



5242973331316134

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**БОГУН АНГЕЛІНА ОЛЕКСІЇВНА**

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64]-085:616.13-004.6]-07

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ЗМІНИ ЛОКАЛЬНОЇ ЖОРСТКОСТІ СУДИННОЇ СТІНКИ У ХВОРИХ НА  
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ПІД  
ВПЛИВОМ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ З ДАПАГЛІФЛОЗИНОМ**

222 Медицина 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ Богун А.О.

Науковий керівник – Сиволап Віталій Вікторович, доктор медичних наук,  
професор

Запоріжжя – 2024



## АНОТАЦІЯ

*Богун А.О.* Зміни локальної жорсткості судинної стінки у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом антигіпертензивної терапії з дапагліфлозином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2024.

До дослідження залучено 85 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, з яких основну групу склали 37 пацієнтів із ГХ II стадії в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу (ЦД), віком від 37 до 77 років (середній вік –  $60,4 \pm 10,7$  років), чоловіків 66,7%. Надалі пацієнтів розподілили на 2 групи - пацієнтів першої групи було рандомізовано до прийому метформіну, а другої групи – до прийому комбінації метформіну із дапагліфлозином. Всі пацієнти отримували співставну антигіпертензивну терапію препаратами першої лінії (перевага надавалась комбінації периндоприлу з індопамідом) та гіполіпідемічну терапію (перевага надавалась аторвастатину/розувастатину). Термін спостереження – 12 тижнів. Група порівняння – хворі на ГХ II стадії без супутнього ЦД (48 осіб віком від 26 до 80 років (середній вік –  $55,9 \pm 11,2$  роки)).

Відповідно до мети та задач вивчено вплив факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), антропометричних даних (зріст, вага, відсоток жирової тканини, обсяг талії), біохімічних (показники вуглеводного та ліпідного профілю, функції нирок) та інструментальних показників (доплерехокардіоскопія (ЕхоКС), пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій (ЗагСА), які вивчались при ультразвуковому обстеженні сонних артерій (СА) із використанням технологій RF- QIMT, RF – QAS, а також їх зміни при двох програмах лікування. Статистична обробка здійснена за допомогою пакету статистичних програм



Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Відмінності вважали вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .

У хворих на ГХ II стадії без супутнього ЦД 2 типу за умов наявної атеросклеротичної бляшки каротидного басейну ЗагСА характеризуються гіршими показниками пружно-еластичних властивостей за рахунок : збільшення діаметру судини на 4,6 %, індексу  $\alpha$  – на 28%, індексу  $\beta$  – на 27,7% та PWV – на 14,7%, а також товщини КІМ на 12,5 %. Наявність каротидної атерому асоціювалась із перевищенням товщини КІМ лівої ЗагСА - понад 698  $\mu\text{m}$  (чутливість 65,2%, специфічність 86,6%,  $p < 0,01$ ), для правої ЗагСА - понад 598  $\mu\text{m}$  (чутливість 73,9%, специфічність 66,6%,  $p < 0,01$ ), а збільшення діаметру ЗагСА справа понад 7,94 мм (чутливість 59,1%, специфічність 81,6%,  $p = 0,005$ ) збільшувало відношення шансів (ВШ) у 2,99 рази ( $p = 0,007$ ).

В цій групі пацієнтів спостерігалась асоціація показників ДДЛШ із зниженням еластичності ЗагСА: у пацієнтів із ДДЛШ I типу у порівнянні із хворими без ДДЛШ спостерігалися гірші значення показників жорсткості: діаметр ЗагСА вище на 6,5% ( $p = 0,032$ ), індекс жорсткості  $\alpha$  - на 28,3 % ( $p = 0,008$ ), індекс жорсткості  $\beta$  - на 28,1 % ( $p = 0,009$ ), PWV - на 9,77 % ( $p = 0,004$ ), DC – нижче на 50 % ( $p = 0,021$ ); крім того спостерігався негативний кореляційний зв'язок середньої сили між  $e'_{\text{med}}$ ,  $e'_{\text{lat}}$ ,  $e'_{\text{tk}}$  та індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV;  $E/e'$ ,  $e'_{\text{lat}}$ ,  $e'_{\text{tk}}$  мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками DC, CC ( $p < 0,05$ ). Діаметр ЗагСА мав позитивний кореляційний зв'язок середньої сили із товщиною МШП ( $r = +0,38$ ), ЗСЛШ ( $r = +0,47$ ), ВТС ( $r = +0,32$ ), іММЛШ ( $r = +0,57$ ), діаметром ЛП ( $r = +0,5$ ) та мав достовірні відмінності при розподіленні пацієнтів за типами ремоделювання ЛШ із найвищими показниками в групах ексцентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання. Встановлено, що ВШ наявності атерому в каротидному басейні зростає в 1,32 рази ( $p = 0,038$ ) у випадку перевищення  $a'$  понад 7 см/с (чутливість 95,7%, специфічність 28%,  $p = 0,038$ ).

У хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу при наявності атерому прилегла стінка ЗагСА характеризуються вищою розтяжністю: показник податливості CC був більший на 26,7% ( $p = 0,010$ ). Із достовірним зростанням ВШ



наявності атероми каротидного басейну асоціювалося збільшення товщини КІМ лівої ЗагСА понад 756  $\mu\text{m}$  (чутливість 45%, специфічність 86,8%,  $p < 0,002$ ), правої - понад 639  $\mu\text{m}$  (чутливість 70 %, специфічність 80%,  $p < 0,001$ ), збільшення коефіцієнту податливості СС понад 0,68  $\text{mm}^2/\text{kPa}$  (чутливість 63,3%, специфічність 85,5%,  $p = 0,009$ ), діаметру лівої ЗагСА понад 8,59  $\text{mm}$  (чутливість 50%, специфічність 100%,  $p < 0,019$ ), діаметру правої ЗагСА понад 8,1  $\text{mm}$  (чутливість 68,4%, специфічність 78,4%,  $p < 0,0001$ ).

Спостерігалась асоціація показників як систолічної, так і діастолічної функції серця із підвищеною жорсткістю ЗагСА у хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу, було встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між: діаметром ЗагСА та товщинами стінок ЛШ (МШП, ЗСЛШ, ВТС), показником діастолічної функції  $E/A$  ср.; іКДО, H2FPEF та індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV; ФВ та показниками розтяжності DC, СС. Негативний кореляційний зв'язок середньої сили між  $e'_{lat}$ ,  $E/A$ , ФВ та індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV;

У хворих на ГХ II стадії у поєднанні із ЦД 2 типу вміст жирової тканини менший за 39,5% асоціювався із наявністю каротидної атероми (чутливість 65%, специфічність 75,3%,  $p < 0,042$ ), а розширення висхідної аорти понад 3,34  $\text{cm}$  (чутливість 70%, специфічність 69%,  $p < 0,006$ ) збільшує ВШ наявності атероми в 11,6 разів ( $p = 0,0107$ ).

Ремоделювання ЗагСА при наявності каротидної атероми у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу у порівнянні із хворими на ізольовану ГХ характеризується збільшенням діаметру ЗагСА (на 11,8%), а також вищим показником коефіцієнту податливості (СС) вільної від атероми стінки на 23,6%, що говорить про збереження розтяжності вільної від бляшки судинної стінки. У хворих на ГХ з каротидним бляшками до 50 % стенозу ризик наявності ЦД зростає майже в 3,64 рази ( $p = 0,054$ ) при збільшенні показника СС понад 0,67 ( $p = 0,035$ ).

У пацієнтів на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу як в групі лікування метформіном, так і в групі метформін+дапагліфлозин під впливом 12 тижневого лікування відбулося співставне зниження балу за шкалою SCORE 2-Diabetes, вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину



ЛПНЩ, середнього добового САТ, навантаження САТ, добового, денного та нічного ПАТ, а також зростання швидкості систолічного руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану (ФК МК) (S lat).

Додавання дапагліфлозину до терапії метформіном супроводжувалось додатковим вірогідним зменшенням через 12 тижнів лікування питомої ваги жирової тканини, кращим контролем АТ: середнього добового ДАТ, навантаження ДАТ, більшим впливом на кардіальне ремоделювання: зменшення розміру ЛП та правого шлуночка, покращення показників діастолічної функції: зростанням швидкостей руху медіального (e' med), латерального (e' lat) кільця ФК МК та трикуспідального (e' тк) клапану в період раннього діастолічного наповнення шлуночків, зниженням відношення E/e' сер.; покращенням показників систолічної функції: швидкостей систолічного руху медіального ФК МК (S med) та трикуспідального (S тк) клапанів, без суттєвого підвищення ФВ. Спостерігалось покращенням пружно-еластичних властивостей ЗагСА при додаванні до терапії дапагліфлозину: підвищився коефіцієнт податливості СС на 13,3%, знизився індекс жорсткості  $\alpha$  на 20,5%, індекс жорсткості  $\beta$  на 20,2%, PWV на 12,5% (  $p < 0,05$ ).

**Новизна дослідження** полягає в тому, що вперше встановлена різниця у каротидному ремоделюванні у хворих із присутньою атерою каротидного басейну у хворих на ГХ II стадії в залежності від присутності супутнього ЦД 2 типу, а саме збереження розтяжності вільної від атероми стінки загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ЦД 2 типу, тоді як у хворих без супутнього ЦД 2 типу вона характеризується гіршими показниками пружно-еластичних властивостей. Доповнено наукові дані щодо характеру ремоделювання сонної артерії за умови наявності атероми, а саме зв'язок із збільшенням діаметру судини та товщини КІМ.

Вперше доведено взаємозв'язок між показником діастолічної функції ЛШ а' та присутністю атероми каротидного басейну у досліджуваній когорті пацієнтів.

Розширено уявлення про зв'язок пружно-еластичних параметрів загальної сонної артерії із показниками діастолічної функції серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету, та на показники як діастолічної,



так і систолічної функції у пацієтів із супутнім ЦД 2 типу, а також асоціацію товщин стінок ЛШ із діаметром загальних сонних артерій.

Доповнено наукові дані щодо впливу лікування дапагліфлозином, доданого до метформіну, антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій, показники добового артеріального тиску, кардіальне ремоделювання, включаючи вплив на систолічну та діастолічну функцію ЛШ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновано визначати пружно-еластичні властивості ЗагСА для виявлення ознак їх ураження внаслідок дії підвищеного тиску, гіперглікемії, дисліпідемії в якості скринінгу раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки. Використання напівавтоматичного програмного забезпечення за допомогою аналізу радіочастотного сигналу дозволяє проводити більш точні та менш оператор-залежні вимірювання.

Пороговими значеннями КІМ, які асоціюються із достовірним зростанням ВШ наявності атероми, слід вважати для групи хворих із ізольованою ГХ на рівні 598  $\mu\text{m}$  та 698  $\mu\text{m}$  (відповідно для правої та лівої ЗагСА); для хворих із коморбідною патологією збільшення товщини КІМ правої ЗагСА - понад 639  $\mu\text{m}$ , лівої - понад 756  $\mu\text{m}$ . Це є значно меншою межею, ніж представлені в рекомендаціях значення.

Окрім визначення товщини КІМ рекомендовано розраховувати діаметр ЗагСА як фактор, який асоціюється із збільшенням ВШ наявності каротидного атеросклерозу (бляшок) у хворих на ГХ з та без супутнього ЦД – для правої ЗагСА – перевищення діаметру понад 7,94 мм в групі без ЦД та вище 8,1 мм в групі із поєднанням ГХ та ЦД.

Для покращення диференційної діагностики судинного ремоделювання ЗагСА за умов наявної атероми каротидного басейну слід виділяти 2 моделі в залежності від наявного ЦД у хворих на ГХ II стадії. У хворих на ГХ без супутнього ЦД 2 типу за умов наявної атеросклеротичної бляшки прилегла стінка ЗагСА характеризуються гіршими показниками пружно-еластичних властивостей. Тоді як у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу при наявності атероми прилегла стінка ЗагСА характеризуються вищою розтяжністю.



У хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом (бляшками до 50 % просвіту судини) при виявленні високої розтяжності у вільній від атероми стінці ЗагСА слід проводити обов'язкове дообстеження глікемічного профілю для виключення наявного ЦД 2 типу, адже при збільшенні показника СС понад 0,67 мм<sup>2</sup>/кПа ( $p=0,035$ ) ризик наявності ЦД зростає в 3,64 рази ( $p=0,054$ ).

Для отримання найбільш позитивних результатів лікування хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу доцільно додавати в схему антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії до метформіну (в середньодобовій дозі 1000 мг/добу) дапагліфлозин (10 мг/добу) для покращення контролю АТ, пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, зворотнього кардіального ремоделювання.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність відділень кардіологічних та терапевтичних стаціонарів, лікарів поліклінічних відділень: ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр» м. Чернівці, комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 9» ЗМР м. Запоріжжя, комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя, комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради» м. Івано-Франківськ. Наукові здобутки впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 8 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 7 статей у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science, Scopus; 6 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 4 з яких в матеріалах іноземних конгресів.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, артеріальна жорсткість, дапагліфлозин, інгібітори НЗКТГ 2, артеріальна гіпертензія, систолічна функція.



## SUMMARY

*Bohun A.O.* Changes in the local stiffness of the vascular wall in hypertensive patients with type 2 diabetes under the influence of antihypertensive therapy with dapagliflozin.

Thesis for the scientific degree of a Doctor of Philosophy: Specialty 222 — «Medicine». – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, 2024.

The study enrolled 85 patients with stage II hypertension (HTN), of which the main group consisted of 37 patients with stage II (HTN) with accompanying diabetes mellitus (DM) type 2, aged from 37 to 77 years (average age -  $60.4 \pm 10.7$  years), men 66.7%. Further, the patients were divided into 2 groups - patients of the first group were randomized to receive metformin, and the second group - to receive a combination of metformin and dapagliflozin. All patients received comparable antihypertensive therapy with first-line drugs (perindopril and indopamide combination was preferred) and lipid-lowering therapy (atorvastatin/rosuvastatin was preferred). The observation period was 12 weeks. The comparison group consisted of patients with stage II (HTN) without accompanying DM type 2 (48 people aged 26 to 80 years (average age –  $55.9 \pm 11.2$  years)).

For the purpose of this work, the influence of risk factors for cardiovascular diseases (CVD), anthropometric data (height, weight, percentage of fat tissue, waist volume), biochemical data (carbohydrate and lipid profile indicators, kidney function) and instrumental data (echocardiography, elastic properties of common carotid arteries (CCA), which were studied during ultrasound examination of carotid arteries (CA) using RF-QIMT, RF-QAS technologies), as well as their changes during two treatment programs. Statistical processing performed using the statistical software package Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., USA; license no. JPZ804I382130ARCN10-J) and MedCalc.10.2.0.0 Differences were considered significant at values  $p < 0.05$ .

In patients with stage II HTN without concomitant type 2 diabetes, in the presence of an atherosclerotic plaque in the carotid basin, CCA is characterized by worse elastic





properties due to: an increase in the diameter of the vessel by 4.6%, the  $\alpha$  index by 28%, the  $\beta$  index by 27.7% and PWV – by 14.7%, as well as the IMT by 12.5%. The presence of an atherosclerotic plaque in the carotid basin was associated with an increase in the IMT of the left CCA - more than 698  $\mu\text{m}$  (sensitivity 65.2%, specificity 86.6%,  $p < 0.01$ ), for the right CCA - more than 598  $\mu\text{m}$  (sensitivity 73.9% , specificity 66.6%,  $p < 0.01$ ), and an increase in the diameter of the right CCA above 7.94 mm (sensitivity 59.1%, specificity 81.6%,  $p = 0.005$ ) increased the odds ratio (OR) by 2, 99 times ( $p = 0.007$ ).

In this group of patients, there was an association of left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) indicators with a decrease in the elasticity of the carotid arteries: in patients with LVDD type I, compared to patients without LVDD, worse values of stiffness indicators were observed: the diameter of the CCA is higher by 6.5% ( $p = 0.032$ ), the stiffness index  $\alpha$  - by 28.3% ( $p = 0.008$ ), stiffness index  $\beta$  - by 28.1% ( $p = 0.009$ ), PWV - by 9.77% ( $p = 0.004$ ), DC - lower by 50% ( $p = 0.021$ ); in addition, a negative correlation of average strength was observed between  $e'_{\text{med}}$ ,  $e'_{\text{lat}}$ ,  $e'_{\text{tk}}$  and stiffness indices  $\alpha$ ,  $\beta$  and PWV;  $E/e'$ ,  $e'_{\text{lat}}$ ,  $e'_{\text{tk}}$  had a positive correlation of average strength with DC, CC indicators ( $p < 0.05$ ). The diameter of the CA had a positive correlation of average strength with the thickness of the IVS ( $r = +0.38$ ), LVFW ( $r = +0.47$ ), RWT ( $r = +0.32$ ), and LVMI ( $r = +0.57$ ), diameter of the LA ( $r = +0.5$ ) and had significant differences in the distribution of patients according to the types of LV remodeling with the highest indicators in the groups of eccentric hypertrophy and concentric remodeling. It was found that the probability of presence of atheroma in the carotid basin increases by 1.32 times ( $p = 0.038$ ) in the case of an excess of  $a'$  more than 7 cm/c (sensitivity 95.7%, specificity 28%,  $p = 0.038$ ).

In patients with stage II HTN with concomitant type 2 diabetes, in the presence of atheroma, the wall of the CCA is characterized by higher distensibility: the CC compliance index was 26.7% higher ( $p = 0.010$ ). An increase in the IMT of the left CCA over 756  $\mu\text{m}$  (sensitivity 45%, specificity 86.8%,  $p < 0.002$ ) and the right one over 639  $\mu\text{m}$  (sensitivity 70%, specificity 80%,  $p < 0.001$ ), an increase in the coefficient of compliance (CC) over 0.68  $\text{mm}^2/\text{kPa}$  (sensitivity 63.3%, specificity 85.5%,  $p = 0.009$ ), diameter of the left CCA above 8.59 mm (sensitivity 50%, specificity 100%,  $p < 0.019$ ), the diameter of



the right CCA above 8.1 mm (sensitivity 68.4%, specificity 78.4%,  $p < 0.0001$ ) were associated with a significant increase in the prevalence of carotid artery atheroma.

Both systolic and diastolic heart function indicators had associations with increased stiffness of the left ventricle in patients with stage II HTN with concomitant type 2 diabetes, a positive correlation of medium strength was established between: diameter of the CCA and thickness of the LV walls, an indicator of diastolic function  $E_{\text{e}}'$  mean; Left ventricular end-diastolic volume index (i-EDV), H2FPEF and stiffness indices  $\alpha$ ,  $\beta$  and PWV; EF and elasticity indicators DC, CC. Negative correlation of average strength was present between  $e'_{\text{lat}}$ ,  $E/A$ , PV and stiffness indices  $\alpha$ ,  $\beta$  and PWV;

In patients with stage II HTN in combination with type 2 diabetes, the content of adipose tissue less than 39.5% was associated with the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin (sensitivity 65%, specificity 75.3%,  $p < 0.042$ ), and dilation of the ascending aorta over 3.34 cm (sensitivity 70%, specificity 69%,  $p < 0.006$ ) increases the OR of the presence of atheroma by 11.6 times ( $p = 0.0107$ ).

Remodeling of the CCA in the presence of carotid atheroma in patients with HTN with concomitant type 2 diabetes compared to patients with isolated HTN is characterized by an increase in the diameter of the CCA (by 11.8%), as well as a higher compliance coefficient (CC) of the atheroma-free wall by 23, 6%, which indicates the preservation of the elasticity of the plaque-free CCA wall. In HTN patients with carotid atherosclerosis (plaques up to 50% of the lumen of the vessel), the risk of having diabetes increases by almost 3.64 times ( $p = 0.054$ ) when the CC coefficient increases above 0.67 mm<sup>2</sup>/kPa ( $p = 0.035$ ).

In patients with stage II HTN with concomitant type 2 diabetes both in the metformin treatment group and in the metformin+dapagliflozin group, under the influence of 12 weeks of treatment, there was a comparable decrease in the level of the SCORE 2-Diabetes scale, the content of glucose and glycated hemoglobin, total cholesterol, cholesterol LDL, average daily systolic blood pressure (SBP), daily SBP load, day and night pulse BP, as well as an increase in speed systolic movement of the lateral fibrous ring of the mitral valve ( $S_{\text{lat}}$ ).



After 12 weeks of treatment the supplemental of dapagliflozin to metformin therapy was accompanied by an additional probable reduction in the adipose tissue level, the average daily diastolic blood pressure (DBP), the burden of DBP, the size of the left atrium and right ventricle, an increase in the movement speeds of the medial (e' med), lateral (e' lat) ring of the mitral and of the tricuspid (e' tk) valve in the period of early diastolic filling of the ventricles, velocities of systolic movement of the medial fibrous ring of the mitral (S med) and tricuspid (S tk) valves, a decrease in the ratio E/e'. An improvement in the elastic properties of the common carotid arteries was observed when dapagliflozin was added to the therapy: the CC compliance coefficient increased by 13.3%, the  $\alpha$  stiffness index decreased by 20.5%, the  $\beta$  stiffness index decreased by 20.2%, and PWV by 12.5% ( $p < 0.05$ ).

**The scientific novelty of the obtained results.** For the first time the difference in carotid remodeling depending on the presence of concomitant type 2 diabetes was established in patients with atheroma of the carotid basin in patients with stage II HTN. Preservation of the distensibility of the atheroma-free wall was observed in the common carotid artery in patients with hypertension with concomitant type 2 diabetes, while in patients without concomitant type 2 diabetes, CCA is characterized by worse indicators of elastic properties.

Scientific data on the nature of carotid artery remodeling in the presence of atheroma, namely the connection with an increase in vessel diameter and IMT have been supplemented.

For the first time, the relationship between the index of LV diastolic function a' and the presence of atheroma of the carotid basin in the studied cohort of patients was proved.

Expanded understanding of the connection between the elastic parameters of the common carotid artery and indicators of diastolic function of the heart in patients with stage II hypertension without accompanying diabetes mellitus, and indicators of both diastolic and systolic function in patients with concomitant diabetes type , as well as the association of the thickness of the LV walls with the diameter of the common carotid arteries.



Scientific data on the effect of treatment with dapagliflozin added to metformin, antihypertensive and hypolipidemic therapy on the elastic properties of the common carotid arteries, indicators of daily blood pressure, cardiac remodeling, including the effect on systolic and diastolic function of the LV have been supplemented.

**The practical significance of the obtained results.** It is proposed to determine the elastic properties of CCA in order to detect signs of their damage due to the effect of increased blood pressure, hyperglycemia, dyslipidemia as a screening for early atherosclerotic damage to the vascular wall. The use of semi-automatic software and radio-frequency signal analysis allows processing more accurate and less operator-dependent measurements.

For the group of patients with isolated GC, 598  $\mu\text{m}$  and 698  $\mu\text{m}$  (respectively for the right and left ZagSA) should be considered as the threshold values of CIM, which are associated with a reliable increase in VS in the presence of atheroma; for patients with comorbid pathology, an increase in the thickness of the CIM of the right ZagSA - more than 639  $\mu\text{m}$ , the left - more than 756  $\mu\text{m}$ . This is a much smaller limit than the recommended values.

In addition to determine the IMT, it is recommended to calculate the diameter CCA as a factor associated with an increase in the prevalence of carotid atherosclerosis (plaques) in patients with HTN with and without concomitant diabetes: for the right CCA diameter above 7.94 mm in the group without diabetes and above 8.1 mm in the group with combination of HTN and DM.

In order to improve the differential diagnosis of vascular remodeling of CCA in the presence of atheroma of the carotid basin, 2 models should be distinguished depending on the presence of DM in patients with stage II HTN. In patients with HTN without concomitant type 2 diabetes, the wall of the CCA is characterized by worse elastic properties if an atherosclerotic plaque is present. Whereas in patients with HTN with concomitant type 2 diabetes, in the presence of atheroma, the wall of the CCA is characterized by higher distensibility.

In patients with HTN with carotid atherosclerosis (plaques up to 50% of the lumen of the vessel), when high distensibility is detected in the wall of the CCA, a mandatory



additional examination of the glycemetic profile should be carried out to rule out existing type 2 diabetes, because with an increase in the CC index above 0.67 mm<sup>2</sup>/kPa (p=0.035), the risk of diabetes increases by 3.64 times (p=0.054).

To obtain the most positive results in the treatment of patients with HTN with concomitant type 2 diabetes, it is advisable to add dapagliflozin (10 mg/day) to metformin (in an average daily dose of 1000 mg/day) in the scheme of antihypertensive, hypolipidemic therapy to improve blood pressure control, elastic properties of the CCA, reverse cardiac remodeling.

The obtained results are implemented in the practical activities of departments of cardiology and therapy, doctors of polyclinic departments: OKNP "Chernivtsi Regional Clinical Cardiology Center" of Chernivtsi, communal non-profit enterprise "City Hospital No. 9" ZMR of Zaporizhzhia, communal non-profit enterprise "City Hospital No. 6" » ZMR Zaporizhzhia, municipal non-profit enterprise "City Clinical Hospital No. 1 of Ivano-Frankivsk City Council" Ivano-Frankivsk. Scientific achievements have been implemented in the scientific and pedagogical process of the department of internal medicine, physical rehabilitation and sports medicine of Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, department of internal diseases 2 of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia.

**Publications.** Based on the materials of the dissertation, 14 scientific works have been published: 8 articles in specialized scientific publications of Ukraine, including 7 articles in journals indexed by the international scientometric databases Web of Science, Scopus; 6 theses in the materials of international and Ukrainian scientific and practical conferences, 4 of which in the materials of foreign congresses.

