятливим КРМ прогнозом може свідчити про початковий етап формування ниркових порушень, що виникають на ранніх стадіях кардіометаболічної коморбідності, наприклад, при ізольованому перебігу АГ. Це може бути компенсаторним механізмом або раннім маркером дисфункції, що потребує подальшого дослідження. Для точнішого розуміння цих змін у наших пацієнтів із формуванням сприятливого кардіометаболічного профілю необхідно продовжити вивчення впливу терапії на динаміку рівнів β 2-М у пацієнтів із АГ та ОЖ. Це дозволить краще оцінити роль β 2-М як потенційного біомаркера в контексті ранніх проявів коморбідності та адаптаційних змін.

У нашому дослідженні терапія периндоприлом та ліраглутидом продемонструвала, що зниження рівнів NT-proBNP є позитивним предиктором покращення кардіометаболічного профілю на тлі лікування, що узгоджується з даними інших авторів про ефективність семаглутиду та антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із АГ та ОЖ. Крім того, дотримання середземноморського типу дієти також може позитивно впливати на кардіоренометаболічні показники, сприяючи кращому контролю АГ, ОЖ та гіперінсулінемії [218].

Результати мультиваріативного логістичного аналізу в групі пацієнтів з АГ та ОЖ продемонстрували, що основними детермінантами підвищення рівня CST були ТМШП ($\beta = 10,22862$, $p = 0,0332$) та ЗХ ($\beta = 0,79198$, $p = 0,0073$), що вказує на зв'язок із гіпертрофією міокарда та порушенням ліпідного обміну. Рівні NGAL асоціювалися з негативним впливом ЗХ ($\beta = -2,53935$, $p = 0,0062$), ІММЛШ ($\beta = -0,18060$, $p = 0,0026$). Позитивними предикторами NGAL в нашому дослідженні виявилися рівні ХС-ЛПНЩ ($\beta = 2,22313$, $p = 0,0135$) та ТГ ($\beta = 2,74943$, $p = 0,0038$). Ці дані підкреслюють важливість порушення ліпідного обміну, а також

ремоделювання міокарда як факторів, що сприяють активації цього маркера у пацієнтів з АГ та ОЖ (AUC = 0,864).

До ключових предикторів формування КРМФ у хворих на АГ з супутнім ЦД2 відносяться STF-1, Cys C, лептин, NGAL та інсулін.

Таким чином, запропонована модель прогнозування відображає комплексний вплив ІР, запалення та метаболічних змін на формування КРМФ, що підкреслює важливість індивідуального підходу до лікування пацієнтів із коморбідним перебігом АГ і ЦД2.

Дані сучасної літератури звертають увагу на вплив STF-1 на метаболічний профіль, зокрема на підвищення чутливості до інсуліну та покращення метаболічних розладів, хоча механізми його дії залишаються не до кінця зрозумілими і мають суперечливий характер. Встановлено, що STF-1 може індукувати стимульовану глюкозою секрецію інсуліну. Одним із можливих механізмів інсуліносенсibiliзуючого впливу STF-1 є його здатність сприяти окисленню вільних жирних кислот. Водночас високий рівень вільних жирних кислот може підвищувати резистентність до інсуліну в ключових органах-мішенях. На користь цього свідчить роль STF-1 у перебігу ОЖ, в основі якого лежить розвиток резистентності до інсуліну, хоча в нашому дослідженні цей показник не виявився суттєвим предиктором. Так, рівні STF-1 були значно нижчими у осіб без ЦД2, але із надмірною вагою та ОЖ, порівняно з особами із нормальною вагою [163]. З іншого боку, у пацієнтів із метаболічним синдромом спостерігається підвищення рівнів STF-1, що корелює із гіперглікемією. Це дозволяє припустити, що STF-1 може також індукувати резистентність до інсуліну [179].

STF-1 стимулює гіпертрофічну реакцію кардіоміоцитів через активацію шляхів JAK/STAT3 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3) та ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5), а також покращує їх виживання через активацію p42/44 MAPK та PI3K/Akt [73, 259].

Було також показано, що STF-1 відіграє проатерогенну роль в артеріальній тканині (особливо в аорті). Сприяє дозріванню кардіоміоцитів і захищає від загибелі кардіоміоцитів під час ішемічного пошкодження, демонструючи свій плейотропний ефект. Лікування STF-1 за даними Perretta-Tejedor N. et al. (2024) також зменшувало фіброз у корі нирки, перигломерулярне накопичення макрофагів і ниркові рівні прозапального медіатора комплекменту 5a, інтвенційна терапія STF-1 затримала прогресування захворювання клубочків у мишей шляхом збереження функції нирок і інгібування ниркового запалення та фіброзу [314].

Підвищення рівнів STF-1, виявлене у нашому дослідженні у відповідь на збільшення ВТС ЛШ та ЛПС, може бути захисною реакцією організму на підвищене серцеве навантаження. Цю гіпотезу підтверджують результати дослідження Rohman M.S. et al. (2023), які продемонстрували зростання рівнів STF-1 за умов метаболічного синдрому [332]. У відповідь на немедикаментозну терапію (вживання зеленого чаю та зеленої кави без кофеїну) спостерігалось зниження рівнів STF-1 та одночасне покращення параметрів серцевої дисфункції. Автори пов'язують ці зміни із непрямою регуляцією STF-1 через пригнічення активності АКТ1. Натомість зниження рівнів у нашому дослідженні STF-1 за умов збільшення КДР ЛШ та ПШ може свідчити про тривалий негативний вплив на гемодинаміку, що супроводжується виснаженням компенсаторних механізмів. Наші дані узгоджуються також з результатами інших досліджень, які демонструють підвищення рівнів STF-1 у пацієнтів з ЦД2, з подальшим їх зниженням у разі розвитку вираженої СН та ускладнень ЦД2 [175].

Доведено, що корекція способу життя, особливо зміни харчування, а також медикаментозна терапія впливають на зміну рівнів STF-1. Дієта з високим вмістом жирів за даними Ibrahim W.S. et al. (2021) протягом 16 тижнів значно підвищила індекс резистентності до інсуліну, зону серцевого фіброзу та зменшила рівень серцевого STF-1 без істотних змін у виживаності, масі тіла, масі вісцерального жиру, масі серця та товщині ЛШ та ПШ [206]. За даними

Chandrasekar B. et al. (2023) емплагліфлозин пригнічував мітогенні та міграційні ефекти, індуковані CTF-1, мав антиоксидантний ефект, протизапальну дію, опосередковану через індукцію RECK і зниження регуляції CTF-1-залежної сигналізації [103].

За даними Zhou H. et al. (2022) лікування дапагліфлозином може ефективно знижувати рівні Cys C і β 2-M у пацієнтів з ЦД2 [399]. Відповідно до Yunsheng W.A. et al. (2024) комбінована терапія з включенням дапагліфлозину може ефективно знизити рівень вмісту жиру в печінці (LFC) і Cys у сироватці крові у пацієнтів із ЦД2 [390]. Пацієнти були розділені на групи монотерапії дапагліфлозином (група А, n=51) та групи терапії дапагліфлозином у комбінації з метформіном (група Б, n=70). Порівняно з групою А, у пацієнтів групи Б спостерігалось значне зниження LFC, рівнів Cys C у сироватці крові та ЗХ ($p < 0,05$ до $P < 0,01$), але спостерігалось підвищення ТГ і ХС-ЛПДНЩ ($p < 0,05$). Було виявлено, що комбінована терапія дапагліфлозином знижує сироватковий Cys C на 0,689 одиниць порівняно з до монотерапії метформіном ($p < 0,01$). В нашому дослідженні пацієнти з ЦД2 теж отримували дапагліфлозин, що мало свій вплив як на рівні Cys C, так і на пов'язані з цим показники.

В групі пацієнтів з поєднаним перебігом АГ, ЦД2 та ОЖ до предикторів формування сприятливого перебігу належали структурно- функціональні показники ПП ($\beta = 10,93978$, $p = 0,0118$) та ЛПс ($\beta = 10,50603$, $p = 0,0110$). Отримані дані продемонстрували, що стан кардіоренальної функції у такої категорії пацієнтів слід оцінювати за рівнем Cys C та проводити моніторування відповідних показників за даними Ехо-КГ.

Таким чином, проведене дослідження дозволило ідентифікувати три клінічно значущі КРМФ у пацієнтів з АГ на тлі коморбідності з ОЖ та/або ЦД2. Для кожного з фенотипів притаманні характерні зміни у функціональному стані серця, нирок і метаболічному профілі. Особливу цінність мають встановлені асоціації між маркерами органного ураження (NGAL, Cys C, CTF-1, CST, NT-

proBNP) та клініко-інструментальними характеристиками пацієнтів, що відкриває можливості для раннього виявлення ризиків та персоналізації терапії.

Отримані результати підтверджують, що ЦД2 є найбільш впливовим чинником у формуванні несприятливого КРМФ, особливо у поєднанні з ОЖ, що суттєво поглиблює серцево-судинну та ренальну дисфункцію. ОЖ, у свою чергу, асоціюється із прихованим ризиком прогресуючого ниркового ураження навіть при нормальних рівнях креатиніну, що потребує розширеного застосування чутливих маркерів (NGAL та Cys C) у клінічній практиці. Наявність трьох взаємопов'язаних патологій виявляється найбільш загрозливою з позиції формування органного ураження, хоча ймовірний позитивний ефект більш інтенсивної терапії у цій групі хворих також був зафіксований.

Аналіз багатокомпонентного впливу запропонованої стратегії лікування в досліджуваних когортах пацієнтів дав змогу виділити індикатори сприятливого перебігу виділених КРМФ

Ідентифікація КРМФ дозволяє перейти від традиційного підходу до стратифікації ризику до більш точного фенотипування пацієнтів. Це сприятиме індивідуалізації лікувальної тактики, ранньому втручанню, адаптації терапії згідно з домінуючими патогенетичними механізмами кожного фенотипу та запровадженню мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із коморбідними станами. У майбутньому, поглиблення знань про КРМФ може стати основою для розробки нових прогностичних моделей та алгоритмів медичного нагляду.

Отже, дисертаційну роботу завершено з використанням сучасних клініко-діагностичних, прогностичних і терапевтичних методів для досягнення поставленої мети, виконання всіх завдань дослідження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично обґрунтована та практично розв'язана актуальна проблема сучасної внутрішньої медицини – підвищення якості діагностики, ефективності лікування та прогнозування кардіоренометаболических змін у хворих на АГ з супутнім ЦД2 та ОЖ на підставі аналізу клінічних особливостей захворювань, характеру порушення каналцевої ($\beta 2$ -М, NGAL), клубочкової (креатинін, ШКФ, Cys C) функцій нирок, ролі гормонів жирової тканини (СТФ-1, лептин), біомаркеру нейрогуморальної активації CST, біомаркеру серцевої недостатності NT-proBNP, 25-(ОН)D, ліпідного, вуглеводного профілів та запропоновано діагностично-прогностично-лікувальний алгоритм супровіду.

1. Визначено, що у пацієнтів на АГ зайва вага переважала за умови поєданого перебігу із ЦД2, $p < 0,01$, а показник ІМТ складав найвищі значення за наявності ОЖ та/без ЦД2 та демонстрував ознаки ОЖ 1 та 2 ст, що складало 54,9% та 42,6% випадків, відповідно, що є передумовою формування ранніх кардіоренометаболических змін. Проте, частота випадків дисліпідемії, за рахунок підвищення ТГ та ХС-ЛПНЩ ($p < 0,01$), була вдвічі вищою за умови наявності у пацієнтів АГ і ОЖ, і ЦД2 порівняно із ізольованою АГ. Більша гіперінсулінемія спостерігалася у пацієнтів на АГ з ЦД2 та ОЖ і ЦД2, $p < 0,01$ з прогресуючим зростанням рівнів креатинину та підвищенням ШКФ, через механізм гіперфільтрації нирок. Нелінійна залежність антропометричних та метаболічних показників в міру доєднання ОЖ або/та ЦД2 свідчить про різноманіття тригерних факторів, що сприяють кардіоренометаболическим змінам.

2. Доведено, що вміст СТФ-1 та CST у хворих на АГ прогресивно зростає у міру приєднання коморбідної патології ($p < 0,01$), лише рівні СТФ-1 залежили від концентрації CST, лептину, Cys C, NT-proBNP, рівнів ТГ, ХС-ЛПНЩ, креатинину, ІМТ ($p < 0,001$), що дає підстави розглядати його ключовим маркером у формуванні зв'язків між кардіоренометаболическими показниками. Активність лептину ($p = 0,04$), була найвищою у пацієнтів на АГ з ОЖ та ЦД2 в порівнянні з іншими групами, що пояснюється компенсаторними механізмами для подолання

цієї резистентності. Сироватковий рівень вітаміну 25(OH)D був значуще нижчим у хворих на АГ в сполученні з ЦД2 та ОЖ в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) та мав негативний зв'язок з інсуліном ($\tau = 0,52$; $T_{кр} = 0,19$; $p < 0,05$) і ІМТ ($\tau = 0,31$; $T_{кр} = 0,19$; $p < 0,05$).

3. У хворих на АГ в міру доєднання коморбідної патології, визначено зростаюче підвищення сироваткових рівнів β_2 -М, які залежали від значень креатиніну ($p < 0,01$), сечовини крові ($p < 0,01$), ШКФ ($p < 0,01$) та NGAL, на концентрацію якого достовірно впливали СТФ-1 ($p < 0,02$), CST ($p < 0,01$), β_2 -М ($p < 0,001$), Cys C ($p < 0,02$), NT-proBNP ($p < 0,05$). Це демонструє вагому роль обох біомаркерів в розвитку ранніх ренальних і серцево-судинних ускладнень. З'ясовано, що рівні Cys C у пацієнтів з АГ за наявності ОЖ були найвищими, порівняно з пацієнтами АГ та ЦД2, $p < 0,01$, що вказує на більш пізню появу порушень функції нирок ($\beta = -0,037$; $p = 0,0226$).

4. Встановлено, що у хворих на АГ показник NT-proBNP достовірно зростав при поєднанні із ЦД2, порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ ($p < 0,01$) та поєднанні із ОЖ ($p < 0,01$), а відсутність відмінностей між групами хворих без ЦД2 свідчить про те, що ожиріння самостійно не впливає на підвищення рівня NT-proBNP так значно, як ЦД2 та підкреслює важливість його раннього виявлення для можливостей своєчасної корекції кардіоренометаболических порушень задля серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ЦД2 ($\beta = 0,016$; $p = 0,0104$).

5. Визначено, що найбільш вагомими в оцінці стану кардіальної структури і функції є діаметр аорти, ТЗСЛШ та ІММЛШ, які виявлялися значуще більшими при порівнянні даних пацієнтів з ізольованою АГ та коморбідною патологією ($p < 0,01$). У всіх групах хворих на АГ констатовано наявність вираженої варіабельності показників IVRT та VE/VA, що демонструє різний ступень діастолічної дисфункції. Коливання VE/VA збільшувались з приєднанням коморбідної патології у хворих на АГ ($p < 0,01$). Комбінація АГ, ЦД2 та ОЖ

демонструє найбільш потужний негативний ефект на серцеву функцію, доведено, що кожний з цих факторів взаємно посилює діастолічну дисфункцію ($p < 0,001$).

6. Визначено метаболічні, кардіальні та ренальні фактори, які впливають на зміни середніх концентрацій CST, CTF-1, NT-proBNP та NGAL у всіх обстежених групах хворих. У хворих на АГ, ЦД2 та ОЖ: підвищений рівень CST визначають креатинін ($\beta = 1,506$; $p = 0,001$), ШКФ ($\beta = 1,248$; $p = 0,003$), NGAL ($\beta = 0,384$; $p = 0,002$), ІМТ ($\beta = 0,266$; $p = 0,031$), лептин ($\beta = -0,471$; $p = 0,001$). Підвищення рівня CTF-1 залежить від діаметра аорти ($\beta = 1,055$; $p = 0,0002$), ММЛШ ($\beta = 0,444$; $p = 0,007$), ЛПс ($\beta = -0,805$; $p = 0,00003$), співвідношення VE/VA ($\beta = -0,623$; $p = 0,00003$). Діаметр аорти ($\beta = -0,879$; $p = 0,00002$), CTF-1 ($\beta = 0,585$; $p = 0,000001$), IVRT ($\beta = -0,613$; $p = 0,0000001$) мають вплив на достовірне підвищення NT-proBNP, а підвищені рівні NGAL обумовлені ІММЛШ2 ($\beta = -0,406$; $p = 0,0004$), КДР ЛШ ($\beta = 0,408$; $p = 0,0004$), CST ($\beta = 0,362$; $p = 0,001$), CTF-1 ($\beta = 0,343$; $p = 0,003$). У хворих на АГ + ЦД2 вагомий внесок щодо зниження CST мають ВТС ЛШ ($\beta = 0,395$; $p = 0,001$), діаметр аорти ($\beta = 0,355$; $p = 0,002$) і рівні САТ ($\beta = 0,331$; $p = 0,007$) і ДАТ ($\beta = -0,330$; $p = 0,007$), на підвищення CTF-1 – NGAL ($\beta = -0,523$; $p = 0,00001$), ММЛШ ($\beta = -0,401$; $p = 0,001$), VE/VA ($\beta = -0,397$; $p = 0,004$). На рівні NT-proBNP - 3X ($\beta = -0,781$; $p = 0,005$), ХС-ЛПНЩ ($\beta = 0,657$; $p = 0,014$), ІМТ ($\beta = 0,438$; $p = 0,0008$), на підвищення NGAL – CTF-1 ($\beta = -0,533$; $p = 0,00003$), ММЛШ ($\beta = -0,356$; $p = 0,002$). У хворих на АГ + ОЖ підвищені рівні CST обумовлюють ШКФ ($\beta = 0,454$; $p = 0,048$), NGAL ($\beta = -0,325$; $p = 0,0097$), підвищення CTF-1 – NGAL ($\beta = -0,373$; $p = 0,004$), КДР ЛШ ($\beta = 0,372$; $p = 0,007$), а підвищення NT-proBNP залежить від NGAL ($\beta = 0,484$; $p = 0,00005$) та ММЛШ ($\beta = 0,269$; $p = 0,024$). Підвищення NGAL виникає в результаті достовірного впливу ВТС ЛШ ($\beta = -0,350$; $p = 0,013$) та NT-proBNP ($\beta = 0,328$; $p = 0,015$). На рівні CST у хворих на АГ впливають ТМШП ($\beta = -0,361$; $p = 0,005$), ТГ ($\beta = 0,346$; $p = 0,009$), на рівні CTF-1 – креатинін ($\beta = 1,457$; $p = 0,001$), лептин ($\beta = 0,423$; $p = 0,001$) та КСР ЛШ ($\beta = 0,414$; $p = 0,001$), на рівень NT-proBNP – лептин ($\beta = -0,437$; $p = 0,002$), VA ($\beta = -0,353$; $p = 0,015$), на рівень NGAL – CysC ($\beta = -0,586$; $p = 0,002$).

