

# УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване  
видання терапевтів і сімейних лікарів**

- Коморбідні стани внутрішніх захворювань
- Профілактика хронічних неінфекційних захворювань
- Алергологія
- Гастроентерологія
- Ендокринологія
- Імунологія
- Кардіологія
- Неврологія
- Психосоматика
- Пульмонологія
- Раціональне харчування
- Ревматологія

Метаболічні порушення  
при артеріальній гіпертензії

Серцеві аритмії  
при цукровому діабеті

Мікробіом порожнини рота  
при неалкогольній жировій  
хворобі печінки

UKRAINIAN  
THERAPEUTICAL  
JOURNAL  
FOUNDED IN 1998



**ВІТАПОЛ**  
видавнича група

[www.utj.com.ua](http://www.utj.com.ua)  
[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

---

# УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване  
видання терапевтів і сімейних лікарів**

Журнал включено до Переліку наукових фахових  
видань України з медичних наук. Категорія «Б»  
Додаток 5 до наказу Міністерства освіти і науки України  
№ 1188 від 24.09.2020 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах  
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,  
Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing  
Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних  
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського:  
«Україніка наукова», «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

# УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

**Головний редактор Г. Д. Фадєєнко**

## Редакційна колегія

Абрагамович О. О. (Львів)  
Бабак О. Я. (Харків) (науковий редактор)  
Біловол О. М. (Харків)  
Гаргін В. В. (Харків)  
Гріднев О. Є. (Харків)  
Дикун І. (Дикун І.) (Ессен, Німеччина)  
Железнякова Н. М. (Харків)  
Ісаєва Г. С. (Харків)  
Іщейкін К. Є. (Полтава)  
Коваль С. М. (Харків)

Колеснікова О. В. (Харків)  
(заступник головного редактора)  
Копиця М. П. (Харків)  
Коркушко О. В. (Київ)  
Наркевич К. (Narkiewicz K.) (Гданьск, Польща)  
Несен А. О. (Харків)  
Петюніна О. В. (Харків)  
Рудик Ю. С. (Харків)  
Серік С. А. (Харків)  
Чернишов В. А. (Харків)

---

## Засновники

Державна установа  
«Національний інститут терапії  
імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

## Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України

Протокол № 8 від 10.11.2022 р.

## Видавець

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

## Комп'ютерна верстка

В. С. Мамчич

## Періодичність

4 рази на рік

## Друк

ФОП Гордукова І. Є.  
м. Кам'янець-Подільський,  
вул. Привокзальна, 20  
(код ЄДРПОУ 2228230489)

Підписано до друку 20.11.2022 р.

Ум. друк. арк. 9,3

Формат 60 × 84/8

Папір офсет., безкислотний ∞

Друк офсет. Замовлення № 3-22Т

Тираж 500 прим.

## Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,  
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

## Телефон

(44) 298-00-60, (44) 298-00-61

**E-mail:** vitapol3@gmail.com

---

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», 2022

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2022

**www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua**

---

# ЗМІСТ

---

---

# CONTENTS

---

## ЮВІЛЕЇ

- 5 До 85-річчя  
Володимира Івановича Волкова

## ANNIVERSARIES

To 85th birthday of  
Volodymyr Ivanovych Volkov

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 6 Асоціація антропометричного та оксидантного статусу з темпом старіння у хворих на артеріальну гіпертензію  
**О. В. Колеснікова, О. Є. Запрвальна, А. О. Радченко**
- 15 Клініко-інструментальні параметри, рівень NT-proBNP та показники якості життя у пацієнтів із серцевою недостатністю та помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2 типу  
**Ю. С. Рудик, Д. П. Бабічев, О. О. Меденцева, Ю. Ч. Гасанов, Т. О. Ченчик**

## ORIGINAL RESEARCH

Association of anthropometric and oxidative status with aging rates in patients with arterial hypertension  
**O. V. Kolesnikova, O. E. Zaprovalna, A. O. Radchenko**

Clinical-instrumental parameters, NT-proBNP level and indicators of quality of life in patients with heart failure and moderately reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes mellitus  
**I. S. Rudyk, D. P. Babichev, O. O. Medentseva, I. C. Gasanov, T. O. Chenchyk**

- 22 Можливості досягнення цільових рівнів артеріального тиску і атерогенних ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння на амбулаторно-поліклінічному етапі (результати 12-тижневого спостереження)  
**С. М. Коваль, І. О. Снігурська, О. В. Мисниченко, М. Ю. Пенькова**

Possibilities of achieving target levels of arterial pressure and atherogenic lipids in patients with arterial hypertension with obesity at the outpatient stage (results of a 12-week follow-up)  
**S. M. Koval, I. O. Snihurska, O. V. Mysnychenko, M. Y. Penkova**

- 31 Мієлопероксидаза та глобальний повздожний стрейн у прогнозуванні клінічних подій після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST [англійською]  
**О. В. Петюніна, М. П. Копиця, А. В. Кобець, А. Е. Березін**

Myeloperoxidase and global longitudinal strain in prognostication of clinical events after ST segment elevation myocardial infarction [in English]  
**O. V. Petyunina, M. P. Kopytsya, A. V. Kobets, A. E. Berezin**

- 42 Неалкогольна жирова хвороба печінки як ендогенний чинник дисбіозу в структурі мікробіому порожнини рота  
**Д. В. Смелянов, Н. І. Черелюк**
- 48 Асоціація I/D поліморфізму гена ACE з метаболічними чинниками серцево-судинного ризику і структурно-функціональним станом лівих відділів серця у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою  
**В. А. Чернишов, А. О. Несен, В. Л. Шкапо, К. О. Савічева, П. С. Семенових**
- Nonalcoholic fatty liver disease as an endogenous factor of dysbiosis in the structure of oral microbiome  
**D. V. Emelyanov, N. I. Chereyuk**
- The association of I/D polymorphism of ACE gene with metabolic factors of cardiovascular risk, structural and functional state of left cardiac chambers in patients with diabetic nephropathy and essential hypertension  
**V. A. Chernyshov, A. O. Nesen, V. L. Shkapo, K. O. Savicheva, P. S. Semenovych**

## ОГЛЯДИ

- 61 Чинники ризику розвитку метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію  
**Л. В. Журавльова, О. В. Пивоваров**

- 69 Гіпоглікемія і серцеві аритмії при цукровому діабеті  
**С. А. Серік, В. І. Строна**

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 80 Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

## REVIEWS

- The risk factors for the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension  
**L. V. Zhuravlyova, O. V. Pyvovarov**

- Hypoglycemia and cardiac arrhythmias in diabetes mellitus  
**S. A. Serik, V. I. Strona**

## FOR AUTHORS

- Terms of publication in the «Ukrainian Therapeutic Journal»

# До 85-річчя Володимира Івановича Волкова



3 жовтня 2022 р. виповнилося 85 років відомому вченому, клініцисту, кардіологу, заслуженому діячеві науки і техніки України, доктору медичних наук, професорові Володимирі Івановичу Волкову.

Свою трудову діяльність Володимир Іванович розпочав у 1962 р. на посаді лікаря-терапевта районної лікарні сел. Короча (Белгородська область), куди був направлений після закінчення Ленінградського медичного педіатричного інституту. У 1966—1968 рр. навчався в клінічній ординатурі на кафедрі госпітальної терапії Харківського медичного університету. З 1968 р. працював асистентом цієї кафедри. Клінічний досвід збагатився за час роботи в Нігерії в 1977—1980 рр. Із 1981 р. протягом багатьох років очолював відділ атеросклерозу та його ускладнень (нині — відділ ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень) філії Інституту кардіології імені академіка М. Д. Стражеска (нині — ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»). Цей вибір не був випадковим. Монографія «Ишемическая болезнь сердца у молодых» (автори Л. Т. Мала і В. І. Волков) отримала високу оцінку всесвітньо відомого засновника терапевтичної школи Є. М. Тареева: «Досягти такого володіння предметом і досконалості викладу, простоти, дохідливості, коротких формулювань при повній переконливості, яких вдалося Вашому таланту, думаю, нікому із сучасних наших кардіологів неможливо».

Сфера наукових інтересів Володимира Івановича була пов'язана з вивченням механізмів розвитку атеросклерозу та його ускладнень, серцевої недостатності, підвищенням ефективності

лікування хворих на ішемічну хворобу серця. Він є автором і співавтором понад 350 наукових праць, зокрема 4 монографій та 18 методичних рекомендацій. Пріоритетність наукових досліджень підтверджена понад 40 авторськими свідоцтвами і патентами. Результати наукових досліджень оприлюднено на європейських та всеукраїнських кардіологічних форумах, з'їздах і конгресах, проведених у країнах СНД.

Під керівництвом професора Волкова захищено 6 докторських та 28 кандидатських дисертацій. Його учні працюють не лише в Україні, а й в країнах ближнього та далекого зарубіжжя.

В. І. Волков нагороджений почесними грамотами НАН і НАМН України, медаллю імені академіка М. Д. Стражеска, преміями АМН України, премією імені М. Д. Стражеска, премією імені П. І. Шатілова, почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я, преміями Харківського науково-медичного товариства тощо.

Володимир Іванович не лише талановитий вчений, а й відомий клініцист, наукові досягнення якого дали змогу зберегти життя та працездатність тисячам хворих, а роботи високо оцінено в професійному середовищі. Уся трудова діяльність професора Волкова спрямована на всебічну медичну допомогу пацієнтові. Він педагог з великої літери і громадський діяч, який вніс суттєвий вклад у розвиток української медичної науки та охорони здоров'я.

Завдяки коректності, витримці, доброзичливості, вимогливості до себе і колег, високій професійній майстерності та організаторським здібностям Володимир Іванович користується заслуженим авторитетом серед кардіологічної спільноти України.

Б. Шоу написав: «Життя для мене не свічка, що тане. Це щось на кшталт чудового смолоскипа, який потрапив мені в руки на мить, і я хочу змусити його горіти якомога яскравіше, перш ніж передати прийдешнім поколінням». Саме такий життєвий принцип протягом наукової та педагогічної кар'єри сповідує професор Волков.

*Колектив ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», редакційна колегія журналу «Український терапевтичний журнал», учні та колеги щиро вітають Володимира Івановича з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, наснаги, реалізації всіх планів і сподівань.*

# Асоціація антропометричного та оксидантного статусу з темпом старіння у хворих на артеріальну гіпертензію

**Мета** — визначити асоціації між антропометричними показниками, індикаторами старіння та маркерами оксидантного стресу як імовірної зв'язуючої ланки між антропометричним статусом і темпом старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 97 пацієнтів з АГ I–II стадії, серед яких переважали жінки (60,8%). Середній вік хворих — 49,5 [41,0; 56,4] року. Контрольну групу утворено із 20 здорових добровольців, порівнянних за віком і статтю. Пацієнтів з АГ розділили на підгрупи залежно від віку: група 1 < 45 років (n = 31), група 2 — 45–59 років (n = 55), група 3 ≥ 60 років (n = 11). У всіх пацієнтів визначали антропометричні показники, показники оксидантного стану (загальна антиоксидантна здатність, вміст загальних гідропероксидів (ЗГП), загальна антиоксидантна активність (ЗАА), співвідношення ЗГП/ЗАА). Як індикатори старіння використовували календарний вік, біологічний вік (БВ), ризик смерті, довжину теломер у крові та букальному епітелії, теломеразну активність, рівень глобального метилювання (ГМ) ДНК. Оцінку БВ та ризику смерті проводили методом М.Е. Levine et al. (2018).

**Результати.** Установлено, що більша вікова категорія в основній групі характеризувалася статистично значущо вищим БВ (p = 0,0001) та ризиком смерті (p = 0,0001). У пацієнтів молодого та середнього віку зміни індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), співвідношення обводу талії та обводу стегон (ОТ/ОС) і вміст вісцерального жиру (ВЖ) асоціюються зі змінами БВ, ризику смерті та рівня ГМ ДНК. Порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла особи з надмірною масою тіла мали більший вміст ЗГП (p = 0,019) та вищу загальну антиоксидантну здатність (p = 0,001), пацієнти з ожирінням — більші вміст ЗГП (p = 0,004), БВ (p = 0,018), вищий ризик смерті (p = 0,009) та рівень ГМ ДНК (p = 0,005). Пацієнти з високою центральною акумуляцією жиру (за ОТ) та високим значенням ОТ/ОС порівняно з особами з нормальними значеннями цих показників мали більший БВ (p = 0,044 та p = 0,040) і вищий ризик смерті (p = 0,035 та p = 0,050), а пацієнти з великою величиною ОТ/ОС — додатково статистично значущо вищий рівень ГМ ДНК (p = 0,042). Порівняно з пацієнтами з нормальним вмістом ВЖ особи з високим та дуже високим рівнем ВЖ мали статистично значущо вищі показники ЗАА (p = 0,018 та p = 0,026) і ЗГП (p = 0,015 та p = 0,042), пацієнти з дуже високим рівнем ВЖ порівняно з особами з високим та нормальним вмістом ВЖ — статистично значущо вищі БВ (p = 0,004 та p = 0,018) і ризик смерті (p = 0,004 та p = 0,016).

**Висновки.** У пацієнтів з АГ молодого та середнього віку зміни антропометричних показників асоціюються зі змінами індикаторів старіння. Біологічний вік та ризик смерті, розраховані за методом М.Е. Levine et al. (2018), є ефективними індикаторами темпу старіння і залежать від виразності антропометричних порушень. Збільшення ІМТ та величини ОТ/ОС у пацієнтів з АГ супроводжується статистично значущим збільшенням рівня ГМ ДНК. Зростання активності окисних процесів на тлі виснаження систем антиоксидантного захисту є одним з механізмів, що зумовлює прискорення темпу старіння у пацієнтів з АГ унаслідок ожиріння, визначеного за величиною ІМТ та вмістом ВЖ.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, антропометричні показники, оксидантний стрес, ожиріння, старіння.



**О. В. Колеснікова,  
О. Є. Запрвальська,  
А. О. Радченко**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Колеснікова Олена Вадимівна**

д. мед. н., проф.,  
заст. директора з наукової роботи,  
зав. відділу вивчення процесів  
старіння і профілактики  
метаболічно-асоційованих  
захворювань

E-mail: [kolesnikova1973@gmail.com](mailto:kolesnikova1973@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції  
4 листопада 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Поширеність надмірної маси тіла, ожиріння та абдомінального ожиріння помітно зросла серед дорослих у всьому світі протягом останніх двох десятиліть. Так, у Китаї з 1993 до 2015 р. серед дорослого населення поширеність надмірної маси тіла зросла на 14,7%, ожиріння — на 11,5%, абдомінального ожиріння — на 26,7% ( $p < 0,001$ ). У США за період з 2015 до 2016 р. поширеність ожиріння становила 38,0 та 41,5% серед чоловіків і жінок відповідно, надмірної маси тіла — 74,7 та 68,9%, тяжкого ожиріння — 5,5–5,6% у чоловіків та 9,7–9,5% у жінок [12, 19]. Очікується, що до 2030 р. поширеність центрального ожиріння досягне 55,6% у чоловіків, 80,0% у жінок, 47,6% у дівчаток і 38,9% у хлопчиків [19]. Довгостроковий прогноз для 18 країн Європи та США, отриманий на підставі даних національної оцінки поширеності ожиріння за віком (20–84 роки) та статтю (1975–2016) і згідно з результатами дослідження NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), полягає у тому, що ожиріння досягне максимального рівня у період між 2030 і 2052 рр. для чоловіків і між 2026 і 2054 р. для жінок [7].

З огляду на високу поширеність ожиріння у світі, яка у подальшому може збільшитися, слід урахувати всі несприятливі наслідки цієї патології на якість та тривалість життя людей. Є багато даних, що пов'язують розвиток та прогресування ожиріння з ризиком прискореного темпу старіння. Вважається, що ожиріння призводить до збільшення частоти та виразності порушень, захворювань і коморбідних станів, особливо кардіометаболічних, які асоціюються з віком [11, 18]. У дослідженні S. Fu та співавт. (2021) показано, що довголіття має зворотний зв'язок з абдомінальним ожирінням [4].

Точні механізми зв'язку між ожирінням і темпом старіння не відомі, але порушення окисно-відновного балансу можуть бути одним з таких механізмів, адже окисланий стрес є ключовою ланкою у розвитку як патологій, асоційованих з віком, так і перебігу багатьох процесів старіння [5, 16]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), що є одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань у світі, вивчення асоціацій між ожирінням і швидкістю старіння та подальша їхня корекція має важливе значення, адже такі пацієнти вже мають вищий кардіоваскулярний ризик порівняно із загальною популяцією і, як наслідок, — вищий ризик прискореного темпу старіння [14, 17].

Індекс маси тіла (ІМТ) є основним критерієм, який використовують як лікарі, так і науковці у дослідженнях для оцінки ожиріння, але не єдиним і не завжди ефективним, як у випадку

«парадоксу ожиріння» [1]. Інші антропометричні параметри, такі як обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), їхнє відношення (ОТ/ОС), відсоток загального (ЗЖ) та вісцерального (ВЖ) жиру, відсоток скелетних м'язів (СМ) в організмі можуть надати додаткову інформацію для вчасної ефективної профілактики прискореного темпу старіння [6]. Однак наявних даних дуже мало, досі невідомо, які маркери старіння є найчутливішими до змін антропометричних параметрів, а які, попри їхню прогностичну цінність для темпу старіння, не залежать від антропометричного профілю людини.

**Мета роботи** — визначити асоціації між антропометричними показниками, індикаторами старіння та маркерами окислального стресу як імовірної зв'язуючої ланки між антропометричним статусом і темпом старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

### Матеріали та методи

Обстежено 97 пацієнтів з АГ I–II стадії, серед яких переважали жінки (60,8%). Середній вік хворих — 49,5 [41,0; 56,4] року. Контрольну групу утворено із 20 здорових добровольців, порівнянних за віком і статтю.

Пацієнти проходили амбулаторне або стаціонарне лікування в Національному інституті терапії імені Л. Т. Малої НАМН України в період з 2019 до 2021 р. Пацієнтів з АГ розподілили на підгрупи залежно від віку: група 1 < 45 років ( $n = 31$ ), група 2 — 45–59 років ( $n = 55$ ), група 3  $\geq 60$  років ( $n = 11$ ).

У всіх пацієнтів визначали антропометричні показники (зріст, ОТ, ОС, ОТ/ОС, маса тіла, ІМТ, відсотковий вміст ЗЖ, ВЖ і СМ) за допомогою монітору складу тіла Omron BF511 (Японія).

Оцінку окислального стану проводили за допомогою таких показників, як загальна антиоксидантна здатність (ЗАЗ) у сироватці крові, вміст загальних гідропероксидів (ЗГП), загальна антиоксидантна активність (ЗАА) та величина прооксидантно-антиоксидантного балансу сироватки крові (ЗГП/ЗАА). Визначали ЗАЗ у сироватці крові колориметричним методом за допомогою набору реактивів «Total Antioxidant Capacity (T-AOC) Assay Kit (FRAP method)» (Elabscience, КНР), вміст ЗГП — колориметричним методом у реакції з пероксидазою хрому з використанням як хромогенного субстрату 3,3',5,5'-тетраметилбензидину дигідрохлориду (ТМБ), ЗАА — колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію з використанням ТМБ як хромогенного субстрату. Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США).



Як індикатори старіння використовували такі показники, як календарний вік (надалі — вік), біологічний вік (БВ), ризик смерті, довжина теломер (ДТ) у крові та букальному епітелії, теломеразна активність (ТА), рівень глобального метилювання (ГМ) ДНК.

Оцінку БВ та ризику смерті проводили методом розрахунку DNAm PhenoAge (M. E. Levine et al., 2018) [10].

Як зразки для визначення ДТ у крові використовували аліквоти цільної крові (300 мкл) з літрової вени. Для забору зразків букального епітелію — одноразові аплікатори. Перед проведенням ампліфікації в зразках вимірювали концентрацію ДНК флуориметричним методом на флуориметрі «Qubit 3.0» («Life Technologies», США) з використанням набору реактивів «Qubit dsDNA HS Assay Kits» («Life Technologies», США). Довжину теломер визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Ампліфікацію проводили з використанням SsoAdvanced Universal SYBR Green Supermix (BioRad Laboratories, США) та системи праймерів (Thermo Fisher Scientific):

Tel-G AСACTAAGGTTTGGGTTT-  
GGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT  
Tel C TGTTAGGTATCCSTATCCS-  
TATCCSTATCCSTATCCСТААСА

Як референтний однокопійний ген використовували ген альбуміну, послідовність праймерів (Thermo Fisher Scientific) така:

**ALBU** CGGCGGCGGGCGGGCGGGCT-  
GGGCGGAAATGCTGCACAGAATCCTTG;  
**ALBD** GCCCGGCCCGCCGCGCCCGT-  
CCCGCCGAAAAGCATGGTTCGCCTGTT.

Для визначення активності теломеразиди виділяли мононуклеари методом градієнтного центрифугування. Активність теломеразиди визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу за допомогою «TRAPeze Kit RT Telomerase Detection Kit» (Millipore, США).

Визначення рівня ГМ ДНК за відсотковим вмістом 5-метилцитозину (5-МЦ) у ДНК мононуклеарів крові проводили імуоферментним методом з використанням набору реагентів «5-mc DNA Elisa Kit» («Zymo Research Corp.», США).

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних IBM SPSS Statistics 19. Дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу між 25-м та 75-м процентилями (Me [Q1; Q3]). Для оцінки міжгрупових кількісних відмінностей застосовували U-критерій Манна — Уїтні. Для виявлення кореляції між параметрами проводили кореляційний аналіз за Спірменом. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Установлено, що пацієнти основної групи на відміну від контрольної групи мали статистично значущо вищі показники маси тіла, ІМТ, систолічного та діастолічного артеріального тиску, що супроводжувалося більшим біологічним віком, вищим ризиком смерті та коротшими теломерами, що є індикатором прискореного темпу старіння в цій групі (табл. 1).

Пацієнти основної групи не мали істотної різниці за антропометричними показниками залежно від вікової категорії, але мали статистично значущо різний БВ і ризик смерті, що частково пояснюється збільшенням календарного віку у підгрупах (табл. 2).

Попри відсутність статистично значущої різниці за результатами антропометричних вимірювань між групами, кореляційний аналіз між антропометричними параметрами та індикаторами старіння в основній групі загалом та у підгрупах за віком виявив зв'язок між цими показниками, що свідчить про ймовірний внесок антропометричних змін у темп старіння пацієнтів (табл. 3). Зв'язок середньої сили в загальній групі зафіксовано лише між ОТ і ТА, що не відзначено у підгрупах. Цікаво, що у пацієнтів молодого віку погіршення багатьох антропометричних показників, а саме ІМТ, ОТ, ОТ/ОС, ВЖ, асоціювалося зі збільшенням БВ і ризику смерті. Серед пацієнтів середнього віку маркери старіння були пов'язані лише зі зміною рівня ВЖ та співвідношення ОТ/ОС, що може свідчити про збільшення кількості інших

**Таблиця 1.** Загальна характеристика пацієнтів основної та контрольної групи

Показник	Основна група (n = 97)	Контрольна група (n = 20)
Вік, роки	49,5 [41,0; 56,4]	45,0 [32,1; 54,0]
Маса тіла, кг	80,0 [73,1; 91,0]	70,0 [59,6; 73,2]*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,1 [25,5; 30,5]	25,2 [21,5; 28,3]*
Систолічний АТ, мм рт. ст.	125 [118; 140]	119 [113; 125]*
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	80 [75; 90]	75 [69; 80]*
БВ, роки	44,7 [36,5; 51,3]	35,8 [29,4; 45,5]*
Ризик смерті, %	2,9 [1,4; 5,4]	1,3 [0,8; 3,2]*
ДТ		
У крові	0,96 [0,83; 1,20]	0,71 [0,48; 0,86]*
У букальному епітелії	0,87 [0,72; 1,06]	0,93 [0,87; 1,20]
ТА, ум. од.	0,36 [0,26; 0,77]	0,86 [0,50; 1,23]
ГМ, %	4,28 [2,27; 5,40]	2,81 [1,30; 4,85]

Примітка. \* Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Антропометричні показники та маркери старіння у пацієнтів основної групи залежно від вікової категорії

Показник	< 45 років (n = 31)	45—59 роки (n = 55)	≥ 60 років (n = 11)
Антропометричні параметри			
Маса тіла, кг	83,6 [76,0; 91,1]	79,3 [72,0; 91,0]	82,0 [72,6; 93,0]
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 [24,1; 29,8]	28,7 [25,3; 30,6]	29,1 [26,5; 31,7]
ОТ, см	93,0 [79,0; 99,0]	93,0 [81,0; 101,5]	94,5 [90,0; 103,0]
ОС, см	103,0 [97,0; 108,5]	103,0 [98,0; 109,5]	105,5 [101,0; 110,0]
ОТ/ОС	0,88 [0,84; 0,93]	0,89 [0,82; 0,95]	0,89 [0,85; 0,97]
ЗЖ, %	31,3 [22,7; 38,1]	32,3 [27,8; 36,9]	29,1 [18,6; 39,9]
СМ, %	27,3 [25,8; 32,1]	28,1 [25,8; 31,1]	31,0 [23,3; 36,7]
ВЖ	8 [7; 10]	9 [7; 10]	7 [6; 8]
Індикатори старіння			
Вік, роки	39,9 [33,0; 41,0]	52,0 [49,0; 56,0]*	64,7 [61,2; 66,5]**
БВ, роки	35,8 [27,9; 37,2]	46,9 [42,9; 51,0]*	57,0 [53,4; 60,4]**
Ризик смерті, %	1,3 [0,7; 1,5]	3,6 [2,4; 5,3]*	8,5 [6,3; 11,2]**
ДТ			
У крові	0,98 [0,78; 1,28]	0,95 [0,85; 1,17]	0,96 [0,82; 1,18]
У букальному епітелії	0,81 [0,69; 1,19]	0,94 [0,72; 1,03]	0,93 [0,71; 1,07]
ТА, ум. од.	0,48 [0,24; 0,62]	0,31 [0,25; 0,86]	0,30 [0,27; 0,75]
ГМ, %	4,08 [2,12; 5,12]	4,08 [2,27; 5,64]	4,56 [1,27; 5,73]

Примітка. \* Різниця щодо показників групи пацієнтів < 45 років статистично значуща (p < 0,05).

\*\* Різниця щодо показників групи пацієнтів 45—59 років статистично значуща (p < 0,05).

(неантропометричних) чинників ризику прискореного темпу старіння в цій віковій категорії.

Для пацієнтів основної групи був характерний переважно сидячий спосіб життя або низька фізична активність, тому ІМТ надавав необхідну інформацію щодо наявності надлишкової жирової тканини, а не надмірної м'язової маси, що також підтверджується даними щодо ВЖ та СМ у підгрупах за віком. З іншого боку, ОТ і співвідношення відкладень жирової тканини на талії та стегнах можуть надати додаткову інформацію щодо типу ожиріння, тоді як підвищення ВЖ свідчить про наявність надмірного рівня саме вісцеральної жирової тканини, що часто може не бути помітним за ОТ. Усі ці антропометричні показники є важливими для прогнозування ризику кардіометаболічних ускладнень або коморбідних захворювань і, як наслідок, прискореного темпу старіння. Тому пацієнтів основної групи розподілили відповідно до виразності антропометричних порушень з урахуванням статі за величиною ІМТ, ОТ, ОТ/ОС відповідно до рекомендацій ВООЗ (Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation) та категорії ВЖ згідно з технологією Omron Body Composition Monitor. З огляду на те, що зсув окисно-відновної рівноваги може бути ключовою ланкою, що поєднує порушення антропометричного статусу та

прискорений темп старіння, проаналізували зміни маркерів старіння разом з маркерами оксидантного стресу у пацієнтів залежно від виразності антропометричних порушень.

Більшість пацієнтів основної групи страждали від надмірної маси тіла чи ожиріння, часто мали абдомінальне/вісцеральне ожиріння (за величиною ОТ та ВЖ), а також підвищений ризик розвитку кардіометаболічних захворювань згідно з даними ВООЗ (перевищення норми величини відношення ОТ/ОС) (рисунок).

Пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням мали вищі рівні ЗГП порівняно з особами з нормальною масою тіла, що свідчить про активацію процесів оксидантного стресу у цих пацієнтів (табл. 4). Однак лише пацієнти з надмірною масою тіла, а не з ожирінням, мали статистично значуще вище ЗАЗ, що може бути виявом активації компенсаторного механізму захисту від окисних пошкоджень. Статистично значуще гірший темп старіння виявлено лише у пацієнтів з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла, що виявлялося більшим БВ, вищим ризиком смерті та більшим рівнем ГМ ДНК. Можна припустити, що у пацієнтів з ожирінням окисно-відновна рівновага зсувається у бік окисних процесів за рахунок збільшення окисних реакцій з одного боку та виснаження антиоксидантних систем

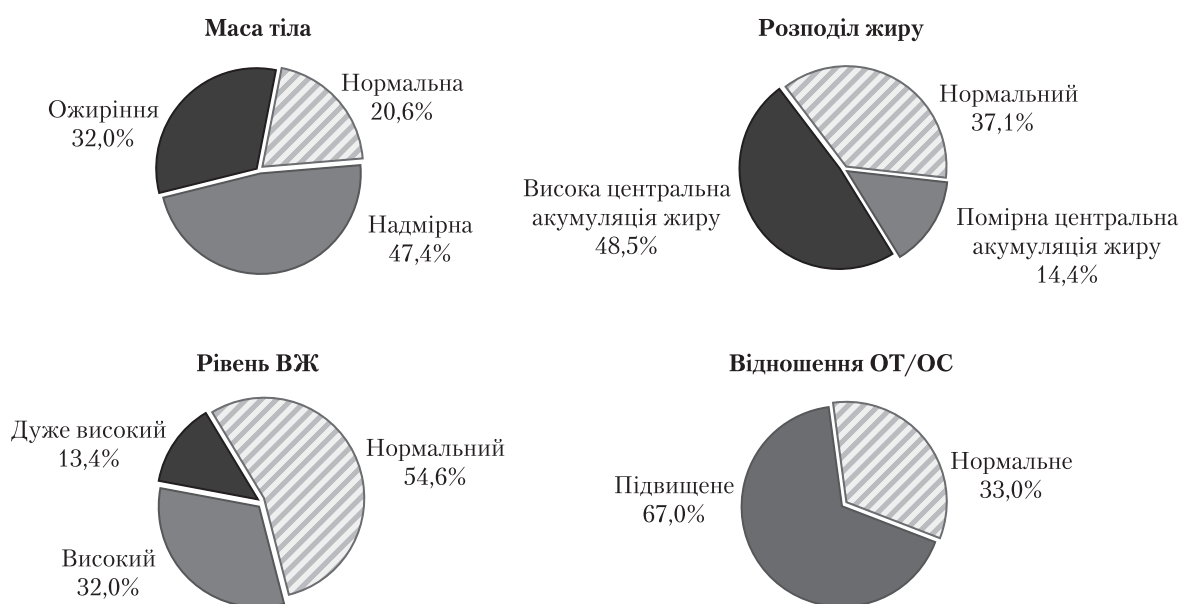
**Таблиця 3.** Асоціації між антропометричними показниками та індикаторами старіння у пацієнтів основної групи

Показники		r	p
<b>Усі пацієнти (n = 97)</b>			
ІМТ	БВ	0,261	0,010
	Ризик смерті	0,274	0,007
ОТ	БВ	0,267	0,008
	Ризик смерті	0,267	0,007
	ТА	-0,485	0,041
	ГМ	0,342	0,031
<b>&lt; 45 років (n = 31)</b>			
ІМТ	БВ	0,449	0,011
	Ризик смерті	0,460	0,009
	Вік	0,426	0,017
ВЖ	БВ	0,368	0,041
	Ризик смерті	0,360	0,047
ОТ	БВ	0,477	0,007
	Ризик смерті	0,497	0,004
	Вік	0,400	0,026
ОТ/ОС	БВ	0,610	0,0001
	Ризик смерті	0,617	0,0001
<b>45—59 років (n = 55)</b>			
ВЖ	Вік	0,292	0,032
	ДТ у букальному епітелії	0,647	0,043
ОТ/ОС	ГМ	0,553	0,005
<b>≥ 60 років (n = 11)</b>			
ОС	ГМ	0,900	0,037

захисту — з іншого, що спричиняє прискорення темпу старіння цієї групи пацієнтів.

Відзначено, що БВ та ризик смерті були статистично значущо гіршими у пацієнтів з високою центральною акумуляцією жиру порівняно з особами з нормальним розподілом жиру, тоді як різниця порівняно з пацієнтами з помірною центральною акумуляцією жиру не досягала рівня статистичної значущості (табл. 5). Статистично значущих відмінностей за маркерами оксидантного стресу між досліджуваними підгрупами не виявлено, що може свідчити про те, що окисно-відновні процеси не є ключовою ланкою між розвитком абдомінального ожиріння та прискоренням темпу старіння.

За рівнем ВЖ пацієнтів основної групи розподілили на підгрупи: з нормальним рівнем (1—9), високим рівнем (10—14) і дуже високим рівнем (15—30) (табл. 6). Пацієнти з дуже високим рівнем ВЖ мали значно більший БВ та ризик смерті порівняно з особами з нормальним рівнем ВЖ, але суттєве підвищення ВЖ на відміну від ОТ супроводжувалося виразнішим збільшенням БВ і ризику смерті навіть порівняно з групою пацієнтів з високим рівнем ВЖ, що свідчить про більший вплив вісцерального ожиріння на темп старіння. Водночас у пацієнтів з високим та дуже високим рівнем ВЖ зафіксували статистично значущо вищі рівні ЗАА та ЗГП порівняно з особами з нормальним рівнем ВЖ. Це свідчать про посилення окисних реакцій на тлі підвищеної активації антиоксидантного захисту при збільшенні ВЖ, що може бути пов'язано з подальшим прискоренням темпу старіння.



**Рисунк.** Розподіл пацієнтів основної групи залежно від маси тіла, розподілу жиру, рівня вісцерального ожиріння, відношення обводу талії до обводу стегон

**Таблиця 4.** Маркери оксидантного стресу та індикатори старіння у пацієнтів основної групи залежно від маси тіла

Показник	Нормальна маса тіла (n = 20)	Надмірна маса тіла (n = 46)	Ожиріння (n = 31)
Маркери оксидантного стресу			
ЗАЗ, ммоль/л	0,75 [0,34; 1,02]	1,15 [1,02; 1,37]*	1,18 [1,01; 1,39]
ЗАА, мкмоль тролокс-еквівалент	550,00 [392,61; 647,06]	582,74 [456,43; 649,3]	529,41 [443,66; 593,99]
ЗГП, мкмоль/л	93,10 [75,23; 111,98]	129,53 [101,56; 163,15]*	162 [97,80; 184,95]*
ЗАА/ЗГП	5,07 [3,45; 8,60]	4,72 [3,34; 5,51]	2,99 [2,43; 6,31]
Індикатори старіння			
Вік, роки	46,4 [40,2; 53,1]	50,2 [40,5; 58,0]	50,1 [45,5; 57,7]
БВ, роки	39,2 [32,3; 47,5]	43,9 [37,1; 51,6]	46,9 [41,4; 52,9]*
Ризик смерті, %	1,7 [1,0; 3,6]	2,7 [1,5; 5,4]	3,8 [2,1; 6,3]*
ДТ			
У крові	0,93 [0,76; 1,26]	0,96 [0,90; 1,28]	0,83 [0,6; 1,04]
У букальному епітелії	0,89 [0,64; 1,10]	0,89 [0,70; 1,06]	0,88 [0,71; 1,05]
ТА, ум. од.	0,37 [0,28; 0,93]	0,46 [0,26; 0,82]	0,27 [0,19; 0,44]
ГМ, %	2,33 [1,68; 4,07]	4,67 [2,27; 5,78]	4,68 [4,18; 6,16]*

Примітка. \* Різниця щодо показників групи пацієнтів з нормальною масою тіла статистично значуща (p < 0,05).

\* Різниця щодо показників групи пацієнтів з надмірною масою тіла статистично значуща (p < 0,05).

**Таблиця 5.** Маркери оксидантного стресу та індикатори старіння у пацієнтів основної групи залежно від розподілу жиру

Показник	Нормальний розподіл жиру (n = 36)	Помірна центральна акумуляція жиру (n = 14)	Висока центральна акумуляція жиру (n = 47)
Маркери оксидантного стресу			
ЗАЗ, ммоль/л	1,08 [0,87; 1,26]	1,22 [0,69; 1,33]	1,02 [0,97; 1,24]
ЗАА, мкмоль тролокс-еквівалент	598,46 [467,65; 654,25]	540,48 [354,09; 603,23]	533,89 [434,42; 618,99]
ЗГП, мкмоль/л	117,70 [92,60; 154,64]	111,84 [101,27; 158,97]	141,89 [96,93; 176,19]
ЗАА/ЗГП	4,90 [3,33; 6,29]	4,02 [3,04; 5,56]	4,32 [2,65; 5,70]
Індикатори старіння			
Вік, років	46,4 [40,2; 54,0]	48,5 [41,6; 54,9]	52,0 [42,5; 59,0]
БВ, років	40,4 [33,6; 48,5]	45,7 [36,3; 47,6]	46,4 [39,4; 54,7]*
Ризик смерті, %	2,0 [1,0; 4,0]	3,2 [1,4; 3,8]	3,5 [1,7; 7,1]*
ДТ			
У крові	1,00 [0,81; 1,31]	0,85 [0,54; 0,96]	0,95 [0,87; 1,03]
У букальному епітелії	0,86 [0,72; 1,33]	0,96 [0,54; 1,10]	0,82 [0,75; 1,05]
ТА, ум. од.	0,31 [0,20; 0,92]	0,42 [0,28; 0,66]	0,39 [0,28; 0,51]
ГМ, %	4,08 [2,16; 5,40]	4,12 [2,34; 5,87]	4,08 [2,12; 4,82]

Примітка. \* Різниця щодо показників групи пацієнтів з нормальним розподілом жиру статистично значуща (p < 0,05).

Підвищення величини відношення ОТ/ОС супроводжувалося статистично значущим збільшенням БВ, ризику смерті та рівня ГМ (табл. 7), але не виявлено зміни у маркерах оксидантного стресу.

Варте уваги, відсутність відмінності за рівнем ДТ і ТА у пацієнтів основної групи залежно від виразності антропометричних порушень. Можна припустити, що абсолютні показники

не завжди є ефективними для порівняння темпу старіння під впливом лікувально-профілактичних заходів, які ґрунтуються на змінах в антропометричному профілі. Результати системного аналізу S. Khosraviardakani та співавт. (2022) засвідчили, що пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням мали на 0,036 пари кілобаз коротшу ДТ порівняно з особами з нормальною

**Таблиця 6.** Маркери оксидантного стресу та індикатори старіння у пацієнтів основної групи залежно від рівня вісцерального жиру

Показник	Рівень вісцерального жиру		
	Нормальний (n = 53)	Високий (n = 31)	Дуже високий (n = 13)
Маркери оксидантного стресу			
ЗАЗ, ммоль/л	1,02 [0,97; 1,24]	1,12 [0,92; 1,26]	1,11 [0,98; 1,27]
ЗАА, мкмоль тролокс-еквівалент	533,89 [434,42; 618,99]	611,32 [520,09; 748,40]*	576,41 [566,62; 750,23]*
ЗГП, мкмоль/л	141,89 [96,93; 176,19]	155,51 [119,85; 180,90]*	149,29 [108,8; 185,16]*
ЗАА/ЗГП	4,32 [2,65; 5,70]	4,58 [2,71; 5,61]	4,19 [2,99; 5,65]
Індикатори старіння			
Вік, роки	52,0 [42,5; 59,5]	50,2 [41,3; 55,6]	58,2 [44,1; 63,7]
БВ, роки	46,4 [39,4; 48,5]	41,3 [36,2; 54,7]	56,8 [43,2; 59,8]**
Ризик смерті, %	2,2 [1,4; 4,1]	3,5 [1,7; 7,1]	8,3 [2,6; 10,7]**
ДТ			
У крові	0,95 [0,87; 1,03]	0,96 [0,76; 1,07]	0,91 [0,72; 1,05]
У букальному епітелії	0,82 [0,75; 1,05]	0,79 [0,71; 1,08]	0,76 [0,65; 1,07]
ТА, ум. од.	0,39 [0,28; 0,51]	0,44 [0,28; 0,49]	0,43 [0,27; 0,52]
ГМ, %	4,08 [2,12; 4,82]	4,08 [2,77; 6,47]	4,575 [4,49; 6,03]

Примітка. \* Різниця щодо показників групи пацієнтів з нормальним рівнем вісцерального жиру статистично значуща ( $p < 0,05$ ).  
 \*\* Різниця щодо показників групи пацієнтів з високим рівнем вісцерального жиру статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 7.** Маркери оксидантного стресу та індикатори старіння у пацієнтів основної групи залежно від відношення обводу талії до обводу стегон

Показник	Відношення ОТ/ОС	
	Нормальне відношення ОТ/ОС (n = 32)	Підвищене відношення ОТ/ОС (n = 65)
Маркери оксидантного стресу		
ЗАЗ, ммоль/л	1,03 [0,83; 1,29]	1,13 [0,97; 1,25]
ЗАА, мкмоль тролокс-еквівалент	579,48 [430,37; 649,46]	540,28 [441,02; 615,19]
ЗГП, мкмоль/л	110,82 [81,50; 136,02]	141,89 [101,56; 174,55]
ЗАА/ЗГП	5,06 [3,48; 6,73]	4,05 [2,71; 5,49]
Індикатори старіння		
Вік, роки	48,0 [40,2; 54,0]	50,0 [41,5; 58,0]
БВ, роки	41,7 [32,3; 47,9]	45,4 [38,8; 53,2]*
Ризик смерті, %	2,3 [1,0; 3,9]	3,0 [1,7; 6,3]*
ДТ		
У крові	0,99 [0,79; 1,32]	0,95 [0,85; 1,00]
У букальному епітелії	0,89 [0,64; 1,14]	0,86 [0,75; 1,06]
ТА, ум. од.	0,62 [0,27; 0,92]	0,28 [0,24; 0,47]
ГМ, %	2,47 [1,83; 4,59]	4,72 [2,75; 5,91]*

Примітка. \* Різниця щодо показників групи пацієнтів з нормальним відношенням обводу талії до обводу стегон статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

масою тіла [8]. С. Welendorf та співавт. (2019) зазначають, що ДТ позитивно корелює з втратою маси тіла та жиру [20]. J. M. Wojcicki та співавт. (2018) припускають, що базальні значення ДТ, на відміну від динамічних змін ДТ унаслідок втручання, можуть не бути пов'язані з індикаторами ожиріння у пацієнтів з тривалим ожирінням [21]. У нашому дослідженні не вивчали змін ДТ

у динаміці та не оцінювали тривалості ожиріння в анамнезі, що може бути причиною відсутності відмінностей за рівнем ДТ і ТА між групами.

У нашому дослідженні виявлено зміни рівня ГМ ДНК залежно від виразності ожиріння за величиною ІМТ та відношення ОТ/ОС. Це узгоджується з даними, отриманими іншими авторами [13], які встановили, що профіль метилювання

ДНК змінювався залежно від ІМТ, що спричинило зміни чутливості до інсуліну. В огляді М. Sambla та співавт. (2019) також зазначено, що в осіб з ожирінням гіперметиловання низки генів пов'язане з процесами старіння [15]. Схожі результати отримано у нещодавньому системному дослідженні (2021): метиловання ДНК 52 сайтів пар цитозин-гуанін нуклеотидів (СрG) СрG асоціюється з розвитком хронічних захворювань унаслідок ожиріння (за величиною ІМТ і ОТ) [2].

Біологічний вік та ризик смерті корелювали з низкою антропометричних даних у пацієнтів з АГ у нашому дослідженні. Подібний зв'язок між БВ, ІМТ, ОТ і ОТ/ОС установлено у загальній популяції у дослідженні J. K. Kresovich та співавт. (2021), які використовували такий самий метод розрахунку БВ [9]. В іншому дослідженні схожі результати оцінки БВ та ІМТ отримано у дітей [3]. Проте у зазначених дослідженнях не вивчали рівня ВЖ та оксидантний стан у пацієнтів. Досліджень зміни показників окисно-відновних процесів разом з темпом старіння залежно від антропометричних показників у доступній нам літературі не знайдено.

### Висновки

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого та середнього віку зміни антропометричних

показників, а саме індексу маси тіла, обводу талії, співвідношення обводу талії та обводу стегон, рівень вісцерального жиру, асоціюються зі змінами індикаторів старіння, таких як біологічний вік, ризик смерті, рівень глобального метиловання ДНК.

Біологічний вік та ризик смерті, розраховані за методом М. Е. Levine та співавт. (2018), є ефективними індикаторами темпу старіння і залежать від виразності антропометричних порушень. Тому визначення цих показників може бути ефективним для оцінки лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на уповільнення темпу старіння шляхом зміни антропометричного профілю у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Виразне підвищення індексу маси тіла та відношення обводу талії до обводу стегон у пацієнтів з артеріальною гіпертензією супроводжується статистично значущим збільшенням рівня глобального метиловання ДНК ( $p = 0,005$  та  $p = 0,042$  відповідно).