**Keywords:** *Arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, arterial stiffness, dapagliflozin, inhibitors SGLT2, systolic function.*



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Богун, А. О. (2024). Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні. *Запорізький медичний журнал*, 26(1), 11–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.293501>
2. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2024). Асоціація діастолічної функції лівого шлуночка з параметрами судинної жорсткості та атеросклеротичними бляшками в каротидному басейні у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні медичні технології*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.1.298494> (Здобувачем виконано збір, аналіз та інтерпретацію даних, написання статті, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, участь у зборі даних, виконано редагування та остаточне затвердження статті).
3. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2024). Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні. *Запорізький медичний журнал*, 26(2), 93–100. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.296602> (Здобувачем особисто проведено аналіз сучасних літературних джерел, клінічне обстеження хворих, проаналізовані та узагальнені результати, підготовлено статтю до друку, Сиволап В.В. - розроблені дизайн дослідження, виконано редагування та остаточне затвердження статті).
4. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2024). Вплив каротидної атероми на показники жорсткості сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 17(1), 60–69. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.297229> (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку, Сиволап В.В. - розроблені дизайн дослідження, участь у зборі даних, виконано редагування та остаточне затвердження статті).
5. Богун, А. О. (2024). Вплив дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім



цукровим діабетом 2 типу. *Патологія*, 21(1), 41–50. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299196>

6. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2023). Типи геометрії лівого шлуночка та зміни функціональних показників серця у хворих із фібриляцією передсердь. *Запорізький медичний журнал*, 25(5), 383–390. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.282107> (Здобувачем виконано збір, аналіз та інтерпретацію даних, написання статті, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, виконано редагування та остаточне затвердження статті).

7. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2023). Сучасні можливості оцінювання геометрії лівого шлуночка. *Запорізький медичний журнал*, 25(4), 292–296. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.277403> (Здобувачем виконано аналіз та інтерпретацію даних, збор даних, написання статті, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, обстеження пацієнтів, виконано редагування та остаточне затвердження статті).

8. Сиволап, В.В., Новіков, Є.В., Лисенко В.А., Богун, А.О. (2017). Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Патологія*, (3), 257-262. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118306> (Здобувачем проведено аналіз сучасних літературних джерел, статистично опрацьовані, проаналізовані та узагальнені результати, підготовлено статтю до друку, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, обстеження пацієнтів, виконано остаточне затвердження статті, Новіков Є.В. - виконано набір пацієнтів, редагування статті, Лисенко В.А. - проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

9. Богун А.О. Використання нової системи класифікації для визначення типу ремоделювання лівого шлуночка. 83 *Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2023»*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя 25-26 травня 2023 р.). Запоріжжя, 2023. с.28.

10. Богун А.О. Зміна параметрів локальної жорсткості загальних сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та наявною атероною в



каротидному басейні в залежності від супутнього цукрового діабету 2 типу. *VI Scientific and Practical Conference “Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences”*: зб. матеріалів доп.учасн. наук.-практ. конф. (Cambridge, United Kingdom, March 29, 2024). pp.517-518. DOI 10.36074/logos-29.03.2024.110

11. Богун А.О. Зміни параметрів локальної судинної жорсткості в залежності від наявності атеросклеротичних бляшок сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу. *V international scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods»* : зб. матеріалів доп.учасн. наук.-практ. конф. (Boston, USA, December 26, 2023). pp.378-379. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.107

12. Bohun A. O. Relationship between indicators of left ventricular diastolic function and stiffness parameters of common carotid arteries in patients with stage II hypertension. *XI International Scientific and Practical Conference «Modern science: actual problems»*: матеріали міжнар. наук-практ. конф., March 05-06, 2024 Manchester. UK, pp.41-42. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10805760>

13. Bohun A. O. Is there a dependence of the diameter of the common carotid artery and the thickness of the intima-media complex on the presence of atherosclerotic plaques in the carotid basin in patients with hypertension. *V International Scientific and Practical Conference «Questions. hypotheses. answers: science XXI century»* матеріали міжнар. наук-практ. конф., December 19-20, 2023 Toronto. Canada pp.53-54. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10441603>

14. Богун А.О. Додаткові ехокардіографічні критерії для визначення типів геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини та фармації»* »: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя 18-25 квітня 2018 р.). Запоріжжя, 2023. с.28.





## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	19
Вступ	24
Розділ 1 Сучасні погляди на гіпертонічну хворобу, ускладнену цукровим діабетом (огляд літератури).	34
1.1 Гіпертонічна хвороба, поєднана з цукровим діабетом: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, діагностичні аспекти.	34
1.2 Судинна стінка як орган-мішень при гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті.	38
1.3 Сучасна тактика лікування хворих на гіпертонічну хворобу та діабет.	49
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	54
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	54
2.2 Методи дослідження	57
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	65
Розділ 3 Особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього цукрового діабету 2 типу і їх залежність від наявності атеросклеротичної бляшки сонних артерій.	66
Розділ 4 Особливості кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу і їх залежність від наявності атеросклеротичної бляшки сонних артерій.	84
Розділ 5 Порівняння показників кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявного супутнього цукрового діабету 2 типу.	98
5.1 Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за факторами ризику, антропометричними та лабораторними параметрами.	98
5.2 Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за показниками ДМАТ.	100



5242973331316134

5.3 Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за показниками ЕхоКС, типами ремоделювання ЛШ, типом профілю діастолічного наповнення ЛШ.	102
5.4 Порівняння 2 класифікацій геометрії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з та без супутнього ЦД 2 типу.	105
5.5 Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за показниками пружно-еластичних властивостей ЗагСА.	108
Розділ 6 Зміни показників кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу під впливом лікування із додаванням дапагліфлозину.	117
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	129
Висновки	150
Практичні рекомендації	153
Список використаних джерел	155
Додаток А Акти впровадження	180
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	186
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	189



5242973331316134

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

- a` med - пізньодіастолічна швидкість медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана
- a` lat - пізньодіастолічна швидкість латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана
- a` тк - пізньодіастолічна швидкість фіброзного кільця тристулкового клапану
- Aix - індекс аугментації
- ASE - Американське товариство ехокардіографії.
- ARIC - Дослідження «Atherosclerosis Risk in Communities»
- CAPS - Carotid Atherosclerosis Progression Study
- DAPA-HF - Дослідження «Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure»
- DAPA-CKD - Дослідження «Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease»
- DAPA-LVH - Дослідження «A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes»
- E - швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ
- E/A - відношення фази діастолічного наповнення до систоли передсердь
- EACVI - Європейська асоціація серцево-судинної візуалізації
- E/e`cp - відношення ранньої швидкості мітрального току до e` середнього
- e` med - рання діастолічна швидкість руху медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана
- e` lat - рання діастолічна швидкість латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана



5242973331316134

e' тк	- рання діастолічна швидкість латеральної частини фіброзного кільця тристулкового клапану
ESC	- European Society of Cardiology
GE МК	- градієнт тиску на мітральному клапані
GE ТК	- градієнт тиску на трикуспідальному клапані
GLP-1 аналоги	- аналоги глюкагоноподібного пептиду-1
Index TEI	- Myocardial Performance Index
iSGLT-2	- інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу
IVRT	- час ізволюмічного розслаблення лівого шлуночка
HbA1c	- глікований гемоглобін
PWV	- швидкість поширення пульсової хвилі
RVOT	- діаметр вихідного тракту правого шлуночка
RF	- радіочастотна
S' med	- систолічна швидкість руху медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана
S' lat	- пікова систолічна швидкість латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана
S тк	- пікова систолічна швидкість фіброзного кільця тристулкового клапану
SCORE	- Systematic Coronary Risk Evaluation
SD Sys	- Стандартне відхилення систолічного артеріального тиску
SD Dia	- Стандартне відхилення діастолічного артеріального тиску
TAPSE	- амплітуда руху фіброзного кільця трикуспідального клапану
QIMT	- якісна товщина комплексу інтима-медіа
QAS	- якісна артеріальної жорсткості
VE МК	- швидкість трансмітрального кровотоку



5242973331316134

VE TK	- швидкість транстрикуспідального кровотоку
АГ	- артеріальна гіпертензія
АМР	- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
Ао	- аорта
АТ	- артеріальний тиск
БКК	- блокатори кальцієвих каналів
БРА	- блокатори рецепторів ангіотензину II
ВШ	- відношення шансів
ВТС	- відносна товщина стінки лівого шлуночка
Глюк	- глюкоза крові натще
ГХ	- Гіпертонічна хвороба
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДАТ load	- Навантаження діастолічним артеріальним тиском
ДІ	- Довірчий інтервал
ДМАТ	- добове монітування артеріального тиску
Е/е'	- відношення швидкостей руху Е до е' за даними тканинної доплерографії
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕхоКС	- ехокардіоскопія
ЄТК	- Європейське товариство кардіологів
ЗагСА	- Загальна сонна артерія
ЗХ	- Загальний холестерин
іАПФ	- інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІКДО	- індекс кінцево- діастолічного об'єму
ІММЛШ	- індекс маси міокарда лівого шлуночка



5242973331316134

ІМТ	- Індекс маси тіла
іюЛП	- індекс об'єму лівого передсердя в кінці систоли
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДО	- кінцево- діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР	- кінцево- діастолічний розмір лівого шлуночка
КІМ	- комплекс інтима-медіа
Коефіцієнт СС	- коефіцієнт поперечної піддатливості
Коефіцієнт DC	- коефіцієнт поперечної розтяжності
КСР	- кінцево- систолічний розмір лівого шлуночка
ЛП	- поперечний розмір лівого передсердя в кінці систоли
ЛШ	- лівий шлуночок
ЛПНЦ	- ліпопротеїни низької щільності
ЛПВЦ	- ліпопротеїди високої щільності
ММЛШ	- маса міокарда лівого шлуночка
НПВ	- нижня порожниста вена
ОВ	- одиниці вимірювання
ППТ	- площа поверхні тіла
ПТ	- пульсовий тиск
ПШ	- правий шлуночок
РААС	- ренін- ангіотензин- альдостеронові система
РКД	- рандомізовані клінічні дослідження
ЛП	- розмір лівого передсердя у діастолу
СА	- Сонна артерія
САТ	- систолічний артеріальний тиск
САТ load	- Навантаження систолічним артеріальним тиском



5242973331316134

СистТЛА	- систолічний тиск у легеневій артерії
СС	- серцево-судинний
ССЗ	- серцево- судині захворювання
СРБ	- с-реактивний білок
Ср ДАТ	- середній діастолічний артеріальний тиск
Ср САТ	- середній систолічний артеріальний тиск
ТД	- тканнина доплерографія
ТГ	- тригліцериди
ЗСЛШ	- товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу
МШП	- товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу
ФВ ЛШ	- фракція викиду лівого шлуночка
ФР	- фактори ризику
ХСН	- хронічна серцева недостатність
ХСНзбФВ	- хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка
ХСНзнФВ	- хронічна серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка
ХСНпрФВ	- хронічна серцева недостатність з помірно зниженою (проміжною) фракцією викиду
ХХН	- хронічна хвороба нирок
ЦД	- цукровий діабет
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) – одна з найбільш поширених патологій, рівень захворюваності на яку складає біля 30-45 % в різних популяціях, при цьому поширеність не залежить від рівня прибутку населення та однакова в країнах з низьким, середнім та високим рівня прибутку [1, 2]. Малорухомий спосіб життя, збільшення маси тіла та прогресуюче старіння населення, сприяють зростанню поширеності артеріальної гіпертензії в усьому світі. Особливо важливим є те, що для ГХ характерна висока коморбідність, а серед хворих на цукровий діабет (ЦД) поширеність артеріальної гіпертензії більша майже в 2 рази, на відміну від людей без діабету та складає 40-80 % [3]. Обидві патології є незалежними факторами ризику серцево-судинних подій, які в структурі смертності продовжують займати перше місце в більшості країн світу. В першу чергу це обумовлено їх повільним розвитком та відсутністю симптомів прогресування, а їх співіснування у одного пацієнта збільшує такий ризик та прискорює розвиток хронічної серцевої та ниркової недостатності [4].

Для запобігання серцево-судинним подіям в майбутньому, серед науковців не вгасає цікавість до нових маркерів передчасного враження судин, які будуть в змозі діагностувати серцево-судинні захворювання (ССЗ) на ранніх стадіях [2-4]. Субклінічне запалення, окислювальний стрес, втрата кальцієвого гомеостазу були визнані важливими механізмами, що лежать в основі тривалого природного розвитку серцево-судинних захворювань. Так, ЦД 2 типу і ГХ асоційовані з дисфункцією ендотелію та гладком'язової судинної мускулатури, а також підвищенням жорсткості крупних артерій, яке є маркером СС захворювань і пов'язане з довгостроковим прогнозом [5].

Товщину комплексу інтима-медіа та жорсткість артерій можна визначити на найбільш ранніх фазах природного перебігу серцево-судинних захворювань, зміни яких з часом призводять до утворення атеросклеротичних бляшок. Локалізація останніх в сонних артерій є провідною причиною церебральних інсультів ішемічного генезу, яку потенційно можна запобігти [6]. Атеросклеротичне ураження часто розпочинається з молодого віку та латентно прогресує роками до





утворення атеросклеротичних бляшок [7].

Наявність атеросклеротичної бляшки сонних артерій є потужним предиктором кардіоваскулярних подій, але вони представляють більш пізні стадії захворювання, ніж комплексу інтима-медіа (КІМ) та показники артеріальної жорсткості, збільшення яких в нещодавніх дослідженнях показали себе як неінвазивні біомаркери атеросклеротичних захворювань навіть на стадіях до виникнення симптомів. При цьому дані показники в дослідженнях показують значущий взаємозв'язок з виникненням ішемічного інсульту [8,9].

Однак залишається спірною цінність вимірювання даних показників для розроблення кращих моделей оцінки ризику серцево судинних подій і діючі рекомендації з первинної профілактики ССЗ достатньо обмежені щодо їх значимості в клінічній практиці. Головною проблемою є суттєві відмінності в оцінці відтворюваності та процедурах валідації різних методів вимірювання артеріальної жорсткості, а також відсутність уніфікованого методу золотого стандарту вимірювання жорсткості артерій на локальному або регіональному рівні *in vivo*. Вищенаведені складнощі призводять до того, що іноді порівняння результатів різних дослідників стає неможливим, особливо при використанні різного обладнання [2].

Використання новітніх методів автоматизованого складного аналізу судинної механіки є одним із механізмів стандартизації вимірювання товщини комплексу інтима-медіа та показників артеріальної жорсткості. Нещодавно впроваджена ультразвукова радіочастотна (RF) технологія дозволяє вимірювати товщину артеріальної стінки (ІМТ) та її жорсткість в автоматичному режимі, що зменшує залежність від оператора при вимірюваннях [10].

Але в доступних джерелах мало даних щодо дослідження взаємозв'язку між каротидною ІМТ та локальною жорсткістю, виміряними за допомогою цієї технології, та факторами ризику ССЗ, показниками добового моніторингу АТ, структурно – функціональним станом міокарда у хворих на ГХ та ЦД 2 типу. Тому необхідні додаткові дослідження для вивчення можливості прогнозування серцево-судинного ризику на основі новітніх методів візуалізації та аналізу КІМ та



артеріальної жорсткості.

Остаточо невизначеним питанням у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу залишається вплив антигіпертензивної та цукорзнижуючої терапії на стан судинної стінки, рівень артеріального тиску, попередження ураження органів-мішеней [11, 12]. Крім того при призначенні медикаментозного лікування при ЦД 2 типу метою є не лише контроль вуглеводного обміну, а й покращення структури та функції в мікро- та макроциркуляторному руслі [12].

Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (iSGLT-2) являють собою нещодавно додану групу оральних медикаментів для лікування ЦД 2 типу і показали окрім глюкозознижуючого ефекту зниження серцево-судинної смертності та числа госпіталізацій через хронічну серцеву недостатність (XCH) [13]. У дослідженнях було продемонстровано, що представники групи iSGLT-2 здатні додатково знижувати офісний та амбулаторний артеріальний тиск, знижувати масу вісцерального жиру та вагу тіла [14], сприяти попередженню прогресування хронічної хвороби нирок (XXH) [15]. Крім того, в дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин показав зниження на 26 % випадків, які входили до первинної кінцевої точки (СС смерть, госпіталізація з приводу СН, ургентне звернення за медичною допомогою з приводу СН) в групі пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукрового діабету 2 типу або без нього [16], а в дослідженні DAPA-CKD (2020) [17], в яке було включено пацієнтів з хронічною хворобою нирок з або без ЦД 2 типу, було продемонстровано зниження ризику для комбінованого показника (стійке зниження ШКФ на  $\geq 50\%$ , тсXXH, ниркова чи СС смерть) на 39% на фоні прийому дапагліфлозину. В дослідженні DAPA-LVH (2020) [18] лікування з додаванням дапагліфлозину значно зменшило масу міокарду ЛШ у пацієнтів з ЦД 2 типу та гіпертрофією ЛШ (в середньому  $-2.92\text{g}$ ; 95% ДІ:  $-5.45 - -0.38$ ,  $p = 0.025$ ), яке супроводжувалося зниженням систолічного АТ, маси тіла, відсотком абдомінальної та підшкірної жирової тканини, інсулінорезистентності та кількості СРБ.



Залишається нез'ясованим механізм зниження кардіо-васкулярного ризику при застосуванні iSGLT-2, але передбачається, що покращення судинної функції може бути одним із них, а вивчення стану судинної стінки є перспективним для розуміння патофізіологічних механізмів плейотропних ефектів дапагліфлозину.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової наукової роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (дисметаболічний синдром, порушення мозкового кровообігу)» (№ держреєстрації 0123U100222). В межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне, інструментальне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на гіпертонічну хворобу з та без супутнього цукрового діабету 2 типу.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі цукрового діабету 2 типу на підставі вивчення локальної жорсткості судинної стінки сонних артерій, структури і функції серця та покращення результатів лікування шляхом додавання дапагліфлозину до метформіну, антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії.

**Завдання:**

1) Вивчити вплив факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань, лабораторних показників вуглеводного та ліпідного профілю, параметрів добового моніторування артеріального тиску, структурно-функціональних показників серця на стан судинної стінки у хворих на ГХ з та без ЦД 2 типу.

2) Вивчити структурно-функціональні зміни судинної стінки у хворих на ГХ з супутнім ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ГХ без супутнього ЦД.

3) Оцінити вплив наявної каротидної атероми на стан прилеглої стінки сонної артерії у хворих на ГХ з та без ЦД 2 типу.



4) Вивчити взаємозв'язок параметрів локальної жорсткості судинної стінки із структурно-функціональними змінами серця у хворих на ГХ з та без ЦД 2 типу в залежності від наявної атеросклерозу каротидного басейну.

5) Проаналізувати вплив на локальну жорсткість судинної стінки, структуру та функцію серця, на ефективність антигіпертензивної терапії додавання дапагліфозину до метформіна, антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії.

**Об'єкт дослідження:** Гіпертонічна хвороба на тлі цукрового діабету 2 типу.

**Предмет дослідження:** Фактори ризику розвитку ССЗ, маса тіла, відсоток жиру в організмі, показник ІМТ, глюкоза крові натще, гіперглікемія, інсулін, глікований гемоглобін, індекс НОМА, ліпідограма, локальні параметри жорсткості та тиску у сонних артеріях за даними ультразвукового дослідження (коефіцієнт поперечної піддатливості (CC), коефіцієнт поперечної розтяжності (DC), індекси жорсткості  $\alpha$  та  $\beta$ , локальна швидкість поширення пульсової хвилі (PWV), індекс аугментації (Aix)), товщина комплексу інтима-медіа (QIMT), данні ехокардіографії (морфометричні показники серця, систолічна функція, діастолічна функція), показники добового моніторування АТ, артеріальна гіпертензія, інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози, дапагліфозин.

**Методи дослідження:** загально-клінічне обстеження (опитування, пальпація, перкусія, аускультация); антропометричні (зріст, вага, відсоток жирової тканини, обсяг талії); біохімічні дослідження (показники вуглеводного та ліпідного профілю, функції нирок); інструментальні (доплерехокардіоскопія (ЕхоКС), ультразвукове обстеження сонних артерій із використанням технологій RF- QIMT, RF – QAS для визначення судинної жорсткості); статистичні.

**Використовані засоби:** Апарат ультразвуковий діагностичний Esaote MyLab Eight, зрістомір, монітор ключових параметрів тіла Omron BF 212, тонометр автоматичний AND UA-888, монітор добового артеріального тиску ABMP 50 (Haeco), аналізатор біохімічний AU 680 Beckman Coulter, імуноаналізатор-фотометр Cobas e 411. Статистична обробка проводилася за допомогою пакету статистичних програм Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0.



**Дизайн дослідження:** Моноцентрове, відкрите, проспективне дослідження з елементами рандомізації. У паралельні групи включено хворих на ГХ II стадії (85 осіб). Основна група – хворі на ГХ з ЦД 2 типу (37 осіб віком від 37 до 77 років (середній вік –  $60,4 \pm 10,7$  років)), пацієнтів розподілили на 2 групи - пацієнтів першої групи було рандомізовано до прийому метформіну, а другої групи – до прийому комбінації метформіну із дапагліфлозином. Всі пацієнти отримували співставну антигіпертензивну терапію препаратами першої лінії (перевага надавалась комбінації периндоприлу з індопамидом) та гіполіпідемічну терапію (перевага надавалась аторвастатину/розувастатину). Термін спостереження – 12 тижнів.

Група порівняння – хворі на ГХ II стадії без супутнього ЦД (48 осіб віком від 26 до 80 років (середній вік –  $55,9 \pm 11,2$  роки)).

**Новизна дослідження:** Вперше встановлена різниця у каротидному ремоделюванні у хворих із присутньою атерою каротидного басейну у хворих на ГХ II стадії в залежності від присутності супутнього ЦД 2 типу, а саме збереження розтяжності вільної від атероми стінки загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ЦД 2 типу, тоді як у хворих без супутнього ЦД 2 типу вона характеризується гіршими показниками пружно-еластичних властивостей.

Доповнено наукові дані щодо характеру ремоделювання сонної артерії за умови наявності атероми, а саме зв'язок із збільшенням діаметру судини та товщини КІМ.

Вперше доведено взаємозв'язок між показником діастолічної функції ЛШ а' та присутністю атероми каротидного басейну у досліджуваній когорті пацієнтів.

Розширено уявлення про зв'язок пружно-еластичних параметрів загальної сонної артерії із показниками діастолічної функції серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету, та на показники як діастолічної, так і систолічної функції у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу, а також асоціацію товщин стінок ЛШ із діаметром загальних сонних артерій.



Доповнено наукові дані щодо впливу лікування дапагліфлозином, доданого до метформіну, антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій, показники добового артеріального тиску, кардіальне ремоделювання, включаючи вплив на систолічну та діастолічну функцію ЛШ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Для скринінгу раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки запропоновано визначати пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій для виявлення ознак їх ураження внаслідок дії підвищеного тиску, гіперглікемії, дисліпідемії. Використання напівавтоматичного програмного забезпечення за допомогою аналізу радіочастотного сигналу дозволяє проводити більш точні та менш оператор-залежні вимірювання.

Товщина комплексу інтима-медіа достовірно вище в каротидних артеріях з атеромами та стенозами <50% у хворих на гіпертонічну хворобу з та без цукрового діабету 2 типу. Для групи хворих із ізольованою ГХ порогові значення товщини КІМ на рівні відповідно 598  $\mu\text{m}$  та 698  $\mu\text{m}$  (відповідно для правої та лівої загальної сонної артерії); для хворих із коморбідною патологією збільшення товщини КІМ правої ЗагСА - понад 639  $\mu\text{m}$ , лівої - понад 756  $\mu\text{m}$ , асоціюється із достовірним зростанням відношення шансів наявності атероми. Це є значно меншою межею, ніж представлені в рекомендаціях значення.

Окрім визначення товщини КІМ рекомендовано розраховувати діаметр загальної сонної артерії як фактор, який асоціюється із збільшенням відношення шансів наявності каротидного атеросклерозу (бляшок) у хворих на ГХ з та без супутнього ЦД – для правої загальної сонної артерії – перевищення діаметру понад 7,94 мм в групі без ЦД та вище 8,1 мм в групі із поєднанням ЦД та ГХ.

Для покращення диференційної діагностики судинного ремоделювання загальної сонної артерії за умов наявної атероми каротидного басейну слід виділяти 2 моделі в залежності від наявного цукрового діабету у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії. У хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього цукрового діабету 2 типу за умов наявної атеросклеротичної бляшки прилегла



стінка загальні сонні артерії характеризуються гіршими показниками пружно-еластичних властивостей. Тоді як у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ЦД 2 типу при наявності атероми прилегла стінка загальної сонної артерії характеризуються вищою розтяжністю.

У хворих на гіпертонічну хворобу з каротидним атеросклерозом (бляшками до 50 % просвіту судини) при виявленні високої розтяжності у вільній від атероми стінці загальної сонної артерії слід проводити обов'язкове дообстеження глікемічного профілю для виключення наявного цукрового діабету 2 типу, адже при збільшенні показника СС понад 0,67 ( $p=0,035$ ) ризик наявності ЦД зростає в 3,64 рази ( $p=0,054$ ).

Для отримання найбільш позитивних результатів лікування хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу доцільно додавати в схему антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії до метформіну (в середньодобовій дозі 1000 мг/добу) дапагліфлозин (10 мг/добу) для покращення контролю АТ, пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, зворотнього кардіального ремоделювання.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність відділень кардіологічних та терапевтичних стаціонарів, лікарів поліклінічних відділень: ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр» м. Чернівці, комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 9» ЗМР м. Запоріжжя, комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя, комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради» м. Івано-Франківськ.