= 0,00006), CTF-1 ($\beta = -0,528$; $p = 0,0002$) та β 2-М ($\beta = -0,360$; $p = 0,001$), креатинін ($\beta = 0,424$; $p = 0,001$).

7. Встановлено, що ранні маркери розвитку кардіоренометаболических фенотипів наявні у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ, ЦД2 та ОЖ. Визначено, що факторами, які передбачають ризик розвитку цього поєданого перебігу є збільшення віку ($\beta=0,203$; $p=0,0291$), підвищення рівнів CTF-1 ($\beta = 0,161$; $p = 0,001$), що вказує на важливу роль запально-гуморальної активації, NT-proBNP ($\beta = 0,016$; $p = 0,014$), NGAL ($\beta = 0,286$; $p = 0,049$), підтверджуючи роль серцевої дисфункції та раннього ниркового ураження, а також ВТС ЛШ ($\beta=42,283$; $p=0,044$), IVRT ($\beta = 0,204$; $p = 0,035$), що свідчить про появу ранніх ознак ремоделювання серця у формуванні кардіометаболического фенотипу та зниження рівнів 25(OH)D ($\beta = -0,101$; $p = 0,0418$), Cys C ($\beta = -0,037$; $p = 0,0226$), співвідношення VE/VA ($\beta = -19,77$; $p= 0,0159$), що може розглядатися в якості компонента «метаболическої дезадаптації». У пацієнтів з АГ та ЦД2, значущими факторами ризику формування кардіометаболического фенотипу виступають підвищені рівні CTF-1 ($\beta = 0,013$; $p = 0,0013$), NGAL ($\beta = 0,415$; $p = 0,031$), HbA1c ($\beta = 1,029$; $p = 0,041$), IVRT ($\beta = 0,176$; $p = 0,027$), CST ($\beta = 6,248$; $p = 0,001$), що вказує на ключову роль гіперглікемії, запалення, дисфункції серцевого наповнення та ренального стресу. Зниження ШКФ ($\beta = -0,124$; $p = 0,043$) та ВТС ЛШ ($\beta = -27,759$; $p = 0,035$) демонструє вплив серцево-ниркової взаємодії на механізми метаболического дисбалансу. У пацієнтів з АГ та ОЖ, формування кардіометаболического фенотипу достовірно пов'язане з підвищенням рівнів CST ($\beta = 6,068$; $p = 0,001$), NGAL ($\beta = 0,909$; $p = 0,001$), CTF-1 ($\beta = 0,01$; $p = 0,005$), що підтверджує наявність компенсаторної гуморальної активації та ниркового ураження. Додатково встановлено значущий вплив VE/VA ($\beta = 11,223$; $p = 0,025$) та зниження ШКФ ($\beta = -0,132$; $p = 0,021$), що свідчить про порушення діастолічної релаксації та початкові прояви гіперфільтрації. Значення ЛПс ($\beta = 6,064$; $p = 0,006$) та зниження ВТС ЛШ ($\beta = -27,759$; $p = 0,035$) вказують на метаболическу дезадаптацію та прогресуюче ремоделювання ЛШ на тлі ОЖ.

8. У хворих на АГ в поєднанні з ЦД2 та ОЖ призначення периндоприлу, ліраглутиду та дапагліфлозину супроводжувалося достовірним зниженням ризику розвитку несприятливого кардіоренометаболичного фенотипу на 81 % ($p < 0,001$). Це досягалося завдяки достовірному зниженню рівня Cys C ($p = 0,002$), який залежав від маси тіла ($p = 0,02$), ХС-ЛПВЩ ($p = 0,04$) та показника VA ($p = 0,03$); лептину ($p = 0,009$), що мав достовірний вплив на ІММЛШ1 ($p = 0,02$), діаметр аорти ($p = 0,01$) та ПШ ($p = 0,001$); NT-proBNP ($p = 0,04$), який достовірно асоціювався з HbA1c ($p = 0,02$), ІММЛШ2 ($p = 0,030$) та ХС-ЛПНЩ ($p = 0,016$); а також β 2-М ($p = 0,04$), рівень якого достовірно залежав від віку ($p = 0,02$), HbA1c ($p = 0,02$) та ШКФ ($p = 0,016$). У хворих на АГ з ОЖ ризик несприятливого фенотипу достовірно знижувався на 72 % ($p < 0,001$). Це зумовлювали достовірні зниження маси тіла ($p < 0,001$), лептину ($p < 0,001$), інсуліну ($p < 0,01$), HbA1c ($p < 0,05$), ЗХ, ХС-ЛПНЩ і ТГ (усі $p < 0,01$), достовірне підвищення ХС-ЛПВЩ ($p < 0,05$), а також достовірні зміни CST ($p = 0,03$), NT-proBNP ($p = 0,026$) та β 2-М ($p = 0,01$), які були пов'язані з показниками ремоделювання серця, діастолічної функції та ниркової діяльності.

При застосуванні лише периндоприлу у хворих на АГ формування сприятливого фенотипу спостерігалось у 84 % пацієнтів, що відбувалося завдяки достовірному зниженню рівня CTF-1 ($p < 0,0001$), залежного від VA ($p = 0,02$), діаметра аорти ($p = 0,015$) та КСР ЛШ ($p = 0,0021$), а також CST ($p = 0,04$), рівень якого достовірно визначався VE/VA ($p = 0,006$) та ІММЛШ ($p = 0,013$).

Додаткове застосування дапагліфлозину у хворих на АГ з супутнім ЦД2 сприяло формуванню здорового кардіоренометаболичного фенотипу у 76 % випадків. Це забезпечувалося через достовірні зміни рівня CTF-1 ($p = 0,035$), який залежав від ваги ($p = 0,04$), КДР ЛШ ($p = 0,0085$) та ЛП ($p = 0,012$); Cys C ($p = 0,015$), асоційованого з ММЛШ ($p = 0,05$), VE/VA ($p = 0,008$) та ХС-ЛПВЩ ($p = 0,03$); лептину ($p = 0,04$), який мав достовірний вплив на ММЛШ ($p = 0,04$), VE/VA ($p = 0,02$), САТ ($p = 0,018$), креатинін ($p = 0,02$), HbA1c ($p = 0,04$) та ХС-ЛПНЩ ($p = 0,05$); а також достовірні зниження NGAL ($p = 0,05$) та інсуліну ($p = 0,025$).

9. В перебігу ізольованої АГ СТФ-1 і CST визначено незалежними значущими сприятливими прогностичними факторами ($\chi^2=161,75$; $p<0,0001$). CST та СТФ-1 асоційовані з ключовими ехокардіографічними параметрами: діастолічною дисфункцією (VE), ремоделюванням (ІММЛШ), аортальними змінами (діаметр аорти), ($\chi^2 = 20,58$; $p = 0,001$). У хворих з АГ у поєднанні з ОЖ прогностичну значимість сприятливого прогнозу мали $\beta 2$ -М, CST та NT-proBNP ($\chi^2 = 22,91$; $p = 0,0001$). Найвищий AUC для NTproBNP (0,939) та $\beta 2$ -М (0,907) свідчить про найкращу здатність диференціювати досліджувану подію. Незалежну прогностичну цінність у пацієнтів з АГ, ЦД2 та ОЖ мали 5 біомаркерів: СТФ-1 - найвищу AUC (0,759), Cys C, NGAL, лептин, інсулін ($\chi^2 = 32,66$; $p < 0,0001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на АГ із супутніми ОЖ та ЦД2 як діагностичні критерії важкості захворювання та предиктори несприятливого кардіоренометаболичного прогнозу впродовж однорічного спостереження доцільно використовувати значення $\text{HbA1c} > 6,9\%$, $\text{IMT} \geq 30 \text{ кг/м}^2$; сироваткового вмісту $\text{TГ} \geq 1,74 \text{ ммоль/л}$, $\text{ХС-ЛПНЩ} \geq 1,6 \text{ ммоль/л}$; $\text{ХС-ЛПВЩ} \leq 1,2 \text{ ммоль/л}$; $\text{ШКФ} < 69 \text{ мл/хв/1,73м}^2$; $\text{CST} \leq 2,45 \text{ нг/мл}$; $\text{СТF-1} \geq 1148,75 \text{ пг/мл}$, $\text{Cys C} \geq 142,7 \text{ нг/мл}$; лептину $\geq 26 \text{ нг/мл}$; $\text{NT-proBNP} \geq 464 \text{ нг/мл}$; $\text{NGAL} > 19,18 \text{ нг/мл}$; $\beta 2\text{-М} \geq 3,08 \text{ мг/мл}$; інсуліну $\geq 16,8 \text{ мкОд/мл}$, $25(\text{ОН})\text{D} < 39 \text{ нг/мл}$; креатиніну $> 93 \text{ мкмоль/л}$, сечовини $> 5,9 \text{ мкмоль/л}$, а також структурно-функціональні показники серця за допомогою Ехо-КГ, а саме – $\text{КДР ЛШ} > 3,72 \text{ см}$, $\text{КСР ЛШ} > 3,72 \text{ см}$, $\text{ЛПс} > 3,92 \text{ см}$, $\text{ПП} > 3,92 \text{ см}$, $\text{ТМШП} > 1,29 \text{ см}$, $\text{ТЗСЛШ} > 1,32 \text{ см}$, $\text{ИММЛШ1} > 138,2 \text{ г/м}^2$, $\text{ИММЛШ2} > 61,2 \text{ г/м}^2$, $\text{ММЛШ} > 269,4 \text{ г}$, $\text{ВТС ЛШ} > 0,53$, $\text{VE/VA} < 0,86$, $\text{ФВ ЛШ} < 52,2\%$, $\text{IVRT} > 102,6 \text{ мс}$, $\text{VE} < 66,2 \text{ см/с}$, $\text{VA} > 72,5 \text{ см/с}$.

2. Пацієнтам з ізольованою АГ та в сполученні з ОЖ рекомендується в якості антигіпертензивної терапії призначати периндоприл 2-8 мг 1 раз на добу до досягнення цільових показників АТ, ліпідзнижуючу терапію – розувастатином 10-20 мг на добу. Хворим на поєднаний перебіг АГ з ОЖ додатково рекомендовано призначати ліраглутид у добовій дозі 0,6 мг на добу з подальшою титрацією дози до 3 мг на добу.

3. Хворим на АГ в сполученні з ЦД2, що мають несприятливий кардіоренометаболичний прогноз рекомендовано призначення комплексної терапії, а саме: периндоприл 8 мг на добу з включенням індапаміду 2,5 мг або периндоприл 8 мг з додаванням амлодипіну 5 мг до досягнення цільових показників АТ, статини, а саме розувастатин 10-20 мг на добу до досягнення цільових показників ХС-ЛПНЩ, АСК 75 мг на добу та дапагліфлозин 10 мг на добу задля зниження несприятливого кардіоренометаболичного прогнозу.

4. Хворим на АГ з поєднаним перебігом ЦД2 та ОЖ показано призначення трьохкомпонентної антигіпертензивної терапії з включенням периндоприлу 8 мг,

амлодипіну 5-10 мг та індапаміду 2,5 мг до досягнення цільових показників АТ, статинів – розувастатин 10-20 мг до досягнення цільових показників ХС-ЛПНЩ, АСК 75 мг на добу, дапагліфлозин 10 мг та ліраглутид 0,6 мг на добу з подальшим збільшенням дозування до 3,0 мг на добу до досягнення цільового ІМТ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова, заснована на доказах / Міністерство охорони здоров'я України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України». – Київ, 2024. – 280 с.
- артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — Рекомендовано наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 р. № 384. — Київ, 2012. — 129 с.
- Березін О. Є. Кардіотрофін-1 – новий прогностичний маркер серцевої недостатності (огляд літератури) / О. Є. Березін // Український медичний часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 75–80.
- Ілюмов О. М., Дунаєва І. П. Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування кардіоренальних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння»: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132559 від 03.01.2025.
- Ілюмов О. М., Дунаєва І. П. Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням»: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132558 від 03.01.2025
- Ілюмов О.М., Дунаєва І.П. Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм лікування цукрового діабету 2 типу у осіб з артеріальною гіпертензією й ожирінням», свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132560 від 03.01.2025.
- Угрюм В.І., Соніна Д.Д. Ожиріння як світова проблема (огляд літератури). Клінічна та профілактична медицина. 2024;7:157–163. DOI: 10.31612/2616-4868.7.2024.19.
- Моронков Л.Г., Чендей Т.В. Нова реальність: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу як невід'ємний компонент сучасної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності. Український медичний часопис.

2

авриш І.М., Гріднєв О.Є. Метаболічний синдром: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. Український терапевтичний журнал. 2019;4:34–41.

унаєва І. П. Ефективність застосування периндоприлу у пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією / І. П. Дунаєва // Український медичний часопис. – 2025. – № 4 (170). – С. 98–101. – DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.266388>.

унаєва І. П. Кардіотрофін-1 — прогностичний біомаркер артеріальної гіпертензії та ключовий регулятор серцевого метаболізму глюкози // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 31–35. – DOI:

унаєва І. П. Клініко-прогностична роль маркерів серцево-судинної та ренальної дисфункції при артеріальній гіпертензії, асоційованій з ожирінням / І. П. Дунаєва // Українська школа ендокринології : матеріали наук.-практ. конф. (5–6 черв. 2025 р., м. Харків). – Харків : ДУ ШПЕП, 2025. – С. 54–55.

13. Дунаєва І. П. Особливості впливу коморбідності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, ожиріння на стан кардіогемодинаміки // Proceedings of the 17th International Scientific and Practical Conference «Science and Practice: Implementation to Modern Society» (February 6–8, 2025, Manchester, United Kingdom). – Manchester : Peal Press Ltd., 2025. –No. 234. – P. 198–202. – ISBN 978-0-216-01072-7. – DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.2024.234>.

14. Дунаєва І. П., Біловол О. М. Значення катестатину в діагностиці серцево-судинних і метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. М. Біловол, І. П. Дунаєва // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – № 4. – С. 319–324. – DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.2023.1412>.

15. Дунаєва І.П. Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу на ренальні та кардіометаболічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу / І. П. Дунаєва // Медицина

сьогодні і завтра. – 2025. – Т. 94, № 2. – С. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.dun>

унаєва І.П. Вплив коморбідності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та ожиріння на показники кардіогемодинаміки // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали наук.-практ. конф. (Двадцять четверті Данилевські читання, 20–21 березня 2025 р.). – Харків: Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, 2025. – С. 83.

унаєва І.П. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL): функція, специфічність, роль в діагностиці ренальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з супутніми ЦД 2 типу та ожирінням // Міжнародний – 2023. – № 5. – С. 325–330. – DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.5.2023.1434>.

унаєва І.П. Математичне моделювання ризику розвитку кардіометаболічної коморбідності: мультибіомаркерний підхід / І. П. Дунаєва // Експериментальна і клінічна медицина. – 2025. – Т. 94, № 2. – С. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.2.dun>

унаєва І.П. Особливості змін кардіометаболічних фенотипів у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння в динаміці лікування / І.П. Дунаєва // Український терапевтичний журнал. — 2025. — № 1. — С. 50–57. — DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2025-1-50>

унаєва І.П. Предиктори змін біомаркерів у патогенезі кардіометаболічних фенотипів при поєднанні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та ожиріння / І. П. Дунаєва // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2025. – Т. 21, № 4. – С. 401–408. – DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1565>

унаєва І.П., Біловол О.М. Роль кардіотрофіну-1 в діагностиці раннього розвитку атеросклеротичних змін у коморбідних хворих // Український кардіологічний журнал. – 2024. – Том 31, Додаток 1. – С. 112–113.

унаєва І.П., Кравчун П.П. Катестатин як прогностичний біомаркер серцево-

судинних та метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з АГ // Український кардіологічний журнал. – 2024. – Том 31, Додаток 1. – С. 93–94.

дан В. М., Катеренчук О. І., Кір'ян О. А., Хайменова Г. С. Кардіоренальний синдром 2 типу: патогенетичний підхід до діуретичної терапії // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип. 3 (152). – С. 97–100. – DOI:

уравльова Л. В., Стоянова Ю. Д. Роль аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази як регулятора енергетичного балансу клітини у хворих із метаболічними порушеннями: огляд літератури // Український терапевтичний журнал. – 2021. – № 2. – С. 42–48.

уєв К.О. Особливості артеріальної гіпертензії залежно від кількості та розподілу жирової тканини у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;8(64):29–34.

уєв К.О., Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Когут Д.Г. Показники жорсткості великих артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням та артеріальною гіпертензією залежно від типу цукрознижувальної терапії // Ендокринологія. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 111–117.

ванов Д. Д. Серцева недостатність і хронічна хвороба нирок: міждисциплінарні аспекти // Український медичний часопис. – 2019. – Т. 1, № 2(130). – С. 2–3. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua>.