Збільшення активності окисних процесів на тлі виснаження систем антиоксидантного захисту є одним з механізмів, що зумовлює прискорення темпу старіння у пацієнтів з артеріальною гіпертензією внаслідок ожиріння, визначеного за величиною індексу маси тіла та рівнем вісцерального жиру.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — О. К., О. З.; збір та опрацювання матеріалу — О. З., А. Р.; написання тексту — А. Р.*

### Список літератури

- Chourdakis M. Obesity: Assessment and prevention: Module 23.2 from Topic 23 «Nutrition in obesity» // Clin. Nutr. — ESPEN. — 2020. — Vol. 39. — P. 1—4. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.07.012.
- Do W. L., Gohar J., McCullough L. E. et al. Examining the association between adiposity and DNA methylation: A systematic review and meta-analysis // Obes. Rev. — 2021. — Vol. 22(10). — e13319. doi: 10.1111/obr.13319.
- Etzel L., Hastings W. J., Hall M. A. et al. Obesity and accelerated epigenetic aging in a high-risk cohort of children // Sci. Rep. — 2022. — Vol. 12(1). — P. 1—9. doi: 10.1038/s41598-022-11562-5.
- Fu S., Ping P., Li Y. et al. Centenarian longevity had inverse relationships with nutritional status and abdominal obesity and positive relationships with sex hormones and bone turnover in the oldest females // J. Transl. Med. — 2021. — Vol. 19(1). — P. 436. doi: 10.1186/s12967-021-03115-7.
- Ghanemi A., Yoshioka M., St-Amand J. Ageing and obesity shared patterns: from molecular pathogenesis to epigenetics // Diseases. — 2021. — Vol. 9(4). — P. 87. doi: 10.3390/diseases9040087.
- Gómez-Sánchez L., Gómez-Sánchez M., Rodríguez-Sánchez E. et al. Relationship of different anthropometric indices with vascular ageing in an adult population without cardiovascular disease—EVA Study // J. Clin. Med. — 2022. — Vol. 11(9). — P. 2671. doi: 10.3390/jcm11092671.
- Janssen F., Bardoutsos A., Vidra N. Obesity prevalence in the long-term future in 18 European countries and in the USA // Obes. Facts. — 2020. — Vol. 13(5). — P. 514—527. doi: 10.1159/000511023.
- Khosravaniardakani S., Bokov D. O., Mahmudiono T. et al. Obesity accelerates leukocyte telomere length shortening in apparently healthy adults: a meta-analysis // Front Nutr. — 2022. — Vol. 9. doi: 10.3389/fnut.2022.812846.
- Kresovich J. K., Garval E. L., Martinez Lopez A. M. et al. Associations of body composition and physical activity level with multiple measures of epigenetic age acceleration // Am. J. Epidemiol. — 2021. — Vol. 190(6). — P. 984—993. doi: 10.1093/aje/kwaa251.
- Levine M. E., Lu A. T., Quach A. et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan // Aging (Albany NY). — 2018. — Vol. 10(4). — P. 573. doi: 10.18632/aging.101414.
- Liu Z., Wu K. K., Jiang X. et al. The role of adipose tissue senescence in obesity-and ageing-related metabolic disorders // Clin. Sci. — 2020. — Vol. 134(2). — P. 315—330. doi: 10.1042/CS20190966.
- Ma S., Xi B., Yang L. et al. Trends in the prevalence of overweight, obesity, and abdominal obesity among Chinese adults between 1993 and 2015 // Int. J. Obes. — 2021. — Vol. 45(2). — P. 427—437. doi: 10.1038/s41366-020-00698-x.
- Małodobra-Mazur M., Alama A., Bednarska-Chabowska D. et al. Obesity-induced insulin resistance via changes in the DNA methylation profile of insulin pathway genes // Adv. Clin. Exp. Med. — 2019. — Vol. 28(12). — P. 1599—1607. doi: 10.17219/acem/110321.
- Nilsson P. M. Early vascular aging in hypertension // Front Cardiovasc. Med. — 2020. — Vol. 7. — P. 6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006.

15. Samblas M., Milagro F.I., Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss // *Epi-genetics*. — 2019. — Vol. 14 (5). — P. 421—444.
16. Santos A. L., Sinha S. Obesity and aging: molecular mechanisms and therapeutic approaches // *Ageing Res. Rev.* — 2021. — Vol. 67. — 101268. doi: 10.1016/j.arr.2021.101268.
17. Speer H., McKune A. J. Aging under pressure: The roles of Reactive Oxygen and Nitrogen Species (RONS) production and aging skeletal muscle in endothelial function and hypertension—from biological processes to potential interventions // *Antioxidants*. — 2021. — Vol. 10 (8). — 1247. doi: 10.3390/antiox10081247.
18. Tam B. T., Morais J. A., Santosa S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin // *Obes. Rev.* — 2020. — Vol. 21 (4). — e12991. doi: 10.1111/obr.12991.
19. Wang Y., Beydoun M. A., Min J. et al. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic // *Int. J. Epidemiol.* — 2020. — Vol. 49 (3). — P. 810—823. doi: 10.1093/ije/dy273.
20. Welendorf C., Nicoletti C. F., de Souza Pinhel M. A. et al. Obesity, weight loss, and influence on telomere length: New insights for personalized nutrition // *Nutrition*. — 2019. — Vol. 66. — P. 115—121. doi: 10.1016/j.nut.2019.05.002.
21. Wojcicki J. M., Elwan D., Lin J. et al. Chronic obesity and incident hypertension in Latina women are associated with accelerated telomere length loss over a 1-year period // *Metab Syndr Relat Disord.* — 2018. — Vol. 16 (6). — P. 262—266. doi: 10.1089/met.2017.0134.

**O. V. Kolesnikova, O. E. Zaprovalna, A. O. Radchenko**

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Association of anthropometric and oxidative status with aging rates in patients with arterial hypertension

**The aim** of the work was to determine association between anthropometric parameters, indicators of aging and markers of oxidative stress, as a possible link between anthropometric status and rates of aging, among patients with arterial hypertension (AH).

**Materials and methods.** Examinations involved 97 with AH of I–II stage (60.8% women), with the mean age of 49.5 [41.0;56.4] years, who constituted the main group. The control group consisted of 20 age- and gender-matched healthy volunteers. Depending on the age, patients with AH were divided into subgroups: group 1 with age younger than 45 years (n = 31), group 2 aged 45 to 59 years (n = 55), group 3 older than 60 years (n = 11). Anthropometric parameters and indicators of oxidative state (total antioxidant capacity (TAC); content of total hydroperoxides (THP); total antioxidant activity (TAA); THP/TAA ratio) were determined for all patients. Calendar age (hereinafter – age), biological age (BA), mortality risk, telomere length (TL) in blood and buccal epithelium, telomerase activity (TA), level of global methylation (GM) of DNA were selected as indicators of aging. Assessment of BA and risk of mortality was carried out according to the method of M. E. Levine et al. (2018).

**Results.** It has been established that the older age category in the main group was characterized by significantly higher BA (p = 0.0001) and mortality risk (p = 0.0001). In young and middle-aged patients, changes in body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist volume to hip volume ratio (WC/HC), visceral fat level (VF) were associated with changes in BA, risk of mortality, level of GM. Compared to normal weight patients, overweight patients had higher levels of THP (p = 0.019) and TAC (p = 0.001). Obese patients compared to normal weight patients had higher THP levels (p = 0.004), higher BA (p = 0.018), risk of mortality (p = 0.009) and GM level (p = 0.005). Patients with high central fat accumulation (according to OT values) and patients with elevated WC/HC ratio had higher BA (p = 0.044 and p = 0.040) and mortality risk (p = 0.035 and p = 0.050) respectively compared to patients with normal values for these indicators, and patients with high WC/HC ratio additionally had a significantly higher GM level (p = 0.042). Compared to patients with normal VF, patients with high and very high VF had significantly higher levels of TAA (p = 0.018 and p = 0.026) and THP (p = 0.015 and p = 0.042) respectively. In addition, patients with very high VF compared to subgroups with high and normal VF levels had significantly higher BA (p = 0.004 and p = 0.018) and mortality risk (p = 0.004 and p = 0.016) respectively.

**Conclusions.** In young and middle-aged hypertensive patients changes in anthropometric parameters were associated with changes in aging indicators. BA and mortality risk calculated according to the method of M. E. Levine et al. (2018) proved to be effective indicators of aging rates and depended on the severity of anthropometric disorders. A pronounced increase in the BMI and WC/HC ratio in patients with AH were accompanied by a significant increase in the GM level. An increase in the activity of oxidative processes against the background of depletion of antioxidant protection systems is one of the mechanisms that causes the aging acceleration in patients with AH due to obesity, determined by BMI and VF.

**Keywords:** arterial hypertension, anthropometric parameters, oxidative stress, obesity, aging.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Колеснікова О.В., Запровальна О.Є., Радченко А.О. Асоціація антропометричного та оксидантного статусу з темпом старіння у хворих на артеріальну гіпертензію // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 3—4. — С.6—14. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-6>.

Kolesnikova O.V., Zaprovalna O.E., Radchenko A.O. Association of anthropometric and oxidative status with aging rates in patients with arterial hypertension [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;3—4:6-14. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-6>.

# Клініко-інструментальні параметри, рівень NT-proBNP та показники якості життя у пацієнтів із серцевою недостатністю та помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2 типу



**Ю. С. Рудик,  
Д. П. Бабічев,  
О. О. Меденцева,  
Ю. Ч. Гасанов,  
Т. О. Ченчик**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

**Мета** — вивчити вплив цукрового діабету (ЦД) 2 типу на показники якості життя, клініко-біохімічні та ультразвукографічні параметри у пацієнтів із серцевою недостатністю з помірно зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 68 пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) з помірно зниженою ФВ, з них 36 із супутнім ЦД 2 типу та 32 без ЦД 2 типу, та 18 практично здорових осіб. Усім учасникам дослідження проведено антропометричні (зріст, маса тіла, індекс маси тіла), лабораторні (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, креатиніну, глюкози, калію, натрію та магнію, ліпідного спектра, імуноферментний аналіз з визначенням вмісту глікованого гемоглобіну та N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), інструментальні (ехокардіоскопія (ЕхоКС), електрокардіографія) обстеження та опитування для оцінки якості життя (EQ-5D-5L). Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета статистичних програм SPSS 19.0.

**Результати.** Пацієнти із СН з помірно зниженою ФВ та супутнім ЦД 2 типу порівняно з хворими без ЦД мали статистично значущо гірші показники вуглеводного обміну, значно вищу середню концентрацію NT-proBNP у сироватці крові, більшу масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та величину індексу ММЛШ (іММЛШ) за результатами трансторакальної ЕхоКС, гіршу якість життя за результатами опитувальника EQ-5D-5L за відсутності статистично значущої різниці за віком та фракцією викиду лівого шлуночка між групами. Виявлено сильніший кореляційний зв'язок між NT-proBNP та іММЛШ у пацієнтів без ЦД 2 типу та відсутність кореляційного зв'язку між NT-proBNP та ММЛШ у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу, що може бути наслідком певного впливу ЦД 2 типу на процес конверсії pro-BNP.

**Висновки.** Між групою пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та супутнім ЦД 2 типу і групою із СН з помірно зниженою ФВ без ЦД 2 типу виявлено статистично значущу різницю за якістю життя, показниками вуглеводного обміну, вмістом NT-proBNP, індексом маси тіла і даними ЕхоКС.

## Ключові слова:

серцева недостатність, цукровий діабет, NT-proBNP, ехокардіоскопія, індекс маси тіла, асоціації.

Діагностика та лікування серцевої недостатності (СН) залишається однією із ключових проблем сучасної медицини. Пацієнти із СН — це надзвичайно проблемна популяція хворих, яка характеризується несприятливим прогнозом виживання, тяжким перебігом хвороби, повторними

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

### Юрій Степанович Рудик

д. мед. н., проф., зав. відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань

E-mail: [ys-r@ukr.net](mailto:ys-r@ukr.net)

<http://orcid.org/0000-0002-3363-868X>

Стаття надійшла до редакції  
23 жовтня 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0



госпіталізаціями у зв'язку із декомпенсацією кровообігу та високим рівнем коморбідності. Масштаб проблеми СН у розвинених країнах настільки великий, що останні десятиліття про неї говорять як про епідемію, яка поглинає принаймні половину економічних ресурсів, які витрачають на первинне звертання пацієнтів та госпіталізацію. Проводять дослідження для кращого розуміння ланок патогенезу СН, вчасного достовірного прогнозування її перебігу та розробки методів персоналізованої профілактики та лікування СН у різних груп пацієнтів. Це зумовлено значним поширенням СН і високим рівнем летальності, що є наслідками недостатньо ефективних методів профілактики та лікування. Згідно із сучасними уявленнями, СН — це не окремий діагноз, а клінічний синдром, що складається з основних симптомів (наприклад, задишка, набряк щиколоток і втома), які можуть супроводжуватися ознаками (наприклад, підвищений яремний венозний тиск, легеневі хрипи та периферичні набряки). Це пов'язано зі структурною та/або функціональною аномалією серця, що призводить до підвищення внутрішньосерцевого тиску та/або недостатнього серцевого викиду в стані спокою та/або під час фізичного навантаження [17].

За даними досліджень, захворюваність на СН в Європі становить близько 3 на 1000 людино-років (усі вікові групи) або 5 на 1000 людино-років у дорослих. Поширеність СН становить близько 12 % серед дорослого населення та збільшується з віком: від 1 % для осіб віком < 55 років до > 10 % в осіб віком ≥ 70 років [2]. До 2030 р. очікується збільшення кількості хворих із хронічною СН на 46 % [18], що пов'язано зі старінням населення, нездоровим способом життя, збільшенням виживання пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) та іншими захворюваннями серцево-судинної системи. Відомо, що річна летальність серед хворих з легким ступенем СН становить близько 10 %, а при тяжкому перебігу збільшується до 50–60 %, причому у 35–70 % пацієнтів смерть настає раптово [23]. Згідно з даними Фремінгемського дослідження, п'ятирічне виживання після виникнення перших клінічних симптомів хронічної СН становить 25 % у чоловіків та 38 % у жінок [4].

Відомо, що перебіг СН може значно ускладнювати коморбідна патологія, зокрема цукровий діабет (ЦД) 2 типу [1, 19]. Така поєднана патологія часто трапляється в дорослій популяції: ЦД виявляють у 30–50 % пацієнтів із СН [6, 7] та у 44 % госпіталізованих з приводу декомпенсації СН [8]. Наявність ЦД 2 типу у пацієнтів із СН асоційована з несприятливим перебігом та підвищеною смертністю незалежно від величини

фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) порівняно з хворими без ЦД [24].

У 2016 р. у рекомендаціях з діагностики та лікування СН Європейської асоціації кардіологів пацієнти із СН за ФВ ЛШ розподілені на три групи: СН зі збереженою ФВ ЛШ, СН із середньою ФВ ЛШ (41–49 %) та СН зі зниженою ФВ ЛШ [8, 14, 23]. Такий розподіл пов'язаний з відмінностями у фенотипах за демографічними показниками, клінічними виявами, етіологією, механічним та електричним ремодельованням серця та фармакотерапією. В оновлених рекомендаціях (2021) СН із середньою ФВ ЛШ перейменовано на СН з помірно зниженою ФВ ЛШ, що пояснюється доведеною ефективністю схем терапії СН зі зниженою ФВ у лікуванні пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ [17].

Дослідження CHART-2 продемонструвало аналіз змін ФВ ЛШ та перехід пацієнтів із СН в іншу групу через 1 та 3 роки. Менш стабільною ФВ ЛШ виявилась у групі із СН з помірно зниженою ФВ, де 44 % пацієнтів через 1 рік потрапили у групу СН зі збереженою ФВ ЛШ, а 16 % — у групу СН зі зниженою ФВ. Через 3 роки таких пацієнтів було 45 та 21 % відповідно. З групи із СН зі зниженою ФВ через 1 рік перейшли в іншу групу 40 % хворих, через 3 роки — 47 %, з групи пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ — 10 та 12 % відповідно [26]. В іншому дослідженні пацієнтів із СН розподілили на чотири групи за динамікою змін ФВ ЛШ, дві з яких мали стабільну ФВ ЛШ протягом певного часу, одна група зі зростанням ФВ ЛШ, одна група зі зменшенням ФВ ЛШ. Виявилось, що найбільшою 5-річною смертністю була в групі зі зменшенням ФВ ЛШ — 43 % [22].

З огляду на недостатню обізнаність щодо стратегії спостереження та лікування пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ, результати наведених досліджень та поширеність ЦД 2 типу, вважаємо актуальним дослідження цієї групи пацієнтів.

**Мета роботи** — вивчити вплив цукрового діабету 2 типу на показники якості життя, клініко-біохімічні та ультрасонографічні параметри у пацієнтів із серцевою недостатністю з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

### Матеріали та методи

Дослідження проведене з дотриманням вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016), Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), зокрема додаткового

протоколу до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р., та законодавства України. Дослідження розглянуте та схвалене Комітетом з етики та деонтології при ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України».

Усім пацієнтам перед проведенням процедур була надана інформація щодо мети та методів обстеження, переваг і ризиків. Повідомлено, що вони можуть узяти участь у цьому дослідженні, якщо самі цього забажають, та акцентовано увагу на можливості відмовитися або припинити участь у дослідженні у будь-який час без втрат переваг. Пацієнти підписували інформовану згоду у разі позитивного волевиявлення та були залучені у дослідження.

Обстежено 68 пацієнтів з СН з помірно зниженою ФВ (основна група), з них 53 чоловіки та 16 жінок, та 18 практично здорових осіб (контрольна група). Основну групу розподілили на дві підгрупи залежно від наявності ЦД 2 типу: 36 пацієнтів із ЦД та 32 без нього. Середній вік пацієнтів становив  $(63,6 \pm 4,1)$  року. В досліджувану групу переважно увійшли пацієнти з ішемічною хворобою серця (91,7%) та гіпертонічною хворобою (86,1%).

Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження у клініко-діагностичному терапевтичному відділенні — базі відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, яке передбачало антропометричні, лабораторні, інструментальні обстеження та опитування для оцінки якості життя.

Перед початком процедур обстеження всі пацієнти заповнили анкети оцінки якості життя EQ-5D-5L.

Антропометричні дослідження проводили з використанням стандартних методів з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Маса тіла (кг)} : \text{Зріст (м)}^2.$$

Лабораторні дослідження здійснювали у клініко-діагностичній лабораторії з бактеріологічним відділом та лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Для дослідження лабораторних параметрів забір крові проводили вранці натще із ліктьової вени. Лабораторні тести передбачали клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), креатиніну, глюкози, калію, натрію та магнію, ліпідного спектра, імуноферментний аналіз з визначенням вмісту глікованого гемоглобіну та N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду

(NT-proBNP) та глікованого гемоглобіну (HbA1c) методом імуноферментного аналізу.

Для оцінки ліпідного спектра досліджували рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) визначали за формулою W. T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВГ} + \text{ТГ} : 2,22).$$

Використовували інструментальні методи: електрокардіографію (ЕКГ) у стандартних відведеннях і трансторакальну доплерівську ехокардіографію (ЕхоКГ). ЕКГ у стані спокою реєстрували у 12 стандартних відведеннях. ЕхоКГ виконували згідно з рекомендаціями зі стандартних доступів на апараті Toshiba Aplio 500 (Японія) з вимірюванням кінцеводіастолічного розміру (КДР), кінцеводіастолічного об'єму (КДО), кінцевосистолічного розміру (КСО), кінцевосистолічного об'єму (КСО), ударного об'єму (УО), ФВ ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), розміру лівого передсердя (ЛП), об'єму ЛП, розмірів правих камер серця (правого шлуночка (ПШ) та правого передсердя (ПП)).

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{ММЛШ} = 0,832 \cdot ((\text{МШПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛШд})^3 - \text{КДР}^3) + 0,6.$$

Площу поверхні тіла (ППТ) визначали за формулою:

$$\text{ППТ} = 0,007241 \cdot \text{Маса тіла (кг)}^{0,725} \cdot \text{Зріст (см)}^{0,425}.$$

Індекс ММЛШ (іММЛШ) розраховували за формулою:

$$\text{іММЛШ} = \text{ММЛШ} : \text{ППТ}.$$

Індекс об'єму ЛП (іОЛП) визначали за формулою:

$$\text{іОЛП} = \text{Об'єм ЛП} : \text{ППТ}.$$

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали з використанням рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії (2021) [27].

Пацієнти отримували стандартну терапію.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS v.19.0. Розраховували середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку середньої арифметичної величини (m). Відмінності між порівнюваними величинами вважали статистично значущими, якщо значення t-критерію Стьюдента було більше або дорівнювало 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результати та обговорення

Згідно з отриманими даними групи пацієнтів очікувано статистично значущо відрізнялися за показниками вуглеводного обміну (HbA1c та

глюкоза в крові натще), що зумовлено наявністю ЦД 2 типу у пацієнтів однієї з груп (таблиця).

Відомо, що ІМТ є незалежним чинником ризику розвитку ЦД 2 типу. Його підвищення пов'язане з прогресуванням мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД. Цей чинник негативно впливає на перебіг ішемічної хвороби серця та СН [10, 20]. Водночас у дослідженні F. Gentile та співавт. доведено, що легке ожиріння (ІМТ – 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>) пов'язане з кращим виживанням у всіх пацієнтів із СН, зокрема із СН з помірно зниженою ФВ, але в ньому не вивчали пацієнтів із ЦД [9]. Прогностична роль ІМТ у виживанні

**Таблиця.** Клінічні характеристики, лабораторні та ехокардіоскопічні показники пацієнтів із серцевою недостатністю з помірно зниженою фракцією викиду залежно від наявності цукрового діабету 2 типу

Показник	ЦД 2 типу (n = 36)	Без ЦД 2 типу (n = 32)
Вік, роки	64,94 ± 2,61	62,33 ± 2,43
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,92 ± 0,97	29,18 ± 0,88*
EQ-5D-5L, бал	64,17 ± 1,16	71,94 ± 1,21*
КДР, мм	59,46 ± 0,88	57,88 ± 0,98
КДО, мл	180,94 ± 5,94	162,65 ± 5,84*
КСР, мм	45,00 ± 0,97	41,93 ± 1,19*
КСО, мл	99,17 ± 4,15	87,86 ± 4,21
ФВ, %	45,06 ± 0,51	46,19 ± 0,83
УО, мл	81,78 ± 1,97	74,79 ± 1,89*
МШП, мм	12,68 ± 0,21	12,23 ± 0,24
ЗСЛШ, мм	12,06 ± 0,11	11,78 ± 0,18
ММЛШ, г	326,06 ± 8,87	291,57 ± 12,17*
іММЛШ, г/м <sup>2</sup>	156,56 ± 4,87	142,14 ± 4,15*
ЛП, мм	43,22 ± 0,69	42,50 ± 0,71
іОЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,03 ± 0,92	34,31 ± 0,63
ПП, мм	40,06 ± 0,64	39,44 ± 0,70
ПШ, мм	30,56 ± 0,73	28,81 ± 0,63
NT-proBNP, пг/мл	964,82 ± 63,10	449,35 ± 77,54*
НьА1с, %	7,32 ± 0,25	5,24 ± 0,12**
Глюкоза, ммоль/л	9,72 ± 0,88	5,79 ± 0,78**

Примітка. Різниця щодо показників групи пацієнтів з ЦД 2 типу статистично значуща: \* p < 0,05; \*\* p < 0,001.

пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та супутнім ЦД 2 типу є суперечливою і потребує дослідження. У нашій роботі в групі пацієнтів із ЦД 2 типу ІМТ був статистично значущо вищим. Схожі результати отримано в інших дослідженнях за участі пацієнтів із СН зі збереженою та зі зниженою ФВ [1, 12]. Отже, незалежно від ФВ ЛШ у пацієнтів із СН ІМТ є вищим у осіб із ЦД 2 типу.

Дослідження RECODE-HF, проведене за участі 3778 пацієнтів із СН, довело надійність та валідність використання опитувальника EQ-5D-5L з візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) для оцінки якості життя у пацієнтів із СН [3]. За даними дослідження, нижчі бали за ВАШ мали пацієнти з коморбідною патологією та вищим класом за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA). Проте автори не вивчали залежності якості життя від ФВ ЛШ та ЦД як супутнього захворювання у пацієнтів із СН. У роботі A. Jankowska та співавт., в якій оцінювали якість життя пацієнтів за допомогою опитувальника EQ-5D-5L, продемонстровано значно нижчий середній бал за ВАШ (різниця 18,5 балів за 100-бальною шкалою) у пацієнтів із ЦД, який розглядали як основне захворювання [11]. У нашому дослідженні серед пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ групи не відрізнялися за віком та ФВ ЛШ, але якість життя була статистично значущо гіршою в осіб, які страждали на ЦД 2 типу. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень RECODE-HF [3] та M. Lehrke та співавт. [16]. Новизна нашої роботи полягає в тому, що досліджували залежність якості життя від ЦД 2 типу у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ, більшість з яких незалежно від наявності коморбідної патології мають тяжчий перебіг СН і низку симптомів, що погіршують якість їхнього життя.

Добре відомо, що ЦД є чинником ризику розвитку певних негативних структурних змін у серцевому м'язі, що виявляється збільшенням ММЛШ та іММЛШ [5]. Це пов'язують з депонуванням у міокарді тригліцеридів та колагену і розвитком фіброзу. Крім того, вважається, що гіперінсулінемія, як наслідок резистентності до інсуліну, спричиняє гіпертрофію міокарда. У незалежних дослідженнях за участі пацієнтів із СН зі збереженою та зі зниженою ФВ доведено збільшення ММЛШ та іММЛШ у осіб з ЦД 2 типу порівняно з хворими без діабету [15, 25]. Однак окремо не досліджували пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та супутнім ЦД 2 типу. Наше дослідження продемонструвало статистично значущо вищі показники ММЛШ та іММЛШ у осіб з СН з помірно зниженою

ФВ, які страждають на ЦД 2 типу. Отже, можна вважати, що ЦД 2 типу призводить до значного збільшення ММЛШ та іММЛШ у всіх пацієнтів із СН незалежно від ФВ ЛШ.

NT-proBNP — добре відомий біомаркер для діагностики і прогнозування перебігу СН та моніторингу ефективності її лікування. Як і інші натрійуретичні пептиди, NT-proBNP має низьку чутливість, але високу прогностичну цінність при стратифікації ризику несприятливого перебігу СН [15]. Відомо, що, крім патологічного збільшення об'єму камер серця, тиску в них та жорсткості судинної стінки, на рівень NT-proBNP впливають певні чинники, зокрема вік, стать і супутні захворювання. За результатами дослідження PROVE-HF, у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ середній рівень NT-proBNP був статистично значущо вищим у групі з ЦД 2 типу [20]. В іншому дослідженні у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ не виявлено статистично значущої різниці за рівнем NT-proBNP між особами з ЦД 2 типу та без нього [9]. Результати нашої роботи свідчать, що у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ рівень NT-proBNP був значно вищим за наявності ЦД 2 типу. Отримані результати в групі пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та СН зі зниженою ФВ свідчать про їхню схожість щодо впливу супутнього ЦД на рівень натрійуретичного пептиду.

За даними багатьох досліджень, рівень NT-proBNP у сироватці крові прямо пропорційно корелює з ММЛШ як у пацієнтів із СН [13], так і в осіб без СН [21]. У пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та супутнім ЦД 2 типу нами виявлено прямо пропорційні зв'язки між рівнем NT-proBNP у крові та іММЛШ ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,005$ ), КСР ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,02$ ), КСО ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,01$ ). У хворих із СН з помірно зниженою ФВ без супутнього ЦД 2 типу також зафіксовано прямо пропорційні зв'язки між вмістом NT-proBNP та іММЛШ ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ), ММЛШ ( $r = 0,59$ ;  $p = 0,003$ ), КСР ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,046$ ), КСО ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,03$ ). Варті уваги сильніший кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP та іММЛШ у пацієнтів без ЦД 2 типу та відсутність кореляційного зв'язку між вмістом NT-proBNP та ММЛШ у пацієнтів із супутнім

ЦД 2 типу. Однією з ймовірних причин можуть бути особливості конверсії pro-BNP у BNP та NT-proBNP, притаманні пацієнтам з ЦД.

**Обмеження дослідження.** Обмеженням нашого дослідження є відносно невелика вибірка (набір пацієнтів припинено після введення військового стану в країні) і те, що ми не можемо впевнено стверджувати, за рахунок якого чинника підвищений ІМТ: жирової тканини, м'язової тканини або затримки рідини внаслідок СН.

### Висновки

За результатами нашого дослідження, ІМТ є статистично значущо вищим у пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ та ЦД 2 типу порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну ( $32,92$  і  $29,18$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,036$ ).

Згідно з опитувальником EQ-5D-5L значно гірша якість життя спостерігається в осіб із СН з помірно зниженою ФВ та супутнім ЦД 2 типу ( $64,17$  бала за ВАШ) порівняно з хворими із СН з помірно зниженою ФВ без порушень вуглеводного обміну ( $71,94$  бала за ВАШ). Відсутня статистично значуща різниця за віком та величиною ФВ ЛШ між цими групами пацієнтів.

У групі пацієнтів із СН з помірно зниженою ФВ і супутнім ЦД 2 типу порівняно з особами без діабету виявлено статистично значущо вищу концентрацію NT-proBNP у крові ( $964,82$  і  $449,35$  пг/мл відповідно,  $p = 0,01$ ) і більші показники ММЛШ ( $326,06$  та  $291,57$  г,  $p = 0,02$ ) та іММЛШ ( $156,56$  і  $142,14$  г/м<sup>2</sup>;  $p = 0,03$ ) за результатами трансторакальної ехокардіоскопії. Наявність прямо пропорційного зв'язку між рівнем NT-proBNP та іММЛШ у пацієнтів без діабету та відсутність асоціації між вмістом NT-proBNP і ММЛШ у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу можуть свідчити про певний вплив патогенетичних чинників ЦД 2 типу на процес конверсії pro-BNP.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати свідчать про необхідність подальших досліджень з метою виявлення чинників, що впливають на рівень NT-proBNP, та визначення їхньої ролі в прогресуванні СН з помірно зниженою ФВ у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу.

*Дослідження виконано за бюджетний кошт.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Ю. Р.;*

*збір та опрацювання матеріалу — Д. Б., О. М., Ю. Г.; виконання лабораторних досліджень — Т. Ч.;*

*написання тексту — Ю. Р., Д. Б., О. М., Ю. Г.*

## Список літератури

1. Рудык Ю.С., Меденцева Е.А. Роль маркера фіброза st2 и полиморфизма гена ангиотензиногена в прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 // *Georgian Medical News*.— 2018.— №2.— С. 105—112.
2. Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*.— 2018.— Vol. 137(12).— P. e67–e492. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>.
3. Boczor S., Daubmann A., Eisele M. et al. Quality of life assessment in patients with heart failure: validity of the German version of the generic EQ-5D-5L™ // *BMC public health*.— 2019.— Vol. 19(1).— P. 1464. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7623-2>.
4. Braunwald E. Heart failure // *JACC Heart failure*.— 2013.— Vol. 1(1).— P. 1—20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.10.002>.
5. Chirinos J. A., Bhattacharya P., Kumar A. et al. Impact of Diabetes Mellitus on Ventricular Structure, Arterial Stiffness, and Pulsatile Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *J. Am. Heart Assoc.*— 2019.— Vol. 8(4).— e011457. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011457>.
6. Dei Cas A., Fonarow G. C., Gheorghiade M., Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure // *Curr. Probl Cardiol.*— 2015.— Vol. 40(1).— P. 7—43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002>.
7. Dei Cas A., Khan S. S., Butler J. et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure // *JACC. Heart failure*.— 2015.— Vol. 3(2).— P. 136—145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>.
8. Echouffo-Tcheugui J. B., Xu H., DeVore A. D. et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry // *American Heart Journal*.— 2016.— Vol. 182.— P. 9—20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.025>.
9. Gentile F., Sciarone P., Zamora E. et al. Body mass index and outcomes in ischaemic versus non-ischaemic heart failure across the spectrum of ejection fraction // *Eur. J. Prev Cardiol.*— 2021.— Vol. 28(9).— P. 948—955. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487320927610>.
10. Guo Z., Liu L., Yu F. et al. The causal association between body mass index and type 2 diabetes mellitus-evidence based on regression discontinuity design // *Diabetes Metab Res. Rev.*— 2021.— Vol. 37(8).— e3455. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3455>.
11. Jankowska A., Golicki D. EQ-5D-5L-based quality of life normative data for patients with self-reported diabetes in Poland // *PloS One*.— 2021.— Vol. 16(9).— e0257998. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257998>.
12. Khan M. S., Felker G. M., Piña I. L. et al. Reverse cardiac remodeling following initiation of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with and without diabetes // *JACC. Heart failure*.— 2021.— Vol. 9(2).— P. 137—145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.014>.
13. Krittayaphong R., Boonyasirinant T., Saiviroonporn P. et al. Correlation between NT-pro BNP levels and left ventricular wall stress, sphericity index and extent of myocardial damage: a magnetic resonance imaging study // *J. Card Fail.*— 2008.— Vol. 14(8).— P. 687—694. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.05.002>.
14. Lam C., Voors A. A., Piotr P. et al. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction // *Eur. Heart J.*— 2020.— Vol. 41(25).— P. 2353—2355. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa158>.
15. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C. et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial // *JAMA*.— 2013.— Vol. 310(1).— P. 66—74. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.7588>.
16. Lehrke M., Marx, N. Diabetes mellitus and heart failure // *Eur. Heart J.*— 2017.— Vol. 130(6S).— P. S40–S50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.010>.
17. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Euro Heart J.*— 2021.— Vol. 42(36).— P. 3599—3726. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
18. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*.— 2015.— Vol. 131(4).— P. e29–e322. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>.
19. Nichols G. A., Gullion C. M., Koro C. E. et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // *Diabetes Care*.— 2004.— Vol. 27(8).— P. 1879—1884. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>.
20. Ozawa H., Fukui K., Komukai S. et al. Maximum body mass index before onset of type 2 diabetes is independently associated with advanced diabetic complications // *BMJ.— Open Diabetes Res. Care*.— 2021.— Vol. 9(2).— e002466. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002466>.
21. Pareek M. The interplay between fasting glucose, echocardiography, and biomarkers: pathophysiological considerations and prognostic implications // *Dan Med J.*— 2017.— Vol. 64(9).— B5400.
22. Park J. J., Mebazaa A., Hwang I. C. et al. Phenotyping heart failure according to the longitudinal ejection fraction change: myocardial strain, predictors, and outcomes // *J. Am. Heart Assoc.*— 2020.— Vol. 9(12).— e015009. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015009>.
23. Ponikowski P., Voors, A. A., Anker S. D. et al. Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.*— 2016.— Vol. 18(8).— P. 891—975. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.592>.
24. Rudyk I. S., Medentseva O. O., Gasanov I. C., Babichev D. P. Influence of various risk factors on the level of ST2 biomarker in patients with heart failure and diabetes mellitus type 2 // *Pol Merkur Lekarski*.— 2021.— Vol. 49(290).— P. 95—98. PMID: 33895752.
25. Shah A. M., Hung C. L., Shin S. H. et al. Cardiac structure and function, remodeling, and clinical outcomes among patients with diabetes after myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both // *Am. Heart J.*— 2011.— Vol. 162(4).— P. 685—691. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.015>.
26. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K. et al., CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study // *Eur. J. Heart Fail.*— 2017.— Vol. 19(10).— P. 1258—1269. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.807>.
27. Wasserman M. A., Shea E., Cassidy C. et al. Recommendations for the Adult Cardiac Sonographer Performing Echocardiography to Screen for Critical Congenital Heart Disease in the Newborn: From the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc Echocardiogr.*— 2021.— Vol. 34(3).— P. 207—222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.12.005>.

I. S. Rudyk, D. P. Babichev, O. O. Medentseva, I. C. Gasanov, T. O. Chenchyk

GI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Clinical-instrumental parameters, NT-proBNP level and indicators of quality of life in patients with heart failure and moderately reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes mellitus

**The aim:** to evaluate effects of type 2 diabetes mellitus (DM 2) on the quality of life, clinical, biochemical and ultrasonographic parameters in patients with heart failure and moderately reduced left ventricular ejection fraction (HFwmlLVEF).

**Materials and methods.** The study involved 68 patients with HFwmlLVEF, including 36 patients with concomitant DM 2 and 32 patients without DM 2, and 18 healthy individuals. All study participants underwent anthropometric (height, weight, BMI), laboratory (clinical blood test, biochemical blood test to determine ACT, ALT, creatinine, glucose, lipid spectrum, potassium, sodium and magnesium, ELISA to determine glycosylated hemoglobin and NT-proBN), instrumental (EchoC, ECG) surveys and surveys to assess quality of life (EQ-5D-5L). Statistical processing of the obtained results was performed using the statistical software package SPSS v.19.0.

**Results.** It has been established that patients with HFwmlLVEF and concomitant DM 2 in comparison with the subjects without DM 2 had significantly worse indices of carbohydrate metabolism, higher mean serum levels of NT-proBNP, higher LV myocardial mass (LVMM) and LVMM index (iLVMM) based on the results of transthoracic Echo; they had worse quality of life as per the EQ-5D-5L results with absence of significant difference between the groups in the age and LV ejection fraction. The stronger correlation between NT-proBNP levels and iLVMM was established in patients without DM2, and absence of correlation between NT-proBNP levels and LVMM in subjects with the concomitant DM2, that may be due to some effects of DM2 on the process of pro-BNP conversion.

**Conclusions.** Patients with HFwmlLVEF with concomitant type 2 DM compared to the subjects with HFwmlLVEF without type 2 DM had significantly worse carbohydrate metabolism, significantly higher mean serum NT-proBNP levels, higher LVMM and iLVMM as per the results of transthoracic EchoC, worse quality of life according to the results of the EQ-5D-5L questionnaire in the absence of a significant difference in age and LVEF between the groups. In addition, there was a stronger correlation between NT-proBNP and iLVMM in patients without type 2 DM and no correlation between NT-proBNP and LVMM in patients with concomitant type 2 DM, which may be due to certain influence of type 2 DM on the process of pro-BNP conversion

**Keywords:** heart failure, diabetes, NT-proBNP, echocardiography, body mass index, associations.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Рудик Ю. С., Бабічев Д. П., Меденцева О. О., Гасанов Ю. Ч., Ченчик Т. О. Клініко-інструментальні параметри, рівень NT-proBNP та показники якості життя у пацієнтів із серцевою недостатністю та помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2 типу // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 3—4. — С. 15—21. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-15>.

Rudyk IS, Babichev DP, Medentseva OO, Gasanov IC, Chenchyk TO. Clinical-instrumental parameters, NT-proBNP level and indicators of quality of life in patients with heart failure and moderately reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes mellitus [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;3—4:15-21. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-15>.

# Можливості досягнення цільових рівнів артеріального тиску і атерогенних ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння на амбулаторно-поліклінічному етапі (результати 12-тижневого спостереження)

**Мета** — вивчити можливості досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) і атерогенних ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з абдомінальним ожирінням (АО) за допомогою комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя на амбулаторно-поліклінічному етапі.

**Матеріали та методи.** У поліклініці Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України обстежено 54 хворих на АГ 2-го та 3-го ступеня з АО I–II ступеня. Серед обстежених було 30 (56%) чоловіків та 24 (44%) жінки. Вік пацієнтів — від 47 до 59 років (середній вік —  $(50,6 \pm 5,2)$  року). Усім хворим проводили загальноклінічне лабораторне та інструментальне обстеження. Після первинного обстеження всім хворим призначено трикомпонентну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) периндоприл, тіазидоподібний діуретик (ТПД) індапамід і блокатор кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридинового ряду тривалої дії амлодипін в оптимальних добових дозах з урахуванням рівня АТ. Як гіполіпідемічний препарат призначали аторвастатин у добовій дозі залежно від вихідного рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ). Досягнення цільових рівнів АТ і концентрації в крові ХС ЛПНГ оцінювали через 6 та 12 тиж. Під час дослідження проводили коригування доз антигіпертензивних препаратів і аторвастатину.

**Результати.** Установлено, що трикомпонентна фіксована комбінація антигіпертензивних препаратів (ІАПФ, ТПД і БКК дигідропіридинового ряду) та гіполіпідемічна терапія статинами протягом 6 тиж на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя у хворих на АГ з АО в амбулаторно-поліклінічних умовах дала змогу досягти цільових рівнів «офісного» АТ лише у 57% хворих і цільового рівня ХС ЛПНГ у 32%. Недостатня ефективність антигіпертензивної терапії в обстежених хворих асоціювалася з більшою виразністю ожиріння, підвищенням частоти серцевих скорочень і більшою частотою гіпертрофії лівого шлуночка, тоді як низька ефективність терапії статинами — насамперед з низькою прихильністю до цих препаратів. Додавання кардіоселективного  $\beta$ -адреноблокатора з вазодилатативною дією небівололу до фіксованої комбінації ІАПФ + ТПД + БКК статистично значущо підвищувало ефективність антигіпертензивної терапії. Інтенсифікація статинотерапії не призводила до статистично значущого збільшення частоти досягнення цільового рівня в крові ХС ЛПНГ.

**Висновки.** Стандартна трикомпонентна фіксована комбінація антигіпертензивних препаратів у поєднанні із середньодозовою терапією статинами та рекомендаціями щодо нормалізації способу життя у значної частини хворих на АГ з АО на амбулаторно-поліклінічному етапі є недостатньо ефективною, що вказує на необхідність вчасної корекції медикаментозної терапії і важливість підвищення прихильності хворих до дотримання здорового способу життя.

## Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, антигіпертензивна і гіполіпідемічна терапія, корекція способу життя.



С. М. Коваль,  
І. О. Снігурська,  
О. В. Мисниченко,  
М. Ю. Пенькова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

### Пенькова Марина Юрївна

к. мед. н., наук. співр. відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень  
E-mail: [marinapenkova1971@gmail.com](mailto:marinapenkova1971@gmail.com)  
<http://orcid.org/0000-0003-4997-5936>

Стаття надійшла до редакції  
21 жовтня 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Нині артеріальна гіпертензія (АГ), попри вдосконалення методів ранньої діагностики, первинної та вторинної профілактики, залишається одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань, як в Україні, так і у світі [2, 40, 42]. Тривале і стійке підвищення артеріального тиску (АТ) призводить до ураження органів-мішеней, спричиняючи розвиток тяжких серцево-судинних ускладнень, мозкового інсульту, ниркової недостатності, високої смертності та інвалідизації населення, зокрема працездатного віку [4, 16, 41, 45]. Найчастіше АГ асоціюється з «метаболічними захворюваннями», насамперед з ожирінням, і зокрема з абдомінальним його типом (абдомінальне ожиріння (АО)). Наявність спільних патогенетичних механізмів призводить до прискорення прогресування обох захворювань, індукуючи тяжчий їхній перебіг та ранні ураження органів-мішеней [3, 21, 31]. У хворих на АГ з АО спостерігається висока частота атерогенних порушень ліпідного обміну, які відіграють провідну роль у розвитку атеросклерозу і є найважливішими предикторами серцево-судинних ускладнень [17, 26, 35, 44]. Тому принципово важливим є не лише досягнення цільового рівня АТ, а й гальмування розвитку та прогресування уражень органів-мішеней, спричинених АГ, і атерогенних уражень серцево-судинної системи [2, 4, 13, 24, 42]. З огляду на це важливе значення мають ранній початок і тривалість комбінованої терапії хворих на АГ з АО із застосуванням сучасних антигіпертензивних та гіполіпідемічних препаратів і немедикаментозних заходів корекції способу життя. Створено ефективні препарати як для антигіпертензивної, так і для гіполіпідемічної терапії. Найдоцільнішим підходом до лікування хворих на АГ, особливо зі стабільним її перебігом, вважають проведення двокомпонентної і трикомпонентної терапії, переважно у вигляді фіксованих комбінацій із застосуванням одного з блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА II)) у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридинового ряду тривалої дії та/або тіазидним (ТД)/тіазидоподібним діуретиком (ТДД) [2, 30, 40, 42]. Золотим стандартом гіполіпідемічної терапії, зокрема у хворих на АГ з атерогенною дисліпідемією, є статинотерапія [2, 13, 14]. У низці робіт виявлено адитивний ефект поєданого застосування антигіпертензивних препаратів (насамперед блокаторів РААС) і статинів у хворих на АГ з атерогенними порушеннями ліпідного обміну.

В інших дослідженнях ці дані не підтверджено [6, 19, 28, 34, 37].

Однак в амбулаторно-поліклінічних умовах є суттєві проблеми з адекватним і тривалим антигіпертензивним та гіполіпідемічним лікуванням хворих на АГ, особливо у разі поєднання з АО. Це пов'язано з тим, що більшості хворим на АГ з АО необхідне призначення двох-трьох препаратів, іноді — більше, через наявність у них тяжкої та рефрактерної до терапії систоло-діастолічної та діастолічної форм гіпертензії. У значній частини хворих, попри тривале існування гіпертензії, спостерігаються ознаки активації симпатичної нервової системи з гіперкінетичним типом гемодинаміки, систолічною гіпертензією, схильністю до підвищення частоти серцевих скорочень та гіпертензивних криз [9, 22, 24, 35, 36], тому хворі на АГ з АО потребують призначення не лише блокаторів РААС, діуретиків та вазодилаторів, а й препаратів, які зменшують виразність гіперсимпатикотонії, зокрема β-адреноблокаторів (БАБ). Найоптимальнішими БАБ у цих хворих можуть бути високоселективні препарати з мінімальним негативним впливом на стан ліпідного і вуглеводного обміну (краще з позитивним впливом), які також мають вазодилатаційний ефект [10, 15, 27, 35].

Проведення адекватної гіполіпідемічної терапії ускладнюють низька прихильність хворих до статинотерапії, необхідність регулярного контролю за рівнем ліпідів у крові з корекцією дози (найчастіше — підвищення) та розвиток побічних ефектів у частини хворих, особливо при інтенсифікації терапії [14, 26, 32].

Важливими чинниками, які сприяють підвищенню ефективності лікування хворих на АГ з АО, є корекція способу життя, насамперед зниження маси тіла і зменшення споживання кухонної солі, та підвищення рівня фізичної активності. Однак така корекція способу життя сама по собі є складним завданням і зазвичай прихильність хворих до таких змін вкрай низька [13, 22, 42].

Таким чином, проблема одночасного досягнення ефективності як антигіпертензивної, так і гіполіпідемічної терапії, та можливості збереження ефективності лікування протягом тривалого часу у хворих на АГ з АО в реальній клінічній практиці є актуальною і недостатньо вирішеною.

**Мета роботи** — вивчити можливості досягнення цільових рівнів АТ і атерогенних ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням за допомогою комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя на амбулаторно-поліклінічному етапі.



### Матеріали та методи

В умовах поліклінічного відділення Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України обстежено 54 хворих на АГ 2-го та 3-го ступеня з АО I—II ступеня. Серед обстежених було 30 (56 %) чоловіків та 24 (44 %) жінки. Вік пацієнтів — від 47 до 59 років (середній вік —  $50,6 \pm 5,2$ ) року).

Критерії залучення в дослідження: есенціальна АГ 2-го та 3-го ступеня в поєднанні з АО I—II ступеня.

Критерії вилучення з дослідження: симптоматичні форми АГ, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, стенокардія, інсульт, серцева недостатність (СН) II—IV функціонального класу (ФК) за NYHA, атеросклероз судин нижніх кінцівок, цукровий діабет та інші захворювання ендокринних органів, хронічна хвороба нирок вище IIIa стадії, вроджені та набуті вади серця, тяжка супутня патологія (тяжкі захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхо-легеневі захворювання).

За ступенем АГ розподіл був таким: 2-й ступінь — у 28 (52 %) осіб, 3-й ступінь — у 26 (48 %). У 15 (28 %) пацієнтів тривалість АГ становила менше 5 років, у 24 (44 %) — від 5 до 10 років, у 15 (28 %) — понад 10 років.

Розподіл хворих за ступенем АО був таким: у 34 (63 %) — I ступінь, у 20 (37 %) — II ступінь.

Діагностику ступеня і стадії АГ та кардіо-метаболических чинників проводили згідно з Європейськими рекомендаціями 2018 р. [42], АО — за критеріями ВООЗ [43] і Adult treatment Panel III [14]. Критерієм наявності АО був обвід талії  $\geq 102$  см для чоловіків і  $\geq 88$  см для жінок [11].

