

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
Сумський державний університет
Медичний інститут
Кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти

Криворучко Яна Юріївна
УДК: 616.12-008.311.1+616.379-008.64]-085(043.3)

**ВПЛИВ MR-БЛОКАДИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ
ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ ТА СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОСДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

14.01.02. – внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікації ступеня магістра

Науковий керівник:
Псарьова Валентина Григорівна
кандидат мед. наук, доцент

СУМИ – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1. Механізми патогенетичного зв'язку артеріальної гіпертензії та порушення вуглеводного обміну	9
1.2. Роль MR-блокади у лікуванні артеріальної гіпертензії асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу	17
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
2.1. Клінічна характеристика хворих	25
2.2. Загальноклінічні методи дослідження	28
2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження	29
РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	35
3.1. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу та за її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу	35
3.2. Структурно-функціональний стан серця у хворих на гіпертонічну хворобу та за її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу	37
3.3. Особливості структурного та функціонального стану судин у хворих на гіпертонічну хворобу та за її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу	43
3.4. Зміни структурно-функціонального стану серця, судин та метаболічного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу в динаміці лікування селективними антагоністами альдостерону	44
ВИСНОВКИ.....	50
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	52
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А – максимальна швидкість пізнього наповнення лівого шлуночка

АГ – артеріальна гіпертензія

АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину II

АТ – артеріальний тиск

АТ II – ангіотензин II

ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГІ – гіперінсулінемія

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

Е – максимальна швидкість раннього наповнення лівого шлуночка

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ЗХС – загальний холестерин

іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР – кінцево-діастолічний розмір

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСР – кінцево-систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

МС – метаболічний синдром

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

ПШ – правий шлуночок
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САА – селективні антагоністи альдостерону
САТ – систолічний артеріальний тиск
СН – серцева недостатність
СНС – симпатична нервова система
СрТЛА – середній тиск в легеневій артерії
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССУ – серцево-судинні ускладнення
ТГ – тригліцериди
ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІМ ЗСА – товщина інтими-медіа загальної сонної артерії
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ – фракція викиду
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХСК – хвороби системи кровообігу
ЦД – цукровий діабет
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ШПХ ЗСА – швидкість пульсової хвилі загальної сонної артерії
ШПХ ЧА – швидкість пульсової хвилі черевної аорти
DT – час уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку
НОМА-IR – індекс інсулінорезистентності
IVRT – час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка
MR-блокада – блокада мінералокортикоїдних рецепторів
MR-рецептори – мінералокортикоїдні рецептори

ВСТУП

В XXI столітті, як і раніше, перше місце серед основних причин захворюваності, смертності та втрати працездатності займають серцево-судинні захворювання (ССЗ), пов'язані з атеросклерозом (артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, інсульт) [40]. Аналіз загальної смертності населення в Україні в 2014 році свідчить, що 66,3 % випадку смертей зумовлені хворобами системи кровообігу (ХСК), у той час як у більшості європейських країн цей показник не перевищує 50% [20]. Ведуче місце серед даних нозологій належить артеріальній гіпертензії (АГ), яка незважаючи на достатній прогрес у вивченні патогенезу, клініки, діагностики та лікування залишається найпоширенішим серцево-судинним захворюванням (ССЗ) із численними ускладненнями як в Україні [15], так і в усьому світі.

Близько 90% складає її есенціальна форма – гіпертонічна хвороба (ГХ) [64]. За даними офіційної статистики, станом на 2014 рік в Україні зареєстровано понад 12 млн. осіб, хворих на АГ, що становить 32 % дорослого населення. Щорічно АГ вперше виявляється приблизно у 430 тис. пацієнтів [8].

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, як супутнє захворювання, часто зустрічається у хворих на ГХ, значно збільшуючи захворюваність та смертність, головним чином серцево-судинну [25, 26].

ЦД в країнах світу охоплює від 2 до 8% населення [2, 13, 18, 21]. За даними Міжнародної федерації діабету, в даний час у світі налічується 366 млн. хворих на ЦД [25]. В Україні офіційно зареєстровано більше 1 млн. 100 тис. хворих на цю патологію [32]. Поширеність ЦД з кожним роком постійно зростає, також збільшується смертність, обумовлена його ускладненнями [9, 32]. Так за прогнозами дослідників до 2030 року захворюваність у світі на ЦД зросте до 438 млн. [25]. На даний час, ЦД 2-го типу вважається одним із найбільш вагомих та агресивних факторів ризику ССЗ [2, 13, 21]. Поєднання цих патологій супроводжується метаболічними порушеннями, оксидантним стресом, швидким розвитком атеросклерозу, зниженням рівня оксиду азоту та більш швидким розвитком ускладнень ЦД, зокрема макро- та мікроангіопатій [27, 39, 45] та

створює труднощі для вибору терапії. Вивчення механізмів розвитку ЦД та його судинних ускладнень у хворих на ГХ залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, тому що коморбідність цих патологій має спільний патогенетичний зв'язок і потенціє кардіоваскулярний ризик [45, 50]. Найважливішими механізмами, які ускладнюють взаємний перебіг ЦД та АГ є зміни у системі ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) [17].

При лікуванні хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу необхідно враховувати не тільки ефективність антигіпертензивної дії препаратів, а й їх вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, чутливість тканин до інсуліну та структурно-функціональний стан серця, ендотеліальну функцію судин.

Незважаючи на наявність декількох класів антигіпертензивних препаратів, прийом багатокомпонентної комбінованої терапії, зустрічається контингент хворих, у яких цільового рівня артеріального тиску (АТ) досягнути не вдається. Ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ) постійно зростає.

На даний час, недостатньо вивчений вплив окремого класу блокаторів РААС - селективних антагоністів альдостерону (САА) на структурно-функціональний стан серця та ендотеліальну функцію судин у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Не розроблені диференційовані рекомендації стосовно корекції структурно-функціональних змін серця та судин у хворих з даною коморбідною патологією. Вирішення цих питань має безсумнівний практичний та теоретичний інтерес.

Мета: дослідити структурно-функціональні зміни серця та судин у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу та оцінити терапевтичну ефективність селективних антагоністів альдостерону у комплексному лікуванні пацієнтів з даним коморбідним станом.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати вплив ЦД 2-го типу на параметри ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на ГХ .
2. Вивчити характер порушень структурно-функціонального стану серця у хворих на ГХ під впливом ЦД 2-го типу.

3. Дослідити структурно-функціональні особливості судин пацієнтів з ГХ та ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

4. Оцінити вплив MR-блокади на структурно-функціональні показники серця, судин, ліпідний та вуглеводний обмін у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Об'єкт дослідження: ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Предмет дослідження: зміни показників структурно-функціонально стану серця, судин, параметрів ліпідного та вуглеводного обміну в динаміці лікування з використанням селективних антагоністів альдостерону у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (з'ясування скарг, збір анамнезу, фізикальне обстеження хворого).

2. Клінічний аналіз крові.

3. Визначення глікемії натще, глікемічного профілю, глікозильованого гемоглобіну.

4. Біохімічні дослідження крові: визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), загальних тригліцеридів (ЗТГ), сечової кислоти, креатиніну, амінотрансфераз.

5. Визначення рівня електролітів крові.

6. Визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

7. Вимірювання АТ в динаміці.

8. ЕКГ.

9. Кількісна двомірна ЕхоКГ.

10. Визначення ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД).

11. Статистичний метод.

Наукова новизна роботи.

Доповнено літературні дані, що у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу розвиваються більш виражені зміни структурно-функціонального стану серця та судин порівняно з хворими на ізольовану ГХ. Вивчено вплив MR-блокади на структурно-функціональний стан серця та судин, параметри ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Особистий внесок здобувача.

Автором проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми. Проведено відбір та клінічне обстеження хворих у динаміці лікування різними схемами гіпотензивної терапії. Узагальнені та проаналізовані результати клінічного та інструментального обстежень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і аналіз отриманих результатів, сформовані наукові висновки та рекомендації.

Апробація результатів дослідження.

Матеріали магістерської роботи обговорювались на науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної і клінічної медицини» (Суми, 2017 р.).

Обсяг і структура роботи.

Робота викладена на 64 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених пацієнтів та опису методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел (110 джерел), 14 таблиць.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Механізми патогенетичного зв'язку артеріальної гіпертензії та порушення вуглеводного обміну

Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) залишаються одними із найбільш поширених захворювань у цілому світі. Особливо небезпечним є асоціація АГ з ЦД, оскільки при цьому суттєво підвищується кардіоваскулярний ризик, спостерігається зростання розвитку ССЗ, які значно підвищують смертність серед цієї категорії пацієнтів [7]. Встановлено, що підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) на кожні 10 мм рт. ст. у хворих на ЦД 2-го типу збільшує ризик розвитку ССУ на 20% [11]. Наявність АГ та ЦД 2-го типу підвищує ризик не лише макросудинних (ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН), інсульт), а й мікросудинних (діабетична нефропатія, ретинопатія) ускладнень [58, 107]. Поєднання цих захворювань в певній мірі закономірно, оскільки АГ та ЦД патогенетично пов'язані. Частому їхньому співіснуванню сприяє взаємодія загальних спадкових і набутих факторів. Серед них, як найбільш важливі, розглядають наступні: генетичну схильність до підвищення АГ та ЦД; затримку натрію в організмі, а також ангіопатії і нефропатії, що сприяють підвищенню АГ та розвитку ЦД; ожиріння, особливо абдомінальне, яке може викликати або посилити стан інсулінорезистентності (ІР) [52].

Інсулінорезистентність – це головний патологічний механізм, який пов'язує метаболічні, антропометричні та клінічні показники зі зростаючим ризиком серцево-судинних хвороб і ЦД 2-го типу. Ці чинники включають гіперінсулінемію (ГІ), порушення толерантності до глюкози (ПТГ), дисліпідемію, дисфункцію ендотелію (ЕД), АГ [43, 103]. Сукупність цих патологічних процесів і станів часто відносять до синдрому ІР. Прогресування від ІР до ЦД йде паралельно з прогресуванням ЕД до атеросклерозу, що призводить до ССЗ та їх ускладнень [106].

Під ІР мають на увазі порушення інсулін-опосередкованої утилізації глюкози в органах (скелетні м'язи і міокард, жирова тканина і печінка), де патофізіологічні

зміни знаходяться в залежності від природи дії інсуліну в конкретному випадку [104]. При цьому для підтримки концентрації глюкози в крові на нормальному рівні виникає компенсаторна ГІ [76]. До кінця причина розвитку ІР залишається нез'ясованою. Навіть у здорових людей чутливість до інсуліну може коливатися в широких межах, змінюючись в 3-4 рази [80]. Причинами ІР можуть бути мутація кодуєчого гену (дорецепторний механізм), аутоімунізація з утворенням антитіл до інсуліну та інсулінових рецепторів, зміна молекули інсуліну, зменшення кількості інсулінових рецепторів, зміна їх структури та спорідненості до інсуліну [65], а також механізми постречепторної дії інсуліну (зміна структури глюкозотранспортного білка GLUT 1) [93], гормональні та метаболічні фактори.

Відомо, що інсулін є анаболічним гормоном, основною функцією якого є утилізація глюкози і синтез глікогену [4]. Однак його роль в регуляції обміну речовин виходить за рамки тільки регуляції рівня глюкози в крові. Інсулінові рецептори знаходяться в різних тканинах:

- скелетній мускулатурі та міокарді, де відбувається утилізація глюкози;
- адипоцитах жирової тканини, де під впливом інсуліну відбувається гальмування ліполізу;
- клітинах гладеньких м'язів судин, які при ГІ піддаються проліферації;
- ендотелії судин, де інсулін впливає на синтез простагландинів, оксиду азоту, брадикініну (вазодилатуючий ефект);
- нирках, де інсулін, впливаючи на ниркові каналці, підсилює реабсорбцію натрію і води;
- клітинах симпатичної нервової системи (СНС) - інсулін стимулює СНС, збільшуючи серцевий викид та спазм периферичних судин.

В умовах хронічної ГІ відбувається активний ліполіз в жирових депо та підвищення концентрації вільних жирних кислот у крові [63], збільшення товщини м'язового шару судин та гіпертрофія міокарда, стимуляція СНС, посилення реабсорбції та зниження екскреції натрію і води [41], послаблення вазодилатуючої властивості інсуліну за рахунок дефіциту вироблення оксиду азоту [5]. Тому наявність ІР тісно пов'язане з ризиком розвитку ССЗ, пов'язаних з

атеросклерозом: АГ, ІХС, інсульту, що доведено в численних дослідженнях [48, 54].

АГ тісно пов'язана з ІР. У 1985 р. М. Modan і співавт. у пацієнтів, які страждають на АГ, виявили більш високий рівень інсуліну в крові у порівнянні з нормотоніками. Даний взаємозв'язок не залежав від наявності ожиріння та порушення толерантності до глюкози [89]. Пізніше те ж саме за допомогою «клемп» -тест довів Е. Ferrannini [71]. Хворі АГ в середньому утилізують на 40% менше глюкози, ніж особи з нормальним артеріальним тиском (АТ) [30]. Взаємозв'язок АГ та ГІ незалежно один від одного підтвердили й інші дослідники [59, 83].