Наукові здобутки впроваджено у науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертація являє собою дослідження автора, що виконано самостійно. Під керівництвом та за сприяння наукового керівника



обрано напрямок, тему і розроблено програму дослідження. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних. Сумісно з керівником розроблено тему, мету та завдання, погоджено дизайн дослідження. Дисертантом самостійно виконано набір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження, включаючи ехокардіоскопію та ультразвукове дослідження сонних артерій. Здобувачем власноруч сформовано, проаналізовано та статистично опрацьовано базу результатів дослідження, проведена їх інтерпретація, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, виконані доповіді про результати дослідження. Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних іноземних конгресах: VI Scientific and Practical Conference “Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences” (Cambridge, United Kingdom, March 29, 2024), V international scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods» (Boston, USA, December 26, 2023), XI International Scientific and Practical Conference «Modern science: actual problems» (March 05-06, 2024 Manchester, UK), V International Scientific and Practical Conference «Questions. hypotheses. answers: science XXI century» (December 19-20, 2023 Toronto, Canada).

Всеукраїнських наукових форумах: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» 18-25 квітня 2018 р. м. Запоріжжя; 83 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2023» on-line 25-26 Травня 2023 Р., М. Запоріжжя.

Апробація дисертаційної роботи проводилась на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 29.05.2024 р.





5242973331316134

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць: 8 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 7 статей у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами Web of Science, Scopus; 6 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 4 з яких в матеріалах іноземних конгресів.

**Структура то обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 189 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 156 джерел (19 кирилицею і 137 латиною) та 8 додатків. Робота ілюстрована 21 рисунками, 6 формулами та 31 таблицею.



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Гіпертонічна хвороба, поєднана з цукровим діабетом: епідеміологія, патогенез, клінічні особливості, діагностичні аспекти

Серцево-судинні захворювання є найбільшою причиною смерті внаслідок неінфекційних захворювань у всьому світі. Дані глобального тягара захворювань (GBD) показують, що серцево-судинні захворювання спричинили 18,5 мільйонів смертей у всьому світі у 2019 році, що відповідає приблизно 44% усіх смертей від неінфекційних захворювань. Зазначається, що серед людей віком 70 років і старше головною причиною смертності є ішемічна хвороба серця або інсульт, для яких основними факторами ризику, яким можна запобігти, є високий кров'яний тиск, високий рівень цукру та холестерину в крові, ожиріння, забруднене повітря, тютюнопаління і дієта [19]. Згідно із даними дослідження STEPS 2019 в Україні, 34,8% населення мають підвищений артеріальний тиск (АТ) або діагноз гіпертонічної хвороби (ГХ). Постійно збільшується відсоток населення з підвищеним АТ, і серед осіб віком 60–69 років досягає 71,1%. [20]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2019 році у світі зафіксована поширеність діабету серед дорослих на рівні 9,3%. Тенденції зростання цього захворювання пов'язуються із старінням населення та нездоровим способом життя. Прогнозується, що до 2045 року цей показник досягне 10,9%, вказуючи на зростання епідемії діабету у світі [21]. Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД) виступають двома ключовими факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Дослідження показали, що особи з коморбідною патологією, ГХ та ЦД 2 типу, мають більший ризик, ніж ті, хто стикається лише з однією хворобою. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності хворих на ЦД 2 типу. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань у даної когорти пацієнтів в 2–4 рази вищий, ніж у осіб без діабету [22]. Проте



залишається предметом наукових дебатів питання, чи пояснюється цей факт простою комбінацією факторів чи їх синергетичною взаємодією. [23].

Основними компонентами, що контролюють артеріальний тиск, є периферичний судинний опір і об'єм циркулюючої рідини. Периферичний судинний опір є результатом судинного опору, на який впливають ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), інші вазоконстриктори та вазодилататори, активність симпатичної нервової системи та ремоделювання судин [24]. На метаболічному рівні співіснування артеріальної гіпертензії та цукрового діабету характеризуються наступними особливостями: надмірна активність РААС у чутливих до інсуліну тканинах призводить до погіршення метаболічних сигнальних відповідей на інсулін. Судинне ремоделювання та ендотеліальна дисфункція більш характерні для артерій з малим опором, які значною мірою сприяють зниженню прекапілярного артеріального тиску і, таким чином, значною мірою відповідають за судинний опір. Дисфункція ендотелію проявляється у підвищеній продукції активних форм кисню та, як наслідок, зниженій біодоступності оксиду азоту [25]. Це призводить до зниження ендотелій-залежної релаксації до ендотеліальних агоністів, таких як ацетилхолін. Крім того, зменшена вазодилатація, викликана ендотеліальною дисфункцією, перешкоджає інсуліну та глюкозі досягати периферичних тканин і послаблює поглинання глюкози, стимульоване інсуліном [26].

Було виявлено, що підвищений АТ підвищує рівень маркерів запалення, пов'язаних із сигнальним шляхом інсуліну та функцією  $\beta$ -клітин, що, ймовірно, бере участь у розвитку діабету [27]. З іншого боку на об'єм циркулюючої рідини в організмі головним чином впливають баланс натрію та скорочувальна сила серця, що, у свою чергу, залежить від його функції та активності симпатичної нервової системи та РААС [28]. Підвищений рівень глюкози призводить до збільшення осмолярності плазми та виходу води з клітин у судинну систему, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої рідини. Крім того, гіперглікемія також призводить до збільшення фільтрації глюкози в клубочках, що зрештою призводить до реабсорбції натрію і до гіперосмолярності [29].



Було відмічено, що особи без ожиріння та без порушень толерантності до глюкози із супутньою гіпертензією, які не лікуються гіпотензивними препаратами, демонструють гіперінсулінемію та резистентність до інсуліну. Це спостереження свідчить про те, що резистентність до інсуліну може відігравати важливу роль у пацієнтів з гіпертонією. Інсулін сприяє накопиченню жиру та розвитку ожиріння, призводить до активації симпатичної нервової системи, збільшення серцевого викиду, частоти серцевих скорочень та підвищення опору периферичних судин [30,31].

Гіперглікемія, гіперінсулінемія, запалення та розвиток окисного стресу, поряд із дисліпідемією, пов'язаною з ЦД 2 типу, сприяють ремоделюванню судин. Це, у свою чергу, викликає підвищення артеріальної жорсткості і збільшення опору периферичних судин, що призводить до втрати ауторегуляції артеріального тиску. У фізіологічних умовах інсулін посилює вивільнення оксиду азоту та сприяє вазодилатації, яка спричинена ацетилхоліном, але за умов резистентності до інсуліну ендотелій-залежна вазодилатація зменшується. Крім того, інсулін стимулює каскад передачі сигналів росту через мітоген-активовану протеїнкіназу та сприяє проліферації клітин, і таким чином гіперінсулінемія може сприяти ремоделюванню судин. Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія також можуть прискорити процес атерогенезу. Ця комбінація змін, що відбуваються при діабеті, може вплинути на основні явища, пов'язані з розвитком гіпертонії [32].

Вплив статі, як одного із факторів ризику ГХ та ЦД 2 типу, має свої особливості і при коморбідній патології. Серед осіб без цукрового діабету поширеність артеріальної гіпертензії є вищою серед чоловіків порівняно з жінками до 64 років, у пацієнтів же старшого віку розрив скорочується і поширеність серед жінок досягає рівня чоловіків [33]. В той же час при комбінації метаболічних факторів ризику ця відмінність повністю нівелюється [34]. Дослідження в закладах первинної медичної допомоги показали, що від 60% до 76% пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням мають гіпертензію, що свідчить про наявність позитивного зв'язку між високим кров'яним тиском та показниками ожиріння [35]. При цьому збільшення вісцеральної жирової тканини та підшкірної жирової тканини живота



особливо пов'язане з метаболічними та судинними ускладненнями, пов'язаними з ожирінням, так як прозапальні адипокіни, включаючи лептин і альдостерон, що вивільняються з вісцерального жиру, можуть сприяти розвитку системної та судинної резистентності до інсуліну та запалення, порушення релаксації та жорсткості судин і розвитку гіпертензії [36].

Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, критеріями діагностики діабетичної кардіоміопатії є порушення серцевої функції, що виникає внаслідок виникнення патологічних змін у структурі, функції та метаболічних процесів в міокарді, що виникають без значних захворювань коронарних артерій або клапанних вад, підвищеного артеріального тиску у пацієнтів з діабетом. Спочатку вона часто протікає без симптомів та виявляється субклінічними аномаліями як структурного, так і функціонального характеру, включаючи гіпертрофію ЛШ та порушення діастолічної функції: знижену еластичність лівого шлуночка, підвищену жорсткість та фіброз міокарда, тоді як порушення систолічної функції виявляється на пізніх етапах захворювання [37]. Важливо зазначити, що характеристика профілю наповнення лівого шлуночка як "порушення релаксації" може розглядатися як норма у пацієнтів похилого віку. Проте, нові дослідження показують, що у пацієнтів без ЦД 2 типу ключові показники діастолічної функції (E/A, e', час уповільнення E-хвилі та IVRT) дійсно пов'язані з віком, а в осіб з цукровим діабетом типу 2 та збереженою фракцією викиду вони пов'язані з показниками глобальної повздовжньої деформації та дисперсією лівого шлуночка, які є більш чутливими та ранніми показниками порушення повздовжньої систолічної функції, ніж фракція викиду [38]. В свою чергу, еволюція діастолічної дисфункції, є фактором ризику розвитку серцевої недостатності та передбачає збільшення смертності незалежно від фракції викиду лівого шлуночка [39]. Варто зазначити, що як гіпертрофія, так і діастолічна дисфункція лівого шлуночка є характерними для ремоделювання серця при гіпертонічній хворобі, проте вони мають відмінності у патофізіології та клінічному перебігу.

Пацієнти з ЦД 2 типу мають до чотирьох разів більше шансів на розвиток атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, ніж пацієнти без діабету [40].



Серед науковців продовжується виявлення інтересу до нових маркерів атеросклерозу, які можуть служити засобом ранньої діагностики серцево-судинних захворювань та сприяти попередженню можливих негативних подій.

Вивчення ступеня жорсткості артерій та товщини комплексу інтими-медіа (КІМ) може бути проведене на ранніх етапах природного прогресу серцево-судинних захворювань, що поступово проходять еволюцію у напрямку формування атеросклеротичних бляшок. Атеросклероз сонних артерій вважається основною причиною церебральних ішемічних інсультів, які потенційно можна уникнути [41]. В останніх дослідженнях виявлено, що збільшення товщини КІМ та підвищення показників артеріальної жорсткості можуть бути неінвазивними біомаркерами атеросклеротичного ураження судин, навіть на етапах захворювання без явних симптомів [42]. Наукові дані демонструють, що існує збільшений ризик виникнення цукрового діабету у пацієнтів із гіпертонією порівняно з тими, у кого артеріальний тиск перебуває в нормі, при цьому підвищена жорсткість артерій виявляється значущим предиктором розвитку цукрового діабету 2 типу [43]. Ряд досліджень вказує на збільшення жорсткості артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що може становити важливий механізм взаємозв'язку між цукровим діабетом та зареєстрованим підвищенням ризику серцево-судинних захворювань. [44].

## **1.2 Судинна стінка як орган-мішень при гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті**

**Основи будови артеріальної стінки.** Стінка артерії має 3 шари та включає внутрішню оболонку (інтима), середню (медіа), та зовнішню (адвентиція). Ендотелій, який є складовою інтими, формує неперервний моношар, який постійно зазнає впливу гемодинамічного стресу, викликаного кровотоком, кров'яним тиском і розтяжністю стінки судини, регулює судинний тонус через продукцію вазодилітаторних (простациклін, оксид азоту, ендотеліальний фактор релаксації) та вазоконстрикторних речовин (ендотелін, тромбоксан А2, тромбоцит-



активує фактор та інше). Основною структурною одиницею медії є концентрично розташовані еластичні волокна, тісно зв'язані з гладкими міоцитами та колагеновими волокнами. Завдяки розтяжності еластичних волокон та їх здатності повертатись у вихідне положення магістральні судини зберігають енергію скорочення серця та передають її на периферію під час діастолі, а колагенові волокна, які є малорозтяжними, надають артерії міцності. Встановлено, що еластин не синтезується в аорті дорослої людини, період його піврозпаду складає 70 років, а синтез колагену відбувається протягом усього життя, що обумовлює підвищення судинної жорсткості з віком. Зовнішня ж оболонка стінки артерії складається із густого шару косих і поздовжніх еластичних та колагенових волокон, які формують каркас. Саме м'язові та еластичні елементи, розташовані в інтимі, є єдиним функціональним цілим та забезпечують функцію «компресійної камери», акумулюючи енергію серцевого викиду. Організація артеріальної стінки знаходиться в постійній перебудові у зв'язку із зміною функціональної активності, зазнаючи впливу різноманітних чинників. Зміна параметрів кровотоку в першу чергу змінює ступінь напруження судинної стінки, що призводить до її структурних перетворень з розвитком комплексу компенсаторно-приспосувальних змін. При артеріо- та аортосклерозі основні зміни зосереджені саме в інтимі [45].

(рисунок 1.1)

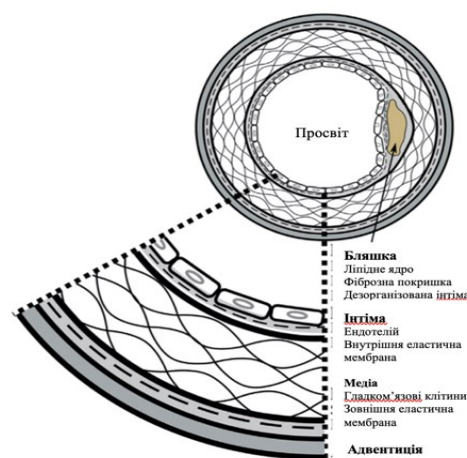


Рисунок 1.1 - Будова артеріальної стінки. Джерело - A systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity [46].



**Історичний аспект вивчення властивостей судинної стінки із допомогою ультразвуку.** Оцінка товщини комплексу інтима медіа загальної сонної артерії розпочалося з 1986 року дослідником Pignoli [47] із її оцінки в В-режимі візуалізації та порівнянням із гістологічними зразками, а в 1982 Кавасакі et al виміряли жорсткість загальної сонної артерії використовуючи ультразвукове дослідження, а саме  $\beta$ -stiffness index, порівнюючи цей показник у здорових осіб та хворих на інсульт [48].

Останнє ж десятиліття ознаменувалося розвитком автоматизованих, менш оператор-залежних методик вимірювання даних показників за допомогою RF технологій.

**Поточне місце вимірювання КІМ в оцінці серцево-судинного ризику.** Вимірювання комплексу інтима-медіа (КІМ) в загальній сонній артерії є безпечною, неінвазивною та відносно недорогою ультразвуковою методикою яка використовується протягом десятиліть для оцінки субклінічного каротидного атеросклерозу [49]. В поточних гайдлайнах European Society of Cardiology (ESC) патологічна товщина КІМ із значенням вище 0,9 мм залишається актуальним фактором ризику ССЗ [50].

За результатами Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) була поставлена під сумнів додаткова прогностична цінність каротидної товщини КІМ у загальній популяції. Так, товщина КІМ, виміряна за допомогою ультразвуку в В-режимі може прогнозувати серцево-судинні події у майбутньому, проте при застосуванні в популяції моделі, яка включала цей параметр із тією, яка включала класичні фактори ризику, не було винайдено значущих переваг від додавання товщини КІМ [51]. Це може бути пов'язано з тим, принаймні частково, що вимірювання в В-режимі мануальне може виявитися менш точним внаслідок суб'єктивної оцінки оператора. У здорових осіб середня товщина комплексу інтими-медіа коливається від 400 до 750  $\mu\text{m}$ , а швидкість прогресування цього показника становить за рік від 6 до 10  $\mu\text{m}$ . [49, 52, 53]. Це пояснює необхідність у високій точності для вимірювання товщини комплексу інтима-медіа, а особливо його змін із роками.





Для стандартизації вимірювання товщини комплексу інтима-медіа та параметрів артеріальної жорсткості актуальним є використання новітніх автоматизованих методів аналізу механіки руху судинної стінки.

Так, в 2015 році кампанія Esaote презентувала використання технології на основі радіочастотного (RF) сигналу для ультразвукового дослідження судин та включає вимірювання якісної товщини комплексу інтима-медіа (QIMT) і вимірювання якісної артеріальної жорсткості (QAS).

Радіочастотний сигнал – це відбитий УЗ-сигнал, який сприймається датчиком і перетворюється в електричний сигнал із збереженням усіх характеристик акустичної хвилі щодо амплітуди та фази. Формування двовимірного відеозображення проходить шляхом послідовного аналізу радіочастотного сигналу і включає перетворення у формат сірого із значним зменшенням динамічного діапазону, субдискретизацією відповідно до висоти відеозображення та втрату інформації щодо фази. З цих причин система на основі відео ніколи не зможе мати такої точності, як система на основі RF сигналу.

У межах досліджуваної ділянки довжиною 1 см, в якій вимірюється КІМ на дальній стінці, просторова роздільна здатність і точність системи на базі RF значно кращі за рахунок того, що кількість радіочастотних зразків вища (понад 400), ніж пікселів у відповідному відеозображенні (близько 50). Наявна вертикальна зелена лінія, розташована за 1 см до зони вимірювання дозволяє стандартизувати вимірювання за 1 см до біфуркації загальної сонної артерії, як викладено в Мангеймському консенсусі [54]. Крім того, QIMT надає оператору зворотній зв'язок щодо якості вимірювання в режимі реального часу, оскільки таблиця в лівій частині екрана відображає значення товщини КІМ і діаметра за останні 6 серцевих циклів разом із середнім значенням і SD. Високоякісне вимірювання QIMT досягається з низьким SD (менше 10-15 мкм) і повністю відображеним зеленим контуром на дальній стінці сонної артерії.

Інтерпретація значень товщини КІМ та їх значення для оцінки серцево-судинного ризику ускладнюється відсутністю референтних значень. Опрацювання даних, отриманих за допомогою системи Esaote RF у 24 871 чоловіка та жінки в



уському світі, дозволило встановити статеві-вікові проценти товщини КІМ загальної сонної артерії у субпопуляції 4 234 здорових осіб, разом з Z-оцінки, що дозволяє зробити стандартизоване порівняння між досліджуваною особою та прогнозованими («нормальними») значеннями, які отримані від осіб того самого віку та статі. [52, 49] Ці дані повинні полегшити інтерпретацію даних товщини КІМ в окремих суб'єктів.

**Вимірювання артеріальної жорсткості.** Патологічні прояви атеросклерозу можна класифікувати на зміни морфології та функції в судинах. Морфологічно атеросклероз характеризується потовщенням стінки артерії із наступним утворенням бляшок, тоді як функціонально склероз визначається підвищенням жорсткості або зменшенням еластичності артерії [55]. Прогресування атерозу та виникнення стенозу артерій призводить до ішемії в різних органах, спричиняючи інфаркт міокарда, інсульт та захворювання периферичних артерій, що суттєво впливає на тривалість життя та якість. Отже, численні наукові та клінічні дослідження акцентують увагу на атерозі. Функціональні зміни в артерії, обумовлені склеротичними змінами, скоріше пов'язані з гемодинамікою, локальною та/або системною, і їх зв'язок з серцево-судинними подіями є більш складним для вивчення, рідше стає клінічною та дослідницькою проблемою. [56].

Між тим, виникнення порушень функціонального характеру в артеріальній стінці є більш ранньою стадією атеросклеротичного процесу [43], а артеріальна жорсткість може розвиватися як процес, незалежний від потовщення КІМ. Дослідження свідчать, що зміни в пружно-еластичних властивостях сонної артерії ще більше сприяють як розвитку, так і розриву бляшки [46]. У артеріях великого калібру вікові зміни характеризується зменшенням синтезу еластину та колагену, накопиченням продуктів прогресуючої глікації, утворенням перехресних зв'язків між молекулами колагену. Ці процеси призводять до дезорганізації та лізису еластичних волокон, їх заміщення колагеном та іншими компонентами матриксу, що викликає втрату еластичності та збільшення жорсткості.

Прогресуюча втрата еластичності артерій представляє собою невід'ємний аспект процесу старіння, який зазвичай відбувається швидше у людей з різними



захворюваннями, такими як гіпертонія, метаболічний синдром, діабет, атеросклероз і хвороби нирок. Цей процес визначається взаємодією генетичних факторів та різних аспектів оточуючого середовища [57]. Наприклад, в артеріях осіб з цукровим діабетом спостерігається порушення структури колагену та утворення перехресного з'єднання його молекул через відкладання продуктів глікації [58]. Крім того, інсулінорезистентність сприяє ендотеліальній дисфункції шляхом впливу на NO-опосередковану вазодилатацію. Зниження біодоступності NO відіграє ключову роль у цьому процесі, оскільки NO має ряд важливих властивостей, включаючи судинорозширювальні, антитромбоцитарні та протизапальні [25].

Хоча використання параметрів жорсткості артерій в клініці має обмеження через відсутність стандартизованих методів та референтних значень, деякі дослідження вказують на потенційну користь їх використання. За даними метааналізу 2015 року без залежності від методу вимірювання показників жорсткості, було показано у більшості досліджень, що підвищена жорсткість сонної артерії асоційована з присутністю каротидної бляшки, ступенем атеросклерозу та частотою виникнення інсультів [46]. Але існує потреба в подальших спостереженнях, щоб з'ясувати, чи погіршення локальних показників жорсткості передують утворенню атером, особливо клінічно значущих. Крім того, інші процеси в артеріальній стінці, такі як субклінічне запалення, відкладення кальцію (особливо у хворих на нефрологічну патологію) і фрагментація еластину також впливають на параметри розтяжності ще до утворення явної атероми, що буде змінювати класичний перебіг атеросклеротичного процесу.

Залишається недостатньо дослідженим питання щодо впливу каротидного атеросклерозу на швидкість пульсової хвилі (PWV) та індекси, отримані в клінічних умовах за формою пульсової хвилі. В дослідженні ARIC із залученням 10920 осіб було показано, що товщина КІМ сама по собі не призводить до збільшення показників жорсткості сонної артерії, окрім 10% найбільш високих значень. [59]

Описано багато інвазивних та неінвазивних методів вимірювання показників



жорсткості артерій, які засновані на оцінці розтягнення стінок судин внаслідок механічного поштовху хвилі тиску. Ця хвиля генерується потоком крові через фази систоли та діастолі серця. Класичним методом її оцінки є каротидно-стегнова швидкість пульсової хвилі (PWV), що базується на пульсовому тиску та його формі. Каротидно-стегнову PWV вимірюють методом апланаційної тонометрії безпосередньо отримавши одномоментно форму пульсової хвилі на правій ЗагСА та правій стегновій артерії. Розраховується вона як відношення відстані між двома точками вимірювання до часу, необхідного для того, щоб хвиля тиску пройшла цю відстань. Іншим методом розрахунку PWV є ультразвукова доплерографія, яка використовує ту саму техніку апланаційної тонометрії з ультразвуковим перетворювачем замість тонометра. У 2023 році за результатами метааналізу загальні вікові стандартизовані середні значення становили 12,5 м/с (95% довірчий інтервал: 12,1-12,8 м/с) для плечево-гомількостопного PWV і 7,45 м/с (95% ДІ: 7,11-7,79 м/с) для каротидно-стегнової PWV [60]. Ці два методи не є інвазивними, відносно недорогі та не потребують іонізуючого випромінювання. Однак вони демонструють помилки при вимірюванні PWV через неточності у вимірюванні відстані між сонною та стегною артеріями, так як стандартний метод їх вимірювання відсутній. Крім того, каротидно-стегнове вимірювання усереднює PWV для кількох артеріальних сегментів з різними еластичними властивостями, тоді як одноточковий метод визначає PWV в одній області. Це може бути клінічно корисним, оскільки на різні сегменти артеріального дерева по-різному впливають старіння, гіпертонія та лікування. [61,11]. Еластин є основною складовою грудної аорти, тоді як колаген переважає в інших артеріях. Старіння, котре пов'язано із порушенням еластинових волокон і збільшенням вмісту колагену, швидше за все, більше вплине на грудну аорту, PWV якої майже подвоюється між третім і сьомим десятиліттям [62]. В дослідженні Tokuhisa Uejima et al. було отримано дані, що пов'язане з віком збільшення локальної PWV ЗагСА є нижчим і становить 42% у чоловіків і 51% у жінок [53]. Співставні дані були отримані двома групами дослідників, які порівнювали каротидно-стегнову та локальну каротидну PWV [63].



Центральний артеріальний тиск (сВР), індекс аугментації, прямі та зворотні (іноді називаються відбитими) хвилі (Pf та Pb), отримані від радіальних, плечових, стегнових або сонних артерій, були запропоновані як параметри, пов'язані з жорсткістю з різним ступенем доказів їх фізіологічної значущості. Загальні індекси розтягнення включають бета-індекс жорсткості, модуль Юнга та Петерсона (параметри, що збільшуються з жорсткістю), а також деформацію та розтяжність (параметри, що зменшуються з жорсткістю). Поточні рекомендації не рекомендують їх для клінічної практики, але вимагають проведення додаткових досліджень.

За даними клінічних досліджень, жорсткість артерій виступає фактором прогнозування серцево-судинної смертності та захворюваності [64], включаючи хворих із артеріальною гіпертензією, і було показано що антигіпертензивні препарати при тривалому прийомі за умов досягання оптимального контролю АТ можуть зменшувати її [11]. Таким чином, вимірювання жорсткості артерій у пацієнтів з гіпертензією може бути корисним як для оцінки індивідуального серцево-судинного ризику, так і для моніторингу ефективності терапевтичного втручання. Але вік, високий артеріальний тиск (АТ) і ефект антигіпертензивних препаратів на артерії, що вводяться у певній дозі та протягом певного періоду часу, так само можуть чинити різний вплив залежно від ділянки артеріального русла [60,61].

Оцінка локальної жорсткості сонних артерій становить особливий інтерес, оскільки підвищення жорсткості сонних артерій знижує їхню амортизаційну функцію та збільшує тиск і пульсацію потоку в мозковому кровообігу. Вважається, що ці гемодинамічні зміни підвищують ризик інсульту, когнітивних порушень і деменції [65]. У дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) понад 10 000 суб'єктів, які спостерігали протягом 13,8 років, розтяжність сонної артерії мала незалежну прогностичну цінність для випадкового інсульту, але не для ішемічної хвороби серця, після поправки на відомі фактори ризику [59].