нязькова І.І., Біловол О.М., Кірієнко О.М., Дунаєва І.П., Кірієнко Д.О., Циганков О.І. Аналіз параметрів діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 1. – С. 30–35.

оваль С.М., Старченко Т.Г., Рєзнік Л.А. Цистатин С як ранній маркер ураження нирок при артеріальній гіпертензії. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;24(3):188–194. DOI: 10.31718/2077-1096.24.3.188.

олесник М. Ю. Динаміка біомаркерів ремоделювання міокарда – кардіотрофіну-1 та анексину V – у чоловіків з артеріальною гіпертензією на тлі комбінованої

о

г

g

терапії // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2023. – Т. 15, № 1(49). – С. 110–115.

олесник М. Ю. Кардіотрофін-1 – новий маркер ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії з порушеннями метаболізму глюкози (клініко-експериментальне дослідження) // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 6. – С. 65–71.

олеснікова О.В., Радченко А.О., Запровалова О.Є. Діагностична цінність антропометричних показників і складу тіла як індикаторів темпу старіння та коморбідності у пацієнтів з кардіометаболічними захворюваннями. Український терапевтичний журнал. 2023;2:25–33. DOI: 10.30978/UTJ2023-2-25.

олеснікова О.В., Радченко А.О., Запровалова О.Є., Лавренко Т.А. Внесок поєднаної кардіометаболічної патології у зміну темпу старіння в різних вікових групах. Український терапевтичний журнал. 2022;1–2:31–38. DOI:

орж А. М. Кардіоренальний синдром: клінічне значення, діагностичні критерії та принципи лікування // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2016. – № 2. – С. 37–42.

орж О. М. Персоналізований підхід до профілактики серцево-судинних захворювань / О. М. Корж // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2023. – № 1. – С. 102–106.

ящук Р.П., Лящук П.М. Метаболічний синдром як міждисциплінарна проблема (огляд літератури) // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – Т. 13, № 7

ілославський Д.К., Коваль С.М., Литвинова О.М. Кардіометаболічні порушення при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2-го типу в умовах воєнного часу (огляд літератури) // Артеріальна гіпертензія. – 2023. – Т. 16, № 3–4. – С. 12–1

іністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол

первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу у дорослих: наказ МОЗ України від 24 липня 2024 р. № 1300. – 52 с.

огільницька Л.А. Концентрація васкулоендотеліального фактору росту в сироватці крові хворих з артеріальною гіпертензією, що супроводжується цукровим діабетом 2 типу, ожирінням. Вісник проблем біології і медицини 2017; 4 (141): 158–163. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2017-4-141-158-163>.

ечай К., Мостбауер Г., Руденко Ю., Москаленко Ю., Шевчук М. Кардіоренальний синдром. Прогностичне значення ниркових біомаркерів. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024;2(146):38–47. DOI: 10.32345/USMYJ.2(146).2024.38-47.

жиріння у дорослих. Клінічна настанова, заснована на доказах / Міністерство охорони здоров'я України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України». – Київ, 2023. – 108 с.

анкова О. А. Потенціал катестатину у діагностиці серцево-судинних захворювань: сучасні дані та перспективи // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2022. – № 2. – С. 43–48. –

анкова О. А., Корж О. М. Значення катестатину та релаксину-2 у діагностиці ремоделювання міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. Український кардіологічний журнал. 2023;(4):24. DOI:

етрик Н.І., Сурмило М.М., Ковальова А.А. Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії в поєднанні зі статинтерапією у хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла. Український терапевтичний журнал. 2020;4:36–

рибила О.В., Зінчук О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Шишкан-Шиянова К.О. Кардіометаболічні особливості пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від фенотипів ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2024;20(1):33–40. DOI: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1355.

адченко Г.Д., Рековець О.Л., Сіренко Ю.М. Прогноз та чинники ризику

несприятливого перебігу захворювання у хворих з артеріальною гіпертензією та з її резистентною формою. Український терапевтичний журнал. 2023;1:13–21. DOI:

екомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. Аритмологія. 2013. № 5. С. 7–40.

удик Ю.С., Бабічев Д.П., Меденцева О.О., Гасанов Ю.Ч., Ченчик Т.О. Клініко-інструментальні параметри, рівень NT-proBNP та показники якості життя у пацієнтів із серцевою недостатністю та помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2 типу. Український ічний журнал. 2022;3–4:15–21. DOI: 10.30978/UTJ2022.3-15.

ергієнко В.О., Сергієнко О.О. Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 57–67. – DOI:

кибчик В.А., Чмир Н.В., Войтович М.І. Кардіо-Рено-Метаболічне здоров'я. Рекомендації Президіуму Американської асоціації серця 2023 року: частина 1. Стадії кардіо-ренометаболического синдрому. Практикуючий лікар. 2024;13(2):5–12.

оболь В.О., Лизогуб В.Г., Пузанова О.Г., Мошковська Ю.О. Метаболічні порушення у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2019;3:34–39. DOI: 10.30978/UTJ2019.3-34.

ашук В.К., Хребтій Г.І. Лікування артеріальної гіпертензії на сучасному етапі розвитку медичної практики. Артеріальна гіпертензія. 2022;15(1):8–15. DOI:

ронько М.Д., Большова О.В., Соколова Л.К., Бельчич Ю.Б. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. Практикуючий лікар. 2021;10(4):35–44.

ніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги.

р

s

:

Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія) : затверджено наказом МОЗ України від 12 вересня 2024 р. № 1581. – Київ, 2024. – 71 с.

уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія : затверджено наказом МОЗ України від 24 травня 2012 р. № 384. – Київ, 2012. – 72 с.

адеєнко Г.Д., Ісаєва Г.С., Гальчинська В.О., Бондар М.В. Персоналізовані підходи до первинної профілактики серцево-судинних захворювань. Український терапевтичний журнал. 2019;2:22–23. DOI: 10.30978/UTJ2019.2-14.

ухліна О. С., Коцюбійчук З. Я., Антонів А. А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу // Український терапевтичний журнал

ухліна О. С., Антонів А. А., Коцюбійчук З. Я. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу // Український терапевтичний журнал. — 2021. — № 2. — С. 27 — 34. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-27>.

цукровий діабет 2 типу. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги / Затв. наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 грудня 2012 р. № 1118. – Київ, 2012. – 103 с.

ернявська І.В., Кравчун Н.О., Дунаєва І.П., Тиха І.А., Олійникова С.П., Рассолова О.С. Взаємозв'язок гіперлептинемії та кардіометаболічного ризику в осіб з ожирінням // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 5

мир Н.В. Динаміка ендокринних та метаболічних змін у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом 2 типу та метаболічним синдромом при лікуванні телмісартаном // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022. Т. 18, №

рема О.І., Савченко І.П., Наумова Л.В., Коцюба О.І., Вівчар М.М., Головач Н.А.,

Орищин Л.Ю., Зубанюк В.М. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку в умовах коморбідності з ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:222–227. DOI: 10.11603/1811-

63. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O’Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 6;46(5):821-6. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.051>.

64. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, de Boer RA, Cabrera Honorio JW, Claggett B, Desai AS, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4406-4417. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac481>.

65. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. – DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.

66. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S27-S49. – DOI: <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>.

67. Anderson AH, Xie D, Wang X, Baudier RL, Orlandi P, Appel LJ, Dember LM, He J, Kusek JW, Lash JP, Navaneethan SD, Ojo A, Rahman M, Roy J, Scialla JJ, Sondheimer JH, Steigerwalt SP, Wilson FP, Wolf M, Feldman HI; CRIC Study Investigators. Novel Risk Factors for Progression of Diabetic and Nondiabetic CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2021 Jan;77(1):56-73.e1. – DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.07.011>

68. Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Bouras G, Hatzis G, Panagopoulou V, Pyrgakis V, Cleman MW. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):164-79. – DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026611313020006>.

69. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451-61. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>

ntza C, Grassi G, Weber T, Persu A, Jordan J, Nilsson PM, Redon J, Stabouli S, Kreutz R, Kotsis V. Assessment and Management of Patients with Obesity and Hypertension in European Society of Hypertension Excellence Centres. A survey from the ESH Working Group on Diabetes and Metabolic Risk Factors. *Blood Press*. 2024 Dec;33(1):2317256. – DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2024.2317256>. [Epub 2024 Feb 26](#).

71. Ardeniz Ö, Unger S, Onay H, Ammann S, Keck C, Cianga C, et al. β 2-Microglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Aug;136(2):392-401. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1937. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25702838.

72. Bandyopadhyay G, Tang K, Webster NJ, van den Bogaart G, Mahata SK. Catestatin induces glycogenesis by stimulating the phosphoinositide 3-kinase-AKT pathway. *Acta Physiologica*. 2022 May;235(1):e13775. – DOI: <https://DOI.org/10.1101/2020.10.31.363481>

andyopadhyay G., Tang K., Webster N.J.G., van den Bogaart G., Mahata S.K. Catestatin induces glycogenesis by stimulating the phosphoinositide 3-kinase-AKT pathway. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022;235(1):e13775. DOI: 10.1111/apha.13775.

74. Bandyopadhyay GK, Mahata SK. Chromogranin A: Regulation of obesity and peripheral insulin sensitivity // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 8, Article 20. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00020>.

75. Bandyopadhyay, G. K., Vu, U. C., Gentile, S. et al. Catestatin (Chromogranin A352-372) and novel effects on mobilization of fat from adipose tissue through regulation of adrenergic and leptin signaling // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – Vol. 287, No. 27. – P. 23141–23151. – DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.335877>.

76. Başer ÖÖ, Göçmen AY, Kırmızı DA. The role of inflammation, oxidation and Cystatin-C in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022 Sep;19(3):229. – DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.29498

77. Bays HE, Kirkpatrick CF, Maki KC, Toth PP, Morgan RT, Tondt J, Christensen SM, Dixon DL, Jacobson TA. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: A joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *J Clin Lipidol*. 2024 May-Jun;18(3):e320-e350. – DOI: 10.1016/j.jacl.2024.04.001.

erezin AE, Berezin AA. Circulating Cardiac Biomarkers in Diabetes Mellitus: A New Dawn for Risk Stratification-A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020 Jun;11(6):1271-1291. – DOI: 10.1007/s13300-020-00835-9.

erggård I., Bearn A.G. Isolation and properties of a low molecular weight beta-2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem*. 1968 Aug 10; 243(15):4095-4103. – DOI: 10.1016/S0021-9258(18)93284-9.

essho R, Takiyama Y, Takiyama T, Kitsunai H, Takeda Y, Sakagami H, Ota T. Hypoxia-inducible factor-1 α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. *Sci Rep*. 2019 Oct 14;9(1):14754. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51343-1>.

iegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, Tromp J, Ferreira JP, Nassif ME, Psocka MA, Brueckmann M, Salsali A, Blatchford JP, Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023 Jan 1;44(1):41-50. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac530.

82. Bansal S, Chauhan DK, Ramesh D, Barmare S, Chakraborty S. Blood pressure control and acceptability of perindopril and its fixed dose combinations with amlodipine or indapamide, in younger patients with hypertension. *Indian Heart J*. 2014 Nov-Dec;66(6):635-9. doi: 10.1016/j.ihj.2014.10.419. Epub 2014 Nov 28.

83. Bilovol O. M., Dunaieva I. P. Dependence of cardiotrophin-1 on biochemical and hormonal factors in patients with comorbid pathology // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 2. – С. 7–14. – DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.2.01>.

84. Bilovol O. M., Dunaieva I. P. Diagnostic and prognostic value of β_2 -microglobulin in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 3. – С. 23–31. – DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.3.04>.

85. Bilovol O. M., Dunaieva I. P. Prognostic potential of natriuretic peptide in patients with comorbid arterial hypertension and metabolic diseases // Endocrine Pathology in the Age Aspect: materials of the scientific conference with online broadcast (Kharkiv, November 21–22, 2024). – Kharkiv, 2024. – P. 18–20.

86. Bilovol O. M., Dunaieva I. P. The function of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of renal complications in patients with comorbidities: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity // Achievements and Prospects of Experimental and Clinical Endocrinology: materials of the scientific and practical conference with online broadcast (Twenty-Third Danilevsky Readings) (Kharkiv, March 26, 2024). – Kharkiv: State Institution “V. Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, 2024. – P. 37–38.

87. Bilovol O.M., Knyazkova I.I., Kirienko O.M., Dunaieva I.P. The Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Comorbid Patients // Journal of Hypertension. – 2022. – Volume 40, Issue Suppl 1. – P. e161. – DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000836996.58207.42>.

88. Bilovol, O. M., Dunaieva, I. P. Cardiotrophin-1 as an independent factor of early development of atherosclerotic changes in comorbid patients. World of Medicine and Biology. – 2025. – № 1. – С. 21–25. – DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-21-25.

89. Bilovol, O., Dunaieva, I. Parameters of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension disease with concomitant type 2 diabetes mellitus // Journal of Hypertension. – 2023. – Vol. 41, e-Suppl. 3. – P. e175.

90. Birikova A., Eichelmann F., Kuxhaus O., Piolemti E., Fritsche A., Writh J., Boeing H., Weikert C., Schulze M.B. Opposing Associations of NT-proBNP With Risks of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Diabetes Care*, 2020, 43(12):2930–2937. – DOI: [10.2337/dc20-0553](https://doi.org/10.2337/dc20-0553).
91. Böhm M, Pogue J, Kindermann I, Pöss J, Koon T, Yusuf S. Effect of comorbidities on outcomes and angiotensin converting enzyme inhibitor effects in patients with predominantly left ventricular dysfunction and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014 Mar;16(3):325-33. – DOI: [10.1002/ejhf.23](https://doi.org/10.1002/ejhf.23).
92. Bourebaba Y., Mularczyk M., Marycz K., Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 134. – P. 111113. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111113>.
93. Bozic J., Kumric M., Ticinovic Kurir T., Urlic H., Martinovic D., Vilovic M., Tomasovic Mrcela N., Borovac J.A. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomedicines*. 2021;9(12):1757. DOI: [10.3390/biomedicines9121757](https://doi.org/10.3390/biomedicines9121757).
94. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H.; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // *Obesity Reviews*. – 2017. – Vol. 18, No. 7. – P. 715–723. – DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12551>.
95. Brobak K.M., Halvorsen L.V., Aass H.C.D., Søråas C.L., Aune A., Olsen E., Bergland O.U., Rognstad S., Blom K.B., Birkeland J.A.K., Høiegggen A., Larstorp A.C.K., Solbu M.D. Novel biomarkers in patients with uncontrolled hypertension with and without kidney damage // *Blood Pressure*. – 2024. – Vol. 33, No. 1. – Article 2323980. – DOI: <https://doi.org/10.1080/08037051.2024.2323980>.
96. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018 May 8;132(9):909-923. – DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20171592>.

97. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 12;20(8):1820. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20081820>.
98. Carneros D, Santamaría EM, Larequi E, Vélez-Ortiz JM, Reboredo M, Mancheño U, Perugorria MJ, Navas P, Romero-Gómez M, Prieto J, Hervás-Stubbs S, Bustos M. Cardiotrophin-1 is an anti-inflammatory cytokine and promotes IL-4-induced M2 macrophage polarization. *FASEB J.* 2019 Jun;33(6):7578-7587. – DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201801563R>.
99. Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism.* 2022 Feb;127:154937. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154937>.
100. Carvalho LSF, Silva TQA, Coelho-Filho OR. Cystatin C as a Candidate Biomarker of Cardiovascular Outcomes: Too Near, but too Far from Reality. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Dec;111(6):808-809. – DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20180226>.
101. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Mar;27(2):625-643. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>.
102. Cătoi, A. F., Iancu, M., Pârvu, A. E., Cecan, A. D., Bidian, C., Chera, E. I., Pop, I. D., Macri, A. M. Relationship between 25 hydroxyvitamin D, overweight/obesity status, pro-inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a simplified empirical path model // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, No. 8. – Article ID: 2889. – DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082889>.
103. Chandrasekar B., Mummidi S., DeMarco V. G., Higashi Y. Empagliflozin reverses oxidized LDL-induced RECK suppression, cardiotrophin-1 expression, MMP activation, and human aortic smooth muscle cell proliferation and migration // *Mediators of Inflammation.* – 2023. – Vol. 2023. – Article ID 6112301. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/6112301>.

104. Chen P, Liang L, Dai Y, Hui S. The role and mechanism of dapagliflozin in Alzheimer disease: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Sep 27;103(39):e39687. – DOI: 10.1097/MD.00000000000039687.
105. Chi K, Liu J, Li X, Wang H, Li Y, Liu Q, Zhou Y, Ge Y. Biomarkers of heart failure: advances in omics studies. *Mol Omics*. 2024 Mar 25;20(3):169-183. – DOI: <https://doi.org/10.1039/d3mo00173c>.
106. Cho J, Doo SW, Song N, Lee M, Lee H, Kim H, Jeon JS, Noh H, Kwon SH. Dapagliflozin Reduces Urinary Kidney Injury Biomarkers in Chronic Kidney Disease Irrespective of Albuminuria Level. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Jun;115(6):1441-1449. – DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.3237>.
107. Choi DP, Oh SM, Lee JM, Cho HM, Lee WJ, Song BM, Rhee Y, Kim HC. Serum 25-hydroxyvitamin D and insulin resistance in apparently healthy adolescents. *PLoS One*. 2014 Jul 29;9(7):e103108. – DOI: 10.1371/journal.pone.0103108.
108. Chow JY, Nie JX, Shawn Tracy C, Wang L, Upshur R. Comorbidity in very old adults with type 2 diabetes mellitus // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2013. – Vol. 61, No. 6. – P. 1028–1029. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.12288>.
109. Chrysohoou C., Konstantinou K., Tsioufis K. The Role of NT-proBNP Levels in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction—It Is Not Always a Hide-and-Seek Game // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2024. – Vol. 11, No. 7. – P. 225. – DOI: 10.3390/jcdd11070225.
110. Chu S.-Y., Peng F., Wang J., Liu L., Zhao J., Han X.-N., Ding W.-H. Catestatin as a predictor for cardiac death in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction // *ESC Heart Failure*. – 2024. – Vol. 11, No. 3. – P. 517–524. – DOI: 10.1002/ehf2.15107.
111. Ciardullo S, Muraca E, Cannistraci R, Manzoni G, Perra S, Bianconi E, Oltolini A, Zerbini F, Grassi G, Mancina G, Lattuada G, Perseghin G. Seasonal variation in estimated cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc*

Dis. 2021 May 6;31(5):1494-1500. doi: 10.1016/j.numecd.2021.01.022. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33810954.