На думку Е. Ferrannini, можливі три гіпотези, які можуть пояснити взаємозв'язок ІР і АГ. Припускають, що ІР викликає розвиток АГ, АГ є причиною ІР, а також не виключено, що ІР і АГ є паралельними наслідками загальної причини [72]. У дослідженні ARIC встановлено, що ГІ асоціювалася з АГ і була її предиктором при поєднанні з метаболічними порушеннями [69]. Інші експериментальні дослідження показали, що постійне підвищення АТ супроводжується зниженням периферичного кровотоку і дисфункцією ендотелію, що може призвести до зменшення чутливості скелетної мускулатури до інсуліну і розвитку ІР [95]. Припущення про те, що ІР є результатом АГ, представляється малоімовірним [19]. Зокрема, було показано, що симптоматична гіпертензія не супроводжується ІР, а корекція АТ далеко не завжди призводить до зниження ІР [96]. В останні роки все більше прихильників здобуває гіпотеза, по якій АГ і ІР є паралельними наслідками однієї загальної причини - генетично зумовленого порушення іонотранспортної функції мембран клітин [19].

Таким чином, на сьогоднішній день не існує єдиного уявлення як про етіопатогенез АГ, асоційованої з ЦД, так і по проблемі причинно-наслідкових взаємозв'язків АГ і ІР [19]. Але не викликає сумніву факт, що в основі патогенезу АГ при метаболічному синдромі (МС) лежить ІР і викликана нею компенсаторна ГІ в поєднанні з супутніми метаболічними порушеннями [6]. Хронічна ГІ впливає на АТ за допомогою наступних механізмів:

- стимулює активність симпатико-адреналової системи, що призводить до підвищення судинного тону, в тому числі до ниркової гіперсимпатикотонії [37, 39, 47,87];

- стимулює активність РААС [31].

- блокує трансмембранні іонообмінні механізми (Na-K-АТФази і Са-Mg-АТФази), підвищуючи вміст внутрішньоклітинного натрію і кальцію, зменшуючи вміст калію, що призводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів [17, 19, 49];

- підвищує реабсорбцію натрію в проксимальних і дистальних канальцях нефрона, сприяючи затримці рідини, розвитку гіперволемії і підвищення вмісту натрію і кальцію в стінках судин [37, 68];

- стимулює проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки за рахунок прямої та опосередкованої мітогенної дії, що призводить до звуження артеріол і підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС) [17, 49].

Під впливом перерахованих вище механізмів постійне підвищення АТ супроводжується зниженням периферичного кровотоку і ЕД за принципом зворотного зв'язку, що підсилює явища ІР. Таке замкнуте коло призводить до порушення гемодинаміки і структурно-функціональних параметрів органів-мішеней [31]. Страждають, в першу чергу, так звані інсуліноспоживаючі тканини - м'язова (в тому числі міокард), судини.

Судини – одні з головних органів-мішеней, які уражаються при різних захворюваннях. Властивості артерій порушуються при ГХ, ЦД, ожирінні, атеросклерозі та ін. ГХ супроводжується специфічним ураженням судин, що може бути терапевтичною мішенню. Відомо, що ураження судин при ГХ характеризується підвищенням ригідності та жорсткості, зниженням еластичності стінки великих артерій і, як наслідок, підвищенням САТ і пульсового артеріального тиску (ПАТ), що прискорює пошкодження артерій. Підвищення ригідності судинної стінки виникає в результаті швидкої проліферації клітин гладкої мускулатури судин, еластичних волокон і накопичення міжклітинного матриксу. Це призводить до збільшення товщини шару інтими-медіа (ТІМ) і

зменшення просвіту судини, до судинного ремоделювання [46]. У процесі ремоделювання приймає участь і комплекс нейрогуморальних факторів (РААС, СНС, судинний ендотелій). Таким чином, ремоделювання судин – це адаптивний процес. Однак при подальшому перебігу ГХ воно набуває патологічного характеру. У процесі ремоделювання втягується мікроциркуляторне русло, що призводить до підвищення судинного опору [92]. При приєднаному ЦД процес ремоделювання судинної стінки, крім гемодинамічних і нейрогуморальних факторів, посилюється ГІ та ІР [17, 49].

Однією із важливих характеристик судин еластичного типу є жорсткість. Жорсткість артерій – це інтегральний показник, що визначає серцево-судинні ризики. Відомо, що збільшення жорсткості артерій прямо корелює з віком [3, 88], підвищенням АТ, рівнем інсуліну і глюкози в плазмі крові [73]. Маркером жорсткості, ригідності артеріальної стінки є ПАТ [57], але більш надійним показником виступає швидкість пульсової хвилі (ШПХ). Величина цього показника залежить відношення товщини стінки судин до їх радіусу та еластичності. Таким чином, ШПХ – це параметр, що інтегрує в собі геометрію артерій і їх функціональні властивості. Він прямо пов'язаний із жорсткістю артерій і має зворотну залежність від їх еластичності. Чим ригідніша, товща судина і менший її радіус, тим вища ШПХ. Вона збільшується з віком, при підвищенні АТ. Деякі дослідники відзначають більш високі показники ШПХ у хворих з АТ. Можливо, зв'язок між АТ і ШПХ опосередкована через ІР. Інсулін стимулює СНС, що призводить до збільшення ЧСС і підвищення АТ, що сприяють зміні артеріальної стінки [66, 105]. Підвищення жорсткості артерій, призводить до зростання САТ, ПАТ, судинного опору, збільшує навантаження на лівий шлуночок. Гемодинамічне навантаження в поєднанні зі специфічним впливом ГІ та ІР на кардіоміоцити призводить до гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), що представляє собою один із важливих проявів АГ і є результатом адаптації серця до збільшення постнавантаження [22]. На початку хвороби має компенсаторний характер, надалі вона набуває патологічного значення і є незалежним чинником ризику ІХС, раптової смерті та СН [60]. Зокрема,

потовщення стінки лівого шлуночка на 1 мм збільшує ризик смертельних ускладнень у 7 разів [29]. У даний час встановлено, що розвиток ГЛШ у хворих на ГХ є результатом впливу різних факторів, серед яких виділяють фонові (вік, маса тіла, генетична схильність), гемодинамічні (рівень АТ, об'єм циркулюючої крові, судинний опір) і негемодинамічні. Дані фактори виявляють синергічний ефект щодо активації процесів ремоделювання серця. Серед негемодинамічних факторів найважливіша роль надається катехоламінам, ангіотензину II (АТ II), інсуліну та інсуліноподібному фактору росту, які викликають реплікацію ДНК і гіперплазію кардіоміоцитів [67], а також альдостерону, підвищення якого сприяє розвитку фіброзу міокарда, збільшення його жорсткості та погіршення здатності до релаксації [31].

У патогенезі та клініці судинних ускладнень ГХ, ЦД, ІХС, атеросклерозі відіграє роль порушення структурно-функціональної організації судинного ендотелію [56, 70, 99]. Численними дослідженнями встановлено, що ендотелій регулює судинну проникність, виділяючи вазоактивні речовини [55, 108], тобто ендотеліоцити виконують найважливішу метаболічну функцію, беруть участь в регуляції судинного тону, адгезії лейкоцитів, тромбоцитів, зростання судин, імунобіологічних властивостей. Дисбаланс між вазодилаторами і вазоконстрикторами з переважанням останніх призводить до так званої ЕД [102].

Порушення ендотеліальної функції судин патогенетично пов'язане з розвитком ІР, котра спостерігається у значній кількості хворих на ГХ. Причинно-наслідкові зв'язки ЕД та ІР, на сьогодні, залишаються дискутабельними. У багатьох дослідженнях продемонстровано, що ЕД є наслідком тих механізмів, що лежать в основі ІР – гіперглікемії, АГ, дисліпідемії. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїнкіназа-С, який збільшує проникність судинних клітин для білків і порушує ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) [28, 62].

Окрім того, гіперглікемія активує процеси перикисного окиснення ліпідів, продукти якого пригнічують вазодилатуючу функцію ендотелію. При АГ відбувається порушення архітектоніки ендотеліальних клітин, посилення

продукції вазоконстрикторного ендотеліну-1, судинне ремоделювання із зменшенням еластичності судин.

Таким чином, наведені механізми, підвищуючи проникність ендотелію та експресію адгезивних молекул, знижують ЕЗВД [77]. Інші дослідники вважають, що ЕД призводить до розвитку ІР внаслідок порушення трансендотеліального транспорту інсуліну [62]. Ряд клінічних досліджень свідчить про те, що наявність традиційних факторів ризику розвитку ССЗ призводить до виникнення ЕД. Наприклад, у хворих на ЦД зниження біодоступності оксиду азоту внаслідок ІР у поєднанні з гіперпродукцією ендотеліну-1 може призвести до розвитку ЕД. Оксидантний стрес значно стимулює процеси прогресування ЕД. У ряді досліджень підтверджено той факт, що оксидантний стрес змінює функції ендотелію, впливаючи, в тому числі, і на тонус судин. У свою чергу, й навпаки – оксидантний стрес бере участь у патогенезі ряду ССЗ, у тому числі ГХ та ЦД 2-го типу [100].

Аналізуючи причини виникнення та часте співіснування АГ та ЦД, багато дослідників звертали увагу на можливі загальні механізми їх розвитку, а саме на подібний комплекс метаболічних розладів [27].

У патогенезі АГ на тлі ІР у хворих на ЦД 2-го типу беруть участь кілька чинників. У нормі інсулін викликає вазодилатацію, яка у здорових осіб на тлі посилення симпатичної активності, також обумовленої дією інсуліну, не супроводжується зміною рівня АТ. У хворих з ІР вазодилатаційний ефект інсуліну блокується, а розвиток ГІ активує ряд механізмів, що підвищують тонічне напруження судинної стінки. ІР супроводжується активацією СНС, яка в свою чергу, призводить до підвищення контрактильності кардіоміоцитів і гладком'язових клітин судин. Це супроводжується збільшенням серцевого викиду, підвищенням ЗПСО і рівня АТ. В умовах гіперглікемії збільшення фільтрації глюкози в ниркових клубочках супроводжується посиленням її зворотного всмоктування разом з натрієм в проксимальних каналцях нефрона. У результаті виникає гіперволемія, яка веде до підвищення ЗПСО, серцевого викиду і АТ. Важливу роль у розвитку АТ при ЦД 2-го типу відіграє ЕД. При ГІ підвищується

продукція ендотелієм вазоконстрикторних речовин, зокрема ендотеліну-1, тромбоксану А2, і зниження оксиду азоту та простагліцину, які надають вазодилатуючі ефекти. Крім того, у хворих на ЦД підвищена чутливість до АТ II і норадреналіну, що надають судинозвужувальну дію. Ці зміни також можуть бути пов'язані з недостатньою продукцією оксиду азоту. Вважають, що порушення вазодилатації і посилення вазоконстрикції призводять до підвищення тону судин, збільшення ЗПСО і, як наслідок, до АГ. Активація метаболізму глюкози в інсулінчутливих клітинах вентромедіального гіпоталамуса, індукована ГІ, супроводжується підвищенням активності симпатичних центрів головного мозку [79]. Крім того, до підвищення центральної активності СНС веде пригнічення гальмуючих впливів з боку барорецепторного апарату великих судин. Але центральною ланкою в патогенезі АГ та ЦД є висока активність РААС [16].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система – одна з основних систем організму людини, що має першочергове значення в регуляції більшості фізіологічних і патофізіологічних станів: тону судин і рівня АТ, ремоделювання судинної стінки і серцевого м'яза, механізмів розвитку та прогресування атеросклерозу, гломерулосклерозу та інших патологій [16].

РААС, контролюючи і сполучаючи між собою численні фізіологічні процеси, має колосальне значення в підтриманні життєдіяльності організму. Це, насамперед, відноситься до регуляції водно-сольового обміну, судинного тону, АТ, скорочувальної здатності міокарда, ремоделювання серця і судин [64].

РААС відіграє важливу роль у розвитку ЦД та серцево-судинної патології. Серцевий м'яз містить практично всі ланки РААС. Існування локальної продукції АТ II в серці відомо вже більше 20 років [78]. У 2002 р. дослідження Lam & Leung з використанням імуногістохімічних методик показали локалізацію компонентів РААС (прореніна, ангіотензиногена, АПФ, АТ1- і АТ 2 рецепторів) безпосередньо в β -клітинах острівців підшлункової залози людини [81]. Найбільш потужними стимулами, що викликають активацію ланок РААС підшлункової залози, є хронічна гіпоксія і гіперглікемія [84]. Встановлено, що гіперактивація локальної РААС грає роль в розвитку різних порушень екзокринного і ендокринного

апарату підшлункової залози: панкреатиту, кістозного фіброзу, а також ЦД. Діабетогенна роль РААС визначається впливом АТ II на обидва механізми розвитку ЦД: секрецію інсуліну та IP.