Аналіз стану ліпідного обміну здійснювали за допомогою ферментативного методу на аналізаторі «Humageazer 2106—1709» (Німеччина).

Діагностику дисліпідемії (ДЛП) проводили з урахуванням рекомендацій Українського товариства кардіологів [5]. Знижений рівень у крові холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) визначали за критеріями Adult treatment Panel III (для чоловіків  $\leq 1,03$  ммоль/л, для жінок  $\leq 1,29$  ммоль/л) [14].

Стан вуглеводного обміну досліджували за рівнем в крові глюкози (ферментативним методом за допомогою аналізатора «Humageazer 2000» (Німеччина), норма — 3,3—5,5 ммоль/л), інсуліну (імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми DRG (Німеччина) натще і після стандартного навантаження глюкозою (пероральний тест толерантності до глюкози). Наявність переддіабету (гіперглікемія натще (ГН), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або комбінація ГН з ПТГ) визначали за

рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації для вивчення діабету 2019 р. [11].

Рівень у крові креатиніну, сечовини та сечової кислоти проводили ферментативним методом за допомогою аналізатора «Humageazer 2000» (Німеччина). Мікроальбумінурію визначали імуноферментним методом. Гіперурикемією діагностували при рівні сечової кислоти в крові  $> 360$  мкмоль/л [12].

Оцінку функціонального стану нирок проводили за вмістом креатиніну в сироватці крові та швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ), яку розраховували за формулою СКД-EPI ([http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)) [20, 42].

Для оцінки структурно-функціонального стану серця використовували комплекс медичний діагностичний ультразвуковий «Aloka SSD 280 LS» (Японія) за стандартною методикою.

Для виявлення СН та визначення її функціонального класу проводили стандартну пробу з 6-хвилинною ходьбою [1].

Прихильність до лікування та основні показники, які характеризують спосіб життя пацієнтів (фізична активність і характер харчування) оцінювали за допомогою опитувальників.

До залучення в дослідження всі обстежені хворі на АГ з АО отримували двокомпонентну і трикомпонентну нефіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів: 19 (35 %) — ІАПФ (периндоприл або еналаприл) + БКК дигідропіридинового ряду (амлодипін), 8 (15 %) — ІАПФ (периндоприл або еналаприл) + ТД гідрохлортиазид, ще 8 (15 %) — БРА II (лосартан або телмісартан) + БКК дигідропіридинового ряду (амлодипін), 6 (11 %) — ІАПФ (периндоприл) + ТПД індапамід, 13 (24 %) — ІАПФ (периндоприл) + ТПД індапамід + БКК дигідропіридинового ряду (амлодипін). Однак на момент залучення в дослідження у жодного хворого не було досягнуто цільових рівнів «офісного» АТ.

На момент залучення у дослідження 26 (48 %) хворих отримували статини (аторвастатин), з них 21 (82 %) у дозі 20 мг/добу, решта — 10 мг/добу. Жодний з пацієнтів не досяг цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) [13, 26].

Після первинного обстеження всім хворим призначили фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів: периндоприл + індапамід + амлодипін. Периндоприл/індапамід/амлодипін приймали одноразово вранці натще з урахуванням рівня АТ у таких добових дозах: 4,00/1,25/5,00, 4,00/1,25/10,00, 8,0/2,5/5,0, 8,0/2,5/10,0 мг у вигляді фіксованої комбінації.

Як гіполіпідемічний препарат призначали аторвастатин: хворим, які не отримували статини, — у добовій дозі від 20 до 40 мг залежно від серцево-судинного ризику та початкового рівня ХС ЛПНГ. Пацієнтам, які до залучення в дослідження отримували статини і не досягли цільового рівня ліпідів, проводили корекцію терапії з підвищенням дози статинів.

Препарати призначали після підписання добровільної згоди пацієнта.

Усім пацієнтам надавали рекомендації щодо корекції способу життя згідно з Європейськими рекомендаціями з профілактики серцево-судинних захворювань [13].

Досягнення цільових рівнів АТ і вмісту в крові ХС ЛПНГ оцінювали за європейськими критеріями [2, 13, 26, 42] через 6 та 12 тиж лікування (наприкінці дослідження).

Протягом 6 тиж лікування хворим коригували дози антигіпертензивних препаратів (підвищували або зменшували). Пацієнтам, які не досягли цільового рівня в крові ХС ЛПНГ через 6 тиж, підвищували дозу статинів.

При обстеженні через 12 тиж від початку лікування визначали антропометричні та гемодинамічні (вимірювання «офісного» АТ) показники, а також показники вуглеводного та ліпідного метаболізму і рівень сечової кислоти в крові та проводили анкетування для оцінки прихильності до медикаментозного лікування і рекомендацій щодо корекції способу життя.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7.0 та SPSS 19.0. Для оцінки характеру розподілу в сукупності за вибірковими даними використовували тест Шапіро—Уїлка та Колмогорова—Смірнова. Для порівняння середніх показників двох вибірок використовували критерій Стюдента. За критичний рівень значущості для всіх перевірених статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Установлено, що проведення протягом 6 тиж антигіпертензивної терапії у вигляді трикомпонентної фіксованої комбінації таких препаратів, як ІАПФ, ТПД і БКК, з відповідною корекцією доз препаратів (табл. 1) дало змогу досягти цільових рівнів «офісного» АТ у 31 (57%) хворого, у решти застосована антигіпертензивна терапія виявилася недостатньо ефективною, незважаючи на те, що частота використання максимальних доз фіксованих комбінацій збільшилась з 26 до 28% через 6 тиж терапії ( $p < 0,05$ ).

Проаналізовано чинники, які могли зумовити недостатню антигіпертензивну ефективність

використаної комбінованої терапії. Установлено, що 4 (7%) хворих були недостатньо прихильні до рекомендованої терапії і приймали її нерегулярно: у 1 хворого з'явився сухий кашель, ще в 1 мали місце претибіальні набряки, 2 пацієнтів приймали препарат нерегулярно через власні уявлення щодо лікування АГ.

Для подальшого аналізу причин недостатньої ефективності комбінації антигіпертензивних препаратів проведено зіставлення основних показників, які характеризували особливості перебігу АГ і АО до початку терапії у хворих, у яких були досягнуті або не досягнуті цільові рівні «офісного» АТ (табл. 2).

Результати аналізу засвідчили, що серед хворих, у яких не досягнуто цільових рівнів «офісного» АТ, була статистично значущо вища частота АО 2-го ступеня і частота серцевих скорочень (ЧСС)  $\geq 80$ /хв та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) порівняно з пацієнтами, які досягли цільових рівнів «офісного» АТ.

Після 6 тиж лікування 23 хворим, які не досягли цільових рівнів «офісного» АТ, проведена корекція терапії: до застосованих доз фіксованої комбінації периндоприлу/індапаміду/амлодипіну додатково призначено високоселективний БАБ з вазодилатаційною активністю небіволол у добовій дозі 5 мг/добу. Хворі, у яких були досягнуті цільові рівні «офісного» АТ на тлі прийому фіксованої комбінації, продовжували цю терапію.

Установлено, що додавання високоселективного БАБ з вазодилатаційною активністю сприяло статистично значущому підвищенню ефективності терапії в цілому в групі: наприкінці дослідження (через 12 тиж) цільові рівні «офісного» АТ досягнуто у 78% хворих порівняно з 57% через 6 тиж терапії ( $p < 0,05$ ).

На початку дослідження аторвастатин у добовій дозі 20 мг був призначений 40 хворим, у добовій дозі 40 мг — 14 хворим. Через 6 тиж лікування цільовий рівень ХС ЛПНГ досягнуто

**Таблиця 1.** Частота призначення різних доз фіксованої комбінації на початку дослідження і через 6 тиж лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням ( $n = 54$ )

Периндоприл/індапамід/амлодипін, мг	Початок лікування	Через 6 тиж
4,00/1,25/5,00	6 (11,0%)	5 (9,0%)
4,00/1,25/10,00	17 (32,0%)	9 (17,0%)*
8,0/2,5/5,0	17 (32,0%)	15 (28,0%)
8,0/2,5/10,0	14 (26,0%)	26 (48,0%)*

Примітка. \* Статистична значущість різниці щодо показників на початку лікування і через 6 тиж лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Досягнення цільових рівнів «офісного» артеріального тиску через 6 тиж лікування за допомогою фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів залежно від особливості перебігу артеріальної гіпертензії та абдомінального ожиріння ( $M \pm m$ )

Показник	Досягнуто цільових рівнів «офісного» АТ (n = 31)	Не досягнуто цільових рівнів «офісного» АТ (n = 23)
АГ 2-го ступеня	17 (55,0 %)	11 (48,0 %)
АГ 3-го ступеня	14 (45,0 %)	12 (52,0 %)
АО 1-го ступеня	19 (61,0 %)	9 (39,0 %)*
АО 2-го ступеня	12 (39,0 %)	14 (60,0 %)*
ЧСС $\geq 80$ за 1 хв	4 (13,0 %)	7 (30,0 %)*
Гіпертрофія лівого шлуночка	19 (61,0 %)	19 (83,0 %)*
ДЛП	29 (94,0 %)	21 (91,0 %)
Гіперхолестеринемія	3 (10,0 %)	4 (17,0 %)
Гіпертригліцеридемія	3 (10,0 %)	2 (8,0 %)
Комбінована ДЛП	23 (74,0 %)	15 (65,0 %)
Переддіабет	7 (23,0 %)	5 (22,0 %)
Гіперурикемія	12 (39,0 %)	6 (26,0 %)
Потовщення ТКІМ ЗСА	12 (39,0 %)	8 (35,0 %)
Бляшка ЗСА	7 (23,0 %)	5 (22,0 %)
ХХН ІІІа стадії	7 (23,0 %)	5 (22,0 %)
СН І ФК за NYHA	4 (13,0 %)	4 (17,0 %)

Примітка. ХХН — хронічна хвороба нирок; ТКІМ — товщина комплексу інтима—медіа; ЗСА — загальна сонна артерія.

\* Статистична значущість різниці щодо показників групи хворих, які досягли цільових рівнів «офісного» АТ ( $p < 0,05$ ).

лише у 17 (32 %) осіб, решті пацієнтів підвищено дозу аторвастатину: в 11 хворих — з 20 до 30 мг/добу, у 19 — з 20 до 40 мг/добу, у 7 — із 40 до 60 мг/добу. При обстеженні наприкінці дослідження виявлено, що цільовий рівень ХС ЛПНГ досягнуто у 25 (46 %) хворих, але порівняно з частотою досягнення цільового рівня ХС ЛПНГ через 6 тиж (32 %) підвищення не було статистично значущим ( $p > 0,05$ ).

Аналіз прихильності до терапії статинами показав, що лише 31 (54 %) хворий був прихильним до такої терапії, 11 (29 %) приймали аторвастатин нерегулярно, 12 (22 %) відмовилися від продовження лікування аторвастатином: 5 (9 %) — через побічні ефекти (тяжкість у правому підребер'ї та нудота), 7 (13 %) вважали застосування статинів шкідливим.

При вивченні прихильності до рекомендацій щодо корекції способу життя в цілому виявлено її низький рівень. Лише 19 (35 %) хворих підвищили рівень фізичної активності (виконання фізичних

вправ помірної інтенсивності) до 2,5–3,0 год/тиж. Дещо кращою була ситуація з прихильністю хворих обох підгруп до здорового харчування. Так, більшість пацієнтів припинили досоловання приготованої їжі (39 (72 %)), але прихильність до інших вимог здорового харчування (збільшення вживання овочів, фруктів, клітковини, риби та зменшення вживання червоного м'яса, вуглеводів тощо) була низькою (17 (32 %)).

Щодо такого чинника ризику, як тютюнокуріння, то його частота була невелика серед обстежених (26 %). По завершенні дослідження частота паління не знизилась.

Імовірно, низькою прихильністю до корекції способу життя, особливо до підвищення рівня фізичної активності, зумовлена відсутність зниження маси тіла та індексу маси тіла після 12-тижневого спостереження.

Таким чином, стандартна комбінована антигіпертензивна терапія у вигляді фіксованої комбінації трьох антигіпертензивних препаратів (ІАПФ, ТПД і БКК дигідропіридинового ряду пролонгованої дії) згідно із чинними європейськими рекомендаціями у поєднанні із середньодозовою терапією статинами на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя протягом 6 тиж лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі у хворих з неконтрольованою АГ у поєднанні з АО дала змогу досягти цільових рівнів «офісного» АТ лише у 57 % хворих, цільового рівня ХС ЛПНГ — у 32 %.

Результати аналізу причин недостатньої ефективності антигіпертензивної терапії свідчили про те, що серед хворих, у яких не були досягнуті цільові рівні «офісного» АТ, була статистично значущо вищою частота АО 2-го ступеня, ЧСС і ГЛШ порівняно з пацієнтами, які досягли цільових рівнів «офісного» АТ. Низька ефективність терапії статинами зумовлена переважно низькою прихильністю до цих препаратів.

Установлена можливість підвищення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих з недостатнім зниженням АТ за допомогою додавання високоселективного БАБ з вазодилатаційною активністю (небівололу).

Підвищення ефективності гіполіпемічної терапії є складнішою проблемою порівняно з таким антигіпертензивної терапії. Одним з першочергових заходів є інтенсифікація статинотерапії — підвищення дози аторвастатину до оптимального рівня (у нашому дослідженні — до добових доз 40–60 мг). Однак, за нашими даними, інтенсифікація статинотерапії не сприяла статистично значущому підвищенню частоти досягнення цільового рівня ХС ЛПНГ.

Виявлено дуже низьку прихильність до терапії статинами на відміну від прихильності до

антигіпертензивної терапії, яка була досить високою. Також дуже низькою була прихильність хворих до рекомендацій щодо корекції способу життя, за винятком зменшення зайвого споживання кухонної солі.

Важливе значення має раннє виявлення клінічних змін, які можуть спричинити недостатню ефективність антигіпертензивної терапії. У нашому дослідженні такими змінами були більша виразність ожиріння, підвищена ЧСС та вища частота ГЛШ. Ці зміни є патогенетично важливими для прогресування АГ. У низці досліджень виявлена роль ожиріння в патогенезі АГ, навіть у джерелах літератури виділено форму АГ — гіпертензію, зумовлену АО [23, 24, 36]. Для цієї форми АГ притаманні рання активація симпатичної нервової системи, РААС, розвиток метаболічних порушень, особливо цукрового діабету 2 типу і атерогенної ДЛП [21, 42]. Дуже часто асоціюється з виразністю АО, активацією симпатичної нервової системи та підвищенням ЧСС, що виявлено і в нашому дослідженні [24, 35].

Раннім ураженням серця при АГ є ГЛШ, яка також частіше розвивається і швидше прогресує при поєднанні АГ з АО. Крім того, саме ГЛШ є один з найважливіших та незалежних чинників ризику розвитку і прогресування СН, а також інфаркту міокарда, мозкового інсульту та раптової смерті [1, 23, 29, 42].

Наведені патогенетично значущі зміни слід урахувати при виборі антигіпертензивної терапії. Обґрунтованим варіантом терапії хворих на АГ з АО із зазначеними клінічними особливостями є трикомпонентна фіксована композиція (блокатор РААС-ІАПФ + ТПД + БКК) [21, 28, 29, 30]. Однак навіть така терапія може бути недостатньою для досягнення цільових рівнів АТ у хворих на АГ з АО, у яких часто розвивається тяжка гіпертензія з рефрактерністю до терапії [24, 25]. Важливий додатковий ефект у таких хворих можуть виявляти БАБ з вазодилатаційною активністю, які сприяють не лише пригніченню симпатичної гіперактивності, а й системній вазодилатації [7, 27]. Потужною вазодилатаційною дією володіє небіволол, насамперед завдяки підвищенню утворення оксиду азоту і поліпшенню ендотеліальної дисфункції [10, 15, 27]. Для небівололу характерні інші позитивні метаболічні та кардіопротекторні ефекти (антиоксидантні, антиатерогенні, антигіпертрофічні) [27].

Одним з ключових аспектів терапії хворих на АГ з АО, для яких характерні атерогенна ДЛП та високий ризик прогресування атеросклерозу, є вчасне і адекватне призначення гіполіпідемічної терапії, насамперед статинів [6, 25, 27, 28, 34]. Однак, як зазначено вище, проведення

ефективної терапії статинами — дуже складна проблема. Досягнення цільового рівня ХС ЛПНГ потребує підбору оптимальної для хворого дози статину з подальшим титруванням дози за потреби до максимально переносної, контролю за параметрами ліпідного обміну і можливими побічними ефектами, а також подолання низької прихильності до статинотерапії, виявленої у низці досліджень, зокрема в проведеному нами [8, 12, 14, 32].

На нашу думку, важливе значення мають отримані в роботі дані про те, що досягнення цільових рівнів «офісного» АТ у хворих не асоціювалось з досягненням цільового рівня в крові ХС ЛПНГ, тобто корекція АТ і атерогенних ліпідів є окремими проблемами, перспективи вирішення яких останніми роками пов'язують з впровадженням у практику фіксованих комбінацій антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів.

Тривають дослідження можливої взаємодії між антигіпертензивними препаратами, зокрема ІАПФ, і статинами. Є дані, що свідчать про зниження частоти серцево-судинних подій у хворих на АГ, які отримували терапію ІАПФ і статинами. Це пояснюють синергізмом впливу цих груп препаратів [6, 37]. В інших дослідженнях не отримано підтвердження цього припущення [19].

Нині доведено ефективність корекції способу життя як для лікування, так і для зниження серцево-судинного ризику у зазначених хворих [13, 25–27, 42]. У нашому дослідженні в цілому виявлено низьку прихильність хворих до корекції способу життя, особливо, до підвищення рівня фізичної активності. Імовірно, цим зумовлена відсутність зниження маси тіла та індексу маси тіла у хворих на АГ з АО. Водночас виявлено досить високу прихильність хворих до такої рекомендації, як обмеження вживання кухонної солі, порівняно з рекомендаціями щодо корекції інших параметрів здорового способу життя. Можливо, це спричинене мотивацією хворих завдяки роботі в цьому напрямі групи дослідників.

Таким чином, зроблена спроба привернути особливу увагу до існування серйозної проблеми забезпечення ефективної антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії у хворих на АГ з АО протягом тривалого часу на амбулаторно-поліклінічному етапі. Вирішення цієї проблеми сприятиме зниженню серцево-судинного ризику у великій кількості хворих на АГ, яка перебігає на тлі ожиріння.

## Висновки

Установлено, що трикомпонентна фіксована комбінація антигіпертензивних препаратів (ІАПФ (периндоприлу), ТПД (індапаміду) і БКК (амлодипіну)) в поєднанні з гіполіпідемічною

середньодозовою терапією статинами протягом 6 тиж на тлі рекомендацій щодо корекції способу життя у хворих на АГ з АО в амбулаторно-поліклінічних умовах дала змогу досягти цільових рівнів «офісного» АТ лише у 57 % хворих і цільового рівня ХС ЛПНГ у 32 %.

Виявлено, що недостатня ефективність антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією таких препаратів, як ІАПФ, ТПД і БКК, у хворих на АГ з АО асоціювалась з більшою виразністю ожиріння, підвищенням ЧСС та більшою частотою ГЛШ, тоді як низька ефективність терапії статинами — з низькою прихильністю до цих препаратів.

Показана можливість підвищення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на АГ у поєднанні з АО за допомогою додавання кардіоселективного БАБ з вазодилатаційною дією небівололу до фіксованої комбінації ІАПФ

(периндоприл) + ТПД (індапамід) + БКК (амлодипін), тоді як інтенсифікація статинотерапії у цих хворих не призвела до статистично значущого підвищення частоти досягнення цільового рівня ХС ЛПНГ у групі.

Отримані дані свідчать про необхідність вчасної корекції на амбулаторно-поліклінічному етапі антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії з підвищенням доз препаратів або додаванням інших антигіпертензивних препаратів (зокрема препаратів другої лінії) та гіполіпідемічних засобів (езетимібу та/або фенофібратів).

Важливою умовою ефективного лікування АГ на тлі АО є підвищення прихильності хворих не лише до медикаментозної терапії, а й до корекції способу життя, особливо до зниження маси тіла і зайвого споживання кухонної солі, що може бути досягнуто завдяки налагодженню тісного контакту лікаря з хворими.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — С. К.; збір та опрацювання матеріалу — О. М., М. П.; написання тексту — І. С.*

## Список літератури

1. Руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко. — К.: Морион, 2008. — 142 с. ISBN: 976-966-2066-09-8.
2. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. — 5-те вид., переробл. і доповн. — К.: Моріон, 2021. — 320 с.
3. Фадеєнко Г. Д., Кушнір І. Е., Чернова В. М., Соломенцева Т. А., Нікіфорова Я. В. Особливості клінічної симптоматики та стану вісцеральної жирової тканини у хворих на тлі метаболічного синдрому // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 2. — С. 10—15.
4. Ayele H., Banbeta A., Negash A. Cardiovascular disease risk factors in hypertensive patients: a case study of Jimma University Medical Center // Health Serv Res. Manag Epidemiol. — 2022. — Vol. 16(4). — P. 241—253. doi: 10.1007/s40256-016-0175-2. PMID: 27256435.
5. Bertrand M. E., Vlachopoulos C., Mourad J. J. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2016. — Vol. 16(4). — P. 241—253. doi: 10.1007/s40256-016-0175-2. PMID: 27256435.
6. Borghi C., Levy B. I. Synergistic actions between angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in atherosclerosis // Nutr Metab Cardiovasc. Dis. — 2022. — Vol. 32(4). — P. 815—826. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.015. Epub 2021 Nov 30. PMID: 35082055.
7. Brugts J. J., Bertrand M., Remme W. et al. The treatment effect of an ace-inhibitor based regimen with perindopril in relation to beta-blocker use in 29,463 patients with vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials // Cardiovasc. Drugs Ther. — 2017. — Vol. 31(4). — P. 391—400. doi: 10.1007/s10557-017-6747-9. PMID: 28856537. — Vol. PMID: PMC5607906.
8. Burkiewicz J. S., Fit K. E. Improving adherence-sharing experiences // Ann. Pharmacother. — 2007. — Vol. 41(12). — P. 2058—2060. doi: 10.1345/aph.1K350. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17956964.
9. Carnagarin R., Matthews V., Gregory C., Schlaich M. P. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity // Exp. Opin. Pharmacother. — 2018. — Vol. 19(7). — P. 643—651. doi: 10.1080/14656566.2018.1458092.
10. Coats A., Jain S. Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage // Journal of Human Hypertension. — 2017. — Vol. 31. — P. 376—381.
11. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. — 2020. — Vol. 41, N2. — P. 255—323. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486.
12. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2006. — Vol. 65. — P. 1312—1324.
13. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. — 2021. — P. 1—111. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel I.I.I.) // JAMA. — 2001. — Vol. 285(19). — P. 2486—2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486. PMID: 11368702.
15. Ferri C. The role of nebivolol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines // Future Cardiol. — 2021. — Vol. 17(8). — P. 1421—1433.
16. Forouzanfar M. H., Liu P., Roth G. A. et al. Global Burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990—2015 // JAMA. — 2017. — Vol. 317(2). — P. 165—182. doi: 10.1001/jama.2016.19043. Erratum in: // JAMA. — 2017 Feb 14. — Vol. 317(6). — P. 648. PMID: 28097354.

17. Francischetti E.A., de Abreu V.G., da Silva Figueiredo L.F., Dezonze R.S., Coutinho E.S.F. Effects of blood pressure lowering agents on cardiovascular outcomes in weight excess patients: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2020. — Vol. 20(5). — P. 447—470. doi: 10.1007/s40256-019-00393-x. PMID: 31898196.
18. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13(1 Pt 2). — P. 3S-10S. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00252-6. PMID: 10678282.
19. Kanukula R., Esam H., Sundström J., Rodgers A., Salam A. Does co-administration of antihypertensive drugs and statins alter their efficacy and safety? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2019. — Vol. 73(6). — P. 352—358. doi: 10.1097/FJC.0000000000000671. PMID: 31162243.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* — 2021. — Vol. 99(3S). — P. 1—87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.
21. Koval S.M., Snihorska I.O., Vysotska O., Strashnenko H.M., Wójcik W., Dassibekov K. Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity. In: *Information Technology in Medical Diagnostics I.I., Wójcik, Pavlov & Kalimoldayev (Eds).* — London: Taylor&Francis Group, 2019. — P. 275—288. doi: 10.1201/9780429057618-32.
22. Koval S.M., Snihorska I.O., Starchenko T.G. et al. Efficacy of fixed dose of triple combination of perindopril- indapamide-amlodipine in obese patients with moderate-to-severe arterial hypertension: an open-label 6-month study // *Biomed. Res. Ther.* — 2019. — Vol. 6(11). — P. 3501—3512.
23. Koval S.M., Snihorska I.O., Yushko K.O. Circulation microRNA-133a in patients with arterial hypertension, hypertensive heart disease, and left ventricular diastolic dysfunction // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* — 2020. — Vol. 7. — 104. doi: 10.3389/fcvm.2020.00104.
24. Landsberg L. Obesity. In: *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* — Third ed. — G.L. Bakris, M.J. Sorrentino., 2018. — P. 328—334.
25. Landsberg L., Arrone L.J., Beilin L.J. et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of the Obesity Society and the American Society of Hypertension // *J. Clin. Hypertens.* — 2013. — Vol. 15. — P. 14—33.
26. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41(1). — P. 111—188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: // *Eur. Heart J.* — 2020 Nov 21. — Vol. 41(44). — 4255. PMID: 31504418.
27. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension / Ed. by G. Mancia, G. Grassi, K.P. Tsoufis, A.F. Dominiczak, E. Agabiti Rosei. — Third edition. — CRC Press, 2019. — P. 650.
28. Marazzi G., Pelliccia F., Campolongo G. et al. Greater cardiovascular risk reduction with once-daily fixed combination of three antihypertensive agents and statin versus free-drug combination: The A.L.L.-IN-ONE trial // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 222. — P. 885—887. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.163. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27522394.
29. Mazza A., Townsend D.M., Schiavon L. et al. Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subject // *Biomed. Pharmacother.* — 2019. — Vol. 120. — 109539. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109539. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31627089. — Vol. PMCID: PMC7104809.
30. Mourad J.J., Amodeo C., de Champvallins M., Brzozowska-Villatte R., Asmar R.; Study Coordinators, Investigators. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial // *J. Hypertens.* — 2017. — Vol. 35(7). — P. 1481—1495. doi: 10.1097/HJH.0000000000001359. PMID: 28306636.
31. Noh J., Kim H.C., Shin A. et al. Prevalence of comorbidity among people with hypertension: The Korea national health and nutrition examination survey 2007—2013 // *Korean Circ J.* — 2016. — Vol. 46(5). — P. 672—680. doi: 10.4070/kcj.2016.46.5.672.
32. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353(5). — P. 487—97. doi: 10.1056/NEJMra050100. PMID: 16079372.
33. Parati G., Lombardi C., Pengo M., Bilo G., Ochoa J.E. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control // *Int. J. Cardiol.* — 2021. — Vol. 331. — P. 262—269. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.01.070. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33548384.
34. Radhoo S.P., Boersma E., Bertrand M. et al. The effects of a perindopril-based regimen in relation to statin use on the outcomes of patients with vascular disease: a combined analysis of the ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS Trials // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2022. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07384-2>.
35. Redon J., Martinez F. and Pichler G. The metabolic syndrome in hypertension. In: *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension / Ed. by G. Mancia, G. Grassi, K.P. Tsoufis, A.F. Dominiczak, E. Agabiti Rosei.* — Third edition. — CRC Press, 2019. — P. 135—147.
36. Shams E., Kamalumpundi V., Peterson J., Gismond R.A., Oigman W., de Gusmão Correia M.L. Highlights of mechanisms and treatment of obesity-related hypertension // *J. Human Hypertens.* — 2022. — Vol. 36(9). — P. 785—793. doi: 10.1038/s41371-021-00644-y. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001082.
37. Sundström J., Gulliksson G., Wirén M. Synergistic effects of blood pressure-lowering drugs and statins: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — *Evid Based Med.* — 2018. — Vol. 23(2). — P. 64—69. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110888. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29595132. — Vol. PMCID: PMC6234234.
38. Syed Y.Y. Perindopril/indapamide/amlodipine in hypertension: a profile of its use // *Am J Cardiovasc. Drugs.* — 2022. — Vol. 22(2). — P. 219—230. doi: 10.1007/s40256-022-00521-0. Epub 2022 Mar 8. Erratum in: *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2022 May. — Vol. 22(3). — P. 355. PMID: 35257306. — Vol. PMCID: PMC8964631.
39. Tsoufis K., Douma S., Kallistratos M.S., Manolis A.J. Effectiveness and adherence to treatment with perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in a Greek population with hypertension // *Clin. Drug Investig.* — 2019. — Vol. 39(4). — P. 385—393. doi: 10.1007/s40261-019-00761-0. PMID: 30790132.
40. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // *Hypertension.* — 2020. — Vol. 75(6). — P. 1334—1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6. PMID: 32370572.
41. Wang C., Yuan Y., Zheng M. et al. Association of age of onset of hypertension with cardiovascular diseases and mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2020. — Vol. 75(23). — P. 2921—2930. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.038. PMID: 32527401.
42. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39(33). — P. 3021—3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
43. WHO: Obesity: Prevention and managing the global epidemic. Technical Report Series 894. — Geneva: WHO, 2000. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
44. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 374(21). — P. 2021—2031. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.
45. Zhou D., Xi B., Zhao M., Wang L., Veeranki S.P. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8(1). — 9418. doi: 10.1038/s41598-018-27377-2. PMID: 29925884. — PMCID: PMC6010458.

**S. M. Koval, I. O. Snihurska, O. V. Mysnychenko, M. Y. Penkova**

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Possibilities of achieving target levels of arterial pressure and atherogenic lipids in patients with arterial hypertension with obesity at the outpatient stage (results of a 12-week follow-up)

**The aim:** To study the possibility of achieving target levels of blood pressure (BP) and atherogenic lipids' levels in patients with arterial hypertension with abdominal obesity (AO) using combined antihypertensive and lipid-lowering therapy against the background of recommendations for lifestyle correction at the outpatient stage.

**Materials and methods.** The study involved 54 patients with AH of 2 and 3 degrees with AO of I–II degrees, who were examined in the polyclinic of the GI «L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine». The investigated group included 30 (56 %) men and 24 (44 %) women, aged 47 to 59 years (the mean age –  $50.6 \pm 5.2$  years). All patients underwent general clinical laboratory and instrumental examinations. After the initial examination, all patients were prescribed a three-component fixed combination (FC) of antihypertensive drugs: an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) perindopril, a thiazide-like diuretic (TPD) indapamide and a long-acting dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) amlodipine in optimal daily doses, considering blood pressure levels. Atorvastatin was administered as a lipid-lowering drug in a daily dose, defined depending on the initial blood levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol). Achievement of the target levels of blood pressure and LDL-cholesterol was assessed after 6 and 12 weeks of the study. Doses of antihypertensive drugs and atorvastatin were adjusted during the study.

**Results.** It has been established that 6 weeks of treatment of AH patients with AO in outpatient settings with the use of three-component fixed combination of antihypertensive drugs (ACE inhibitors, TPD and CCBs of the dihydropyridine series) and statins' lipid-lowering therapy against the background of recommendations for lifestyle correction, resulted in the achievement of the target "office" BP levels of in only 57 % of patients and target levels of LDL-cholesterol in only 32 %. Insufficient efficacy of antihypertensive therapy in the examined patients was associated with a greater severity of obesity, increased heart rate (HR) and a higher incidence of left ventricular hypertrophy (LVH), while the low efficacy of statin therapy was primarily associated with the low therapy compliance. The addition of nebivolol, cardioselective beta-adrenoblocker (BAB) with a vasodilatory effect, to the fixed combination of ACE inhibitors, TPD and BCC significantly increased the effectiveness of antihypertensive therapy. At the same time, intensification of statin therapy did not result in the significant increase of the frequency of achieving target levels of LDL cholesterol in the blood.

**Conclusions.** The standard three-component fixed combination of antihypertensive drugs in combination with medium-dose statin therapy and recommendations for the normalization of lifestyle was not enough effective in a significant part of AH patients with AO at the outpatient stage, which indicates the need for timely correction of drug therapy and implementation of healthy lifestyle.

**Keywords:** arterial hypertension, abdominal obesity, antihypertensive and hypolipidemic therapy, lifestyle correction.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Коваль С. М., Снігурська І. О., Мисниченко О. В., Пенькова М. Ю. Можливості досягнення цільових рівнів артеріального тиску і атерогенних ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння на амбулаторно-поліклінічному етапі (результати 12-тижневого спостереження) // Український терапевтичний журнал. – 2022. – № 3–4. – С. 22–30. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-22>.

Коваль SM, Snihurska IO, Mysnychenko OV, Penkova MY. Possibilities of achieving target levels of arterial pressure and atherogenic lipids in patients with arterial hypertension with obesity at the outpatient stage (results of a 12-week follow-up) [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;3–4:22-30. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-22>.

# Myeloperoxidase and global longitudinal strain in prognostication of clinical events after ST segment elevation myocardial infarction



**O. V. Petyunina<sup>1</sup>,**  
**M. P. Kopytsya<sup>1</sup>,**  
**A. V. Kobets<sup>1</sup>,**  
**A. E. Berezin<sup>2</sup>**

Elevated levels of several inflammatory cytokines and chemokines, such as myeloperoxidase (MPO) and some characteristics of damaged myocardium such as myocardial deformation (global longitudinal strain – GLS) seem to be promising biomarkers for acute coronary syndrome, but their predictive ability for clinical outcomes amongst ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients having obesity remained unclear.

**The aim** of the study was to determine the impact of MPO and GLS on prediction of 1-year combined clinical events in STEMI patients successfully treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) depending on abdominal obesity presentation.

**Materials and methods.** We prospectively enrolled 102 individuals with STEMI who were successfully treated with primary PCI. All patients gave their consent to participate in the study. The biomarkers (MPO, cardiac troponins), echocardiographic and Doppler parameters including global longitudinal strain (GLS) were evaluated at the baseline.

**Results.** The MPO level in the entire population of patients with STEMI was 129.45 [48.48–179.70] ng/ml. The group was divided into two cohorts depending on the median level of MPO ( $\geq 98.34$  ng/ml and  $< 98.34$  ng/ml). We observed 26 combined endpoints (10 and 17 in patients with MPO  $\geq 98.34$  ng/ml and  $< 98.34$  ng/ml, respectively (F test = 0.064285;  $\chi^2 = 4.29$ ;  $p = 0.046$ ). Multivariate linear regression showed that the only GLS and MPO remained independent predictors for the clinical outcomes.

**Conclusions.** Global longitudinal strain was the best predictor for 1-year combined clinical outcomes in STEMI patients who were undergone successful primary PCI. Body fat accumulation seems to show borderline significance when compared with GLS, while it was sufficiently better than MPO.

## Keywords:

STEMI, myeloperoxidase, visceral fat accumulation, global longitudinal strain, prognosis.

Acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) remains challenging clinical condition with strong contribution to significant morbidity and mortality worldwide [43]. STEMI requires urgent reperfusion mainly percutaneous coronary intervention (PCI), but during COVID-19 pandemic the delay in reperfusion was found in the majority of countries due to both patient-related (predominantly coexisting conditions and comorbidities) and systemic medical care factors [17]. All these make in turn the diagnosis of STEMI and short- and long-term prognosis amongst STEMI patients after PCI highly responsible and thoroughly evaluated. Conventional predictive scores, such as Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) or Global Registry of Acute Cardiac Events (GRACE), seem not to be extrapolated to STEMI patients with a higher burden of abdominal obesity, diabetes mellitus, hypertension and chronic renal disease [4].

Inflammation playing a pivotal role in accelerating atherosclerosis deals metabolic comorbidities including abdominal obesity with atherothrombotic

<sup>1</sup>L.T. Malaya Therapy  
National Institute of the  
National Academy of  
Medical Sciences of  
Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhya State  
Medical University

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Петюніна Ольга Вячеславівна**

д. мед. н., ст. наук. співр.  
відділу профілактики і лікування  
невідкладних станів

E-mail: [o\\_petyunina@ukr.net](mailto:o_petyunina@ukr.net)

<http://orcid.org/0000-0002-4716-6433>

Стаття надійшла до редакції  
1 листопада 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0



complications. Indeed, adipose tissue produces and releases a large spectrum of adipokines, which are considered to be multifunctional in terms of modulating inflammation and immune response and having direct actions on remote tissues including myocardium and vasculature [12]. Interestingly that not just ectopic expansion of adipose tissue mainly perivascular or pericardial localization, but also fat quality was noticed to be associated with all-cause mortality and non-cardiovascular death [7, 45, 46], whereas visceral fat accumulation was strongly associated with increased cardiovascular (CV) risk [28, 31, 38, 48].

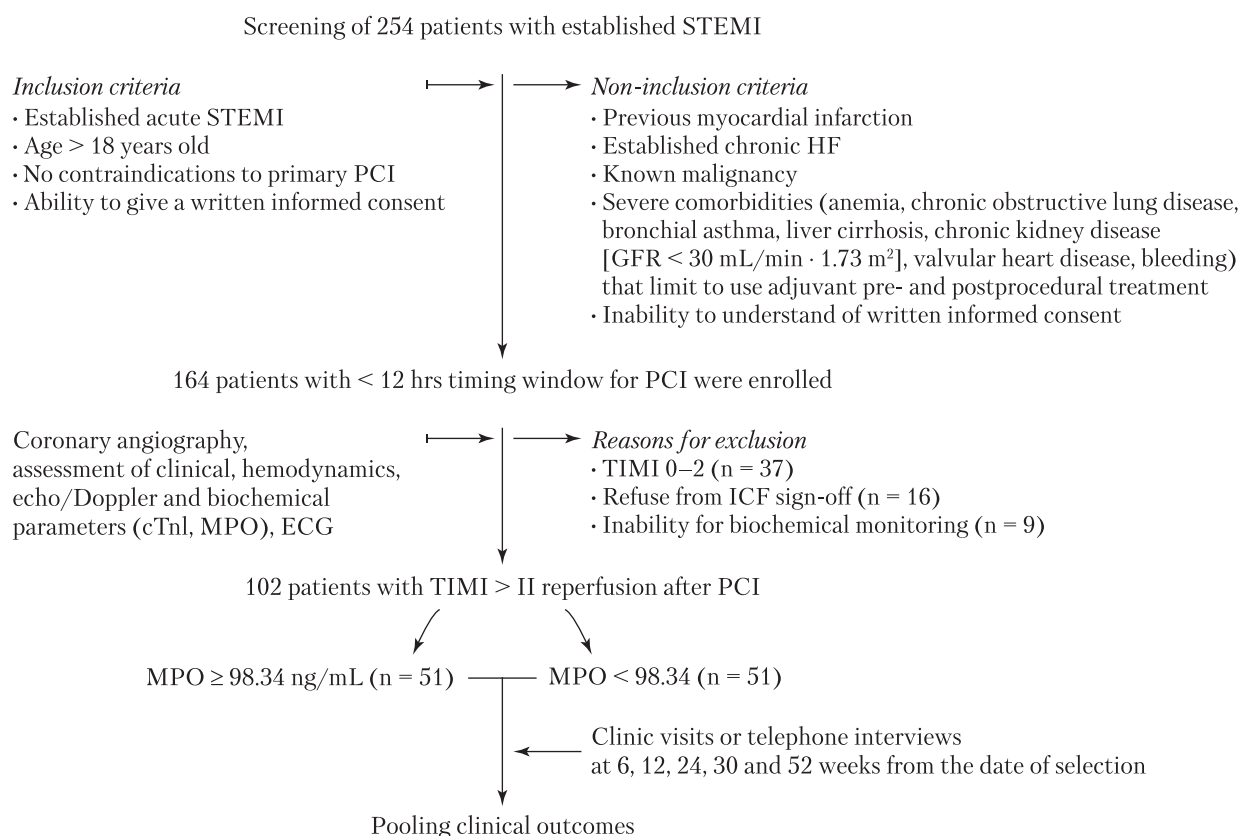
Myeloperoxidase (MPO) is a member of chemokine superfamily called hemeperoxidases that are mainly stored in circulating leukocytes and having by far lower expression in tissue monocytes/macrophages [36, 40]. There is strong evidence regarding the fact that MPO was widely associated with oxidative stress and inflammation of adipose tissue [34, 50]. The chemokine is produced by activated neutrophils, monocytes/macrophages, which are recruited from circulation into the adipose tissues and where they intervene a release of pro-inflammatory cytokines [33]. Myeloperoxidase is the most abundant protein in human neutrophils

that being a physiological antagonist of nitric oxide plays a crucial role in mitochondrial oxidative stress, lipoprotein oxidation, and endothelial dysfunction [20, 39]. Therefore, increased circulating levels of MPO were found to be a powerful trigger for plaque rupture and microvascular inflammation and obstruction in STEMI patients [3, 55]. Although elevated levels of MPO was noticed as a promising biomarker with discriminative potency for persistent chest pain due to acute coronary syndrome, its predictive ability for clinical outcomes amongst STEMI patients having obesity remained unclear [5,11,24]. The aim of the study was to determine the impact of MPO on prediction of 1-year clinical events in STEMI patients successfully treated with primary PCI depending on abdominal obesity presentation.

## Materials and methods

### Ethical Declaration

All procedures performed due to the ethical standards and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards and approved by the local ethics committee (Protocol #6, 30.05.2017). All the patients signed the informed consent.



**Figure 1.** The design of the study: STEMI, ST segment elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GFR, glomerular filtration rate; MPO, myeloperoxidase

### Study population

Two hundred and fifty four patients with acute STEMI were prospectively screened with the aim of participation in the study according to inclusion criteria (acute STEMI, age > 18 years old, and a lack of contraindications to PCI). These patients were urgently admitted to the intensive care unit (ICU) of GI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine» within a given period from January 2018 to February 2021. Figure 1 represents a flow chart with clear inclusion/non-inclusion criteria.

Exclusion criteria were previous myocardial infarction, established chronic heart failure, known malignancy, severe comorbidities (anemia, chronic obstructive lung disease, bronchial asthma, liver cirrhosis, chronic kidney disease, valvular heart disease, bleeding), and inability to understand of written informed consent. Taking into account non-inclusion criteria we finally enrolled 102 individuals who and completely met inclusion/exclusion criteria. All patients with STEMI who were in ICU during COVID-19 pandemic had been demonstrated twice-negative PCR COVID-19 tests before hospitalization. We diagnosed acute STEMI according to ESC Guidelines (2017) [15].

### Coronary angiography and PCI

Coronary angiography was performed immediately after admission of the patients to the hospital using Digital X-Ray system «Integris Allura» (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) and managed by radial or femoral vascular access. Coronary arteries were visualized with two-to-three orthogonal projections per conventional protocol. We used automatic contrast injector in order to support procedure with the contrast «Ultravist-370» (Baier Pharma GmbH, Germany). Primary PCI with bare-metal stent Rebel™ (Platinum Chromium Coronary Stent System, Boston Scientific, USA) implantation in culprit artery was performed.

### Medications

All enrolled patients received standard adjuvant treatment in accordance to current ESC recommendation on acute STEMI [15]. A 300-mg loading dose of clopidogrel and aspirin along with 80 mg of atorvastatin were routinely applied for these patients immediately before the interventional procedures. Administration of aspirin (100 mg/d) indefinitely and a P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist (clopidogrel [75 mg/day] or ticagrelor [180 mg/daily]) for 12 months after PCI were strongly encouraged in these patients. Adjusted daily doses of low molecular heparin/unfractionated heparin were used for perioperative anticoagulation. We ascertained patients

with prescribed guideline-directed medications post discharge, including angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor blockers (ARBs), beta-blockers, and statins. The glycemic control target in patients with established diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose < 6.1 mmol/L, and prandial plasma glucose < 8.0 mmol/L. We used initial insulin dose for short time in adjusted every day doses depending on the values from the seven-point glucose profile. After discharge type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients were treated with combination of diet and metformin and or SGLT2 inhibitor when needed.

### Determination of clinical events

Prospective follow-ups were by conducted by a medical doctor as clinic visits or telephone interviews at 6, 12, 24, 30 and 52 weeks from the date of selection. The primary endpoint was combined event (follow-up major adverse cardiac events – MACEs) that occurred during 1-year after discharge from the hospital. MACEs were defined as the composite of CV death, recurrent MI, newly diagnosed heart failure, rhythm and conduction disturbances. CV death was ascertained by personal or phone contacting the family doctor or the hospital where the patient died. The diagnosis of recurrent myocardial infarction required the presence of clinical signs/symptoms or electrocardiographic changes, identification of local contractility dysfunction by echocardiography and elevation of biomarkers of necrosis, i.e. creatinine kinase isoenzyme-MB (CK-MB) and troponin T [15]. Severity of heart failure was assessed according to the Killip classification. The diagnosis of heart failure (HF) has been established according to ESC clinical guideline and based on appearance of clinical sign and symptoms of HF, determination of lowered left ventricular (LV) ejection fraction (EF) < 50 %, structural alterations (left atrial volume index [LAVI] > 34 mL/m<sup>2</sup> or a LV mass index (LVMI) ≥ 115 g/m<sup>2</sup> for males and ≥ 95 g/m<sup>2</sup> for females, E/e' ≥ 13), increasing NT-proBNP > 125 pg/mL [27].

### Concomitant diseases

Dyslipidemia was diagnosed if total cholesterol level was above 5.2 mmol/L, and/or low density lipoprotein cholesterol level was above 3.0 mmol/L, and/or level of triglycerides (TG) was above 1.7 mmol/L according to with European Cardiology Society dyslipidemia guideline (2019) [25]. Hypertension was diagnosed if systolic blood pressure was > 140 mm Hg, and/or diastolic blood pressure > 90 mm Hg according to European guideline on diagnostics and treatment of arterial hypertension (2018) [56]. Type 2 diabetes mellitus

was determined according to new ADA statement (2019) [8] or having diabetes treatment records. Scales OMRON BF511 was used to determine of body parameters: mass, visceral fat content (%), daily metabolism (Kcal), body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), skeletal muscle (%). Body mass index was calculated using the ratio of body weight in kilograms and the square of the height in meters. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) [23].

#### **Echocardiography and Doppler examination**

Echocardiography and Doppler were carried out on ultrasound machine «Aplio 500» (TUS-A500) Toshiba Medical Systems Corporation (Japan) with 3.5 MHz phase probe at discharge from the ICU. LV end diastolic volume (EDV), LV end systolic volume (ESV), LV EF measuring were performed according to Simpson's method [30]. Longitudinal global strain was evaluated in accordance to the conventional method [32].

#### **Sample size**

Sample size was calculated by using single population proportion formula taking into consideration the following assumptions: 50% prevalence, 95% confidence level of significance  $\alpha = 0.05$ , 1.96, and 5% margin of error, 7% in-hospital mortality, 13% out-hospital mortality. The final sample size was 102 patients.