112. Ciardullo S., Rea F., Cannistraci R. et al. NT-ProBNP and mortality across the spectrum of glucose tolerance in the general US population // *Cardiovascular Diabetology*. – 2022. – Vol. 21. – Article 236. – DOI: <https://DOI.org/10.1186/s12933-022-01671-w>.

113. Coats AJS, Butler J, Tsutsui H, Doehner W, Filippatos G, Ferreira JP, Böhm M, Chopra VK, Verma S, Nordaby M, Iwata T, Nitta D, Ponikowski P, Zannad F, Packer M, Anker SD. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Feb;15(1):412-424. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13393>.

114. Courand P. Y., Grandjean A., Harbaoui B., Lantelme P. Reply to 'Significance of NT-proBNP as a prognostic marker in patients with hypertension' // *Journal of Hypertension*. – 2020. – Vol. 38, No. 5. – P. 976. – DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002402>.

115. Cowie M.R., Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, No. 12. – P. 761–772. – DOI: <https://DOI.org/10.1038/s41569-020-0406-8>.

116. Cystatin C and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68, No. 9. – P. 934–945. – DOI: <https://DOI.org/10.1016/j.jacc.2016.05.092>.

117. Dai Z.C., Chen J.X., Zou R., Liang X.B., Tang J.X., Yao C.W. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Article 1213473. – DOI: <https://DOI.org/10.3389/fimmu.2023.1213473>.

118. Dapagliflozin: BMS 512148; BMS-512148 // *Drugs in R&D*. – 2010. – Vol. 10, No. 1. – P. 47–54. – DOI: <https://DOI.org/10.2165/11537740-000000000-00000>.

119. daSilva-deAbreu A., Alhafez B.A., Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Interactions of hypertension, obesity, left ventricular hypertrophy, and heart failure // *Current Opinion in Cardiology*. – 2021. – Vol. 36, No. 4. – P. 453–460. – DOI: <https://DOI.org/10.1097/HCO.0000000000000868>.
120. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia*. – 2022. – Vol. 65. – P. 1925–1966. – DOI: <https://DOI.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
121. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B., Kushner R.F., Lewin A., Skjøth T.V., Andreasen A.H., Jensen C.B., DeFronzo R.A.; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, No. 7. – P. 687–699. – DOI: <https://DOI.org/10.1001/jama.2015.9676>. Erratum in: *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, No. 1. – P. 90. – DOI: <https://DOI.org/10.1001/jama.2015.17311>.
122. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2023. A consensus report by the ADA and the EASD. *Diabetologia*. 2023;66:1–31. DOI: 10.1007/s00125-023-05856-1.
123. Davis T.M.E., Davis W.A. The LEADER trial in type 2 diabetes: were the characteristics and outcomes of the participants representative? // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2019. – Vol. 33, No. 6. – P. 427–433. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.03.005.
124. Dawson-Hughes B., Staten M.A., Knowler W.C., Nelson J., Vickery E.M., LeBlanc E.S., Neff L.M., Park J., Pittas A.G. Intratrial exposure to vitamin D and new-onset diabetes among adults with prediabetes: a secondary analysis from the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) study // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, No. 12. P. 2916–2922. – DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-1765>.
125. Daya N.R., McEvoy J.W., Christenson R.H., Tang O., Foti K., Juraschek S.P., Selvin E., Echouffo-Tcheugui J.B. Prevalence of elevated NT-proBNP and its

prognostic value by blood pressure treatment and control // *American Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 36, No. 11. – P. 602–611. – DOI: <https://DOI.org/10.1093/ajh/hpad065>.

126. Dejenie T.A., Abebe E.C., Mengstie M.A., Seid M.A., Gebeyehu N.A., Adella G.A., Kassie G.A., Gebrekidan A.Y., Gesese M.M., Tegegne K.D., Anley D.T., Feleke S.F., Zemene M.A., Dessie A.M., Moges N., Kebede Y.S. Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14:1124367. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1124367.

127. Deng N , Guo R , Zheng B , Li T , Liu RH . IRS-1/PI3K/Akt pathway and miRNAs are involved in whole grain highland barley (*Hordeum vulgare* L.) ameliorating hyperglycemia of db/db mice. *Food Funct*. 2020 Nov 18;11(11):9535-9546. – DOI: 10.1039/d0fo01990a.

128. Devereux R. B., Roman M. J. Evaluation of cardiac and vascular structure by echocardiography and other noninvasive techniques // In: Laragh J. H., Brenner B. M. (eds.) *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, treatment*. – 2nd ed. – New York: Raven Press, 1995. – P. 1969–1985.

129. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension*. 1987 Feb;9(2 Pt 2):II19-26. – DOI: 10.1161/01.hyp.9.2_pt_2.ii19.

130. Dey, S., Bhattacharyya, S., & Sinhraay, M. Serum NT-proBNP levels in diabetes and its association with obesity, inflammation and glycemic status. *Asian Journal of Medical Sciences*, 2024, 15(8), 48–53. – DOI: <https://doi.org/10.3126/ajms.v15i8.65217>.

131. Dharia A, Khan A, Sridhar VS, Cherney DZI. SGLT2 Inhibitors: The Sweet Success for Kidneys. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:369-384. – DOI: 10.1146/annurev-med-042921-102135.

132. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019 Dec 1;40(6):1447-1467. – DOI: 10.1210/er.2018-00141.

133. Di Stasio E, Russo A, Mettimano M, Viviani D, Scagliusi A, Bruno A, Giuliani A, Isgrò MA, Romitelli F, Savi L. NT-proBNP: a marker of preclinical cardiac damage in arterial hypertension. *Clin Chim Acta.* 2011 May 12;412(11-12):1106-11. – DOI: 10.1016/j.cca.2011.02.035.

134. Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jan;23(1):27-30. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2075>.

135. Duan S, Lu F, Wu B, Zhang C, Nie G, Sun L, Huang Z, Guo H, Zhang B, Xing C, Yuan Y. Association of serum 25 (OH) vitamin D with chronic kidney disease – DOI: 10.3389/fendo.2022.929598.

136. Dunaieva I. Arterial hypertension and comorbid conditions: type 2 diabetes mellitus and obesity // Science and education as the basis for the modernization of the world order: Education, History, Chemistry and Pharmaceuticals, Medicine. – Monographic series «European Science». – Book 25. – 2023. – P. 121–128. – DOI: <https://doi.org/10.30890/2709-2313.2023-25-00-014>.

137. Dunaieva I. Cardiotrophin-1 as a prognostic biomarker of cardiovascular complications in comorbid patients with hypertension and concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity // Scientific Collection «InterConf». 2023. No. 163: Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference «Theory and Practice of Science: Key Aspects» (Rome, Italy, July 19–20, 2023). P. 209–212. – DOI: <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.07.2023.020>.

138. Dunaieva I. P. Impact of cardiotrophin-1 in predicting cardiovascular complications associated with metabolic diseases // Endocrine Pathology in the Age Aspect: materials of the practical conference with online broadcast (Kharkiv, November 21–22, 2024). – P. 20–21.

139. Dunaieva I. P. Role of cystatin C in the diagnosis and prognosis of the development of cardiorenal syndrome in comorbid patients with arterial hypertension // *World of Biology and Medicine*. – 2023. – No. 3. – P. 65–69. – DOI: <https://doi.org/10.36740/WBM20230309>.

140. Dunaieva I. P., Kravchun N. O., Ilchenko I. A. Cardioprotective and metabolic effects of antihypertensive therapy in patients with such comorbidities as arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity // *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. – 2023. – Issue 2 (169). – P. 211–215. – DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-2-169-215-220>.

141. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. PMID: 2520314.

142. Dunaieva I.P. Association between 25-hydroxyvitamin D and metabolic disorders in patients with arterial hypertension and associated comorbidities / I. P. Dunaieva // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2025. – Вип. 2(177). – С. 169–175. – DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-169-175>

143. Dunaieva I.P. Cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity and their key indicators // *Bulletin of problems biology and medicine*. – 2024. – Issue 4, №175. – P. 349–361. – DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-349-361>.

144. Dunaieva I.P. Catestatin as a predictive marker of metabolic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus, obesity, and arterial hypertension // *Achievements and Prospects of Experimental and Clinical Endocrinology: Proceedings of the Scientific and Practical Conference with online broadcast (Twenty-third Danilevsky Readings) (Kharkiv, March 26, 2024)*. Approved by the Academic Council of the State Institution "V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". P. 51–53.

145. Dunaieva I.P. Comprehensive assessment of cardiohemodynamics and catestatin parameters as a possible predictor of cardiovascular dysfunction in patients

with arterial hypertension without and with comorbid type 2 diabetes mellitus and obesity / I. Dunaieva // Lviv Clinical Bulletin. – 2025. – Vol. 2(50). – P. 46–55. – DOI:

<https://doi.org/10.25040/lkv2025.02.046>

146. Dunaieva I.P. Cystatin C improves cardiovascular risk prediction in cardiometabolic patients in addition to estimated glomerular filtration rate. Arterial Hypertension. 2024. Vol. 28, № 1. P. 1–7. – DOI:

<https://doi.org/10.31080/AH.2024.28.01.001>.

147. Dunaieva I.P. Features of the clinical course of arterial hypertension and lipid metabolism in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity / I. Dunaieva // Journal of Science. Lyon. – 2025. – No. 66. – P. 23–26. – DOI:

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15584651>

148. Dunaieva I.P. Leptin as a marker of metabolic disorders in comorbid patients with arterial hypertension / I. P. Dunaieva // Ukrainian Medical Journal. – 2025. – № 5 (171). – P. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.267923>

149. Dunaieva I.P. Liraglutide as a means of modifying cardiometabolic risk in patients with arterial hypertension and concomitant obesity / I. P. Dunaieva // Inter Collegas. – 2025. – Vol. 12, No. 2. – P. 12–17. – DOI:

<https://doi.org/10.35339/ic.2025.12.2.dun>

150. Dunaieva I.P. Natriuretic peptide: diagnostic, prognostic, and clinical relevance in patients with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and obesity // Problems of Endocrine Pathology. – 2024. – № 1. – P. 7–14. – DOI:

<https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.1.02>.

151. Dunaieva I.P. Role of β_2 -microglobulin in the development of cardiorenal syndrome in comorbid patients with arterial hypertension // Journal of Hypertension. – 2024. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. e144–e145. – DOI: 10.1097/01.hjh.0001020804.30923.a6.

152. Dunaieva I.P., Kravchun N., Kravchun P. Role neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive

patients with concomitant type 2 diabetes and obesity // *Journal of Hypertension*. – 2024. – Volume 42, e-Supplement 1, May. – P. e144.

153. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550–1558. doi:10.1016/0735-1097(92)90617-V.

154. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, O'Keefe JH. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad Med*. 2013 Jul;125(4):154-68. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2687. PMID: 23933903

155. Durakoglugil ME, Ayaz T, Kocaman SA, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol. J. Cardiol*. 2015; 15 (7): 577-85. – DOI: <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5536>.

156. Eckel R.H., Kahn S.E., Ferrannini E., et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, No. 6. – P. 1424–1430. – DOI: <https://doi.org/10.2337/dc11-0447>.

157. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burd of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health*. 2018 Jul;21(7):881-890. – DOI: 10.10 jval.2017.12.019.

158. El Meouchy P., Wahoud M., Allam S., Chedid R., Karam W., Karam S. Hypertension related to obesity: pathogenesis, characteristics and factors for control. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 20. Article number: 12305. – DOI: 10.3390/ijms232012305.

159. ElSayed N. A., Aleppo G., Aroda V. R., Bannuru R. R., Brown F. M., Bruemmer D. та ін.; від імені American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023 // *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, Suppl 1. – P. S19–S40. – DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>. – Erratum: *Diabetes Care*. – 2023. – Vol. 46, № 5. – P. 1106. – DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-er05>; Vol. 46, № 9. – P. 1715. – DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-ad08>.

160. Emre M., Ayaz T., Kocaman S.A., Kırbaş A., Durakoğlugil T., Erdoğan T., Çetin M., Şahin O.Z., Çiçek Y. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015. Vol. 15, № 7. P. 577–585. – DOI: <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5536>.
161. Engin A. The mechanism of leptin resistance in obesity and therapeutic perspective. *Obesity and Lipotoxicity*. 2024. P. 463–487. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_16.
162. Erdogan MA, Yusuf D, Christy J, Solmaz V, Erdogan A, Taskiran E, Erbas O. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. *BMC Neurol*. 2018 Jun 7;18(1):81. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1086-4>.
163. Escoté X., Gómez-Zorita S., López-Yoldi M., Milton-Laskibar I., Fernández-Quintela A., Martínez J. A., Moreno-Aliaga M. J., Portillo M. P. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 8. – Article number: 1770. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18081770>.
164. Fang H., Zhang Q., Jin L. Association of beta-2-microglobulin with cardiovascular and all-cause mortality in the general and non-CKD population // *Medicine*. – 2023. – Vol. 102, No. 11. – Article e33202. – DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033202>.
165. Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Fail Rev*. 2021 May;26(3):623-642. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10038-w>.
166. Feder JN, Penny DM, Irrinki A, Lee VK, Lebrón JA, Watson N, Tsuchihashi Z, Sigal E, Bjorkman PJ, Schatzman RC. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity -for ligand binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Feb 17;95(4):1472-7. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.4.1472>.

167. Feigenbaum H. Role of M-mode technique in today's echocardiography. Журнал Journal of the American Society of Echocardiography, 2010, том 23, выпуск 3, сторінки 240–257; 335–337. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.01.015>.
168. Ferguson T. W., Komenda P., Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. Журнал Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2015, том 24, выпуск 3, сторінки 295–300. – DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000115>.
169. Fernández-Fernandez B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. Clin Kidney J. 2023 Jun 16;16(8):1187-1198. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad082>.
170. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Nov;14(11):1113-1121. – DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1541348>.
171. Fiseha T. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. Biomark Res. 2015 Jul 4;3:16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40364-015-0042-3>.
172. Fix GM, Cohn ES, Solomon JL, Cortés DE, Mueller N, Kressin NR, Borzecki A, Katz LA, Bokhour BG. The role of comorbidities in patients' hypertension self-management. Chronic Illn. 2014 Jun;10(2):81-92. – DOI: <https://doi.org/10.1177/1742395313496591>.
173. Fritzenwanger M, Meusel K, Foerster M, Kuethe F, Krack A, Figulla HR. Cardiotrophin-1 induces interleukin-6 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. Cytokine. 2006 Nov;36(3-4):101-6. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.10.015>.
174. Fu EL, Levey AS, Coresh J, Elinder CG, Rotmans JJ, Dekker FW, Paik JM, Barany P, Grams ME, Inker LA, Carrero JJ. Accuracy of GFR Estimating Equations in Patients with Discordances between Creatinine and Cystatin C-Based Estimations. J Am

Soc Nephrol. 2023 Jul 1;34(7):1241-1251. – DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.000000000000128>.

175. Gamella-Pozuelo L., Fuentes-Calvo I., Gomez-Marcos M. A., Recio-Rodriguez J. I., Agudo-Conde C., Fernández-Martín J. L., Cannata-Andía J. B., Lopez-Novoa J. M., García-Ortiz L., Martinez-Salgado C. Plasma cardiotrophin-1 as a marker of hypertension and diabetes-induced target organ damage and cardiovascular risk // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 30. – Article number: e1218. – DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001218>.

176. García-Zamora S., Botto F. Is the Evidence Provided by the SPRINT Trial Solid Enough to Support a Systolic Blood Pressure Threshold of 120 mmHg? // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2019. – Vol. 72, № 6. – P. 520–521. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.01.011>.

177. Garg R., Agarwal A., Katekar R., Dadge S., Yadav S., Gayen J. R. Chromogranin A-derived peptides pancreastatin and catestatin: emerging therapeutic target for diabetes // *Amino Acids*. – 2023. – Vol. 55, № 5. – P. 549–561. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-023-03252-x>.

178. Garg S.S., Kushwaha K., Dubey R., Gupta J. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: Insights into signaling pathways and therapeutic interventions // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2023. – Vol. 200. – P. 110691. – DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110691.

179. Gholaman M., Gholami M., Azarbayjani M. A., Abed Natanzi H. The effect of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on the levels of cardiotrophin-1 and insulin resistance in women with type 2 diabetes // *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 67–75. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://jbrms.medilam.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-845-1&sid=1&slc_lang=en.

180. Gluvic Z., Zaric B., Resanovic I., Obradovic M., Mitrovic A., Radak D., Isenovic E. R. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance // *Current*

Vascular Pharmacology. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 30–39. – DOI: <https://doi.org/10.2174/1570161114666161007164510>.

181. Gohda T, Murakoshi M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors-Miracle Drugs for the Treatment of Chronic Kidney Disease Irrespective of the Diabetes Status: Lessons from the Dedicated Kidney Disease-Focused CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 9;23(22):13749. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232213749>.

182. González K.A., Stickel A.M., Kaur S.S., Ramos A.R., González H.M., Tarraf W. Serum Cystatin-C is linked to increased prevalence of diabetes and higher risk of mortality in diverse middle-aged and older adults. *PLOS ONE*, 2022, 17(9):e0270289. – DOI: 10.1371/journal.pone.0270289.