Вплив АТ II на секрецію інсуліну було доказано в експерименті на мишах [82]. Посилення IP тканин при впливі АТ II здійснюється внаслідок того, що цей пептид блокує інсуліноопосередкований транспорт глюкози в тканини і стимулює мітогенну та проліферативну дію інсуліну [86, 110].

Таким чином, можна зробити висновок, що ГІ, IP, ЕД, змінені структура і функція судин, підвищена активність СНС та РААС, зниження активності натрійуретичного гормону є основними факторами, які ускладнюють перебіг ГХ на фоні ЦД 2-го типу.

1.2. Роль MR-блокади у лікуванні артеріальної гіпертензії асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу

Часте співіснування ГХ та ЦД, поєднане з високим ризиком ССУ, диктує необхідність визначення принципів ведення пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу. У багатьох дослідженнях показано, що важливе значення для запобігання серцево-судинних ускладнень у таких хворих має жорсткий контроль АТ. Важливість ефективного контролю АТ для запобігання серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ та ЦД 2-го типу доведена в багатьох дослідженнях. За даними багатоцентрового рандомізованого дослідження UKPDS за участю пацієнтів з ЦД 2-го типу і високим рівнем АТ, жорсткий контроль глікемії достовірно знижує частоту мікросудинних ускладнень, а жорсткий контроль АТ (менше 144/82 мм рт. ст.) значно і достовірно знижує ризик будь-яких клінічних ускладнень, пов'язаних з ЦД на 24%; смертності, пов'язаної з діабетом на 32%; інсульту на 44%, діабетичної ретинопатії та ниркової недостатності на 37%, зниження гостроти зору на 47%. Одним із найбільш важливих висновків цього дослідження є те, що ризик летальності, розвитку мікро- та макросудинних ускладнень з достовірно більшою мірою знижувався при жорсткому контролі АТ у порівнянні з контролем рівня глюкози крові [45, 85]. Результати дослідження ADVANCE

(Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) показали, що інтенсивна антигіпертензивна терапія на 14% знижує загальну смертність і на 18% - ризик серцево-судинної смертності. Крім цього, на 14% знижується ймовірність виникнення ССУ і на 21% ниркових ускладнень [44].

Ураження органів-мішеней та їх ускладнення диктують необхідність ранньої діагностики та більш жорсткого контролю АТ у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Однак при всій актуальності проблеми адекватного контролю АТ вдається досягти лише у незначній кількості пацієнтів [42, 50]. Питання, що стосуються лікування пацієнтів з даною коморбідною патологією, в тому числі, антигіпертензивної терапії, ще більш складні і вимагають зміни стандартних схем лікування. Тому в останніх Європейських рекомендаціях з контролю АГ було визначено важливе клінічне значення метаболічних порушень та їх корекції при проведенні антигіпертензивної терапії [38].

Основними завданнями лікування хворих на ГХ та ЦД 2-го типу є не тільки досягнення цільового рівня АТ, але і попередження ураження органів-мішеней, зниження ризику асоційованих клінічних станів і смертності. Незважаючи на широкий вибір лікарських засобів, ефективний контроль АТ залишається актуальною проблемою [35].

Метою антигіпертензивної терапії є досягнення цільових рівнів АТ - менше 140/90 мм рт.ст, (а у хворих у поєднанні з ЦД - нижче 130/80 мм рт. ст.), особливо ДАТ, так як при цій умові спостерігається найменша кількість ССУ [36, 109]. Встановлено, що рівнем ДАТ, при якому смертність від ССЗ мінімальна, є показник 77-82 мм рт. ст. У міру подальшого зниження ДАТ смертність від ІХС знову наростає через порушення перфузії міокарда [74]. Вибір найбільш ефективного препарату залежить від ведучого патогенетичного механізму АГ.

Патогенез ГХ складний, і в підтримці високого рівня АТ беруть участь різні пресорні системи [12]. При приєднанні ЦД 2-го типу поряд із активацією симпато-адреналової системи провідними механізмами формування ГХ є активація РААС [17] та IP [50].

Другий фактор РААС - альдостерон - також безпосередньо пов'язаний з розвитком метаболічних порушень та ІР. Регуляція синтезу та секреції альдостерону здійснюється АТ II, в цьому процесі беруть участь системи натрійуретичних гормонів, допаміну, адренкортикотропного гормону, СНС, а також рівень іонів калію в сироватці крові. Синтез альдостерону відбувається в клубочковій зоні кори наднирників, а також в серці, судинах та головному мозку [53]. Альдостерон проявляє свою специфічну дію через мінералокортикоїдні рецептори (MR-рецептори), які експресуються в клітинах епітелію, що здійснюють транспорт натрію (епітеліальні клітини дистальних відділів нефрона, дистального відділу товстого кишечника, прямої кишки, слинних і потових залоз). Цей ефект реалізується дією альдостерону на класичні (епітеліальні) MR-рецептори. До класичних ефектів активації MR-рецепторів відноситься, перш за все, вплив на водно-електролітний баланс - стимуляція реабсорбції натрію і води та екскреції калію [34, 91].

В останні роки проведено ряд експериментальних і клінічних досліджень, в результаті яких змінилося уявлення про ефекти альдостерону. Відкрито неепітеліальні (негеномні) MR-рецептори, локалізовані в кардіоміоцитах, клітинах гладеньких м'язів судин, нирок і центральної нервової системи. Існує локальний синтез альдостерону в ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин і міокарді. Отримані докази того, що альдостерон діє на процеси ремоделювання та посилення формування колагену в органах і тканинах, діє на зміну ендотеліальної функції, сприяючи прогресуванню ниркових уражень [23]. Тобто, іншими словами, підсилює ЕД.

Нещодавно відкриті ниркові неепітеліальні MR-рецептори, які поділяються на два типи [23]. Перші (швидкі рецептори), які реалізують негеномні ефекти альдостерону, розташовані переважно в цитозолі ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин [75]. Саме вони відповідальні за розвиток ЕД та збільшення опору резистивних судин кори нирок [33].

Другі рецептори локалізуються в цитоплазмі і ядрах ендотеліальних клітин, гладком'язових і мезангіальних клітин ниркових клубочків [23]. Стимуляція цих

рецепторів опосередковує геномні (повільні) ефекти альдостерону - підвищену експресію мРНК та підвищену продукцію прозапальних і фіброзуючих факторів [24, 94].

Вплив альдостерону на функцію ендотелію не вичерпується тільки впливом на регуляцію тонуусу судин. В якості основного механізму розглядається вплив альдостерону на систему активаторів плазміногену. Цей ефект РААС є одним із основних шляхів захисту від розвитку інтраваскулярного тромбозу і відіграє важливу роль в ремоделюванні судин і тканин. Підвищений рівень альдостерону асоціюється з підвищенням жорсткості артерій у хворих на ГХ. Альдостерон посилює ІР периферичних тканин шляхом активації окислювального стресу, зниження афінності інсулінових рецепторів, пригнічення активності транспортерів глюкози [97].

При коморбідності ГХ та ЦД 2-го типу необхідно враховувати вплив антигіпертензивного препарату на чутливість до інсуліну, вуглеводний та ліпідний обміни. Слід надавати перевагу лікарським засобам, які нейтрально діють на обмінні процеси, ще краще, якщо вони будуть знижувати ІР і покращувати показники вуглеводного та ліпідного обмінів. Крім того, препарати повинні позитивно впливати на органи-мішені (серце, судини, нирки) [1].

Таким чином, найважливішим принципом, який повинен дотримуватися при виборі антигіпертензивного засобу при лікуванні хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу є призначення препаратів, що блокують РААС.

Отримано досить багато експериментальних і клінічних підтверджень того, що традиційні блокатори РААС - ІАПФ і АРА - надають сприятливий метаболічний ефект. В експериментальних дослідженнях на тваринах ІАПФ і АРА достовірно знижували ІР та рівень глікемії, активували захоплення глюкози периферичними тканинами і збільшували експресію транспортера глюкози (ГЛЮТ-4) в жировій тканині, серцевому та скелетних м'язах [61].

У той же час виникає питання: наскільки довго зберігається сприятливий метаболічний ефект традиційних блокаторів РААС. Це питання обумовлене тією обставиною, що, як правило, тривале застосування блокаторів РААС у 50%

хворих призводить до розвитку так званого «феномена ускользання» від дії цих препаратів. Цей ефект проявляється послабленням їх антигіпертензивної та органопротективної дії (перш за все нефропротективної) [51, 101].

Лабораторними ознаками «феномена ускользання» є збереження високої концентрації АТ II і альдостерону в плазмі крові, незважаючи на тривале застосування препаратів. Причин для розвитку цього явища може бути кілька. При використанні ІАПФ, зазвичай на тлі високосольової дієти, активується альтернативний шлях утворення АТ II за участю ферменту хімази в обхід АПФ. У результаті, незважаючи на тривале застосування ІАПФ, зберігається високий синтез АТ II. Якщо ж у пацієнтів відбувається нормальне пригнічення синтезу АТ II (як це і повинно бути на фоні застосування ІАПФ), то за механізмом зворотного зв'язку знову активується секреція ниркового реніну і, отже, збільшується активність реніну плазми, тобто знову запускається порочне коло активації АТ II [90]. Те ж саме відбувається і на тлі прийому АРА: незважаючи на високу концентрацію АТ II він не пригнічує секрецію реніну в нирках, оскільки заблоковані АТ I рецептори, відповідальні за цей механізм.

Таким чином, і ІАПФ, і АРА з часом призводять до підвищення концентрації реніну і активності реніну плазми. Така неповна блокада РААС може бути причиною втрати ефективності цих препаратів при тривалому застосуванні.

Альдостерон - один із небагатьох компонентів РААС, на який можна впливати лікарськими препаратами, а саме САА. Першим селективним блокатором альдостерону, який пройшов III фазу клінічних випробувань, виявився еплеренон (епоксімексренон), що представляє собою 9- α , 11- α епоксидериват спіронолактону. Еплеренон приблизно в 20 разів менш активний щодо MR-рецепторів, ніж спіронолактон, проте в значно меншій мірі зв'язується з білками плазми. В кінцевому підсумку це і забезпечує порівняльний зі спіронолактоном ефект щодо MR-рецепторів [10]. Еплеренон пов'язує MR-рецептори триваліше і сильніше, ніж їх природний агоніст альдостерон, і блокує їх. При цьому спостерігається збільшення плазмової концентрації альдостерону, особливо на початку застосування препарату [23]. Згодом синтез гормону

пригнічується за принципом негативного зворотного зв'язку. Хоча спорідненість еплеренону до MR-рецепторів менша, ніж у спіронолактону, він має високий ступінь селективності по відношенню до цих рецепторів, у порівнянні з рецепторами андрогенів і прогестерону. Цим і пояснюється його краща переносимість та менша частота побічних ефектів, порівняно зі спіронолактоном [23]. Такі побічні ефекти, як гінекомастія у чоловіків та вагінальні кровотечі у жінок, при прийомі еплеренону зустрічаються менше, ніж в 1% випадків [34]. При взаємодії альдостерону з MR-рецептором відбувається активація «швидких» Са каналів та експресія протеїнкінази, що проявляється підвищенням периферичного судинного опору та збільшенням серцевого викиду. Ці негеномні ефекти не купіруються спіронолактоном, але чутливі до еплеренону. Певне, саме ці «негайні» рецептори альдостерону і є його основними ефекторами в «некласичних» альдостерончутливих клітинах - кардіоміоцитах, ендотеліальних, гладком'язових клітин судин, фібробластах, моноцитах.

Із стимуляцією цих рецепторів може бути пов'язаний ряд важливих для формування ССЗ ефектів альдостерону [34].

Таким чином, особливістю еплеренону є його здатність блокувати як негеномні, так і геномні ефекти альдостерону в тканинах, тоді як спіронолактон блокує переважно лише геномні.

Протективну дію еплеренону щодо органів-мішеней (серце, нирки, судини) було показано в ряді експериментальних досліджень на тваринах. Проведено ряд експериментальних досліджень по вивченню впливу блокаторів альдостеронових рецепторів на основні патогенетичні ланки кардіоваскулярної та ниркової патології. R. Rocha і співавт. провели експерименти на SHRSP щурах, в яких оцінено вплив селективного блокатора альдостерону на перебіг ниркової судинної патології [98].

Також було проведено дослідження на культурі людських ендотеліальних клітин. Терапія еплереноном підвищує проникність ендотелію, покращує його еластичність, знижує жорсткість за рахунок впливу на синтез міжклітинного матриксу [14, 34].

Альдостерон надає прямий несприятливий вплив на ендотелій середніх і дрібних коронарних судин, володіючи також протромбогенним і аритмогенним потенціалом. Альдостерон є важливим фактором локального запалення судин і подальшого периваскулярного фіброзу міокарда, він збільшує продукцію і зменшує розпад колагену, значно підвищуючи його жорсткість. Це було доведено в дослідженні, в ході якого проводили адреналектомію у тварин. При введенні АТ II і NaCl ніяких змін в судинах вчені не виявили. Потім окремим тваринам вводили АТ II, NaCl і альдостерон, що викликало запалення і фіброз в стінках судин. При одночасному застосуванні еплеренону ці судинні ефекти послаблялися [34].