#### **Blood samples**

Blood samples were drawn before PCI and were centrifuged, serum was isolated and stored in plastic tubes until being shipped to the laboratory of immune-chemical and molecular-genetic researches of GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine». Whole blood was collected into tubes, and were centrifuged per protocol at  $4^\circ\text{C}$ , 3000 rpm for 10 minutes and the supernatant (serum or plasma) was cryopreserved at  $-70^\circ\text{C}$  for testing. The assay of the biomarkers was performed by MPO Instant Elisa kit, Invitrogen, Austria. Troponin I (TnI) level detected with chemo luminescent immunoassay (Humalyser 2000, Mannheim, Germany). The TnI level average was 0.5–50 ng/mL. Total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglycerides (TG) were measured direct enzymatic method (Roche P800 analyzer, Basel, Switzerland). The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were  $< 5\%$ . Fasting glucose level was measured by a double-antibody sandwich immunoassay (Elecsys 1010 analyzer, F. Hoffmann-La Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The

intra-assay and inter-assay coefficients of variation were  $< 5\%$ . N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was measured by commercially available standard kit (R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany). The NT-proBNP level average was 10–12000 pg/mL.

#### **Statistical analysis**

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows version 21 (IBM Corp, Armonk, New York). The distribution pattern of the variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) when normally distributed. Categorical variables are presented as frequencies and percentages. The Student t test was used to compare parametric continuous variables, and the Mann-Whitney U test was used to compare nonparametric continuous variables. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test and Fisher exact test, the results of which were presented as percentages. We used the Kendall rank correlation coefficient ( $\tau$ ) to describe associations amongst circulating levels of biomarkers, body fat accumulation and cardiac hemodynamics performances. Univariate and multivariate linear regressions with stepwise forward selection process were consequently performed to identify independent risk factors for end-point in STEMI patients (MACE). We calculated beta coefficient, standard deviation (SD), odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI) for each factor. The risk curves of the different groups were mapped, and receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to show optimum cut-off points of MPO with Youden test and using the intersection point by plotting sensitivity against specificity. Predictive models were compared by maximum likelihood ratio test (nested models). Validity conditions of the multiple linear regression model were checked. All differences were considered statistically significant with 2-tailed  $p < 0.05$ .

#### **Results and discussion**

The patient's population consisted of 102 persons mainly men with the age of  $60.8 \pm 9.70$  years having several comorbidities and conventional CV risk factors including hypertension (82%), smoking (52%), type 2 diabetes mellitus (25%), obesity (28%), and hypercholesterolaemia (32%). Primary PCI was successful and all included patients had  $\text{TIMI} > 2$ .

The MPO level in the total population of patients with STEMI was 129.45 [48.48–179.70] ng/mL. Entire group of STEMI patients was divided into two cohorts depending on the median level of MPO ( $\geq 98.34$  and  $< 98.34$  ng/mL). Clinical characteristics of STEMI patients' cohorts presents in Table 1.

**Table 1.** Patient characteristic, risk factors depending on median myeloperoxidase level

Indicator	Entire group (n = 102)	MPO $\geq$ 98.34 ng/mL (n = 51)	MPO < 98.34 ng/mL (n = 51)	p
Age	60.8 $\pm$ 9.70	59.98 $\pm$ 9.69	60.78 $\pm$ 9.78	0.678
Men	76 (74.5 %)	37 (72.5 %)	39 (76.5 %)	0.650
Hypertension	84 (82.4 %)	44 (86.3 %)	40 (78.4 %)	0.299
T2DM	26 (25.5 %)	11 (21.6 %)	15 (29.4 %)	0.364
Smoking	53 (52.0 %)	27 (52.9 %)	26 (51.0 %)	0.843
Heredity coronary artery disease	35 (34.1 %)	16 (31.4 %)	19 (37.3 %)	0.532
Hypercholesterolemia	33 (32.4 %)	16 (31.4 %)	17 (33.3 %)	0.664
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	28 (27.5 %)	20 (39.2 %)	10 (19.6 %)	0.030
Skeletal muscle, %	29.56 $\pm$ 6.08	29.63 $\pm$ 5.72	29.49 $\pm$ 6.49	0.911
Total fat, %	32.04 $\pm$ 9.27	31.67 $\pm$ 8.70	32.42 $\pm$ 9.91	0.689
Visceral fat, %	13.65 $\pm$ 5.84	14.80 $\pm$ 6.47	12.45 $\pm$ 4.88	0.043
Heart rate, per 1 minute	76.53 $\pm$ 12.57	77.06 $\pm$ 11.53	76.02 $\pm$ 13.60	0.591
Systolic blood pressure, mmHg	134.51 $\pm$ 27.27	136.82 $\pm$ 32.18	132.25 $\pm$ 21.49	0.057
Diastolic blood pressure, mmHg	83.49 $\pm$ 13.38	86.30 $\pm$ 15.61	80.73 $\pm$ 10.18	0.025
LV EDV, mL	124.98 $\pm$ 24.77	121.19 $\pm$ 27.56	129.11 $\pm$ 20.86	0.104
LV ESV, mL	63.35 $\pm$ 17.30	60.16 $\pm$ 20.07	66.82 $\pm$ 13.01	0.046
iLAV, sm	12.30 $\pm$ 9.73	18.61 $\pm$ 5.71	19.16 $\pm$ 4.88	0.412
LVEF, %	46.76 $\pm$ 5.91	47.39 $\pm$ 6.44	46.12 $\pm$ 5.32	0.150
E/e'	14.13 $\pm$ 4.47	13.11 $\pm$ 4.56	15.37 $\pm$ 4.07	0.033
GLS, %	-10.29 $\pm$ 2.36	-10.00 $\pm$ 2.47	-10.54 $\pm$ 2.28	0.416
Total cholesterol, mmol/L	4.72 $\pm$ 1.17	4.68 $\pm$ 1.18	4.76 $\pm$ 1.16	0.750
High density cholesterol, mmol/L	1.04 $\pm$ 0.27	1.00 $\pm$ 0.20	1.08 $\pm$ 0.32	0.144
Low density cholesterol, mmol/L	2.64 $\pm$ 1.03	2.54 $\pm$ 1.06	2.74 $\pm$ 0.99	0.345
Peak troponin I, ng/mL	9.19 $\pm$ 4.20	9.92 $\pm$ 2.93	7.98 $\pm$ 4.02	0.040
NT-proBNP, pg/mL	186.80 $\pm$ 27.90	179.50 $\pm$ 25.30	194.20 $\pm$ 22.70	0.248

Note. BMI, body mass index; T2DM, type 2 diabetes mellitus; MPO, myeloperoxidase; STEMI, ST segment elevation myocardial infarction; GLS, global longitudinal strain, iLAV, index of left atrium volume.

There were not significant differences between both cohorts in age, gender, comorbidities and presentation of CV risk factors apart from obesity. We found that obesity had been determined frequently in patients having MPO  $\geq$  98.34 ng/mL. In addition, the percentage of visceral fat in these patients was also higher when compared with another. Yet, peak troponin I levels were noticed to be significantly higher in STEMI patients with MPO  $\geq$  98.34 ng/mL than those who had MPO < 98.34 ng/mL. Diastolic blood pressure were significantly higher and left ventricular end systolic volume was much lower in the patients having MPO  $\geq$  98.34 ng/mL in comparison with individuals with MPO < 98.34 ng/mL. No significant differences in angiographically culprit lesion of coronary arteries in both patients' cohorts were found (Table 2).

Table 3 illustrates the number of clinical events during in-hospital period out of the ICU and 1-year observation. We found significant differences in clinical events between both cohorts in Killip class > II acute HF (F = 0.029623;  $\epsilon^2$  = 4.99; p = 0.044) and the total number of combined end-point (F = 0.064285;  $\epsilon^2$  = 4.29; p = 0.046).

#### Correlations of circulating levels of biomarkers, body fat accumulation and cardiac hemodynamics performances

We found positive correlations between serum levels of MPO and body fat accumulation ( $\tau$  = 0.28; p = 0.036), NT-proBNP ( $\tau$  = 0.31; p = 0.046), and inverse correlation with diastolic BP ( $\tau$  = -0.14; p = 0.038). There were no significant associations of MPO with other cardiac parameters, such as heart rate, LV EF, GLS, iLAV, LV EDV, and LV ESV.

**Table 2.** Coronary angiography findings depending on median levels of MPO

Indicator	Entire group (n = 102)	MPO ≥ 98.34 ng/mL (n = 51)	MPO < 98.34 ng/mL (n = 51)	p
STEMI localization				
Anterior	53 (51.9 %)	24 (47.1 %)	29 (56.9 %)	0.322
Posterior	28 (27.5 %)	15 (29.4 %)	13 (25.5 %)	0.657
Other	21 (20.6 %)	12 (23.5 %)	9 (17.6 %)	0.463
Stenotic coronary arteries				
One	26 (25.5 %)	11 (21.6 %)	15 (29.4 %)	0.364
Two and more	65 (63.7 %)	37 (72.5 %)	28 (54.9 %)	0.064
Left artery descending	81 (79.4 %)	39 (76.5 %)	42 (82.4 %)	0.463
Right coronary artery	69 (67.6 %)	32 (62.7 %)	37 (72.5 %)	0.290
Circumflex	43 (42.2 %)	26 (51.0 %)	17 (33.3 %)	0.071
Left main	16 (15.7 %)	5 (9.8 %)	11 (21.6 %)	0.086

Note. STEMI, ST segment elevation myocardial infarction, MPO, myeloperoxidase.

**Table 3.** Clinical events depending on median myeloperoxidase level

Indicator	Entire group (n = 102)	MPO ≥ 98.34 ng/mL (n = 51)	MPO < 98.34 ng/mL (n = 51)	p
During period of hospitalization				
The total number of complications	23 (9.8 %)	8 (15.7 %)	15 (29.4 %)	0.155
Killip class > II acute HF	9 (0.98 %)	2 (3.9 %)	9 (17.6 %)	0.044
Life threatening cardiac rhythm and conduction abnormalities	14 (13.7 %)	6 (11.8 %)	8 (15.7 %)	0.774
1-year events				
Chronic HF	17 (16.7 %)	8 (15.7 %)	9 (17.6 %)	0.791
Rhythm and conduction abnormalities	1 (0.98 %)	0	1 (1.96 %)	0.500
Repeated MI	4 (3.9 %)	2 (3.9 %)	2 (3.9 %)	0.691
Death	3 (2.9 %)	0	3 (5.9 %)	0.121
Combined end-point	27 (26.4 %)	10 (19.6 %)	17 (33.3 %)	0.046

Note. MI, myocardial infarction, STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; HF, heart failure.

**Table 4.** Predictors for 1-year clinical events after STEMI. Depending variable: combined end point

Variable	Univariate linear regression				Multivariate linear regression			
	β-coefficient	OR	95 % CI	p	β-coefficient	OR	95 % CI	p
Body fat accumulation	0.42675	1.5323	1.0012—2.3686	0.0500	0.27237	1.3131	0.9832—1.7536	0.0650
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	0.31819	0.7275	0.3562—1.4856	0.3824	—	—	—	—
Multivessel injury	0.24324	1.2754	0.1241—13.1019	0.8378	—	—	—	—
E/e'	0.12950	1.1383	0.7005—1.8495	0.6011	—	—	—	—
MPO	0.15541	1.0157	1.0022—1.0373	0.0448	0.012745	1.0128	1.0068—1.0231	0.0176
GLS, %	1.47756	4.3822	1.1660—16.4695	0.0287	1.26363	3.5383	1.3264—9.4388	0.0116
Peak troponin I	0.083705	13.1759	0.1729—10.1924	0.7860	—	—	—	—
Hypercholesterolemia	2.57839	0.8848	0.6638—1.1255	0.2435	—	—	—	—

Note. BMI, body mass index; GLS, global longitudinal strain; MPO, myeloperoxidase; STEMI, ST segment elevation myocardial infarction.

### Univariate and multivariate linear regression analysis

Univariate linear regression shows that body fat accumulation had a borderline impact on the depending variable, whereas global longitudinal strain (GLS) and MPO demonstrated significant influence on combined end-point (Table 4).

Using multivariate linear regression, we noticed that the only GLS and MPO remained independent predictors for this depending variable.

### ROC curve analysis

ROC curve analysis has shown that all three predictive models based on body fat accumulation (AUC = 0.908,  $p < 0.0001$ ), MPO (AUC = 0.721,  $p < 0.0049$ ) and GLS (AUC = 0.925;  $p < 0.0001$ ) significantly distinguished from the basal model and allowed to identify the patients at risk of clinical outcomes in STEMI patients after successful primary PCI (Fig. 2–4).

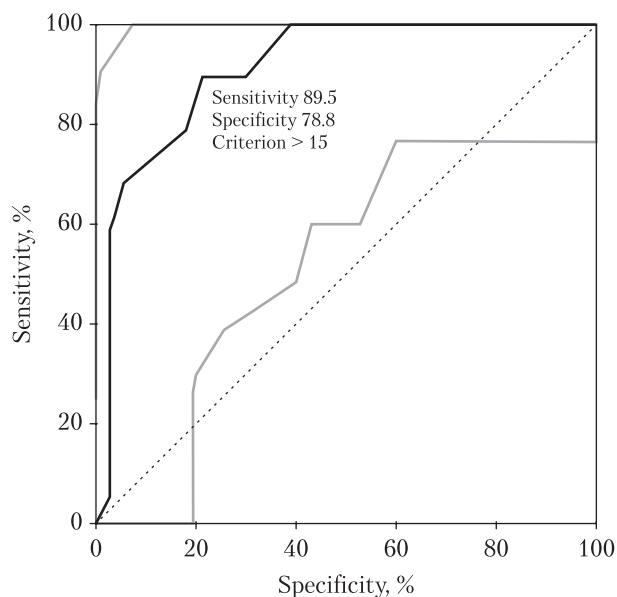
### Comparison of the predictive models

We compared predictive values of the models using maximum likelihood ratio test and found that GLS was the best predictor for poor clinical outcomes in STEMI patients, whereas MPO, on contrary, had the highest negative likelihood ratio amongst others (Table 5).

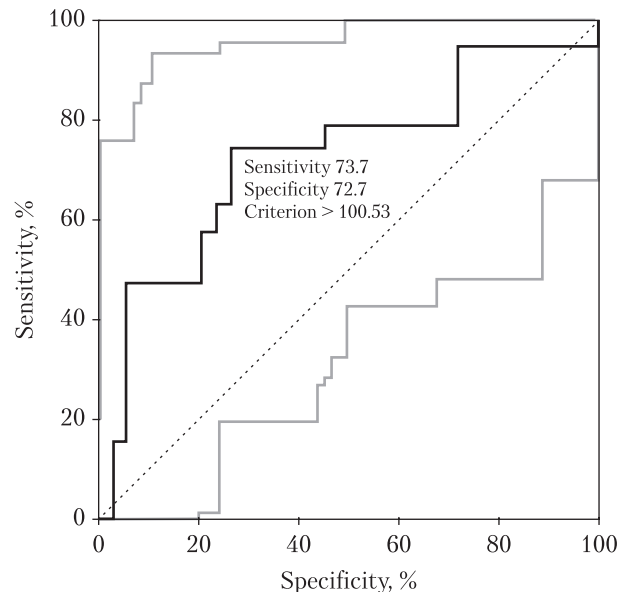
Body fat accumulation seems to show borderline significance when compared with GLS, while it was sufficiently better than MPO.

The results of the study has revealed that circulating levels of MPO and GLS were the most

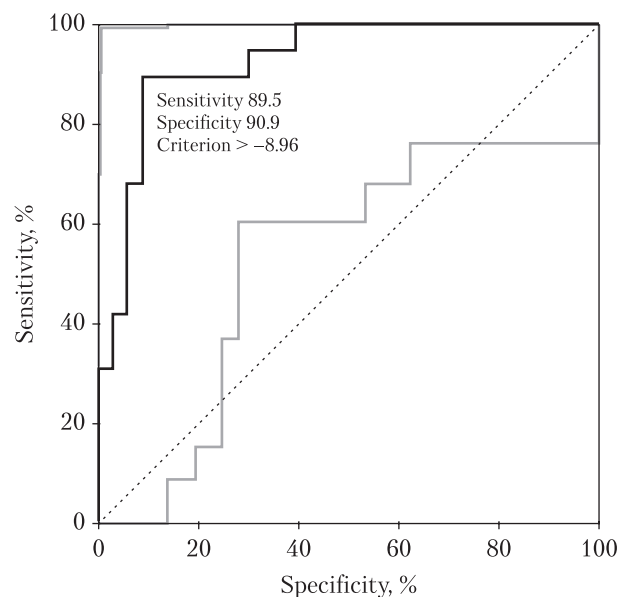
powerful biomarkers for combined clinical outcomes in STEMI patients who had successful reperfusion of TIMI > II, whereas body fat accumulation did not demonstrate significant influence on combined endpoint in multivariate regression. Therefore, we did not confirm that elevated levels of MPO were associated with by far more profound post-STEMI adverse cardiac remodeling than lower ones. Yet, body fat accumulation, on contrary of our previous expectations, has demonstrated a borderline significance



**Figure 2.** Predictive model of clinical outcomes in STEMI patients after successful primary PCI based on body fat accumulation



**Figure 3.** Predictive model of clinical outcomes in STEMI patients after successful primary PCI based on myeloperoxidase



**Figure 4.** Predictive model of clinical outcomes in STEMI patients after successful primary PCI based on global longitudinal strain

**Table 5.** Predictive values of the models

Variable	AUC	95 % CI	Sensitivity, %	Specificity, %	LR(+)	LR(-)	p
MPO	0.721	0.579—0.836	73.7	72.7	1.08	0.43	0.046
Body fat accumulation	0.908	0.795—0.971	89.5	78.8	4.22	0.13	0.044
GLS	0.925	0.817—0.980	89.5	90.9	9.84	0.12	0.002

Note. LR(+) positive likelihood ratio; LR(-), negative likelihood ratio; MPO, myeloperoxidase; GLS, global longitudinal strain. Significance value was computed with the likelihood ratio test.

for cumulative clinical outcomes. These findings are not a common sight on inflammatory biomarkers including MPO, which had previously revealed a solid relation to severe microvascular obstruction, severity of atherosclerosis, number of culprit lesions, and myocardial infarct size [51, 55]. Perhaps, there was a sufficient difference between the patients' study populations. Indeed, the studies mentioned above have been enrolled STEMI patients with microvascular obstruction and post-PCI TIMI—II, whereas our investigation was based on an enrollment of STEMI patients with complete reperfusion. However, MPO remaining its predictive ability for post-PCI MACEs [7, 52] have been found as having a strong discriminative potency for in-hospital mortality and fatal MI on long-term follow-up [9, 52]. Moreover, there was solid evidence regarding the fact that MPO was independently associated with a nearly two-fold higher risk of non-fatal MI and recurrent ACS [19, 30, 44].

We also hypothesized that MPO being activated in adipose tissue resulting its inflammation contributes a clinical course of post-PCI STEMI patients. Indeed, positive association between the levels of MPO and body fat accumulation, as well as evidence of predictive ability of body fat accumulation for 1-year cumulative clinical outcomes confirm this supposition. In addition, these findings obtained by us in the investigation well correspond to the results of other studies [21]. We also incline toward an idea that MPO might incorporate in a risk stratification with the aim of developing a guide therapy of post-PCI STEMI patients. Although there was a hypothesis toward MPO may be significantly better predictor than NT-proBNP level in STEMI patients regardless of T2DM [18], MPO exerted its independent predictive potency on prognosis much better in T2DM patients than in non-T2DM individuals [37]. We did not find a strict confirmation of this assumption in the study, in spite of having numerous data received in animal models and clinical observations and clarifying that MPO potentiates visceral adipose tissue inflammation in T2DM. On the other hand, a reduction of circulating levels of MPO with AZM198 have not improved cardiac function and reduced cardiac hypertrophy

and fibrosis, whereas the levels of lipid peroxidation biomarkers were found to be significantly attenuated [53].

Thus, MPO seems not to be a factor directly influenced MACE. We suggested that the effect of MPO maybe mediated by impaired relaxation of myocardium and supported by body fat accumulation. Indeed, the univariate and multivariate regression analysis have revealed that this assumption had confirmed. However, there is a challenging speculation whether MPO and obesity might improve conventional STEMI predictive scores. In fact, add-on MPO to the GRACE score enables more accurate prediction of cardiovascular events compared with GRACE risk score alone in patients with STEMI, whereas obesity did not improve the score [26, 29]. At the same time, epicardial adipose tissue thickness rather total body fat composition showed independent prediction for no-reflow phenomenon and CV mortality in STEMI patients [10, 54].

Finally, we received the data that GLS was the most important predictor for MACEs in post-PCI STEMI patients, but lowered levels of MPO may be more accurate for favorable prognosis after successful PCI. Indeed, GLS can predict remodeling and adverse clinical events in STEMI patients [41, 42] and it exhibited the superiority before LVEF and a size of MI [42, 49]. Although numerous studies have shown no predictive ability of GLS on adverse cardiac remodelling following STEMI in patients with normal or near normal LV EF [16, 35, 47], there are several alternative findings [1, 6, 13, 14, 22]. We suggest that GLS as a powerful echocardiographic parameter related to development of post-PCI adverse cardiac remodeling seems to be combined with MPO measure and body fat accumulation assessment to significantly improve conventional risk models in successfully reperfused STEMI patients. This requires a large clinical investigation in the future.

### Study limitation

This study has several limitations. First, a small sample size and single center design. Indeed, more results from large clinical studies need to obtain more information regarding MPO as a predictor

for clinical outcomes. However, we organized the study so that patients were transported to the ICU without a delay and all treatment procedures would be performed according to actual local requirements. Secondary, COVID-19 pandemic requires performing PCR COVID-19 tests prior hospital admission that potentially declined a number of eligible patients. We minimized a variety of the data received by strong logistic chain during patients' transfer. Finally, we suggest that the data can be extrapolate

to other patients with STEMI and allow us to interpret the findings as they are.

### Conclusions

GLS was the best predictor for 1-year combined clinical outcomes in STEMI patients who were undergone successful primary PCI. Body fat accumulation seems to show borderline significance when compared with GLS, while it was sufficiently better than MPO.

*The study is a fragment of the research project: «To study the biochemical, genetic mechanisms of reperfusion damage of the myocardium and to assess the cardioprotective effect of antiplatelet therapy in acute myocardial infarction», State Registration No. 0117U003028/Ukraine*

*Authorship contributions: conception and design — O. P., M. K.; acquisition of data — O. P., A. K.; statistics — O. P., A. K., A. B.; analysis and interpretation of data — O. P., M. K., A. B.; drafting the article — O. P., M. K., A. K., A. B.; critical revision of the article — M. K., A. B.*

### References

1. Abou R, Goedemans L., Montero-Cabezas J.M. et al. Prognostic value of multilayer left ventricular global longitudinal strain in patients with ST-segment elevation myocardial infarction with mildly reduced left ventricular ejection fractions // *Am. J. Cardiol.* — 2021. — Vol. 152. — P. 11—18. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.033.
2. Abraham T.M., Pedley A., Massaro J.M. et al. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors // *Circulation.* — 2015. — Vol. 132. — P. 1639—1647. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
3. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function // *Arch Biochem. Biophys.* — 2018. — Vol. 640. — P. 47—52. doi: 10.1016/j.abb.2018.01.004.
4. Aziz F., Malek S., Ibrahim K.S. et al. Short- and long-term mortality prediction after an acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in Asians: A machine learning approach // *PLoS One.* — 2021. — Vol. 16(8). b-e0254894. doi: 10.1371/journal.pone.0254894.
5. Baldus S., Heeschen C., Meinertz T et al. CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108(12). — P. 1440—1445. doi: 10.1161/01.CIR.0000090690.67322.51.
6. Bordejevic D. A., Părvănescu T., Petrescu L. et al. Left ventricular remodeling risk predicted by two-dimensional speckle tracking echocardiography in acute myocardial infarction patients with midrange or preserved ejection fraction in Western Romania // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2021. — Vol. 17. — P. 249—258. doi: 10.2147/TCRM.S295251.
7. Brennan M.L., Penn M.S., Van Lente F. et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain // *N Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. c349(17). — P. 1595—1604. doi: 10.1056/NEJMoa035003.
8. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* — 2020. — Vol. 43(2). — P. 487—493. doi: 10.2337/dci19-0066.
9. Cavusoglu E., Ruwende C., Eng C. et al. Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99(10). — P. 1364—1368. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.060.
10. Cerit L. Out of sight, out of mind: subcutaneous, visceral, and epicardial adipose tissue // *Rev. Esp Cardiol (Engl. Ed.)*. — 2017. — Vol. 7 0(6). — e. 515. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.009.
11. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P. Current role of myeloperoxidase in routine clinical practice // *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* — 2011. — Vol. 9. — P. 223—230. doi: 10.1586/erc.11.2.
12. Fuster J.J., Ouchi N., Gokse N., Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease // *Circulation Research.* — 2016. — Vol. 118. — P. 1786—1807. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
13. Gong Y., Lu Y., Huo J.C. et al. Cardiac strains for prediction of adverse events and ventricular remodeling. cardiac strains for prediction of adverse events and ventricular remodeling // *Research Square.* — 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-41701/v1.
14. Holzknicht M., Reindl M., Tiller C. et al. Global longitudinal strain improves risk assessment after ST-segment elevation myocardial infarction: a comparative prognostic evaluation of left ventricular functional parameters // *Clin. Res. Cardiol.* — 2021. — Vol. 110(10). — P. 1599—1611. doi: 10.1007/s00392-021-01855-6.
15. Ibanez B., James S., Agewal S.S. et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39(2). — P. 119—177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
16. Iwahashi N., Horii M., Kirigaya J. et al. Clinical usefulness of the serial examination of three-dimensional global longitudinal strain after the onset of ST-elevation acute myocardial infarction // *Circ J.* — 2022. — Vol. 86(4). — P. 611—619. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0815.
17. Jain V., Gupta K., Bhatia K. et al. Management of STEMI during the COVID-19 pandemic: Lessons learned in 2020 to prepare for 2021 // *Trends in Cardiovascular Medicine.* — 2021. — Vol. 31(3). — P. 135—140. https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.003.
18. Kacprzak M., Zielinska M. Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 223. — P. 452—457. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.258.
19. Kaya M.G., Yalcin R., Okyay K. et al. Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction // *Tex. Heart Inst. J.* — 2012. — Vol. 39. — P. 500—506.
20. Koeth R.A., Haseiden V., Tang W.H. Myeloperoxidase in cardiovascular disease // *Adv. Clin. Chem.* — 2013. — Vol. 62. — P. 1—32. doi: 10.1016/B978-0-12-800096-0.00001-9.
21. Kolodziej A.R., Abo-Aly M., Elsawalhy E. et al. Prognostic role of elevated myeloperoxidase in patients with acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis // *Mediators Inflamm.* — 2019. — Vol. 2019. — 2872607. doi: 10.1155/2019/2872607.
22. Lee S.H., Lee S.R., Rhee K.S. et al. Usefulness of myocardial longitudinal strain in prediction of heart failure in patients with successfully reperfused anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction // *Korean Circ J.* — 2019. — Vol. 49(10). — P. 960—972. doi: 10.4070/kcj.2018.0421.



23. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150 (9).— P. 604—612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
24. Liu C., Xie G., Huang W. et al. Elevated serum myeloperoxidase activities are significantly associated with the prevalence of ACS and high LDL-C levels in CHD patients // *J. Atheroscler. Thromb.*— 2012.— Vol. 19 (5).— P. 435—43. doi: 10.5551/jat.9704.
25. Mach F., Baigent C., Catapano A. L. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.*— 2020.— Vol. 41 (11).— P. 111—188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
26. Martins A., Ribeiro S., Gonçalves P., Correia A. Role of central obesity in risk stratification after an acute coronary event: does central obesity add prognostic value to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in patients with acute coronary syndrome? // *Rev. Port. Cardiol.*— 2013.— Vol. 32 (10).— P. 769—776. doi: 10.1016/j.repc.2012.12.019.
27. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. ESC Scientific Document Group, Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*— 2021.— Vol. 42 (48).— 4901.
28. McLaughlin T., Lamendola C., Liu A., Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2011.— Vol. 96 (11).— P. 1756—1760. doi: 10.1210/jc.2011-0615.
29. Mohamed A., Predicting mortality and no-reflow in STEMI patients using epicardial adipose tissue // *Clin. Cardiol.*— 2021.— Vol. 44 (10).— P. 1371—1376. doi: 10.1002/clc.23692.
30. Morrow D. A., Sabatine M. S., Brennan M. L. et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18 // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29 (9).— P. 1096—1102. doi: 10.1093/eurheartj/ehn071.
31. Neeland I. J., Turer A. T., Ayers C. R. et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults // *JAMA.*— 2012.— Vol. 308 (11).— P. 1150—1159.
32. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*— 2016.— Vol. 29 (4).— P. 277—314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
33. Nijhuis J., Rensen S. S., Slaats Y et al. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation // *Obesity.*— 2009.— Vol. 17.— P. 2014—2018. doi: 10.1038/oby.2009.113.
34. Odobasic H., Kitching A. R., Holdsworth S. R. Neutrophil-mediated regulation of innate and adaptive immunity: the role of myeloperoxidase // *J. Immunol. Res.*— 2016.— Vol. 2016.— e.2349817. doi: 10.1155/2016/2349817.
35. Oon Y. Y., Koh K. T., Ho K. H. et al. Global longitudinal strain predicts adverse left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*— 2019.— Vol. 297.— P. 1. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.006.
36. Parker H., Albrett A. M., Kettle A. J., Winterbourn C. C. Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide // *J. Leukoc. Biol.*— 2012.— Vol. 91 (3).— P. 369—376. doi: 10.1189/jlb.0711387.
37. Piek A., Koonen D. P. Y., Schouten E. M. et al. Pharmacological myeloperoxidase (MPO) inhibition in an obese/hypertensive mouse model attenuates obesity and liver damage, but not cardiac remodeling // *Sci. Rep.*— 2019.— Vol. 9.— 18765. doi: 10.1038/s41598-019-55263-y.
38. Preis S. R., Massaro J. M., Robins S. J. et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study // *Obesity (Silver Spring).*— 2010.— Vol. 18 (11).— P. 2191—2198. doi: 10.1038/oby.2010.59.
39. Qaddoumi M. G., Alanbaei M., Hammad M. M. et al. Investigating the role of myeloperoxidase and angiopoietin-like protein 6 in obesity and diabetes // *Sci. Rep.*— 2020.— Vol. 10.— e. 6170. doi: 10.1038/s41598-020-63149-7.
40. Ramachandra C. J. A., Myu Mai Ja K. P., Chua J. et al. Myeloperoxidase as a multifaceted target for cardiovascular protection // *Antioxid. Redox Signal.*— 2020.— Vol. 32 (15).— P. 1135—1149. DOI: 10.1089/ars.2019.7971.
41. Reindl M., Tiller C., Holzknacht M. et al. Prognostic implications of global longitudinal strain by feature-tracking cardiac magnetic resonance in ST-elevation myocardial infarction // *Circ Cardiovasc. Imaging.*— 2019.— Vol. 12 (11).— e009404. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009404.
42. Reinstadler S., Reindl M., Tiller C. et al. Global longitudinal strain by feature tracking predicts adverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction incremental to // *Eur. Heart J.*— 2019.— Vol. 40 (1).— ehz746.0007. doi: 10.1093/eurheartj/ehz746.0007.
43. Rodríguez-Leor O., Álvarez-Álvarez B., Ojeda S. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain // *REC Interv. Cardiol.*— 2020.— Vol. 2.— P. 82—89. doi: 10.24875/RECIC.M20000120.
44. Roman R. M., Camargo P. V., Borges F. K. et al. Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: comparison of unstable and stable angina patients // *Coron. Artery Dis.*— 2010.— Vol. 21 (3).— P. 129—136. doi: 10.1097/MCA.0b013e328333f50d.
45. Rosenquist K. J., Massaro J. M., Pedley A., et al. Fat quality and incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and cancer mortality // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2015.— Vol. 100 (1).— P. 227—234. doi: 10.1210/jc.2013-4296.
46. Rosenquist K. J., Pedley A., Massaro J. M. et al. Visceral and subcutaneous fat quality and cardiometabolic risk // *JACC Cardiovasc. Imaging.*— 2013.— Vol. 6 (7).— P. 762—771. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.11.021.
47. Sabry A.-S., El-Rabat K., Attia A., El-Fatah H. A. Left ventricular remodeling in patients with primary percutaneous coronary intervention for anterior myocardial infarction // *Benha Med. J.*— 2020.— Vol. 37 (3).— P. 731—738. doi: 10.21608/bmfj.2020.112400.
48. Sahakyan K. R., Somers V. K., Rodriguez-Escudero J. R. et al. normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality // *Ann. Intern. Med.*— 2015.— Vol. 163.— P. 827—835. doi: 10.7326/M14-2525.
49. Shetye A. M., Nazir S. A., Razvi N. A. et al. Comparison of global myocardial strain assessed by cardiovascular magnetic resonance tagging and feature tracking to infarct size at predicting remodelling following STEMI // *BMC Cardiovasc. Disord.*— 2017.— Vol. 17 (1).— e. 7. doi: 10.1186/s12872-016-0461-6.
50. Schultz J., Kaminker K. Myeloperoxidase of the leucocyte of normal human blood. I. Content and localization // *Arch Biochem. Biophys.*— 1962.— Vol. 96.— P. 465—467. doi: 10.1016/0003-9861(62)90321-1.
51. Stamboul K., Zeller M., Rochette L. et al. Relation between high levels of myeloperoxidase in the culprit artery and microvascular obstruction, infarct size and reverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction // *PLoS ONE.*— 2017.— Vol. 12 (7).— e0179929. doi: 10.1371/journal.pone.0179929.
52. Stankovic S., Asanin M., Trifunovic D. et al. Time-dependent changes of myeloperoxidase in relation to in-hospital mortality in patients with the first anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention // *Clin. Biochem.*— 2012.— Vol. 45 (7—8).— P. 547—551. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.015.
53. Tan Y., Zhou J., Yang S. et al. Addition of plasma myeloperoxidase and trimethylamine N-oxide to the GRACE Score improves prediction of near-term major adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Front Pharmacol.*— 2021.— Vol. 12.— e. 632075. doi: 10.3389/fphar.2021.632075.
54. Tawfik W., El-Sherif A., Bendary A. et al. Impact of global longitudinal strain on left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) // *Echocardiograph.*— 2020.— Vol. 37 (4).— P. 570—577. doi: 10.1111/echo.14648.
55. Teng N., Maghzal G. J., Talib J., Rashid I., Lau A. K., Stocker R. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture // *Redox Report.*— 2017.— Vol. 22 (2).— P. 51—73. doi: 10.1080/13510002.2016.1256119.
56. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.*— 2018.— Vol. 39 (33).— P. 3021—3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

О. В. Петюніна<sup>1</sup>, М. П. Копиця<sup>1</sup>, А. В. Кобець<sup>1</sup>, А. Е. Березін<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Запорізький державний медичний університет

## Мієлопероксидаза та глобальний повздожній стрейн у прогнозуванні клінічних подій після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

Підвищені рівні деяких запальних цитокінів та хемокінів, зокрема мієлопероксидази (МПО), і такі характеристики ушкодженого міокарда, як його деформація (глобальний повздожній стрейн (ГПС)) є перспективними біомаркерами для гострого коронарного синдрому, але його предикторна здатність для наступних клінічних подій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST та ожирінням не визначена.

**Мета** — визначити вміст МПО та ГПС, які можуть бути предикторами комбінованої кінцевої точки протягом 1 року після ГІМ з елевацією сегмента ST у пацієнтів, яких успішно пролікували з використанням черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), залежно від наявності абдомінального ожиріння.

**Матеріали та методи.** Проспективно залучили у дослідження 102 пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST, яким було проведено успішне ЧКВ. Усі пацієнти надали добровільну згоду на участь у дослідженні. При надходженні до стаціонару забирали кров для дослідження біомаркерів (МПО, кардіальний тропонін) та проводили ехокардіографію з визначенням доплер-параметрів (ГПС).

**Результати.** Рівень МПО в загальній групі пацієнтів становив 129,45 [48,48–179,70] нг/мл. Загальну групу розподілили на дві когорти залежно від рівня МПО за медіаною ( $\geq 98,34$  нг/мл та  $< 98,34$  нг/мл). Досліджували 26 комбінованих кінцевих точок (10 у пацієнтів з МПО  $\geq 98,34$  нг/мл та 17 у пацієнтів з МПО  $< 98,34$  нг/мл ( $F = 0,064285$ ;  $\xi_2 = 4,29$ ;  $p = 0,046$ ). Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз показав, що лише ГПС та МПО були незалежними предикторами клінічних подій.

**Висновки.** Глобальний повздожній стрейн був найкращим предиктором щодо виникнення комбінованої кінцевої точки протягом 1 року після ГІМ з елевацією сегмента ST у пацієнтів, яким проведено успішне первинне ЧКВ. Акумуляція вісцерального жиру мала граничне значення порівняно з ГПС, але була значно кращим предиктором, ніж МПО.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, мієлопероксидаза, акумуляція вісцерального жиру, глобальний повздожній стрейн, прогноз.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

/// Petyunina V. O., Kopytsya P. M., Kobets V. A., Berezin E. A. Myeloperoxidase and global longitudinal strain in prognostication of clinical events after ST segment elevation myocardial infarction // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 3–4. — С. 31–41. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-31>.

/// Petyunina VO, Kopytsya PM, Kobets VA, Berezin EA. Myeloperoxidase and global longitudinal strain in prognostication of clinical events after ST segment elevation myocardial infarction. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;3–4:31-41. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-31>.

# Неалкогольна жирова хвороба печінки як ендогенний чинник дисбіозу в структурі мікробіому порожнини рота

**Мета** — вивчити дисбіотичне порушення на прикладі деяких агресивних пародонтопатогенів у мікробіомі порожнини рота у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

**Матеріали та методи.** Відібрано 126 осіб з діагнозом НАЖХП на тлі ожиріння I–III ступеня або надлишкової маси тіла (основна група) і 20 практично здорових осіб з нормальною масою тіла без клінічних порушень з боку системи органів травлення та ознак стеатозу печінки (контрольна група). У всіх хворих визначено склад кишкової мікробіоти на рівні основних філотипів шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria* методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Стоматологічне дослідження проведено за стандартними методиками з визначенням спрощеного індексу гігієни порожнини рота (ОНІ-S) та пародонтальних індексів. Оцінювали фізичні показники слини (швидкість саливації нестимульованої змішаної слини, в'язкість та рН). Проводили забір матеріалу із пародонтальних кишень за допомогою паперових ендодонтичних абсорберів для визначення рівня пародонтопатогенів методом ПЛР у реальному часі (qRT-PCR) з використанням універсальних праймерів. Концентрацію гінгіпаїну К у ротовій рідині визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів.

**Результати.** Аналіз структури кишкового мікробіому виявив наявність дисбіотичного порушення у хворих на тлі НАЖХП у бік переважання філотипу *Firmicutes* над *Bacteroides* ( $p < 0,01$ ). Рівень ендотоксемії був статистично значущо вищим у хворих основної групи (0,9 [0,6; 1,08],  $p = 0,000$ ) порівняно із контрольною групою (0,43 [0,12; 0,55],  $p = 0,000$ ). Зафіксовано негативні зміни фізичних показників слини/ротової рідини у хворих основної групи: зниження швидкості саливації і рН ( $0,26 \pm 0,006$ ;  $6,46 \pm 0,01$ , відповідно) та підвищення в'язкості ( $3,13 \pm 0,05$ ). Різниця між досліджуваними групами статистично значуща ( $p = 0,000$ ). Виявлено дисбіотичне порушення в еконіші — зубоясеневій борозні у хворих основної групи і переважання агресивних пародонтопатогенів I порядку — *Porphyromonas gingivalis* (5,49 [3,5; 6,37] LogGE/мл) та *Tannerella forsythia* (5,09 [3,65; 6,45] LogGE/мл), підвищення рівня ендотоксину (33,5 [23,8; 52,3] EU/мл) та гінгіпаїну (98,9 [84,2; 128,6] пг/мл) у ротовій рідині. У 67,4% хворих основної групи виявлено захворювання пародонту запально-деструктивного характеру — хронічний пародонтит (ХП). Рівень якості проведення домашньої гігієни порожнини рота був незадовільним у хворих основної групи і становив у середньому 2,3 бала за ОНІ-S.

**Висновки.** Хронічний запальний процес є основою патогенезу НАЖХП і ХП та має коморбідний характер через взаємну продукцію системно активних прозапальних цитокінів і ендотоксину. Потрапляння пародонтопатогенів I порядку до біотопу — кишечника із джерела ХП на тлі НАЖХП та підтримання дисбіотичного порушення в ньому підтверджено в поодиноких експериментах. Необхідно провести додаткові поглиблені спільні дослідження стоматологів та інтерністів.

## Ключові слова:

ротова рідина, ендотоксин, пародонтопатогени I порядку, хронічний пародонтит, ОНІ-S.



**Д. В. Ємельянов,  
Н. І. Черелюк**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Ємельянов Дмитро Вікторович**  
к. мед. н., доцент, лікар-стоматолог  
E-mail: dimadoctorzub@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0002-5597-0456>

Стаття надійшла до редакції  
19 серпня 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Порожнина рота є одним із біотопів організму людини, яка щільно колонізована мікрофлорою. Цей біотоп характеризується комфортними умовами для життєдіяльності різних видів мікроорганізмів (бактерій, вірусів, архей, грибів, найпростіших) [3]. За кількісним складом і таксономічним розмаїттям резидентної мікрофлори порожнина рота посідає друге місце, поступаючись лише мікробіому кишечника. Обидва ці біотопи асоціюються із травною системою, але відокремлені фізіологічними бар'єрами, які запобігають мікробному проникненню у біотопи та дисбіотичним порушенням [14].

Кишковий мікробіом (КМ) розглядають і досліджують як окремих орган, що виконує важливі функції для формування та підтримання здоров'я, а також повноцінної життєдіяльності людини [5, 16]. Цей мікробіом також вважають органом дезінтоксикації, що інактивує більшість ксенобіотиків, які надходять з їжею. Перед потраплянням трофічних речовин через системний кровообіг до всіх систем організму відбувається контроль з боку органа дезінтоксикації II порядку – печінки.

Відомо, що деякі речовини можуть піддаватися метаболізму, всмоктуватися крізь слизову оболонку в порожнині рота і потрапляти до внутрішнього середовища організму, минаючи зазначені органи дезінтоксикації. Саме тому біотоп – порожнина рота має таке таксономічне розмаїття мікрофлори. Якісний склад мікробіому порожнини рота забезпечує колонізаційну резистентність і фізіологічну взаємодію з місцевою імунною системою для підтримання здоров'я в цій анатомічній зоні, нейтралізуючи ксенобіотики [15]. Тому важливим чинником для збереження та підтримання балансу між резидентною мікрофлорою і рівнем активності місцевої імунної системи є здоровий пародонт, адаптаційні можливості якого залежать від загального стану організму. Здоровий пародонт успішно протистоїть постійному впливу екзогенних чинників без активного втручання імунної системи та легко адаптується до змін інтенсивності сили їхньої дії [11]. Однак поява такого ендogenous чинника, як соматичні захворювання, різко знижує адаптацію пародонту до безпосереднього впливу ксенобіотиків, послаблює фізіологічний епітеліальний бар'єр ясен, створює умови (гіпоксія) для дисбіотичного порушення в структурі мікробіому порожнини рота (кількісне збільшення анаеробної умовно-патогенної мікрофлори) [8]. Такі явища в пародонті хворого на тлі соматичної патології призводять до підвищення активності місцевої імунної системи з подальшим ініціюванням і розвитком хронічного запалення. Однією

із таких соматичних патологій є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), що безпосередньо вражає орган дезінтоксикації II порядку [9, 13]. Крім того, одним із етіологічних чинників НАЖХП є дисбіоз у структурі КМ, тобто функціональні порушення в органі дезінтоксикації I порядку. Це призводить до підвищення рівня ендотоксемії та негативного впливу на стан пародонту з розвитком клінічної картини хронічного пародонтиту (ХП) [17, 18].

Зростання кількості анаеробної умовно-патогенної мікрофлори у вогнищі ХП і збільшення її вірулентності впливає на рівень ендотоксемії, оскільки, як відомо, клітинна мембрана таких бактерій містить ліпополісахарид (LPS), який є ендотоксином. Підвищення місцевого рівня LPS у порожнині рота у хворих на НАЖХП не лише свідчить про збільшення системної ендотоксемії, а й безпосередньо впливає на підтримання запального процесу у вогнищі ХП. Однак наукових даних щодо цього недостатньо.

**Мета роботи** – вивчити дисбіотичне порушення на прикладі деяких агресивних пародонтопатогенів у мікробіомі порожнини рота у хворих на неалкогольну жирова хвороба печінки.

### Матеріали та методи

У стоматологічне дослідження залучено хворих із діагнозом НАЖХП, верифікація якого проведено на базі відділень гастроентерології та терапії і поліклініки Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України згідно із вітчизняними та міжнародними стандартами. Відібрано 126 осіб з діагнозом НАЖХП на тлі ожиріння I–III ступеня або надлишкової маси тіла (основна група) і 20 практично здорових осіб з нормальною масою тіла без клінічних порушень з боку системи органів травлення та ознак стеатозу печінки (контрольна група).

У всіх хворих визначено склад кишкової мікробіоти (дисертаційна робота Н. І. Черелюк «Оптимізація ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та надлишкової ваги з урахуванням основних філотипів кишкової мікробіоти та маркерів запалення») на рівні основних філотипів шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК і ДНК *Bacteroidetes*, *Firmicutes* і *Actinobacteria* методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу (qRT-PCR) з використанням універсальних праймерів для гена 16S рРНК і таксон-специфічних праймерів. У кожного пацієнта також визначено концентрацію бактеріального ендотоксину у сироватці крові за допомогою імуноферментного методу з використанням набору LAL Chromogenic Endpoint Assay

(Hycult Biotech, Нідерланди). Діапазон визначення концентрації — від 0,01 до 10 Од ЕТ/мл. Чутливість — 0,01 Од ЕТ/мл.

Стоматологічне дослідження проведено за стандартними методиками з визначенням спрощеного індексу гігієни порожнини рота (ОHI-S) і пародонтальних індексів.

Стан секреторної функції оцінювали за показником швидкості слиновиділення нестимульованої змішаної слини.

Для визначення рівня пародонтопатогенів проводили забір матеріалу з пародонтальних кишень за допомогою паперових ендодонтичних абсорберів, які залишали у кишнях на 15–20 с із дотриманням мінімального контакту з атмосферним повітрям, після чого одразу поміщали в окремі пробірки типу «Erpendorf» з реагентом «ДНК-Експрес» (Україна) для визначення кількісного складу методом ПЛР у режимі реального часу (qRT-PCR) з використанням універсальних праймерів.