Завдяки легкому неінвазивному доступу та близькості до центрального кровообігу біомеханіка сонної артерії останнім часом вивчається ширше. Однак



використання пружно-еластичних параметрів сонної артерії в індивідуальній оцінці ризику та моніторингу лікування обмежене відсутністю контрольних значень відповідно до віку, статі та АТ. [53] Існують великі відмінності в процедурах валідації та оцінці відтворюваності різних методів вимірювання параметрів жорсткості, а також не існує методу золотого стандарту для локального або регіонального вимірювання жорсткості артерій *in vivo*, що ускладнює, а інколи і унеможлиблює порівняння результатів різних дослідників з використанням різного обладнання. В цьому аспекті існує потреба у подальшому вивченні параметрів жорсткості із використанням точних, напівавтоматичних методів вимірювання за технологією радіочастотного визначення (RF) показників.

При проведенні когортного дослідження в Китаї серед осіб старших за 40 років, без перенесеного інфаркту та інсульту, аритмій, атеросклеротичних бляшок із використанням цієї технології. У всій вибірці дослідження середній діаметр становив  $7,93 \pm 0,88$  мм, середній PWV становив  $9,4 \pm 2,4$  м/с, середній індекс жорсткості  $\alpha$  становив  $7,65 \pm 5,13$  і середній індекс жорсткості  $\beta$  становив  $15,53 \pm 10,29$ . У осіб з гіпертензією швидкість поширення пульсової хвилі була достовірно вищою ( $9,9$  м/с проти  $9,2$  м/с,  $p=0,002$ ), так само як у пацієнтів з діабетом ( $10,3$  м/с проти  $9,2$  м/с,  $p=0,003$ ). Збільшення віку на кожні 10 років асоціювалося зі збільшенням діастолічного діаметру на  $0,27$  мм, збільшенням PWV на  $1,2$  м/с, збільшенням індексу жорсткості  $\alpha$  на  $1,34$  і збільшенням індексу жорсткості  $\beta$  на  $2.71$ . Підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) на кожні  $10$  мм рт. ст. було пов'язане зі збільшенням діастолічного діаметру на  $0,15$  мм, PWV — на  $0,35$  м/с, індексу жорсткості  $\alpha$  — на  $0,13$  і індексу жорсткості  $\beta$  — на  $0,15$ . [66]

Окремий інтерес становить форма пульсової хвилі та вихідний з неї індекс аугментації. Форма артеріальної пульсової хвилі складається з прямої хвилі тиску, який створений скороченням шлуночків і відбитою назад хвилею. Хвилі відбиваються від периферії, головним чином у точках розгалуження або місцях невідповідності імпедансу. У еластичних судинах, оскільки PWV низька, відбита хвиля прагне повернутися до кореня аорти під час діастоли. На графіку пульсової хвилі точка відбитої хвилі буде знаходитися на нисхідному коліні, після моменту



закриття аортального клапану, формуючи С-тип пульсової хвилі. Найбільш типова така форма для молодих людей (рис. 1.2). У разі жорстких артерій PWV підвищується, і відбита хвиля повертається до центральних артерій раніше, додаючи до амплітуди прямої хвилі та збільшуючи систолічний тиск. Якщо максимум відбитої хвилі співпадає з серединою систоли та точкою максимального тиску, формується тип В пульсової хвилі (рис. 1.3). Якщо ж жорсткість артерій ще вища, і відбита хвиля приєднується до прямої хвилі в ранню систолу, формуючи «плече» на висхідній частині пульсової хвилі (анакрота), та тим самим підвищуючи систолічний артеріальний тиск, формується тип А пульсової хвилі (рис. 1.4). Таким чином, типи А і В вважаються патологічними та характеризуються зменшенням часового проміжку між прямою та відбитою пульсовими хвилями.

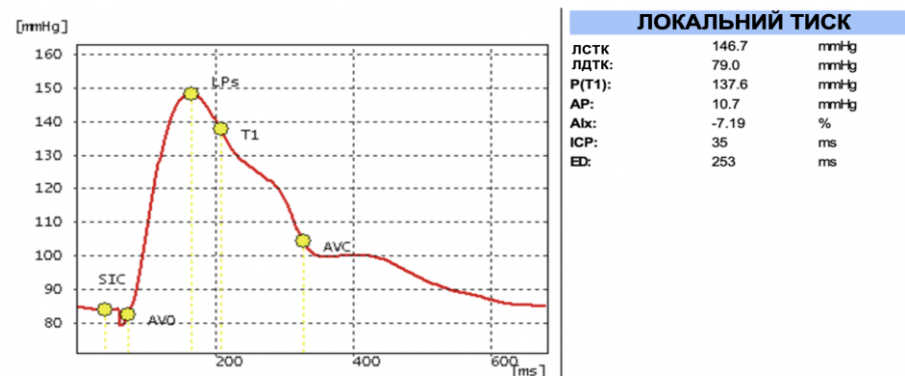


Рисунок 1.2 - Приклад типу С форми пульсової хвилі.

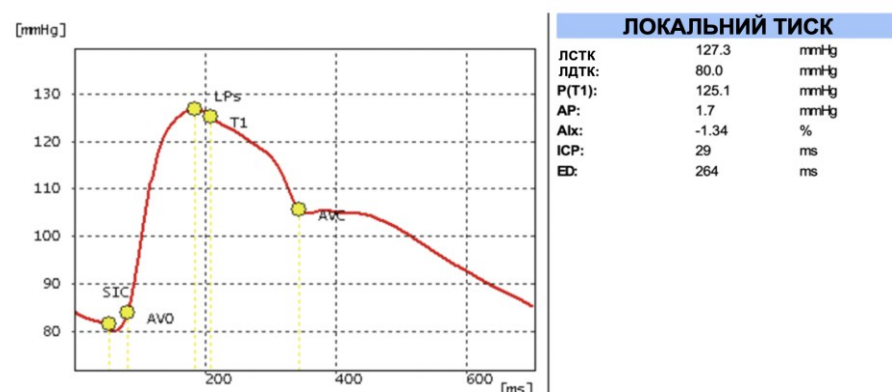


Рисунок 1.3 - Приклад типу В форми пульсової хвилі.

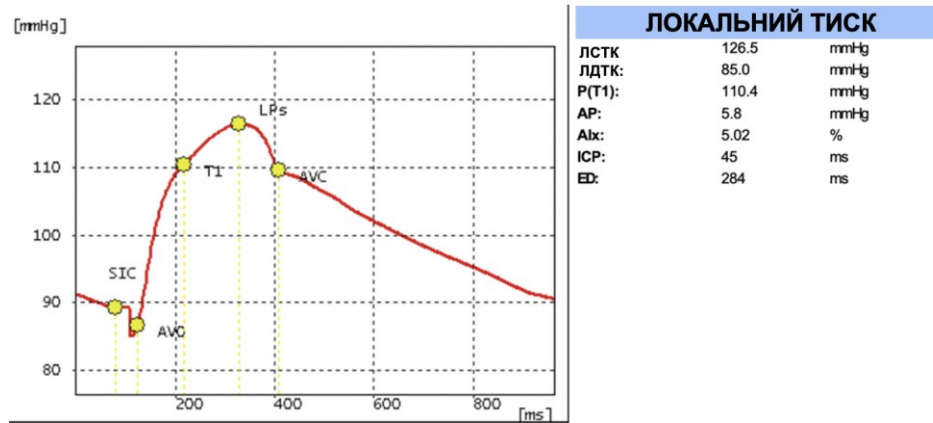


Рисунок 1.4 - Приклад типу А форми пульсової хвилі.

Цей феномен можна кількісно визначити за допомогою індексу аугментації (AIx), який визначається як різниця між другим і першим систолічним піком (P2–P1), вираженим у відсотках від пульсового тиску. У молодих людей, який мають С тип пульсової хвилі, бо відбита хвиля йде після прямої, індекс аугментації буде приймати від’ємні значення. Відповідно, чим жорсткіші судини, і чим більша PWV, тим раніше зустрічається відбита хвиля з пульсовою, і тим більша буде різниця між другим і першим систолічними піками. AIx залежить від діаметра та еластичності малих артерій та артеріол. AIx збільшується при підвищенні середнього АТ, зменшується при збільшенні ЧСС, негативно корелює зі зростом людини, що пояснює вищі значення цього показника у жінок у популяції. [67] У разі високої ригідності та/або підвищеної амплітуди відбитої хвилі величина AIx стає позитивною. Збільшення показників AIx свідчать про зниження розтяжності артеріальної стінки.

Підсумовуючи вищевказані факти, можна зробити висновок, що використання нових технологій для автоматичного вимірювання товщини КІМ та параметрів жорсткості судинної станки має переваги перед іншими методами вимірювання через високу стандартизацію, мінімальну похибку та меншу залежність від оператора. Дослідження параметрів жорсткості в якості біомаркерів судинного ураження представляє особливий інтерес у осіб із низьким та проміжним серцево-судинним ризиком для покращення моделі індивідуальної оцінки ризику та вирішення питання про ініціацію терапії або обмеження рекомендаціями щодо модифікації способу життя. Великі відмінності в процедурах





валідації, оцінці відтворюваності різних методів вимірювання параметрів жорсткості, відсутність методу золотого стандарту для локального або регіонального вимірювання жорсткості артерій потребує подальших досліджень та аналізу даних в різних групах пацієнтів та здорових осіб.

### **1.3 Сучасна тактика лікування хворих на гіпертонічну хворобу та діабет**

Підвищений артеріальний тиск і гіперглікемія часто співіснують і є компонентами метаболічного синдрому. Як гіпертонія, так і діабет 2 типу, якщо їх лікувати неналежним чином, призводять до серйозних ускладнень, збільшуючи смертність пацієнтів і створюючи набагато більші витрати для систем охорони здоров'я. Тому дуже важливо використовувати в схемах лікування ліки, що впливають на ці два розлади, або спрямовані на їх патологічні основи. Стандартна антигіпертензивна терапія в основному спрямована на зниження артеріального тиску, тоді як нові препарати також мають широкий спектр плеїотропних механізмів дії, таких як кардіо- та нефропротекторні властивості або зниження маси тіла. Ці властивості особливо бажані в ситуації, коли діабет 2 типу існує разом з гіпертонією.

До основних класів антигіпертензивних препаратів включають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидоподібні діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) і  $\beta$ -блокатори. Точний вибір гіпотензивних препаратів залежить від різних факторів, таких як супутні захворювання, передбачувана швидкість клубочкової фільтрації, побічні ефекти та етнічна приналежність. [2, 68].

Інгібітори АПФ та БРА стабільно та значно знижують частоту ЦД 2 типу при застосуванні у пацієнтів, які страждають на гіпертензію або застійну серцеву недостатність, ймовірно, через покращення секреції інсуліну та збільшення чутливості до інсуліну. Вони наполегливо рекомендовані як терапія першої лінії у пацієнтів, які страждають на гіпертензію, діабет та ішемічну хворобу серця,



оскільки доведено, що вони зменшують серцево-судинні події у пацієнтів з діабетом [2]. БКК рекомендуються як препарати першої лінії у хворих на цукровий діабет, особливо у людей похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією.

Дослідження «Уникання серцево-судинних подій за допомогою комбінованої терапії у пацієнтів, які живуть із систолічною гіпертензією» (ACCOMPLISH) показало, що терапія іАПФ і дигідропіридиновим БКК перевершує терапію інгібітором АПФ і тіазидним діуретиком у зменшенні несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з діабетом і без нього; однак доза гідрохлоротіазиду, використана в дослідженні, була нижчою, ніж рівень, показаний для ефективного зменшення випадків серцево-судинних захворювань [69].

Таким чином, інгібітори АПФ, БРА, БКК і діуретики тіазидного типу є прийнятними варіантами для пацієнтів із цукровим діабетом у якості початкової гіпотензивної терапії.

Щодо впливу антигіпертензивних препаратів на параметри артеріальної жорсткості, дані метааналізу 2023 року надає докази того, що антигіпертензивні препарати є ефективним способом лікування жорсткості артерій у дорослих з гіпертензією [11]. Пацієнти з гіпертензією, які мають більший рівень артеріальної жорсткості, можуть отримати користь від використання тіазидних діуретиків, інгібіторів АПФ, БРА, комбінації ІАПФ/БКК та комбінації БРА/БКК. Але дані щодо переваги одного класу препаратів над іншими у зниженні різних параметрів артеріальної жорсткості є суперечливими і, ймовірно, залежать від досліджуваної популяції (вік, стать, раса, супутня патологія).

Важливо також враховувати побічні ефекти антигіпертензивних препаратів, особливо ті, що пов'язані з кардіометаболічними наслідками. Лікування діуретиками тіазидного типу, такими як хлорталідон, може призвести до гіперглікемії через їхні властивості, які впливають на інсулінорезистентність [70]. Крім того, більшість β-блокаторів не рекомендуються як лікування першої лінії у пацієнтів з цукровим діабетом через їхні негативні кардіометаболічні ефекти: підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня холестерину ЛПВЩ,



приховування симптомів гіпоглікемії та погіршення чутливості до інсуліну, але це не стосується карведілолу та небівололу, які виявляють додаткові властивості, сприяючи вазодилатації та зменшуючи негативний вплив на метаболізм [71].

Окрім стандартних гіпотензивних препаратів, існує багато нових терапевтичних можливостей, які виявляють додаткові корисні властивості, які можуть бути особливо корисними для пацієнтів із ЦД2.

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (iSGLT-2) та аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (аналоги GLP-1) є новими класами протидіабетичних препаратів. Крім здатності знижувати глікемію, вони мають широкий спектр плеiotропних механізмів дії, таких як кардіо- та нефропротекторні властивості або зниження маси тіла та артеріального тиску. iSGLT-2 діє головним чином шляхом блокування реабсорбції глюкози та натрію в проксимальному відділі ниркових каналців, що призводить до глюкозурії. Підвищення осмотичного діурезу та натрійурезу призводить до зменшення об'єму плазми і, як наслідок, до зниження артеріального тиску [14]. Такі препарати, як канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин або ертугліфлозин, належать до групи iSGLT-2. SGLT-2 впливає на механізми, відповідальні за патогенез артеріальної гіпертензії у хворих на діабет. Вони покращують артеріальну жорсткість і ендотеліальну дисфункцію, зменшують окислювальний стрес і зберігають циркадний АТ. [12].

Дапагліфлозин відноситься до групи селективних інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера глюкози 2 типу (i-SGLT2). Він призначений для лікування цукрового діабету 2 типу. Нещодавно в рекомендаціях до показань також включили серцеву недостатність (зі зниженою фракцією викиду, а потім і із збереженою ФВ) та хронічну хворобу нирок. Таке розширення показань для призначень обумовлене плеiotропними ефектами даної групи препаратів.

Дапагліфлозин сприяє кращому контролю глікемії, пов'язаний зі зниженням ваги та артеріального тиску у широкого кола пацієнтів як в застосуванні в якості монотерапії, так і при додаванні до інших гіпоглікемічних засобів [16]. В аналізі шести рандомізованих контрольованих досліджень за участю 2033 пацієнтів (з



вихідним рівнем HbA1c між 7,46% і 8,35%), дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу протягом 12–24 тижнів був пов'язаний із середнім зниженням HbA1c на  $-0,65\%$  (95% ДІ від  $-0,81$  до  $-0,49$ ) і зниження ваги на  $-1,64$  кг (95% ДІ від  $-1,95$  до  $-1,33$ ) порівняно з плацебо [72]. Дані щодо впливу iSGLT2 на метаболізм ліпідів в літературі є суперечливими. Так, група дослідників надають дані про гіполіпідемічні ефекти iSGLT2 [73]. В літературі наводиться багато доказів того, що дапагліфлозин може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску без збільшення частоти побічної дії у вигляді розвитку ортостатичної гіпотензії [74].

Останні дослідження показали потенційну користь iSGLT-2 при СН. Так, дапагліфлозин знижує ризик госпіталізації через СН і серцево-судинну смерть у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ [75] та із помірно зниженою і збереженою ФВ [76]. Ряд досліджень було проведено для виявлення механізмів даного позитивного впливу, і виявили, що iSGLT2 можуть пригнічувати серцевий фіброз і полегшувати діастолічну дисфункцію [77,78], а при вивченні молекулярних механізмів було встановлено, що дані ефекти у дапагліфлозину досягаються шляхом впливу на сигналізацію регульованої глюкокортикоїдами кінази 1 (SGK1), а також зменшенням кількості макрофагів і запальних білків [79].

Під час дослідження патофізіологічних механізмів на експериментальних моделях на тваринах було виявлено, що судинна дисфункція при цукровому діабеті пов'язана з підвищеним судинним окислювальним стресом, сигналом AGE/RAGE та незначним запаленням. Клінічні наслідки цих висновків походять із складної взаємодії окисно-відновних і запальних механізмів у серцево-судинному патогенезі, що вимагає багатоцільової терапії для покращення прогресування захворювання на всіх рівнях. І інгібування SGLT-2 веде до посилення екскреції глюкози, покращує спричинену глюкозою судинну дисфункцію шляхом зменшення глюкотоксичності, окислювального стресу, слабого запалення та відновлення сигналізації інсуліну, що в кінцевому підсумку покращує ендотеліальну функцію як важливу детермінанту майбутніх серцево-судинних подій. [80,81]. Однак, на клінічному рівні відомостей про вплив iSGLT-2 на жорсткість артерій досить обмежено. Наприклад, у пацієнтів з цукровим діабетом



1 типу емплагліфлозин значно покращував показники жорсткості артерій порівняно з метформіном, при цьому функція ендотелію покращувалася однаково в обох групах лікування [82]. За припущенням авторів, це свідчить про те, що іSGLT-2 можуть мати специфічну здатність зменшувати жорсткість артерій, що може доповнювати їх кардіо- та ангіо- протекторну дію. У іншому нечисленному (залучено 32 пацієнти із цукровим діабетом 2 типу) проспективному обсерваційному дослідженні, хворі отримували дапагліфлозин 10 мг/добу впродовж 1 року, було виявлено значне зниження артеріальної жорсткості незалежно від змін рівня глюкози в крові, урикемії, артеріального тиску або маси тіла [83]. Також, в дослідженні із включенням 140 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням, лікування впродовж 6 місяців дапагліфлозином призвело до статистично значущого зменшення жорсткості артеріальних судин, що було пов'язано зі зменшенням маси тіла, вісцерального жиру, співвідношення талії/стегон та резистентності до інсуліну [84].

### **Резюме**

Таким чином, актуальність питання зниження артеріальної жорсткості та судинного опору обумовлена можливістю зменшити серцево-судинний ризик додатково до ефекту від зниження АТ, і дослідження впливу нових препаратів з групи інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу триває в напрямку вивчення механізмів зниження судинної жорсткості в клінічних умовах. Залишається маловивченим питанням, чи однаковий вплив мають ці препарати на локальну і регіональну артеріальну жорсткість, чи мають вони вплив на формування атеросклеротичних бляшок, який прогностичний вплив даних змін.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження проведено в КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

До відкритого, проспективного, когортного дослідження у паралельних групах включено 37 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії в поєднанні із ЦД 2 типу, віком від 37 до 77 років (середній вік –  $60,4 \pm 10,7$  років), чоловіків 66,7%. Контрольну групу склали 48 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії без ЦД 2 типу, віком від 26 до 80 років (середній вік –  $55,9 \pm 11,2$  роки), чоловіків 45,8 %. За віком та гендерними показниками групи були зіставні та вірогідно не відрізнялися.

Критерієм включення було:

1) Наявність ознак II ступеню ГХ, визначена за ознакою наявності ураження органів-мішеней, опосередковане гіпертензією (у відповідності до клінічних рекомендацій міжнародного товариства гіпертонії (ISH) щодо менеджменту пацієнтів з артеріальною гіпертензією, 2020): наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), та/або наявність атеросклеротичної бляшки із стенозом  $<50\%$ , та/або пульсовий тиск  $>60$  mmHg, та/або швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $<60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

2) Для основної групи: діагноз цукрового діабету 2 типу підтверджувався анамнестичними даними (виписки з амбулаторної карти, історії хвороб, критеріями діагностики були зафіксовані раніше або при включенні в дослідження рівень глікованого гемоглобіну  $>6,5\%$ ).

3) Письмова інформована згода на участь у дослідженні.



**Критерії виключення:** відсутність згоди на участь, вказівки в анамнезі на перенесений інсульт, інфаркт, онкологічні захворювання; ішемічну хворобу серця; ЕКГ ознаки перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), атеросклероз коронарних судин за даним КАГ або МСКТ; некомпенсований плин ЦД 2 типу за критеріями ВОЗ, пацієнти з раніше діагностованими макросудинними ускладненнями ЦД 2 типу, попередній прийом дапагліфлозину до включення в дослідження; тяжке порушення функції щитоподібної залози; первинна сімейна гіперхолестеринемія; симптоматичні артеріальні гіпертензії, тяжка клапанна патологія, фібриляція передсердь, вагітність, зниження систолічної функції серця (ФВ < 40%); тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органною недостатністю, вагітність.

Верифікація діагнозу «гіпертонічна хвороба» проводилась у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018), Міжнародного товариства гіпертензії (2020), Української асоціації кардіологів (2017) з лікування артеріальної гіпертензії [2, 68, 85].

Верифікація діагнозу «Цукровий діабет 2 типу» проводився у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2023), уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної медичної допомоги по веденню пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (2012) [86, 87].

Для вирішення мети та завдань роботи було сформовано наступні групи:

Основна група – 37 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії із супутнім ЦД 2 типу, віком від 37 до 77 років (середній вік –  $60,4 \pm 10,7$  років), чоловіків 66,7%. Надалі пацієнтів розподілили на 2 групи - пацієнтів першої групи було рандомізовано до прийому метформіну, а другої групи – до прийому комбінації метформіну із дапагліфлозином. На повторне обстеження через 12 тижнів мали змогу явитися 12 осіб з першої і 12 осіб з другої групи. Група контролю – 48 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії без ЦД 2 типу, віком від 26 до 80 років (середній вік –  $55,9 \pm 11,2$  роки), чоловіків 45,8 %. Первинний скринінг проходили всі пацієнти, на повторне обстеження через 3 місяці були запрошені лише пацієнти основної групи. Після первинного скринінгу всім пацієнтам основної групи, яких було залучено до дослідження, проведена корекція антигіпертензивної (перевага



надавалась комбінації периндоприлу та індапаміду) та гіполіпідемічної терапії (аторвастатин або розувастатин).

Дослідження відповідає правилам ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997 р.), чинного законодавства України щодо морально- етичних норм біоетики, про що свідчить протокол № 8 від 15.11.2018 Локального етичного комітету ЗДМФУ.

Дизайн роботи наведено на рисунку 2.1

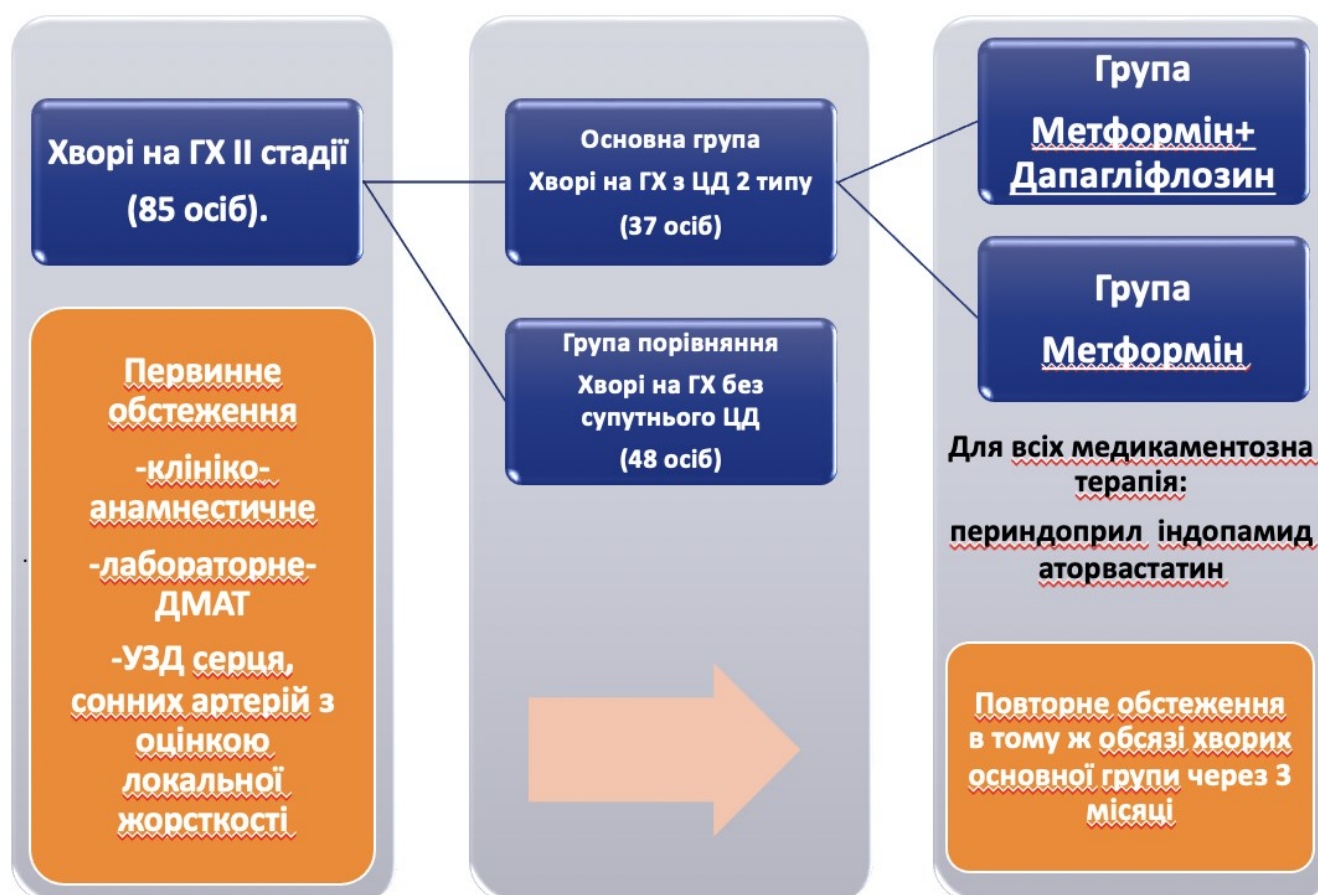


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Наукова робота складалась з трьох напрямків:

- дослідження впливу наявності атеросклеротичних бляшок каротидного басейну на кардіо-васкулярне ремоделювання у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу та без нього;
- вивчення особливостей клінічного перебігу, структури та функції серця та сонних артерій у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу та без нього;





- порівняльного аналізу програм лікування, оцінка їх ефективності щодо впливу дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу.