Хоча еплеренон не є препаратом першої лінії терапії АГ, його рекомендують застосовувати при тяжкому перебігу захворювання. У ряді клінічних досліджень було продемонстровано, що еплеренон уповільнює розвиток і прогресування ГЛШ, особливо при використанні в комбінації з ІАПФ. Крім того, еплеренон покращує діастолічну функцію ЛШ, має потужну антифібротичну дію. Гарний ренопротективний ефект еплеренону був відзначений у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД. У хворих на ЦД 2-го типу та нефропатією терапія еплереноном у дозі 200 мг на добу сприяла зниженню протеїнурії на 62%, тоді як еналаприлом в максимальній дозі 40 мг на добу - лише на 45%. У той же час комбінація еналаприлу 10 мг на добу та еплеренону 200 мг на добу знижувала протеїнурію на 74% [34].

Настільки широкий спектр встановлених фармакологічних ефектів еплеренону дає можливість призначати його в складі комплексної терапії при цілому ряді гострих та хронічних патологічних станів. На сьогодні офіційно затвердженими показаннями для застосування еплеренону є СН, гострий коронарний синдром, пацієнтам, що перенесли інфаркт міокарду, гіперальдостеронізм. Враховуючи добре вивчений механізм дії еплеренону, різноманітність його фармакологічних властивостей, а також дані нових клінічних досліджень, можна з упевненістю говорити про те, що в найближчому

майбутньому перелік показань до застосування цього перспективного антигіпертензивного препарату може бути істотно розширений.

Отже, незважаючи на досить значну кількість досліджень і рекомендацій відносно лікування ГХ та ЦД, поєднаний перебіг цих захворювань, на жаль, досі погано піддається контролю та корекції. Новим перспективним методом впливу на перебіг даних патологій при їх поєднанні є доповнення стандартної терапії еплереноном, вплив якого на покращення стану хворих при поєднаному перебігу даних захворювань на даний момент вивчений недостатньо.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Робота виконана у Сумському державному університеті на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини післядипломної освіти (завідуюча кафедрою професор, доктор медичних наук Приступа Л. Н.) у терапевтичному відділенні комунальної установи «Сумська міська клінічна лікарня №5» (КУ СМКЛ №5) під керівництвом доцента кафедри, кандидата медичних наук Псарьової В. Г. в період з 2015 по 2017 рік.

У дослідження було включено 62 пацієнти, які знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозом «Гіпертонічна хвороба» та супутнім діагнозом «Цукровий діабет 2 типу». Верифікацію діагнозу ГХ проводили згідно рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії (2016), ЦД - Європейського товариства діабету (2014). Усі хворі були направлені на стаціонарне лікування дільничними терапевтами, сімейними лікарями, кардіологами, з причини недосягнення стабільних цільових цифр артеріального тиску на амбулаторному етапі. Групу дослідження було схвалено комісією з питань етики Медичного інституту Сумського державного університету. На початку дослідження учасникам було запропоновано взяти участь, кожний пацієнт дав письмову згоду. Усі пацієнти пройшли повний обсяг клінічних обстежень. Проводилось детальне вивчення амбулаторних карт пацієнтів, поточних історій хвороб, виписних епікризів із історій хвороб планових та екстрених госпіталізацій. На кожного хворого заповнювалась окрема карта пацієнта, куди і вносились вся вищеперерахована інформація. На основі карт була створена комп'ютерна база даних.

Критерії включення:

- чоловіки та жінки у віці від 50 до 65 років із задовільною візуалізацією серця та судин і синусовим ритмом;
- наявність ГХ в анамнезі 5 і більше років;
- приєднання ЦД на фоні тривалого перебігу ГХ;

- рівень глюкози крові натще та глюкозотолерантний тест вище належного ($\geq 7,0$ ммоль/л);

- відсутність вторинної артеріальної гіпертензії;

- відсутність гострих або загострення хронічних запальних захворювань на момент початку дослідження;

- згода хворого брати участь в дослідженні;

Критерії виключення:

- вік молодше 50 років і старше 65 років;

- симптоматична артеріальна гіпертензія;

- інфаркт міокарду в анамнезі;

- інфаркт головного мозку в анамнезі;

- нестабільна стенокардія;

- хронічна серцева недостатність (NYHA III-IV клас);

- перенесені транзиторні ішемічні атаки;

- новоутворення;

- дифузні хвороби сполучної тканини ;

- ураження печінки та нирок з лабораторним підтвердженням ;

- порушення серцевого ритму;

- клапанні вади серця ;

- загострення хронічних або поява гострих запальних захворювань на момент включення в дослідження;

- небажання хворого брати участь в дослідженні.

Серед 62 хворих на ГХ 28 (45,16 %) були чоловіки та 34 (54,84 %)– жінки (рис. 1). Середній вік складав $57,5 \pm 4,6$ років.

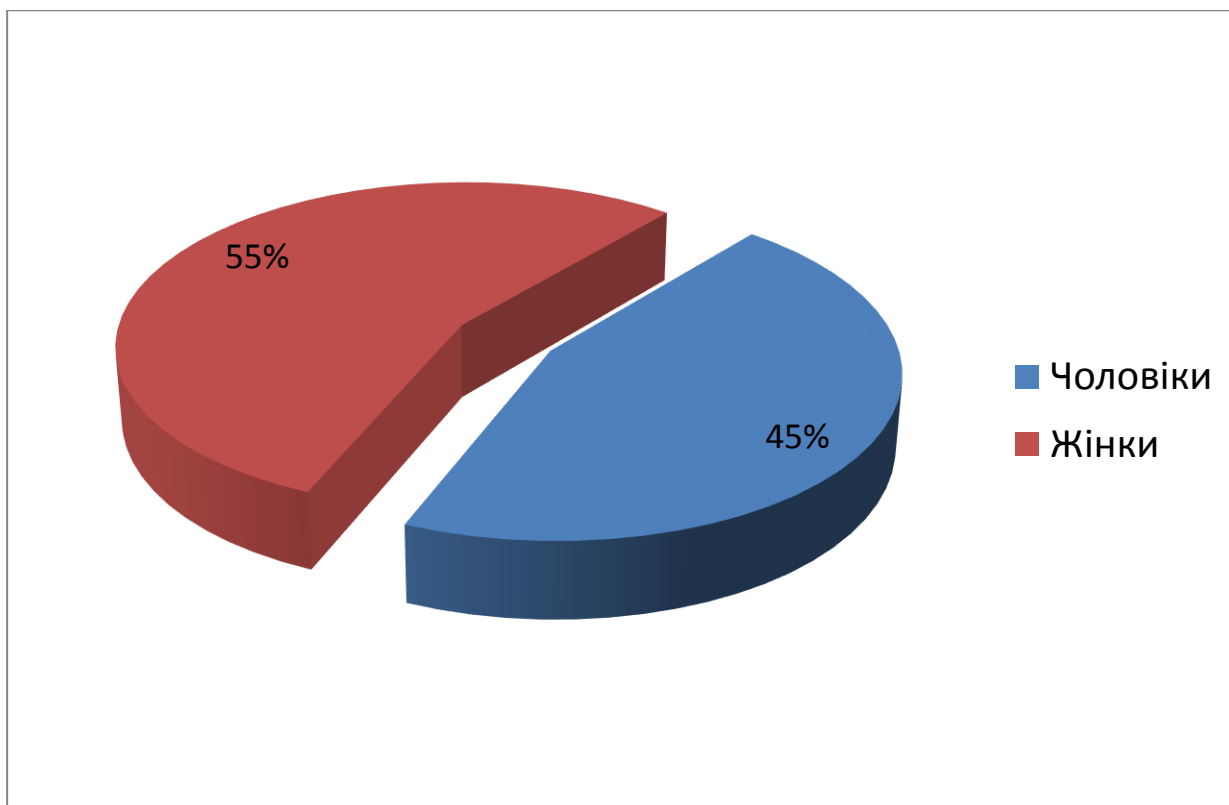


Рис. 1. Розподіл хворих на гіпертонічну хворобу за статтю.

Відповідно до критеріїв включення і виключення в дослідженні брали участь хворі, які були розподілені на 2 клінічні групи залежно від рівня наявності у хворих ЦД 2-го типу :

- 1-шу групу складала хворі на ГХ ризик 1—3 без ЦД-30 (48,39%) осіб;
- у 2-гу групу були включені хворі на ГХ ризик 1–3 з ЦД 2-го типу– 32 (51,61%) особи.

Середня тривалість АГ становила $11,3 \pm 4,6$ років, тривалість ЦД $7,5 \pm 2,1$ років .

Усі групи були зіставні за статтю та віком (табл. 1 і 2).

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від статі

Стать	I група, n=30		II група, n=32	
	абс.	%	абс.	%
чоловіки	11	36,67	9	28,13
жінки	19	63,33	23	71,88

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від віку

Вік, роки	I група, n=30		II група, n=32	
	абс.	%	абс.	%
50-54	7	23,33	9	28,13
55-59	11	36,67	13	40,62
60-65	12	40,0	10	31,25

2.2. Загальноклінічні методи дослідження

У процесі дослідження проводився збір скарг, виявлення факторів серцево-судинного ризику, збір анамнезу захворювання і анамнезу життя (тривалість АГ, супутнього ЦД, наявність та частота гіпертензивних кризів, сімейний анамнез, відомості про перенесені та супутні захворювання), також проводилося комплексне обстеження хворих із застосуванням загальноклінічних методів, методів лабораторної та інструментальної діагностики.

Для вимірювання АТ використовувався непрямий аускультативний метод М.С. Короткова за допомогою сфігмоманометра "Microlife". Хворий перебував у положенні сидячи на стільці. АТ вимірювалося на обох руках після 15-ти хвилинного відпочинку. При однакових цифрах АТ на обох руках, за справжні приймалися цифри на «неробочий» руці. Якщо АТ на двох руках було різним - за справжнє АТ приймалися більш високі цифри артеріального тиску. Манжета

накладалася на плече на 2–3 см вище ліктьового згину, розмір манжети підбирався відповідно окружності плеча хворого. Потім хворий розміщував розслаблену руку на столі на рівні серця, долонею догори. Тиск в манжеті нагнітали вище на 20–30 мм рт. ст. після зникнення тонів на плечовій артерії. Потім поступово знижували тиск в манжеті (не більше ніж на 5 мм рт. ст. за секунду) і фіксували рівень тиску, при якому з'являлися стійкі тони Короткова (це розцінювалося як САТ) і при якому тони повністю зникали (це розцінювали як ДАТ). За годину до вимірювання артеріального тиску обстежувані виключали прийом міцного чаю, кави, куріння, інтенсивні фізичні навантаження. АТ вимірювалося не менше 3 разів на день, щодня, протягом усього періоду стаціонарного лікування (табл. 3). На амбулаторному етапі проводився самоконтроль АТ з веденням щоденника і 1 раз в тиждень контроль АТ на прийомі у лікаря.

Таблиця 3

Показники артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу на момент включення їх у дослідження

Показники	АТ, мм рт.ст.
Систолічний АТ	158,9±8,3
Діастолічний АТ	92,3±5,7
Пульсовий АТ	68,6±6,1

2.3. Лабораторні та інструментальні методи дослідження

З лабораторних досліджень проводилось визначення клінічного аналізу крові, глікемії натще, біохімічні дослідження крові: загальний білірубін і його фракції, загальний білок, альбуміни, креатинін, сечовина, креатинін, амінотрансферази. За результатами даних досліджень всі показники були в межах вікових і статевих норм.

Кров для біохімічних досліджень брали вранці, натще, не менше ніж через 12 годин після останнього прийому їжі. Дослідження проводили після госпіталізації, перед виписуванням (на 15-20 добу).

Усім хворим проводилося дослідження ліпідного спектра (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів).

Вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним колориметричним методом на біохімічному аналізаторі «Cobas Mira» (Швейцарія). Рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ визначали за формулою В. Фрідвальда:

$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + (\text{ТГ} / 2,2))$, $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2$. При цьому рівень ТГ не перевищував 4,5 ммоль/л. Вміст загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ визначали в ммоль/л. Оцінку отриманих значень проводили згідно класифікації АТР-III (2001).

Дослідження рівня АСТ, АЛТ, сечовини та креатиніну проводилися за допомогою діагностичних наборів Prestige 2411q PZ Cormay S.A., Польща. Рівень креатиніну досліджувався модифікованим методом Яффе без осадження білку, рівень сечовини – кінетичним ферментним методом з уреазою та глутаматдегідрогеназою. Рівні АЛАТ та АСАТ визначали оптимізованим і модифікованим методом, розробленим з урахуванням рекомендацій Міжнародної Федерації Клінічної Хімії, без піридоксальфосфату.

ШКФ вираховували за допомогою проби Реберга.