Визначення концентрації гінгіпаїну К у ротовій рідині проводили імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Human Gingipain K (KGP) Elisa Kit» (DRG Instruments GmbH, Німеччина), каталожний № MBS2800342, Lot № LO3UKG17. Діапазон визначення концентрації — 15,6–2000,00 пг/мл, чутливість — 15,6 пг/мл.

Усім хворим надавали письмову інформацію щодо мети та суті дослідження, а також можливості залишити дослідження в будь-який час без додаткового пояснення свого рішення.

Статистичну обробку даних виконано за допомогою пакета статистичних програм SPSS (SPSS, США). Для перевірки ознаки на нормальність використовували критерій Колмогорова-Смірнова. Для описання та порівняння показників, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували непараметричні методи: обчислення медіани та міжквартильного розмаху (Me [25; 75]), критерій Манна — Уїтні.

### Результати та обговорення

Згідно із сучасною теорією, в основі ініціювання, розвитку та прогресування НАЖХП лежать «множинні удари», серед яких важливу роль відводять дисбіотичним порушенням у структурі КМ. При аналізі даних з'ясовано, що структура КМ має статистично значущі відмінності за філотипами мікроорганізмів між групами. Для групи соматично здорових пацієнтів характерним було переважання *Bacteroides* над *Firmicutes* у структурі КМ, а в основній групі — навпаки (табл. 1). Цей факт є закономірним, оскільки філотип *Firmicutes* представлений цукролітичною мікрофлорою,

а хворі на НАЖХП мають схильність до зловживання вуглеводистою їжею та солодкими газованими напоями.

Наявність дисбіотичного порушення в структурі КМ основної групи призвела до функціональних порушень в органі дезінтоксикації I порядку, тобто переважання філотипу *Firmicutes* є одним з основних чинників ризику ініціювання НАЖХП і негативних змін у роботі органу дезінтоксикації II порядку. Рівень ендотоксемії був статистично значущо вищим у хворих основної групи (0,9 [0,6; 1,08],  $p = 0,000$ ) порівняно із контрольною групою (0,43 [0,12; 0,55],  $p = 0,000$ ).

Наявність НАЖХП характеризується не лише підвищенням рівня ендотоксемії, вона також є джерелом постачання численних прозапальних цитокінів, які через системний кровообіг потрапляють до різних анатомічних зон організму. Крім цього, зазначені чинники можуть спричинити дисбіотичні порушення у біотопі — порожнині рота, особливо у разі поєднання з іншими екзогенними чинниками ризику, що постійно діють [1].

Оцінювали деякі фізичні характеристики ротової рідини, що спричиняють дисбіотичне порушення в структурі мікробіому порожнини рота за наявності НАЖХП. Так, швидкість саливації, в'язкість і рН ротової рідини мають важливе значення для підтримання належних умов існування здорового мікробіому порожнини рота. Крім того, в'язкість зумовлена компонентами — білками (муцини, проліни, глікопротеїни), з якими мікроорганізми утворюють зв'язок за рахунок власних чинників адгезії. Зниження швидкісних характеристик слиновиділення та підвищення в'язкості суттєво зменшують очисну функцію слини, призводять до негативних змін у структурі мікробіому порожнини рота [7]. Явища гіпоксії в пародонті на тлі НАЖХП і накопичення трофічних субстратів спричиняють дисбіотичне порушення з переважанням анаеробної умовно-патогенної мікрофлори, серед представників якої варті особливої уваги специфічні пародонтопатогени. У хворих основної групи зареєстровано негативні зміни фізичних показників ротової рідини (табл. 2).

Для виявлення дисбіотичних порушень у структурі мікробіому порожнини рота слід пам'ятати,

**Таблиця 1.** Структура кишкового мікробіому в досліджуваних групах, LogГЕ/мл

Філотип	Основна група	Контрольна група
<i>Bacteroides</i>	15,9 [8,55; 29,45]	34,6 [24,2; 44,2]*
<i>Firmicutes</i>	49,6 [39,4; 60,39]	29,9 [22,2; 42,6]*

Примітка. Різниця щодо основної групи статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 2. Фізичні показники ротової рідини

Філотип	Основна група	Контрольна група
Швидкість, мл/хв	0,26 ± 0,006	0,49 ± 0,19*
В'язкість, відн. од.	3,13 ± 0,05	2,504 ± 0,17*
pH	6,46 ± 0,01	6,87 ± 0,60*

Примітка. Різниця щодо основної групи статистично значуща ( $p < 0,001$ ).

що цей біотоп характеризується наявністю певних еконіш, які відрізняються за умовами середовища і таксономічним розмаїттям резидентної мікрофлори. Особливий науковий інтерес становить зубоясенева борозна як фізіологічний бар'єр між порожниною рота та внутрішнім середовищем організму. Здоровий функціональний стан цієї зони пародонту є запорукою збереження фізіологічного балансу між мікроорганізмами-резидентами та місцевою імунною системою. Дисбіотичні порушення в цій еконіші як наслідок зниження функціонального стану пародонту на тлі НАЖХП при постійній дії інших екзогенних чинників змінюють баланс у взаємодії з місцевою імунною системою в бік ініціювання та розвитку запалення.

Виявлено наявність дисбіотичного порушення серед пародонтопатогенів I порядку в зубоясеновій борозні/пародонтальній кишені в досліджуваних групах [10].

Мікроорганізми, які входять до складу численної групи пародонтопатогенів, є постійними членами мікробного континууму ротової порожнини, особливо в зубоясеновій борозні. Проте їхня кількість контролюється іншими представниками резидентної мікрофлори, належними умовами середовища і адаптаційними можливостями здорового пародонту. У хворих основної групи зафіксовано статистично значуще збільшення кількості *Porphyromonas gingivalis* і *Tanarella forsythia*, які належать до підгрупи пародонтопатогенів I порядку. Для них характерним є наявність агресивних чинників вірулентності (гінгіпаїн, LPS, фімбрії, набір протеолітичних ферментів тощо), активність яких стрімко зростає при збільшенні кількості зазначених мікроорганізмів (рисунок).

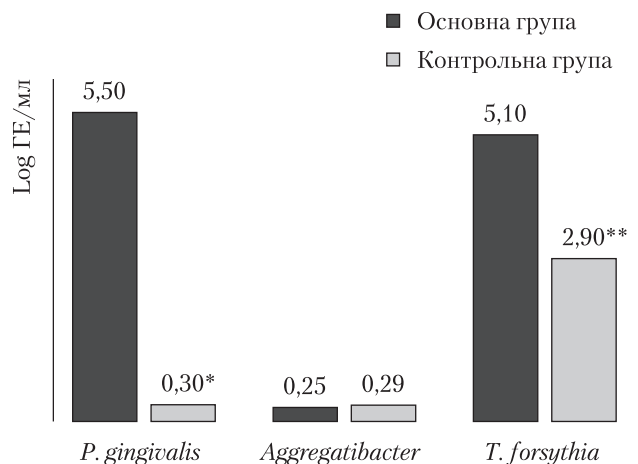
Не отримано статистично значущих даних щодо кількості *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* у досліджуваних групах, імовірно, тому, що цей пародонтопатоген найчастіше асоціюється зі швидко прогресуючим пародонтитом, а цієї клінічної форми не було в нашому дослідженні.

Патогенну активність щодо пародонту з боку зазначених мікроорганізмів оцінено за допомогою таких чинників вірулентності, як гінгіпаїн та LPS у ротовій рідині (табл. 3). LPS є звичайним структурним елементом зовнішньої мембрани

бактеріальної клітини, але також володіє антигенними властивостями, особливо при збільшенні кількості патогенних мікроорганізмів. Тому підвищення LPS у ротовій рідині свідчить про патогенний вплив на тканини пародонту безпосередньо пародонтопатогенів та підтримання рівня ендотоксемії на тлі НАЖХП. Гінгіпаїн К є специфічним чинником вірулентності *Porphyromonas gingivalis* — найагресивнішого пародонтопатогена з підгрупи I порядку [12].

Збільшення кількості та агресивності пародонтопатогенів I порядку в зубоясеновій борозні та зниження адаптації і функціонального стану пародонту на тлі НАЖХП призводять до ініціації запалення та розвитку патології в тканинах пародонту. Зхворювання пародонту запально-деструктивного характеру зареєстрували у 67,4 % хворих основної групи та 4 % — контрольної групи..

Наявність LPS у ротовій рідині соматично здорових осіб можна пояснити структурою мікробіому порожнини рота. Відомо, що порожнину рота колонізує понад 700 видів мікроорганізмів, для багатьох із них характерна наявність LPS у структурі зовнішньої мембрани, тому коливання рівня LPS у ротовій рідині не залежить лише від зміни кількості пародонтопатогенів I порядку.



Різниця щодо основної групи статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p = 0,01$ .

**Рисунок.** Кількісний склад пародонтопатогенів I порядку в еконіші — зубоясеновій борозні в досліджуваних групах

Таблиця 3. Рівень чинників вірулентності в ротовій рідині

Філотип	Основна група	Контрольна група
Гінгіпаїн К, пг/мл	98,9 [84,2; 128,6]	4,17 [2,85; 20,34]*
LPS, EU/мл	33,5 [23,8; 52,3]	20,6 [11,7; 23,42]**

Примітка. Різниця щодо основної групи статистично значуща: \*  $p = 0,001$ ; \*\*  $p = 0,006$ .

Проте існує один протекторний чинник для тканин пародонта, особливо на тлі НАЖХП, який не потребує жодних надмірних зусиль для виконання та має високу ефективність. Пародонт на тлі НАЖХП асоціюється зі зниженням адаптаційних можливостей, що створює сприятливі умови середовища для збільшення кількості пародонтопатогенів, тому постійне та повноцінне виконання алгоритму домашньої гігієни порожнини рота є чинником протекції та підтримання стоматологічного здоров'я у соматичного хворого. Виявлено незадовільний рівень домашньої гігієни в основній групі, що свідчило про ігнорування алгоритму її виконання та спричинило погіршення перебігу ХП: ОНІ-S в основній групі — 2,3 [1,9; 2,6] бала, у контрольній — 1,4 [1,1; 1,65] бала ( $p = 0,001$ ).

Таким чином, дисбіотичне порушення в структурі КМ є одним з основних етіологічних чинників НАЖХП, а ця соматична хвороба призводить до створення відповідних умов середовища в порожнині рота і якісних змін в її мікробіомі, особливо в зубоясеневій борозні [2, 4]. Відомо, що хронічний запальний процес у пародонті та печінці має взаємообтяжливий характер і потребує терапевтичного втручання для його ліквідації з боку як лікаря-інтерніста, так і стоматолога. У науковій

літературі трапляються поодинокі публікації, присвячені дослідженню підтримання дисбіозу в структурі КМ із джерела ХП при зростанні кількості агресивних пародонтопатогенів I порядку, але вони мають експериментальний характер. Можливо, це пов'язано зі зниженням функціонального стану фізіологічних бар'єрів між двома біотопами/мікробіомами на тлі НАЖХП і ХП, але таке припущення слід перевірити у спільних дослідженнях стоматологів та інтерністів.

### Висновки

Дисбіотичні порушення в структурі як КМ, так і порожнини рота, є одними з основних чинників ризику ініціювання та розвитку відповідних захворювань, а саме НАЖХП і ХП. Хронічний запальний процес є основою патогенезу НАЖХП та ХП і має коморбідний характер через взаємну продукцію системно активних прозапальних цитокінів і як джерело ендотоксемії. Потраплення пародонтопатогенів I порядку до біотопу — кишечника із джерела ХП на тлі НАЖХП та підтримання дисбіотичного порушення підтверджено в поодиноких експериментах. Необхідно провести додаткові поглиблені спільні дослідження стоматологів та інтерністів.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Д. Є.; аналіз даних літератури, статистичне опрацювання даних — Н. Ч.*

### Список літератури

- Alakhali M. S., Al-Maweri S. A., Al-Shamiri H. M. et al. The potential association between periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review // *Clin. Oral Investig.* — 2018. — Vol. 22. — P. 2965—2974. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2726-1>.
- Albuquerque-Souza E., Sahingur S. E. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis // *Periodontol* 89. — 2022. — Vol. 1. — P. 125—141. 2000. doi: 10.1111/prd.12427.
- Campbell K. Oral microbiome findings challenge dentistry dogma // *Nature*. — 2021 Oct 27. doi: 10.1038/d41586-021-02920-w.
- Chu H., Duan Y., Yang L. et al. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease // *Gut*. — 2019. — Vol. 68. — P. 359—370. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316307>.
- de Vos W. M., Tilg H., Van Hul M. et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights // *Gut*. — 2022. — Vol. 71. — P. 1020—1032.
- Estes C., Anstee Q. M., Arias-Loste M. T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016—2030 // *Hepatology*. — 2018. — Vol. 69. — P. 896—904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
- Geiger- Thornsberry G. L. How does oral hygiene affect bacterial counts in saliva? // *Am. Biol. Teacher*. — 2016. — Vol. 78(3). — P. 258—260. <https://www.jstor.org/stable/26411036>.
- Graves D. T., Corrêa J. D., Silva T. A. The oral microbiota is modified by systemic diseases // *J. Dent Res*. — 2019. — Vol. 98(2). — P. 148—156. doi: 10.1177/0022034518805739.
- Hrcir T., Hrcirova L., Kverka M. et al. Gut Microbiota and NAFLD: Pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions // *Microorganisms*. — 2021. — Vol. 9(5). — P. 957. doi: 10.3390/microorganisms9050957.
- Kačirová J., Sendorová M., Maďari A. et al. Detection of periodontal pathogens from dental plaques of dogs with and without periodontal disease // *Pathogens*. — 2022. — Vol. 11(4). — P. 480.
- Lenartova M., Tesinska B., Janatova T. et al. The oral microbiome in periodontal health // *Front Cell. Infect Microbiol.* — 2021. — Vol. 11. — P. 629723. doi: 10.3389/fcimb.2021.629723.
- Nakayama M., Naito M., Omori K. et al. Porphyromonas gingivalis gingipains induce cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production via ERK1/2-activated AP-1 (c-Jun/c-Fos) and IKK/NF- $\kappa$ B p65 cascades // *J. Immunol.* — 2022. — [DOI: 10.4049/jimmunol.2100866](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100866).
- Nikiforova Y. V., Fadiieenko G. D., Gridnev A. E. et al. Features of intestinal microbiota in patients with Nonalcoholic fatty liver disease: effects on markers of inflammation and hepatic steatosis // *Wiadomości Lekarskie*. — 2022. — Vol. 75(3). — P. 611—618.
- Olsen I., Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? // *J. Oral Microbiol.* — 2019. — Vol. 11(1). — 1586422.
- Peng X., Cheng L., You Y. et al. Oral microbiota in human systemic diseases // *Int. J. Oral Sci.* — 2022. — Vol. 14. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>.
- Schupack D. A., Mars R. A. T., Voelker D. H. et al. The promise of the gut microbiome as part of individualized treatment strategies // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2022. — Vol. 19(1). — P. 7—25.
- Takahashi H., Tanaka K., Kubotsu Y. et al. Relationship between NAFLD and periodontal disease from the view of clinical and basic research, and immunological response // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22. — P. 3728.
- Weintraub J. A., Lopez Mitnik G., Dye B. A. Oral diseases associated with nonalcoholic fatty liver disease in the United States // *J. Dent Res*. — 2019. — Vol. 98(11). — P. 1219—1226.

**D. V. Emelyanov, N. I. Cherelyuk**

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Nonalcoholic fatty liver disease as an endogenous factor of dysbiosis in the structure of oral microbiome

**Objective** – to study the dysbiotic impairment on the example of some aggressive periodontopathogens in the oral microbiome of patients with NAFLD.

**Materials and methods.** The study involved 126 patients with NAFLD diagnosis against the background of I–III degrees of obesity or overweight (the main group) and 20 practically healthy subjects with normal body weight without clinical disorders of the digestive system and signs of liver steatosis (control group). All patients underwent investigation of the intestinal microbiota composition at the level of the main phylotypes by identifying total bacterial DNA and DNA of *Bacteroidetes*, *Firmicutes* and *Actinobacteria* by quantitative PCR. The dental examination was carried out according to the standard methods with determination of the OHI-S hygienic index and periodontal indices. The following physical saliva indicators were evaluated: the salivation rate of unstimulated mixed saliva, viscosity and pH. To determine the periodontopathogens levels, material was collected from the periodontal pockets using paper endodontic absorbers by the real-time polymerase chain reaction (PCR) method (qRT-PCR) using universal primers. Determination of the concentration of gingipain K in the oral fluid was carried out by the immunoenzymatic method using the set of reagents.

**Results.** Analysis of the intestinal microbiome (IM) structure demonstrated the presence of a dysbiotic shift in NAFLD patients towards the predominance of the *Firmicutes* phylotype over *Bacteroides* ( $p < 0.01$ ). The level of endotoxemia was significantly higher in patients of the main group (0.9 [0.6; 1.08],  $p = 0.000$ ) in contrast to the control group (0.43 [0.12; 0.55],  $p = 0.000$ ). Negative changes in the physical indicators of saliva/oral fluid in patients of the main group were recorded, namely, a decrease in the rate of salivation and pH ( $0.26 \pm 0.006$ ;  $6.46 \pm 0.01$ , respectively) and an increase in viscosity ( $3.13 \pm 0.05$ ). The results' difference between groups was significant ( $p = 0.000$ ). The presence of a dysbiotic shift in the econiche-gingival sulcus in patients of the main group with the prevalence of aggressive periodontopathogens of the first order – *Porphyromonas gingivalis* (5.49 [3.5; 6.37] LogGE/mL) and *Tannerella forsythia* (5.09 [3.65; 6.45] LogGE/mL) was revealed, which was also characterized by an increase in the level of endotoxin (33.5 [23.8; 52.3]) and gingipain (98.9 [84.2; 128.6]) in oral fluid. In 67.4% of patients of the main group, periodontal disease of an inflammatory-destructive nature – chronic periodontitis (CP) was detected. The level of quality of performing oral hygiene at home was unsatisfactory in patients of the main group and was, on average, 2.3 points according to the OHI–S index.

**Conclusions.** The chronic inflammatory process is the basis of the pathogenesis of NAFLD and CP and has a comorbid nature, due to the mutual production of systemically active proinflammatory cytokines and endotoxin. The entry of periodontopathogens of the first order into the intestine biotope from the source of CP against the background of NAFLD and maintenance of a dysbiotic shift in it has isolated confirmation in experiments, but requires further, compatible, in-depth scientific studies of dentistry and internal medicine.

**Keywords:** Saliva, endotoxin, periodontopathogens of the first order, chronic periodontitis, OHI-S index.

## ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Смельянов Д. В., Черелюк Н. І. Неалкогольна жирова хвороба печінки як ендогенний чинник дисбіозу в структурі мікробіому порожнини рота // Український терапевтичний журнал. – 2022. – № 3–4. – С. 42–47. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-42>.

Emelyanov DV, Cherelyuk NI. Nonalcoholic fatty liver disease as an endogenous factor of dysbiosis in the structure of oral microbiome [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;3–4:42-47. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-42>.



# Асоціація I/D поліморфізму гена ACE з метаболічними чинниками серцево-судинного ризику і структурно-функціональним станом лівих відділів серця у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою



**В. А. Чернишов,  
А. О. Несен,  
В. Л. Шкапо,  
К. О. Савічева,  
П. С. Семенових**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

**Мета** — виявити асоціацію I/D поліморфізму гена *ACE* з метаболічними чинниками серцево-судинного ризику (вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю (IP), дисліпопротеїдемією) і показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів із діабетичною нефропатією (ДН) та гіпертонічною хворобою (ГХ).

**Матеріали та методи.** Дослідження виконано в клінічному відділенні артеріальних гіпертензій та захворювань нирок Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Проведено клінічне обстеження 82 пацієнтів (42 (51,2%) жінок і 40 (48,8%) чоловіків) з ДН I–IV стадії та ГХ II–III стадії віком від 31 до 82 років (середній вік —  $61,65 \pm 1,28$ ) року, із них у 73 (89,0%) досліджено I/D поліморфізм гена *ACE* за трьома генотипами: II — 18 (24,7%) випадків, ID — 32 (43,8%) і DD — 23 (31,5%). Усім пацієнтам виконано антропометричні вимірювання з визначенням індексу маси тіла, відсотка жирових відкладень, загальної маси жиру, індексу маси жиру за відомими формулами. Показники ліпідного обміну (рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) і тригліцеридів) визначали ферментативним методом на автоаналізаторі. Вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької і низької густини розраховували за стандартними формулами. Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом, інсуліну — імуоферментним. Індекси IP (НОМА-IR, тригліцерид-глюкозний індекс та METS-IR (metabolic score for insulin resistance)) розраховували за стандартними формулами. I/D поліморфізм гена *ACE* (rs 4646994) досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Структурно-функціональний стан лівих відділів серця оцінювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії. Діастолічний і систолічний артеріальний тиск (САТ) вимірювали за методом М.С. Короткова. Аналізували дані обстеження пацієнтів до призначення медикаментозної терапії. Статистичну обробку результатів виконано з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2003 та Statistica 23.0.

**Результати.** У пацієнтів з генотипом II холестерину ліпопротеїдів низької густини прямо пропорційно корелював із відсотком жирових відкладень ( $r = 0,490$ ;  $p = 0,046$ ) і загальною масою жиру ( $r = 0,484$ ;  $p = 0,049$ ) в умовах гіпертригліцеридемії внаслідок активації ліполізу вісцерального жиру, якою також пояснюється обернено пропорційна залежність між відносною товщиною стінки (ВТС) лівого шлуночка (ЛШ) та сироватковою концентрацією тригліцеридів ( $r = -0,540$ ;  $p = 0,02$ ). Наявність у генотипі алеля D у гетерозиготному стані (генотип ID) асоціювалася зі збільшенням ВТС ЛШ за рахунок впливу САТ ( $r = 0,358$ ;  $p = 0,045$ ). У разі гетерозиготного генотипу ID виявлено залежність індексу НОМА-IR від індексу маси тіла ( $r = 0,399$ ;  $p = 0,029$ ) та індексу маси жиру ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,025$ ), що свідчить про внесок вісцерального ожиріння у формування IP у пацієнтів із ДН і ГХ з гетерозиготним генотипом за алелем D. У хворих на ДН та ГХ із генотипом DD рівень САТ обернено пропорційно залежав від ХС ЛПВГ ( $r = -0,498$ ;  $p = 0,018$ ), що опосередковується впливом IP на підвищення САТ і зниження ХС ЛПВГ. У пацієнтів з генотипом DD САТ і діастолічний артеріальний тиск майже однаково впливали на розмір лівого передсердя ( $r = 0,460$ ;  $p = 0,036$  та  $r = 0,453$ ;  $p = 0,034$  відповідно). У пацієнтів з генотипом DD індекс METS-IR прямо пропорційно корелював із

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Чернишов Володимир  
Анатолійович**

д. мед. н., пров. наук. співр. відділу профілактики і лікування хвороб нирок при коморбідних станах  
<http://orcid.org/0000-0001-6189-4595>

Стаття надійшла до редакції  
30 червня 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

ВТС ЛШ (r = 0,419; p = 0,047) та індексом маси міокарда ЛШ (r = 0,518; p = 0,011), що підтверджує асоціацію алеля D гена *ACE* з гіпертрофією ЛШ, зумовлену наявністю не лише ГХ, а й ІР.

**Висновки.** I/D поліморфізм гена *ACE* асоціюється з метаболічними чинниками серцево-судинного ризику (вісцеральним ожирінням, ІР, дисліпопротеїдемією) і патологічним ремоделюванням ЛШ серця у хворих на ДН і ГХ.

**Ключові слова:**

діабетична нефропатія, метаболічні розлади, ліві відділи серця, рестрикційний поліморфізм гена *ACE*, артеріальна гіпертензія.

Складним і актуальним питанням діабетології є ураження нирок у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, зокрема діабетична нефропатія (ДН), яка ускладнює перебіг ЦД 2 типу у 20–40 % пацієнтів і призводить до погіршення функції нирок унаслідок вузлового або дифузного гломерулосклерозу та розвитку термінальної ниркової недостатності [15].

Нині ДН розглядають як результат впливу на нирки метаболічних і гемодинамічних чинників, які модулюються генетичними чинниками. Серед метаболічних чинників провідну роль відіграє гіперглікемія внаслідок інсулінорезистентності (ІР), за якої відбувається неферментне глікування білків, окисний стрес, підвищується активність протеїнази С, посилюється дія факторів росту, вазоактивних чинників, цитокінів. До метаболічних чинників прогресування ДН належить дисліпопротеїдемія (ДЛП), до гемодинамічних — системна артеріальна гіпертензія (АГ) та внутрішньоклубочкова, які виникають унаслідок активації локальної ниркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що запускає механізм патогенного впливу ангіотензину II (АТ II) в умовах ЦД (вазоконстрикторний, проліферативний, прооксидантний і протромбогенний ефекти, стимуляція синтезу цитокінів, факторів росту). Гени, які кодують компоненти РААС, — ген ангіотензинперетворювального ферменту (angiotensin converting enzyme (*ACE*)) і ген ангіотензиногену (*AGT*) ставлять інтерес як гени-кандидати ДН і АГ [4, 37].

Для гена *ACE* існує 20 поліморфних варіантів, серед яких найвідомішим є поліморфізм, зумовлений інсерцією (I) або делецією (D) *Alu*-повтору (вставки із 287 пар нуклеотидів) у 16-му нитроні. Підвищена експресія гена *ACE* спостерігається при делеції *Alu*-повтору (генотип DD) [25].

Відомо, що ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) залучений у регуляції росту та функції адипоцитів, а також їхньої диференціації через дію АТ II. I/D поліморфізм гена *ACE* асоціюється з такою складовою метаболічного

синдрому (МС), як вісцеральне ожиріння (ВО). Активація РААС через ІР може провокувати появу ДЛП і розвитку ЦД 2 типу [30, 34].

Установлено, що на розвиток серцево-судинних ускладнень (ССУ) при ДН впливають індивідуальні генетичні особливості, які характеризують чутливість індивідууму до дії патологічних чинників [37]. Є дані про поліморфізм низки генів, що відіграють роль у розвитку серцево-судинного ремоделювання і хронічної серцевої недостатності [13, 24]. Асоціація поліморфізму окремих генів, зокрема I/D поліморфізму гена *ACE* з високою активністю РААС може бути пов'язана із генетичною схильністю до ремоделювання серцево-судинної системи, ураження органів-мішеней або виникнення ССУ у хворих на ДН [13, 37].

Оскільки ДЛП і АГ належать до чинників ризику прогресування ДН і асоціюються з I/D поліморфізмом гена *ACE* і такими метаболічними чинниками серцево-судинного ризику (ССР), як ВО та ІР, що також пов'язані з певним генотипом за I/D поліморфізмом гена *ACE*. Цікавим є дослідження асоціації генетичних і метаболічних чинників ССР між собою та зі структурно-функціональним станом лівих відділів серця, який, як відомо, відіграє провідну роль у підвищенні ризику ССУ у разі його патологічного ремоделювання.

**Мета роботи** — виявити асоціацію I/D поліморфізму гена *ACE* з метаболічними чинниками серцево-судинного ризику (вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпопротеїдемією) і показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів із діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою.

**Матеріали та методи**

Дослідження виконано в клінічному відділенні артеріальних гіпертензій та захворювань нирок Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Проведено клінічне обстеження 82 пацієнтів (42 (51,22 %) жінки і 40 (48,78 %) чоловіків) з ДН I–IV стадії та ГХ II–III стадії віком від 31 до 82 років (середній

вік —  $(61,65 \pm 0,65)$  року). За даними анамнезу, стаж ЦД становив від 1 до 22 років (у середньому —  $(7,06 \pm 0,65)$  року), стаж АГ — від 1 до 45 років (у середньому —  $(14,33 \pm 1,04)$  року). Десять (12,2%) пацієнтів перенесли інфаркт міокарда не менше 6 міс до залучення в дослідження. У 15 (18,3%) хворих в анамнезі мали місце цереброваскулярні події: в 12 (14,6%) випадках — мозковий інсульт, у 3 (3,7%) — транзиторна ішемічна атака. Тютюнопаління в анамнезі було відсутнім у всіх пацієнтів. Інфекцію COVID-19 перенесли 17 (20,7%) осіб.

Критеріями залучення в дослідження пацієнтів були наявність ДН і ГХ, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні, критеріями вилучення — вік молодше 18 років, вагітність, декомпенсація ЦД, симптоматична АГ, наявність первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечовивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія хронічної ниркової недостатності, тяжкі хронічні захворювання печінки, онкологічна патологія, невідповідність пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні.

Усім залученим у дослідження хворим виконано антропометричні вимірювання з визначенням росту і маси тіла та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за Кетле. Нормальній масі тіла відповідав ІМТ  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup>, надлишкової масі тіла (НМТ) —  $25,0-29,9$  кг/м<sup>2</sup>, ожирінню  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Для діагностики ВО додатково обчислювали відсоток жирових відкладень (ВЖВ) за стандартними формулами [42]:

для чоловіків —

$$1,2 \cdot \text{ІМТ} + 0,23 \cdot \text{Вік} - 16,2;$$

для жінок —

$$1,2 \cdot \text{ІМТ} + 0,23 \cdot \text{Вік} - 5,4.$$

У чоловіків наявність ВО підтверджували при значенні ВЖВ  $> 25\%$ , у жінок — при значенні ВЖВ  $> 32\%$  [43].

Загальну масу жиру (ЗМЖ) розраховували за формулою [42]:

$$\text{ЗМЖ} = \text{ВЖВ} \cdot \text{Маса тіла (кг)} : 100.$$

Індекс маси жиру (ІМЖ) як показник внеску жирової тканини у величину ІМТ розраховували за формулою [35]:

$$\text{ІМЖ (кг/м}^2) = \text{ВЖВ} \cdot \text{ІМТ} : 100.$$

З урахуванням обраних для чоловіків і жінок ВЖВ при ВО та верхньої межі нормального значення ІМТ ( $24,9$  кг/м<sup>2</sup>) наявність ВО у чоловіків підтверджували при  $\text{ІМЖ} > 6,2$  кг/м<sup>2</sup>, у жінок — при  $\text{ІМЖ} > 7,9$  кг/м<sup>2</sup>.

Усім залученим у дослідження особам визначали показники ліпідного профілю сироватки крові. Для цього забирали кров із ліктрової вени вранці натще не раніше ніж через 12 год від останнього прийому їжі та обробляли

ферментативним методом на автоаналізаторі. Ліпідограма хворих містила шість показників ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХС), холестерин (ХС) ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерин ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) і коефіцієнт атерогенності (КА).

Критеріями ДЛП вважали рівень ЗХС  $> 5,0$  ммоль/л, ТГ  $> 1,7$  ммоль/л, ХС ЛПВГ  $< 1,0$  ммоль/л у чоловіків та ХС ЛПВГ  $< 1,3$  ммоль/л у жінок і ХС ЛПНГ  $> 3,0$  ммоль/л [19].

Для детальнішої характеристики ліпідного обміну додатково визначали вміст ХС у складі не-ЛПВГ (різниця між рівнем ЗХС і ХС ЛПВГ) та обчислювали величини ліпідних співвідношень, що відображують функціонування ліпідотransпортних систем, що тісно асоціюються з ІР: системи прямого транспорту ХС (ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ і ХС не-ЛПВГ/ЗХС), зворотного транспорту ХС (ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ, КА, ЗХС/ХС ЛПВГ) і системи ліпопротеїдліполізу (ТГ/ХС ЛПВГ та ХС ЛПДНГ/ЗХС) [18].

Рівень глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом, інсуліну — імуноферментним з використанням набору реактивів «Insulin ІФА» («Хема», Україна).

Для характеристики стану ІР печінки обчислювали індекс НОМА-ІР (homeostasis model assessment of insulin resistance) за відомою формулою [16]:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{Інсулін (мкОД/мл)} \cdot \text{Глюкоза (ммоль/л)} : 22,5.$$

Для виявлення ІР м'язів розраховували тригліцерид-глюкозний індекс (ТГГІ) за формулою [21]:

$$\text{ТГГІ} = \ln [\text{ТГ (мг/дл)} \cdot \text{Глюкоза (мг/дл)}] : 2,$$

де для переведення концентрацій ТГ і глюкози із ммоль/л у мг/дл використано відповідні коефіцієнти 88,6 та 18.

З урахуванням діагностичних критеріїв МС за визначенням Міжнародної діабетичної федерації (2009) [10], зокрема ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл) і глюкоза натще  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл), величину ТГГІ  $> 4,81$  од. вважали ознакою ІР м'язів.

Новий індекс ІР — METS-ІР (metabolic score for insulin resistance), який застосовують у скринінгових дослідженнях для визначення чутливості тканин до інсуліну і оцінки кардіометаболічного ризику (КМР), обчислювали за формулою [14]:

$$\text{METS-ІР} = \ln [(2 \cdot \text{Глюкоза крові (мг/дл)} + \text{ТГ (мг/дл)}) \cdot \text{ІМТ (кг/м}^2)] : \ln [\text{ХС ЛПВГ (мг/дл)}],$$

де Глюкоза крові (мг/дл) = Глюкоза крові (ммоль/л)  $\cdot 18$ ; ТГ (мг/дл) = ТГ (ммоль/л)  $\cdot 88,6$ ; ХС ЛПВГ (мг/дл) = ХС ЛПВГ (ммоль/л)  $\cdot 38,7$ .

З урахуванням діагностичних критеріїв МС за визначенням Міжнародної діабетичної федерації (2009) [10], серед яких ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл), глюкоза крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл), ХС ЛПВГ для чоловіків  $< 1,04$  ммоль/л (40 мг/дл) і  $< 1,3$  ммоль/л (50 мг/дл) для жінок, а також величини ІМТ — нижньої межі НМТ ( $25 \text{ кг/м}^2$ ) чутливість тканин до інсуліну у чоловіків вважали зниженою при METS-IR  $> 2,46$ , а у жінок — при METS-IR  $> 2,32$ .

Поліморфізм гена *ACE* (I/D) (rs4646994) досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) виділяли із лімфоцитів венозної крові з використанням набору реагентів «Амплісенс» (РФ). Ампліфікацію ДНК та генотипуювання здійснювали методом ПЛР у режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-Експрес-Shot» («Литех», РФ) згідно з інструкцією виробника за допомогою Системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch (BioRad) (Зав. № СТ 014010, 785 BR11304). Залежно від наявності або відсутності *Alu*-повтору із 287 нуклеотидів у 16-му нитроні гена *ACE* виділяли три наступних генотипи: II (гомозиготність за наявністю сайту рестрикції), ID (гетерозиготність за наявністю сайту рестрикції) і DD (гомозиготність за відсутністю сайту рестрикції).

Діагноз хронічної хвороби нирок (ХХН) установлювали за класифікацією, прийнятою на VI Національному конгресі нефрологів України (2017) [5], та рекомендаціями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [22]. Для визначення стадії захворювання розраховували показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Формула враховує рівень креатиніну в сироватці крові, расу, стать та вік пацієнта.

Вміст альбуміну в сечі визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Альбумін-ІФА» («Гранум», Україна, серія 956/2).

Визначення рівня креатиніну в сироватці крові проводили фотометричним методом (модифікація Яффе без депротейнізації).

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому апараті «Ultima PA» («Radmir», Україна) за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства (2015) [23]. Оцінювали такі параметри: товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) лівого шлуночка (ЛШ), товщина задньої стінки (ТЗС)

ЛШ, кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцевий систолічний об'єм (КСО) ЛШ, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, ударний об'єм (УО), діаметр лівого передсердя (ЛП), фракція викиду (ФВ) ЛШ, відносна товщина стінки (ВТС) ЛШ, маса міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), показник діастолічної функції ЛШ за співвідношенням  $E/A$ , де  $E$  — пік швидкості наповнення ЛШ у ранню діастолу (м/с),  $A$  — пік швидкості скорочення ЛШ у пізню діастолу (м/с).

Наявність гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) установлювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з гіпертензії (2018) при ІММЛШ  $> 95 \text{ г/м}^2$  у жінок і  $> 115 \text{ г/м}^2$  у чоловіків. Концентричному типу ГЛШ відповідала величина ВТС ЛШ  $> 0,42$ , ексцентричному — величина ВТС ЛШ  $< 0,42$  [31].

Для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) використовували ультразвуковий метод дослідження (апарат LOGIQ-5, General Electrics, США). Досліджували як морфологічний компонент стану печінки, так і її акустичні властивості.

Систолічний (САТ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) вимірювали за методом М.С.Короткова. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою визначали аускультативно під час огляду пацієнта.

Для запобігання впливу на параметри, що досліджували, лікарських засобів аналізували дані обстеження пацієнтів до призначення їм медикаментозної терапії.

Статистичну обробку результатів дослідження виконано шляхом створення електронної бази даних з використанням програми Microsoft Office Excel 2010 та Statistica 23.0. Статистичний аналіз генетичних асоціацій проводили з використанням програми SNP Stats [33]. Кількісні ознаки для вибірок, що відповідають Гауссівському розподілу, представлено у вигляді  $M \pm m$  (де  $M$  — середня арифметична величина,  $m$  — середня похибка середньої арифметичної величини). Кількісні ознаки для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, представлено у вигляді медіани ( $Me$ ) та міжквартильного розмаху ( $LQ$  — нижній квартиль,  $UQ$  — верхній квартиль). Для оцінки вірогідності різниці групового порівняння отриманих даних використовували непараметричний критерій ( $t$ -критерій Стьюдента) та непараметричний критерій Манна — Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок. Аналіз зв'язків між вибірками здійснювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Для

порівняння груп за частотою ознак використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

За даними антропометричних вимірювань, нормальний ІМТ виявлено у 6 (7,32%) осіб, НМТ — у 32 (39,02%), ожиріння — у 44 (53,66%). За результатами обчислення антропометричних показників жирових відкладень (ВЖВ, ЗМЖ та ІМЖ) фенотип ВО виявлено у 80 (97,56%) випадках (у 41 (50,0%) жінки і 39 (47,56%) чоловіків).

Показники ліпідного профілю відповідали обраним критеріям ДЛП у 63 (76,83%) обстежених. При цьому підвищення рівня ЗХС  $> 5,0$  ммоль/л зареєстрували у 46 (56,1%) обстежених, ТГ  $> 1,7$  ммоль/л — у 50 (60,98%), ХС ЛПНГ  $> 3,0$  ммоль/л — у 42 (51,22%), зменшення вмісту ХС у складі ЛПВГ  $< 1,0$  ммоль/л — у 20 (50,0%) чоловіків, зниження рівня ХС ЛПВГ  $< 1,3$  ммоль/л — у 28 (66,67%) жінок.

За результатами обчислення індексу НОМА-IR, стан ІР печінки мали 70 (86,42%) обстежених, ознаки ІР м'язів за ТГПІ виявлено у 58 (70,73%) пацієнтів. Чутливість тканин до інсуліну за результатами визначення індексу METS-IR була зниженою у 15 (18,29%) осіб (у 9 (21,43%) жінок і 6 (15,0%) чоловіків).

За даними рестрикційного аналізу гена *ACE* у 73 пацієнтів залежно від виділених поліморфних варіантів виявлено три генотипи: ІІ — у 18 (24,66%), ІD — у 32 (45,84%), DD — у 23 (31,50%).

За результатами оцінки структурно-функціонального стану лівих відділів серця при доплерокардіографії, всі залучені в дослідження пацієнти мали ознаки ГЛШ. Концентричний тип виявлено у 53 (64,63%) хворих, ексцентричний — у решти. Дилатацію ЛП мали 16 (19,51%) осіб, ознаки діастолічної дисфункції міокарда ЛШ — 52 (63,42%).

За показниками гемодинаміки (табл. 1) хворі на ДН і ГХ залежно від генотипу за І/D поліморфізмом гена *ACE* суттєво не відрізнялись, однак наявність у генотипі алеля D (генотипи ІD і DD) супроводжувалася тенденцією до зростання рівня ДАТ порівняно з генотипом ІІ. Отримані дані, ймовірно, пояснюються тим, що І/D поліморфізм гена *ACE* відповідає за 20–50% індивідуальної мінливості активності АПФ, з якою пов'язано підвищення АТ. Генотипи ІІ, ІD і DD асоціюються з низьким, проміжним та високим рівнем АПФ відповідно. Однак, окрім генетичних, 50–80% варіабельності концентрації АПФ в крові визначають інші чинники

[20]. З огляду на тенденцію до підвищення ДАТ у пацієнтів з генотипами ІD і DD, яка спостерігалася в нашому дослідженні, можна припустити, що наявність алеля D у генотипі хворих з ДН і ГХ асоціюється з підвищенням вмісту в крові АТ ІІ, який причетний до підвищення ДАТ і взагалі вважається чинником ризику ССЗ [25]. Як свідчать результати досліджень, носійство генотипів ІD і DD гена *ACE* вірогідно асоціюється з вищим рівнем АТ у пацієнтів з АГ порівняно з носійством генотипу ІІ [4].

Антропометрична характеристика жирових відкладень у пацієнтів з ДН і ГХ залежно від поліморфних варіантів гена *ACE* (табл. 2) свідчить, що поява в генотипі хворих алеля D (генотип ІD) порівняно з його відсутністю (генотип ІІ) супроводжується статистично значущо меншим ІМТ ( $p = 0,03$ ) за рахунок зниження ЗМЖ ( $p = 0,003$ ) та ІМЖ ( $p = 0,023$ ), тоді як гомозиготне носійство алеля D (генотип DD) асоціюється з ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> за рахунок тенденції до підвищення ВЖВ, ЗМЖ та ІМЖ порівняно з гетерозиготним носійством алеля D (генотип ІD). Отримані дані дають підстави припустити, що наявність алеля D у генотипі гетерозигот з ДН і ГХ може асоціюватися з активацією ліполізу жирових накопичень, а гомозиготне носійство алеля D гена *ACE* — з їх збереженням. Імовірно, це

**Таблиця 1.** Показники гемодинаміки у хворих на цукровий діабет з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою залежно від генотипу за І/D поліморфізмом гена *ACE*

Показник	Генотип		
	ІІ (n = 18)	ІD (n = 32)	DD (n = 23)
САТ, мм рт. ст.	181,18 ± 2,86	174,69 ± 3,77	179,64 ± 5,09
ДАТ, мм рт. ст.	100,76 ± 2,39	103,38 ± 1,91	106,96 ± 2,18
ЧСС, за 1 хв	76,17 ± 2,58	84,00 ± 2,60	75,87 ± 2,79*

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з генотипом ІD ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Антропометрична характеристика жирових відкладень у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою залежно від поліморфних варіантів гена *ACE*

Показник	Генотип		
	ІІ (n = 18)	ІD (n = 32)	DD (n = 23)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,96 ± 1,20	30,16 ± 0,65*	30,60 ± 0,81
ВЖВ, %	42,47 ± 2,00	37,80 ± 1,45*	42,27 ± 1,96
ЗМЖ, кг	41,75 ± 2,70	32,88 ± 1,54*	36,36 ± 2,21
ІМЖ, кг/м <sup>2</sup>	14,06 ± 1,04	11,46 ± 0,59	12,96 ± 0,88

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо пацієнтів з генотипом ІІ ( $p < 0,05$ ).

пояснюється асоціацією I/D поліморфізму гена *ACE* зі змінами маси тіла при ожирінні завдяки регуляторному впливу на останню АТ II, стимуляція або пригнічення активності якого пов'язані відповідно зі збільшенням або зменшенням маси жиру в організмі [28].

Стан ліпідного обміну і ліпідотransпортних систем у пацієнтів з ДН і ГХ з поліморфізмом гена *ACE* (табл. 3) у цілому відповідав фенотипу ІР унаслідок наявності ЦД 2 типу. Порушення ліпідного обміну при ЦД 2 типу, як відомо, індуються ІР, що ініціює ліполіз, наслідком якого є підвищений синтез печінкою ТГ і ЛПДНГ, перенавантаження ТГ частинок ЛПНГ, поява в кровообігу дрібних щільних ЛПНГ, а також зниження концентрації ХС ЛПВГ [12]. Хоча статистично значущих відмінностей за дослідженими показниками залежно від поліморфних варіантів гена *ACE* не виявлено, варта уваги тенденція до зниження сироваткового вмісту ХС ЛПВГ у пацієнтів з генотипом DD. Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників, які продемонстрували тісну асоціацію D-алеля гена *ACE* зі зниженим рівнем ХС ЛПВГ [41].

Аналіз індексів ІР у хворих на ДН і ГХ залежно від генотипу за I/D поліморфізмом гена *ACE* (табл. 4) свідчить, що найвиразнішу ІР печінки за індексом НОМА-ІР мали пацієнти з генотипом DD, ІР м'язів за ТГГІ — хворі з генотипом ІІ, знижену чутливість тканин до інсуліну за індексом METS-ІР — усі пацієнти незалежно від генотипу. Отримані дані дають підстави припустити асоціацію алеля D з центральною ІР, алеля I — з периферичною ІР у хворих на ДН і ГХ. Відомо, що у пацієнтів із ГХ наявність генотипу DD гена *ACE* (rs 4646994) є чинником ризику ЦД 2 типу і НАЖХП, на тлі якої виникає ІР [9]. У нашому дослідженні серед 73 учасників з поліморфними варіантами гена *ACE* НАЖХП виявлено при генотипі ІІ у 18 (24,66%) випадках, при генотипі ID — у 32 (43,84%), при генотипі DD — у 23 (31,5%). Асоціація гомозиготного носійства алеля I (генотип ІІ) з ІР м'язів у хворих на ДН і ГХ, імовірно, опосередковується не лише через гіперглікемію, а й через гіпертригліцеридемію (ГТГ) (див. табл. 3), яка є результатом підвищеного вмісту в сироватці крові вільних жирних кислот (ВЖК) з їхнім ліпотоксичним ефектом на м'язи [8].

У пацієнтів з ДН і ГХ із гомозиготним носійством алеля I (генотип ІІ) сироватковий вміст ХС у складі ЛПНГ прямо пропорційно корелював з ВЖВ ( $r = 0,490$ ;  $p = 0,046$ ) і ЗМЖ ( $r = 0,484$ ;  $p = 0,049$ ) (табл. 5). Отримані дані дають підстави припустити, що у хворих з ДН і ГХ з генотипом ІІ за I/D поліморфізмом гена *ACE* ВЖВ і ЗМЖ

прямо пропорційно залежать від проатерогенного профілю ліпідного спектра крові та концентрації ХС ЛПНГ. Імовірно, наявність у генотипі хворих на ДН і ГХ алеля I у гомозиготному стані асоціюється з активацією ліполізу вісцерального жиру і постачанням у циркуляцію ТГ-вмісних ЛПДНГ, що підтверджується наявністю ГТГ у цієї групи пацієнтів натще (див. табл. 3). Подальший катаболізм ТГ (ЛПДНГ), як відомо, відбувається з утворенням ліпопротеїдів проміжної густини і наступною трансформацією в ЛПНГ [42]. Тому можна припустити, що у пацієнтів з генотипом ІІ за поліморфізмом гена *ACE* взаємозв'язок між масою вісцеральної жирової тканини із ХС ЛПНГ реалізується через ГТГ унаслідок активації ліполізу вісцерального жиру.