## 2.2 Методи дослідження

Загальноклінічні обстеження. Для вибору методів дослідження були покладені рекомендації Європейського товариства кардіологів (2018), Міжнародного товариства гіпертензії (2020), Української асоціації кардіологів (2017) з лікування артеріальної гіпертензії [2, 68, 85] та Європейського товариства кардіологів (2023), уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної медичної допомоги по веденню пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (2012) [86, 87].

На початку дослідження для всіх залучених осіб основної та контрольної груп та через 12 тижнів спостереження для осіб основної групи проводились: збір скарг та анамнезу, отримання даних фізикального, лабораторного та інструментального досліджень (добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографія та ультразвукове дослідження сонних артерій) у відповідності до загальноприйнятих протоколів та настанов.

При опитуванні пацієнта визначались наступні наявні фактори ризику серцево-судинних захворювань: паління із розрахунком індексу паління (кількість пачок на день\*кількість років паління), сімейний анамнез серцево-судинних подій (перенесений інсульт або інфаркт у найближчих родичів чоловіків до 55 років, жінок до 65 років), сімейний анамнез гіпертонічної хвороби (підвищення АТ у найближчих родичів > 140/90 мм.рт.ст.), малорухомий спосіб життя, відсутність додаткового фізичного навантаження.

Антропометричні дослідження включали визначення росту із використанням зрістоміру «КЗДПП», точність 0,5см; обсягу талії з використанням сантиметрової стрічки, точність 0,5 см; маси тіла та відсотку жирової тканини із використанням монітору ключових параметрів тіла Omron BF 212, діапазон вимірювань 40-150 кг,



точність 0,05 кг та 0,1% відповідно. Для оцінки ступеню ожиріння розраховувався індекс маси тіла (ІМТ) за формулою вага (кг)/ зріст<sup>2</sup> (см).

Лабораторні дослідження. На базі Товариства з обмеженою відповідальністю «Діасервіс» (директор – Нетяга М.Г.) проводились наступні аналізи на біохімічному аналізаторі AU 680 Beckman Coulter: глюкоза крові натще (Глюк), ммоль/л, загальний холестерин (ЗХ), ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ммоль/л, тригліцериди (ТГ), ммоль/л, креатинін, ммоль/л; на імуноаналізаторі-фотомері Cobas e 411- інсулін, мкМО/мл. Швидкість клубочкової фільтрації розраховувалась за формулою СКД-ЕРІ (ШКФ), мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [<https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>], індекс НОМА-ІР за формулою інсулін натще (мкМОд/мл) \* глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5.

Оцінювались 10-річний ризик серцево-судинної події за шкалою SCORE-2 (до 70 років) та SCORE-2-OP (старше 70 років) - для пацієнтів групи контролю, SCORE 2 -Diabetes - для основної групи (із використанням офіційного додатку ESC).

Добове моніторування тиску здійснювалось за допомогою пристрою ABMP 50 (Наесо), досліджувалися показники: середнього добового систолічного (Ср САТ) та діастолічного АТ (Ср ДАТ), mmHg, відсоток навантаження систолічним (САТ load) та діастолічним АТ (ДАТ load), стандартне відхилення значень систолічного (SD Sys) та діастолічного (SD Dia) АТ, mmHg, пульсовий тиск (ПТ) вдень і вночі, mmHg, та ЧСС вдень та вночі.

Ехокардіографія (ЕхоКГ) та дослідження сонних артерій виконувалась на апараті Esaote MyLab Eight (Італія). Ехокардіографія (ЕхоКГ) була виконана за допомогою датчика з фазованою решіткою 2,4-5 МГц у відповідності до практичних рекомендацій асоціації серцево-судинних хірургів України та українського товариства кардіологів 2020, рекомендацій з кількісної ехокардіографічної оцінки порожнин серця у дорослих Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI/ASE), 2015 [88, 89]. Під час обстеження пацієнт знаходився в положенні



на лівому боці із піднятою під голову рукою, використовували М-; В-; доплер-режими використовуючи парастернальний, апікальний, субкостальний та супрастернальний доступи. Вимірювались показники в трьох послідовних серцевих циклах, до звіту вносились усереднені дані від них. Аналізували показники насосної, скорочувальної, лужитропної, діастолічної функцій серця.

Аналізувались наступні показники: поперечний розмір лівого передсердя в кінці систоли (ЛП), см, індекс об'єму лівого передсердя в кінці систоли (іоЛП), мл/м<sup>2</sup>, товщини міжшлуночкової перегородки (МШП), см, та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), см, кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР), см, в кінці діастоли, кінцево-систолічний розмір ЛШ (КСР), см. Для оцінки структурно-геометричних параметрів міокарда лівого шлуночка та визначення характеру його ремоделювання аналізували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), яка обчислювалась за формулою (ASE):

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ЗСЛШ} + \text{МШП})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6, \quad (2.1),$$
 де КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; ЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; МШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу. Далі для урахування залежності від маси тіла та росту обчислювався індекс ММЛШ (іММЛШ) за формулою:

$$\text{іММЛШ} = \text{ММЛШ}/\text{ППТ}, \quad (2.2),$$
 де іММЛШ (г/м<sup>2</sup>) – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ППТ – площа поверхні тіла, розрахована за номограмою Дюбуа (м<sup>2</sup>).

Гіпертрофію діагностували при значенні іММЛШ більше 115 г/м<sup>2</sup> у чоловіків та 95 г/м<sup>2</sup> у жінок.

Обчислення відносної товщини стінок ЛШ (ВТС) проводилось за формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{ЗСЛШ} + \text{МШП})/\text{КДР}, \quad (2.3),$$
 де: ЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; МШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; КДР – поперечний розмір порожнини ЛШ в діастолу (см).

Для визначення ехографічних показників об'ємних показників серця методом дисків Simpson отримували найбільш чіткі 2- і 4-камерні зображення ЛШ з апікального доступу при дослідженні в В-режимі в двох перпендикулярних



площинах. Розраховувався кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО), мл, кінцево-сistolічний об'єм ЛШ (КСО), мл; ФВ ЛШ розраховувалась за формулою:

$ФВ = (КДО - КСО) / КДО$ , (2.4), де КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл); КСО – кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (мл).

Далі для урахування залежності від маси тіла та росту обчислювався індекс КДО (іКДО) за формулою:

$іКДО = КДО / ППТ$ , (2.5), де КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл); ППТ – площа поверхні тіла, розрахована за номограмою Дюбуа (м<sup>2</sup>).

Оцінка розмірів правого шлуночка оцінювалась за параметрами: діаметр виносного тракту правого шлуночка (RVOT), базальний розмір правого шлуночка (ПШ). Також вимірювався діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ) з оцінкою інспіраторного колапсу. Вивчали показники трансмітрального діастолічного кровотоку із використанням імпульсно-хвильової доплерографії, при цьому контрольний об'єм розташовували паралельно потоку крові під стулками мітрального клапана, вимірювали швидкість раннього (E) і пізнього (A) діастолічного наповнення ЛШ та відношення швидкостей (E/A). Вивчали наступні показники тканинного доплеру: e` med - рання діастолічна швидкість медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапану (ФК МК), e` lat - рання діастолічна швидкість латеральної частини ФК МК, e` тк - рання діастолічна швидкість латеральної частини ФК тристулкового клапану (ТК), a` med - пізньодіастолічна швидкість медіальної частини ФК МК, a` lat - пізньодіастолічна швидкість латеральної частини ФК МК, a` тк - пізньодіастолічна швидкість ФК ТК, S med - пікова систолічна швидкість медіальної частини ФК МК, S lat - пікова систолічна швидкість латеральної частини ФК МК, S тк - пікова систолічна швидкість ФК ТК. В якості опосередкованого показника, що дозволяє оцінювати кінцевий діастолічний тиск в ЛШ використовували E/e` ср - відношення ранньої швидкості мітрального току до e` середнього. Для непрямой оцінки ступеня легеневої гіпертензії при візуалізації транструбулового та транспульмонального потоків крові використовували імпульсно-хвильовий та постійно-хвильовий доплер.



Систоличний тиск в легеневій артерії (СистТЛА, мм.рт.ст.) розраховували за систолічним потоком тристулкової регургітації за формулою:

СистТЛА =  $4(vTR)^2 + TПП$ , (2.6), де  $vTR$  – швидкість тристулкової регургітації; ТПП – тиск у правому передсерді.

ТПП визначали опосередковано, за ступенем колабування та розміром НПВ. При НПВ < 20 мм та колабуванням > 50% значення ТПП приймали за 3 мм.рт.ст; при НПВ < 20 мм та колабуванням < 50% або при НПВ > 20 мм та колабуванням > 50% значення ТПП приймали за 8 мм.рт.ст; при НПВ > 20 мм та колабуванням < 50% ТПП приймали за 15 мм.рт.ст. Критерії наявної легеневої гіпертензії були визначені як показники систолічного тиску в легеневій артерії понад 36 мм рт. ст.

Показник ТЕІ розраховували за часовими інтервалами, отриманими при тканинному доплерівському дослідженні в точках медіального фіброзного кільця мітрального та тристулкового клапана відповідно для ЛШ та ПШ за формулою:  $(ab)/(b)$ , де  $(ab)$  – часовий інтервал між закінченням негативної хвилі  $a'$  до початку негативної хвилі  $e'$ ;  $(b)$  – час систолічної хвилі  $S'$ .

Ознаки ураження серця, спричинене АГ визначалися за алгоритмом консенсусного документу ESC 2017 [90], включали збільшення іММЛШ для чоловіків > 115 г/м<sup>2</sup>, для жінок > 95 г/м<sup>2</sup>, ВТС > 0,42,  $e'_{med}$  < 7 см/с,  $e'_{lat}$  < 10 см/с,  $E/e' > 14$ , іоЛП > 34 мл/м<sup>2</sup>. Надалі тип ДДЛШ визначався за алгоритмом рекомендацій щодо оцінки діастолічної функції ЛШ Американської спільноти ехокардіографії (ASE) та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI) (2016 р) [91]. Для пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ без ознак ураження серця, спричиненого АГ наявність 3 позитивних критерієв дозволяло встановити діастолічну дисфункцію :  $E/e'_{середнє} > 14$ ;  $e'_{med} < 7$  см/с  $e'_{lat} < 10$  см/с;  $vTR > 2,8$  м/с; іоЛП > 34 мл/м<sup>2</sup>. Надалі для цих пацієнтів а також для всіх, в кого були визначені ознаки ураження органів, спричинені гіпертензією (пацієнти з ФВ < 50% виключались з дослідження), використовували наступний алгоритм: при  $E/A \leq 0,8 + E \leq 50$  см/с встановлювався І тип ДДЛШ. Пацієнтів з  $E/A \geq 2$  в досліджуваній популяції не спостерігалось (відповідали б ІІІ типу ДДЛШ); для пацієнтів із  $E/A \leq 0,8 + E > 50$  см/с або  $E/A = 0,8 - 2,0$  визначались 3 параметри, якщо 2 з них були



позитивні -II тип ДДЛШ, якщо  $<2$ , то ДДЛШ I :  $E/e'$  середнє  $>14$ ;  $vTR >2,8$  м/с;  $iOLP > 34$  мл/м<sup>2</sup>. Також окремо визначався тип діастолічного наповнення ЛШ: Нормальний профіль наповнення ЛШ ( $E/A=0,8-2,0$ ,  $E/e'<8$ ), порушення релаксації ЛШ ( $E/A<0,8$ ,  $E/e'<8$ ), псевдонормальний профіль наповнення ЛШ ( $E/A=0,8-2,0$ ,  $E/e'>8$ ) [91]. Крім того було обчислено бал H2FPEF за алгоритмом клініки Mayo [92]. При визначенні типу геометрії лівого шлуночка особи розподілялись на 4 групи згідно з загальноприйнятими правилами [88]: нормальна геометрія (НГ) ЛШ - без підвищення iММЛШ та  $ВТС<0,42$ , концентричне ремоделювання (КР) - без підвищення iММЛШ та  $ВТС>0,42$ , ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) -підвищення iММЛШ та  $ВТС<0,42$ , концентрична гіпертрофія (КГ) - підвищення iММЛШ та  $ВТС>0,42$ . Наступним етапом ми розподілили всіх обстежених хворих за класифікацією геометрії ЛШ по W.Gaasch и M.Zile [93]. При використанні даного підходу недилатований шлуночок характеризується нормальною морфологією (iММЛШ = N, iКДО= N,  $ВТС = 0,32-0,42$ ), концентричним ремоделюванням (iММЛШ = N, iКДО = N,  $ВТС > 0,42$ ) або концентричною гіпертрофією (iММЛШ  $> N$ , iКДО = N,  $ВТС = 0,32-0,42$ ). Дилатований ЛШ з гіпертрофією розподіляється на наступні групи: змішану гіпертрофію (iММЛШ  $> N$ , iКДО  $> N$ ,  $ВТС > 0,42$ ), фізіологічну гіпертрофію (iММЛШ  $> N$ , iКДО  $> N$ ,  $ВТС = 0,32-0,42$ ) та ексцентричну гіпертрофію (iММЛШ  $> N$ , iКДО  $> N$ ,  $ВТС < 0,32$ ). Дилатація ЛШ без гіпертрофії характеризується ексцентричним ремоделюванням (iММЛШ=N, iКДО  $>N$ ,  $ВТС <0,32$ ).

Дослідження сонних артерій виконувалась на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) лінійним датчиком із використанням технологій RF- QIMT, RF – QAS за загально прийнятими правилами у відповідності до консенсусного документа від 2012 року, Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011) [54]. Товщину КІМ та показники жорсткості вимірювали в дистальному відділі загальної сонної артерії (ЗагСА) недалеко від місця біфуркації, відступивши принаймні 5 мм від неї, по дальній стінці в області, вільній від атеросклеротичних бляшок. Бляшкою вважали вогнищеву структуру, що виступає в просвіт артерії щонайменше на 0,5 мм або на 50 % від навколишнього значення КІМ, або із



товщиною  $> 1,5$  мм (значення від межі просвіт- інтима до межі медіа-адвентиція). Напівавтоматичне програмне забезпечення дозволяло робити точні вимірювання КІМ на відрізок стінки довжиною 10 мм, генеруючи усереднене, стандартизоване значення ( $SD < 20$ ) – QІМТ,  $\mu\text{m}$ . (рисунок 2.2)

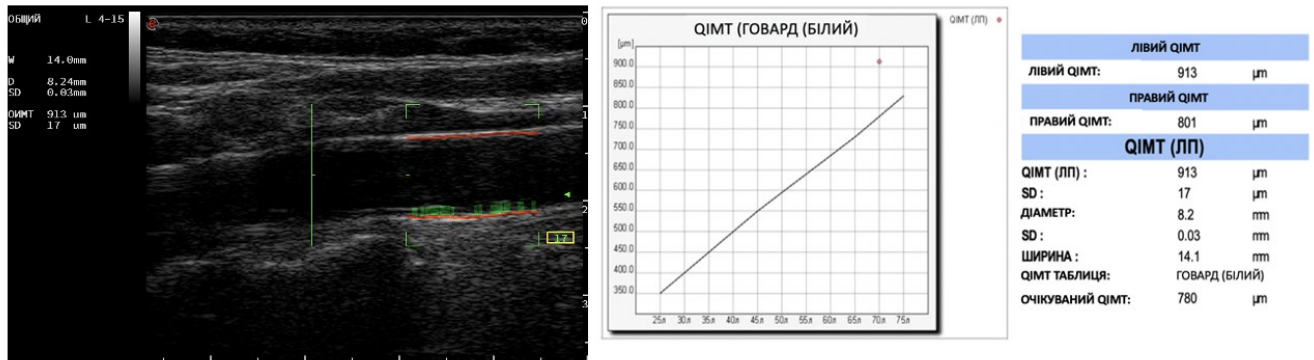


Рисунок 2.2 - Приклад використання технології автоматичного вимірювання товщини КІМ (RF QІМТ) зі зразком звіту.

Параметри жорсткості, розраховуються шляхом поєднання вимірної форми хвилі розтягнення з плечовим артеріальним тиском, який вимірюється окремо автоматизованим тонометром (Тонометр автоматичний AND UA-888). Параметри ригідності розраховуються на основі максимального та мінімального діаметрів артерії за допомогою отримання кривих розтяжності судинної стінки після калібрування за артеріальним тиском. Стандартне відхилення значень розширення ЗагСА в 6 послідовних кардіоциклах не повинно перевищувати 30%, що дозволяє стандартизувати вимірювання та знизити похибку. Надаються наступні параметри: D, мм - діаметр артерії в діастолу; розтяжність ( $\Delta D$ ); коефіцієнт розтяжності (DC),  $1/\text{kPa}$ ; коефіцієнт податливості (CC),  $\text{mm}^2/\text{kPa}$ ; індекс жорсткості  $\alpha$ , безрозмірний; індекс жорсткості  $\beta$ , безрозмірний; локальна швидкість поширення пульсової хвилі (PWV), м/с, - швидкість пульсової хвилі; LocPsys, LocPdia, mmHg - локальний систолічний/діастолічний артеріальний тиск; P(T1), mmHg – тиск в T1 – точці максимального тиску поверненої пульсової хвилі; AP - тиск аугментації, mmHg; індекс аугментації (Aix) [94,95]. Формули розрахунку та визначення представлені в таблиці 2.1. Приклад отриманих показників наводиться на рисунку 3.3.



5242973331316134

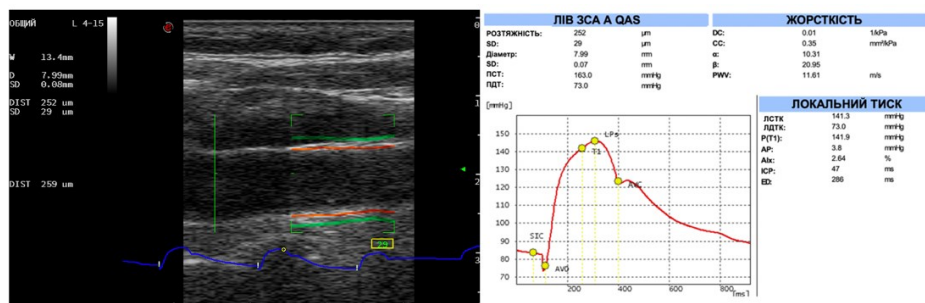


Рисунок 3.3 - Приклад використання технології автоматичного вимірювання параметрів жорсткості (RF QAS) зі зразком звіту.

Таблиця 2.1 - Показники жорсткості загальної сонної артерії

Назва параметру, одиниця виміру	Формула	Визначення
Діаметр в кінці діастолі, мм	-	Абсолютне значення діаметру
Розтяжність, $\mu\text{m}$	$\Delta D = D_s - D_d$	Зміна діаметра в систолу відносно діастолічного діаметра протягом серцевого циклу.
Коефіцієнт розтяжності (DC), 1/кПа	$DC = \frac{2 \times D \times \Delta D + \Delta D^2}{D^2 \times \Delta p}$	Відносна зміна площі внутрішнього просвіту судини у відповідь на зміну тиску
Коефіцієнт податливості (CC), мм <sup>2</sup> /кПа	$CC = \frac{\pi \times (2 \times D \times \Delta D + \Delta D^2)}{4 \times \Delta p}$	Абсолютна зміна площі внутрішнього просвіту судини у відповідь на зміну тиску
Індекс жорсткості $\alpha$ , безрозмірний	$\alpha = \frac{D^2 \times \ln(ps \div pd)}{2 \times D \times \Delta D + \Delta D^2}$	Зміна площі поперечного перерізу судини при проходженні пульсової хвилі
Індекс жорсткості $\beta$ , безрозмірний	$\beta = \frac{D \times \ln(ps \div pd)}{\Delta D}$	Логарифмічно перетворене співвідношення систолічного/діастолічного АТ до відносної зміни діаметра артерії протягом серцевого циклу
Локальна PWV, м/с	$PWV = \sqrt{\frac{D^2 \times \Delta p}{\rho \times (2 \times D \times \Delta D + \Delta D^2)}}$	
Індекс аугментації (Aix), %	$Aix = \frac{AP}{LocPsys - LocPdia} \times 100\%$	Відображує різницю між першим і другим систолічними піками в судині.
<p>Примітка. <math>\Delta A</math> - зміна площі поперечного перерізу судини в систолу, мм<sup>2</sup>, <math>\Delta p</math> – локальний пульсовий тиск, Па, <math>D_s</math> - діаметр артерії в систолу, мм, <math>D, D_d</math> - діаметр артерії в діастолу, мм, <math>\Delta D</math> — зміна діаметру в систолу, DC — коефіцієнт розтяжності, <math>\rho</math> — щільність крові, <math>ps</math> – систолічний тиск в СА, <math>pd</math>- діастолічний тиск в СА, <math>A_s</math> – площа поперечного перерізу судини в систолу, <math>A_d</math>- площа поперечного перерізу судини в діастолу, AP — тиск аугментації, LocPsys, LocPdia - локальний систолічний/діастолічний артеріальний тиск. P(T1): Pressure at T1. Формули [94,95].</p>		





## 2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

За допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0 виконано статистичний аналіз. Кількісні величини наведено як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) для показників із нормальним типом розподілу, медіана (Me) із значеннями 25 та 75 перцентилю (Q25; Q75) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального; якісні показники – як відносну та абсолютну частоту (% (n)). Для визначення методу аналізу було проведено перевірку кількісних показників на нормальність розподілу, використовуючи критерій Шапіро-Уїлка, за яким при значенні  $p < 0,05$  розподіл визначався як ненормальний.

Різницю кількісних показників досліджуваних груп визначали методом непараметричної статистики для даних із розподілом, який відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test, для даних із нормальним розподілом – t-критерій Стьюдента, для аналізу різниці кількісних показників в більше, ніж двох групах використовували критерій Краскела-Волліса. Кореляційний аналіз кількісних показників проводили із використанням параметрів достовірності Спірмена для даних із ненормальним типом розподілу, Пірсона - із нормальним типом розподілу. Кореляційний аналіз кількісних показників проводили із використанням параметрів достовірності Спірмена для даних із розподілом, який відрізнявся від нормального, Пірсона – із нормальним типом розподілу.

Для виявлення оптимальної точки розподілу кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовували ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання асоціації показників в групах, розподілених за певною ознакою, використовували логістичний регресійний аналіз з побудовою уніваріантних та мультіваріантних моделей прогнозу. Дані наведені у вигляді відношення шансів (ВШ) та довірчих інтервалів (ДІ).

Відмінності вважали вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .



### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ КАРДІО-ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ БЕЗ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ І ЇХ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ СОННИХ АРТЕРІЙ

Було обстежено 48 хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього цукрового діабету 2 типу, з них 25 осіб (52% обстежених) не мали стенозуючого атеросклеротичного ураження каротидного басейну (без атером). В таблиці 3.1. наведено розподіл пацієнтів в залежності від наявності або відсутності атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях за основними демографічними, антропометричними, лабораторними характеристиками, показниками добового моніторування АТ, ЕхоКС. Особи з атеромами каротидного басейну виявилися старше (59,3 VS 52,3 років,  $p=0,041$ ), серед факторів ризику - відсутність додаткового фізичного навантаження частіше зустрічалась у осіб без атероми (80% VS 48%,  $p=0,020$ ). Серед лабораторних даних показників ДМАТ достовірних відмінностей винайдено не було. Серед показників ЕхоКС достовірні відмінності було винайдено лише для швидкості руху медіального фіброзного кільця мітрального клапану в період систоли передсердя ( $a'med$ ) ( $9,24\pm 2,24$  VS  $10,91\pm 2,69$ ,  $p=0,050$ ).