Проба Реберга-Тарєєва: $\text{ШКФ (мл/хв)} = \text{креатинін сечі (ммоль/24 години)} \times \text{хвилинний діурез (мл/хв)} / \text{креатинін крові (ммоль/л)}$.

Проба Реберга-Тарєєва з поправкою на площу поверхні тіла:

$\text{ШКФ (мл/хв/1,73м}^2) = \text{креатинін сечі (ммоль/24 години)} \times \text{хвилинний діурез (мл/хв)} \times 1,73 / \text{площу поверхні тіла(м}^2) / \text{креатинін крові (ммоль/л)}$.

Глюкоза крові визначалася ортотолуїдиновим методом. Визначення концентрації проводилося в цільній капілярній крові зранку перед сніданком після попереднього голодування > 8 год. Критеріями діагнозу ЦД були: рівень глюкози капілярної крові натще > 6,1 ммоль/л та/або через 2 год після ГТТ чи

випадкове визначення глікемії в будь-який час доби незалежно від прийому їжі > 11,1 ммоль/л.

Для оцінки ступеня резистентності до інсуліну використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – HOMA) з визначенням показника HOMA-IR, запропонованого D. Matthews і співавт., який обчислювали за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \text{інсулін крові натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза плазми крові натще (ммоль/л)} / 22,5.$$

Інсулінорезистентність верифікували при величині індексу HOMA-IR вище 2,77 мкОд/млхммоль/л.

ЕКГ за допомогою ЕКГ-апарату («Schiller» АТ-1, Німеччина) реєстрували у 12 загальноприйнятих відведеннях: 3 стандартних (I, II, III), 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок (Avr, Avl, Avf) та 6 грудних однополюсних відведень (V1 – V6). Виражені патологічні зміни не реєструвалися: у 30% були виявлені ЕКГ-ознаки збільшення лівих відділів серця, у 66,35% хворих – метаболічні зміни в міокарді. У всіх хворих реєструвався при проведенні ЕКГ синусовий ритм з ЧСС в середньому $76 \pm 7,5$ за хв.

Ультразвукові дослідження серця проводилися на ультразвуковому сканері "IMAGIC Agile" (фірми "KontronMedical ", Франція) в одно-, двомірному і доплеровському режимах з кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками.

Реєстрували наступні параметри: діастолічний розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШП), товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛЖ) в діастолу, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ПШ, кінцево-систолічний розмір (КСР) ПШ.

На підставі отриманих даних розраховували об'ємні показники ЛШ методом дисків (модифікований метод Simpson) [54].

Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою Devereux R. (1984):

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

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ): $ІММЛШ = ММЛШ/S$, г/м²

S - площа поверхні тіла, яка визначається за номограмою DuBois,

м²: $S = 0,007184 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$, де H - ріст у см, W - маса тіла, кг.

Відносну товщину стінок ЛШ (ВТМЛШ) визначали за формулою:

$ВТСЛШ = (ТМШП + ТЗСЛШ) / КДР$.

На підставі величини ІММЛШ та ВТСЛШ виділяли 4 геометричних типи ЛШ (за А. Ganau):

- 1) нормальна геометрія ІММЛШ в нормі, ВТСЛШ менше 0,45;
- 2) концентричне ремоделювання ЛШ ІММЛШ в межах норми, ВТСЛШ- 0,45 і більше;
- 3) концентрична гіпертрофія ЛШ ІММЛШ збільшена, ВТСЛШ- 0,45 і більше;
- 4) ексцентрична гіпертрофія ЛШ ІММЛШ збільшена, ВТСЛШ - менше 0,45.

Гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) встановлювали при ІММЛШ 125 г/м² і більше у чоловіків і 110 г/м² і більше у жінок.

Для оцінки загальної систолічної функції ЛШ методом ЕхоКГ використовували: значення фракції викиду ЛШ (ФВ):

$ФВ = УО \times 100/КДО, \%$

Ударний об'єм (УО) ЛШ: $УО = КДО - КСО$, мл

Розрахунок середнього тиску в легеневій артерії (СрТЛА, мм рт.ст.) проводили за відношенням АТ/ЕТ за допомогою спеціальної таблиці. Середній тиск в легеневій артерії (СрТЛА) за А. Kitabatake:

$Lg (СрТЛА) = - 2,8 - (АСТ / RVET) + 2,4$, де АСТ - час прискорення потоку вигнання в легеневій артерії, мс; RVET – час вигнання в легеневій артерії, мс. Критерієм легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) вважали підвищення СрТЛА вище 20 мм рт.ст. (У нормі даний показник знаходиться в межах 9 - 16 мм рт.ст.).

Діастолічна функція лівого шлуночка оцінювалася за результатами дослідження кровотоку в легеневій артерії і трансмітрального діастолічного кровотоку в імпульсному і тканинному доплеровських режимах з визначенням наступних показників: максимальної швидкості раннього наповнення лівого

шлуночка (E), максимальної швидкості пізнього (передсердного) наповнення лівого шлуночка (A), відношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення лівого шлуночка (E/A), часу ізовольомічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT), часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), середнього тиску в легеневій артерії по А. Kitabatake [Kitabatake A et al., 1983], співвідношення піків E і e на мітральному клапані при спектральному і тканинному доплерівських режимах (E/e).

Для вивчення параметрів судинної стінки проводилося вимірювання товщини інтими-медіа (ТІМ) сонних артерій в стандартній точці (на 2 см проксимальніше біфуркації загальної сонної артерії).

Швидкість пульсових хвиль в загальній сонній артерії (ШПХ ЗСА) визначалася W-Track-методом (методом фазового трекінгу, запатентованим виробниками сканера). Визначення швидкостей пульсових хвиль в черевній аорті (ШПХ ЧА) (від гирла лівої підключичної артерії до стегнової артерії) проводили з використанням фазового датчика з частотою 2-4 МГц.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою ультразвукової методики визначення ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) при проведенні проби з механічною стимуляцією кровотоку відповідно до рекомендацій Іванової О.В., Рогози А.Н., Балахової Т.В. [2] на УЗ-апараті "IMAGIC Agile" (фірми "KontronMedical ", Франція) за допомогою лінійного мультичастотного датчика з частотою 7 Гц. Попередньо вимірювали діаметр ПА у фазу діастолі шлуночків серця (момент часу, що відповідає зубцю R на ЕКГ) на плечі на відстані 2-10 см від ліктьової ямки. Визначали максимальну (V_{max}) та мінімальну (V_{min}) швидкість кровотоку в ПА, середню швидкість в період всього серцевого циклу.

Реактивна гіперемія ПА створювалася шляхом компресії її за допомогою манжетки для вимірювання АТ. Компресія перевищувала на 50 мм рт. ст. систолічний АТ на протязі 5 хв. Після проводилась декомпресія та повторні вимірювання показників кровотоку в ПА та її діаметру протягом 5 хвилин в кінці кожної хвилини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст'юдента та коефіцієнта кореляції за допомогою ліцензованої програми Microsoft Office 2016.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу та за її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу

У відповідності до завдань дослідження було оцінено зміни показників ліпідного спектру крові, вуглеводного обміну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, а також проведена порівняльна оцінка зазначених показників між хворими двох груп.

При визначенні показників ліпідного обміну виявлено достовірно вищі рівні ТГ на 28 %, ХС ЛПНЩ на 35,5 % та вищий рівень загального ХС на 11,2 % у пацієнтів II групи у порівнянні з I групою (табл. 4, рис. 2).

Таблиця 4

Показники ліпідного спектра крові в досліджуваних групах

Ліпідні параметри	I група, n=30	II група, n=32
ЗХС, ммоль/л	5,40±0,21	6,01±0,29*
ТГ, ммоль/л	1,88±0,13	2,41±0,18*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,04±0,05	4,12±,006*

Примітка. *- різниця між II та I групами статистично значима, (p<0,05).

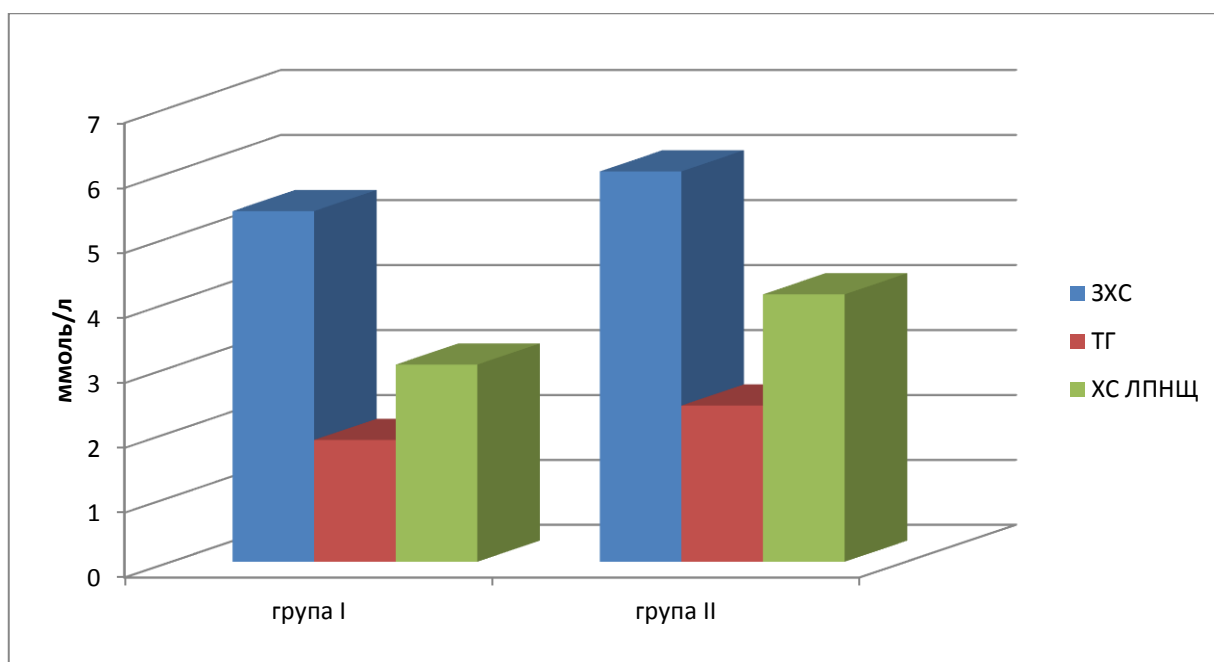


Рис. 2. Показники ліпідного обміну

Індекс НОМА-IR, який корелює з більш складними методами визначення інсулінорезистентності (ІР), спостерігався вірогідно вищим у II групі хворих на 37,8 %, ніж у I групі.

ШКФ у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу (II група) була вірогідно нижчою на 17,7%, порівняно з хворими I групи, але відповідала нормальним значенням відповідно до віку та статі (табл. 5).

Таблиця 5

Показники вуглеводного обміну, швидкості клубочкової фільтрації та рівень калію у досліджуваних групах

Показник	I група, n=30	II група, n=32
НОМА-IR	4,1±0,67	5,65±1,03*
ШКФ, мл/хв	120,3±5,89	102,2±4,15
Рівень K ⁺ , ммоль/л	4,3±0,03	4,6±0,01

Примітка. *- різниця між II та I групами статистично значима, (p<0,05).

Отже, в обстежених хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го типу наявні гіперінсулінемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія. З джерел літератури відомо, що ІР пов'язана з атерогенним ліпідним профілем. Підвищене

надходження вільних жирних кислот до печінки та IP гепатоцитів призводять до підвищення синтезу ТГ та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). При IP знижується активність ліпопротеїнліпази, що контролюється інсуліном. Виникає характерний тип дисліпідемії: підвищення концентрації ЛПНЩ і ТГ, зменшення концентрації ЛПВЩ і збільшення кількості дрібних щільних часток ЛПДНЩ.

3.2. Структурно-функціональний стан серця у хворих на гіпертонічну хворобу та за її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу

У пацієнтів на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) показник ЛП був збільшений на 28% ($p < 0,05$) порівняно з групою хворих на ГХ без ЦД 2-го типу (I група).

Порівнюючи параметри у пацієнтів з поєднаною патологією, що характеризують систолічні розмір і об'єм ЛШ, встановлено, що КСР і КСО ЛШ при ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу були більшими відповідно на 20,15% і 38,7 % порівняно з групою хворих на ГХ ($p < 0,05$).

Оцінка ФВ ЛШ, як основного показника систолічної функції, показала відсутність ізольованої систолічної дисфункції (ФВ < 45%) у пацієнтів з ГХ і цукровим діабетом, що свідчить про збереження скоротливої функції міокарда.

У хворих на ГХ в поєднанні з ЦД значення КДР і КДО ЛШ на 8,24% і 27,7% були більшими порівняно з групою хворих на ізольовану ГХ ($p < 0,05$).

На тлі поєднання ГХ та ЦД 2-го типу показник ІММЛШ, ТЗСЛШ та ТМШП був більшим на 30,5 %, на 47,1 % та на 38,14% порівняно з групою хворих на ізольовану ГХ ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на поєднану патологію відзначається збільшення ІММЛШ, ТЗСЛШ, що свідчить про формування гіпертрофії ЛШ. Супутній ЦД у хворих на ГХ сприяє прогресуванню дисфункції міокарду лівих відділів серця.