Пошук імовірного кореляційного зв'язку між показниками гемодинаміки і ліпідного спектра крові у хворих на ДН і ГХ з різними генотипами

**Таблиця 3.** Стан ліпідного обміну і ліпідотransпортних систем у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою залежно від поліморфних варіантів гена *ACE*

Показник	Генотип		
	ІІ (n = 18)	ID (n = 32)	DD (n = 23)
ЗХС, ммоль/л	4,96 ± 0,29	5,27 ± 0,29	5,22 ± 0,33
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,13 ± 0,07	1,12 ± 0,34	1,09 ± 0,33
ТГ, ммоль/л	2,43 ± 0,31	2,44 ± 0,24	2,06 ± 0,26
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	1,09 ± 0,14	1,09 ± 0,11	0,93 ± 0,12
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,74 ± 0,31	3,05 ± 1,57	3,20 ± 1,32
КА	3,39 ± 0,37	3,70 ± 0,65	3,79 ± 0,39
ХС не-ЛПВГ, ммоль/л	3,84 ± 0,31	4,12 ± 0,31	4,14 ± 0,32
ХС не-ЛПВГ/ЗХВ	0,75 ± 0,03	0,76 ± 0,02	0,79 ± 0,03
ЗХС/ХС ЛПВГ	4,39 ± 0,37	4,70 ± 0,65	4,79 ± 0,39
ХС ЛПНГ/ХС ЛПВ	2,42 ± 0,34	2,72 ± 0,56	2,93 ± 0,31
ТГ/ХС ЛПВГ	2,15 ± 0,31	2,18 ± 0,35	1,89 ± 0,31
ХС ЛПДНГ/ЗХС	0,22 ± 0,04	0,21 ± 0,02	0,18 ± 0,02

Примітка. Різниця за усіма показниками статистично незначуща.

**Таблиця 4.** Індеси інсулінорезистентності у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою залежно від генотипу за I/D поліморфізмом гена *ACE*

Показник	Генотип		
	ІІ (n = 18)	ID (n = 32)	DD (n = 23)
НОМА-ІР	6,35 ± 0,84	6,37 ± 0,62	7,15 ± 1,22
ТГГІ	5,11 ± 0,11	5,04 ± 0,06	4,99 ± 0,06
METS-ІР	2,60 ± 0,05	2,58 ± 0,05	2,59 ± 0,05

Примітка. Різниця за усіма показниками статистично незначуща.

за I/D поліморфізмом гена *ACE* дав змогу встановити обернено пропорційну залежність рівня САТ від сироваткового вмісту ХС у складі ЛПВГ у гомозиготних носіїв алеля D (генотип DD) ( $r = -0,498$ ;  $p = 0,018$ ) (табл. 6).

Відомо, що переважним варіантом АГ при МС і ЦД 2 типу є систолічна АГ, ризик виникнення якої пов'язаний з ІМТ, виразністю ІР і величиною співвідношення ТГ/ХС ЛПВПГ [27, 36]. Також відомо, що внесок D-алеля I/D поліморфізму гена *ACE* в ДЛП реалізується через ГТГ [29] і знижений вміст у сироватці крові ХС ЛПВГ [41], а активація РААС з підвищеною активністю АПФ, яка призводить до збільшення АТ і ДЛП, більш притаманна гомозиготним

носіям алеля D (генотип DD) за поліморфізмом гена *ACE* [38]. Оскільки вміст ХС ЛПВГ у крові обернено пропорційно залежить від сироваткової концентрації ТГ унаслідок порушень ліпопротеїдліполізу при ІР [12], а величина співвідношення ТГ/ХС ЛПВГ пов'язана з ризиком систолічної АГ при синдромі Ір і ЦД 2 типу, стає зрозумілим обернено пропорційний зв'язок між рівнем САТ і вмістом ХС у складі ЛПВГ, виявлений у хворих на ДН і ГХ-гомозиготних носіїв алеля D (генотип DD).

Аналіз кореляцій між показниками гемодинаміки та структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на ДН і ГХ залежно від поліморфних варіантів гена *ACE* (табл. 7)

**Таблиця 5.** Кореляційні зв'язки між антропометричними показниками жирових відкладень і рівнем ліпідів у сироватці крові у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою з різними генотипами за I/D поліморфізмом гена *ACE*

Показник	Генотип II (n = 18)				Генотип ID (n = 32)				Генотип DD (n = 23)			
	ІМТ	ВЖВ	ЗМЖ	ІМЖ	ІМТ	ВЖВ	ЗМЖ	ІМЖ	ІМТ	ВЖВ	ЗМЖ	ІМЖ
ЗХС	0,077	0,420	0,379	0,397	-0,101	-0,164	-0,055	-0,126	-0,039	0,103	-0,029	-0,005
ХС ЛПВГ	-0,017	0,234	0,002	0,072	-0,167	0,228	-0,030	0,063	-0,078	0,269	-0,039	0,101
ТГ	-0,204	-0,365	-0,320	-0,333	0,022	-0,007	0,043	0,008	-0,010	0,078	0,030	0,066
ХС ЛПДНГ	-0,203	-0,365	-0,319	-0,332	0,018	-0,013	0,039	0,002	-0,011	0,077	0,029	0,066
ХС ЛПНГ	0,168	0,490*	0,484*	0,438	-0,073	-0,208	-0,063	-0,139	-0,024	0,021	-0,039	-0,061
ХС не-ЛПВГ	0,045	0,347	0,365	0,307	-0,065	-0,208	-0,054	-0,140	-0,024	0,099	-0,021	-0,026

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

**Таблиця 6.** Кореляційні зв'язки між показниками гемодинаміки і ліпідного спектра крові у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою з різними генотипами за I/D поліморфізмом гена *ACE*

Показник	Генотип II (n = 18)			Генотип ID (n = 32)			Генотип DD (n = 23)		
	САТ	ДАД	ЧСС	САТ	ДАД	ЧСС	САТ	ДАД	ЧСС
ЗХС	0,223	-0,263	0,322	-0,305	-0,089	-0,179	0,047	0,111	0,103
ХС ЛПВГ	0,028	0,210	-0,209	-0,005	-0,003	0,299	-0,498*	0,086	-0,017
ТГ	-0,177	-0,032	-0,196	-0,157	-0,030	-0,136	-0,264	-0,034	-0,176
ХС ЛПДНГ	-0,178	-0,031	-0,196	-0,155	-0,031	-0,143	-0,265	-0,033	-0,177
ХС ЛПНГ	0,281	-0,275	0,432	-0,254	-0,085	-0,197	0,047	0,129	0,206
ХС не-ЛПВГ	0,201	-0,290	0,344	-0,278	-0,061	-0,219	-0,059	0,096	0,109

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

**Таблиця 7.** Кореляційні зв'язки між показниками гемодинаміки та структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою залежно від поліморфних варіантів гена *ACE*

Показник	Генотип II (n = 18)				Генотип ID (n = 32)				Генотип DD (n = 23)			
	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А
САТ	0,090	0,144	0,109	-0,113	-0,143	0,358*	-0,321	-0,089	0,460*	-0,028	0,111	-0,189
ДАТ	-0,148	0,001	0,014	-0,421	-0,047	-0,114	-0,240	-0,336	0,453*	-0,282	-0,125	-0,560
ЧСС	0,298	-0,095	-0,041	0,000	0,034	-0,076	0,029	-0,259	0,178	-0,358	-0,088	-0,055

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

свідчить, що наявність у генотипі пацієнтів алеля D (генотипи ID і DD) супроводжується впливом САТ на ВТС ЛШ і ЛП відповідно. У гомозиготних носіїв алеля D (генотип DD) порівняно з гетерозиготними (генотип ID) вплив САТ на розміри ЛП був виразнішим, ніж на ВТС ЛШ ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,036$  і  $r = 0,358$ ;  $p = 0,045$ ). Як зазначено вище, наявність у генотипі пацієнтів алеля D (генотипи ID та DD) характеризувалася тенденцією до підвищення рівня ДАТ порівняно з генотипом II (див. табл. 1). Саме у гомозиготних носіїв алеля D (генотип DD) спостерігали майже однаковий вплив САТ і ДАТ на розмір ЛП ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,036$  та  $r = 0,453$ ;  $p = 0,034$  відповідно, див. табл. 7). Отримані нами дані свідчать про асоціацію алеля D гена ACE у хворих на ДН і ГХ з ГЛШ та діастолічною дисфункцією міокарда ЛШ, за якої, як відомо, спостерігається збільшення розміру ЛП через його недостатнє випорожнення в систолу внаслідок порушення діастолічної релаксації міокарда ЛШ [24]. Наші дані також узгоджуються з результатами інших дослідників, які продемонстрували взаємозв'язок між носійством алеля D гена ACE з ММЛШ і ВТС ЛШ за наявності АГ [13]. Відомо, що особливо з віком як САТ, так і ДАТ роблять внесок у розвиток діастолічної дисфункції ЛШ, унаслідок якої розвивається дилатація ЛП [39]. Результати проведеного нами дослідження дають підстави для висновку, що у хворих на ДН і ГХ наявність у генотипі алеля D гена ACE асоціюється у гетерозиготних носіїв (генотип ID) зі збільшенням ВТС ЛШ за рахунок впливу САТ ( $r = 0,358$ ;  $p = 0,045$ ), а у гомозиготних носіїв (генотип DD) – з майже однаковим впливом САТ ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,036$ ) і ДАТ ( $r = 0,453$ ;  $p = 0,034$ ) на розмір ЛП.

Між метаболічними чинниками ССР і показниками структурно-функціонального стану лівих

відділів серця у хворих на ДН і ГХ з урахуванням генотипу за I/D поліморфізмом гена ACE найбільш значущим був обернено пропорційний зв'язок сироваткової концентрації ТГ з величиною ВТС ЛШ у гомозиготних носіїв алеля I (генотип II) ( $r = -0,54$ ;  $p = 0,02$ , табл. 8). Отримані дані дають підстави для висновку, що гомозиготне носійство алеля I гена ACE у хворих на ДН і ГХ асоціюється з активацією ліполізу вісцерального жиру, що підтверджується наявністю ГТГ натще у пацієнтів з генотипом II (див. табл. 3). Це свідчить про підвищення в циркуляції ВЖК, які надходять у кров із вісцеральної та підшкірної жирової тканини. Під безпосереднім впливом ВЖК відбувається підвищення концентрації ТГ у міофібрилах. Потрапляння надлишку ВЖК у кардіоміоцити в умовах зниженого з віком коронарного резерву (середній вік залучених у дослідження пацієнтів становив  $61,65 \pm 1,28$ ) року і зменшення окисного потенціалу міоцитів призводить до накопичення в них ТГ. Наслідком цього є апоптоз кардіоміоцитів і заміщення їх фіброзною тканиною [3], що може спричинити зменшення ВТС ЛШ. Імовірно, саме цим пояснюється обернено пропорційний зв'язок між рівнем ТГ і ВТС ЛШ у хворих на ДН та ГХ з генотипом II.

Пошук кореляційних зв'язків між індексами ІР і показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на ДН та ГХ з різними генотипами за I/D поліморфізмом гена ACE (табл. 9) виявив існування залежності ВТС ЛШ ( $r = 0,419$ ;  $p = 0,047$ ) та ІММЛШ ( $r = 0,518$ ;  $p = 0,011$ ) від чутливості тканин до інсуліну, оцінку якої проведено за індексом METS-IR, у гомозиготних носіїв алеля D (генотип DD). Отримані дані дають підстави для висновку про безпосередній внесок ІР у розвиток ГЛШ

**Таблиця 8.** Кореляційні зв'язки між показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця і метаболічними чинниками серцево-судинного ризику у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою з різними генотипами за I/D поліморфізмом гена ACE

Показник	Генотип II (n = 18)				Генотип ID (n = 32)				Генотип DD (n = 23)			
	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А
ІМТ	0,225	0,032	0,005	-0,228	0,228	-0,334	-0,196	-0,016	0,360	-0,163	-0,179	-0,151
ВЖВ	0,023	0,209	0,000	-0,040	-0,001	-0,080	0,027	-0,209	0,261	-0,078	-0,079	-0,264
ЗМЖ	0,273	0,057	-0,018	-0,162	0,086	-0,246	0,049	-0,203	0,221	-0,249	-0,240	-0,210
ІМЖ	0,161	0,122	0,015	-0,138	0,011	-0,174	-0,043	-0,156	0,193	-0,185	-0,210	-0,188
Глюкоза	-0,260	-0,298	-0,356	0,320	-0,001	0,203	-0,229	0,065	-0,251	-0,355	-0,274	0,158
Інсулін	0,415	0,028	0,283	-0,363	0,165	-0,107	0,041	0,048	-0,109	-0,073	-0,110	0,152
ТГ	0,235	-0,540*	-0,278	-0,264	-0,001	0,242	0,181	-0,093	-0,068	-0,067	-0,283	-0,097
ХС не-ЛПВГ	0,249	-0,157	-0,165	-0,116	-0,037	0,295	0,263	0,045	0,174	0,122	-0,008	-0,055

Примітка. \*  $p < 0,05$ .



**Таблиця 9.** Кореляційні зв'язки між індексами інсулінорезистентності та показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою з різними генотипами за I/D поліморфізмом гена ACE

Показник	Генотип II (n = 18)				Генотип ID (n = 32)				Генотип DD (n = 23)			
	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А	ЛП	ВТСЛШ	ІММЛШ	Е/А
НОМА-IR	0,180	-0,144	-0,016	-0,176	0,135	-0,003	-0,010	-0,007	-0,192	-0,182	-0,160	0,280
ГГГІ	0,081	-0,444	-0,371	-0,025	-0,037	0,320	0,008	-0,061	-0,142	-0,318	-0,381	-0,057
METS-IR	0,223	-0,059	-0,099	-0,138	-0,024	0,215	0,086	-0,017	-0,152	0,419*	0,518*	0,246

Примітка. \*  $p < 0,05$ .

у хворих з генотипом DD. Відомо, що товщина стінок ЛШ і маса міокарда при ожирінні (у нашому дослідженні у пацієнтів з генотипом DD  $IMT > 30$   $kg/m^2$ ) збільшуються не лише у відповідь на підвищення АТ, а й унаслідок реакції міокарда на гормонально-метаболічні порушення, властиві ожирінню. Так, маса міокарда може бути збільшеною у зв'язку з гіпертрофією кардіоміоцитів, спричиненою безпосереднім впливом гіперінсулінемії або підвищеним рівнем АТ II [3]. Відомо також, що в осіб з генотипом DD за поліморфізмом гена ACE КМР є підвищеним через ІР і збільшений вміст у крові АПФ і АТ II [20, 26]. Отже, кореляційний зв'язок між індексом METS-IR, ВТС ЛШ та ІММЛШ, виявлений у нашому дослідженні у хворих на ДН і ГХ з генотипом DD, підтверджує асоціацію алеля D гена ACE з КМР і ГЛШ, зумовленою наявністю не лише ГХ, а й ІР.

У групі пацієнтів з генотипом DD виявлено прямо пропорційну залежність сироваткового вмісту сечовини від ВЖВ ( $r = 0,486$ ;  $p = 0,019$ ) та ІМЖ ( $r = 0,452$ ;  $p = 0,03$ ) і обернено пропорційну залежність ШКФ від ВЖВ ( $r = -0,560$ ;  $p = 0,005$ ) та ІМЖ ( $r = -0,532$ ;  $p = 0,009$ ).

Відомо, що головним та єдиним місцем біосинтезу сечовини в організмі є печінка. Пацієнти з ДН та ГХ, гомозиготні носії алеля D гена ACE, мали середній  $IMT > 30$   $kg/m^2$  і ознаки ВО за середніми величинами показників ВЖВ та ІМЖ (див. табл. 2), що не заперечує у них наявності вісцерального жиру ектопічної локалізації, зокрема на рівні печінки (НАЖХП була наявною в усіх пацієнтів з генотипом DD). Отримані дані дають підстави для висновку, що гомозиготне носійство алеля D гена ACE асоціюється з впливом вісцерального жиру на печінковий синтез сечовини. В нашому дослідженні у пацієнтів з генотипом DD ШКФ обернено пропорційно залежала від ВЖВ та ІМЖ, що може свідчити про вплив алеля D гена ACE на зміни ШКФ при ДН через асоціацію генотипу DD з ВО, за якого, з одного боку, фізична компресія вісцерального жиру на нирки може негативно впливати на їхню функцію [2], а з іншого — вторинні порушення ліпідного

обміну, що супроводжуються підвищенням вмісту ТГ і зниженням сироваткової концентрації ХС ЛПВГ, можуть бути предикторами зниженої ШКФ [17, 40] (у нашому дослідженні за даними табл. 3, пацієнти з ДН та ГХ, гомозиготні носії алеля D гена ACE, мали ГТГ і тенденцію до зниження вмісту ХС у складі ЛПВГ).

У пацієнтів-гетерозигот (генотип ID) на відміну від хворих з генотипами II і DD виявлено асоціацію функціонального стану нирок з ліпідними співвідношеннями, що характеризують системи прямого і зворотного транспорту ХС та ліпопротеїдліполізу. Зі станом системи прямого транспорту ХС більшою мірою асоціювався сироватковий вміст креатиніну (коефіцієнт кореляції Пірсона між ліпідним співвідношенням ХС не-ЛПВГ/ЗХС і рівнем креатиніну — 0,447;  $p = 0,01$ ), тоді як зі станом зворотного транспорту ХС — співвідношення альбумін/креатинін, рівень сечовини, креатиніну та ШКФ (коефіцієнти кореляції ліпідного співвідношення ЗХС/ХС ЛПВГ із зазначеними показниками становили:  $r = -0,427$ ;  $p = 0,03$ ,  $r = 0,590$ ;  $p = 0,003$ ,  $r = 0,702$ ;  $p = 0,003$ ,  $r = -0,353$ ;  $p = 0,05$ ). Стан системи ліпопротеїдліполізу (співвідношення ТГ/ХС ЛПВГ), який тісно пов'язаний з ІР, певною мірою впливав на сироватковий вміст сечовини ( $r = 0,411$ ;  $p = 0,019$ ) і креатиніну ( $r = 0,446$ ;  $p = 0,011$ ), а рівень останнього залежав від чутливості тканин до інсуліну (коефіцієнт кореляції індексу METS-IR із сироватковим вмістом креатиніну — 0,445;  $p = 0,011$ ). Зі станом ІР на рівні печінки (індекс НОМА-IR) у хворих на ДН і ГХ з гетерозиготним генотипом ID асоціювалися ІМТ ( $r = 0,399$ ;  $p = 0,029$ ) та ІМЖ ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,025$ ) — показники, які разом із ЗМЖ були статистично значущо ( $p = 0,03$ ;  $p = 0,023$  і  $p = 0,03$  відповідно) нижчими порівняно з такими пацієнтів-гомозиготних носіїв алеля I (генотип II) (див. табл. 2). Це свідчить про внесок алеля D гена ACE в гетерозиготному стані (генотип ID) в активацію ліполізу вісцерального жиру, пов'язану з ІР.

Отже, у хворих на ДН і ГХ з гетерозиготним генотипом ID за поліморфізмом гена ACE

асоціація функціонального стану нирок з ДЛП реалізується через ІР, яка впливає на стан ліпідотранспортних систем в умовах ВО. Отримані дані підтверджують участь ДЛП у прогресуванні ДН та узгоджуються з результатами відомих досліджень, в яких встановлено обернено пропорційний зв'язок між ХС ЛПВГ і величиною співвідношення альбумін/креатинін, незалежну асоціацію мікроальбурії з підвищенням величини співвідношення ТГ/ХС ЛПВГ у хворих на ЦД 2 типу, обернено пропорційний зв'язок між показниками ниркової функції та рівнем ХС ЛПНГ і ТГ та прямо пропорційний — з вмістом ХС ЛПВГ [6, 7].

Імовірно, наявність двох алелей (І та D) гена *ACE* в генотипі хворих на ДН і ГХ має фенотип, який поєднує ДЛП з притаманними для неї порушеннями транспорту ліпідів і ниркову дисфункцію. Так, виявлена асоціація між рівнем креатиніну та станом системи прямого транспорту ХС (співвідношення ХС не-ЛПВГ/ЗХС) може свідчити про взаємозв'язок між печінковим синтезом креатину, при деградації якого утворюється креатинін [11], і відомим при ХХН зниженням активності печінкової ліпопротеїдліпази, від якого залежить вміст у сироватці крові ХС не-ЛПВГ [17].

Очікуваною була виявлена в нашому дослідженні асоціація стану системи зворотного транспорту ХС (співвідношення ЗХС/ХС ЛПВГ) зі співвідношенням альбумін/креатинін, рівнем сечовини та креатиніну і ШКФ. Обернено пропорційна кореляція між співвідношеннями ЗХС/ХС ЛПВГ і альбумін/креатинін ще раз доводить участь альбуміну в переносі вільного ХС з клітинної мембрани на ЛПВГ [32] і предикторне значення зниженого вмісту ХС у складі ЛПВГ щодо зниження ШКФ [40], яке призводить до підвищення рівнів сечовини і креатиніну відповідно. Оскільки величина співвідношення ЗХС/ХС ЛПВГ підвищується за рахунок зниження вмісту ХС ЛПВГ і/або підвищення рівня ЗХС, очевидною є пряма залежність рівня сечовини та креатиніну від підвищення величини співвідношення ЗХС/ХС ЛПВГ і обернено пропорційна залежність ШКФ від рівня ЗХС і ХС ЛПВГ. Асоціація стану системи ліпопротеїдліполізу (співвідношення ТГ/ХС ЛПВГ) із сироватковими рівнями сечовини і креатиніну реалізується через вплив ІР на активність ліпопротеїдліпази, зниження якої в умовах ХХН (в нашому випадку — ДН) та ІР (наявність ЦД 2 типу, ВО у пацієнтів, залучених у дослідження) призводить до підвищення рівня ТГ і зниження сироваткового вмісту ХС ЛПВГ (тенденція до зменшення показника при генотипах ID і DD,

див. табл. 3). Як відомо, ГТГ і ХС ЛПВГ є предикторами зниження ШКФ, у результаті якого в крові підвищується вміст сечовини і креатиніну [7, 17, 40]. Як свідчать результати нашого дослідження, чутливість тканин до інсуліну, оцінена за індексом METS-IR, впливає на вміст креатиніну в крові у хворих з ДН і ГХ через такі предиктори зниження ШКФ, як ГТГ і тенденція до зменшення вмісту в сироватці крові ХС ЛПВГ у разі наявності в генотипі пацієнтів алеля D гена *ACE* (генотипи ID та DD).

### Висновки

У пацієнтів з ДН і ГХ з гомозиготним носійством алеля I гена *ACE* (генотип II) сироватковий вміст ХС у складі ЛПНГ прямо пропорційно корелює з ВЖВ ( $r = 0,490$ ;  $p = 0,046$ ) і ЗМЖ ( $r = 0,484$ ;  $p = 0,049$ ) в умовах ГТГ унаслідок активації ліполізу вісцерального жиру.

У хворих з ДН і ГХ, гомозиготних носіїв алеля D гена *ACE* (генотип DD), рівень САТ обернено пропорційно залежить від вмісту ХС у складі ЛПВГ ( $r = -0,498$ ;  $p = 0,018$ ).

У пацієнтів з ДН і ГХ наявність у генотипі алеля D гена *ACE* асоціюється у гетерозиготних носіїв (генотип ID) зі збільшенням ВТС ЛШ за рахунок впливу САТ ( $r = 0,358$ ;  $p = 0,045$ ), а у гомозиготних носіїв (генотип DD) — з майже однаковим впливом САТ ( $r = 0,460$ ;  $p = 0,036$ ) і ДАТ ( $r = 0,453$ ;  $p = 0,034$ ) на розмір ЛП.

Гомозиготне носійство алеля I гена *ACE* у хворих на ДН і ГХ (генотип II) супроводжується обернено пропорційною залежністю ВТС ЛШ від сироваткової концентрації ТГ ( $r = -0,540$ ;  $p = 0,02$ ), яка зумовлена активацією ліполізу вісцерального жиру.

У хворих на ДН і ГХ з генотипом DD за I/D поліморфізмом гена *ACE* індекс ІР METS-IR прямо пропорційно корелює з ВТС ЛШ ( $r = 0,419$ ;  $p = 0,047$ ) та ІММЛШ ( $r = 0,518$ ;  $p = 0,011$ ), що підтверджує асоціацію алеля D гена *ACE* із КМР і ГЛШ, зумовлену наявністю не лише ГХ, а й ІР.

У пацієнтів з ДН і ГХ, які мають генотип DD за I/D поліморфізмом гена *ACE*, спостерігається вплив ВЖВ та ІМЖ на сироватковий вміст сечовини ( $r = 0,486$ ;  $p = 0,019$  і  $r = 0,452$ ;  $p = 0,03$  відповідно) та ШКФ ( $r = -0,560$ ;  $p = 0,005$  і  $r = -0,532$ ;  $p = 0,009$ ), що може свідчити про вплив алеля D гена *ACE* на рівень сечовини в сироватці крові та величину ШКФ через асоціацію DD генотипу з ВО, за якого відбувається гіперпродукція печінкою сечовини і фізична компресія вісцерального жиру на нирки.

У хворих на ДН і ГХ з гетерозиготним генотипом ID за I/D поліморфізмом гена *ACE* асоціація функціонального стану нирок з ДЛП реалізується

через ІР, яка впливає на стан ліпідотранспортних систем в умовах ВО, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків між рівнем креатиніну та величиною співвідношень ХС не-ЛПВПГ/ЗХС ( $r = 0,447$ ;  $p = 0,01$ ), ЗХС/ХС ЛПВПГ ( $r = 0,702$ ;  $p = 0,003$ ), ТГ/ХС ЛПВПГ ( $r = 0,446$ ;  $p = 0,011$ ), між величиною співвідношення альбумін/креатинін

і ШКФ та значенням співвідношення ЗХС/ХС ЛПВПГ ( $r = -0,427$ ;  $p = 0,03$  і  $r = -0,353$ ;  $p = 0,05$  відповідно), між сироватковим вмістом креатиніну та чутливістю тканин до інсуліну, яку оцінювали за індексом METS-IR ( $r = 0,445$ ;  $p = 0,011$ ) та між індексом НОМА-IR та ІМТ ( $r = 0,399$ ;  $p = 0,029$ ), ІМЖ ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,025$ ).

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу — В. Ч., К. С.; створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу — К. С.; пошук джерел — В. Ш.; переклад основного змісту англійських джерел — В. Ч., К. С.; написання тексту — В. Ч., А. Н.; редактування — В. Ч., А. Н., К. С.*

## Список літератури

1. Буквальная Н. В., Якубова Л. В., Снежицкий В. А. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий: молекулярно-генетические аспекты патогенеза и комплексной терапии, фокус на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.— 2020.— Т. 4, № 2.— С. 986—993.
2. Гипертоническая болезнь и ожирение: монография / А. Н. Беловол, В. В. Школьник, Г. Д. Фадеенко, А. Б. Тверетин.— Тернополь: ТГМУ, 2013.— 344 с.
3. Драпкина О. М., Попова И. Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени // Укр. мед. часопис.— 2013.— Т. 94, № 2.— С. 125—128.
4. Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // Рос. кардиол. журн.— 2021.— Т. 26 (S1)— С. 35—40. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143.
5. Колесник М., Дудар І., Степанова М. та ін. Класифікація хвороб сечової системи // Укр. журн. нефрології та діалізу.— 2017.— Т. 56, № 4.— С. 3—16.
6. Руководство по нефрологии / Под ред. А. И. Дядыка, Е. А. Дядык.— К.: Четверта хвиля, 2011.— 600 с.
7. Чернышов В. А. Дислипидемия при хронической болезни почек: особенности патогенеза и коррекции // Укр. тер. журн.— 2017.— № 1.— С. 89—97.
8. Чернышов В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек: некоторые механизмы взаимосвязи // Сучасна гастроентерологія.— 2017.— № 3 (95)— С. 78—83.
9. Яринич Ю. М., Сидорчук Л. П. Молекулярно-генетичні чинники ризику неалкогольної жирової хвороби печінки та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію // Семейная медицина.— 2017.— № 5.— С. 101—106.
10. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation // Circulation.— 2009.— Vol. 120, N6.— P. 1640—1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
11. Alivameita P., Alivameita A. Relationship between renal function test serum and lipid profile in patients with diabetes mellitus // WMA — Mathcomtech.— 2018.— Conf. Series 1114.— Article 012011. doi: 10.1088/1742-6596/1114/1/012011.
12. Al-Mahmood A. K., Afrin S. F., Hoque N. Dyslipidemia in insulin resistance: cause or effect // Bangladesh J. Med. Biochem.— 2014.— Vol. 7, N1.— P. 27—31. https://dx.doi.org/10.3329/bjmb.v7i1.18576.
13. Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J. et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study // BMJ. Open.— 2016.— Vol. 6.— e010282. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010282.
14. Bello-Chavolla O. Y., Almeda-Valdes P., Gomes-Velasco D. et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes // Eur. J. Endocrinol.— 2018.— Vol. 178.— P. 533—544. https://doi.org/10.1530/EJE-17-0883.
15. Berstneva S. V., Shakhanov A. V., Yankina S. V. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus // Science of the Young.— 2018.— Vol. 6, N3.— P. 420—428. doi: 10.23888/HMJ201863420-428.
16. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies of subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity // Diabetes Care.— 2000.— Vol. 23.— P. 57—63. https://doi.org/10.2337/diacare.23.1.57.
17. Bulbul M. C., Dageel T., Afsar B. et al. Disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease // Blood Purif.— 2018.— Vol. 46.— P. 144—152. doi: 10.1159/000488816.
18. Du T., Yuan G., Zhang M. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral obesity indicators, and the triglyceride and glucose index as risk markers of insulin resistance // Cardiovasc. Diabetol.— 2014.— Vol. 13.— P. 146—155. https://www.cardiab.com/content/13/1/146.
19. ESC/EAS 2019 Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.— 2020.— Vol. 41.— P. 111—188. doi: 10.1093/eur.heartj/ehz 455.
20. He Q., Fan Ch., Yu M. et al. Associations of ACE gene insertion/deletion polymorphism, ACE activity, and ACE mRNA expression with hypertension in a Chinese population // PloS ONE.— 2013.— Vol. 8, N10.— e75870. doi: 10.1371/journal.pone.0075870.
21. Hosseini S. M. Triglyceride-glucose index simulation // JCBB. Spring.— 2017.— Vol. 1, N1.— P. 11—16. doi: 10.18869/acadpub.jeb.1.1.11.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney International Suppl.— 2013.— Vol. 3.— P. 1—150. http://www.kidney-international.org.
23. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.— 2015.— Vol. 28, N1.— P. 1—38. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
24. Mocan O., Radulescu D., Budzagan E. et al. Association between polymorphisms of genes involved in the renin-angiotensin-aldosterone system and the adaptive morphological and functional responses to essential hypertension // Biomedical Reports.— 2021.— Vol. 80, N15.— P. 1456—1468. doi: 10.3892/br.2021.1456.
25. Mohamed N. Y., Fawzy L. H., Hasan A. S. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in dyslipidemia and hypertension // IRAM.— 2021.— Vol. 2, N1.— P. 30—36. doi: 10.21608/jram.2020.33184.064.
26. Montes-de-Oca-Garcia A., Perez-Bey A., Velazques-Diaz D. et al. Influence of ACE gene polymorphism on cardiometabolic risk, maximal fat oxidation, cardiorespiratory fitness, diet and physical

- activity in young adults // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* — 2021. — Vol. 18. — P. 3443. <http://doi.org/10.3390/ijerph18073443>.
27. Ormazabal V., Nair S., Elfeky O. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2018. — Vol. 17. — P. 122—136. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
  28. Pan Y.-H., Wang M., Huang Y.-M. et al. ACE gene I/D polymorphism and obesity in 1,574 patients with type 2 diabetes mellitus // *Disease Markers.* — 2016. — Article ID 7420540, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7420540>.
  29. Pinheiro D.S., Santos R.S., Jardim P.C.B.V. et al. The combination of ACE I/D and ACE 2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients // *PLoS ONE.* — 2019. — Vol. 14, N8. — e0221248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221248>.
  30. Raza S.T., Abbas Sh., Siddiqi Z., Mahdi F. Association between ACE (rs4646994), FAPB2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) genes polymorphism and type 2 diabetes with dyslipidemia // *IJMCM.* — 2017. — Vol. 6, N2. — P. 121—130. doi: 10.2208/acadpub.BUMS.6.2.7.
  31. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2015. — Vol. 28. — P. 1—39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
  32. Sankaranarayanan S., de La Llera-Moya M., Drazul-Schrader D. et al. Serum albumin acts as a shuttle to enhance cholesterol efflux from cells // *J. Lipid Res.* — 2013. — Vol. 54. — P. 671—676. doi: 10.1149/jlr.M031336.
  33. Sole X., Guino E., Valls J. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics.* — 2006. — Vol. 22, N15. — P. 1928—1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
  34. Song M., Songming H. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity // *Journal of RAAS.* — 2015. — Vol. 16, N3. — P. 687—694. doi: 10.1177/470320813501218.
  35. Valentino G., Bustamante M.J., Orellana L. et al. Body fat and its relationship with clustering of cardiovascular risk factors // *Nutr. Hosp.* — 2015. — Vol. 31, N5. — P. 2253—2260. doi: 10.3305/nh.2015.31.5.8625.
  36. Wang F., Han L., Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in general population: a meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* — 2017. — Vol. 46. — P. 57—63. doi: 10.1016/j.cca.2016.11.009.
  37. Wei L., Xiao Y., Xiaofen Xiong L.L. et al. The susceptibility genes in diabetic nephropathy // *Kidney Dis.* — 2018. — Vol. 4. — P. 226—237. doi: 10.1159/000492633.
  38. Xu Y., Bao Q., He B. et al. Association of angiotensin I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensin I converting enzyme 2 gene polymorphisms with the dyslipidemia in type 2 diabetic patients of Chinese Han Origin // *J. Endocrinol. Invest.* — 2012. — Vol. 35. — P. 378—383. <https://doi.org/10.3275/7797> PMID:21670585.
  39. Yang Y., Zhu L.M., Xu J.Z. et al. Comparison of left ventricular structure and function in primary aldosteronism and essential hypertension by echocardiography // *Hipertens. Res.* — 2017. — Vol. 40. — P. 243—250. doi: 10.1038/hr.2016.127.
  40. You A., Li Y., Tomlinson B. et al. Association between renal dysfunction and low HDL cholesterol among the elderly in China // *Frontiers in Cardiovasc. Med.* — 2021. — Vol. 8. — Article 644208. doi: 10.3389/fcvm.2021.644208.
  41. You C.H., Hong Y.S., Kwak J.Y. et al. The relationship between ACE gene I/D polymorphism and HDL cholesterol // *J. Prev. Med. Public Health.* — 2006. — Vol. 39. — P. 505—510. PMID: 17168204.
  42. Zaid M., Ameer F., Munir R. et al. Anthropometric and metabolic indices in assessment of type and severity of dyslipidemia // *J. Physiol. Anthropol.* — 2017. — Vol. 36. — P. 19—29. doi: 10.1186/s4101-017-0134-x.
  43. Zeng Q., Dong S.Y., Sun X.N. et al. Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2012. — Vol. 45, N7. — P. 591—600. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500059.

## V. A. Chernyshov, A. O. Nesen, V. L. Shkapo, K. O. Savicheva, P. S. Semenovych

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

### The association of I/D polymorphism of ACE gene with metabolic factors of cardiovascular risk, structural and functional state of left cardiac chambers in patients with diabetic nephropathy and essential hypertension

**Objective** — to reveal an association of I/D polymorphism of ACE gene with metabolic factors of cardiovascular risk (CVR) such as visceral obesity (VO), insulin resistance (IR), dyslipidemia (DLP) as well as with indices characterized structural and functional state of left cardiac chambers in patients (pts) with diabetic nephropathy (DN) and essential hypertension (EH).

**Materials and methods.** The investigation was conducted at the Clinical Department of Arterial Hypertensions and Kidney Diseases in L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine (Kharkiv). Clinical examinations involved 82 pts, 42 (51.2%) females and 40 (48.8%) males with DN of I—IV stage and EH of II—III stage, aged 31 to 82 years old (an average age is  $61.65 \pm 1.28$ ) years old). Three genotypes of I/D polymorphism of ACE gene included II—18 (24.7%), ID—32 (43.8%) and DD—23 (31.5%) of cases correspondingly were investigated in 73 (89.0%) pts. Anthropometric measurements with calculations of body mass index (BMI), body fat percentage (BFP), body fat mass (BFM), fat mass index (FMI) were conducted by known formulas in all pts. Blood lipids were detected by enzyme method with measuring of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG). Levels of cholesterol of very low density and low-density lipoprotein (VLDL-C, LDL-C) were calculated by standard formulas. Blood glucose level was measured by glucose oxidase method and serum insulin was detected by immunoassay method. IR indices such as HOMA-IR, triglyceride glucose index (TGGI) and METS-IR (metabolic score for insulin resistance) were obtained by known formulas. I/D polymorphism of ACE gene (rs 4646994) was investigated with a usage of polymerase chain reaction. Structural and functional state of left cardiac chambers was estimated using transthoracic echocardiography. Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were measured by Korotkov's method. The results were statistically obtained with computer programs Microsoft Office Excel 2003 and Statistica 23.0.

**Results.** In pts with II genotype, LDL-C levels positively correlated with BFP ( $r = 0.490$ ;  $p = 0.046$ ) and BFM ( $r = 0.484$ ;  $p = 0.049$ ) in conditions with hypertriglyceridemia due to activation of visceral fat lipolysis in which a reverse correlation between relative thickness of left ventricle wall (RTLW) and serum TG concentration ( $r = -0.540$ ;  $p = 0.02$ ) could be explained. In pts with ID genotype, presence of D allele in genotype was associated with an increase in RTLW due to SBP influence ( $r = 0.358$ ;  $p = 0.045$ ). In genotype ID there was a relationship between IR index HOMA-IR and BMI ( $r = 0.399$ ;  $p = 0.029$ ) and HOMA-IR and FMI ( $r = 0.402$ ;  $p = 0.025$ ) that demonstrated VO participation of in the development of IR in pts with DN and EH and genotype ID. In pts with DN and EH, who had DD genotype, SBP level reversely correlated with HDL-C ( $r = -0.498$ ;  $p = 0.018$ ) that could be explained by influence of IR on elevation of SBP and reduction of HDL-C. In pts with DD genotype both SBP and DBP almost equally influenced on the left atrial diameter ( $r = 0.460$ ;  $p = 0.036$  and  $r = 0.453$ ;  $p = 0.034$  correspondingly). In pts with DN and EH whose had DD genotype IR index METS-IR positively correlated with RTLW ( $r = 0.419$ ;  $p = 0.047$ ) and left ventricle myocardial mass index ( $r = 0.518$ ;  $p = 0.011$ ) that confirmed an association of D allele of ACE gene with left ventricle hypertrophy caused both by EH and IR.

**Conclusions.** It has been established that in patients with diabetic nephropathy and essential hypertension, the I/D polymorphism of ACE gene was associated with such metabolic factors of cardiovascular risk as visceral obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and pathological left ventricle remodeling.

**Keywords:** diabetic nephropathy, metabolic disorders, left ventricle chambers, restriction polymorphism of ACE gene, arterial hypertension.

## ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Чернишов В. А., Несен А. О., Шкапо В. Л., Савічева К. О., Семенових П. С. Асоціація I/D поліморфізму гена ACE з метаболічними чинниками серцево-судинного ризику і структурно-функціональним станом лівих відділів серця у пацієнтів з діабетичною нефропатією та гіпертонічною хворобою // Український терапевтичний журнал. – 2022. – № 3–4. – С. 48–60. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-48>.
- Chernyshov VA, Nesen O A, Shkapo VL, Savicheva KO, Semenovykh PS. The association of I/D polymorphism of ACE gene with metabolic factors of cardiovascular risk, structural and functional state of left cardiac chambers in patients with diabetic nephropathy and essential hypertension [in Ukrainian]. Ukrainian Therapeutic Journal. 2022;3–4:48-60. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-48>.

# Чинники ризику розвитку метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію

Метою дослідження було проаналізувати наукові публікації, що містять новітні дані досліджень розвитку метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Для систематизації даних щодо чинників ризику розвитку метаболічних порушень у хворих на АГ проаналізовано інформацію із відкритих баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar та інші матеріали українських і зарубіжних вчених. Проведено огляд оцінки ризику комбінованих станів у різних країнах. Розглянуто контрольні заходи щодо запобігання розвитку ускладнень у хворих із поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Наголошено на важливості раннього виявлення метаболічних порушень у хворих на АГ, що сприятиме зниженню ризику ускладнень. Установлено, що значна поширеність поєданого перебігу АГ і цукрового діабету 2 типу зумовлює необхідність своєчасного виявлення та корекції коморбідної патології.

Постійний моніторинг наявності чинників ризику метаболічних порушень у хворих на АГ у популяції населення сприяє виявленню пацієнтів, які потребують уваги для досягнення позитивних результатів та профілактики виникнення ускладнень. Поширеність цукрового діабету 2 типу і розвиток асоційованих хвороб становлять найбільший виклик охороні здоров'я у світі, що доведено дослідженнями в різних країнах. Підтверджено тісні взаємозв'язки між показниками ліпідного та вуглеводного обміну, що свідчать про необхідність комплексного патогенетичного підходу до лікування пацієнтів з АГ. Останніми роками коморбідність є значним економічним і медико-соціальним тягарем для суспільства, тому дослідження чинників розвитку метаболічних порушень у хворих на АГ створює підґрунтя для розробки спеціальних методів їх профілактики та лікування.

## Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, метаболічні порушення.

Актуальність проблеми лікування пацієнтів з поєднанням артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу і розробка схем медичної реабілітації зумовлені поширенням цих захворювань у популяції, несприятливим взаємним впливом, значущістю медико-соціальних наслідків [9]. Рання корекція метаболічних порушень у хворих на АГ може найефективніше запобігти розвитку ЦД 2 типу [48].

Станом на червень 2022 р., за даними Державного експертного центру МОЗ України, на ЦД 2 типу хворіло понад 1,1 млн осіб [3, 15].

За даними Міжнародної діабетичної федерації (7 Edition), рівень захворюваності на ЦД становить 415 млн осіб та постійно збільшується. Прогнозується, що до 2040 р. кількість хворих на ЦД у світі становитиме 642 млн [18]. Близько 200 млн осіб страждають на ЦД 2 типу, поширеність якого може збільшитися до 366 млн у 2030 р. [30].

Показовою є інформація по деяких країнах, наприклад, у Малайзії при швидкому збільшенні чисельності населення за останні два десятиліття поширеність ЦД 2 типу, а також ожиріння, гіперліпідемії і АГ різко зросла [46]. У Нігерії на ЦД страждає близько 5 млн осіб, з них понад 80 % — хворі на ЦД 2 типу [41]. В Аргентині та Латинській Америці



**Л. В. Журавльова,  
О. В. Пивоваров**

Харківський національний  
медичний університет

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Журавльова  
Лариса Володимирівна**

д. мед. н., проф.,  
зав. кафедри внутрішньої  
медицини № 3 та ендокринології  
E-mail: [prof.zhuravlyova@gmail.com](mailto:prof.zhuravlyova@gmail.com)  
<http://orcid.org/0000-0002-0961-1401>

Стаття надійшла до редакції  
9 серпня 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

спостерігається значне поширення (65 %) метаболічного синдрому [23].

Високий рівень поширення поєднання АГ та ЦД 2 типу є актуальною проблемою для багатьох країн.

За даними епідеміологічних досліджень, частота виявлення ЦД 2 типу становить у західних країнах 5–7 %. Ознаки порушення толерантності до глюкози, за даними UKPDS Group, спостерігаються вдвічі частіше (від 10 до 16 %). Згідно з базою даних відділення хірургічного лікування ішемічної хвороби серця Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, частота виявлення ЦД 2 типу у пацієнтів із серцево-судинною патологією становить 9,2 %. Серед хворих на ЦД 2 типу встановлено значне збільшення частоти АГ (84,9 %) [50].

### **Оцінка ризику розвитку ускладнень у пацієнтів із поєднанням артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу в різних країнах**

Перебіг АГ та виникнення ускладнень тісно пов'язані з наявністю чинників ризику, зокрема із метаболічними порушеннями.

Чинники ризику — це чинники, пов'язані із захворюванням, вплив яких оцінено у популяційних дослідженнях [12]. Артеріальній гіпертензії притаманна висока частота коморбідності. Це захворювання є важливою проблемою у хворих на ЦД 2 типу. Останній є одним із захворювань, які часто діагностують у хворих на АГ [34]. За попередніми оцінками, поширеність АГ серед хворих на ЦД 2 типу може перевищувати 60 % [29].

Взаємозв'язок між АГ та ЦД 2 типу встановлено на підставі результатів масштабних епідеміологічних і популяційних досліджень. Спостерігається зростання кількості пацієнтів з коморбідною патологією АГ та ЦД 2 типу. Перебіг і прогноз АГ значно погіршуються за наявності метаболічних порушень. В одному з досліджень, проведених українськими вченими, у 30 % пацієнтів з АГ виявлено ЦД 2 типу, понад 31 % хворих мали супутні глюкометаболічні порушення. Сучасні погляди на профілактику АГ ґрунтуються на концепції сумарного ризику згідно з настановами Європейського товариства кардіологів із ведення пацієнтів з АГ [10]. Стійку АГ діагностують у 70–80 % пацієнтів із ЦД 2 типу, що призводить до зростання ризику розвитку серцевої недостатності та мікросудинних ускладнень [25]. Коморбідність АГ та ЦД 2 типу пов'язана з раннім розвитком ускладнень. Кількість хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2 типу зростає, що підвищує ризик розвитку як макро-судинних, так і мікросудинних порушень, і прогресивно погіршує їхній прогноз [9].

Серед пацієнтів, які звертаються по первинну медичну допомогу, та госпіталізованих у багато-профільну лікарню спостерігається збільшення частки осіб із супутньою патологією. Одним із найпоширеніших поєднань є наявність АГ у хворих на ЦД 2 типу [45]. Поєднання АГ із ЦД 2 типу зумовлює високу частоту патогенетичних механізмів, що впливають на метаболічні, гемодинамічні, ростові та структурно-функціональні показники [17].