Таблиця 3.1 - Загальна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, розподілених за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ без каротидної атероми	Група хворих на ГХ з каротидною атероною	p
1	2	3	4
Кількість	25	23	
Фактори ризику			
Паління	36% (9 осіб)	30% (7 осіб)	0,659
Індекс пачко-років	$20,3\pm 7,0$	$20,1\pm 10,9$	0,978



5242973331316134

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Сімейний анамнез ССЗ	68% (17 осіб)	48% (11 осіб)	0,160
Сімейний анамнез ГХ	88% (22 особи)	70% (16 осіб)	0,123
Малорухомий спосіб життя	36% (9 осіб)	17,4% (4 особи)	0,148
Відсутність додаткового фіз.навантаження	80% (20 осіб)	48% (11 осіб)	<b>0,020</b>
Антропометричні показники			
Вік, роки	52,8±12,4	59,3±8,8	<b>0,041</b>
Зріст, см	170,6±12,2	170,6 ±8,9	0,992
Вага, кг	88,7±17,1	85,1±12,3	0,473
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5±5,4	29,2±3,3	0,481
Обвід талії, см	95,9±12,4	95,4 ±8,6	0,890
Жирова тканина, %	34,5±12,3	30,4±10,2	0,067
Бал SCORE-2	14,4±10,3	15,0±7,2	0,541
Лабораторні показники			
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,1	5,9±1,6	0,332
Інсулін, мкМО/мл	12,7±1,6,0	13,6±6,9	0,81
Індекс НОМА-IR	3,3±1,7	3,6±2,1	0,952
HbA1c, %	5,4 ±0,5	5,7±0,6	0,087
ЗХ, ммоль/л	6,0±1,1	6,2±1,7	0,820
ЛПНЩ, ммоль/л	3,4±1,1	3,9±1,5	0,470
ЛПВЩ, ммоль/л	1,9±0,8	1,5±0,4	0,412
ТГ, ммоль/л	2,2±1,4	1,8±1,6	0,250
Креатинін, ммоль/л	0,096±0,024	0,096±0,017	0,982
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	72,3±21,6	68,4±9,4	0,471
Дані ДМАТ			
Ср САТ, mmHg	132,7±13,1	135,6±15,1	0,709
Ср ДАТ, mmHg	81,3±9,2	80,9±9,5	0,864
Ср САТ день, mmHg	134,3±12,1	137,5±14,8	0,654
Ср ДАТ день, mmHg	83,0±9,4	82,9±9,9	0,965
Ср САТ ніч, mmHg	128,0±18,6	127,1±17,0	0,903
Ср ДАТ ніч, mmHg	75,8±10,6	73,2±8,8	0,395



5242973331316134

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
CAT load, %	46,5±25,9	47,2±29,9	0,965
ДАТ load, %	41,1±26,8	36,2±27,1	0,557
SD Sys, mmHg	14,5±4,5	12,8±3,2	0,276
SD Dia, mmHg	12,2±3,6	11,1±3,2	0,281
ПТ день, mmHg	50,9±8,0	54,7±12,2	0,276
ПТ ніч, mmHg	51,9±12,3	54,1±12,2	0,501
ЧСС день уд/ хв	73,2±8,8	75,7±8,7	0,306
ЧСС ніч уд/ хв	66,1±9,4	65,0±5,9	0,920
Dipper	44% (11 осіб)	47,8% (11 осіб)	0,791
Non-dipper	32% (8 осіб)	39,1% (9 осіб)	0,607
Night-peacker	24% (6 осіб)	8,7% (2 осіб)	0,155
Over-dipper	0	4,3% (1 особа)	0,312
Основні ехокардіографічні показники			
Ао, см	3,22±0,45	3,22±0,29	0,978
ЛП, см	3,89±0,53	3,93±0,42	0,725
іоЛП, мл/м <sup>2</sup>	31,15±7,54	28,96±8,37	0,475
КДР, см	4,91±0,64	4,98±0,58	0,906
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	62,96±16,86	62,66±14,85	0,898
КСР, см	3,18±0,67	3,26±0,40	0,468
ФВ, %	63,64±8,09	63,23±6,60	0,725
МШП, см	1,06±0,21	1,03±0,21	0,488
ЗСЛШ, см	0,95±0,17	0,93±0,16	0,550
ВТС ЛШ	0,41±0,07	0,40±0,07	0,359
іММЛШ г/м <sup>2</sup>	106,52±29,77	105,55±35,71	0,847
Нормальна геометрія	24% (6 осіб)	43,4% (10 осіб)	0,154
Концентричне ремоделювання	16% (4 осіб)	13,1% (3 осіб)	0,776
Концентрична гіпертрофія	32% (8 осіб)	17,3% (4 осіб)	0,239
Ексцентрична гіпертрофія	28% (7 осіб)	26,2% (6 осіб)	0,888
RVOT, см	2,34±0,76	2,66±0,38	0,748



## Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
ПШ, см	3,26±0,66	3,36±0,57	0,837
НПВ, мм	17,11±3,74	15,35±2,69	0,452
Сист ТЛА, mmHg	23,73±5,46	24,26±5,09	0,675
e` med, см/с	7,96±1,90	8,05±2,40	0,940
e` lat, см/с	9,92±3,39	10,18±3,02	0,601
e` тк, см/с	10,28±2,39	11,59±3,14	0,272
a` med, см/с	9,24±2,24	10,91±2,69	<b>0,050</b>
a` lat, см/с	9,84±4,02	10,68±2,12	0,186
a` тк, см/с	12,72±3,94	13,00±4,08	0,749
S`med, см/с	8,64±2,25	8,64±1,92	1,00
S`lat, см/с	9,00±2,83	8,59±2,17	0,749
S`тк, см/с	12,68±2,94	13,36±3,33	0,940
TEI LV	0,46±0,13	0,46±0,17	0,773
TEI RV	0,42±0,10	0,40±0,10	0,594
E/Ea ср.	6,64±1,93	6,19±1,94	0,240
E/Ea лат	6,17±1,94	5,65±1,90	0,410
H2FPEF, бал	3,16±1,25	3,09±1,27	0,892
Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників, % по групі (кількість осіб) – для якісних показників.			

При порівнянні параметрів жорсткості та товщини комплексу інтима-медіа правої та лівої сонних артерій не було виявлено достовірної різниці між досліджуваними показниками (табл. 3.2). Тому надалі бралися гірші параметри від лівої або правої ЗагСА для оцінки параметрів жорсткості.

Було виявлено статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) серед параметрів локальної жорсткості загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу за наступними параметрами: QIMT - вище на артеріях з каротидною атерою на 12,5 % ( $p = 0,001$ ), діаметр – більше на 4,6 % ( $p = 0,008$ ), індекс жорсткості  $\alpha$  – більше на 28% ( $p = 0,042$ ), індекс жорсткості  $\beta$  – більше на 27,7% ( $p = 0,041$ ), та PWV – більше на 14,7% ( $p = 0,031$ ) (табл. 3.3).



5242973331316134

Таблиця 3.2 - Порівняння параметрів QIMT та параметрів жорсткості лівих та правих сонних артерій осіб із гіпертонічною хворобою II стадії

Показник, ОВ	Права ЗагСА	Ліва ЗагСА	p
QIMT, $\mu\text{m}$	628,8 $\pm$ 118,3	620,6 $\pm$ 109,2	0,152
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	300,6 $\pm$ 141,3	300,5 $\pm$ 141,4	0,871
D, мм	7,9 $\pm$ 0,9	7,9 $\pm$ 0,9	0,662
DC, 1/кПа	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,643
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	0,7 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 0,3	0,881
$\alpha$ , безрозмірний	6,8 $\pm$ 4,6	6,6 $\pm$ 4,0	0,772
$\beta$ , безрозмірний	13,89,2	13,3 $\pm$ 8,0	0,751
PWV, м/с	8,9 $\pm$ 2,7	8,8 $\pm$ 2,5	0,610
LocPsys, mmHg	124,0 $\pm$ 18,8	124,2 $\pm$ 18,5	0,741
LocPdia, mmHg	80,8 $\pm$ 11,2	81,6 $\pm$ 10,2	0,742
P(T1), mmHg	117,6 $\pm$ 18,4	117,4 $\pm$ 18,3	0,421
AP, mmHg	3,5 $\pm$ 4,8	2,9 $\pm$ 3,4	0,702
Aix, %	3,2 $\pm$ 7,0	2,8 $\pm$ 6,6	0,861
Примітка. Надані показники середніх значень $\pm$ SD (стандартне відхилення).			

Таблиця 3.3 - Порівняння товщини КІМ та параметрів локальної жорсткості судин у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності атеросклеротичної бляшки

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ без каротидної атероми	Група хворих на ГХ з каротидною атероною	% різниці	p
1	2	3	4	5
Кількість	25	23		
QIMT, $\mu\text{m}$	618,8 $\pm$ 112,7	707,5 $\pm$ 161,1	<b>12,5</b>	<b>0,001</b>
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	303,3 $\pm$ 117,5	275,8 $\pm$ 135,7	10,0	0,192
D, мм	7,8 $\pm$ 1,3	8,2 $\pm$ 0,9	<b>4,6</b>	<b>0,008</b>
DC, 1/кПа	0,02 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	26,2	0,090
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	0,7 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,4	9,0	0,161
$\alpha$ , безрозмірний	5,7 $\pm$ 3,4	8,0 $\pm$ 4,8	<b>28,0</b>	<b>0,042</b>
$\beta$ , безрозмірний	11,6 $\pm$ 6,8	16,1 $\pm$ 9,6	<b>27,7</b>	<b>0,041</b>
PWV, м/с	8,2 $\pm$ 2,0	9,7 $\pm$ 3,0	<b>14,7</b>	<b>0,031</b>



## Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
LocPsys, mmHg	122,4 ±17,1	123,8 ±17,2	1,1	0,817
LocPdia, mmHg	81,4 ±11,8	81,2 ±11,8	0,3	0,781
P(T1) , mmHg	116,7 ±17,8	110,1 ±12,5	6,1	0,140
AP, mmHg	3,3 ±4,6	2,1 ±2,1	58,9	0,596
Aix, %	3,4 ±6,7	2,5 ±4,4	38,1	0,532
Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення).				

Далі в групі ізольованої гіпертонічної хвороби проводився кореляційний аналіз між показниками пружно-еластичних властивостей сонних артерій та іншими досліджуваними параметрами.

Кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) було винайдено для віку та PWV ( $r = 0,46$ ), індексу жорсткості  $\alpha$  ( $r = 0,52$ ), індексу жорсткості  $\beta$  ( $r = 0,54$ ), розтяжності ( $r = 0,37$ ), DC ( $r = 0,42$ ), CC ( $r = 0,39$ ), LocPdia ( $r = -0,4$ ). Не було виявлено достовірного кореляційного зв'язку між віком і діаметром артерії.

Спостерігались наступні кореляційні зв'язки при використанні методу кореляційного аналізу Спірмена між антропометричними даними та показниками жорсткості ( $p < 0,05$ ): бал SCORE-2: та діаметром артерії ( $r = 0,33$ ), QIMT зліва ( $r = 0,49$ ); Aix ( $r = 0,38$ ); зростом: та індексом жорсткості  $\alpha$  ( $r = -0,48$ ), індексом  $\beta$  ( $r = -0,46$ ), PWV ( $r = -0,43$ ), CC ( $r = 0,51$ ), Aix ( $r = -0,34$ ); вагою: та QIMT справа ( $r = -0,3$ ), індексом  $\alpha$  ( $r = -0,31$ ); обсягом талії та діаметром артерії ( $r = 0,3$ ).

Між показниками лабораторними показниками та параметрами жорсткості ( $p < 0,05$ ) не було виявлено значущої кореляції при проведенні кореляційного аналізу між рівнем глюкози, рівнем загального холестерину, ЛПНЩ, ШКФ та параметрами жорсткості, товщиною КІМ.

Виявлені наступні достовірні кореляції ( $p < 0,05$ ): рівень інсуліну та: AP ( $r = -0,76$ ), Aix ( $r = -0,7$ ), розтяжність ( $r = -0,58$ ); індекс НОМА: та AP ( $r = -0,73$ ), Aix ( $r = -0,65$ ), розтяжність ( $r = -0,6$ ); рівень ЛПВЩ та: індекс  $\alpha$  ( $r = 0,51$ ), індекс  $\beta$  ( $r = 0,52$ ), PWV ( $r = 0,41$ ), Aix ( $r = 0,44$ ), розтяжність ( $r = -0,47$ ), CC ( $r = -0,47$ ); рівень креатиніну



та: індекс  $\alpha$  ( $r=-0,48$ ), індекс  $\beta$  ( $r=-0,47$ ), PWV ( $r=-0,41$ ), Aix ( $r=0,44$ ), розтяжність ( $r=-0,42$ ), DC ( $r=0,35$ ), CC ( $r=0,41$ ).

Між параметрами артеріальної жорсткості та QIMT були встановлені наступні достовірні кореляції із ( $p<0,05$ ): розтяжністю ( $r=-0,27$ ), діаметром ( $p=0,34$ ), DC ( $r=0,-0,39$ ), CC ( $r=-0,29$ ), індексом жорсткості  $\alpha$  ( $r=0,42$ ), індексом жорсткості  $\beta$  ( $r=0,42$ ), PWV ( $r=0,42$ ), але він не мав кореляції із показниками тиску (AP, Aix) (Таблиця 3.4).

Таблиця 3.4 - Кореляційні зв'язки між показниками жорсткості та демографічними, антропометричними, лабораторними показниками ( $p<0,05$ )

	Вік	SCOR E	зріст	Вага	Інсулін	Індекс НОМА	ЛПВЩ	Креатинін	QIMT
R QIMT				-0,3					
L QIMT		0,49							
$\Delta D$	0,37				-0,58	-0,6	-0,47	-0,42	-0,27
D		0,33							0,34
DC	0,42							0,35	-0,39
CC	0,39		0,51				-0,47	0,41	-0,29
$\alpha$	0,52		-0,48	-0,31			0,51	-0,48	0,42
$\beta$	0,54		-0,46				0,52	-0,47	0,42
PWV	0,46		-0,43				0,41	-0,41	0,42
AP					-0,76	-0,73			
Aix		0,38	0,38		-0,7	-0,65	0,44	0,44	

Було з'ясовано при використанні методу кореляційного аналізу Спірмена, що із всіх показників пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки лише діаметр загальної сонної артерії мав статистично значущу ( $p<0,05$ ) кореляцію із наступними параметрами: товщина МШП ( $r=+0,38$ ), ЗСЛШ ( $r=+0,47$ ), ВТС ( $r=+0,32$ ), іММЛШ ( $r=+0,57$ ) та з діаметром ЛП ( $r=+0,5$ ) (Таблиця 3.5).





Таблиця 3.5 - Кореляційні зв'язки між морфометричними показниками ЛШ та діаметром загальних сонних артерій

	ЛП	КДР	МШП	ЗС ЛШ	ВТС ЛШ	ІММЛШ
D	+0,50	+0,32	+0,38	+0,47	+0,32	+0,57

Серед параметрів діастолічної функції ЛШ було встановлено наступні кореляції із наступними показниками артеріальної жорсткості ( $p < 0,05$ ):  $e'_{med}$  та QIMT лівої ЗагСА ( $r = -0,37$ ), індекс жорсткості  $\alpha$  ( $r = -0,31$ ), індекс жорсткості  $\beta$  ( $r = -0,34$ ), PWV ( $r = -0,38$ );  $e'_{lat}$  та індекс жорсткості  $\alpha$  ( $r = -0,29$ ), індекс жорсткості  $\beta$  ( $r = -0,36$ ), PWV ( $r = -0,35$ ), DC ( $r = +0,39$ ), CC ( $r = +0,31$ );  $e'_{tk}$  та індекс жорсткості  $\alpha$  ( $r = -0,31$ ), індекс жорсткості  $\beta$  ( $r = -0,32$ ), PWV ( $r = -0,32$ ), розтяжність ( $r = +0,31$ ), DC ( $r = +0,38$ ), CC ( $r = +0,35$ ); E/e' та DC ( $r = -0,3$ ), CC ( $r = -0,29$ ) (Таблиця 3.6).

Між діаметром артерії та показниками ДДЛШ не було винайдено достовірних кореляційних зв'язків, як і кореляцій між балом за шкалою H2FPEF та показниками жорсткості, QIMT.

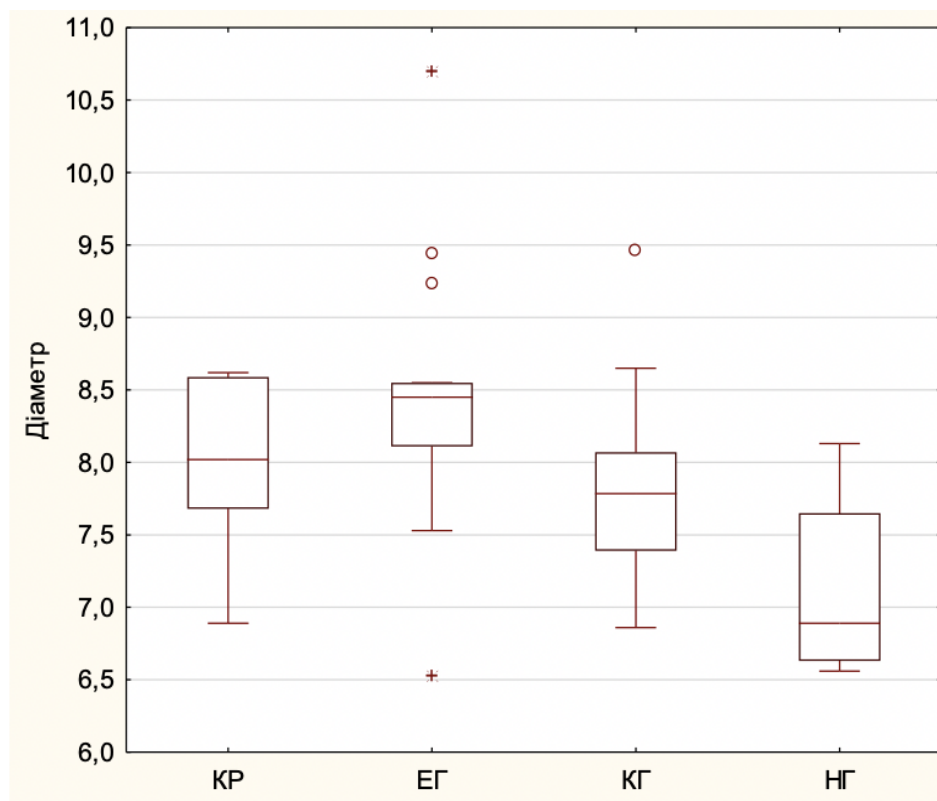
Таблиця 3.6 - Кореляційні зв'язки між показниками діастолічної функції ЛШ та параметрами жорсткості загальних сонних артерій

	$e'_{med}$	$e'_{lat}$	$e'_{tk}$	E/e' ср.
$\alpha$	-0,31	-0,29	-0,31	-
$\beta$	-0,34	-0,36	-0,32	-
PWV	-0,38	-0,35	-0,32	-
DC	-	+0,39	+0,38	-0,30
CC	-	+0,31	+0,35	-0,29

В залежності від типів геометрії ЛШ всі хворі були поділені на 4 групи ремоделювання: нормальна геометрія (НГ) ЛШ була діагностована у 16 осіб (33,3%), концентричне ремоделювання (КР) – у 7 осіб (14,6%), ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) – у 13 осіб (27,1%), концентрична гіпертрофія (КГ) – у 12 осіб (25%). Достовірних відмінностей в групах, розподілених за критерієм наявності атерому винайдено не було (таблиця 3.1).



Лише за значенням діаметру загальних сонних артерій спостерігались достовірні відмінності ( $p=0,007$ ) при розподілі за різними типами ремоделювання ЛШ, проте для показників пружно-еластичних властивостей таких виявлено не було. Діаметр загальної сонної артерії в групі нормальної геометрії склав  $7,15 \pm 0,54$  мм, концентричного ремоделювання  $8,01 \pm 0,62$  мм, концентричної гіпертрофії  $7,83 \pm 0,69$  мм, ексцентричної гіпертрофії  $8,45 \pm 0,98$  мм. (Рис.3.1). При порівнянні по парах достовірні відмінності за діаметром було виявлено між групами: нормальна геометрія VS концентричне ремоделювання ( $p=0,007$ ), нормальна геометрія VS концентрична гіпертрофія ( $p=0,011$ ), нормальна геометрія VS ексцентрична гіпертрофія ( $p=<0,001$ ), концентрична гіпертрофія VS ексцентрична гіпертрофія ( $p=0,041$ ); відмінності не досягли рівня достовірної значущості між групами концентричне ремоделювання VS концентрична гіпертрофія ( $p=0,472$ ), концентричне ремоделювання VS ексцентрична гіпертрофія ( $p=0,471$ ).



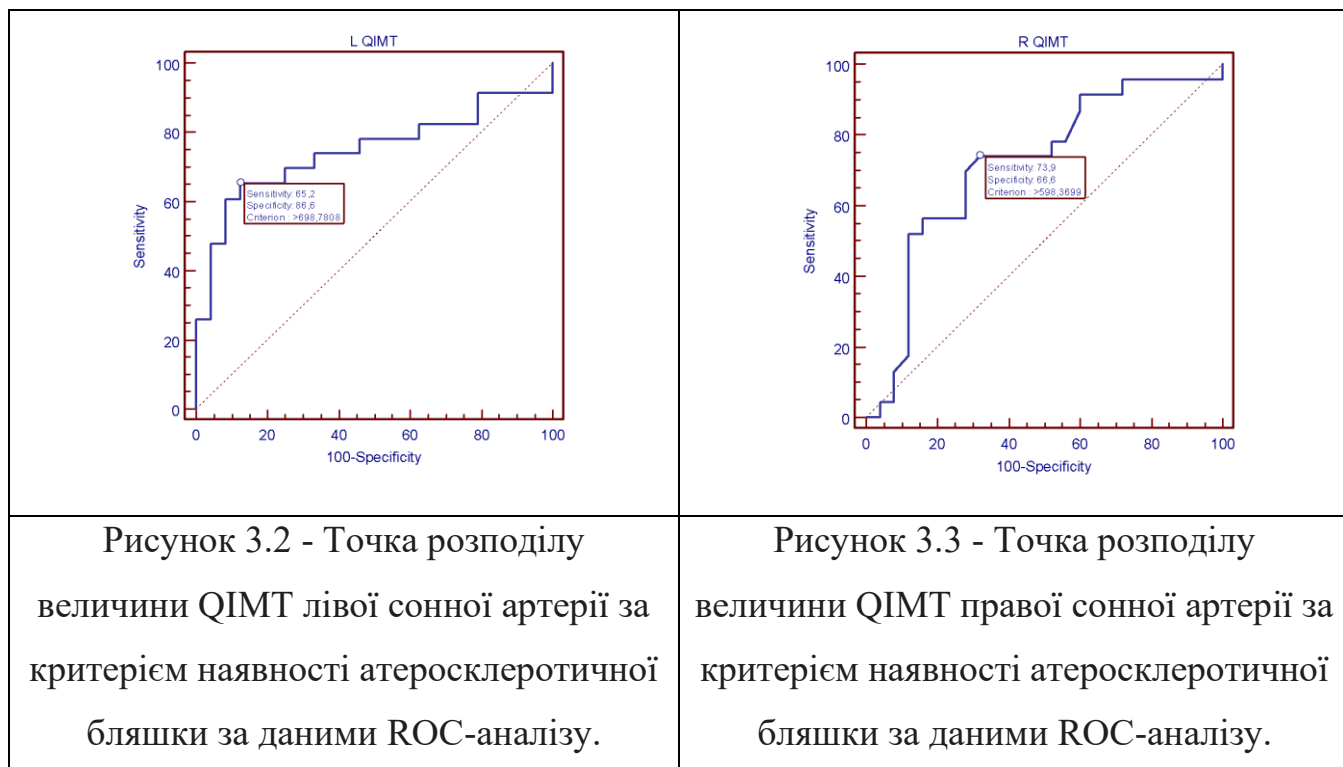
Примітка. КР – концентричне ремоделювання; ЕГ – ексцентрична гіпертрофія; КГ – концентрична гіпертрофія; НГ – нормальна геометрія.

Рисунок 3.1 - Діаграми розмаху показника діаметру загальної сонної артерії в групах, розподілених за типом геометрії ЛШ.



Наступним етапом дослідження було проведення ROC аналізу для пошуку точок розподілу для показників, які мали достовірні відмінності в групах, розподілених за критерієм наявності атерому.

Для товщини КІМ лівої загальної сонної артерії у групі із наявною атерою каротидного басейну визначено граничну величину понад 698  $\mu\text{m}$  (чутливість 65,2%, специфічність 86,6%,  $p < 0,01$ ) (рис. 3.2), а для правої загальної сонної артерії - понад 598  $\mu\text{m}$  (чутливість 73,9%, специфічність 66,6%,  $p < 0,01$ ) (рис. 3.3).



Для діаметру ЗагСА та віку в залежності від присутності каротидної атерому точками розподілу було визначено: для діаметру правої ЗагСА у хворих із наявною каротидною атеросклеротичною бляшкою на рівні понад 7,94 мм (чутливість 59,1%, специфічність 81,6%,  $p = 0,005$ ) (рис. 3.4), для діаметру ЗагСА зліва дані виявилися недостовірні. Для віку критерій визначено на рівні понад 52,86 років (чутливість 87%, специфічність 58,9%,  $p = 0,01$ ). (рис. 3.5)

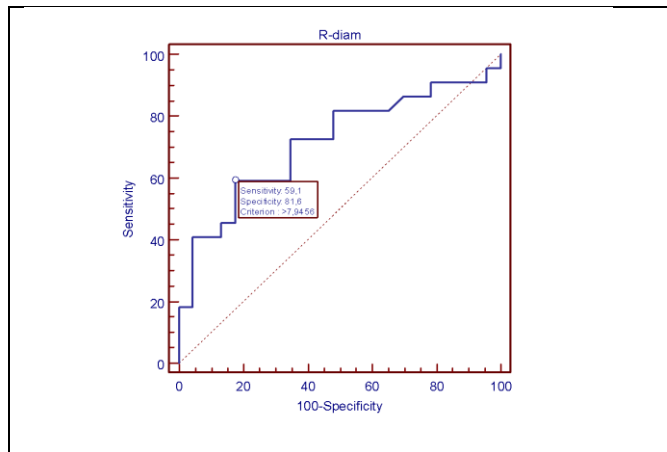


Рисунок 3.4 - Точка розподілу величини діаметру правої сонної артерії за критерієм наявності атерому за даними ROC-аналізу.