Показники КДО ПШ, КСО ПШ та СрТЛА у хворих II групи статистично не відрізнявся від I групи ($p > 0,05$) (табл. 6).

Середні величини показників структурно-функціонального стану серця на тлі гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

Показник	I група, n=30	II група, n=32
ЛП, мм	38,6 ±0,55	49,4 ±0,26*
КСР ЛШ, мм	30,16±0,96	36,24 ±1,91*
КДР ЛШ, мм	48,92±1,84	52,95±1,62*
КДО ЛШ, мл	114,11±2,1	145, 73±1,98*
КСО ЛШ, мл	38,3±0,04	53,16±0,85*
ФВ ЛШ, %	62,2±2,2	57,52±1,88
ІММЛШ, г/м2	98,33±3,41	128,34±4,75*
ТЗСЛШ, мм	9,22±0,13	13,56±0,08*
ТМШП, мм	11,43±0,15	15,79±0,09*
КДО ПШ, мл	102,71±1,04	98,25±1,01
КСО ПШ, мл	28,21±0,02	29,56±0,07
СрТЛА, мм рт.ст.	18,98±0,38	20,04±0,25

Примітка: * різниця між II та I групами статистично значима, ($p < 0,05$);

Гіпертрофію ЛШ було визначено у 100% хворих обох досліджуваних груп.

Аналіз типів ремоделювання міокарда ЛШ згідно класифікації A. Ganau показав, що концентричне ремоделювання відзначено у 62,83 % хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу, у 27,65% пацієнтів з ГХ. Концентрична гіпертрофія ЛШ виявлена у 12,57 % хворих групи поєднаної патології, у 64,24% пацієнтів з ізольованою ГХ. Ексцентричний тип гіпертрофії ЛШ виявлений у 8,11 % хворих на ГХ, та у 24,6% пацієнтів з ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, що свідчить про поступове формування одного з прогностично несприятливих типів гіпертрофії ЛШ у пацієнтів на ГХ у поєднанні з ЦД.

Таким чином, власні дослідження показують, що у хворих на ГХ на тлі ЦД змінюється геометрія ЛШ: значно збільшується відсоток пацієнтів з

концентричним ремоделюванням (62,83%) та помірно збільшується показник з ексцентричною гіпертрофією (24,6 %) (табл. 7, рис. 3).

Таблиця 7

Типи ремоделювання лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (%)

Показник	ГХ без ЦД 2 типу (I група),n=30	ГХ з ЦД 2 типу(II група),n=32
ГЛШ	100	100
Нормальний тип геометрії	—	—
Концентричне ремоделювання	27,65	62,83
Концентрична гіпертрофія	64,24	12,57
Ексцентрична гіпертрофія	8,11	24,6

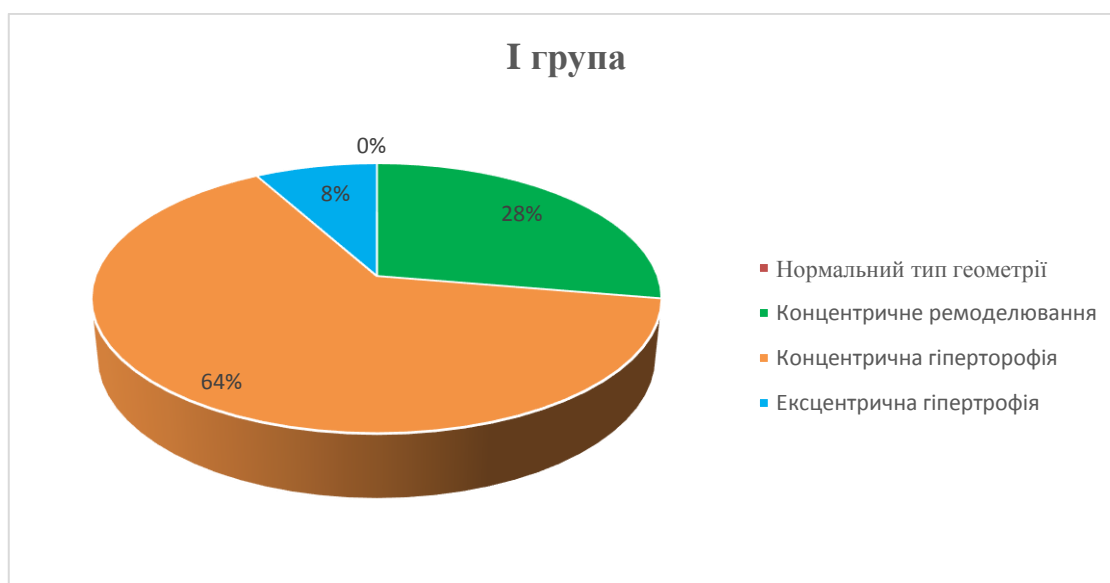




Рис. 3. Типи ремоделювання лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (%)

Аналіз показників діастолічної функції ЛШ у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД показав, що наростання максимальної швидкості раннього наповнення (E) відрізняло цю групу від групи хворих на ГХ без супутньої патології на 17,3 %.

При порівнянні показника максимальної швидкості пізнього передсердного наповнення (A) достовірної різниці з групою з ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу і хворими на ГХ без нього не було виявлено.

У пацієнтів із ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу показник ($E/A < 1,0$) був достовірно нижчим – ($0,62 \pm 0,59$), ніж у групі хворих на ГХ – ($0,71 \pm 0,14$) на 14,5%, що є наслідком гальмування релаксації ЛШ в діастолу.

Співвідношення (E/e) було нижчим на 9,3% у хворих на поєднану патологію порівняно з I групою ($p < 0,05$).

Час ізвольомічного розслаблення (IVRT) у групі хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу на 38,19% перевищував показник в групі хворих на ГХ ($p < 0,05$).

Таким чином, при поєднаній патології поступово уповільнювався час ізвольомічного розслаблення (IVRT), що свідчить про розвиток порушення діастолічного розслаблення. Типовим порушенням діастолічної функції вважали, якщо відношення E/A менше 1, IVRT – більше 105 мс.

Час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) достовірно не відрізнявся у пацієнтів із ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу від групи хворих на ГХ без ЦД (табл. 8).

Таблиця 8

Показники стану діастолічної функції лівого шлуночка

Показник	I група, n=30	II група, n=32
E, м/с	0,75 ±0,05	0,88±0,2
A, м/с	0,76 ±0,04	0,65 ±0,2
E/A	0,71 ±0,14	0,62 ±0,59
IVRT, мс	83,9 ±4,3	115,8 ±0,9*
DT, мс	198,16 ±5,2	203,45 ±5,33*
E/e, у.е.	6,29 ±0,32	5,75 ±0,128

Примітка: 1. * – різниця між II та I групами статистично значима, (p<0,05)

У всіх обстежених хворих на ГХ без ЦД 2-го типу визначався найбільш сприятливий тип ТМК – порушення релаксації, що свідчить про розвиток діастолічної дисфункції ЛШ. При супутньому ЦД у пацієнтів із ГХ зміни діастолічної функції ЛШ більш виражені порівняно з групою хворих на ГХ, що проявлялося у розвитку несприятливого – псевдонормального типу ТМК.

Так, у 14 (43,75%) пацієнтів із ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу виявлено тип порушення релаксації (аномальний), коли порушується процес активного розслаблення і раннього наповнення ЛШ (E/A<1, IVRT>90-100мс), у 18 (56,25%) відзначався псевдонормальний тип, при якому відбувається зростання тиску в ЛП та збільшується передсердно-шлуночковий градієнт тиску під час фази швидкого наповнення (E/A>1,6-1,8, 60<IVRT<100 мс). Прогностично несприятливого рестриктивного типу (E/A>2, IVRT<70) у пацієнтів не виявлено.

Отже, у 14 (43,75%) хворих встановлено помірний ступінь і у 18 (56,25%) пацієнтів – тяжкий ступінь діастолічної дисфункції ЛШ (табл. 9).

Тип трансмітрального кровотоку (Тип ТМК, %)

Показник	I група, n=30	II група, n=32
Норма	-	-
Порушення релаксації	100	43,75
Псевдонормальний	-	56,25
Рестриктивний	-	-

На підставі отриманих результатів, можна зробити наступні висновки:

- при ГХ та супутньому ЦД 2-го типу відзначається розвиток структурно-функціональних порушень серця, насамперед діастолічної дисфункції ЛШ;

- ЦД 2-го типу, як супутня патологія, сприяє комплексній структурно-функціональній перебудові серця з виникненням переважно концентричного ремоделювання та концентричної гіпертрофії лівого шлуночка з тенденцією до зменшення скоротливої здатності міокарда.

- процес ремоделювання серця у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу характеризується розвитком морфо-функціональних змін, як правих, так і лівих відділів серця;

- при ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу переважав тяжкий ступінь діастолічної дисфункції ЛШ.

3.3. Особливості структурного та функціонального стану судин у хворих на гіпертонічну хворобу та за її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу

У відповідності до завдань дослідження був проведений аналіз структурно-функціональних параметрів судин у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу, а також проведена порівняльна оцінка зазначених показників з хворими на ГХ без супутнього ЦД.

Значення товщини інтими-медіа у II групі було більшим на 9,3% порівняно з I групою. Швидкість пульсової хвилі загальної сонної артерії (ШПХ ЗСА) та черевної аорти (ШПХ ЧА) було більшим в групі хворих на ГХ з поєднаною патологією порівняно з групою хворих на ГХ без ЦД на 7,4 % та на 6,5 %. Час уповільнення (ЧУ) достовірно не відрізнявся у досліджуваних групах ($p > 0,05$).

У хворих на ГХ відмічається прогресування процесів ремоделювання судин – збільшилися значення товщини інтими-медіа загальної сонної артерії (ТІМ ЗСА), ШПХ ЗСА та ШПХ ЧА. Порушення вуглеводного обміну у хворих на ГХ призводило до погіршення показників структурно-функціонального стану судин.

Дані дослідження показують, що при порівнянні II групи хворих на ГХ з поєднанням ЦД 2-го типу з I групою, хворих на ізольовану ГХ, достовірна відмінність була лише за показником ЕЗВД, відмічалось його зниження на 23,3 % порівняно з I групою ($P < 0,05$) (табл. 10).

Середні величини показників структурно-функціонального стану судин на тлі ГХ та за її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу

Показник	I група, n=30	II група, n=32
ТІМ, мм	0,86±0,01	0,94±0,2
ШПХЗСА, мм/с	7,15±0,13	7,68±0,16
ШПХЧА, мм/с	7,53±0,18	8,01±0,12
ЧУ, мс	0,24±0,05	0,20±0,03
ЕЗВД, %	8,83±0,50	7,16±0,82*

Примітка: 1. * – різниця між II та I групами статистично значима, (p<0,05);

3.4. Зміни структурно-функціонального стану серця, судин та метаболічного обміну у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу в динаміці лікування селективними антагоністами альдостерону

Для вивчення впливу MR-блокади на структурно-функціональний стан серця та судин хворі на ГХ та ЦД 2-го типу (n= 32) були розподілені на 2 підгрупи, в одну з яких до стандартної схеми лікування був додатково включений еплеренон у дозі 50 мг 1 раз на добу впродовж 8 тижнів (IIa група 18 (56,25%) хворих). Стандартна схема лікування включала: ІАПФ або БРА, індапамід, блокатори кальцієвих каналів, аспірин, статин, гіпоглікемічні препарати. IIb група 14 (43,75%) хворих отримували стандартну терапію.

У IIa групі було 10 (55,6%) чоловіків та 8 (44,4%) жінок. У IIb групі було 7 (50%) чоловіків та 7 (50%) жінок. Групи були зіставні за віком, статтю та тривалістю ГХ.

При визначенні показників ліпідного та вуглеводного обміну після лікування виявлено тенденцію до зниження ЗХС на 10 %, ТГ на 8,6 %, НОМА-ІR на 11,3 %,

ХС ЛПНЦ на 10,4 % у групі Па, тоді як в групі Пб ці ж показники знизилися лише на 5,2 % - ЗХС, ТГ на 3,6 %, НОМА-ІR на 7,8 % ,ХС ЛПНЦ на 7,1%.

Рівень K^+ та ШКФ після проведеного лікування суттєво не відрізнялися в обох досліджуваних групах.

Отже, достовірних змін показників після проведеного лікування при даному дослідженні в обох групах не виявлено (табл. 11).