Глобальне дослідження чинників ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), проведене протягом останніх 30 років, показало, що ці чинники є основною причиною зростання витрат на охорону здоров'я у світі. Систематично охорони здоров'я потрібно зосередити зусилля для того, щоб змінити ці тенденції, приділяючи значну увагу зменшенню таких чинників ризику, як АГ, ЦД 2 типу і ожиріння. Кардіометаболічні чинники ризику є одними з основних чинників ССЗ. Тягар захворювань, пов'язаний з підвищеним рівнем метаболічних порушень, значно відрізняється в різних країнах. Орієнтація на регіони, де метаболічні ризики швидко зростають, може бути важливим підходом для тестування нових втручань і надання ресурсів там, де вони матимуть найбільший вплив [42].

У різних країнах проводять клінічні дослідження та спостереження для виявлення метаболічних порушень у хворих на АГ (таблиця). У дослідженнях встановлено особливості поєданого перебігу АГ та ЦД 2 типу. Кардіометаболічний статус можна визначити за новим протоколом INTERASPIRE — міжнародним дослідженням вторинної профілактики ішемічної хвороби серця [37].

Своєчасний контроль за станом пацієнтів із АГ із синхронним контролем показників метаболічних порушень є актуальним завданням для системи охорони здоров'я у світі.

### **Контрольні заходи для зниження ризику ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу**

Стан хворих на АГ обтяжується при приєднанні метаболічних порушень, які потенціюють розвиток ускладнень.

На думку польських вчених, попри пандемію COVID-19, ССЗ залишаються основною причиною смерті в Польщі та світі. Загальний ризик ССЗ є функцією ступеня АГ та співіснування інших так званих класичних та некласичних чинників ризику ССЗ, зокрема метаболічних порушень, які слід ідентифікувати на ранній стадії [47].

У рекомендаціях Американської асоціації серця (AHA) і Американської асоціації цукрового діабету (ADA) розглянуто різні аспекти ведення хворих із ЦД 2 типу, зокрема зміну способу життя,

**Таблиця.** Результати досліджень у різних країнах ризиків поєднання артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу

Країна, джерело	Характеристика дослідження	Результати
Україна [6]	Дослідження стратифікації ризику в пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу	Майже половина пацієнтів із ЦД 2 типу і неконтрольованою АГ мають високий ризик кардіоваскулярних ускладнень, який визначається як підвищеним артеріальним тиском, так і наявністю супутніх патологічних змін
Франція [40]	Клінічне дослідження за участю 327 осіб віком від 40 до 70 років з уперше встановленим діагнозом ЦД 2 типу	На момент встановлення діагнозу ЦД 2 типу 66,7 % пацієнтів мали ознаки АГ, 88,4 % — ознаки метаболічного синдрому
Швеція [52]	Клінічне дослідження тривало 4 роки, обстежено 18200 осіб, середній вік яких становив близько 70 років	Відзначено зростання частоти ЦД 2 типу втричі порівняно із контрольною групою, 1,6 % осіб страждали на тяжку форму АГ (артеріальний тиск > 180/100 мм рт. ст.)
Чехія [25]	Клінічні спостереження	Установлено, що прихована («замаскована») АГ досить часто виявляється у пацієнтів із ЦД 2 типу (у 35—60 %)
Ботсвана [20]	Клінічне дослідження за участю 401 пацієнта. Визначали поширеність АГ і пов'язані з нею чинники ризику у хворих на ЦД 2 типу	У 61,2 % пацієнтів із ЦД 2 типу виявлено АГ, у 56,4 % — ожиріння, у 33,5 % — гіперхолестеринемію
Нігерія [41]	Клінічні дослідження з участю 90 пацієнтів із ЦД 2 типу, які відвідували діабетичну клініку протягом принаймні 3 міс. Усіх пацієнтів ретельно обстежено, визначено вік, стать, індекс маси тіла, наявність АГ, глікемічний статус, тривалість ЦД 2 типу, чинники, пов'язані з мікросудинними ускладненнями	Установлено високий рівень поширення мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу. Діагностовано діабетичну нейропатію (69,6 %), нефропатію (54,5 %), ретинопатію (48,9 %)
Південна Корея [31]	Клінічне дослідження проведене для встановлення зв'язку між частотою серцевих скорочень та захворюванням на ЦД 2 типу і АГ у 5 124 осіб (904 чоловіки та 4220 жінок), які протягом 3 років брали участь у програмі Національного центру зі зміцнення здоров'я	Множинний регресійний аналіз виявив наявність кореляційних зв'язків між частотою серцевих скорочень та рівнем глюкози крові натще і середнім артеріальним тиском. Доведено, що частота серцевих скорочень пов'язана із захворюванням на ЦД 2 типу і АГ незалежно від віку, статі, індексу маси тіла, наявності шкідливих звичок, даних сімейного анамнезу
США (штат Техас) [27]	Скринінг стану здоров'я американців мексиканського походження віком понад 20 років тривалістю 8 років у два етапи по 4 роки. Обстежено 5 230 осіб. Діагностували ЦД 2 типу, ожиріння і АГ шляхом систематичного обстеження. Проводили оцінку стану міокарда, жорсткості стінки аорти, рівня ендотеліальної дисфункції, швидкості пульсової хвилі	Виявлено ЦД 2 типу у 23,7 % чоловіків та 26,7 % жінок, ожиріння — відповідно у 46,2 та 49,5 %, АГ — у 32,1 і 32,4 %. Кумулятивно 88 % осіб мали один чинник ризику та більше, з них 50 % — три або більше чинників ризику. Дослідження в динаміці показали, що визначені чинники ризику індивідуально або у поєднанні є високими ще до появи захворювання

нормалізацію маси тіла, контроль артеріального тиску (АТ), рівня глікемії, показників стану ліпідного обміну [14]. Особливістю останньої редакції є те, що додана нижня межа цільового рівня АТ для вагітних із ЦД 2 типу і АГ. Раніше зазначалося, що цільовий рівень АТ не має бути меншим за 120/80 мм рт. ст., оскільки нижчі показники можуть погіршити ріст плода. З появою нових доказів цільовий діапазон АТ у вагітних із ЦД 2 типу становить 110—135/85 мм рт. ст. [14].

Як показали дослідження UKPDS, жорсткий контроль глікемії у хворих на ЦД 2 типу не дав бажаного ефекту щодо зниження атеросклеротичного ризику. Рівень ліпідів у плазмі крові та наявність АГ лише частково пояснюють

надмірний ризик розвитку атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу. Метааналіз досліджень, проведених за участю осіб, які не страждають на ЦД 2 типу, виявив, що ризик ССЗ безперервно зростає зі збільшенням рівня глюкози в крові натще (ГКН) > 4,2 ммоль/л.

У сучасних умовах у практичній діяльності як ендокринологи, так і лікарі загальної практики мають користуватися спільними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету (ESC/EASD), що пропагують відхід від глюкозоцентричного підходу та перехід до лікування ЦД 2 типу з фокусом на контроль серцево-судинного ризику, тобто лікування ЦД 2 типу має бути



спрямоване не лише на нормалізацію показників глікемії, а насамперед на профілактику ССЗ [5].

Результати клінічних спостережень за пацієнтами із ЦД 2 типу тривалістю 6 років показали, що інтенсивне зниження рівня АТ довгостроково впливало на зниження частоти коронарних подій, однак жорсткий контроль рівня ГКН не мав такого впливу на прогноз [54].

В Італії протягом 4 років проведено клінічні дослідження впливу контролю АТ на уповільнення прогресування ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД 2 типу. Обстежено 12 995 пацієнтів з нормальною функцією нирок на початковому етапі спостереження і контролем АТ. Пацієнти, яким не вдалося досягти рекомендованого цільового рівня АТ і підтримувати його протягом періоду дослідження, мали підвищений ризик розвитку діабетичної нефропатії. Це свідчить про те, що тривалий контроль АТ впливає на зниження захворюваності на діабетичну нефропатію у хворих з поєднаним перебігом АГ та ЦД 2 типу [26, 39].

В Об'єднаних Арабських Еміратах проведено клінічне дослідження для визначення поширеності АГ, частоти проведення заходів з контролю АТ, обізнаності пацієнтів з проблеми захворювання на АГ та лікування АГ. У дослідженні взяли участь 1375 осіб чоловіків, середній вік яких становив 34 роки, — іммігранти з Індії, Пакистану і Бангладеш, які проживали в ОАЕ. Встановлено, що загальна поширеність АГ досягала 30,5 %, лише 8,3 % обстежених контролювали АТ, 62,0 % осіб ніколи не вимірювали АТ, а серед осіб, які мали АГ, 76,0 % знали про захворювання. Менше половини повідомили про використання антигіпертензивних препаратів. Щодо інших чинників ризику, то особи з АГ були схильніші до надмірної маси тіла, мали обтяжений сімейний анамнез з АГ і менше 30 хв на день фізичних навантажень [49]. Отримані результати свідчать про потребу в проведенні контролю за АТ навіть серед молодого населення.

Дослідження Cardiovascular Risk factors in Patients with Diabetes-a Prospective study in Primary care у 749 пацієнтів із ЦД 2 типу проведено шляхом вимірювання офісного АТ у положенні сидячи та стоячи. Діастолічну ортостатичну гіпертензію визначали як підвищення діастолічного АТ  $\geq 10$  мм рт. ст., а діастолічну ортостатичну гіпотензію — як зниження діастолічного АТ  $\geq 10$  мм рт. ст. Накопичення даних і спостереження здійснювали протягом 10 років. Діастолічну ортостатичну гіпертензію виявлено у 18,7 % осіб. Вона пов'язана зі значно нижчим ризиком серцево-судинних подій. Діастолічну ортостатичну гіпотензію діагностували у 4,1 % пацієнтів. Вона була пов'язана з вищими значеннями швидкості пульсової хвилі аорти

і товщини комплексу інтима — медіа сонної артерії порівняно з пацієнтами з нормальною реакцією систолічного та діастолічного ортостатичного АТ, що дало підставу для висновку про можливість появи нового маркера для зниження серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу [53].

Контроль АТ має важливе значення для хворих на ЦД 2 типу. Своєчасне лікування АГ є економічно доцільним та перспективним у зв'язку зі зниженням ризику розвитку мікросудинних ускладнень і небезпечних серцево-судинних подій [29].

Польське товариство гіпертонії видало рекомендації щодо лікування АГ — найпоширенішого захворювання в країні. У рекомендаціях велику увагу приділено врахуванню метаболічних порушень при лікуванні АГ, показано, що тіазидоподібні діуретики мають більш сильний і тривалий антигіпертензивний ефект та сприятливіший метаболічний профіль, і лише індапамід корисний для монотерапії. У разі наявності супутніх метаболічних розладів ефективним висококардіоселективним  $\beta$ -блокатором із судинорозширювальними властивостями є небіволл [51].

Досліджено особливості метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Установлено високу ефективність їх корекції шляхом впливу на інтенсивність перексидного окиснення ліпідів і ендотеліальну дисфункцію інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином (корвітином) і донатором NO-аргініну гідрохлоридом («Тівортіном») на тлі застосування базисної терапії [1].

Виділення стадій гіпертонічної хвороби вважають прогресивним підходом до стратифікації ризику хворих на АГ в Європейських рекомендаціях 2018 року [6].

Сучасним препаратом для контролю за метаболічними порушеннями може бути ліраглутид, який чинить протизапальну дію, що виявляється зниженням мРНК фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , ІкВ, TLR2, TLR4, NOD1 протягом 6 тиж лікування в мононуклеарах периферичної крові та протягом 6 тиж після закінчення лікування у пацієнтів із ожирінням і ЦД 2 типу, які застосовували метформін (1–2 г/добу) і сульфонілсечовину (глімепірид). Концентрації церулоплазміну, загального холестерину та ГКН також значно знижуються. Тому ліраглутид може бути потенційно антиатерогенним і мати здатність сенсibiliзувати інсулін [44].

При лікуванні гіпертонічної хвороби, стабільної ішемічної хвороби серця та ЦД 2 типу надзвичайно важливою є корекція метаболічних чинників ризику [12].

Розвиток програм контролю за АГ є важливим для зниження ризику ускладнень, пов'язаних із

метаболическими порушеннями. Це підтверджує інше клінічне дослідження польських вчених параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих на АГ, проведене 2020 р. у вікових підгрупах. У хворих на АГ вік асоціюється з порушенням вегетативного балансу до симпатичної активності, що може призвести до додаткового підвищення серцево-судинного ризику [36]. У нових стандартах медичної допомоги Американської діабетичної асоціації (2018) додано рекомендації щодо необхідності домашнього самоконтролю рівня АТ усім пацієнтам з АГ і ЦД, щоб допомогти виявити приховану АГ або синдром «білого халата», а також поліпшити прихильність до прийому лікарських засобів [21].

Наведені результати міжнародних досліджень підтвердили важливість своєчасного контролю метаболічних порушень у хворих на АГ, які слід виявляти на ранніх стадіях.

### **Важливість раннього виявлення метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію для зниження ризику ускладнень**

У більшості хворих на АГ при коморбідній патології з ЦД 2 типу розвивається хронічна серцева недостатність, що зумовлює необхідність виявлення ранніх порушень вуглеводного обміну.

За даними офіційної статистики МОЗ України, кількість госпіталізованих у зв'язку з інфарктом міокарда дорослих осіб з установленням діагнозом ЦД 2 типу була в 1,8 рази більша, ніж осіб без ЦД 2 типу [18]. Останній є одним з потужних чинників атерогенезу та прискореного розвитку ішемічної хвороби серця. За даними проспективного клінічного дослідження INTERHEART моніторинг рівня ліпопротеїнів дає змогу прогнозувати ризик маніфестації небезпечних серцево-судинних подій.

Клінічне дослідження за участю 1 260 пацієнтів віком від 25 до 75 років із ЦД 2 типу тривалістю 15 років (медіана часу — 10,4 року), проведене для визначення причин летальних наслідків, показало, що за цей час померли 9,5% пацієнтів з великою тривалістю ЦД 2 типу і АГ, які отримували більшу дозу інсуліну. Проведено регресійний аналіз з урахуванням статі, віку, тривалості ЦД 2 типу і АГ, середнього рівня глікованого гемоглобіну, діабетичної нефропатії, ліпідного профілю, а також тривалості використання інсуліну. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між рівнем ГКН і ризиком розвитку ССЗ у хворих на ЦД 2 типу [24].

Сучасні дослідження доводять ефективність нових підходів до стратифікації ризику пізніх ускладнень інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2 типу при успішному застосуванні коронарної ревазуляризації [33].

Ранні глюкозометаболічні порушення характеризуються прогресуючим зниженням чутливості рецепторів до інсуліну, підвищенням рівня ГКН до критичних показників, при досягненні яких діагностують ЦД 2 типу. Зміни вуглеводного обміну протягом тривалого часу призводять до утворення атеросклеротичних бляшок і атеротромбозу.

Раннє виявлення ризику метаболічних порушень у хворих на АГ допоможе в управлінні стратегією з контролю і лікування таких пацієнтів [8].

Результати низки досліджень дають підстави стверджувати, що за наявності предіабету і/або ЦД 2 типу розвивається субклінічне пошкодження міокарда [16]. Однією з особливостей коморбідності ішемічної хвороби серця і ЦД 2 типу є те, що порушення вуглеводного обміну у вигляді як ЦД 2 типу, так і предіабету, дуже часто вперше виявляються на тлі хронічної ішемічної хвороби серця та при її загостренні — гострому коронарному синдромі, що асоціюється з поганим прогнозом [19, 32].

Гіперінсулінемія при нормоглікемії може свідчити про наявність інсулінорезистентності (ІР) і є передумовою розвитку порушень вуглеводного обміну [12]. У більшості випадків порушення відбуваються на пострецепторному рівні, а пов'язаний з рецептором інсулін через систему вторинних посередників регулює внутрішньоклітинний метаболізм глюкози і ліпідів [10].

Результати клінічних досліджень підтверджують, що поєднана патологія АГ та ЦД 2 типу супроводжується появою чинників ризику, провідним з яких є ожиріння [29]. Останнє є поширеним патологічним станом серед дорослого населення і пов'язане з АГ та ЦД 2 типу, які є ключовими чинниками модифікованого ризику [8].

Порушення вуглеводного обміну, що призводять до розвитку ІР, статистично значущо підвищують кардіоваскулярний ризик [12].

Діагностування сімейної гіперхолестеринемії в Україні проводять для оптимізації алгоритму діагностики пацієнтів з порушенням ліпідного профілю для верифікації первинних і вторинних гіперхолестеринемій. Частка респондентів з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією на І етапі, встановленою лише за таким критерієм, як холестерин ліпопротеїдів низької густини  $\geq 5$  ммоль/л, становила 8,1%. Проте після виявлення вторинних дисліпідемій поширеність верифікованої сімейної гіперхолестеринемії у міській популяції становила 0,9%, а в решті випадків (80%) підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини був зумовлений коморбідною патологією з ЦД 2 типу [10].

В іншому дослідженні з використанням методу бінарної логістичної регресії встановлено, що найбільш значущими чинниками, які асоціюються

з підвищеним рівнем ангіопетину-2 в крові, були пульсовий АТ ( $p = 0,007$ ), рівень ГКН ( $p = 0,011$ ), систолічний АТ ( $p = 0,001$ ) і вміст васкулоендотеліального фактора росту в крові ( $p = 0,030$ ), що свідчить про важливу роль цих проангіогенних та проартеріогенних чинників у прогресуванні АГ і метаболічних порушень [7].

Гіперінсулінемія, ІР, надмірна маса тіла, дисліпидемія віднесено до чинників кардіоваскулярного ризику. Вони супроводжують розвиток та клінічний перебіг АГ. З огляду на те, що в світі спостерігається зростання кількості випадків ожиріння, яке розглядають як один із основних чинників серцево-судинних ускладнень, результати клінічних досліджень обґрунтовують рекомендації з розширення критеріїв моніторингу ІР вже в осіб молодого віку, тому що збільшення маси тіла (без наявності ожиріння) зумовлює виразне збільшення ІР тканин, що запускає інші компоненти метаболічних порушень. Артеріальна гіпертензія супроводжується ендокринними та метаболічними порушеннями, зокрема підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ангіотензин можна розглядати як важливий патогенетичний чинник у розвитку АГ із ЦД 2 типу, регулятором АТ і кардіопротектором, що запобігає розвитку ремоделювання та діастолічної дисфункції лівого шлуночка [35].

Дослідження виявили зв'язок між ангіотензин-альдостероновою системою і рецепторами мінералокортикоїдів [22]. Значення інсуліноподібного фактора росту-1 у прогнозуванні метаболічних порушень у хворих із АГ мало висвітлено [4], що потребує подальших досліджень.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Л. Ж.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — О. П.*

## Список літератури

- Білецький С.В., Бойко В.В., Казанцева Т.В. та ін. Метаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця та їх корекція кверцетином і аргініном гідрохлоридом // Буковин. мед. вісн. — 2019. — № 1. — С. 10—17. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIII.1.89.2019.2>.
- Бойко В.В., Білецький С.В., Казанцева Т.В. та ін. Метаболічні ефекти корвітину і тівортину у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стабільною ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2018. — № 1. — С. 50—54. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8472>.
- Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/vysnovok-upovnovazhenogo-organy-z-derzhavnoi-CC%88-ocziinky-medychnyh-tehnologiy-za-skorochenoyu-procdeduroyu-dapagliflozyn.pdf>.
- Журавльова Л.В., Пивоваров О.В. Роль інсуліноподібного чинника росту 1 у прогнозуванні метаболічних порушень у хворих із артеріальною гіпертензією // Ліки України. — 2021. — № 8. — С. 38—42. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8\(254\).245837](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.8(254).245837).
- Килимчук В. Сучасні підходи до терапії цукрового діабету 2 типу згідно з доказовою базою та міжнародними настановами // Ліки України. — 2021. — № 6. — С. 22—24. URL: <http://lu-journal.com.ua/article/view/239650>.
- Коваль С.М. Проблеми класифікації і діагностики артеріальної гіпертензії та стратифікації ризику розвитку її ускладнень в світлі Європейських рекомендацій 2018 року (коментар до рекомендацій) // Артеріальна гіпертензія. — 2019. — № 1. — С. 3—41. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.1.63.2019.162951>.
- Коваль С.М., Мисниченко О.В., Снігурська І.О. та ін. Інформативність методу бінарної логістичної регресії для виявлення найбільш вагомих активаторів продукції проангіогенних чинників у хворих на артеріальну гіпертензію // Інформаційні системи та технології в медицині: зб. наук. праць за матеріалами II Міжнародної науково-практичної конференції 26—27 листопада 2020 року. — Харків: Нац. аерокосм. ун-т ім. М.Є. Жуковського «Харків. авіац. ін-т», 2020. — С. 70—72. URL: [http://elartu.tntu.edu.ua/bitstream/lib/33006/2/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA\\_%D0%86%D0%A1%D0%9C-2020.pdf#page=70](http://elartu.tntu.edu.ua/bitstream/lib/33006/2/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA_%D0%86%D0%A1%D0%9C-2020.pdf#page=70).

8. Кочубей О. А., Ащеулова Т. В. Использование индекса отношения талии к росту при обследовании пациентов с гипертонической болезнью // Евразийский кардиол. журн. — 2019. — № 1. — С. 112.
9. Лисунець О. М., Ханюкова І. Я. Ефективність та безпека застосування ірбесартану при лікуванні хворих та інвалідів внаслідок артеріальної гіпертензії з дуже високим додатковим ризиком / Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності. URL: <https://www.vitamin.com.ua/ua/article/ua/64/>.
10. Мітченко О. І., Колесник Т. В., Романов В. Ю. та ін. Виявлення вторинних дисліпідемій у осіб з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією в українській популяції // Укр. кардіол. журн. — 2021. — Т. 28, № 2. — С. 42—49. ISSN 1608—635X (Print); 2664—4479 (Online). <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.2.4249>.
11. Мусієнко В. А. Прогнозування ризику розвитку тиреоїдної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу та макросудинних ускладнень в умовах коморбідності: дис...-д-ра філософії: 222 «Медицина» / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 2022. — 180 с. URL: <https://repository.tdmu.edu.ua//handle/123456789/1750>.
12. Паньків В. І. News of Endocrinology // Междунар. эндокринолог. журн. — 2018. — № 14.3. — С. 216—218.
13. Протокол Цукровий діабет. URL: <http://www.moz.gov.ua> та [http://www.pharma-center.kiev.ua/view/b\\_smd](http://www.pharma-center.kiev.ua/view/b_smd).
14. Рекомендації ADA (2021): що нового у веденні пацієнтів із цукровим діабетом? URL: <https://health-ua.com/article/63341-rekomendac-ADA-2021-sho-novogo-vedenn-pacntv-z-tcukrovim-dabetom>.
15. Сайт МОЗ України з цукрового діабету URL: [https://diabetes-site.phc.org.ua/?fbclid=IwAR0DB5J4-KsvvdnNo7Y7xTuHkL4v-BI\\_y1wyddVXAjeRUXUUPAcE3dE](https://diabetes-site.phc.org.ua/?fbclid=IwAR0DB5J4-KsvvdnNo7Y7xTuHkL4v-BI_y1wyddVXAjeRUXUUPAcE3dE).
16. Сергієнко В. О., Сергієнко О. О. Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2022. — Т. 18, № 1. — С. 57—69. URL: <http://iej.zaslavsky.com.ua>. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>.
17. Старченко Т. Г., Коваль С. М., Юшко К. О. та ін. Формування порушення ритму серця у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2 типу // Вісник проблем біології і медицини. — 2018. — № 1. — С. 42—45. <http://dx.doi.org/10.29254/2077—4214-2018-3-1-145-42-46>.
18. Тронько М. Д. Пріоритетні питання діабетології в Україні на сучасному етапі та шляхи їх вирішення / Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України. URL: [http://iem.net.ua/endocrinology\\_task/](http://iem.net.ua/endocrinology_task/).
19. Цукровий діабет 2-го типу та серцево-судинні захворювання. Частина II. Рекомендації щодо лікування основних серцево-судинних захворювань, які перебігають у поєднанні з цукровим діабетом // Артеріальна гіпертензія. — Т. 14, № 1. — 2021. — С. 22—30. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.1.2021.227397>.
20. Addisu Y. M. Hypertension and related risk factors in type 2 diabetes mellitus (DM) patients in Gaborone City Council (GCC) clinics, Gaborone, Botswana // Afr Health Sci. — 2007. — Vol. 7(4). — P. 244—245. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/378..>
21. American Diabetes Association. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // Diabetes Care. — 2018. — Vol. 41 (suppl. 1). — P. S4—S153.
22. Bender S. B., McGraw A. P., Jaffe I. Z. et al. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance: an early contributor to diabetes-related vascular disease? // Diabetes. — 2013. — Vol. 62(2). — P. 313—319. doi: 10.2337/db12-0905.
23. Bendersky M., Sánchez R. Hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 revisión [Arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus] // Rev. Fac Cien Med. Univ Nac Córdoba. — 2013. — Vol. 70(2). — P. 83—90. — Spanish. PMID: 24067592.
24. Cha S. A., Yun J. S., Lim T. S. et al. Severe Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes // Diabetes Metab J. — 2016. — Vol. 40(3) — P. 202—210. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.202. Epub 2016 Apr 21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098504>.
25. Charvát J. Jaký význam má fenomén «maskované» hypertenze u nemocných s diabetes mellitus 2. typu léčených pro setrvalou hypertenzi? [What is the significance of the phenomenon of hypertension in disguise in patients with type 2 diabetes mellitus treated for long-lasting hypertension?] // Vnitř Lek. — 2016. — Vol. 62(3). — P. 215—217. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180672>.
26. De Cosmo S., Viazzi F., Piscitelli P. et al. AMD-Annals Study Group Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes // J. Hypertens. — 2016. — 21. [Epub ahead of print]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457667>.
27. Hanis C. L., Redline S., Cade B. E. et al. Beyond type 2 diabetes, obesity and hypertension: an axis including sleep apnea, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and aortic stiffness among Mexican Americans in Starr County, Texas // Cardiovasc. Diabetol. — 2016. — Vol. 15. — P. 86. doi: 10.1186/s12933-016-0405-6.
28. Hollman G., Kristenson M. The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population—mainly a function of overweight? // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. — 2008. — Vol. 7. — P. 21—26. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17586094>.
29. Horr S., Nissen S. Managing hypertension in type 2 diabetes mellitus // Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2016. — Vol. 30(3). — P. 445—454. doi: 10.1016/j.beem.2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432077>.
30. Kalofoutis C., Piperi C., Kalofoutis A. et al. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches // Exp. // Clin. Cardiol. — 2007. — Vol. 12(1). — P. 17—28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2359621/>.
31. Kim D. I., Yang H. I., Park J. H. et al. The association between resting heart rate and type 2 diabetes and hypertension in Korean adults // Heart. — 2016. — Vol. 102(21). — P. 1757—1762. — pii: heartjnl-2015-309119. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309119. [Epub ahead of print]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312000>.
32. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // Eur. Heart J. — 2020. — Vol. 41(3). — P. 407—477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
33. Koteliukh M. Y. A model for predicting late complications of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus // Archives of the Balkan Medical Union. — 2022. — Vol. 57, N 1. — P. 36—44. URL: <https://umbalk.org/wp-content/uploads/2022/03/05.A-MODEL-FOR-PREDICTING-LATE-COMPLICATIONS.pdf>.
34. Koval S., Snihurska I., Penkova M. et al. Arterial hypertension and diabetes mellitus: questions of optimizing the control of arterial pressure // Hypertension. — 2021. — N 2.58. — P. 9—18. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.58.2018.131061>.
35. Koval S. M., Yushko K. O., Snihurska I. O. et al. Relations of angiotensin- (1—7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes // Arterial Hypertension. — 2019. — Vol. 23(3). — P. 183—189.
36. Maciorowska M., Krzesiński P., Gielera G. et al. Assessment of heart rate variability parameters in the age subgroups of patients with arterial hypertension Ocena parametrów zmienności rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku // Pediatría i Medycyna Rodzinna. — 2020. — Vol. 16(3). — P. 280—284. doi: 10.15557/PiMR.2020.0051. URL: <http://pimr.pl/arttykul.php?a=1554>.
37. McEvoy J. W., Jennings C., Kotseva K. et al. INTERASPIRE: an International Survey of Coronary Patients; Their Cardiometabolic, Renal and Biomarker Status; and the Quality of Preventive Care Delivered in All WHO Regions // Current Cardiology Reports. — 2021. — Vol. 23(10). — P. 1—9.
38. Mohammadi K., Woodward M., Hirakawa Y. et al. Microvascular and macrovascular disease and risk for major peripheral arterial disease in patients with type 2 // Diabetes. // Diabetes Care. — 2016. — pii: dc160588. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.2337/dc16-0588>. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27456835/>.
39. Nargesi A. A., Esteghamati S., Heidari B. et al. Nonlinear relation between pulse pressure and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes or hypertension // J. Hypertens. — 2016. — Vol. 34(5). — P. 974—980. doi: 10.1097/HJH.866. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27027382>.
40. Nibouche W. N., Biad A. Hypertension artérielle au moment du diagnostic du diabète de type 2 de l'adulte. [Arterial hypertension at the time of diagnosis of type 2 diabetes in adults] // Ann. Cardiol Angeiol (Paris). — 2016. — Vol. 65(3). — P. 152—158. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2016.04.017>. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27234335>.
41. Olamoyegun M., Ibraheem W., Iwuala S. et al. Burden and pattern of micro vascular complications in type 2 diabetes in a tertiary health institution in Nigeria // Afr Health Sci. — 2015. — Vol. 15(4). — P. 1136—1141. doi: 10.4314/ahs.v15i4.12.

42. Roth G. A., Mensah G. A., Johnson C. O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990—2019: update from the GBD 2019 study // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2020. — Vol. 76 (25). — P. 2982—3021.
43. Savchenko L. G. et al. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes // *Romanian Journal of Internal Medicine*. — 2019. — Vol. 57.3. — P. 233—240.
44. Schneider A. L., Kalyani R. R., Golden S., et al. Diabetes and Prediabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39(5). — P. 772—779. doi: 10.2337/dc15-1335. Epub 2016 Mar 7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953170>.
45. Sherstyuk L. The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the development of arterial hypertension in patients with 2 type diabetes mellitus // *Emergency Medicine*. — 2021. — Vol. 7.94. — P. 65—69. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.7.94.2018.150823>.
46. Skau J. K., Nordin A. B., Cheah J. C. et al. A complex behavioural change intervention to reduce the risk diabetes and prediabetes in the pre-conception period in Malaysia: study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. — 2016. — Vol. 17(1) — P. 215. doi: 10.1186/s13063-016-1345-x.
47. Sołtyśiak M., Mollin K., Smolarczyk A. et al. Pytania egzaminacyjne-zasady leczenia pozahipotensyjnego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (część I) // *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. — 2022. — Vol. 8(1) — P. 44—46.
48. Stanaway J. D., Afshin A., Gakidou E. et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 392(10159) — P. 1923—1994.
49. Syed M., Shah T. L., Mohamad S.-H., et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control, in male South Asian immigrants in the United Arab Emirates: a cross-sectional study. Published online 2015 May 7. doi: 10.1186/s12872-015-0024-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948543/>.
50. Tronko M. D., Kovzun O. I., Sologub N. V. et al. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. ВП Комісаренка НАМН України» за 2021 рік // *Ендокринологія*. — 2022. — Т. 27, № 2. — С. 158—186. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-2.158>.
51. Tykarski A., Filipiak K. J., Januszewicz A. et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym—2019 rok // *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. — 2019. — № 5(1). — P. 1—86. URL: [https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie\\_tetnicze\\_w\\_praktyce/article/view/64385](https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/64385).
52. Westerdahl C. et al. Morbidity and mortality risk among patients with screening-detected severe hypertension in the Malmo Preventive Project // *J. Hypertens*. — 2014. — Vol. 32(12). — P. 2378—2384. — discussion 2384. doi: 10.1097/HJH.0000000000000343.
53. Wijkman M., Länne T., Östgren C. J. et al. Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: a prospective cohort study // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2016. — N 15. — P. 83. doi: 10.1186/s12933-016-0399-0. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255168>.
54. Zoungas S. et al. for the ADVANCE-ON Collaborative Group Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 371. — P. 1392—1406.

## L. V. Zhuravlyova, O. V. Pyvovarov

Kharkiv National Medical University

### The risk factors for the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension

The purpose of our study was to analyze the scientific publications containing the latest research data on the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension.

To systematize the data on risk factors for the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension, information in open databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar and other materials of Ukrainian and foreign scientists have been analyzed. A review of the risk assessment of combined conditions in various countries worldwide has been performed. Control measures to prevent the development of complications in patients with a combination of hypertension and type 2 diabetes were considered. Emphasized the importance of early detection of metabolic disorders in patients with arterial hypertension, aimed at reducing the risk of complications. It has been established that significant prevalence of the combined course of arterial hypertension and type 2 diabetes necessitates the timely detection and correction of comorbid pathology.

Continuous monitoring of the presence of risk factors for metabolic disorders in patients with arterial hypertension in the general population helps to identify patients who need particular attention to achieve positive results of treatment and to prevent possible complications. Research in various countries gave evidence that type 2 diabetes prevalence and development of associated diseases make the greatest challenge to health care worldwide. The close correlation between the indicators of lipid and of carbohydrate metabolism has been confirmed, indicating the need for a complex pathogenetic approach to the treatment of patients with arterial hypertension. In recent years comorbidity had a significant economic and medico-social impact for society, thus investigation of the factors of metabolic disorders development in patients with hypertension create the basis for the development of special methods for their prevention and treatment.

**Keywords:** arterial hypertension, type 2 diabetes, metabolic disorders.

#### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Журавльова Л. В., Пивоваров О. В. Чинники ризику розвитку метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 3—4. — С. 61—68. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-61>.

Zhuravlyova LV, Pyvovarov OV. The risk factors for the development of metabolic disorders in patients with arterial hypertension [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2022;3—4:61-68. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-61>.

# Гіпоглікемія і серцеві аритмії при цукровому діабеті

Наведено оцінку серцево-судинних ризиків, асоційованих з епізодами гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет. Проаналізовано експериментальні та клінічні дані щодо серцевих аритмій під час індукованої гіпоглікемії у тваринних моделях і пацієнтів з цукровим діабетом. Розглянуто патогенетичні механізми розвитку життєво небезпечних порушень серцевого ритму при гіпоглікемічних станах (зокрема зміни активації автономної нервової системи, рівня калію в сироватці крові). Описано характер електрокардіографічних змін, що передують розвитку аритмій при гіпоглікемії. Наведено чинники, що впливають на довжину інтервалу QT під час гіпоглікемії. Висвітлено результати клінічних досліджень спонтанної гіпоглікемії щодо особливостей аритмій при денних і нічних гіпоглікеміях та виявлено механізми розвитку серцевих аритмій у різні періоди доби. Наведено клінічні дані щодо лікарсько-індукованої гіпоглікемії при прийомі блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, фторхінолонів і механізми дисглікемічних ефектів цих препаратів. Відзначено, що  $\beta$ -адреноблокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії, опосередковані катехоламінами. Установлено, що серед цукрознижувальних засобів стимулятори секреції інсуліну (похідні сульфонілсечовини, меглініди) та інсулін мають найвищий ризик серйозних гіпоглікемії. Однак застосування базальних і прандіальних аналогів інсуліну асоціюється з меншою частотою гіпоглікемії порівняно з людським інсуліном. Наголошено, що у клінічній практиці слід уникати гіпоглікемії для поліпшення прогнозу і запобігання аритмії. Для цього слід індивідуалізувати підхід до цільових значень глікемії з їхнім пом'якшенням у пацієнтів з групи високого ризику, використовувати найбезпечніші інсулінові та неінсулінові цукрознижувальні засоби, ширше впроваджувати нові технології (помпи, безперервний моніторинг глюкози). Вкрай важливо враховувати коморбідність і вплив на ризик гіпоглікемії препаратів, які застосовують для лікування супутніх захворювань.

## Ключові слова:

цукровий діабет, серцева аритмія, гіпоглікемія, інтервал QT.

Серцево-судинні ускладнення мають велике значення у клінічній картині та відіграють визначальну роль у прогнозі при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу. Дані численних клінічних досліджень свідчать про значно більшу поширеність і тяжкість перебігу ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності у хворих на ЦД 2 типу. Саме кардіальні причини зумовлюють смертність більшості пацієнтів [3, 5, 64].

Серед великої кількості ускладнень клінічного перебігу серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД 2 типу значуще місце посідають життєвоzagрозливі порушення серцевого ритму, які можуть призводити до декомпенсації серцевої діяльності та раптової серцевої смерті. За результатами Honolulu Heart Program, ризик раптової аритмічної смерті при ЦД вище у 2,0–2,7 разу, ніж у загальній популяції [69]. Цукровий діабет 2 типу асоційований з численними патогенетичними чинниками порушень серцевого ритму, що призводить як до структурних, так і до функціональних змін міокарда. Важливим компонентом ураження серця при ЦД 2 типу є гіпертрофія лівого шлуночка, пов'язана насамперед із численними метаболічними порушеннями [31]. Зміна маси та геометрії міокарда закономірно призводить до його електричної нестабільності, яка посилюється атеросклеротичним процесом.



**С. А. Серік, В. І. Строна**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

### Серік Сергій Андрійович

д. мед. н., ст. наук. співр.,  
зав. відділу ішемічної хвороби  
серця, метаболічних і  
кардіопульмональних порушень  
E-mail: serik123@ukr.net

<http://orcid.org/0000-0001-6257-3566>

Стаття надійшла до редакції  
5 жовтня 2022 р.

© 2022 Автори  
Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

Доведено, що важливим предиктором смерті при ЦД 2 типу є гіпоглікемічні стани, які призводять до збільшення як загальної, так і серцево-судинної смертності внаслідок фатальних аритмій та ішемії міокарда [6, 58, 62].

Згідно з визначенням Американської діабетичної асоціації (ADA) у пацієнтів із ЦД гіпоглікемією вважається стан, що характеризується нейроглікопенічними та/або нейрогенними симптомами, низькою концентрацією глюкози в плазмі та полегшенням симптомів після введення вуглеводів. Гіпоглікемію 1-го рівня визначають, якщо концентрація глюкози < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л), але  $\geq$  54 мг/дл (3,0 ммоль/л), оскільки рівень глюкози < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) вважається порогом нейроендокринної реакції на гіпоглікемію в осіб без ЦД. Гіпоглікемія 2-го рівня (концентрація глюкози в крові < 54 мг/дл (3,0 ммоль/л)) – поріг, нижче за який виникають нейроглікопенічні симптоми, що потребує вжиття негайних заходів для усунення гіпоглікемії. Гіпоглікемія 3-го рівня (тяжка гіпоглікемія) – тяжка подія, що характеризується зміною психічного та/або фізичного стану, що потребує допомоги іншої особи для відновлення [12].

У настановах Європейського товариства кардіологів з профілактики ССЗ у клінічній практиці [74] рекомендовано уникати гіпоглікемії, і окремо зазначено, що слід уникати гіпоглікемії, оскільки вона може спричинити аритмію, а в рекомендаціях ADA зазначено, що запобігання гіпоглікемії є найважливішим компонентом лікування ЦД [12].

Найчастіше епізоди гіпоглікемії виникають у пацієнтів, які отримують інсулінотерапію, або при застосуванні препаратів сульфонілсечовини, рідше – при використанні препаратів інших лікарських груп для лікування ЦД [39]. Чинниками ризику також є літній вік, когнітивні порушення, ниркова і печінкова недостатність, тривалість ЦД, пропущені або нерегулярні прийоми їжі, автономна нейропатія, тривале фізичне навантаження, перенесені в анамнезі епізоди гіпоглікемії, порушення розпізнавання гіпоглікемії [2, 7].

Після опублікування UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) визнано, що інтенсивний контроль глікемії знижує ризик мікросудинних захворювань у пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2 типу. Десятирічне спостереження продемонструвало значне зменшення кількості випадків інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності у пацієнтів, які отримували таку інтенсивну терапію [28]. Однак у кількох наступних дослідженнях (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2 (DIGAMI 2) [57], ADVANCE [9], Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention

(ORIGIN) [60], Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [22]), в яких вивчали ефект інтенсивного контролю глікемії порівняно з помірнішим зниженням рівня глюкози в крові, встановлено, що інтенсивна цукрознижувальна терапія не знизила ризику ССЗ та серцево-судинної смертності.

У дослідженні ACCORD інтенсивний контроль глікемії асоціювався зі збільшенням смертності від усіх причин порівняно зі стандартною терапією, що призвело до його дострокового припинення [8]. Серед учасників, яким вдалося знизити рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у крові до 6,5%, зафіксовано підвищення загальної смертності на 22,0%, смертності від ССЗ – на 35,0%, тоді як стандартна стратегія передбачала зниження вмісту HbA1c до 7,0%. Ретроспективний аналіз дослідження виявив, що підвищення смертності могло бути зумовлено впливом таких чинників, як швидке зниження рівня HbA1c, збільшення кліренсу інсуліну, маси тіла та епізоди гіпоглікемії. Важливо, що пацієнти, рандомізовані в групу інтенсивного контролю глікемії, мали в анамнезі втричі більшу частоту тяжких гіпоглікемічних реакцій. Цей факт дав підставу для припущення, що саме гіпоглікемія може бути причиною підвищення смертності від ССЗ. Така тенденція спостерігається навіть у хворих на ЦД, які не мають діагностованих ССЗ. Спостереження протягом 15 років у дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) виявило, що у пацієнтів віком понад 65 років, у яких мали місце епізоди гіпоглікемії, частіше виникали ССЗ (відносний ризик – 1,64, 95% довірчий інтервал (ДІ) – 1,03–2,58) та була вищою смертність (відносний ризик – 1,7; 95% ДІ – 1,34–2,16). Гіпоглікемія підвищувала ризик ішемічної хвороби серця, але не порушень мозкового кровообігу [50].

Деякі дослідники припускають, що гіпоглікемія, ймовірно, є маркером уразливості до широкого спектру несприятливих клінічних наслідків, зокрема судинних подій і смерті. У будь-якому випадку наявність тяжкої гіпоглікемії є підставою для підозри щодо схильності пацієнта до несприятливих наслідків і вжиття негайних заходів для усунення цієї можливості [79]. У метааналізі ретроспективних та проспективних когортних досліджень за участю пацієнтів із ЦД 2 типу встановлено, що тяжка гіпоглікемія подвоює ризик розвитку ССЗ, що не можна повністю пояснити відмінностями щодо перебігу супутніх захворювань [35, 46].

Потенційним механізмом, через який гіпоглікемія може спричинити підвищення серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД, є індукція життєвоzagрозливих серцевих аритмій. Через підступність нічних нападів чимало випадків

залишаються непоміченими. У хворих на ЦД 1 типу з нічною гіпоглікемією пов'язують розвиток синдрому «смерті в ліжку» (dead in bed syndrome) [38], який виникає у пацієнтів, в анамнезі яких не зафіксовані серцеві аритмії. Напередодні ввечері ці пацієнти не пред'являли жодних скарг, а на ранок були виявлені в ліжку мертвими. Під час автопсії причини смерті не були встановлені. У 1991 р. R. V. Tattersall та G. V. Gill описали 22 подібні випадки у хворих на ЦД 1 типу віком від 12 до 43 років [71]. Саме на нічну гіпоглікемію припадає 5–6% від усіх випадків смертності серед молодих осіб із ЦД 1 типу. Згідно із епідеміологічними даними, частота раптової незрозумілої смерті при ЦД 1 типу в 10 разів перевищує таку в осіб без діабету [70].

Оскільки серцеві аритмії є відносно рідкими явищами і клінічно можуть мати безсимптомний характер, у більшості випадків складно встановити прямий причинно-наслідковий зв'язок [41].

Метою огляду є висвітлення потенційних механізмів, за допомогою яких гіпоглікемія може спричинити серцеві аритмії, та даних, що пов'язують гіпоглікемію із серцевими аритміями у хворих на ЦД.

### Доклінічні дослідження

Розвиток подій від гіпоглікемії до смертельної серцевої аритмії вивчали у доклінічних дослідженнях на щурах. Під час гіпоглікемічної моделі внаслідок підвищеної дози інсуліну зі зниженням рівня глюкози в плазмі крові до 0,6–0,8 ммоль/л спостерігали типову картину електрокардіографічних відхилень.

Початкові зміни полягали у подовженні коригованого інтервалу QT (QTc), що супроводжувалося збільшенням кількості передчасних скорочень передсердь і шлуночків та появою атріовентрикулярної (AV) блокади I ступеня. В подальшому періодично спостерігали нестійку шлуночкову тахікардію, розвиток AV-блокади II ступеня, іноді — подальше пригнічення атріовентрикулярної провідності до блокади III ступеня. Цікаво, що коли вміст глюкози в мозку підтримували на базовому рівні за допомогою внутрішньомозкової інфузії глюкози, адренергічна реакція під час гіпоглікемії була менш суттєвою, а частота розвитку шлуночкових серцевих аритмій і смертність знижувалася [15].

Внутрішньовенна інфузія  $\alpha/\beta$ -адреноблокаторів або  $\beta$ -адреноблокаторів також повністю запобігала смерті під час гіпоглікемії ( $p = 0,029$ ), а внутрішньовенне введення калію в цей період асоціювалося із тенденцією до зниження смертності ( $p < 0,08$ ). Ці дані свідчать, що серцеві аритмії під час інсулін-індукованої гіпоглікемії

опосередковуються через центральну активацію симпатичної нервової системи, що спричиняє пряму стимуляцію серця, а також низку непрямих ефектів через помітне підвищення рівня катехоламінів у плазмі крові [65]. Роль відновлення вмісту калію в плазмі менш зрозуміла [40].

У лабораторній моделі із діабетичними щурами дефіцит інсуліну більш ніж удвічі збільшував ризик AV-блокади III ступеня та смерті під час тяжкої гіпоглікемії порівняно із щурами без діабету. У разі застосування стрептозоцину протягом кількох днів до експериментальної гіпоглікемії спостерігали зниження симпатoadренергічної реакції під час тяжкої гіпоглікемії та значне зменшення смертності порівняно із щурами без діабету [66]. Таким чином, часті епізоди гіпоглікемії можуть у подальшому зменшувати симпатoadренергічну відповідь на гіпоглікемію, яка в більшості випадків є ймовірним медіатором серцевих аритмій під час таких станів.