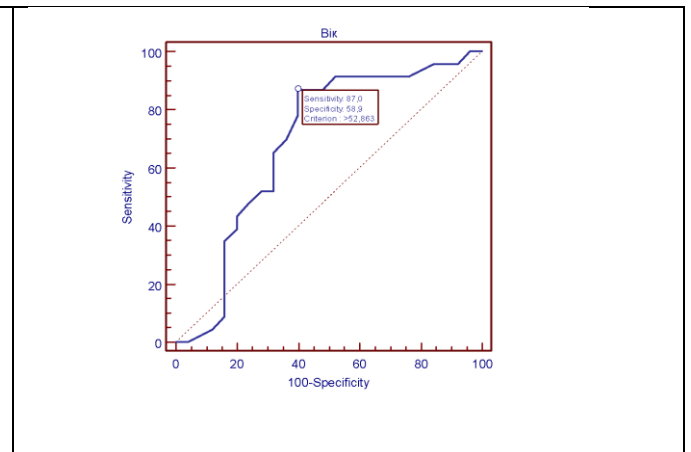


Рисунок 3.5 - Точка розподілу віку за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки за даними ROC-аналізу.

Було побудовано уніваріантні моделі для аналізу залежності показників локальної жорсткості загальної сонної артерії від наявності каротидної атеросклеротичної бляшки, дані представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 - Показники уніваріантних моделей зв'язку товщини КІМ, параметрів жорсткості з наявністю атеросклеротичної бляшки в загальних сонних артеріях у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Параметр	Відношення шансів	95% ДІ	p
PWV зліва	1,101	0,8483 - 1,4284	0,470
PWV справа	1,219	0,9544 - 1,5569	0,091
D зліва	<b>1,803</b>	<b>0,8951 - 3,6334</b>	<b>0,042</b>
D справа	<b>2,992</b>	<b>1,2194 - 7,3408</b>	<b>0,007</b>
$\alpha$ зліва	1,039	0,8797 - 1,2276	0,649
$\alpha$ справа	1,118	0,9622 - 1,3011	0,114
$\beta$ зліва	1,018	0,9374 - 1,1067	0,663
$\beta$ справа	1,057	0,9808 - 1,1397	0,115
QІМТ зліва	<b>1,006</b>	<b>1,0012 - 1,0112</b>	<b>0,005</b>
QІМТ справа	<b>1,007</b>	<b>1,0009 - 1,0124</b>	<b>0,014</b>
Вік	1,059	0,9999 - 1,1237	0,051



За результатами логістичного регресійного аналізу не було встановлено взаємозв'язків між присутністю бляшки в загальній сонній артерії та локальною PWV, індексами жорсткості  $\alpha$  і  $\beta$ , віком. Було винайдено статистично достовірні зв'язки між присутністю атерому та діаметром ЗагСА і товщиною комплексу інтима-медіа.

Створено мультіваріантні моделі для показників товщини КІМ, діаметру загальної сонної артерії з метою стандартизації за віком (табл. 3.8). Доведено відсутність впливу віку на показник діаметру загальної сонної артерії ( $p=0,014$ ).

Якщо до мультіваріантної моделі присутності бляшки в загальній сонній артерії включали вплив віку, прогностичне значення діаметру загальної сонної артерії не зменшувалось. У відповідності до уніваріантної моделі (коли вплив віку не враховувався) при збільшенні діаметру правої загальної сонної артерії понад 7,94 мм ВШ наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну збільшується в 2,99 рази ( $p=0,007$ ), а в мультіваріантній моделі (табл. 6) з включенням віку - в 2,6 рази ( $p=0,036$ ), при цьому вік не має достовірного ( $p=0,301$ ) впливу на прогноз.

Наступним етапом було побудування мультіваріантної моделі із включенням віку, товщини комплексу інтима-медіа правої ЗагСА, втрачається достовірність впливу товщини QІМТ на присутність атеросклеротичної бляшки.

В уніваріантній моделі (коли вік не враховувався) у випадку перевищення товщини комплексу інтима-медіа справа понад 598  $\mu\text{m}$  ВШ присутності атеросклеротичної бляшки збільшується в 1,007 рази ( $p=0,014$ ), а при включенні віку в мультіваріантну модель ВШ в 1,005 рази втрачає рівень достовірності,  $p=0,093$ .



5242973331316134

Таблиця 3.8 - Мультиваріантні модель залежності параметрів від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Параметр	Відношення шансів	95% ДІ	p
Мультиваріантна модель (p=0,014) залежності діаметру ЗагСА від наявності атероми.			
D справа	2,599	1,0604 - 6,3738	0,037
Вік	1,034	0,9703 - 1,1025	0,301
Мультиваріантна модель (p=0,025) залежності товщини КІМ ЗагСА від наявності атероми .			
QІМТ справа	1,005	0,9991 - 1,0115	0,093
Вік	1,039	0,9737 - 1,1083	0,248
Примітка. Надані показники відношення шансів із значенням 95% довірчого інтервалу та рівнем достовірності.			

При проведенні логістичного регресійного аналізу показників діастолічної функції серця після розподілення пацієнтів в на групи за критерієм наявної атероми, було отримано дані, що присутність каротидної атеросклеротичної бляшки у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється із збільшенням швидкості руху медіального фіброзного кільця мітрального клапану в період систоли передсердя (a'med).

Було проведено ROC аналіз для пошуку точки розподілу для показника діастолічної функції лівого шлуночка a' в залежності від присутності каротидної атероми. Перевищення величини a' медіального фіброзного кільця мітрального клапану понад 7 см/с асоціювалось із наявністю атеросклеротичної бляшки каротидного басейну (чутливість 95,7%, специфічність 28%, p=0,038) (рис. 3.6). Проте не було винайдено достовірних даних для інших показників ЕхоКС.

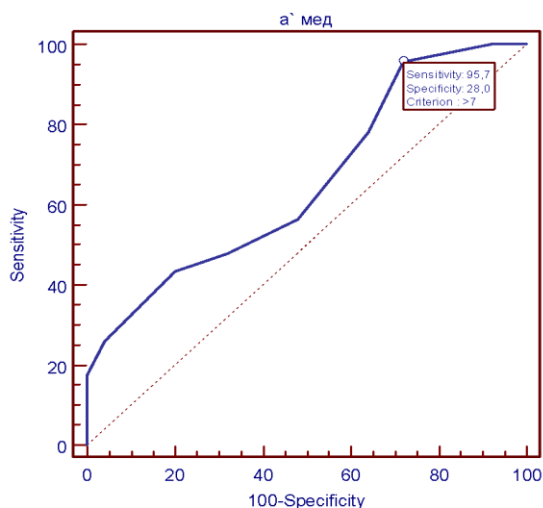


Рисунок 3.6 - Точка розподілу величини а' медіального фіброзного кільця МК за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки за даними ROC-аналізу.

Було створено уніваріантну та мультіваріантні моделі із використанням логістичного регресійного аналізу щодо взаємозв'язку показника а' med, діаметру загальної сонної артерії, віку та статі з присутністю каротидної атероми (таблиця 3.9). В уніваріантній моделі при збільшенні а' med понад 7 см/с ВШ присутності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні вірогідно збільшується в 1,32 рази ( $p=0,038$ ). При побудові мультіваріантної моделі із включенням діаметру правої загальної сонної артерії (визначене значення більше 7,94 мм за даними ROC-аналізу) та а' med поєднання факторів достовірно збільшує ймовірність наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну ( $p= 0,0011$  для повної моделі), за рахунок а' med - в 1,41 рази ( $p=0,026$ ), діаметру загальної сонної артерії- в 3,55 рази ( $p=0,012$ ). При побудові мультіваріантної моделі із включенням віку його вплив на присутність бляшки виявився недостовірним ( $p=0,180$ ), як і вплив статі ( $p=0,717$ ).



Таблиця 3.9 - Результати логістичного регресійного аналізу із побудуванням уніваріантних і мультіваріантних моделей залежності а', діаметра ЗагСА, віку та статі від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Параметр	Відношення шансів	95% ДІ	p
Уніваріантна модель залежності а' від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну			
a'med	1,32	1,015 - 1,705	0,038
Мультіваріантна модель (p= 0,0011) залежності а' та діаметру артерії від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну			
a'med	1,41	1,041 - 1,908	0,026
D	3,55	1,321 - 9,559	0,012
Мультіваріантна модель (p = 0,0015) залежності а', діаметру артерії та віку від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну			
a'med	1,47	1,059 - 2,031	0,021
D	2,97	1,130 - 7,788	0,027
Вік	1,05	0,978 - 1,128	0,18
Мультіваріантна модель (p = 0,0033) залежності а', діаметру артерії та жіночої статі від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну			
a'med	1,39	1,031 - 1,899	0,031
Діаметр ЗагСА	3,42	1,244 - 9,416	0,017
Жіноча стать	0,77	0,191 - 3,116	0,716
Примітка. Надані показники відношення шансів із значенням 95% довірчого інтервалу та рівнем достовірності.			

Наступним етапом було дослідження впливу діастолічної дисфункції на параметри жорсткості загальної сонної артерії. Перший тип ДДЛШ було зафіксовано у 34 осіб (середній вік  $57,2 \pm 10,2$ ), а 14 осіб (середній вік  $50,6 \pm 12,1$ ) не мали ознак ДДЛШ. ДДЛШ I типу мали 70,8% хворих на ГХ, решта оглянутих пацієнтів не мали ДДЛШ. Порівняльна характеристика показників пружно-еластичних властивостей ЗагСА в залежності від присутності діастолічної дисфункції лівого шлуночка представлено в таблиці 3.10. У хворих із наявною





діастолічною дисфункцією вірогідно більшими були: діаметр загальної сонної артерії на 6,5% (7,88 (7,45; 8,48) vs 7,37 (6,81; 7,82),  $p=0,032$ ), індекс жорсткості  $\alpha$  на 28,3 % (5,87 (4,95; 7,86) vs 4,21 (2,97; 5,25),  $p=0,008$ ), індекс жорсткості  $\beta$  на 28,1 % (11,95 (10,09; 16,00) vs 8,59 (6,13; 10,69),  $p=0,009$ ), PWV на 9,77 % (8,39 (7,83; 10,11) vs 7,57 (6,38; 8,27),  $p=0,004$ ), і нижче DC на 50 % (0,01 (0,01; 0,029) vs 0,02 (0,01; 0,02),  $p=0,021$ ).

Таблиця 3.10 - Загальна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, розподілених за критерієм наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка

Показник, ОВ	Група хворих на ГХ без ДДЛШ	Група хворих на ГХ з ДДЛШ	p
Кількість	14	34	
Вік, роки	50,60 ± 12,10	57,20 ± 10,20	0,081
QIMT зліва, $\mu\text{m}$	596,80 ± 158,30	688,10 ± 129,40	0,510
QIMT справа, $\mu\text{m}$	607,51 ± 113,40	628,91 ± 113,60	0,090
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	293,50 (255,00; 416,00)	262,50 (207,00; 309,00)	0,121
D, мм	7,37 (6,81; 7,82)	7,88 (7,45; 8,48)	<b>0,032</b>
DC, 1/кПа	0,02 (0,01; 0,02)	0,01 (0,01; 0,02)	<b>0,021</b>
СС, $\text{мм}^2/\text{кПа}$	0,74 (0,64; 1,06)	0,71 (0,44; 0,81)	0,091
$\alpha$ , безрозмірний	4,21 (2,97; 5,25)	5,87 (4,95; 7,86)	<b>0,008</b>
$\beta$ , безрозмірний	8,59 (6,13; 10,69)	11,95 (10,09; 16,00)	<b>0,009</b>
PWV, м/с	7,57 (6,38; 8,27)	8,39 (7,83; 10,11)	<b>0,004</b>
AP, mmHg	2,50 (1,50; 3,85)	1,30 (0,30; 5,80)	0,301
Aix, %	2,23 (0,78; 8,78)	0,91 (-0,46; 4,01)	0,220
Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників із нормальним типом розподілу, медіана (Me) (Q25; Q75) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального.			

### Висновки до розділу 3

1. За умов наявної атеросклеротичної бляшки загальні сонні артерії хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього цукрового діабету характеризуються



гіршими показниками пружно-еластичних властивостей за рахунок : збільшення діаметру артерії на 4,6 %, індексу жорсткості  $\alpha$  – на 28%, індексу жорсткості  $\beta$  – на 27,7% та PWV – на 14,7%, а також товщини КІМ на 12,5 %.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету граничними величинами товщини комплексу інтіма-медіа встановлено для лівої загальної сонної артерії величину понад 698  $\mu\text{m}$  (чутливість 65,2%, специфічність 86,6%,  $p < 0,01$ ), для правої загальної сонної артерії - понад 598  $\mu\text{m}$  (чутливість 73,9%, специфічність 66,6%,  $p < 0,01$ ) з якими асоціюється присутність каротидної атероми, без залежності від віку.

3. Відношення шансів присутності каротидної атеросклеротичної бляшки у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії зростає в 2,99 рази для правої загальної сонної артерії ( $p = 0,007$ ) із збільшенням діаметру понад 7,94 мм та товщини КІМ понад 598  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,01$ ) справа.

4. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього ЦД 2 типу із ДДЛШ I типу у порівнянні із хворими без ДДЛШ спостерігалися гірші значення показників жорсткості загальних сонних артерій: діаметр вище на 6,5% ( $p = 0,032$ ), індекс жорсткості  $\alpha$  - на 28,3 % ( $p = 0,008$ ), індекс жорсткості  $\beta$  - на 28,1 % ( $p = 0,009$ ), PWV - на 9,77 % ( $p = 0,004$ ), DC – нижче на 50 % ( $p = 0,021$ ).

5. Спостерігався негативний кореляційний зв'язок середньої сили між  $e'_{\text{med}}$ ,  $e'_{\text{lat}}$  та індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV;  $E/e'$ ,  $e'_{\text{lat}}$  мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками DC, CC., що свідчить про асоціацію показників ДДЛШ із підвищеною жорсткістю сонних артерій.

6. Спостерігався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між діаметром загальної сонної артерії та товщиною МШП ( $r = +0,38$ ), ЗСЛШ ( $r = +0,47$ ), ВТС ( $r = +0,32$ ), іММЛШ ( $r = +0,57$ ), діаметром ЛП ( $r = +0,5$ ) , він мав достовірні відмінності при розподіленні пацієнтів за типами ремоделювання лівого шлуночка із найвищими показниками в групах ексцентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання, що доводить існування суттєвої залежності гіпертрофії міокарду



ЛШ та діаметру загальних сонних артерій, на відміну від показників жорсткості судинної стінки.

7. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету наявність атероми асоціюється з гіршими показниками діастолічної функції ЛШ : відношення шансів присутності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні зростає в 1,32 рази ( $p=0,038$ ) при перевищенні показника тканинного доплеру а' медіального понад 7 см/с (чутливість 95,7%, специфічність 28%,  $p=0,038$ ). Вплив фактора а' збільшується при одночасному перевищенні діаметру загальної сонної артерії понад 7,94 мм (чутливість 59,1%, специфічність 81,6%,  $p=0,005$ ), і ця модель прогнозу не залежить від віку та статі, що вказує на зв'язок діастолічної дисфункції не лише з жорсткістю сонних артерій, а й з фактом наявності атероми в каротидному басейні.

Результати розділу висвітлено у опублікованих працях [96-100].



## РОЗДІЛ 4

# ОСОБЛИВОСТІ КАРДІО-ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ І ЇХ ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОЇ БЛЯШКИ СОННИХ АРТЕРІЙ

Серед 37 пацієнтів хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 тип у 20 осіб (54%) було виявлено наявну каротидну атерому, локалізація якої була в зоні біфуркації загальної сонної артерій або в каротидному синусі, стенох становив до 50% просвіту судини.

Основні демографічні, антропометричні, лабораторні характеристики хворих, дані ДМАТ, розподілені в залежності від наявності або відсутності при порівнянні груп з та без атеросклеротичної бляшки каротидного басейну, дані представлені в таблиці 4.1. Не було винайдено відмінності за показниками віку, ІМТ, та основних лабораторних даних.

Група пацієнтів із присутньою атеросклеротичною бляшкою мала на 17,7% менший відсоток жирової тканини в організмі ( $35,3 \pm 8,8$  VS  $42,9 \pm 8,9$ ,  $p=0,012$ ), при цьому статистично значуща різниця за показниками обсягу талії, ваги та ІМТ винайдена не була. За даними добового моніторингу артеріального тиску групи були співставні, так само не було винайдено достовірних відмінностей при розподілі пацієнтів за типами нічного зниження артеріального тиску.

Групи не розрізнялись за низкою ехокардіографічних показників: товщиною стінок ЛШ, розмірами інших порожнин серця, за систолічною та діастолічною функцією. При розподілі пацієнтів за 4 типами ремоделювання ЛШ достовірних відмінностей винайдено не було.

Встановлено достовірні відмінності для показника діаметру висхідної аорти: у хворих із каротидною атероною розмір був більше на 11% ( $3,6 \pm 0,4$  VS  $3,2 \pm 0,3$ ,  $p=0,014$ ).



5242973331316134

Таблиця 4.1 - Загальна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім ЦД 2 типу в групах, розподілених за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД без каротидної атероми	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД з каротидною атероною	p
1	2	3	4
Кількість	17	20	
Фактори ризику			
Паління	29,4% (5 осіб)	45% (9 осіб)	0,329
Індекс пачко-років	15,4±10,2	18,0±7,6	0,352
Сімейний анамнез ССЗ	29,4% (5 осіб)	20% (4 осіб)	0,507
Сімейний анамнез ГХ	70,6% (12 осіб)	75% (15 осіб)	0,763
Малорухомий спосіб життя	58,8% (10 осіб)	55% (11 осіб)	0,816
Відсутність додаткового фіз.навантаження	82,4% (14 осіб)	75% (15 осіб)	0,586
Антропометричні показники			
Вік, роки	59,9±11,7	60,8±10,1	0,934
Зріст, см	170,0 (165,0; 172,0)	174,5 (166,5; 178,5)	0,111
Вага, кг	90,0 (85,0; 108,8)	93,5 (83,5; 105,5)	0,663
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,7 (30,9; 37,8)	30,9 (28,8; 35,2)	0,210
Обвід талії, см	108,7±12,2	104,7±8,3	0,242
Жирова тканина, %	42,9±8,9	35,3±8,8	<b>0,012</b>
Бал SCORE-2 Diabetes	28,1±12,4	27,3±11,7	0,911
Лабораторні показники			
Глюкоза, ммоль/л	10,2±3,2	9,6±2,4	0,542
Інсулін, мкМО/мл	21,7±7,2	24,2±13,3	0,651
Індекс НОМА-IR	9,8±4,0	9,7±7,0	0,961
HbA1c, %	8,0±1,9	7,9±1,9	0,942
ЗХ, ммоль/л	4,8±1,6	6,1±2,1	0,101
ЛПНЩ, ммоль/л	2,6±1,3	3,5±1,6	0,133
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 (1,3; 1,5)	1,5 (1,4; 1,7)	0,122
ТГ, ммоль/л	2,1 (1,6; 2,5)	1,8 (1,6; 2,5)	0,972



5242973331316134

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
Креатинін, ммоль/л	0,097±0,02	0,111±0,03	0,151
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	67,3±19,2	62,9±14,5	0,480
Дані ДМАТ			
Ср САТ, mmHg	138,4±15,4	141,6±15,5	0,784
Ср ДАТ, mmHg	77,4±6,4	82,6±8,1	0,512
Ср САТ день, mmHg	138,9±14,7	142,4±14,4	0,749
Ср ДАТ день, mmHg	79,1±6,4	84,1±8,2	0,583
Ср САТ ніч, mmHg	136,9±19,6	140,3±20,7	0,855
Ср ДАТ ніч, mmHg	71,8±8,5	78,3±10,9	0,542
САТ load, %	56,1±32,7	63,7±27,2	0,692
ДАТ load, %	26,9±18,6	38,3±22,9	0,670
SD Sys, mmHg	13,2±4,2	14,5±4,9	0,315
SD Dia, mmHg	11,5±3,3	11,7±2,9	0,927
ПТ день, mmHg	60,0±11,5	58,6±12,6	0,393
ПТ ніч, mmHg	64,2±16,1	62,2±17,5	0,437
ЧСС день уд/ хв	73,7±12,0	74,9±9,7	0,583
ЧСС ніч уд/ хв	65,8±8,8	66,2±9,1	0,594
Dipper	23,5% (4 осіб)	25% (5 осіб)	0,916
Non-dipper	41,2% (7 осіб)	40% (8 осіб)	0,941
Night-peacker	35,3% (6 осіб)	35% (7 осіб)	0,985
Over-dipper	0	0% (0 осіб)	-
Основні ехокардіографічні показники			
Ао, см	3,2±0,3	3,6±0,4	<b>0,014</b>
ЛП, см	4,1±0,5	4,2±0,5	0,998
іюЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,0±7,7	34,3±10,3	0,932
КДР, см	4,9±0,5	5,1±0,6	0,891
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	65,0 (57,0; 68,0)	56,5 (50,0; 67,5)	0,151
КСР, см	3,4±0,5	3,2±0,7	0,253
ФВ, %	60,0 (55,0; 62,0)	61,0 (56,5; 65,5)	0,400
МШП, см	1,18 (1,05; 1,22)	1,20 (1,08; 1,29)	0,481
ЗСЛШ, см	1,02 (0,95; 1,04)	1,08 (0,94; 1,14)	0,391
ВТС ЛШ	0,44 (0,39; 0,44)	0,44 (0,39; 0,48)	0,333



Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
iММЛШ г/м <sup>2</sup>	112,3±29,5	118,8±29,7	0,510
Нормальна геометрія	17,6% (3 осіб)	10% (2 осіб)	0,500
Концентричне ремоделювання	17,6% (3 осіб)	20% (4 осіб)	0,853
Концентрична гіпертрофія	41,2% (7 осіб)	45% (9 осіб)	0,816
Ексцентрична гіпертрофія	23,5% (4 осіб)	25% (5 осіб)	0,916
RVOT, см	2,7±0,7	2,6±0,5	0,084
ПШ, см	3,6±0,5	3,7±0,5	0,124
НПВ, мм	19,2±2,9	18,3±3,1	0,428
Сист ТЛА, mmHg	24,9±5,9	22,9±6,2	0,241
e` med, см/с	8,4±2,7	6,8±2,4	0,061
e` lat, см/с	8,0 (6,0; 9,0)	8,0 (6,0; 9,0)	0,923
e` тк, см/с	11,1±2,9	10,2±2,7	0,152
a` med, см/с	11,3±2,9	10,4±2,2	0,353
a` lat, см/с	10,4±2,2	10,5±2,5	0,307
a` тк, см/с	15,7±4,8	13,8±3,1	0,552
S` med, см/с	10,0±2,9	9,1±1,8	0,446
S` lat, см/с	8,3±2,1	8,5±1,9	0,385
S` тк, см/с	15,0±3,5	15,2±4,3	0,573
TEI LV	0,46±0,13	0,48±0,12	0,334
TEI RV	0,43±0,11	0,43±0,12	0,813
E\Ea ср.	5,3 (5,0; 7,7)	6,1 [5,1; 7,7)	0,524
E\Ea лат	6,7±2,7	7,1±3,3	0,715
H2FPEF, бал	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (2,5; 4,0)	0,990
Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників, % по групі (кількість осіб) – для якісних показників, медіана (Me) (Q25; Q75) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального.			

Наступним етапом було порівняння показників пружно-еластичних властивостей ЗагСА між групами, розподіленими за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну. Для групи пацієнтів із присутньою бляшкою встановлені вищі показники товщини комплексу інтима-



медіа: зліва на 13% (783,1±149,5 VS 680,5±107,7, p=0,04), справа на 17,8% (733,9±144,9 VS 602,0±66,0, p=<0,001), більший діаметр загальної сонної артерії на 9,8% (7,75 (7,29; 7,97) VS 8,59 (7,98; 9,25), p<0,001), більший показник податливості СС на 26,7% (0,55 (0,31; 0,67) VS 0,75 (0,54; 0,94), p=0,010). Серед інших показників жорсткості не було достовірних відмінностей у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу із атеросклеротичною бляшкою каротидного басейну та без неї, але показники індексів жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV мали тенденцію до нижчих значень в групі із наявною атерою. (таблиця 4.2)

Таблиця 4.2 - Порівняння товщини КІМ та параметрів локальної жорсткості судин у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім цукровим діабетом в залежності від наявності атеросклеротичної бляшки

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД без каротидної атероми	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД з каротидною атерою	p
QІМТ зліва, $\mu\text{m}$	680,5±107,7	783,1±149,5	<b>0,04</b>
QІМТ справа, $\mu\text{m}$	602,0±66,0	733,9±144,9	<b>&lt;0,001</b>
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	268,0 (167,0; 299,0)	287,0 (184,0; 338,5)	0,392
D, мм	7,75 (7,29; 7,97)	8,59 (7,98; 9,25)	<b>&lt;0,001</b>
DC, 1/кПа	0,01 (0,01; 0,02)	0,01 (0,01; 0,02)	0,701
СС, $\text{mm}^2/\text{кПа}$	0,55 (0,31; 0,67)	0,75 (0,54; 0,94)	<b>0,010</b>
$\alpha$ , безрозмірний	6,19 (3,88; 12,71)	5,93 (4,32; 7,89)	0,471
$\beta$ , безрозмірний	12,59 (7,97; 25,67)	12,02 (8,84; 15,99)	0,470
PWV, м/с	8,99 (7,56; 12,45)	8,40 (7,46; 9,87)	0,412
LocPsys, mmHg	132,3±27,2	120,6±12,9	0,512
LocPdia, mmHg	80,6±9,3	83,8±8,3	0,279
P(T1), mmHg	125,4±12,9	119,4±7,3	0,067
AP, mmHg	2,5±4,5	1,6±1,5	0,520
Aix, %	2,7±5,6	3,7±4,8	0,481

Примітка. Надані показники середніх значень  $\pm$  SD (стандартне відхилення) для кількісних показників, % по групі (кількість осіб) – для якісних показників, медіана (Me) (Q25; Q75) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального.