183. Gouda P., Liu Y., Butler J., Del Prato S., Ibrahim N. E., Lam C. S. P., Marwick T., Rosenstock J., Tang W., Zannad F., Januzzi J., Ezekowitz J. Relationship between NT-proBNP, echocardiographic abnormalities and functional status in patients with subclinical diabetic cardiomyopathy // *Cardiovascular Diabetology*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – Article number: 281. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02378-w>.

184. Greco M., Chieffari E., Mirabelli M., Salatino A., Tocci V., Cianflone P., Fotì D. P., Brunetti A. Plasma or Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): Which Is Better at Detecting Chronic Kidney Damage in Type 2 Diabetes? // *Endocrines*. – 2022. – Vol. 3, № 2. – P. 175–186. – DOI: <https://doi.org/10.3390/endocrines3020016>.

185. Gupta S., Jhawar V. Induction of Type 2 Diabetes Mellitus with Antihypertensive Therapy: Is There Any Role of Alpha Adducin, ACE, and IRS-1 Gene? // *Value in Health Regional Issues*. – 2017. – Vol. 12. – P. 90–98. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2016.10.005>.

186. Hagen S., Rohmann N., Schulte D. M., Türk K., Beckmann A., Ahrens M., Franke A., Schreiber S., Becker T., Beckmann J., Laudes M. Effect of various weight loss interventions on serum NT-proBNP concentration in severe obese subjects without

clinical manifest heart failure // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – Article number: 10096. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89426-7>.

187. Halasz G., Parati G., Piepoli M. F. Editorial comments: focus on arterial hypertension and co-morbidities // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2023. – Vol. 30, № 1. – P. 1–3. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac301>.

188. Han M., Li Y., Wen D., Liu M., Ma Y., Cong B. NGAL protects against endotoxin-induced renal tubular cell damage by suppressing apoptosis // *BMC Nephrology*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – Article number: 168. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0977-3>.

189. Han X., Zhang S., Chen Z., Adhikari B. K., Zhang Y., Zhang J., Sun J., Wang Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 510. – P. 298–310. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.040>.

190. Hanefeld M., Forst T. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, for diabetes // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9733. – P. 2196–2198. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60749-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60749-0).

191. Hebebrand J. Welcome to OBESITY FACTS, the official journal of the European Association for the Study of Obesity (EASO)! // *Obesity Facts*. – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 4–5. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000116618>.

192. Helanova K., Spinar J., Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases – review // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2014. – Vol. 39, № 6. – P. 623–629. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000368474>.

193. Hengel F. E., Sommer C., Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag [Arterial Hypertension] // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 2022. – Vol. 147, № 7. – P. 414–428. – DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1577-8663>.

194. Hill M. A., Yang Y., Zhang L., Sun Z., Jia G., Parrish A. R., Sowers J. R. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease // *Metabolism*. –

2021. – Vol. 119. – Article number: 154766. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154766>.

195. Hirashima Y., Nakano T., Torisu K., Aihara S., Wakisaka M., Kitazono T. SGLT2 inhibition mitigates transition from acute kidney injury to chronic kidney disease by suppressing ferroptosis // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – Article number: 20386. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71416-0>.

196. Hogas S., Bilha S. C., Branisteanu D., Hogas M., Gaipov A., Kanbay M., Covic A. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3 // *Archives of Medical Science*. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 897–913. – DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58664>.

197. Holick M. F. Diabetes and the vitamin D connection // *Current Diabetes Reports*. – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 393–398. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0068-0>.

198. Holzschleiter L., Beck C., Rutz S., Manuilova E., Domke I., Guder W. G., Hofmann W. NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2014. – Vol. 52, № 4. – P. 537–546. – DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0693>.

199. Hou X. Z., Lv Y. F., Li Y. S., Wu Q., Lv Q. Y., Yang Y. T., Li L. L., Ye X. J., Yang C. Y., Wang M. S., Cao L. L., Wang S. H. Association between different insulin resistance surrogates and all-cause mortality in patients with coronary heart disease and hypertension: NHANES longitudinal cohort study // *Cardiovascular Diabetology*. – 2024. – Vol. 23, № 1. – Article number: 86. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02173-7>.

200. Huang C. J., Hsieh H. M., Tu H. P., Jiang H. J., Wang P. W., Lin C. Schizophrenia in type 2 diabetes mellitus: Prevalence and clinical characteristics // *European Psychiatry*. – 2018. – Vol. 54. – P. 102–107. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.08.002>.

201. Huang Y., Lin Y., Zhai X., Cheng L. Association of Beta-2-microglobulin with coronary heart disease and all-cause mortality in the United States general

population // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article number: 834150. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.834150>.

202. Hung H. C., Lu F. H., Wu H. T., Ou H. Y., Yang Y. C., Wu J. S., Chang C. J. Cardiostrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals // *Scientific Reports*. – 2015. – Vol. 5. – Article number: 17438. – DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17438>.

203. Hung H. C., Lu F. H., Wu H. T., Ou H. Y., Yang Y. C., Wu J. S., Chang C. J. Increased cardiostrophin-1 in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 169, № 3. – P. e33–e34. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.077>.

204. Hung MJ. Diabetes, Hypertension and Cardiovascular Disease: Clinical Insights, Mechanisms and Pharmacotherapies. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Mar 30;60(4):566. DOI: 10.3390/medicina60040566. PMID: 38674212; PMCID: PMC11052317.

205. Ianoş R. D., Cozma A., Lucaciu R. L., Hangan A. C., Negrean V., Mercea D. C., Ciulei G., Pop C., Procopciuc L. M. Role of Circulating Biomarkers in Diabetic Cardiomyopathy // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, № 9. – Article number: 2153. – DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092153>.

206. Ibrahim W. S., Ahmed H. M., Mahmoud A. A., Mahmoud M. F., Ibrahim I. A. Propranolol and low-dose isoproterenol ameliorate insulin resistance, enhance β -arrestin2 signaling, and reduce cardiac remodeling in high-fructose, high-fat diet-fed mice: Comparative study with metformin // *Life Sciences*. – 2021. – Vol. 286. – Article number: 120055. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120055>.

207. Jacobsen M. B., Reimer Jensen A. M., Knudsen A. D., Benfield T., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B., Afzal S., Kofoed K. F., Gelpi M., Nielsen S. D. The Interplay between Adipose Tissue Properties and Levels of NT-proBNP in People with HIV // *Journal of Obesity*. – 2023. – Vol. 2023. – Article ID: 6199388. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2023/6199388>.

208. Jayedi A., Daneshvar M., Jibril A. T., Sluyter J. D., Waterhouse M., Duarte Romero B., Neale R. E., Manson J. E., Shab-Bidar S. Serum 25(OH)D concentration, vitamin D supplementation, and risk of cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes or prediabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2023. – Vol. 118, № 3. – P. 676–693. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.07.012>.

209. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, No. 25 Part B. – P. 2985–3023. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>.

210. Jhund P. S., Kondo T., Butt J. H., Docherty K. F., Claggett B. L., Desai A. S., Vaduganathan M., Gasparyan S. B., Bengtsson O., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A. M., de Boer R. A., DeMets D., Hernandez A. F., Inzucchi S. E., Kosiborod M. N., Køber L., Lam C. S. P., Martinez F. A., Sabatine M. S., Shah S. J., Solomon S. D., McMurray J. J. V. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 9. – P. 1956–1964. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>.

211. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022 Sep;28(9):1956-1964. DOI: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36030328; PMCID: PMC9499855.

212. Jia G., Sowers J. R. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 1197–1205. – DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>.

213. Jongs N., Greene T., Chertow G. M., McMurray J. J. V., Langkilde A. M., Correa-Rotter R., Rossing P., Sjöström C. D., Stefansson B. V., Toto R. D., Wheeler D. C., Heerspink H. J. L.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of

dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 755–766. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00243-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00243-6).

214. Jordan J., Birkenfeld A. L. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 19–28. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9348-1>.

215. Jordan J., Kurschat C., Reuter H. Arterial Hypertension // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2018. – Vol. 115, № 33–34. – P. 557–568. – DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>.

216. Jougasaki M. Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 52. – P. 41–76. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0065-2423\(10\)52002-x](https://doi.org/10.1016/s0065-2423(10)52002-x).

217. Jougasaki M., Tachibana I., Luchner A., Leskinen H., Redfield M. M., Burnett J. C. Jr. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 1. – P. 14–17. – DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.1.14>.

218. Juraschek S. P., Kovell L. C., Appel L. J., Miller E. R. III, Sacks F. M., Christenson R. H., Rebuck H., Chang A. R., Mukamal K. J. Associations between dietary patterns and subclinical cardiac injury: an observational analysis from the DASH trial // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 172, № 12. – P. 786–794. – DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-3254>.

219. Kamal M., Apu S. A. Serum beta-2 microglobulin is a reliable biomarker to predict diabetic nephropathy // *Archives of Clinical and Biomedical Research*. – 2021. – Vol. 5, No. 5. – P. 724–736. – DOI: <https://doi.org/10.26502/acbr.50170197>.

220. Karachentsev I., Kravchun N., Misiura K., Dunaieva I., Alhamid M. H. Adipokines vaspin and omentin as risk markers of disorders of carbohydrate metabolism development in overweight and obese patients // *Endocrine Abstracts*. – 2020. – Vol. 70. – EP138. – DOI: <https://doi.org/10.1530/endoabs.70.EP138>.

221. Kar P. Partha Kar: The time to tackle rising type 2 diabetes is T2DaY. *BMJ*. 2023 Oct 31;383:2490. doi: 10.1136/bmj.p2490. PMID: 37907219.

222. Karampatsou S. I., Paltoglou G., Genitsaridi S. M., Kassari P., Charmandari E. The effect of a comprehensive life-style intervention program of diet and exercise on four bone-derived proteins, FGF-23, osteopontin, NGAL and sclerostin, in overweight or obese children and adolescents // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 18. – Article number: 3772. – DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14183772>.

223. Kazakov Y. Optimized treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in general practice/ Y. Kazakov, O. Muravlova, T. Nastroga, O. Kitura, S. Shut//*Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal* [Internet]. 2024;20(2):87-92.

224. KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;101(5):S1–S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.01.002.

225. Keane W. F., Lyle P. A.; Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan (RENAAL) study. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAL study // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2003. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. S22–S25. – DOI: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50078>.

226. Kim H. J., Kim K. I. Blood Pressure Target in Type 2 Diabetes Mellitus // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2022. – Vol. 46, № 5. – P. 667–674. – DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0215>.

227. Kim M. K., Reaven G. M., Kim S. H. Dissecting the relationship between obesity and hyperinsulinemia: Role of insulin secretion and insulin clearance // *Obesity* (Silver Spring). – 2017. – Vol. 25, № 2. – P. 378–383. – DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21699>.

228. Kjaergaard A. D., Teumer A., Witte D. R., Stanzick K. J., Winkler T. W., Burgess S., Ellervik C. Obesity and kidney function: a two-sample Mendelian randomization study // *Clinical Chemistry*. – 2022. – Vol. 68, № 3. – P. 461–472. – DOI: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab259>.

229. Kluger A. Y., Tecson K. M., Barbin C. M., Lee A. Y., Lerma E. V., Rosol Z. P., Rangaswami J., Lepor N. E., Cobble M. E., McCullough P. A. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 41–49. – DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2018.02.907>.

230. Kojima, M., Ozawa, N., Mori, Y., Takahashi, Y., Watanabe-Kominato, K., Shirai, R., Watanabe, R., Sato, K., Matsuyama, T. A., Ishibashi-Ueda, H., Koba, S., Kobayashi, Y., Hirano, T., Watanabe, T. Catestatin prevents macrophage-driven atherosclerosis but not arterial injury-induced neointimal hyperplasia // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 118, No. 1. – P. 182–194. – DOI: <https://doi.org/10.1160/TH17-05-0349>.

231. Konii H., Sato K., Kikuchi S., Okiyama H., Watanabe R., Hasegawa A., Yamamoto K., Itoh F., Hirano T., Watanabe T. Stimulatory effects of cardiotrophin 1 on atherosclerosis // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 942–950. – DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01288>.

232. Koren D., Taveras E. M. Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 84. – P. 67–75. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.04.001>.

233. Kosiborod M. N., Angermann C. E., Collins S. P., Teerlink J. R., Ponikowski P., Biegus J., Comin-Colet J., Ferreira J. P., Mentz R. J., Nassif M. E., Psotka M. A., Tromp J., Brueckmann M., Blatchford J. P., Salsali A., Voors A. A. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146, № 4. – P. 279–288. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725>.

234. Kramer H. Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2006;151:1-18. doi: 10.1159/000095315. PMID: 16929130.

235. Krstic D., Tomic N., Radosavljevic B., Avramovic N., Dragutinovic V., Skodric S. R., Colovic M. Biochemical Markers of Renal Function // *Current Medicinal*

Chemistry. – 2016. – Vol. 23, № 19. – P. 2018–2040. – DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160115130241>.

236. Kumric M., Ticinovic Kurir T., Borovac J. A., Bozic J. Role of novel biomarkers in diabetic cardiomyopathy // *World Journal of Diabetes*. – 2021. – Vol. 12, № 6. – P. 685–705. – DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.685>.

237. Kumric M., Vrdoljak J., Dujic G., Supe-Domic D., Ticinovic Kurir T., Dujic Z., Bozic J. Serum Catestatin Levels Correlate with Ambulatory Blood Pressure and Indices of Arterial Stiffness in Patients with Primary Hypertension. *Biomolecules*. 2022 Aug 30;12(9):1204. – DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12091204>.

238. Lacquaniti A., Donato V., Pintaudi B., Di Vieste G., Chirico V., Buemi A., Di Benedetto A., Arena A., Buemi M. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL // *Acta Diabetologica*. – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 935–942. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0485-7>.

239. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1–39.e14. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.

240. Lapi F., Marconi E., Medea G., Parretti D., Piccinni C., Maggioni A. P., Cricelli C. To support the use of NT-proBNP to better detect heart failure in patients with type 2 diabetes // *Endocrine*. – 2023. – Vol. 82, № 1. – P. 42–46. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03419-2>.

241. Lastra G., Syed S., Kurukulasuriya L. R., Manrique C., Sower J. R. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2014. – Vol. 43, № 1. – P. 103–122. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>.

242. Lauder L., Mahfoud F., Azizi M., Bhatt D. L., Ewen S., Kario K., Parati G., Rossignol P., Schlaich M. P., Teo K. K., Townsend R. R., Tsioufis C., Weber M. A., Weber T., Böhm M. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, № 23. – P. 2066–2077. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac395>.

243. Laurent S. Antihypertensive drugs // *Pharmacological Research*. – 2017. – Vol. 124. – P. 116–125. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.026>.

244. Lechner K., Schunkert H. Personalisierte Behandlungskonzepte bei arterieller Hypertonie [Personalized treatment concepts for arterial hypertension] // *Herz*. – 2021. – Vol. 46, № 1. – P. 91–104. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-020-05010-1>.

245. Lehrke M., Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure // *The American Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 130, № 6S. – P. S40–S50. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.010>.

246. Leiter LA, McGuire DK, Wilding J, Averkov O, Budaj A, Parkhomenko A, et al. Association of Cardiac Biomarkers With Major Adverse Cardiovascular Events in High-risk Patients With Diabetes: A Secondary Analysis of the DECLARE-TIMI 58 Trial. *JAMA Cardiol*. 2023 May 1;8(5):503-509. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.0019. PMID: 36857035.

247. Levey A. S., Fan L., Eckfeldt J. H., Inker L. A. Cystatin C for glomerular filtration rate estimation: coming of age // *Clinical Chemistry*. – 2014. – Vol. 60, № 7. – P. 916–919. – DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.225383>.

248. Li J. C., Cheng P. C., Huang C. N., Jian L. F., Wu Y., Lin C. L. Antihypertensive treatment improves glycemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – Article 935561. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935561>.

249. Li L., Dong M., Wang X. G. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator // Chinese Medical Journal. – 2016. – Vol. 129, № 4. – P. 448–455. – DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176084>.

250. Li Q., Wang X., Guo A., Zheng W., Bi J., He Y., Luo Q. The promising significance of liraglutide combined with dapagliflozin or empagliflozin in the prevention of early diabetic nephropathy // American Journal of Translational Research. – 2022. – Vol. 14, No. 8. – P. 5622–5629. – DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452308/>

251. Liao X., Zhu Y., Xue C. Diagnostic value of serum cystatin C for diabetic nephropathy: a meta-analysis // BMC Endocrine Disorders. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 149. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01052-0>.

252. Limongelli G., Calabro P., Maddaloni V., Russo A., Masarone D., D'Aponte A., Roselli T., Bonauro R., D'Alessandro R., D'Andrea A., Pacileo G., Limongelli F. M., Calabrò R. Cardiotrophin-1 and TNF-alpha circulating levels at rest and during cardiopulmonary exercise test in athletes and healthy individuals // Cytokine. – 2010. – Vol. 50, No. 3. – P. 245–247. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.12.007>.

253. Lips P., Eekhoff M., van Schoor N., Oosterwerff M., de Jongh R., Krul-Poel Y., Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2017. – Vol. 173. – P. 280–285. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.021>.

254. Liu J., Yang X., Yu S., Zheng R. The Leptin Resistance // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 1090. – P. 145–163. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-1286-1_8.

255. Liu Y, Yu Y, Chen C, Wu X, Zheng Q, Zhang X, Ye L, Zhang C, Feng Z. Dapagliflozin alleviated seizures and cognition impairment in pilocarpine induced status epilepticus via suppressing microglia-mediated neuroinflammation and oxidative stress. Int Immunopharmacol. 2025 Feb 20;148:114117. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114117>.