В основі патогенезу аритмій при гіпоглікемії лежить потужна стимуляція автономної нервової системи і вивільнення великої кількості катехоламінів, що має виразний гемодинамічний ефект, сприяє активації гемостазу та коагуляції. З одного боку, ці процеси можуть призводити до змін регіонарного кровотоку і провокувати міокардіальну або церебральну ішемію, спричиняючи серцево-судинні ускладнення, зокрема аритмії [6]. Під час експериментальної гіпоглікемії з підвищенням рівня адреналіну в результаті контрінсулярної відповіді зафіксували зниження рівня калію, що пов'язують із прямою дією високих доз інсуліну при гіпоглікемії на  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу кардіоміоцитів. Значення гіпоглікемії зумовлене роллю іонів калію у трансмембранному потенціалі дії кардіоміоцитів [43]. Адреналін спричиняє ранню та відстрочену слідову деполаризацію в кардіоміоцитах із затримкою інактивації вхідних кальцієвих потоків, що також призводить до подовження потенціалу дії. Вивільнення катехоламінів у відповідь на гіпоглікемію спричиняє зниження рівня калію в плазмі, що призводить до змін електрокардіограми, зокрема до подовження інтервалу QT, і порушень реполяризації міокарда. Це у деяких пацієнтів може спричинити виникнення аритмій. Подовження інтервалу QT, що спостерігається при ЦД, зумовлює підвищення чутливості міокарда до аритмогенних впливів.

Наведені дані вказують на центральну роль катехоламінів і симпатичної нервової системи у виникненні серцевих аритмій під час тяжкої гіпоглікемії. Проте, за даними іншого дослідження, демодуляція надниркових залоз і хімічна симпатектомія не зменшували частоти серцевих аритмій або смерті та не запобігали подовженню



QTc під час гіпоглікемії [67], водночас лівобічна ваготомія сприяла зниженню смертності від аритмій у 7 разів, зменшенню кількості випадків розвитку АВ-блокади I та II ступеня у 4 рази і повній відсутності випадків АВ-блокади III ступеня. Аналогічно фармакологічна блокада нікотинових рецепторів повністю запобігала смерті від серцевих причин при гіпоглікемічному стані та значно зменшувала вірогідність розвитку шлуночкових порушень серцевого ритму. Ці дані свідчать про імовірну важливу потенційну роль парасимпатичної нервової системи як можливого медіатора серцевих аритмій під час гіпоглікемічних станів.

### Індукована гіпоглікемія в клінічних дослідженнях

Електрокардіографічні зміни у людей під час інсулін-індукованої гіпоглікемії проаналізовано в низці досліджень [19, 29, 53, 54]. Подовження інтервалу QTc у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу трапляється частіше, ніж у загальній популяції. За даними дослідження EURODIAB IDDM (3250 дорослих із ЦД 1 типу із 16 країн Європи), подовження інтервалу QTc зареєстровано у 16 % хворих (серед дітей та підлітків цей показник виявляли частіше (у 23 %)), у контрольній групі — лише у 3,2 % хворих [36]. Такі електрокардіографічні зміни у пацієнтів із ЦД вважають предиктором серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин [24], вони також підвищують ризик розвитку шлуночкових аритмій [11]. У фізіологічних умовах довжина інтервалу QT залежить від частоти серцевого ритму, меншою мірою — від статі та віку пацієнта, а також від активності вегетативної нервової системи. Проте оцінка величини подовження інтервалу QT під час експериментальної гіпоглікемії змінюється залежно від частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Для коригування довжини інтервалу QT відповідно до частоти серцевого ритму застосовують різні формули, найпопулярнішою є формула Базетта. Цю формулу можна використовувати у пацієнтів із ЧСС від 60 до 100 уд./хв. При тахікардії чи брадикардії значення можуть бути спотворені, тому застосовують формулу Framingham [44, 73]. Нормальні значення QTc: 320—430 мс для чоловіків та 320—450 мс для жінок.

### Чинники, що впливають на довжину інтервалу QTc під час гіпоглікемії

*Зменшують довжину:*

- β-адренергічна блокада;
- попередня гіпоглікемія;
- тривалість діабету;
- вегетативна нейропатія серця.

*Збільшують довжину:*

- тривалість епізоду гіпоглікемії;
- швидкість зниження рівня глюкози в плазмі (впливає на початок збільшення інтервалу QTc);
- вихідне подовження інтервалу QTc.

На думку деяких дослідників, подовження інтервалу QTc під час гіпоглікемії, ймовірно, опосередковується симпатoadреналовою стимуляцією. Продемонстровано, що β-адренергічна блокада атенололом протягом 7 днів запобігала подовженню інтервалу QTc під час гіпоглікемії у здорових осіб [68]. Під час епізодів гіпоглікемії подовження інтервалу QTc спостерігається не завжди, оскільки величина симпатoadреналової відповіді під час цього стану залежить від кількох чинників. Відомо, що часті або нещодавні епізоди гіпоглікемії спричиняють пригнічення симпатoadреналової реакції під час чергового епізоду гіпоглікемії [25], тому у пацієнтів із ЦД 1 типу спостерігається знижене вивільнення катехоламінів і менш суттєве подовження інтервалу QTc під час гіпоглікемії порівняно зі здоровими суб'єктами. Ця тенденція посилюється залежно від тривалості захворювання [53, 54]. Крім того, показано, що розвиток вегетативної нейропатії серця також зменшує подовження інтервалу QTc під час гіпоглікемії [51]. Наведені дані свідчать, що найбільше подовження інтервалу QTc під час спонтанного епізоду інсулініндукованої гіпоглікемії може бути виявлене у відносно молодих пацієнтів із невеликою тривалістю ЦД.

Важливу роль у подовженні інтервалу QTc відіграє також тривалість епізоду гіпоглікемії. В одному дослідженні спостерігали прогресуюче подовження інтервалу QTc, коли вміст глюкози в плазмі підтримували на стабільному рівні < 3,0 ммоль/л протягом 80 хв, що вказує на підвищений ризик серцевих аритмій під час саме тривалих періодів гіпоглікемії [22]. Імовірно, що швидкість зниження рівня глюкози в плазмі також може пришвидшити розвиток подовженого інтервалу QTc. Установлено, що внутрішньовенне болюсне введення інсуліну при початковому рівні глюкози в плазмі > 7,2 ммоль/л призвело до швидкого зниження рівня глюкози в плазмі та значного подовження інтервалу QTc з подальшим розвитком серцевих аритмій [44]. Хоча ці результати поки що не відтворено, вони вказують на важливу роль недостатнього контролю глікемії з великими та швидкими коливаннями глікемії в подовженні інтервалу QTc.

Крім зміни інтервалу QTc, під час гіпоглікемії спостерігають збільшення дисперсії QT і зміни морфології зубця T [20, 47]. Попри те що цим показникам реполяризації серця приділяють менше уваги, ніж інтервалу QTc, концепція

аномальної реполяризації серця під час гіпоглікемії потребує подальшого вивчення.

Установлено, що під час експериментальної гіпоглікемії спостерігається значне зниження рівня калію в плазмі, що, як відомо, потенційно може спричинити подовження інтервалу QTc. Проте в дослідженні за участю хворих на ЦД 2 типу виявлено, що вміст калію в крові не корелює з подовженням інтервалу QTc, тоді як у здорових осіб інфузії калію запобігають збільшенню дисперсії QTc [47, 68].

Усі зазначені вище дослідження використовували для оцінки стану гіпоглікемії інсулін для внутрішньовенного введення. Результати були відтворені в дослідженні, спрямованому на імітацію спонтанного епізоду гіпоглікемії. Десяти пацієнтам із ЦД 1 типу вводили інсулін підшкірно в індивідуально підібраних дозах, орієнтуючись на рівень глюкози в плазмі 2,4 ммоль/л. Під час гіпоглікемії в усіх хворих виявлено достовірне подовження інтервалу QTc порівняно з показником у стані еуглікемії [21].

### Спонтанна гіпоглікемія в клінічних дослідженнях

У низці досліджень вивчали взаємозв'язок між спонтанними епізодами гіпоглікемії та серцевими аритміями [4, 34, 59]. Подовження інтервалу QTc (як і в дослідженнях з експериментально індукованою гіпоглікемією) зафіксоване у більшості пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу [22, 49]. У дослідженні за участю 11 пацієнтів із ЦД 1 з використанням безперервного моніторингу рівня глюкози та електрокардіографії протягом нічного періоду під час гіпоглікемії виявлено значне скорочення інтервалу QTc порівняно з вихідними показниками [44]. Суперечливі результати можуть значною мірою пояснюватися методичними недоліками (застосуванням при оцінці лише формули Базетта) [35]. Крім того, морфологія зубця Т на електрокардіограмі суттєво змінюється під час гіпоглікемії, що призводить до сплюснення амплітуди цього зубця та ускладнює вимірювання інтервалу QTc. Однак результати дослідження [45] свідчать про значні зміни в реполяризації серця під час гіпоглікемії, що узгоджується з установленим підвищеним ризиком серцевих аритмій і серцево-судинної смертності.

Для визначення зв'язку між спонтанною гіпоглікемією та клінічними епізодами серцевих аритмій останніми роками проведено кілька досліджень із застосуванням супутнього моніторингу рівня глюкози та холтеровського моніторування (ХМ) електрокардіограми в амбулаторних умовах у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу. У хворих на ЦД 2 типу, які отримували інсулін (n = 25)

з ХМ протягом 5 діб частота брадикардії (< 45 за 1 хв) під час гіпоглікемії у 8 разів перевищувала таку в періоди еуглікемії [19]. Крім того, під час нічної гіпоглікемії виявлено значне збільшення частоти передсердних та шлуночкових передчасних скорочень. Протягом денного періоду під час стану гіпоглікемії зафіксовано незначне підвищення частоти шлуночкових екстрасистол, тоді як зростання частоти епізодів брадикардії не відзначено. Відмінності між денними та нічними епізодами пояснюються недостатньою контррегуляторною реакцією під час сну, що призводить до триваліших епізодів зі значним зниженням рівня глюкози саме вночі з подальшою рефлексорною активацією блукаючого нерва [41]. У пацієнтів із ЦД 1 типу під час гіпоглікемії спостерігали початкове збільшення ЧСС з наступною реактивацією парасимпатичного відділу нервової системи і зниженням ЧСС [25]. Цікаво, що у здорових учасників із контрольної групи протягом усього періоду гіпоглікемії не зареєстровано ознак активації блукаючого нерва.

Під час обстеження 37 пацієнтів із ЦД 1 типу з аналогічною схемою спостереження протягом 4 діб виявлено збільшення у 6 разів ризику брадикардії під час гіпоглікемії порівняно з епізодами еуглікемії незалежно від періоду доби. Однак подальший аналіз даних цього дослідження показав, що збільшення брадикардії під час нічної гіпоглікемії спостерігалось лише завдяки подібним змінам у невеликій кількості хворих. Автори дійшли висновку, що підвищений ризик брадикардії може спостерігатися лише у частини хворих на ЦД 1 типу [17].

В іншому великому дослідженні (94 хворих на ЦД 2 типу зі встановленими ССЗ) при ХМ електрокардіограми протягом 5 діб виявлено значно більшу кількість епізодів шлуночкових тахікардій під час гіпоглікемії порівняно з пацієнтами контрольної групи, які не мали гіпоглікемічних станів (групи були порівнянними за віком, тривалістю ЦД, наявністю ускладнень, схемою лікування ЦД) [63]. Попри те що це дослідження мало деякі методологічні обмеження (не досліджено часового зв'язку між епізодами гіпоглікемії та аритмічними подіями), отримані результати свідчать, що гіпоглікемія не лише є маркером уразливості до серцевих аритмій, а й безпосередньо впливає на частоту життєвоzagрозливих порушень серцевого ритму.

Отже, ключовим медіатором серцевих аритмій, спричинених гіпоглікемією, традиційно вважають активацію симпатoadреналової системи, але деякі дослідники припускають, що парасимпатична нервова система також може бути відповідальною за нічні брадиаритмії. Ці дослідження

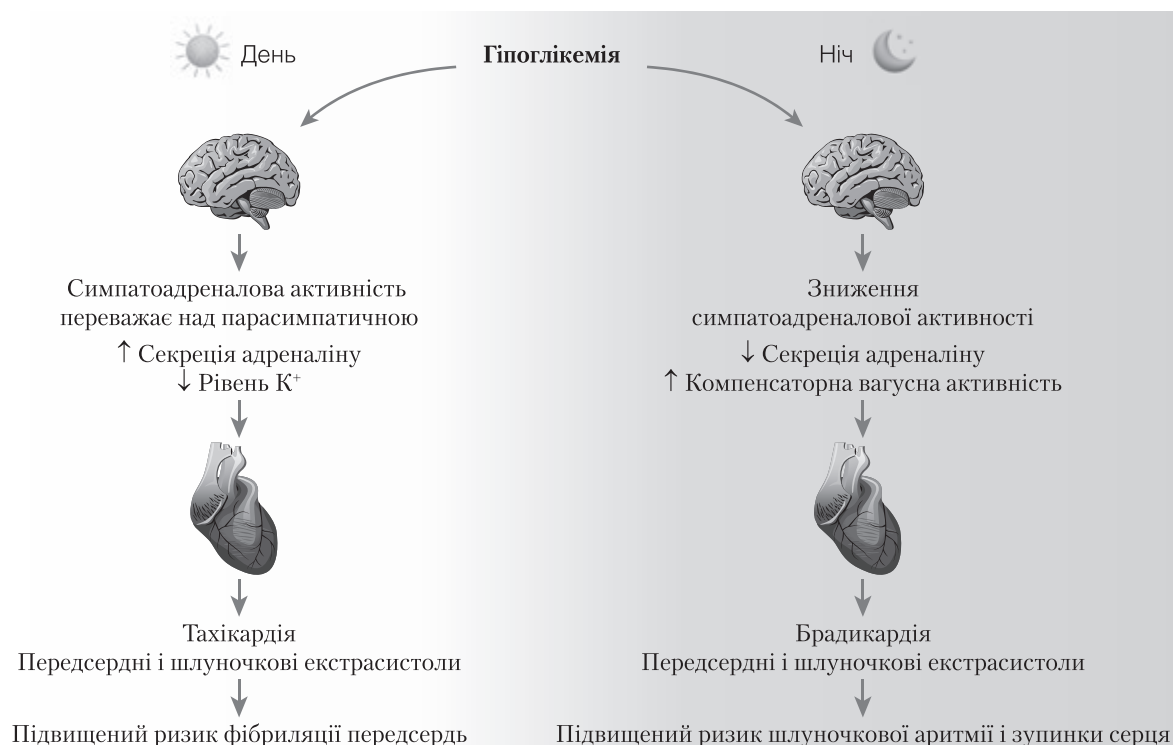
вказують на два абсолютно різні механізми розвитку серцевих аритмій в різні періоди доби (рисунок). Відносно нівельована симпатична реакція під час тривалих епізодів гіпоглікемії може призвести до надмірної компенсаторної парасимпатичної стимуляції, а зрештою — до каскаду брадиаритмій та зупинки серця, як показано у доклінічних дослідженнях. Однак слід визнати, що між підвищеним ризиком брадикардії під час нічної гіпоглікемії, виявленим в обсерваційних дослідженнях, і фатальними брадиаритміями, що спостерігаються під час дуже тяжкої гіпоглікемії на лабораторній моделі, є великий розрив.

### Вплив медикаментозної терапії на частоту гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет

Останніми роками досягнуто значних успіхів у лікуванні ЦД (стабільніші аналоги інсуліну, застосування нових гіпоглікемічних пероральних препаратів, поліпшення моніторингу рівня глюкози в крові), але ризик гіпоглікемії залишається високим для пацієнтів із ЦД, які отримують цукрознижувальну терапію, і особливо для тих, хто лікується інсуліном [32]. Імовірно, лише у невеликій частки цих хворих під час гіпоглікемічних станів розвиваються клінічно значущі, потенційно смертельні серцеві аритмії, але їх важко визначити [15].

Інтерес для практикуючого спеціаліста становить лікарсько-індукована гіпоглікемія, до якої призводить прийом не лише цукрознижувальних, а й таких препаратів, як блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів ( $\beta$ -АБ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), фторхінолони тощо [75, 78].

Накопичено багато клінічних свідчень підвищення ризику гіпоглікемії у пацієнтів із ЦД при застосуванні  $\beta$ -АБ. Наприклад, аналіз бази даних дослідження ACCORD показав, що частота розвитку тяжкої гіпоглікемії у хворих на ЦД, які отримували  $\beta$ -АБ, була значуще більшою, ніж у тих, хто не застосовував  $\beta$ -АБ [72]. При цьому ризик тяжкої гіпоглікемії був значно вищим при прийомі  $\beta$ -АБ лише в групі інтенсивної терапії, тоді як у групі стандартної терапії частота тяжкої гіпоглікемії суттєво не відрізнялася у пацієнтів, які приймали  $\beta$ -АБ, і тих, хто не отримував  $\beta$ -АБ. Збільшення частоти гіпоглікемії у хворих на діабет при застосуванні  $\beta$ -АБ продемонстровано також у дослідженнях реальної клінічної практики. Так, у великому когортному дослідженні за участю 917 440 хворих на ЦД у мережі SUPREME-DM (SURveillance, PREvention, and ManagEment of Diabetes Mellitus, США), у пацієнтів, які приймали  $\beta$ -АБ, тяжкі гіпоглікемії відзначали протягом 7 років спостереження стабільно значуще частіше, ніж у хворих без  $\beta$ -АБ [61]. Варті



**Рисунок.** Потенційний механізм розвитку денних і нічних аритмій, асоційованих з гіпоглікемією (адаптовано за В. М. Frier [32])

уваги результати ретроспективного порівняння частоти гіпоглікемій залежно від типу  $\beta$ -АБ [27]. Серед 12 122 нетяжко хворих госпіталізованих пацієнтів, які потребували підшкірного введення інсуліну, згідно із результатами приліжкового моніторингу рівня глюкози застосування як селективних  $\beta$ -АБ (атенололу та метопрололу), так і  $\beta$ -АБ з ефектом вазодилатації карведилолу, асоціювалося зі збільшенням ризику гіпоглікемій з рівнем глюкози  $< 3,9$  ммоль/л і тяжких гіпоглікемій зі зниженням вмісту глюкози в крові ( $< 2,2$  ммоль/л), але лише серед тих пацієнтів, у яких не використовували базального інсуліну. При використанні селективних  $\beta$ -АБ атенололу та метопрололу ризик гіпоглікемій з рівнем глюкози  $< 3,9$  ммоль/л був вищим порівняно з карведилолом, а різниці за частотою тяжкої гіпоглікемії між різними типами  $\beta$ -АБ не відзначено. У пацієнтів, які отримували базальний інсулін, на ризик виникнення гіпоглікемій  $\beta$ -АБ не впливали. В іншому ретроспективному когортному дослідженні у хворих на ЦД 2 типу похилого віку не виявлено різниці за частотою госпіталізацій з приводу гіпоглікемії при застосуванні вазодилатуючих  $\beta$ -АБ (карведилолу, лабетололу, небіволулу) порівняно із селективними  $\beta$ -АБ (атенололом, бісопрололом, метопрололом) [80].

$\beta$ -Адреноблокатори можуть спричинити або посилити гіпоглікемію шляхом погіршення наявного епізоду гіпоглікемії або затримки відновлення. До механізмів, відповідальних за гіпоглікемію, спричинену  $\beta$ -АБ, належать пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу, які спричиняє адренергічна нервова стимуляція [18, 75]. Крім того,  $\beta$ -АБ можуть маскувати симптоми гіпоглікемії, опосередковані катехоламінами: тремор, серцебиття, голод, дратівливість і сплутаність свідомості. Тому пацієнти, які приймають  $\beta$ -АБ, часто не спроможні розпізнати потенційної небезпеки. Потовиділення не замасковане і може бути єдиною ознакою гіпоглікемії в осіб, які приймають  $\beta$ -АБ. Однак на тваринній моделі діабету показано, що при застосуванні карведилолу розпізнавання гіпоглікемії при повторних епізодах було легшим [30]. Клінічні дані також свідчать, що пацієнти із ЦД, які приймають карведилол, краще розпізнають гіпоглікемію, ніж ті, хто приймає селективні  $\beta$ -АБ (атенолол, метопролол) [55].

Відповідно до сучасних рекомендацій  $\beta$ -АБ показані хворим на діабет із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду, після інфаркту міокарда з зубцем Q, і є препаратами першого ряду для лікування стенокардії. У таких клінічних ситуаціях користь  $\beta$ -АБ перевищує ризику гіпоглікемії, але при виборі препарату слід урахувувати, що неселективні  $\beta$ -АБ без

вазодилатуючої активності (пропранолол) і типові  $\beta_1$ -селективні АБ (атенолол, метопролол) посилюють інсулінорезистентність периферичних тканин та призводять до розвитку дисліпідемії, тому їх слід уникати в лікуванні хворих на діабет. Високоселективні  $\beta$ -АБ практично не мають негативних метаболічних ефектів, а  $\beta$ -АБ з вазодилатуючою активністю, такі як небіволул і карведилол, можуть підвищувати чутливість тканин до інсуліну, поліпшувати показники вуглеводного та ліпідного обміну і мають нефропротекторний ефект [1]. Саме цим препаратам слід віддавати перевагу при лікуванні пацієнтів із ЦД або метаболічним синдромом. Однак лікарям слід оцінити необхідність терапії  $\beta$ -АБ у цієї категорії хворих з урахуванням варіанта цукрознижувальної терапії та цільового рівня глікозильованого гемоглобіну. Пацієнтів, які приймають  $\beta$ -АБ, слід попередити про можливість гіпоглікемії та утруднене її розпізнавання, спричинене цими препаратами.

Інгібітори АПФ, як і  $\beta$ -АБ, належать до препаратів, що підвищують ризик гіпоглікемії [13, 78]. У невеликих дослідженнях, опублікованих в 1990-х роках, повідомлялося про гіпоглікемію після призначення інгібіторів АПФ у пацієнтів із діабетом, які отримували цукрознижувальну терапію [75]. У нещодавно опублікованому проспективному обсерваційному дослідженні з використанням пристроїв для безперервного моніторингу глюкози у хворих на ЦД 2 типу, які отримували цукрознижувальні препарати, терапія інгібіторами АПФ виявилась одним з незалежних чинників гіпоглікемії зі зниженням рівня глюкози  $< 3,0$  ммоль/л [16]. Хоча точний механізм цукрознижувального ефекту інгібіторів АПФ не відомий, припускають опосередковане підвищення чутливості до інсуліну шляхом збільшення концентрації циркулюючого кініну, що призводить до розширення судин у м'язах і зрештою — до збільшення поглинання глюкози м'язовою тканиною [75, 78]. Брадикінін також може відігравати роль у зниженні регуляції виробництва глюкози в печінці. До цукрознижувальних ефектів інгібіторів АПФ може бути залучено також пригнічення периферичної симпатоміметичної гіперактивності. Гіпоглікемічний феномен найімовірніший протягом перших тижнів одночасного прийому інгібіторів АПФ і цукрознижувальних препаратів та за наявності у пацієнта ниркової недостатності. Саме тому рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в плазмі крові на ранній стадії призначення інгібітора АПФ у таких пацієнтів. Оскільки терапія інгібіторами АПФ поліпшує прогноз ССЗ при ЦД, не рекомендовано припиняти їх

прийом навіть у разі розвитку нетяжкої форми гіпоглікемії [23].

Антибіотики з групи фторхінолонів — ще один із класів препаратів, що частіше, ніж інші, можуть спричинити гіпоглікемію у хворих на діабет, особливо у разі одночасного застосування препаратів сульфонілсечовини або інсуліну [75, 78]. Ризик гіпоглікемії залежить від типу фторхінолону. Відповідно до систематичного огляду дизглікемічних ефектів фторхінолонів левофлоксацин та моксифлоксацин асоціюються з найбільшим ризиком гіпоглікемії порівняно із гатифлоксацином і ципрофлоксацином [10]. До найбільшого дослідження типу «випадок-контроль», у якому вивчали ризик гіпоглікемії при застосуванні антибіотиків, було залучено 293 645 хворих на ЦД 2 типу [52]. Аналіз показав, що застосування різних класів антибіотиків (цефалоспорини, пеніцилін, фторхінолони, макроліди, сульфонаміди, тетрацикліни, метронідазол) загалом асоціювалось з підвищеним ризиком гіпоглікемії порівняно з пацієнтами, які не вживали антибіотиків (скориговане відношення шансів — 6,08; 95% ДІ—5,79—6,38). Найвищий ризик демонстрували пацієнти, які застосовували фторхінолони (скориговане відношення шансів — 12,05; 95% ДІ—10,66—13,61). Із фторхінолонів із найвищим ризиком гіпоглікемії асоціювався левофлоксацин, із проміжним — моксифлоксацин, із найнижчим — ципрофлоксацин. Механізму фторхінолон-індукованої гіпоглікемії не з'ясовано, але припускають, що хінолони спричиняють гіпоглікемію опосередковано через блокаду АТФ-залежних калієвих каналів у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, що дозозалежно посилює вивільнення інсуліну. Крім того, фторхінолони можуть взаємодіяти із цитохромом P450C9, що є основним шляхом метаболізму препаратів сульфонілсечовини. Варті уваги експериментальні дані, згідно з якими гіпоглікемія, спричинена фторхінолонами (зокрема гатифлоксацином), супроводжується значним подовженням інтервалу QTc, що підвищує ризик розвитку серцевих аритмій [77]. Отже, клініцистам слід з обережністю призначати фторхінолони хворим на ЦД 2 типу, особливо у комбінації з інсуліном або препаратами сульфонілсечовини.

Більшість класів цукрознижувальних препаратів для лікування ЦД 2 типу мають низький ризик гіпоглікемії: метформін, агоністи рецепторів глюкагонподібного пептиду, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, інгібітори дипептидилпептидази-4, тіазолідиндіони [33]. Однак значущі гіпоглікемії можуть виникнути, якщо ці агенти використовують у комбінації зі стимулятором секреції інсуліну

(похідні сульфонілсечовини, меглініди) або інсуліном. При застосуванні таких комбінацій слід розглянути можливість зниження дози стимулятора секреції інсуліну або інсуліну через ризик гіпоглікемії.

Похідні сульфонілсечовини асоціюються із найвищим ризиком серйозної гіпоглікемії порівняно з іншими варіантами неінсулінотерапії ЦД 2 типу. Інші стимулятори секреції інсуліну глініди пов'язані з меншим ризиком розвитку тривалої гіпоглікемії порівняно із сульфонілсечовиною. Відповідно до сучасних рекомендацій стимулятори секреції інсуліну слід призначати у разі непереносності або після вичерпаності антигіперглікемічних ефектів препаратів інших груп та їх комбінацій [14, 33].

Інсулін є найсильнішим антигіперглікемічним засобом. Головний його побічний ефект — гіпоглікемія. Для зменшення ризику гіпоглікемії при проведенні інсулінотерапії у хворих на ЦД 1 і 2 типу перевагу слід віддавати базальним та прандіальним аналогам інсуліну, оскільки застосування аналогів інсуліну асоціюється з меншою частотою гіпоглікемії порівняно із людським інсуліном [14, 33, 37]. У рандомізованих клінічних дослідженнях у хворих на ЦД 1 і 2 типу застосування новітніх базальних аналогів інсуліну тривалої дії — гларгіну-300 і деглюдеку зменшувало частоту тяжких та нічних гіпоглікемії порівняно з аналогами інсуліну першого покоління і людським інсуліном при еквівалентному контролі глікемії [26, 48, 56, 76], тому ці аналоги інсуліну розглядають як препарати вибору при ЦД 1 і 2 типу.

## Висновки

Накопичені експериментальні та клінічні дані свідчать, що гіпоглікемія може спричинити порушення електричної активності міокарда. Імовірно, це реалізується кількома шляхами: активація симпатoadреналового або вагусного відділу нервової системи із секрецією гормонів і пептидів, що впливають на процеси реполяризації, коронарний кровотік та потребу міокарда в кисні, а також безпосередній вплив інсуліну на кардіоміоцити та інші процеси, що призводять до негомогенності міокарда та порушення процесів реполяризації. Все це сприяє розвитку різних, зокрема життєво-загрозливих порушень ритму серця, які можуть спричинити смерть хворого на ЦД. Однак слід ураховувати, що прямий причинний зв'язок між гіпоглікемією та клінічно значущими серцевими аритміями у пацієнтів із ЦД поки що остаточно не доведено. Теоретично часті шлуночкові аритмії найімовірніше виникають у пацієнтів, які не схильні до частих випадків гіпоглікемії з помірно

тяжкою гіперглікемією (наприклад, молоді хворі з нещодавно діагностованим ЦД насамперед 1 типу). Необхідно провести подальші дослідження для визначення ролі вегетативної нервової системи і катехоламінів як медіаторів серцевої аритмії, спричиненої гіпоглікемією. Оскільки проспективні рандомізовані дослідження є неетичними, при вивченні цього питання слід використовувати спостережний дизайн із застосуванням сучасних систем тривалого моніторингу рівня глікемії та показників електрокардіограми. Це сприятиме точнішій фіксації епізодів гіпоглікемії, особливо у нічний час, що дасть змогу в подальшому

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: збір даних та опрацювання матеріалу, написання тексту — С. С., В. С.; редактування, написання тексту — С. С.*

знижити потенційний ризик розвитку життєво-загрозливих серцевих аритмій.

У клінічній практиці слід уникати гіпоглікемії для поліпшення прогнозу і запобігання аритмії. Для цього необхідно застосовувати індивідуальний підхід до цільових значень глікемії з їх пом'якшенням у пацієнтів з групи високого ризику, найбільш безпечні інсулінові та неінсулінові цукрознижувальні засоби, ширше впроваджувати нові технології (помпи, безперервний моніторинг глюкози). Важливо враховувати коморбідність і вплив на ризик гіпоглікемії препаратів, які застосовують для лікування супутніх захворювань.

## Список літератури

1. Волков В. И., Серик С. А. Бета-адреноблокаторы при сахарном диабете: метаболические проблемы и их оптимальное решение // Практическая ангиология. — 2008. — Т. 5, № 16. — С. 95—100.
2. Исмаилов С. И., Водовская А. В. Гипогликемия у больных с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа: частота и факторы риска (обзор литературы) // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 522—527.
3. Коваль С. М., Юшко К. О. Цукровий діабет 2 типу та серцево-судинні захворювання. Частина I. Визначення проблеми, стратифікація кардіоваскулярного ризику і основні напрямки профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу // Артеріальна гіпертензія. — 2020. — № 5. — С. 11—19.
4. Мирзарахимова З. Х., Рахимова Г. Н., Муллабаева Г. У. Возможности коррекции электрической нестабильности миокарда с помощью адекватной гипогликемической терапии // Журнал кардиореспираторных исследований. — 2020. — Т. 1, № 3. — С. 67—71.
5. Паньків В. І. Цукровий діабет 2-го типу: сучасні міжнародні настанови, персоніфікований підхід і реальна амбулаторна практика // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2020. — Т. 16, № 6. — С. 463—470.
6. Перцева Н. О., Мошенець К. І. Діагностика змін серцево-судинної діяльності під впливом гіпоглікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу // Ендокринологія. — 2017. — Т. 22, № 1. — С. 18—24.
7. Тронько М. Д., Большова О. В., Соколова Л. К., Бельчіна Ю. Б. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування // Практикуючий лікар. — 2021. — Т. 10, № 4. — С. 35—44.
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H. C., Miller M. E. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2545—2559.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358 (24). — P. 2560—2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539916.
10. Althaqafi A., Ali M., Alzahrani Y. et al. How safe are fluoroquinolones for diabetic patients? A systematic review of dysglycemic and neuropathic effects of fluoroquinolone // Ther. Clin. Risk Manag. — 2021. — Vol. 17. — P. 1083—1090. doi: 10.2147/TCRM.S284171.
11. Al-Khatib S. M., LaPointe N., Kramer J. M. et al. What clinicians should know about the QT interval // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2120—2127.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. — 2022. — Vol. 45 (Suppl. 1). — P. S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B., Aroda V. R., Bakris G. et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. — 2022. — Vol. 45 (Suppl 1). — P. S46-S59. doi: 10.2337/dc22-S004.
14. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V. R., Bakris G. et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. — 2022. — Vol. 45 (Suppl 1). — P. S125-S143. doi: 10.2337/dc22-S009.
15. Andersen A., Jørgensen P. G., Knop F. K., Vilsbøll T. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in diabetes // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. — 2020. — Vol. 11. — e.2042018820911803. doi: 10.1177/2042018820911803.
16. Baretic M., Bralic Lang V. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents detected by continuous glucose monitoring: a multi-center prospective observational study in Croatia // BMC Endocr Disord. — 2020. — Vol. 20 (1). — P. 35. doi: 10.1186/s12902-020-0518-5.
17. Campbell M., Heller S. R., Jacques R. M. Response to comment on Novodvorsky et al. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes (Diabetes Care. — 2017. — Vol. 40. — P. 655—662) // Diabetes Care. — 2018. — Vol. 41. — P. e65—e66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09378.
18. Casiglia E., Tikhonoff V. Long-standing problem of  $\beta$ -blocker-elicited hypoglycemia in diabetes mellitus // Hypertension. — 2017. — Vol. 70 (1). — P. 42—43. doi: 10.2337/dci17-0067.
19. Chow E., Bernjak A., Williams S. et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in A Andersen, PG Jørgensen et al. journals. sagepub.com/home/tae 11 patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk // Diabetes. — 2014. — Vol. 63. — P. 1738—1747. doi: 10.2337/db13-0468. PMID: 24757202.
20. Chow E., Bernjak A., Walkinshaw E. et al. Cardiac Autonomic regulation and repolarization during acute experimental hypoglycemia in type 2 diabetes // Diabetes. — 2017. — Vol. 66. — P. 1322—1333. doi: 10.2337/db16-1310.
21. Christensen T. F., Cichosz S. L., Tarnow L. et al. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes-bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes // J. Diabetes Complications. — 2014. — Vol. 28. — P. 723—728. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.03.007.

22. Clement M., Bhattacharyya O., Conway J.R. Is tight glycemic control in type 2 diabetes really worthwhile? Yes // *Can Fam Physician*. — 2009. — Vol. 55(6). — P. 580, 582, 584, 586, 588.
23. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur. Heart J.* — 2020. — Vol. 41(2). — P. 255—323.
24. Cox A. J., Azeem A., Yeboah J. et al. Heart rate — corrected qt interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the diabetes heart study // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37. — P. 1454—1461.
25. Dagogo-Jack S.E., Craft S., Cryer P.E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91. — P. 819—828.
26. Danne T., Matsuhisa M., Sussebach C. et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL versus glargine 100U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* — 2020. — Vol. 22(10). — P. 1880—1885.
27. Dungan K., Merrill J., Long C., Binkley P. Effect of betablockers and type on hypoglycemia risk among hospitalized in sulinrequiring patients // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2019. — Vol. 18(1). — P. 163. doi: 10.1186/s12933-019-0967-1.
28. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
29. Færch L.H., Thorsteinsson B., Tarnow L. et al. Effects of angiotensin II receptor blockade on cerebral, cardiovascular, counter-regulatory, and symptomatic responses during hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2015. — Vol. 16. — P. 1036—1045.
30. Farhat R., de Santana-Van Vliet E., Su G. et al. Carvedilol prevents impairment of the counterregulatory response in recurrently hypoglycaemic diabetic rats // *Endocrinol. Diabetes Metab.* — 2021. — Vol. 4(2). — e00226.
31. Fitzpatrick C., Chatterjee S., Seidu S. et al. Association of hypoglycaemia and cardiac arrhythmia risk in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* — 2018. — Vol. 12. — P. 169—176.
32. Frier B.M. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 10(12). — P. 711—722.
33. Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G. et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2020 executive summary // *Endocr Pract.* — 2020. — Vol. 26(1). — P. 107—139.
34. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F. et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the ‘dead in bed’ syndrome revisited // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 52. — P. 42.
35. Goto A., Arah O.A., Goto M. et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis // *BMJ*. — 2013. — Vol. 347. — f4533.
36. Gruden G., Giunti S., Barutta F. et al. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35(1). — P. 125—127.
37. Holt R.I., De Vries J.H., Hess-Fischl A. et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *DiabetesCare*. — 2021. — Vol. 44(11). — P. 2589—2625.
38. Hsieh A., Twigg S.M. The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes // *J. Diabetes Complications*. — 2014. — Vol. 28(5). — P. 585—587.
39. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2019. — Vol. 7(5). — P. 385—396.
40. Iqbal A., Heller S. Managing hypoglycaemia // *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 30(3). — P. 413—430.
41. Khan S.G., Huda M.S. Hypoglycemia and cardiac arrhythmia; mechanisms, evidence base and current recommendations // *Curr. Diabetes Rev.* — 2017. — Vol. 13(6). — P. 590—597.
42. Khunti K., Gomes M.B., Pocock S. et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review // *Diabetes Obes. Metab.* — 2018. — Vol. 20(2). — P. 427—437.
43. Koektuerk B., Aksoy M., Horlitz M. et al. Role of diabetes in heart rhythm disorders // *World Journal of Diabetes*. — 2016. — Vol. 7(3). — P. 45—56.
44. Koivikko M.L., Karsikas M., Salmela P.I. et al. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarisation in patients with type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51. — P. 426—435.
45. Koivikko M.L., Kenttä T., Salmela P.I. et al. Changes in cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes: a preliminary report // *Acta Diabetol.* — 2017. — Vol. 54. — P. 251—256.
46. Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M. et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk // *Circulation*. — 2008. — Vol. 117(8). — P. 1018—1027.
47. Landstedt-Hallin L., Englund A., Adamson U. et al. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Intern Med.* — 1999. — Vol. 246. — P. 299—307.
48. Lane W., Bailey T.S., Gerety G. et al. Group Information; SWITCH 1. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. — 2017. — Vol. 318(1). — P. 33—44.
49. Lee A.S., Brooks B.A., Simmons L. et al. Hypoglycaemia and QT interval prolongation: detection by simultaneous Holter and continuous glucose monitoring // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2016. — Vol. 113. — P. 211—214.
50. Lee A.K., Lee C.J., Huang E.S. et al. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Diabetes Care*. — 2017. — Vol. 40(12). — P. 1661—1667.
51. Lee S.P., Yeoh L., Harris N.D. et al. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 1535—1542.
52. Liao S.H., Hu S.Y., How C.K. et al. Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study // *PLoS One*. — 2022. — Vol. 17(4). — e0266471.
53. Limberg J.K., Farni K.E., Taylor J.L. et al. Autonomic control during acute hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus // *Clin. Auton Res.* — 2014. — Vol. 24. — P. 275—283.
54. Lippinen J.A., Kempainen J., Karjalainen P.A. et al. Dynamic estimation of cardiac repolarization characteristics during hypoglycemia in healthy and diabetic subjects // *Physiol. Meas.* — 2011. — Vol. 32. — P. 649—660.
55. Long C., Dungan K. Hypoglycemia awareness and burden among hospitalized patients at high risk for hypoglycemia // *J. Diabetes Complications*. — 2020. — Vol. 34(4). — 107521.
56. Marso S.P., McGuire D.K., Zinman B. et al. DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes // *N Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377(8). — P. 723—732.
57. Mellbin L.G., Malmberg K., Waldenström A. et al. DIGAMI 2 investigators. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial // *Heart*. — 2009. — Vol. 95(9). — P. 721—727.
58. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Liu B., Chittock D.R. et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients // *N Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367(12). — P. 1108—1118.
59. Novodvorsky P., Bernjak A., Chow E. et al. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2017. — Vol. 40. — P. 655—662.
60. ORIGIN Trial Investigators, Mellbin L.G., Rydén L., Riddle M.C. et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34(40). — P. 3137—3144.
61. Pathak R.D., Schroeder E.B., Seaquist E.R. et al. SUPREME-DM Study Group. Severe Hypoglycemia Requiring Medical Intervention in a Large Cohort of Adults With Diabetes Receiving Care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005—2011 // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39(3). — P. 363—370.
62. Pieber T.R., Marso S.P., McGuire D.K. et al. DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality // *Diabetologia*. — 2018. — Vol. 61(1). — P. 58—65.

63. Pistrosch F., Ganz X., Bornstein S.R. et al. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study underreal-world conditions // *Acta Diabetol.* — 2015. — Vol. 52. — P. 889—895. doi: 10.1007/s00592-015-0727-y.
64. Raghavan S., Vassy, J. L., Ho Y. et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults // *J. Am. Heart Assoc.* — 2019. — Vol. 8(4). — e011295.
65. Reno C.M., Daphna-Iken D., Chen Y.S. et al. Severe hypoglycemia-induced lethal cardiac arrhythmias are mediated by sympathoadrenal activation // *Diabetes.* — 2013. — Vol. 62. — P. 3570—3581. doi: 10.2337/db13-0216.
66. Reno C.M., Vander Weele J., Bayles J. et al. Severe hypoglycemia-induced fatal cardiac arrhythmias are augmented by diabetes and attenuated by recurrent hypoglycemia // *Diabetes.* — 2017. — Vol. 66. — P. 3091—3097.
67. Reno C.M., Bayles J., Huang Y. et al. Severe hypoglycemia induced fatal cardiac arrhythmias are mediated by the parasympathetic nervous system in rats // *Diabetes.* — 2019. — Vol. 68. — P. 2107—2119. doi: 10.2337/db19-0306.
68. Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H. et al. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1469—1474.
69. Rodriguez B.L., Lau N., Burchfiel C.M. et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Program // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — P. 1262—1265.
70. Secrest A.M., Becker D.J., Kelsey S.F. et al. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries // *Diabet Med. J. Br. Diabet Assoc.* — 2011. — Vol. 28. — P. 293—300.
71. Tattersall R.B., Gill G.V. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients // *Diabet Med. J. Br. Diabet Assoc.* — 1991. — Vol. 8. — P. 49—58.
72. Tsujimoto T., Sugiyama T., Shapiro M.F., Noda M., Kajio H. Risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on  $\beta$ -blockers // *Hypertension.* — 2017. — Vol. 70(1). — P. 103—110.
73. Vandenberg B., Vandael E., Robyns T. et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? // *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* — 2016. — Vol. 5(6). — e003264.
74. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* — 2021. — Vol. 42(34). — P. 3227—3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
75. Vue M., Setter S. Drug-Induced Glucose Alterations Part 1: Drug-Induced Hypoglycemia. // *Diabetes Spectrum.* — 2011. — Vol. 24(3). — P. 171—177. doi: 10.2337/diaspect.24.3.171.
76. Yale J.F., Aroda V.R., Charbonnel B. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300U/mL versus glargine 100U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes // *Diabetes Metab.* — 2020. — Vol. 46(2). — P. 110—118. doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.002.
77. Yoshimatsu Y., Ishizaka T., Chiba K., Mori K. Usefulness of simultaneous and sequential monitoring of glucose level and electrocardiogram in monkeys treated with gatifloxacin under conscious and nonrestricted conditions // *Exp. Anim.* — 2018. — Vol. 67(2). — P. 281—290. doi: 10.1538/expanim.17-0136.
78. Zagaria M. A. E. Avoiding drug-induced hypoglycemia in the older adult // *US Pharmacist.* — 2019. — Vol. 44(10). — P. 4—10.
79. Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1410—1418. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
80. Zullo A.R., Hersey M., Lee Y. et al. Outcomes of «diabetes-friendly» vs «diabetes-unfriendly»  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction // *Diabetes Obes. Metab.* — 2018. — Vol. 20(12). — P. 2724—2732. doi: 10.1111/dom.13451

## S. A. Serik, V. I. Strona

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

### Hypoglycemia and cardiac arrhythmias in diabetes mellitus

The article provides an assessment of cardiovascular risks associated with episodes of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus. The analysis has been performed for the experimental and clinical data on cardiac arrhythmias during induced hypoglycemia in animal models and in patients with diabetes. The pathogenetic mechanisms of the development of life-threatening heart rhythm disorders during hypoglycemic states (in particular, changes in autonomic nervous system activation and in the serum level of potassium) have been considered. The nature of electrocardiographic changes preceding the development of arrhythmias during hypoglycemia is described and factors affecting QT interval duration during hypoglycemia are given. The authors highlight the results of clinical studies of spontaneous hypoglycemia in terms of the arrhythmias' specific features in daytime and nocturnal hypoglycemia, and different mechanisms of the cardiac arrhythmias' development at different periods of the day. Clinical data have been presented as regards the drug-induced hypoglycemia during administration beta-adrenergic receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, fluoroquinolones, as well as mechanisms of dysglycemic effects of these drugs. It has been noted that  $\beta$ -blockers can mask symptoms of catecholamine-mediated hypoglycemia. It has been established that among hypoglycemic agents, insulin secretion stimulators (sulfonylureas, meglinides) and insulin have the highest risk of serious hypoglycemia. However, the use of basal and prandial insulin analogues was associated with a lower frequency of hypoglycemia compared to human insulin. It was emphasized that hypoglycemia should be avoided in clinical practice to improve prognosis and prevent arrhythmias. For this, it is necessary to individualize target glycemic values with their mitigation in high-risk patients, to use the safest insulin and non-insulin hypoglycemic agents, and to implement new technologies (pumps, continuous glucose monitoring) more widely. It is extremely important to take into account comorbidity and the effects on hypoglycemia risk of drugs used for the treatment of concomitant diseases.

**Keywords:** diabetes mellitus, cardiac arrhythmia, hypoglycemia, QT interval.

#### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Серик С.А., Строна В.І. Гіпоглікемія і серцеві аритмії при цукровому діабеті // Український терапевтичний журнал. — 2022. — № 3—4. — С. 69—79. <https://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-69>.  
 Serik SA, Strona VI. Hypoglycemia and cardiac arrhythmias in diabetes mellitus [in Ukrainian]. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2022;3—4:69-79. <http://doi.org/10.30978/UTJ2022-3-69>.



# Умови публікації в «Українському терапевтичному журналі»

Статті публікуються українською або англійською мовою.

Авторський оригінал має містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);
- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;
- список цитованої літератури (загальна кількість не повинна перевищувати 20, для оглядів — 50, при цьому 50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути якісним і точним);
- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3 × 4 см;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (у попередньому номері на останній сторінці);
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА!** Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Стаття підписується усі авторами та надсилається у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

В кінці статті подаються дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, конфлікту інтересів немає) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери.

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

У вступі необхідно чітко сформулювати мету роботи, яка відповідає на питання: що досліджується, в яких осіб (хворих), яким методом. У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями. В обговоренні нові й важливі аспекти своєї роботи необхідно порівняти з даними інших дослідників, не повторюючи інформацію зі вступу чи результатів. Висновки статті мають розкривати проблему (давати відповідь), порушену в меті роботи.

**РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

**ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ**, виконані професійно вручну **МАЛЮНКИ** подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

**СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ** складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім латиницею. Порядком оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англійськомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз, вносяться зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову написання статті в дужках (Ukr) або (Rus). Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад (в цьому разі назва береться в квадратні дужки) або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний) в Інтернеті за посиланням <http://translit.kh.ua/?passport>, географічні назви згідно зі стандартом УКІПТ 1996 (спрощений) за посиланням <http://www.translit.kh.ua/?geo>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі наукові статті, що надійшли до редакції, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що встановлює рівень унікальності статті (Unplag: <https://ua.unplag.com/freeplagiarismchecker>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://utj.com.ua> в розділі «Про журнал».

Статті надсилати на адресу: 03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

E-mail: [vitalopol3@gmail.com](mailto:vitalopol3@gmail.com)