Таблиця 11

Показники ліпідного та вуглеводного обміну в залежності від обраної схеми лікування

Показники	Па група, n=18		Пб група, n=14	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	6,77±0,29	6,15±0,23	6,76±0,18	6,42±0,2
ТГ, ммоль/л	1,75±0,18	1,61±0,1	1,74±0,15	1,68±0,04
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	4,66±0,07	4,22±0,06	4,49±0,02	4,19±0,1
НОМА-ІR	5,62±1,03	5,05±1,01	5,61±1,01	5,23±1,04
ШКФ, мл/хв	106,2±4,12	112,1±5,03	104,2±4,02	109±4,01
Рівень K^+ , ммоль/л	4,5±0,03	4,8±0,01	4,2±0,01	4,4±0,04

За даними ехокардіоскопії була зафіксована незначна позитивна динаміка, без суттєвих відмінностей в обох групах. У Па групі зафіксовано зменшення розмірів ЛП на 4,2%, КСР ЛШ на 3,7%, КДР ЛШ на 3,5%, КСО ЛШ на 4,8%, КДО ЛШ на 5,2 %, ТМШП на 7,4%, ТЗСЛШ на 7,02%, ІММЛШ на 9,5% та збільшення

ФВ на 5,3%. КДО ПШ, КСО ПШ, СрТЛА порівняно з Пб групою достовірно не змінювались (табл. 12).

Таблиця 12

Динаміка показників структурно-функціонального стану серця в залежності від обраної схеми лікування

Показники	Па група, n=18		Пб група, n=14	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЛП, мм	39,76 ±0,16	38,15±0,05	39,81±0,09	39,14±0,05
КСР ЛШ, мм	36,34 ±1,97	35,02±0,03	36,25±1,15	36,07±0,85
КДР ЛШ, мм	52,96±1,52	51,21±1,08	52,84±1,03	52,18±0,45
КДО ЛШ, мл	145,63±1,78	138,66±1,17	145,44±1,32	144,95±1,65
КСО ЛШ, мл	53,26±0,75	50,79±0,14	53,17±0,99	52,88±0,78
ФВ ЛШ, %	57,34±1,88	60,38±0,71	58,37±1,12	60,56±1,09
ІММЛШ г/м ²	128,48±4,05	117,37±4.03	128,38±0,06	120,26±0,16
ТЗСЛШ, мм	13,56±0,0	12,67±0,06	13,49±1,07	13,18±1,17
ТМШП, мм	11,43±0,09	10,64±0,03	11,23±0,22	11,02±0,13
КДО ПШ, мл	98,25±1,01	98,23±0,99	98,23±0,2	98,11±0,21
КСО ПШ, мл	29,36±0,5	29,33±0,4	29,34±0,33	29,32±0,23
СрТЛА, мм рт.ст	20,04±0,15	19,98±0,04	19,78±0,12	19,77±0,1

При порівнянні показників стану діастолічної функції ЛШ після проведеної терапії, залежно від обраної схеми, маємо наступні результати: співвідношення E/A (відношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення лівого шлуночка) та E/e (співвідношення піків E і e на мітральному клапані при спектральному і тканинному доплеровських режимах) у групі Па підвищилося на 19,3% та на 10,7%, у групі Пб – на 13,3% та на 8,1%.

Показник часу ізвольомічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) та часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) зменшилися після лікування у групі Па на 17,8% та на 3,6 %, у групі Пб – на 12 % та на 2,2 % відповідно.

Отже, після проведеного лікування у досліджуваних групах показники відносно покращилися. Показник E/A у групі Па збільшився на 6% у порівнянні з групою Пб. Співвідношення E/e у групі Па підвищилося на 1,5%, порівнюючи з групою, яка лікувалася стандартною терапією.

IVRT та DT у групі Па у порівнянні з групою Пб зменшилися на 15,8 % та на 2,6 % (табл. 13).

**Показники стану діастолічної функції лівого шлуночка залежно від
обраної схеми лікування**

Показники	Па група, n=18		Пб група, n=14	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Е, см/с	73,7 ±2,9	74,2±0,34	73,5±0,31	73,9±0,3
А, см/с	60,9 ±1,2	61,6±0,6	60,4±0,8	61,1±0,089
Е/А	0,62 ±0,59	0,74±0,12	0,60±0,04	0,68±1,01
IVRT, мс	115,8 ±0,9	98,3±0,09	112,9±1,01	100,8±0,9
DT, мс	203,45 ±5,33	196,38±1,02	201,47±1,4	197,13±1,2
Е/е, у.е.	5,75 ±0,128	5,46±0,03	5,74±0,01	5,53±0,02

Порівнюючи показники структурно-функціонального стану судин у групі Па, прослідковується позитивна динаміка. Показник ТІМ ЗСА після лікування знизився на 6,8 %, в групі Пб - на 4,5%, ШПХ ЗСА у групі лікування еплереноном (Па) знизився на 8%, у групі Пб після лікування – на 4,5 % відповідно. Показник ШПХ ЧА зменшився на 7,1 % у групі Па, та на 4,2 % у групі Пб.

ЧУ знизився після проведеної терапії на 3,6% у групі Па, та на 2,8 % у групі Пб.

Отже, дані проведеного дослідження показують, що зміни параметрів структурно-функціонального стану судин у групі хворих, що лікувалися еплереноном (група Па) відповідно покращилися порівнюючи з показниками після лікування стандартною терапією в групі Пб .

При дослідженні показників ендотеліальної функції судин, після проведеного лікування, у групі Па відзначається позитивна динаміка. Показник ЕЗВД

збільшився на 26 %, тоді як у групі Пб цей показник збільшився лише на 9,3% (табл. 14).

Таблиця 14

**Показники структурно-функціонального стану судин залежно від
обраної схеми лікування ($M \pm m$)**

Показники	Па група, n=18		Пб група, n=14	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТІМ ЗСА, мм	0,94±0,2	0,88±0,21	0,93±0,14	0,89±0,15
ШПХ ЗСА, мм/с	7,68±0,16	7,11±0,12	7,64±0,12	7,31±0,13
ШПХ ЧА, мм/с	8,01±0,12	7,48±0,09	7,89±0,07	7,57±0,04
ЧУ, мс	0,20±0,03	0,193±0,04	0,18±0,03	0,175±0,02
ЕЗВД, %	7,14±0,82	8,98±0,6*	7,12±0,9	8,01±0,56

Примітка: 1. * – різниця між показниками в групі Па статистично значима, ($p < 0,05$);

Отже, у групі пацієнтів, що лікувалися еплереноном показники ендотеліальної функції судин значно покращились, що підтверджує прямий вплив еплеренону на ендотеліальну функцію.

ВИСНОВКИ

1. Гіпертонічна хвороба – одне із найрозповсюдженіших захворювань не тільки в Україні, але і в Європі, що вражає близько 30% осіб в загальній популяції. Коморбідність з ЦД 2-го типу значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Вивчення змін показників структурно-функціонального стану серця та судин, параметрів вуглеводного та ліпідного обміну під впливом лікування буде сприяти розробці нових рекомендацій до лікування цієї групи пацієнтів.

2. У групі хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу відзначаються більш виражені метаболічні порушення, що проявляються зростанням вмісту ХС ЛПНЩ на 35,5% , ЗХС на 11,2 % та ТГ на 28 %, індексу НОМА-IR на 37,8 % у порівнянні з групою хворих на ізольовану ГХ ($p < 0,05$) .

3. Діаметр ЛП та показники ІММЛШ, ТЗСЛШ та ТМШП у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2-го типу були статистично вищими на 28%, 30,5%, 47,1 % та на 38,14% відповідно у порівнянні з хворими на ГХ без порушення вуглеводного обміну ($p < 0,05$). Показники КСР і КСО ЛШ у хворих на ГХ з ЦД 2-го типу були достовірно вищими у групі аналогічних порівнянь на 20,15% і 38,7%, КДР і КДО ЛШ на 8,24% і 27,7% ($p < 0,05$). 24,6% хворих мали ексцентричну гіпертрофію міокарда ЛШ, у 62,83% - концентричне ремоделювання ЛШ, у той час, як у 27,65% пацієнтів на ізольовану ГХ визначалося концентричне ремоделювання міокарда ЛШ, у 64,24% - концентрична гіпертрофія та у 8,11% ексцентричний тип гіпертрофії.

4. У 14 (43,75%) пацієнтів із ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу діагностували порушення релаксації, у 18 (56,25 %) хворих - псевдонормальний тип, у той час, як у хворих на ізольовану ГХ відмічалось лише порушення релаксації. Показник ЕЗВД у групі хворих на ГХ з ЦД 2-го типу був на 23,3 % нижчий порівняно з пацієнтами на ізольовану ГХ ($p < 0,05$).

5. У групі Па, після лікування еплереноном, показник ЕЗВД достовірно збільшився на 26 % ($p < 0,05$), співвідношення Е/А та Е/е у порівнянні з групою Пб підвищилися на 6% та 1,5 %. Відмічалася тенденція до зменшення розмірів ЛП на 4,2%, КСР ЛШ на 3,7%, КДР ЛШ на 3,5%, КСО ЛШ на 4,8%, КДО ЛШ на 5,2 %, ТМШП на 7,4%, ТЗСЛШ на 7,02%, ІММЛШ на 9,5%, ІVRT та DT зменшилися на 17,8% та на 3,6 % відповідно. По параметрах вуглеводного та ліпідного обміну відмічалась позитивна тенденція (зниження НОМА-ІR на 11,3 %, ХС ЛПНЩ на 10,4 %, ЗХС на 10 %, ТГ на 8,6 % відповідно).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ефективності лікування хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу рекомендовано визначення ЕЗВД, як найбільш чутливого до лікування показника.
2. При резистентості до стандартної терапії хворих на ГХ з ЦД 2-го типу рекомендовано додаткове призначення еплеренону для покращення структурно-функціонального стану серця та судин, параметрів ліпідного та вуглеводного обміну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А. С. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2 / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагин // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 10. – С. 16–26.
2. Аметов А. С. Сахарный диабет 2-го типа и сердечнососудистые заболевания как столкновение двух неинфекционных эпидемий / А. С. Аметов, М. А. Лысенко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 7 (39). – С. 56–59.
3. Аметов А. С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А. С. Аметов, О. Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 27. – С. 28–32.
4. Аметов А. С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа / А. С. Аметов // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 13. – С. 42–47.
5. Аметов А. С. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, Л. В. Смагина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3 (5). – С. 81–87.
6. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X / А. М. Шилов, М. В. Чубаров, М. В. Мельник, Т. Е. Рыбкина // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 11, № 21 (1). – С. 1145–1149.
7. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа у больных метаболическим синдромом: особенности влияния на липидный спектр / А. И. Кузин, М. А. Чередникова, А. А. Васильев, О. В. Камерер // Артериальная гипертензия. – 2003. – № 2. – С. 26–30.
8. Артеріальна гіпертензія «Оновлена та адаптована клінічна настанова», заснована на доказах 2016 // Новости медицины и фармации. – 2016. – № 12 (422).

9. Ахвердиева М. К. Диабетическая вегетативная кардиальная невропатия / М. К. Ахвердиева // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 1 (13). – С. 21–24.
10. Багрий А. Э. Новая возможность комбинированной терапии при тяжелой артериальной гипертензии: эплеренон / А. Э. Багрий, Е. А. Коваль // Здоров'я України. – 2009. – Тематический номер. – С. 11–13.
11. Балаболкин М. И. Комбинированная сахароснижающая терапия и возможность достижения длительной компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // CONSILIUM MEDICUM UKRAINA. – 2010. – Т. 4, № 11. – С. 44–46.
12. Беленков Ю. Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. – Москва, 2001. – С. 39–44.
13. Бирюкова Е. В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: возможно ли прервать порочный круг? / Е. В. Бирюкова // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 14. – С. 12–15.
14. Визир В. А. Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа: современное состояние проблемы / В. А. Визир, А. С. Садомов, Е. Г. Овская // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3. – С. 12–20.
15. Голубенко О. О. Сучасні підходи до профілактики артеріальної гіпертензії в Україні / О. О. Голубенко, Л. І. Галієнко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – № 3. – С. 5–8.
16. Дедов И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – Москва : Мед. информ. агенство, 2009. – С. 74–75.
17. Джанашия П. Х. Роль состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании артериальной гипертензии у лиц с синдромом

инсулинорезистентности / П. Х. Джанашия, В. А. Диденко // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 16–19.

18. Джанашия П. Х. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и варианты его коррекции / П. Х. Джанашия, Е. Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 11. – С. 21–24.

19. Диденко В. А. Особенности патогенеза, клинического течения и терапии артериальной гипертонии, ассоциированной с метаболическим синдромом : автореф. дис. д-ра мед. наук / В. А. Диденко. – Москва, 2001. – С. 26.

20. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості : аналітично-статистичний посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – Київ, 2012. – 211 с.

21. Іваськівська К. Ю. Цукровий діабет та його ускладнення / К. Ю. Іваськівська // Практична ангіологія. – 2007. – № 3 (08). – С. 34–37.

22. Капелько В. И. Сократительная функция миокарда при артериальной гипертонии / В. И. Капелько // Кардиология. – 2003. – № 4. – С. 20–25.

23. Карабаева А. Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки / А. Ж. Карабаева // Нефрология. – 2006. – № 1 (10). – С. 25–34.

24. Карабаева А. Ж. Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтетазы на концентрацию альдостерона плазмы, функцию эндотелия. Величину АД и состояние миокарда левого желудочка у больных с хронической болезнью почек / А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Каюков // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Выпуск 1 (серия 11). – С. 24–31.