256. López B., Castellano J.M., González A., Barba J., Díez J. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension // *Hypertension*. – 2007. – Nov. – Vol. 50, No. 5. – P. 977–983. – DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098111>. – Epub 2007, Sep 10.
257. Lopez-Andres N., Martin-Fernandez B., Rossignol P., Zannad F., Lahera V., Fortuno M.A., Cachofeiro V., Díez J. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by an aldosterone // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2011. – Dec. – Vol. 301, No. 6. – P. H2372–H2382. – DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00283.2011>.
258. López-Andrés N., Rousseau A., Akhtar R., Calvier L., Iñigo C., Labat C., Zhao X., Cruickshank K., Díez J., Zannad F., Lacolley P., Rossignol P. Cardiotrophin-1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, No. 2. – P. 563–573. – DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194407](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194407).
259. López-Yoldi M., Fernández-Galilea M., Laiglesia L.M., Larequi E., Prieto J., Martínez J.A., Bustos M., Moreno-Aliaga M.J. Cardiotrophin-1 stimulates lipolysis through the regulation of main adipose tissue lipases // *J Lipid Res*. – 2014. – Dec. – Vol. 55, No. 12. – P. 2634–2643. – DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M055335>.
260. Lu S.C., Akanji A.O. Leptin, Obesity, and Hypertension: A Review of Pathogenetic Mechanisms // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2020. – Nov. – Vol. 18, No. 9. – P. 399–405. – DOI: <https://doi.org/10.1089/met.2020.0065>.
261. Lyu X., Yan K., Wang X., Xu H., Guo X., Zhu H., Pan H., Wang L., Yang H., Gong F. A novel anti-obesity mechanism for liraglutide by improving adipose tissue leptin resistance in high-fat diet-fed obese mice // *Endocrine Journal*. – 2022. – Vol. 69, No. 10. – P. 1233–1244. – DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ22-0110>.
262. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglul L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur Heart J.* – 2020. – Jan 1. – Vol. 41, No. 1. – P. 111–188. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. – Erratum in: *Eur Heart J.* – 2020 Nov 21. – Vol. 41, No. 44. – P. 4255. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826>.

263. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):611-7. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>.

264. Madsbad S. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD™) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009 Mar;4(2):119-129. DOI: <https://doi.org/10.1586/17446651.4.2.119>.

265. Magnusson M, Molvin J, Engström G, Svensson-Färbom P, Persson M, Christensson A, Nilsson P, Melander O. Cystatin C and Risk of Diabetes and the Metabolic Syndrome - Biomarker and Genotype Association Analyses. *PLoS One.* 2016 May 24;11(5):e0155735. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155735>.

266. Mahapatra, N. R. Catestatin is a novel endogenous peptide that regulates cardiac function and blood pressure // *Cardiovascular Research.* – 2008. – Vol. 80, No. 3. – P. 330–338. – DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn155>.

267. Mahata, S. K., Kiranmayi, M., Mahapatra, N. R. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions // *Current Medicinal Chemistry.* – 2018. – Vol. 25, No. 11. – P. 1352–1374. – DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170425100416>.

268. Malachias M.V.B., Jhund P.S., Claggett B.L., Wijkman M.O., Bentley-Lewis R., Nishi T., Desai A.S., Pfeffer M.A. NT-proBNP by itself predicts death and cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Heart Association,* 2020, 9(18):e017462. – DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017462>.

269. Malachias MVB, Wijkman MO, Bertoluci MC. NT-proBNP as a predictor of death and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2022 May 3;14(1):64. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00837-6>.

270. Malavazos A.E., Ermetici F., Morricone L., Delnevo A., Coman C., Ambrosi B., Corsi M.M. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with left ventricular mass indexes in normotensive morbid obesity // *Hypertension*. – 2008. – Feb 1. – Vol. 51, No. 2. – e8. – DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108594>.

271. Mancia G., Hall J.E. Introduction to a Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension // *Circ Res*. – 2019. – Mar 29. – Vol. 124, No. 7. – P. 967–968. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314953>.

272. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 41, No. 12. – P. 1874–2071. – DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.

273. Mannemuddhu S.S., Ojeda J.C., Yadav A. Renovascular Hypertension // *Prim Care*. – 2020. – Dec. – Vol. 47, No. 4. – P. 631–644. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.009>. – Epub 2020 Oct 1.

274. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury – A systematic review // *Clinica Chimica Acta*. – 2022. – Vol. 536. – P. 135–141. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.02.014>.

275. Markle-Reid M., Ploeg J., Fraser K.D., Fisher K.A., Bartholome A., Griffith L.E., Miklavcic J., Gafni A., Thabane L., Upshur R. Community Program Improves Quality of Life and Self-Management in Older Adults with Diabetes Mellitus and Comorbidity // *J Am Geriatr Soc*. – 2018. – Feb. – Vol. 66, No. 2. – P. 263–270. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.15173>.

276. Matokhniuk M.O., Limanskiy O.V., Maiko O.V., Zhebel V., Shevchuk O.K., Palii I.K. Prognostic significance of blood marker of hypertrophy – cardiotrophin-1 when carrying different variants of its gene in men with essential hypertension //

Wiadomości Lekarskie. – 2021. – Vol. 74, No. 2. – P. 273–277. – DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202102118>.

277. Matys U., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Dobrzycki S. Assessment of kidney function in diabetic patients. Is there a role for new biomarkers NGAL, cystatin C and KIM-1? // *Adv Med Sci.* – 2013. – Vol. 58, No. 2. – P. 353–361. – DOI: <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0077-8>.

278. Mavrogeni S.I., Bacopoulou F., Markousis-Mavrogenis G., Chrousos G., Charmandari E. Cardiovascular imaging in obesity // *Nutrients.* – 2021. – Feb 26. – Vol. 13, No. 3. – P. 744. – DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030744>.

279. Mazza R., Tota B., Gattuso A. Cardio-vascular activity of catestatin: interlocking the puzzle pieces. *Curr Med Chem.* 2015;22(3):292–304. DOI: 10.2174/0929867322666141106114928.

280. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome // *Clin Dermatol.* – 2018. – Jan-Feb. – Vol. 36, No. 1. – P. 14–20. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.

281. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R., Morton J.J., Ford I., Morrison C.E., Tunstall-Pedoe H., McMurray J.J., Dargie H.J. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction // *Lancet.* – 1998. – Jan 3. – Vol. 351, No. 9095. – P. 9–13. – DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)03034-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)03034-1).

282. McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Langkilde A.M., Martinez F.A., Bengtsson O., Ponikowski P., Sabatine M.S., Sjöstrand M., Solomon S.D.; DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF) // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – May. – Vol. 21, No. 5. – P. 665–675. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1432>.

283. Mejido D.C.P., Peny J.A., Vieira M.N.N., Ferreira S.T., De Felice F.G. Insulin and leptin as potential cognitive enhancers in metabolic disorders and

Alzheimer's disease // *Neuropharmacology*. – 2020. – Jul. – Vol. 171. – P. 108115. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108115>.

284. Melguizo-Rodríguez L., Costela-Ruiz V.J., García-Recio E., De Luna-Bertos E., Ruiz C., Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome // *Nutrients*. – 2021. – Mar 3. – Vol. 13, No. 3. – P. 830. – DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13030830>.

285. Meybodi S.M.M., Karimi M.A., Mousazadeh K., Khorsand K., Masoumi S., Pakmehr S.A., Asadi Anar M., Samadi N., Poudineh M., Rahmanian M., Yaghoobpoor S., Rahimi A., Arbab Mojani F., Banihashemian S.Z., Masoodi M., Aghazadeh-Habashi K., Ghorbani A., Faridzadeh A., Deravi N. The influence of SGLT-2 inhibitors on lipid profiles in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // *Am J Cardiovasc Dis*. – 2024. – Dec 15. – Vol. 14, No. 6. – P. 295–305. – DOI: <https://doi.org/10.62347/AAPZ2726>.

286. Michalska-Kasiczak M., Bielecka-Dabrowa A., von Haehling S., Anker S.D., Rysz J., Banach M. Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction: an overview // *Arch Med Sci*. – 2018. – Jun. – Vol. 14, No. 4. – P. 890–909. – DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.76279>.

287. Monserrat L., López B., González A., Hermida M., Fernandez X., Ortiz M., Barriales-Villa R., Castro-Beiras A., Díez J. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in the hypertrophic cardiomyopathy // *Eur Heart J*. – 2011. – Jan. – Vol. 32, No. 2. – P. 177–183. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq400>.

288. Moon M.K., Noh J., Rhee E.J., Park S.H., Kim H.C., Kim B.J., Kim H.J., Choi S., Na J.O., Hyun Y.Y., Kim B.J., Han K.D., Jeong I.K. Cardiovascular Outcomes according to Comorbidities and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Korean People with Type 2 Diabetes Mellitus // *Diabetes Metab J*. – 2023. – Jan. – Vol. 47, No. 1. – P. 45–58. – DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0344>.

289. Moreno-Aliaga M.J., Pérez-Echarri N., Marcos-Gómez B., Larequi E., Gil-Bea F.J., Viollet B., Gimenez I., Martínez J.A., Prieto J., Bustos M. Cardiotrophin-1 is a

key regulator of glucose and lipid metabolism. *Cell Metabolism*. 2011;14(3):242–253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.07.004>.

290. Moschen A.R., Adolph T.E., Gerner R.R., Wieser V., Tilg H. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. *Trends Endocrinol Metab*. 2017 May;28(5):388-397. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.01.003>.

291. Mosenzon O., Wiviott S. D., Cahn A., Rozenberg A., Yanuv I., Goodrich E. L., Murphy S. A., Heerspink H. J. L., Zelniker T. A., Dwyer J. P., Bhatt D. L., Leiter L. A., McGuire D. K., Wilding J. P. H., Kato E. T., Gause-Nilsson I. A. M., Fredriksson M., Johansson P. A., Langkilde A. M., Sabatine M. S., Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(8):606–617. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).

292. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta*. 2004 Mar;341(1-2):41-8. – DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cccn.2003.10.027>.

293. Muntjewerff E.M., Dunkel G., Nicolassen M.J., Mahata S.K., van den Bogaart G. Catestatin as a target for treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*. 2018 Oct 4;9:2199. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02199>.

294. Murakami T., Shiraishi M., Murakami T. Significance of NT-proBNP as prognostic marker in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):975. – 10.1097/HJH.0000000000002401.

295. Natal C., Fortuño M.A., Restituto P., Bazán A., Colina I., Díez J., Varo N. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Jan;294(1):E52-60. – DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00506.2007>.

296. Neeland I.J., Poirier P., Després J.P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management.

Circulation. 2018;137(13):1391–1406. – DOI:
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>.

297. Nussbaumerova B., Rosolova H. Obesity and dyslipidemia. Current Atherosclerosis Reports. 2023 Dec;25(12):947-55. – DOI:
<https://doi.org/10.1007/s11883-023-01003-9>.

298. O'Connor D.T., Kailasam M.T., Kennedy B.P., et al. Early decline in the catecholamine release inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. J Hypertens. 2002 Jul;20(7):1335-45. – DOI:
<https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000038340.28057.7c>.

299. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity (EASO). Management of obesity: Clinical practice guidelines of the European Association for the Study of Obesity [Электронный ресурс]. – EASO, 2020. – Режим доступа: <https://easo.org/wp-content/uploads/2020/11/EASO-Guidelines-2020.pdf>.

300. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A.J., Gojobori T., Isenovic E.R. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 May 18;12:585887. – DOI:
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.

301. Onopiuk A., Tokarzewicz A., Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. Adv Clin Chem. 2015;68:57-69. – DOI:
<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.007>.

302. Oremek G.M., Passek K., Holzgreve F., von der Eltz V., Dröge J. Die Biomarker BNP und NTproBNP [The biomarkers BNP and NT-proBNP]. Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz Ergon. 2023;73(2):89-95. – DOI:
<https://doi.org/10.1007/s40664-022-00491-9>.

303. Ott C., Schmieder R.E. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. Kidney Int. 2022 Jan;101(1):36-46. – DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.026>.

304. Özdemir Başer Ö., Göçmen A.Y., Aydoğan Kırmızı D. The role of inflammation, oxidation and Cystatin-C in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Turk J Obstet Gynecol.* 2022 Sep 23;19(3):229-235. – DOI: <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2022.29498>.
305. Pan H.C., Chen J.Y., Chen H.Y., Yeh F.Y., Sun C.Y., Huang T.T., Wu V.C. GLP-1 receptor agonists' impact on cardio-renal outcomes and mortality in T2D with acute kidney disease. *Nature Communications.* 2024 Jul 13;15(1):5912. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-36281-1>.
306. Pankova O., Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels.* 2024 Feb;39(2):144-159. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02318-w>.
307. Parcha V., Patel N., Kalra R., Suri M.S., Arora G., Wang T.J., Arora P. Obesity and serial NT-proBNP levels in guided medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the GUIDE-IT trial. *Journal of the American Heart Association.* 2021;10(7):e018689. – DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018689>.
308. Park C.S., Shastri N. The Role of T Cells in Obesity-Associated Inflammation and Metabolic Disease. *Immune Netw.* 2022 Feb 7;22(1):e13. doi: 10.4110/in.2022.22.e13.
309. Pavlou D.I., Paschou S.A., Anagnostis P., Spartalis M., Spartalis E., Vryonidou A., Tentolouris N., Siasos G. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas.* 2018 Jun;112:71-77. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.013>.
310. Pawlos A., Broncel M., Woźniak E., Gorzelak-Pabiś P. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules.* 2021 Nov 28;26(23):7213. – DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26237213>.
311. Pennica D., King K.L., Shaw K.J., et al. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proceedings of*

the National Academy of Sciences of the United States of America. 1995 Feb;92(4):1142-1146. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.92.4.1142>.

312. Pennica D., Shaw K.J., Swanson T.A., Moore M.W., Shelton D.L., Zioncheck K.A., Rosenthal A., Taga T., Paoni N.F., Wood W.I. Cardiotrophin-1. Biological activities and binding to the leukemia, inhibitory factor receptor/gp130 signaling complex. *J Biol Chem.* 1995 May 5;270(18):10915-22. – DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.18.10915>.

313. Perna S. The enigma of vitamin D supplementation in aging with obesity. *Minerva Gastroenterology*, 2022, 68(4):459–462. – DOI: <https://doi.org/10.23736/S2724-5985.21.02955-7>.

314. Perretta-Tejedor N., Price K. L., Jafree D. J., Pomeranz G., Kolatsi-Joannou M., Martínez-Salgado C., Long D. A., Vasilopoulou E. Cardiotrophin-1 therapy reduces disease severity in a murine model of glomerular disease // *Physiological Reports*. – 2024. – Vol. 12, No. 13. – P. e16129. – DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.16129>.

315. Pertseva N. O. Dynamics of endothelial function impairment in patients with initial poor compensation of type 2 diabetes mellitus in correction of hypertension with angiotensin II receptor antagonists during a year // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2014. – Т. 10, № 7(63). – С. 13–17. – DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.7.63.2014.77119>.

316. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):575-584. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>.

317. Petrie MC, Lee MM, Lang NN. EMPEROR-REDUCED reigns while EMPERIAL whimpers. *Eur Heart J.* 2021 Feb 11;42(6):711-714. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa965>.

318. Pfeffer M. A., Claggett B., Lewis E. F., Granger C. B., Køber L., Maggioni A. P., et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385, No. 20. – P. 1845–1855. –

DOI: 10.1056/NEJMoa2104508. Erratum in: The New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385, No. 27. – P. 2592.

319. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szczoeedy P, Ibram G, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARALLAX randomized clinical trial. *Jama*. 2021 Nov 16;326(19):1919-29. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18463>

320. Pitt B, Bhatt DL, Szarek M, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Investigators. Effect of Sotagliflozin on Early Mortality and Heart Failure-Related Events: A Post Hoc Analysis of SOLOIST-WHF. *JACC Heart Fail*. 2023 Aug;11(8 Pt 1):879-889. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.05.026>. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2023 Sep;11(9):1288. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.08.003>.

321. PLOS ONE Editors. Retraction: Catestatin Increases the Expression of Anti-Apoptotic and Pro-Angiogenetic Factors in the Post-Ischemic Hypertrophied Heart of SHR. *PLOS One*. 2021 Feb 4;16(2):e0246900. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246900>.

322. Poetsch M.S., Strano A., Guan K. Role of leptin in cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 16;11:354. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>.

323. Polat U., Aydinlar A., Caliskan S., Boyuk F., Unal O. The correlation between cardiac enzymes and cardiostrophin-1 levels in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Sci*. 2021 Jun 17;34(5 Suppl 1):12–21. – DOI: <https://doi.org/10.36660/ijcs.20210010>.

324. Przekaz A., Bielka W., Pawlik A. Hypertension and Type 2 Diabetes—The Novel Treatment Possibilities. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 10;23(12):6500. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23126500>.

325. Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Diabetes Canada. Definition, classification and diagnosis of diabetes,

prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S10–S15. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003.

326. Qiu Z., Fan Y., Wang Z., Huang F., Li Z., Sun Z., Hua S., Jin W., Chen Y. Catestatin protects against diastolic dysfunction by attenuating mitochondrial reactive oxygen species generation. *J Am Heart Assoc*. 2023 May 2;12(9):e029470. – DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029470>.

327. Rajpathak S. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jul;32(7):1243–1252. – DOI: <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.116>.

328. Rehman A., Saidullah S., Asad M., Gondal U.R., Ashraf A., Khan M.F., Akhtar W., Mehmoodi A., Malik J. Efficacy and safety of semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *Clin Cardiol*. 2024 May;47(5):e24283. – DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.24283>.

329. Reichert K.P., Castro M.F.V., Assmann C.E., Bottari N.B., Miron V.V., Cardoso A., Stefanello N., Morsch V.M.M., Schetinger M.R.C. Diabetes and hypertension: Pivotal involvement of purinergic signaling. *Biomed Pharmacother*. 2021 May;137:111273. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111273>.

330. Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G., Frampton C., Espiner E.A., Turner J.G., Buttimore R.C., Lainchbury J.G., Elliott J.M., Ikram H., Crozier I.G., Smyth D.W. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998 May 19;97(19):1921-9. – DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.19.1921>.

331. Robador P.A., Moreno M.U., Beloqui O., Varo N., Redón J., Fortuño A., Zalba G., Díez J. Protective effect of the 1742(C/G) polymorphism of human cardiotrophin-1 against left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens*. 2010 Nov;28(11):2219-26. – DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833da326>.

332. Rohman M.S., Lukitasari M., Kholis M.N., Wahyuni N.A., Chandra B.R., Hermanto F.E., Widodo N. Combination of decaffeinated green coffee and decaffeinated green tea ameliorates cardiomyopathy through cardiotrophin-1-dependent expression regulation in a metabolic syndrome rat model: a proposed mechanism. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2023 May 26;12(1):53. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00381-w>.
333. Roli L., Pecoraro V., Trenti T. Can NGAL be employed as prognostic and diagnostic biomarker in human cancers? A systematic review of current evidence. *Int J Biol Markers*. 2017 Mar 2;32(1):e53-e61. – DOI: <https://doi.org/10.5301/jbm.5000245>.
334. Romejko K., Markowska M., Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10470. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>.
335. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Feb 1;10(2):a028415. – DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028415>.
336. Ruden V.V. The main causes of death among the population of Ukraine during 2005–2021. *Ukraine. Nation's Health*. 2023;74-80. – DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2023.1/12>.
337. Ruixing Y., Jinzhen W., Dezhai Y., Jiaquan L. Cardioprotective role of cardiotrophin-1 gene transfer in a murine model of myocardial infarction. *Growth Factors*. 2007 Aug;25(4):286-94. – DOI: <https://doi.org/10.1080/08977190701781289>.
338. Ruiz-García A., Serrano-Cumplido A., Escobar-Cervantes C., Arranz-Martínez E., Pallarés-Carratalá V. Prevalence Rates of Abdominal Obesity, High Waist-to-Height Ratio and Excess Adiposity, and Their Associated Cardio-Kidney-Metabolic Factors: SIMETAP-AO Study. *Nutrients*. 2024 Nov 19;16(22):3948. – DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16223948>.
339. Ruiz-Hurtado G., Gómez-Hurtado N., Fernández-Velasco M., Calderón E., Smani T., Ordoñez A., Cachofeiro V., Boscá L., Díez J., Gómez A.M., Delgado C. Cardiotrophin-1 induces sarcoplasmic reticulum Ca(2+) leak and arrhythmogenesis in

adult rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res.* 2012 Oct 1;96(1):81-9. – DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs234>.

340. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 4;18(8):1702. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18081702>.

341. Sabouri M., et al. Comparing High-Intensity Interval Training (HIIT) and Continuous Training on Apelin, APJ, NO, and Cardiotrophin-1 in Cardiac Tissue of Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research.* 2020;2020(1):1472514. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1472514>.

342. Sahu B. S., Mohan J., Sahu G., Singh P. K., Sonawane P. J., Sasi B. K., Allu P. K., Maji S. K., Bera A. K., Senapati S., Mahapatra N. R. Molecular interactions of the physiological antihypertensive peptide catestatin with the neuronal nicotinic acetylcholine receptor // *Journal of Cell Science.* – 2012. – Vol. 125, No. 9. – P. 2323–2337. – DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.103176>.

343. Sapkota S., Khatiwada S., Shrestha S., Baral N., Maskey R., Majhi S., Chandra L., Lamsal M. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Nephrology.* 2021; 2021(1): 8884126. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8884126>.

344. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res.* 2018 Feb 8;2018:2852398. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2852398>.

345. Sattar N., Anker S.D., Butler J., Verma S. Obesity, heart failure, and SGLT2 inhibition: DECLARE-TIMI 58 provides insights // *European Heart Journal.* – 2022. – Vol. 43, No. 31. – P. 2968–2970. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab709>.

346. Sbolli M., deFilippi C. BNP and NT-proBNP interpretation in the neprilysin inhibitor era. *Current Cardiology Reports.* 2020 Nov; 22(11): 150. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01398-8>.

347. Seibert F.S., Sitz M., Passfall J., Haesner M., Laschinski P., Buhl M., Bauer F., Rohn B., Babel N., Westhoff T.H. Urinary calprotectin, NGAL, and KIM-1 in the differentiation of primarily inflammatory vs. non-inflammatory stable chronic kidney diseases. *Ren Fail.* 2021 Dec;43(1):417-424. – DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1885442>.
348. Seravalle G., Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017 Aug;122:1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>.
349. Shah S., Hill A. Risks of metabolic syndrome and diabetes with integrase inhibitor-based therapy: Republication. *Curr Opin HIV AIDS.* 2021 Mar 1; 16(2): 106-114. – DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000671>.
350. Shalimova A., Fadieienko G., Kolesnikova O., Isayeva A., Zlatkina V., Nemtsova V., Prosolenko K., Psarova V., Kyrychenko N., Kochuieva M. The Role of Genetic Polymorphism in the Formation of Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes and their Comorbidity. *Curr Pharm Des.* 2019;25(3):218-227. – DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190314124049>.
351. Sharif S, Saleem A, Naz S, Rashid F, Iqtedar M, Kaleem A, Latif A. Increased Expression of Cardiotrophin-1 in Cardiomyopathy Patients. *Balkan J Med Genet.* 2021 Jul 27;24(1):21-26. – DOI: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2021-0008>.
352. Shi F., Sun L., Kaptoge S. Association of beta-2-microglobulin and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021 Mar 1;320:70-78. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.018>.
353. Silva BV, Sousa C, Caldeira D, Abreu A, Pinto FJ. Management of arterial hypertension: Challenges and opportunities. *Clin Cardiol.* 2022 Nov;45(11):1094-1099. – DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.23938>.
354. Sivanathan PC, Ooi KS, Mohammad Haniff MAS, Ahmadipour M, Dee CF, Mokhtar NM, Hamzah AA, Chang EY. Lifting the Veil: Characteristics, Clinical Significance, and Application of β -2-Microglobulin as Biomarkers and Its Detection

with Biosensors. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022 Aug 8;8(8):3142-3161. – DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00036>.

355. Song K., Wang S., Huang B., Luciano A., Srivastava R., Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Sep;16(9):686–692. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.12376>.

356. Stephens J., Ravussin E., White U. The expression of adipose tissue-derived cardiotrophin-1 in humans with obesity // *Biology*. – 2019. – Vol. 8, No. 2. – P. 24. – DOI: 10.3390/biology8020024.

357. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321, No. 7258. – P. 405–412. – DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.

358. Sweeney G. Cardiovascular effects of leptin // *Nature Reviews Cardiology*. – 2010. – Vol. 7, No. 1. – P. 22–29. – DOI: 10.1038/nrcardio.2009.224.

359. Szabo B., Benson L., Savarese G., Hage C., Fudim M., Devore A., Pitt B., Lund L.H. Previous heart failure hospitalization, spironolactone, and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction – a secondary analysis of TOPCAT // *American Heart Journal*. – 2024. – Vol. 271. – P. 136–147. – DOI: 10.1016/j.ahj.2024.02.021.

360. Szymanek-Pasternak A., Marchewka Z., Szymańska B., Filipowski H., Długosz B., Zalewska M., Knysz B. Assessment of the usefulness of β 2-microglobulin and retinol binding protein for the purpose of testing kidney function in HIV-positive patients. *HIV & AIDS Review*. 2014; 13(2): 40–45. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hivar.2014.02.006>.

361. Tabatabaei-Malazy O., Nikfar S., Larijani B., Abdollahi M. Drugs for the treatment of pediatric type 2 diabetes mellitus and related co-morbidities // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 17, No. 18. – P. 2449–2460. – DOI: 10.1080/14656566.2016.125.

362. Tamanaha T., Makino H., Son C., Koezuka R., Tochiya M., Omura-Ohata Y., Takekawa T., Matsubara M., Noguchi M., Tomita T., Honda-Kohmo K., Matsuo M., Tateishi E., Fukuda T., Miyamoto Y., Yasuda S., Hosoda K. Effect of Luseogliflozin on Myocardial Flow Reserve in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (LUCENT-J Study) // *Diabetes Therapy*. – 2024. – Vol. 15, No. 5. – P. 1245–1254. – DOI: 10.1007/s13300-024-01571-0.

363. Tan L., Long L.-Z., Ma X.-C., Yang W.-W., Liao F.-F., Peng Y.-X., Lu J.-M., Shen A.-L., An D.-Q., Qu H., Fu C.-G. Association of body mass index trajectory and hypertension risk: A systematic review of cohort studies and network meta-analysis of 89,094 participants // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 9. – P. 941341. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.941341.

364. Taskapan H., Taskapan M.C., Orman I., Ulutas O., Yigit A., Ozyalin F., Yologlu S. NGAL and NT-proBNP levels in diabetic patients with macroproteinuria // *Renal Failure*. – 2013. – Vol. 35, No. 9. – P. 1273–1277. – DOI: 10.3109/0886022X.2013.824336.

365. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities // *Primary Care*. – 2022. – Vol. 49, No. 2. – P. 275–286. – DOI: 10.1016/j.pop.2021.11.004.

366. Tousoulis D. Arterial hypertension: New concepts in diagnosis and treatment? // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 61, No. 3. – P. 145–147. – DOI: 10.1016/j.hjc.2020.08.003.

367. Tremblay A.J., Morrissette H., Gagné J.M., Bergeron J., Gagné C., Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population // *Clinical Biochemistry*. – 2004. – Vol. 37, No. 9. – P. 785–790. – DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.03.008.

368. Troncoso M.F., Ortiz-Quintero J., Garrido-Moreno V., Sanhueza-Olivares F., Guerrero-Moncayo A., Chiong M., Castro P.F., García L., Gabrielli L., Corbalán R., Garrido-Olivares L., Lavandero S. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular

disease // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. – 2021. – Vol. 1867, No. 9. – P. 166170. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166170.

369. Troughton R.W., Lewis L.K., Yandle T.G., Pemberton C.J., Nicholls M.G. B-type natriuretic peptides: looking to the future // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43, No. 3. – P. 188–197. – DOI: 10.3109/07853890.2010.526630.

370. Trummer C., Schwetz V., Kollmann M., Wölfler M., Münzker J., Pieber T.R., Pilz S., Heijboer A.C., Obermayer-Pietsch B., Lerchbaum E. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial // *European Journal of Nutrition*. – 2019. – Vol. 58, No. 5. – P. 2019–2028. – DOI: 10.1007/s00394-018-1760-8.

371. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoan D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome // *Translational Research*. – 2017. – Vol. 183. – P. 57–70. – DOI: 10.1016/j.trsl.2017.01.001.

372. Van der Laan S.W., Fall T., Soumaré A., Teumer A., Sedaghat S., Baumert J., et al. Cystatin C and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68, No. 9. – P. 934–945. – DOI: [10.1016/j.jacc.2016.05.092](<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.092>)

373. Vekic J., Zeljkovic A., Stefanovic A., Jelic-Ivanovic Z., Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 92. – P. 71–81. – DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.005.

374. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines – key messages and clinical considerations // *European Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 82. – P. 1–6. – DOI: 10.1016/j.ejim.2020.10.008.

375. Vergaro G., Gentile F., Meems L.M.G., Aimò A., Januzzi J.L. Jr, Richards A.M., et al. NT-proBNP for Risk Prediction in Heart Failure: Identification of Optimal Cutoffs Across Body Mass Index Categories // *JACC: Heart Failure*. – 2021. – Vol. 9, No. 9. – P. 653–663. – DOI: 10.1016/j.jchf.2021.05.014.

376. Vlahodimitris I., Karangelis D., Moschaki M., Moyssakis I., Christodoulou K.C., Perrea D.N., Mourouzis I., Papadogiannis D. Cardiotrophin-1 in Asymptomatic Hypertensive Patients With Mild Diastolic Dysfunction: Potential Prognostic Value in Early Stages of Hypertensive Heart Disease // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, No. 10. – P. e46516. – DOI: 10.7759/cureus.46516.

377. Wadden T.A., Tronieri J.S., Sugimoto D., Lund M.T., Auerbach P., Jensen C., Rubino D. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – Vol. 28, No. 3. – P. 529–536. – DOI: 10.1002/oby.22726.

378. Wang H., Liu B., Wei J. Beta2-microglobulin (B2M) in cancer immunotherapies: Biological function, resistance and remedy // *Cancer Letters*. – 2021. – Vol. 517. – P. 96–104. – DOI: 10.1016/j.canlet.2021.07.018.

379. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. – Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1994. – 190 p.

380. Welsh P., Campbell R.T., Mooney L., Kimenai D.M., Hayward C., Campbell A. Reference ranges for NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) and risk factors for higher NT-proBNP concentrations in a large general population cohort // *Circulation: Heart Failure*. – 2022. – Vol. 15, No. 10. – P. e009427. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009427.

381. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., McMurray J.J.V., Correa-Rotter R., Rossing P., Toto R.D., Sjöström C.D., Langkilde A.M., Heerspink H.J.L.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2021. – Vol. 9, No. 1. – P. 22–31. – DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.

382. WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June 1997.

Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO Technical Report Series, No. 894).
DOI: 10.1007/978-3-322-99794-7

383. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, No. 33. – P. 3021–3104. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

384. Wu Z., Zhu D. The important role of catestatin in cardiac remodeling // *Biomarkers*. – 2014. – Vol. 19, No. 8. – P. 625–630. – DOI: 10.3109/1354750X.2014.950331.

385. Xiong K., Zhang S., Zhong P., Zhu Z., Chen Y., Huang W., Wang W. Serum cystatin C for risk stratification of prediabetes and diabetes populations // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2023. – Vol. 17, No. 11. – P. 102882. – DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102882.

386. Yadav N.K., Arjuman A., Chandra N.C. Role of leptin on the expression of low density lipoprotein receptor // *Indian Journal of Medical Research*. – 2014. – Vol. 140, No. 4. – P. 524–530. – DOI: [10.4103/0971-5916.145809]
<https://doi.org/10.4103/0971>

387. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Obesity and Insulin Resistance: A Review of Molecular Interactions // *Current Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 21, No. 3. – P. 182–193. – DOI: 10.2174/1566524020666200812221527.

388. Yılmaz A., Yılmaz B., Küçükseymen S. β -2 microglobulin level is negatively associated with global left ventricular longitudinal peak systolic strain and left atrial volume index in patients with chronic kidney disease not on dialysis // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 16, No. 11. – P. 844–849. – DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2015.6691.

389. Ying W., Mahata S., Bandyopadhyay G.K., Zhou Z., Wollam J., Vu J., Mayoral R., Chi N.W., Webster N.J.G., Corti A., Mahata S.K. Catestatin inhibits obesity-induced macrophage infiltration and inflammation in the liver and suppresses

hepatic glucose production, leading to improved insulin sensitivity // *Diabetes*. – 2018. – Vol. 67, No. 5. – P. 841–848. – DOI: 10.2337/db17-0788.

390. Yunsheng W.A., Jinxiang X.I., Hu L.I., Jun Y.E., Yonghong C.A., Rong Z.H., Wu D.A. Effects of dapagliflozin on liver fat content and cystatin C in type 2 diabetes patients // *Journal of Bengbu Medical College*. – 2024. – Vol. 49, No. 2. – P. 225–229. – DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.019.

391. Zagorski T., Arzt M., Driendl S., et al. Predictors of progression of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes // *Somnologie*. – 2024. – DOI: 10.1007/s11818-024-00490-3.

392. Zalewska E., Kmieć P., Sworczak K. Role of Catestatin in the Cardiovascular System and Metabolic Disorders // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 909480. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.909480.

393. Zannad F., Ferreira J.P., Pocock S.J., Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Brueckmann M., Ofstad A.P., Pfarr E., Jamal W., Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, No. 10254. – P. 819–829. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

394. Zhang C., Li Z., Liu L., Pu Y., Zou X., Yan H., Pan Y., Zhao X., Wang Y., Wang Y. The role of hypertension and diabetes mellitus on the etiology of middle cerebral artery disease // *Brain and Behavior*. – 2022. – Vol. 12, No. 4. – P. e2521. – DOI: 10.1002/brb3.2521.

395. Zhang Y., Peng G., Leng W., Li Y., Li H., Zhou L., Ge L., Shao J., Li X., Long M. Association between serum β 2-microglobulin and left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study // *Journal of Diabetes*. – 2024. – Vol. 16, No. 8. – P. e13599. – DOI: 10.1111/1753-0407.13599.

396. Zhao S., Li N., Xiong W., Li G., He S., Zhang Z., Zhu Q., Jiang N., Ikejiofor C., Zhu Y., Wang M.Y. Leptin reduction as a required component for weight loss // *Diabetes*. – 2024. – Vol. 73, No. 2. – P. 197–210. – DOI: 10.2337/db23-0735.

397. Zhao Y., Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases // *Biomarkers in Medicine*. – 2016. – Vol. 10, No. 8. – P. 877–888. – DOI: 10.2217/bmm-2016-0086.
398. Zheng Z.Z., Tian Fu X., Liang J., Bing Guo Z. CT-1 induces angiogenesis by regulating the ADMA/DDAH Pathway // *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. – 2015. – Vol. 159, No. 4. – P. 540–546. – DOI: 10.5507/bp.2015.009.
399. Zhou H., Ding J., Mohammad O.H., Wu L., Yang S. Effects of Metformin Combined with Dapagliflozin on Homocysteine, Cystatin C and Beta-2 Microglobulin Levels in Patients with Diabetes Mellitus // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2022. – Vol. 84. – DOI: 10.36468/pharmaceutical-sciences.spl.468.
400. Zhu D., Wang F., Yu H., Mi L., Gao W. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure // *Biomarkers*. – 2011. – Vol. 16, No. 8. – P. 691–697. – DOI: 10.3109/1354750X.2011.629058.
401. Zinman B., Rosenthal N., Perkovic V.; CREDENCE Study Investigators. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31, No. 5. – P. 1128–1139. – DOI: 10.1681/ASN.2019111168.
402. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Inzucchi S.E.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373, No. 22. – P. 2117–2128. – DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
403. Zolk O., Ng L.L., O'Brien R.J., Weyand M., Eschenhagen T. Augmented expression of cardiotrophin-1 in failing human hearts is accompanied by diminished glycoprotein 130 receptor protein abundance // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, No. 12. – P. 1442–1446. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000033117.39335.DF.