25. Карпов Ю. А. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2-го типа: оптимальное лечение / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 19. – С. 44–48.

26. Карпов Ю. А. Комбинированная терапия как стартовое лечение артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2-го типа / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 18. – С. 34–37.

27. Кравчун Н. О. Роль окремих компонентів метаболічного синдрому у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Ендокринологія. – 2005 – Т. 10, № 2. – С. 156–165.
28. Майоров А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011.– № 1. – С. 35–43.
29. Маколкин В. И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / В. И. Маколкин // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 83–85.
30. Мамедов М. Н. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала / М. Н. Мамедов, В. А. Метельская, Н. В. Перова // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 83–89.
31. Мамедов М. Н. Суточный профиль артериального давления при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии / М. Н. Мамедов, В. М. Горбунов, Т. Ш. Джахангиров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 1. – С. 11–17.
32. Маньковский Б. Н. Роль гипергликемии в развитии микрососудистых и кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета / Б. Н. Маньковский // Ліки України. – 2010. – № 6 (142). – С. 11–15.
33. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Часть I / Б. А. Сидоренко, А. В. Преображенский, Т. А. Батыралиев и др. // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 76–83.
34. Минушкина Л. О. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона / Л. О. Минушкина, Д. А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 3 (138). – С. 10–17.
35. Мычка В. Б. Особенности лечения сахарного диабета типа 2 на фоне сердечно-сосудистых осложнений / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2008. – № 1 (13). – С. 23–25.

36. Мычка В. Б. Артериальная гипертензия на фоне избыточного веса: особенности терапевтического подхода / В. Б. Мычка, В. П. Масенко, И. Е. Чазова // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2006. – № 7. – С. 13–20.

37. Небиеридзе Д. В. Гиперреактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции / Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Оганов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2004. – № 3 (1). – С. 94–99.

38. Небиеридзе Д. В. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии / Д. В. Небиеридзе, Р. Г. Оганов. – Москва : Универсум Паблишинг, 2005. – С. 32–38.

39. Оганов Р. Г. Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии / Р. Г. Оганов, А. А. Александров // *Тер. архив*. – 2002. – № 12. – С. 5–7.

40. Оганов Р. Г. Ишемическая болезнь сердца / Р. Г. Оганов, Ю. М. Поздняков, В. С. Волков. – Москва : Синергия, 2002. – С. 7–20, 126–130.

41. Ольбинская Л. Симпатическая гиперактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями: подходы к фармакотерапии / Л. Ольбинская, Ю. Боченков, Е. Железных // *Врач*. – 2004. – № 7. – С. 4–8.

42. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, О. О. Смирнова, І. П. Кваша, А. П. Дорогой // *Артеріальна гіпертензія*. – 2010. – № 6 (14). – С. 51–67.

43. Парфенова Н. С. Метаболический синдром. Обзор / Н. С. Парфенова // *Рос. кардиол. журн*. – 1998. – № 2. – С. 42–48.

44. Свіщенко Є. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / Є. П. Свіщенко // *Український кардіологічний журнал*. – 2010. – Додаток 1. – С. 13–15.

45. Сіренко Ю. М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях / Ю. М. Сіренко, Б. М. Маньковський. – Київ : Четверта хвиля, 2004. – 174 с.
46. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах / С. А. Бойцов, А. М. Украинский, Р. Л. Кузнецов, Ю. М. Поздняков // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 19–24.
47. Стрюк Р. И. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система / Р. И. Стрюк, И. Г. Длусская. – Москва : Медицина, 2003. – С. 158.
48. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний/ М. Н. Мамедов, А. М. Ольферев, А. Н. Бритов, Р. Г. Оганов // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 44–47.
49. Функциональное состояние клеточных мембран у больных гипертонической болезнью с гипер- и нормоинсулинемией / Р. И. Стрюк, Ю. К. Токмачев, И. Г. Длусская, З. И. Левитская // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 34–37.
50. Чазова И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – Москва : Media Medica, 2004. – С. 23–24.
51. Шамхалова М. Ш. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензина II у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией/М. Ш. Шамхалова, Н. П. Трубицына, М. В. Шестакова // Тер. арх. – 2008. – № 1. – С. 49–52.
52. Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия/М. В. Шестакова // Руководство по артериальной гипертензии/ под редакцией академика Е. И. Чазова, профессора И. Е. Чазовой. – Москва : Медиа медика, 2005. – С. 415–433.
53. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein-1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes / D. Kraus, J. Jäger, B. Meier et al. // Horm. Metab. Res. – 2005. – Vol. 37. – P. 455–459.

54. Ansell B. I. The metabolic syndrome: an interplay of multiple subtle cardiovascular risk factors / B. I. Ansell // *J. Clin. Outcomes Manage.* – 2002. – Vol. 9. – P. 41–50.
55. Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion / C. Jung, A. T. Gonon, P. O. Sjoquist et al. // *Cardiovascular Research.* – 2010. – Vol. 85 (1). – P. 147–154.
56. Arginase inhibition restores arteriolar endothelial function in Dahl rats with salt-induced hypertension / F. K. Johnson, R. A. Johnson, K. J. Peyton, W. Durante // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiology.* – 2005. – Vol. 288. – P. 1057–1062.
57. Asmar R. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers cardiovascular risk in hypertensive populations / A. Rudnichi, J. Blacher, R. Asmar // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14 (2). – P. 91–97.
58. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study (UKPDS 35) / I. M. Stratton, A. I. Adler, A. W. Neil et al. // *BMJ.* – 2000. – № 321. – P. 405–412.
59. Bakris G. L. Optimal management of hypertension and obesity in the metabolic syndrome. Illinois: A monograph for continuing medical education credit / G. L. Bakris. – 2001. – P. 18–23.
60. Beevers D. G. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death / D. G. Beevers, G. Y. Lip, L. L. This // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 449–457.
61. Blockade of the RAS increases plasma adiponectin in subjects with metabolic syndrome and enhances differentiation and adiponectin expression of human preadipocytes / F. Tian, R. Luo, Z. Zhao et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2010. – № 118 (4). – P. 258–265.
62. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D. G. Harrison // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87 – P. 840–844.
63. Caro F. Jose. Insulin resistance in obese and nonobese man / F. Jose Caro // *The J. of Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 1991. – № 73. – P. 691–695.

64. Cooper R ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension / N. McFarlane Anderson, F. I. Bennett, K. Cooper et al. // *J. Hum. Hypertens.* – 1997. – Vol. 11. – P. 107–111.
65. Couef C. Age-related insulin resistance: A Review / C. Couef, J. Delarue, T. Constans // *Hormone Research.* – 1992. – № 38. – P. 46–50.
66. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems / F. Folli, M. J. A. Saad, L. Velloso et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 133–139.
67. De Simone G. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy / G. De Simone, S. Paganisi, F. Contaldo // *Hypertension.* – 2001. – № 38. – P. 13–18.
68. Di Bona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension / G. F. Di Bona // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2002. – № 11. – P. 197–200.
69. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators / A. D. Lise, E. J. Mayer-Davis, L. E. Chambless et al. // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – № 8. – P. 1169–1177.
70. Endothelium, aging, and hypertension / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni et al. // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 84–89.
71. Ferrannini E. Insulin resistance in essential hypertension / E. Ferrannini, Y. Buzzigal, R. Bonadonna // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – № 6. – P. 350–357.
72. Ferrannini E. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini, A. Natali, B. Capaldo // *Hypertension.* – 1997. – № 7. – P. 10–13.
73. Filipovsky J. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of population-based study / J. Filipovsky, M. Ticha, R. Cufkova // *Blood press.* – 2005. – Vol. 14, № 1. – P. 45–52.
74. Hansson L. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal

Treatment (HOT) randomized trial / L. Hansson, A. Lanchetti, S. Carruthers // *Lancet*. – 1998. – № 351. – P. 1755–1762.

75. Human endothelium: target for aldosterone / H. Oberleithner, T. Ludwig, C. Riethmuller et al. // *Hyper-tension*. – 2004. – № 43 (5). – P. 952–957.

76. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil, J. Shaw // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 311–321.

77. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation / E. Durand, A. Scoazec, A. Lafont et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2503–2506.

78. Intracardiac generation of angiotensin and its physiologic role / K. Lindpaintner, M. Jin, M. J. Wilhelm et al. // *Circulation*. – 1988. – Vol. 77 (suppl. 1). – P. 18–23.

79. Kaplan N. M. The deadly quartet: Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N. M. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – № 149. – P. 1514–1520.

80. Krentz A. Insulin resistance / A. Krentz // *Brit. Med. J.* – 1996. – № 313. – P. 1385–1389.

81. Lam K. Y. Regulation and expression of rennin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumors / K. Y. Lam, P. S. Leung // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 146. – P. 567–572.

82. Lau T. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets / T. Lau, P. O. Carlsson, P. S. Leung // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47. – P. 240–248.

83. Lebovitz H. E. Insulin resistance: definition and consequences / H. E. Lebovitz // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2001. – № 109. – P. 135–148.

84. Leung P. S. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas / P. S. Leung // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 580. – P. 31–37.

85. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction / G. Mancia // *Acta Diabetol.* – 2005. – Vol. 42. – S. 17–25.
86. Mather K. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology / K. Mather, T. J. Anderson, S. Verma // *J. Vasc. Res.* – 2001. – Vol. 38. – P. 415–422.
87. McCary M. Elevated sympathetic activity may promote insulin resistance syndrome by activating alpha1-adrenergic receptors on adipocytes / M. McCary // *Med. Hypothes.* – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 830–838.
88. Miura S. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging / S. Miura, A. Mori-Abe, T. Takanashi // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2005. – Vol. 60, № 3. – P 162–166.
89. Modan M. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance / M. Modan, H. Halkin, S. Almog // *J. Clin. Invest.* – 1985. – № 75. – P. 809–817.
90. Nguyen G. Pivotal role of the renin/protein receptor in angiotensin II production and cellular responses to rennin / G. Nguyen, F. Delarue // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109, № 11. – P. 1417–1427.
91. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation / S. Arima, K. Kohagura, Hl. Xu et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – № 14 (9). – P. 2245–2253.
92. Park J. B. Small artery remodeling in the most prevalent (earliest ?) form of target organ damage in mild essential hypertension / E. L. Schiffrin, J. B. Park // *J. Hypertens.* – 2001. – № 19. – P. 921–30.
93. Pontiroli A. Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptifiling to the type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in different population / A. Pontiroli // *Acta. Diabetol.* – 1996. – № 33. – P. 193–197.
94. Profibrinolytic, antithrombotic, and anti-inflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization

Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial / B. E. Sobel, R. M. Hardison, S. Genuth et al. // *Circulation*. – 2011. – № 124 (6). – P. 695–703.

95. Reaven G. M. Insulin resistance / compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease / G. M. Reaven // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 2399–2403.

96. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // *Diabet.* – 1988. – P. 1595–1607.

97. Role of Aldosterone and angiotensin II in Insulin Resistance: An Update / G. Lastra-Lastra, J. R. Sowers, C. Restrepo-Erazo et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 1–6.

98. Role of mineralocorticoids in renal injury in stroke-prone hypertensive rats / R. Rocha, P. Chander, A. Zuckerman et al. // *Hypertension*. – 1998. – № 32. – P. 598.

99. Sharma À. Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes / À. Sharma, P. N. Bernatchez, J. B. Haan // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – ID 750126.12.

100. Shestakova M. V. Disfunktsiya endoteliya prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma / M. V. Shestakova // *Rus. med. Zhurn.* – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 88–90.

101. Shiigai T. Late escape from the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in nondiabetic renal disease / T. Shiigai, M. Shichiri // *Am. J. Kidney Di.* – 2001. – Vol. 37. – P. 477–483.

102. Simon A. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness / A. Simon, A. Castro, J. C. Kaski // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 2117.

103. Smith D. O. Insulin resistance syndrome , prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus / D. O. Smith, D. LeRoith // *Clin. Cornerstone*. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 7–16.

104. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome / E. Standi // *European Heart Journal*. – 2005. – № 7. – P. 10–13.

105. Sutton-Tyrrel K. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults / A. Newman, E. M. Simonsick, K. Sutton-Tyrrel // *Hypertension*. – 2001. – № 38. – P. 429.

106. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review / M. Singh, J. R. Bangit, K. J. Reddy et al. // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 633–647.

107. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary // *Eur. Heart. J.* – 2007. – № 28. – P. 88–136.

108. Tyurenkov I. N. Metodicheskiy podkhod k otsenke endotelial'noy disfunktsii v eksperimente / I. N. Tyurenkov, A. V. Voronkov // *Eksperim. i klin. farmakologiya*. – 2008. – Vol. 71, № 1. – P. 49–51.

109. UK Prospective Study (UKPDS) group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macro and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39) // *Br. Med. J.* – 1998. – № 317. – P. 713–720.

110. Verma S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist / S. Verma, T. J. Anderson // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 546–549.