404. Zoppini G., Bergamini C., Trombetta M., Mantovani A., Gemmati D., Cascavilla A., Cacciatori V., Targher G., Fadini G.P., Bonora E. Echocardiographic parameters according to insulin dose in young patients affected by type 1 diabetes // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, No. 12. – P. e0244483. – DOI: 10.1371/journal.pone.0244483.

ДОДАТКИ

Додаток А

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

42. Біловол О.М., Князькова І.І., Кірієнко О.М., Дунаєва І.П., Кірієнко Д.О., Циганков О.І. Аналіз параметрів діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 1. – С. 30–35. – DOI: 10.21856/j-PER.2023.1.05. *(Здобувачкою проведено клінічне обстеження пацієнтів, здійснено аналіз ехокардіографічних показників і статистичну обробку результатів).*

43. Дунаєва І.П. Кардіотрофін-1 — прогностичний біомаркер артеріальної гіпертензії та ключовий регулятор серцевого метаболізму глюкози // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – Том 19, № 2. – С. 31–35. – DOI: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1372.

44. **Dunaieva I.P.,** Bilovol O.M. Dependence of Cardiostrophin-1 on Biochemical and Hormonal Factors in Patients with Comorbid Pathology // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 2. – С. 7–14. – DOI: 10.21856/j-PER.2023.2.01. *(Здобувачкою сформульовано мету та завдання, проведено дослідження рівня кардіотрофіну-1, здійснено статистичний аналіз і підготовлено рукопис).*

45. Дунаєва І.П., Біловол О.М. Значення катестатину в діагностиці серцево-судинних і метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – № 4. – С. 319–324. – DOI: 10.22141/2224-0721.4.2023.1412. *(Здобувачкою проведено визначення рівня катестатину, здійснено його зіставлення з клініко-метаболічними параметрами та написано основний текст).*

46. Дунаєва І.П. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL): функція, специфічність, роль в діагностиці ренальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з супутніми ЦД 2 типу та ожирінням // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2023. – № 5. – С. 325–330. – DOI:

10.22141/2224-0721.5.2023.1434.

47. **Dunaieva I.P.**, Bilovol O.M. Diagnostic and prognostic value of β 2-microglobulin in the development of cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension // Проблеми ендокринної патології. – 2023. – № 3. – С. 23–31. – DOI: 10.21856/j-PEP.2023.3.04. *(Здобувачкою виконано дослідження β 2-мікроглобуліну, здійснено аналіз його прогностичної ролі та підготовлено основні висновки статті).*

48. **Dunaieva I.P.** Role of cystatin C in the diagnosis and prognosis of the development of cardiorenal syndrome in comorbid patients with arterial hypertension // Світ біології та медицини. – 2023. – № 3. – С. 65–69. – DOI: 10.36740/WBM20230309.

49. **Dunaieva I.P.**, Kravchun N.O., Pchenko I.A. Cardioprotective and metabolic effects of antihypertensive therapy in patients with such comorbidities as arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, and obesity // Bulletin of problems biology and medicine. – 2023. – Вип. 2 (169). – С. 211–215. – DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-215-220. *(Здобувачкою організовано клінічне обстеження, проведено аналіз кардіо- та метаболічних параметрів та оформлено текст публікації).*

50. **Dunaieva I.P.** Cystatin C improves cardiovascular risk prediction in cardiometabolic patients in addition to estimated glomerular filtration rate // Arterial Hypertension. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 1–7. – DOI: 10.31080/AH.2024.28.01.001.

51. **Dunaieva I.P.** Natriuretic peptide: diagnostic, prognostic, and clinical relevance in patients with type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and obesity // Problems of Endocrine Pathology. – 2024. – № 1. – P. 7–14. – DOI: 10.21856/j-PEP.2024.1.02.

52. Чернявська І.В., Кравчун Н.О., Дунаєва І.П., Тиха І.А., Олійникова С.П., Рассолова О.С. Взаємозв'язок гіперлептинемії та кардіометаболічного ризику в осіб з ожирінням // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2024. — Т. 20, № 1. — С. 53–57. — DOI: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1358. *(Здобувачкою проведено аналіз клінічних даних і статистичну оцінку рівнів*

лептину та їх зв'язку з кардіометаболічним ризиком).

53. **Dunaieva I.P.** Cardiometabolic phenotypes in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity and their key indicators // Bulletin of problems biology and medicine. – 2024. – Issue 4, №175. – P. 349–361. – DOI: 10.29254/2077-4214-2024-4-175-349-361.

54. Bilovol, O. M., **Dunaieva, I. P.** Cardiotrophin-1 as an independent factor of early development of atherosclerotic changes in comorbid patients. World of Medicine and Biology. – 2025. – № 1. – С. 21–25. – DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-21-25. *(Здобувачкою проведено дослідження рівня кардіотрофіну-1, виконано статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів).*

55. **Дунаєва І.П.** Особливості змін кардіометаболічних фенотипів у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння в динаміці лікування / І.П. Дунаєва // Український терапевтичний журнал. — 2025. — № 1. — С. 50–57. — DOI: 10.30978/UTJ2025-1-50.

56. **Дунаєва І.П.** Вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу на ренальні та кардіометаболічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу / І. П. Дунаєва // Медицина сьогодні і завтра. – 2025. – Т. 94, № 2. – С. 1–10. – DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.dun>

57. **Дунаєва І.П.** Математичне моделювання ризику розвитку кардіометаболічної коморбідності: мультибіомаркерний підхід / І. П. Дунаєва // Експериментальна і клінічна медицина. – 2025. – Т. 94, № 2. – С. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2025.94.2.dun>

58. **Dunaieva I.P.** Liraglutide as a means of modifying cardiometabolic risk in patients with arterial hypertension and concomitant obesity / I. P. Dunaieva // Inter Collegas. – 2025. – Vol. 12, No. 2. – P. 12–17. – DOI: <https://doi.org/10.35339/ic.2025.12.2.dun>

59. **Дунаєва І. П.** Ефективність застосування периндоприлу у пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією / І. П. Дунаєва // Український медичний

часопис. – 2025. – № 4 (170). – С. 98–101. – DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.266388>.

60. Дунаєва І.П. Предиктори змін біомаркерів у патогенезі кардіометаболічних фенотипів при поєднанні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу та ожиріння / І. П. Дунаєва // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2025. – Т. 21, № 4. – С. 401–408. – DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.4.2025.1565>

61. **Dunaieva I.P.** Association between 25-hydroxyvitamin D and metabolic disorders in patients with arterial hypertension and associated comorbidities / I. P. Dunaieva // Вісник проблем біології і медицини. – 2025. – Вип. 2(177). – С. 169–175. – DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-2-177-169-175>

62. **Dunaieva I.P.** Comprehensive assessment of cardiohemodynamics and catestatin parameters as a possible predictor of cardiovascular dysfunction in patients with arterial hypertension without and with comorbid type 2 diabetes mellitus and obesity / I. Dunaieva // Lviv Clinical Bulletin. – 2025. – Vol. 2(50). – P. 46–55. – DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2025.02.046>

63. **Dunaieva I.P.** Features of the clinical course of arterial hypertension and lipid metabolism in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity / I. Dunaieva // Journal of Science. Lyon. – 2025. – No. 66. – P. 23–26. – DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15584651>

64. **Dunaieva I.P.** Leptin as a marker of metabolic disorders in comorbid patients with arterial hypertension / I. P. Dunaieva // Ukrainian Medical Journal. – 2025. – № 5 (171). – P. 1–6. – DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.267923>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

65. Bilovol O.M., Knyazkova I.I., Kirienko O.M., **Dunaieva I.P.** The Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Comorbid Patients // Journal of Hypertension. – 2022. – Volume 40, Issue Suppl 1. – P. e161. – DOI:

10.1097/01.hjh.0000836996.58207.42. *(Здобувачкою проведено набір пацієнтів, аналіз отриманих даних та підготовлено висновки для тез).*

66. **Dunaieva I.** Cardiotrophin-1 as a prognostic biomarker of cardiovascular complications in comorbid patients with hypertension and concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity // Scientific Collection «Interconf». – 2023. – № 163: Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference «Theory and Practice of Science: Key Aspects» (Rome, Italy, July 19–20, 2023). – P. 209–212.

67. Bilovol O., **Dunaieva I.** Parameters of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension disease with concomitant type 2 diabetes mellitus // Journal of Hypertension. – 2023. – Volume 41, e-Supplement 3. – P. e175. *(Здобувачкою проведено аналіз ехокардіографічних даних, виконано статистичну обробку та сформульовано висновки дослідження).*

68. **Bilovol O.M., Dunaieva I.P.** The function of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of renal complications in patients with comorbidities: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією (Двадцять треті Данилевські читання), Харків, 26 березня 2024 р. – Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». – С. 37–38. *(Здобувачкою здійснено відбір пацієнтів, проведено визначення рівня NGAL та виконано порівняльний аналіз із показниками функції нирок).*

69. **Dunaieva I.P.** Catestatin as a predictive marker of metabolic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus, obesity, and arterial hypertension // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією (Двадцять треті Данилевські читання), Харків, 26 березня 2024 р. – Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». – С. 51–53.

70. Bilovol O.M., **Dunaieva I.P.** Prognostic potential of natriuretic peptide in patients with comorbid arterial hypertension and metabolic diseases // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали практичної конференції з онлайн-трансляцією, м. Харків, 21–22 листопада 2024 р. – С. 18–20. *(Здобувачкою організовано відбір клінічного матеріалу, проведено визначення NT-proBNP, виконано прогнозування ризику серцево-судинних подій та написано основний текст).*

71. **Dunaieva I.P.** Impact of cardiotrophin-1 in predicting cardiovascular complications associated with metabolic diseases // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали практичної конференції з онлайн-трансляцією, м. Харків, 21–22 листопада 2024 р. – С. 20–21.

72. **Дунаєва І.П.,** Кравчун П.П. Катестатин як прогностичний біомаркер серцево-судинних та метаболічних розладів у коморбідних пацієнтів з АГ // Український кардіологічний журнал. – 2024. – Том 31, Додаток 1. – С. 93–94. *(Здобувачкою проведено визначення рівня катестатину, виконано статистичний аналіз отриманих даних та сформульовано наукові висновки).*

73. Біловол О.М., **Дунаєва І.П.** Роль кардіотрофіну-1 в діагностиці раннього розвитку атеросклеротичних змін у коморбідних хворих // Український кардіологічний журнал. – 2024. – Том 31, Додаток 1. – С. 112–113. *(Здобувачкою здійснено клінічний відбір пацієнтів, проведено оцінку рівня кардіотрофіну-1 та його зв'язку з ранніми проявами атеросклеротичних змін).*

74. **Дунаєва І.П.** Role of 2-microglobulin in the development of cardiorenal syndrome in comorbid patients with arterial hypertension // Journal of Hypertension. – 2024. – Volume 42, e-Supplement 1, May. – P. e144.

75. **Dunaieva I.P.,** Kravchun N., Kravchun P. Role neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of renal dysfunction in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes and obesity // Journal of Hypertension. – 2024. – Volume 42, e-Supplement 1, May. – P. e144. *(Здобувачкою проведено*

визначення рівня NGAL, здійснено статистичне опрацювання та підготовлено висновки для тез).

76. **Дунаєва І.П.** Особливості впливу коморбідності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, ожиріння на стан кардіогемодинаміки // Proceedings of the 17th International Scientific and Practical Conference «Science and Practice: Implementation to Modern Society» (February 6-8, 2025, Manchester, United Kingdom). – Manchester: Peal Press Ltd., 2025. – No. 234. – P. 198-202. – ISBN 978-0-216-01072-7. – DOI: 10.51582/interconf.2024.234.

77. **Дунаєва І.П.** Вплив коморбідності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та ожиріння на показники кардіогемодинаміки // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали наук.-практ. конф. (Двадцять четверті Данилевські читання, 20–21 березня 2025 р.). – Харків: Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, 2025. – С. 83.

78. **Дунаєва І. П.** Клініко-прогностична роль маркерів серцево-судинної та ренальної дисфункції при артеріальній гіпертензії, асоційованій з ожирінням / І. П. Дунаєва // Українська школа ендокринології : матеріали наук.-практ. конф. (5–6 черв. 2025 р., м. Харків). – Харків : ДУ ІПЕП, 2025. – С. 54–55.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

79. **Dunaieva I.** Arterial hypertension and comorbid conditions: type 2 diabetes mellitus and obesity// Science and education as the basis for the modernization of the world order: Education, History, Chemistry and Pharmaceuticals, Medicine. – Monographic series «European Science». – Book 25. – 2023. – P. 121–128. – DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-014.

80. Біловол О.М., **Дунаєва І.П.** Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім

цукровим діабетом 2 типу й ожирінням», свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132558, від 03.01.2025 р. *(Здобувачкою розроблено концепцію алгоритму, виконано аналіз клінічних даних і підготовлено матеріали для реєстрації авторського права).*

81. Біловол О.М., Дунаєва І.П. Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм ранньої діагностики та прогнозування кардіоренальних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння», свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132559, від 03.01.2025 р. *(Здобувачкою запропоновано структуру алгоритму, здійснено підбір предикторів кардіоренальних ускладнень і оформлено заявку на авторське право).*

82. Біловол О.М., Дунаєва І.П. Літературний письмовий твір наукового характеру «Науково-дослідний алгоритм лікування цукрового діабету 2 типу у осіб з артеріальною гіпертензією й ожирінням», свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 132560. *(Здобувачкою науково обґрунтовано ключові підходи до терапії ЦД2 при коморбідності з АГ та ожирінням, проведено узагальнення клінічного матеріалу і підготовлено текст для реєстрації).*

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. Науково-практична конференція «Вибрані питання лікування цукрового діабету та захворювань щитоподібної залози» в рамках реалізації науково - освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум» Харків, Україна, 30.09.2021 р., усна доповідь.

2. Науково-практична конференція «Стратегії профілактики та лікування ендокринних захворювань та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» в рамках «Український ендокринологічний практикум» Харків , Україна, 16.12. 2021 р., усна доповідь.

3. 1st International Scientific and Practical Conference «Global Approach to scientific research», (Salvador, Brazil), 16-18.08 2021 р., публікація тез.

4. 2nd International Scientific and Practical Conference «Scientific Trends and Trends in the Context of Globalization», (Umea, Sweden), 19-20.09.2021, публікація тез.

5. 1st International Scientific and Practical Conference Scientific goals and purposes in XXI scientific goals and purposes in XXI century Seattle, USA, 7-8.10.2021 р., публікація тез.

6. Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», (Двадцяті Данилевські читання) матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, Харків, (4-5.03.2021р.), публікація тез.

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань", Харків, Україна, 3.02.2022 р., усна доповідь.

8. 31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Athens, Greece, June 17-20, 2022, стендова доповідь.

9. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Імунодефіцитні стани та алергічні захворювання в клінічній практиці», Україна,

Харків, 11.11.2022 р., усна доповідь.

10. Науково-практична конференція «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (21-Данилевські читання), Україна, Харків, 29.09.2022 р., усна доповідь.

11. Науково-практична конференція «Ендокринна патологія у віковому аспекті», присвячена 95-річчю клініки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Україна, Харків, 1-2.12.2022 р., усна доповідь.

12. The 12th International scientific and practical conference “Modern research in world science” (February 26-28, 2023), Lviv, Ukraine, публікація тез.

13. Науково-практична конференція «Українська школа ендокринології», Харків, Україна, 8-9.06.2023 р., усна доповідь.

14. 32nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) on “Hypertension and Cardiovascular Protection”, Milan, Italy, 26-28.06.23, стендова доповідь.

15. Науково-практична конференція «Український ендокринологічний практикум», Український ендокринологічний практикум», «Інноваційні підходи в лікуванні та профілактиці ендокринних захворювань», Харків, Україна, 19.10.2023 р., Харків, Україна, усна доповідь.

16. 13th International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in the Context of Social Crises», February 26-28, 2023; Tokyo, Japan, публікація тез.

17. The 4th International scientific and practical conference «Innovations and prospects in modern science» (April 10-12, 2023), Stockholm, Sweden, публікація тез.

18. VIII International Scientific and Practical Conference «Theory and practice of science: key aspects», July 19-20, 2023, Rome, Italy, публікація тез.

19. Науково-практична конференція: «Ендокринна патологія: діагностика, терапія, профілактика ускладнень», м. Харків, Україна, 22.02.24, усна доповідь.

20. Науково-практична конференція: «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології», (Двадцять треті Данилевські

читання), 21-22.03.24, Харків, Україна, усна доповідь та публікація тез.

21. Науково-практична конференція з онлайн-трансляцією: «Ендокринна патологія у віковому аспекті», м. Харків, Україна, 21-22.11.2024 р., публікація тез.

22. XXV Національний конгрес кардіологів України, Київ, Україна, 24-27.09.2024 р., публікація тез.

23. XVII International Scientific and Practical Conference «Science and practice: implementation to modern society», February 6-8, 2025 in Manchester, United Kingdom, публікація тез.

24. Науково-практична конференція у рамках реалізації науково-освітнього проекту «Український ендокринологічний практикум»: «Ендокринна патологія: діагностика, терапія, профілактика ускладнень», Харків, Україна, 20.02.2025 р., усна доповідь.

25. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія в умовах війни: нові вимоги та досягнення», м. Харків, Україна 6-8.03.2025 р., усна доповідь.

26. Науково-практична конференція: «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять четверті Данилевські читання), Харків, Україна, 20-21.03.2025 р. публікація тез.

27. Науково-практична конференція: «Українська школа ендокринології», 5-6.06.2025 р. публікація тез.