Було використано гірші показники від правої або від лівої загальної сонної артерії від одного хворого для подальших методів аналізу. При проведенні аналізу кореляцій в групі хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу (n=37) було отримано достовірні зв'язки між віком та (p<0,05): індексом  $\alpha$  (r=0,75),  $\beta$  (r=0,75), PWV (r=0,71) - позитивна кореляція, розтяжністю (r=-0,44), DC (r=-0,56), CC (r=-0,52) - негативна кореляція; відсотком ризику за шкалою SCORE – 2 Diabetes та: індексом жорсткості  $\alpha$  (r=0,72),  $\beta$  (r=0,72), PWV (r=0,7) - позитивна кореляція, розтяжністю (r=-0,56), DC (r=-0,67), CC (r=-0,56) - негативна кореляція.

Показник QIMT справа мав негативну кореляцію (p<0,05) з відсотком жирової тканини (r=-0,34).

Не було виявлено достовірних кореляцій між віком і діаметром загальної сонної артерії, QIMT, а також між показником QIMT та параметрами жорсткості, діаметром артерії.

Кореляційний аналіз між показниками жорсткості та лабораторними показниками (p<0,05) не виявив достовірних зв'язків між рівнем глюкози, рівнем загального холестерину, ЛПНЩ, ШКФ та пружно-еластичними параметрами ЗагСА, товщиною КІМ.

Спосерігались достовірні зв'язки (p<0,05) між ШКФ та: індексом жорсткості  $\alpha$  (r=-0,48), індексом жорсткості  $\beta$  (r=-0,48), PWV (r=-0,44). (Таблиця 4.3).

Таблиця 4.3 - Кореляційні зв'язки між показниками жорсткості та демографічними, антропометричними, лабораторними показниками

	Вік	SCORE	% жир.тк	ШКФ
R QIMT	-		-0,34	
$\Delta D$	-0,44	-0,56		
DC	-0,56	-0,67		
CC	-0,52	-0,56		
$\alpha$	0,75	0,72		-0,48
$\beta$	0,75	0,72		-0,48
PWV	0,71	0,7		-0,44

Примітка. Надані показники значення коефіцієнту кореляції, де p < 0,05.



При аналізі кореляцій між показниками жорсткості та даними ехокардіоскопії ( $p < 0,05$ ) виявлені зв'язки ( $p < 0,05$ ) між діаметром артерії та: МШП ( $r=0,37$ ), ЗСЛШ ( $r=0,35$ ), ВТС ( $r=0,41$ ),  $E\backslash E_a$  ср. ( $r=0,34$ ); між розтяжністю та  $E/A$  ( $r=0,41$ ); між DC та: іКДО ( $r=-0,43$ ), ФВ ( $r=0,49$ ),  $e'lat$  ( $r=0,35$ ), H2FPEF ( $r=-0,54$ ); між CC та: ФВ ( $r=0,43$ ),  $E/A$  ( $r=0,34$ ), H2FPEF ( $r=-0,4$ ); між індексом  $\alpha$  та: іКДО ( $r=0,36$ ), ФВ ( $r=-0,48$ ),  $E/A$  ( $r=-0,41$ ),  $e'lat$  ( $r=-0,38$ ), H2FPEF ( $r=0,58$ ); між індексом  $\beta$  та: іКДО ( $r=0,36$ ), ФВ ( $r=-0,48$ ),  $E/A$  ( $r=-0,41$ ),  $e'lat$  ( $r=-0,38$ ), H2FPEF ( $r=0,58$ ); між PWV та: іКДО ( $r=0,35$ ), ФВ ( $r=-0,5$ ),  $E/A$  ( $r=-0,36$ ),  $e'lat$  ( $r=-0,4$ ), H2FPEF ( $r=0,6$ ); (Таблиця 4.4).

Таблиця 4.4 - Кореляційні зв'язки між показниками жорсткості та показниками ЕхоКС

	МШП	ЗСЛШ	ВТС	іКДО	ФВ	$E/A$	$e'lat$	$E\backslash E_a$ ср	H2FPEF
D	0,37	0,35	0,41					0,34	
$\Delta D$						0,41			
DC				-0,43	0,49		0,35		-0,54
CC					0,43	0,34			-0,4
$\alpha$				0,36	-0,48	-0,41	-0,38		0,58
$\beta$				0,36	-0,48	-0,41	-0,38		0,58
PWV				0,35	-0,5	-0,36	-0,4		0,6
Примітка. Надані показники значення коефіцієнту кореляції, де $p < 0,05$ .									

Для показників, які достовірно відрізнялись в групах розподілених за критерієм наявності каротидної атерому, було проведено пошук точок розподілу із використанням ROC аналізу (таблиця 4.5).

Для величини товщини комплексу інтима-медіа лівої загальної сонної артерії граничним рівнем у групі із присутньою каротидною атерою визначено значення понад 756  $\mu m$  (чутливість 45%, специфічність 86,8%,  $p < 0,002$ ), для правої загальної сонної артерії – понад 639  $\mu m$  (чутливість 70 %, специфічність 80%,  $p < 0,001$ ).



Для діаметру лівої ЗагСА граничною величиною встановлено значення понад 8,59 мм (чутливість 50%, специфічність 100%,  $p < 0,019$ ), для правої ЗагСА - понад 8,1 мм (чутливість 68,4%, специфічність 78,4%,  $p < 0,001$ ).

Серед показників ехокардіоскопії збільшення діаметру висхідної аорти понад 3,34 см (чутливість 70%, специфічність 69%,  $p < 0,006$ ) асоціювалась із присутністю атеросклеротичної бляшки каротидного басейну.

Відсоток жирової тканини менший за 39,5% (чутливість 65%, специфічність 75,3%,  $p < 0,042$ ) теж визначено як параметр, який асоціюється із наявністю каротидної атеросклеротичної бляшки.

Серед показників пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій підвищення коефіцієнту судинної податливості СС понад 0,68 мм<sup>2</sup>/кПа (чутливість 63,3%, специфічність 85,5%,  $p < 0,009$ ) визначено як параметр, який асоціюється із наявністю каротидної атероми.

Таблиця 4.5 - Точки розподілу показників, які асоціюються із наявністю атеросклеротичної бляшки в загальних сонних артеріях (за даними ROC-аналізу) у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ЦД 2 типу

Параметр	Критерій	Чутливість	Специфічність	p
Обсяг талії, см	<106	75%	75,1%	0,07
ЗХ, ммоль/л	>6,35	50%	90,7%	0,09
Жир.тк, %	<39,5	65%	75,3%	0,042
QІМТ зліва, μm	>756	45%	86,8%	0,002
D зліва, мм	>8,59	50%	100%	0,019
QІМТ справа, μm	>639	70%	80%	<0,001
D справа, мм	>8,1	68,4%	78,4%	<0,001
Ао, см	>3,34	70%	69%	0,006
СС, мм <sup>2</sup> /кПа	>0,68	63,3%	85,5%	0,009

Далі було побудовано уніваріантні моделі для аналізу пружно-еластичних параметрів загальних сонних артерій, обсягу талії, рівню загального холестерину, відсотку жирової тканини з наявністю атероми в каротидному басейні, дані



представлені в таблиці 4.6. В результаті проведеного логістичного регресійного аналізу встановлено, що ВШ присутності каротидної атеросклеротичної бляшки найбільше зростає при збільшенні коефіцієнту податливості (СС) стінки загальної сонної артерії, вільної від атероми, та діаметру ЗагСА, а також діаметру висхідної аорти. Достовірну асоціацію із присутністю атероми каротидного басейну також мали товщина КІМ та питома вага загального жиру в організмі. Так, зменшення відсотку жирової тканини нижче позначки 39,51% ( $p=0,004$ ) супроводжується підвищенням ВШ присутності атеросклеротичної каротидної бляшки в 6,036 рази (95 % ДІ 1,417-25,711,  $p=0,015$ ).

Збільшення вмісту ЗХ у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу, при уніваріантному аналізі мало лише тенденцію до збільшення ВШ наявної бляшки каротидного басейну ( $p=0,075$ ). Для обсягу талії не було встановлено значень, які б мали прогностичні властивості в уніваріантній логістичній моделі ( $p=0,227$ ).

Таблиця 4.6 - Уніваріантні моделі залежності досліджуваних параметрів від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ЦД 2 типу (результати логістичного аналізу)

Параметр	Відношення шансів	95% ДІ	p
Обсяг талії, см	0,960	0,896-1,028	0,227
ЗХ, ммоль/л	1,485	0,932-2,363	0,075
Жирова тканина, %	6,036	1,417-25,710	<b>0,015</b>
QІМТ зліва, $\mu\text{m}$	1,007	1,0003-1,013	<b>0,018</b>
D зліва, мм	3,686	1,079-12,594	<b>0,010</b>
QІМТ справа, $\mu\text{m}$	1,012	1,003-1,020	<b>0,001</b>
D справа, мм	6,596	1,603-27,135	<b>0,001</b>
Ао, см	11,559	1,393-95,919	<b>0,012</b>
СС, $\text{mm}^2/\text{kPa}$	12,569	1,075-147,046	<b>0,024</b>

Примітка. Надані показники відношення шансів із значенням 95% довірчого інтервалу та рівнем достовірності.



Було створенно мультिवаріантні моделі прогнозу із використанням логістичного регресійного аналізу для з'ясування дії декількох факторів ризику, що довели свою прогностичну значущість в уніваріантних моделях, поєднаних у одного пацієнта (табл. 4.7). Так, значно збільшувався вплив таких факторів ризику як збільшення діаметру висхідної аорти і загальної сонної артерії при додаванні до мультिवаріантної моделі показника загального холестерину ( $p < 0,001$ ).

В моделі прогнозу при поєднанні значення діаметру правої загальної сонної артерії та рівня загального холестерину спостерігалось зростання ВШ наявної атеросклеротичної каротидної бляшки в 104 рази ( $p=0,012$ ), незалежно від віку.

В другій мультिवаріантній моделі ( $p=0,001$ ) було встановлено асоціацію атероми каротидного басейну з комбінацією діаметру висхідної аорти та рівнем загального холестерину, ВШ наявності каротидної атероми загальної сонної артерії зростає в 101,6 разів ( $p=0,015$ ), вплив факторів не залежить від віку та статі.

Третя мультिवаріантна модель (табл. 4.7) включала три фактори, що достовірно ( $p < 0,001$ ) підвищують ВШ присутності каротидної атероми у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу, а саме відсоток жирової тканини, товщина КІМ та коефіцієнт податливості артерії СС для правої ЗагСА. Було отримано дані, що відсоток загальної жирової тканини менший за 39,51 % збільшує відношення шансів у 8,95 разів (95% ДІ 1,05-76,47,  $p=0,045$ ), збільшення коефіцієнту податливості СС понад 0,68 мм<sup>2</sup>/кПа збільшує відношення шансів у 57,27 разів (95% ДІ 1,59-2066,23,  $p=0,027$ ), потовщення КІМ понад 639 μм збільшує відношення шансів в 1,0125 рази (95% ДІ 1,002-1,0230,  $p=0,022$ ).

Заслуговує особливої уваги те, що за результатами логістичного аналізу підтверджено відсутність залежності третьої мультिवаріантної прогностичної моделі від рівня глікованого гемоглобіну, ІМТ, віку та статі пацієнтів.



5242973331316134

Таблиця 4.7 - Мультиваріантні моделі прогнозу наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ЦД 2 типу

Параметр	Відношення шансів	95% ДІ	p
1	2	3	4
Перша мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметру ЗагСА та наявності атероми каротидного басейну			
ЗХ, ммоль/л	3,41	1,114-10,464	0,031
D справа, мм	104,13	2,278-3946,02	0,012
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметру ЗагСА та наявності атероми каротидного басейну (стандартизація за віком)			
ЗХ, ммоль/л	3,27	1,069-10,033	0,038
D справа, мм	159,32	1,976-12847,34	0,024
Вік	0,96	0,808-1,1427	0,650
Друга мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметру аорти та наявності атероми каротидного басейну			
ЗХ, ммоль/л	4,036	1,097-14,847	0,036
Ао, см	101,68	3,660-28236,20	0,015
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметру аорти та наявності атероми каротидного басейну (стандартизація за віком)			
ЗХ, ммоль/л	4,01	1,059-15,16	0,032
Ао, см	86,89	3,20 - 23584,5	0,018
Вік	0,21	0,011-3,72	0,62
Мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності рівня ЗХ, діаметру аорти та наявності атероми каротидного басейну (стандартизація за статтю)			
ЗХ, ммоль/л	4,18	1,13-15,49	0,032
Ао, см	91,06	3,20-25893,0	0,012
Стать	1,028	0,92-1,15	0,610
Третя мультиваріантна модель (p < 0,001) залежності відсотку жирової тканини, коефіцієнту СС, товщини КІМ справа та наявності атероми каротидного басейну			
Жирова тканина, %	8,946	1,046 - 76,471	0,045
QІМТ справа, μm	57,266	1,587 - 2066,228	0,027
СС справа, мм <sup>2</sup> /кПа	1,013	1,002 - 1,023	0,022



5242973331316134

## Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4
Мультиваріантна модель ( $p < 0,001$ ) залежності відсотку жирової тканини, коефіцієнту СС, товщини КІМ справа та наявності атероми каротидного басейну (стандартизація за віком)			
Жирова тканина, %	11,374	1,183 - 109,368	0,035
QІМТ справа, $\mu\text{m}$	443,104	1,311 - 149808,305	0,040
СС справа, $\text{mm}^2/\text{kPa}$	1,011	0,999 - 1,022	0,058
Вік	1,078	0,946 - 1,229	0,262
Мультиваріантна модель ( $p < 0,001$ ) залежності відсотку жирової тканини, коефіцієнту СС, товщини КІМ справа та наявності атероми каротидного басейну (стандартизація за статтю)			
Жирова тканина, %	11,189	0,898 - 139,417	0,061
QІМТ справа, $\mu\text{m}$	70,382	1,504 - 3293,693	0,030
СС справа, $\text{mm}^2/\text{kPa}$	1,013	1,002 - 1,023	0,021
Стать	1,467	0,158 - 13,659	0,736
Мультиваріантна модель ( $p < 0,001$ ) залежності відсотку жирової тканини, коефіцієнту СС, товщини КІМ справа та наявності атероми каротидного басейну (стандартизація за індексом маси тіла)			
Жирова тканина, %	10,228	1,119 - 93,517	0,039
QІМТ справа, $\mu\text{m}$	57,087	1,693 - 1925,158	0,024
СС справа, $\text{mm}^2/\text{kPa}$	1,013	1,002 - 1,025	0,019
ІМТ, $\text{kg}/\text{m}^2$	1,068	0,870 - 1,312	0,528
Мультиваріантна модель ( $p < 0,001$ ) залежності відсотку жирової тканини, коефіцієнту СС, товщини КІМ справа та наявності атероми каротидного басейну (стандартизація за рівнем глікованого гемоглобіну)			
Жирова тканина, %	21,723	0,853 - 553,513	0,062
QІМТ справа, $\mu\text{m}$	290,293	1,275 - 66101,799	0,041
СС справа, $\text{mm}^2/\text{kPa}$	1,012	1,000 - 1,024	0,045
HbA1c, %	0,908	0,449 - 1,839	0,789
Примітка. Надані показники відношення шансів із значенням 95% довірчого інтервалу та рівнем достовірності.			



## Висновки розділу 4

1. У хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу при наявності атероми прилегла стінка загальної сонної артерії характеризуються вищою розтяжністю: показник податливості СС був більший на 26,7% ( $p=0,010$ ). Збільшення товщини комплексу інтима-медіа лівої загальної сонної артерії понад 756  $\mu\text{m}$  (чутливість 45%, специфічність 86,8%,  $p<0,002$ ), правої - понад 639  $\mu\text{m}$  (чутливість 70 %, специфічність 80%,  $p<0,001$ ), асоціюється із достовірним зростанням відношення шансів наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну, відповідно в 1,0066 разів ( $p=0,018$ ) та в 1,0115 разів ( $p=0,001$ ). Рівень коефіцієнту податливості (СС) стінки загальної сонної артерії, вільної від атероми, вищий за 0,68  $\text{mm}^2/\text{kPa}$  (чутливість 63,3%, специфічність 85,5%,  $p=0,009$ ) збільшує ВШ наявності бляшки в каротидному басейні в 12,6 разів ( $p=0,024$ ).

2. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу присутність атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні асоціюється із збільшенням діаметру: відмінність по групам, розподіленим в залежності від наявної атероми - більший діаметр ЗагСА на 9,8% ( $p<0,001$ ); значення лівої ЗагСА понад 8,59 мм (чутливість 50%, специфічність 100%,  $p<0,019$ ), правої ЗагСА понад 8,1 мм (чутливість 68,4%, специфічність 78,4%,  $p<0,0001$ ) збільшує ВШ наявності атероми відповідно в 3,7 разів ( $p=0,001$ ) та в 6,6 разів ( $p=0,0013$ ), при цьому ВШ зростає при додаванні до прогностичної моделі показника загального холестерину понад  $>6,35$  ммоль/л, незалежно від статі та віку.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні із ЦД 2 типу вміст жирової тканини менший за 39,5% асоціювався із наявністю атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні (чутливість 65%, специфічність 75,3%,  $p<0,042$ ), а розширення висхідної аорти понад 3,34 см (чутливість 70%, специфічність 69%,  $p<0,006$ ) збільшує ВШ наявності атероми в 11,6 разів ( $p=0,0107$ ), при цьому вплив фактору посилюється при додаванні до моделі прогнозу показника загального холестерину понад  $>6,35$  ммоль/л, не залежить від статі та віку.

4. При включенні 3 факторів до мультиваріантної моделі прогнозу відсоток загальної жирової тканини менший за 39,51 % збільшує ВШ каротидної атероми у





хворих на ГХ в поєднанні із ЦД 2 типу у 8,95 разів (95% ДІ 1,05-76,47,  $p=0,045$ ), перевищення індексу податливості судинної стінки вільної від атероми понад 0,68 мм<sup>2</sup>/кПа збільшує ВШ у 57,27 разів (95% ДІ 1,59-2066,23,  $p=0,027$ ), потовщення комплексу інтима-медіа понад 639  $\mu$ м збільшує ВШ в 1,013 рази (95% ДІ 1,002-1,023,  $p=0,022$ ), незалежно від віку, статі, індексу маси тіла, рівня глікованого гемоглобіну.

5. При вивченні кореляційних зв'язків між показниками локальної жорсткості ЗагСА та ехокардіографічними параметрами було встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між діаметром ЗагСА та товщинами стінок ЛШ (МШП, ЗСЛШ, ВТС) та показником діастолічної функції  $E/Ea$  ср. Спостерігався негативний кореляційний зв'язок середньої сили між  $e'_{lat}$ ,  $E/A$ , ФВ та індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV; іКДО та H2FPEF мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV; ФВ мала позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками розтяжності DC,CC. Вище приведені кореляції свідчать про асоціацію показників як систолічної, так і діастолічної функції серця із підвищеною жорсткістю сонних артерій у хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу.

Результати розділу висвітлено у опублікованих працях [101].



## РОЗДІЛ 5

### ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ КАРДІО-ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОГО СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

При порівнянні основних досліджуваних показників між групами хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, розподілених за критерієм наявності ЦД 2 типу для стандартизації груп за віком із групи контролю було виключено 5 наймолодших осіб, адже вік є ключовим параметром, який впливає на жорсткість судинної стінки, діастолічну функцію серця.

#### **5.1 Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за факторами ризику, антропометричними та лабораторними параметрами**

Порівняння основних досліджуваних показників представлено в таблиці 5.1. Серед досліджених факторів ризику порівнювані групи не відрізнялись за частотою паління, сімейного анамнезу щодо ГХ, відсутністю додаткового фізичного навантаження. Достовірно частішою в групі ізольованої ГХ була поширеність обтяженого сімейного анамнезу щодо ССЗ (55,8% VS 24,3%,  $p=0,004$ ), а група хворих із супутнім діабетом достовірно частіше мала малорухомий спосіб життя (56,8% VS 27,9%,  $p=0,008$ ).

За антропометричними показниками групи відрізнялись по наступним характеристикам: пацієнти із супутнім ЦД 2 типу мали вищий бал SCORE (співставлялися дані шкал SCORE-2 та SCORE 2-DIABETES) на 44,4% ( $28,3\pm 8,7$  VS  $15,8\pm 8,5$ ,  $p<0,001$ ), на 11,8% більшу масу тіла ( $97,5\pm 15,0$  VS  $86,0\pm 15,0$ ,  $p=0,006$ ), на 10,5% вищий індекс маси тіла ( $33,2\pm 4,5$  VS  $29,7\pm 4,6$ ,  $p=0,002$ ), на 10,6% більший обсяг талії ( $106,5\pm 10,6$  VS  $95,2\pm 12,2$ ,  $p<0,001$ ), на 16,4% вищий відсоток жирової тканини ( $38,8\pm 9,0$  VS  $32,4\pm 8,9$ ,  $p=0,003$ ).

Серед лабораторних показників у хворих із коморбідною патологією були достовірно вищі: рівень глюкози крові на 45,1% ( $9,9\pm 1,0$  VS  $5,4\pm 0,9$ ,  $p<0,001$ ),



5242973331316134

рівень HbA1c – на 29,4% ( $8,0 \pm 0,3$  VS  $5,7 \pm 0,3$ ,  $p < 0,001$ ), рівень інсуліну - на 41,2% ( $22,6 \pm 6,5$  VS  $13,3 \pm 6,7$ ,  $p = 0,003$ ), Індекс НОМА-IR – на 63,7% ( $9,8 \pm 1,9$  VS  $3,6 \pm 2,0$ ,  $p < 0,001$ ). Показники ліпідного обміну, креатініну і розрахованої ШКФ достовірно не відрізнялись між двома обстеженими групами.

Таблиця 5.1 - Загальна характеристика факторів ризику, антропометричних та лабораторних показників хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, розподілених за критерієм наявності супутнього цукрового діабету

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД	% різниці	p
1	2	3	4	5
n, осіб	43	37		
Паління	34,9% (15 осіб)	37,8% (14 осіб)	-	0,788
Індекс пачко-років	$20,3 \pm 9,0$	$17,1 \pm 8,3$	15,7%	0,478
Сімейний анамнез ССЗ	55,8% (24 особи)	24,3% (9 осіб)	-	<b>0,004</b>
Сімейний анамнез ГХ	79,1% (34 особи)	73% (27 осіб)	-	0,522
Малорухомий спосіб життя	27,9% (12 осіб)	56,8% (21 особа)	-	<b>0,008</b>
Відсутність додаткового фіз.навантаження	62,8% (27 осіб)	78,4% (29 осіб)	-	0,128
Антропометричні показники				
Вік, роки	$58 \pm 8,8$	$60,4 \pm 11,0$	4%	0,27
Бал SCORE	$15,8 \pm 8,5$	$28,3 \pm 8,7$	44,4%	<b>&lt;0,001</b>
Зріст, см	$170,3 \pm 10,8$	$171,4 \pm 10,8$	0,7%	0,86
Вага, кг	$86,0 \pm 15,0$	$97,5 \pm 15,0$	11,8%	<b>0,006</b>
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,7 \pm 4,6$	$33,2 \pm 4,5$	10,5%	<b>0,002</b>
Обсяг талії, см	$95,2 \pm 12,2$	$106,5 \pm 10,6$	10,6%	<b>&lt;0,001</b>
Жирова тканина, %	$32,4 \pm 8,9$	$38,8 \pm 9,0$	16,4%	<b>0,003</b>
Лабораторні показники				
Глюкоза, ммоль/л	$5,4 \pm 0,9$	$9,9 \pm 1,0$	45,1%	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c, %	$5,7 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,3$	29,4%	<b>&lt;0,001</b>
Інсулін, мкМО/мл	$13,3 \pm 6,7$	$22,6 \pm 6,5$	41,2%	<b>0,003</b>
Індекс НОМА-IR	$3,6 \pm 2,0$	$9,8 \pm 1,9$	63,7%	<b>&lt;0,001</b>



5242973331316134

## Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
ЗХ, ммоль/л	6,2±1,2	5,5±1,5	10,9%	0,19
ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±1,4	3,1±1,4	17,9%	0,12
ЛПВЩ, ммоль/л	1,7±0,6	1,5±0,6	13,7%	0,13
ТГ, ммоль/л	1,8±1,4	2,2±1,5	17,6%	0,07
Креатинін, ммоль/л	0,095±0,021	0,104±0,021	8,8%	0,11
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	69,8±16,6	64,9±16,8	6,9%	0,25
Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників, % по групі та кількість осіб для якісних показників.				

## 5.2 Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за показниками ДМАТ

За даними добового моніторування артеріального тиску хворі на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу мали на 5% вищій середній добовий систолічний артеріальний тиск ( $139,9 \pm 14,0$  VS  $132,8 \pm 12,9$ ,  $p=0,018$ ), переважно за рахунок нічного підвищення на 9% ( $138,5 \pm 17,7$  VS  $126 \pm 16,2$ ,  $p=0,006$ ), також за рахунок підвищення вдень на 4,2 % ( $140,5 \pm 13,4$  VS  $134,6 \pm 12,5$ ,  $p=0,025$ ), при цьому навантаження систолічним тиском було достовірно вище на 25,5% ( $59,6 \pm 27,6$  VS  $44,4 \pm 26,3$ ,  $p=0,029$ ).

Значення пульсового тиску в групі із супутнім цукровим діабетом 2 типу було вище на 11,7% в денний час ( $59,3 \pm 9,4$  VS  $52,2 \pm 12,2$ ,  $p=0,009$ ), вище на 17,2% в нічний час ( $63,2 \pm 16,6$  VS  $52,4 \pm 9,3$ ,  $p=0,005$ ). За типами нічного зниження артеріального тиску в групі із коморбідною патологією достовірно частіше зустрічався тип night-reacker (35,1% VS 13,9%  $p=0,02$ ), достовірно рідше – тип dipper (24,3% VS 46,5%,  $p=0,039$ ) (таблиця 5.2, рис. 5.1, 5.2).



5242973331316134

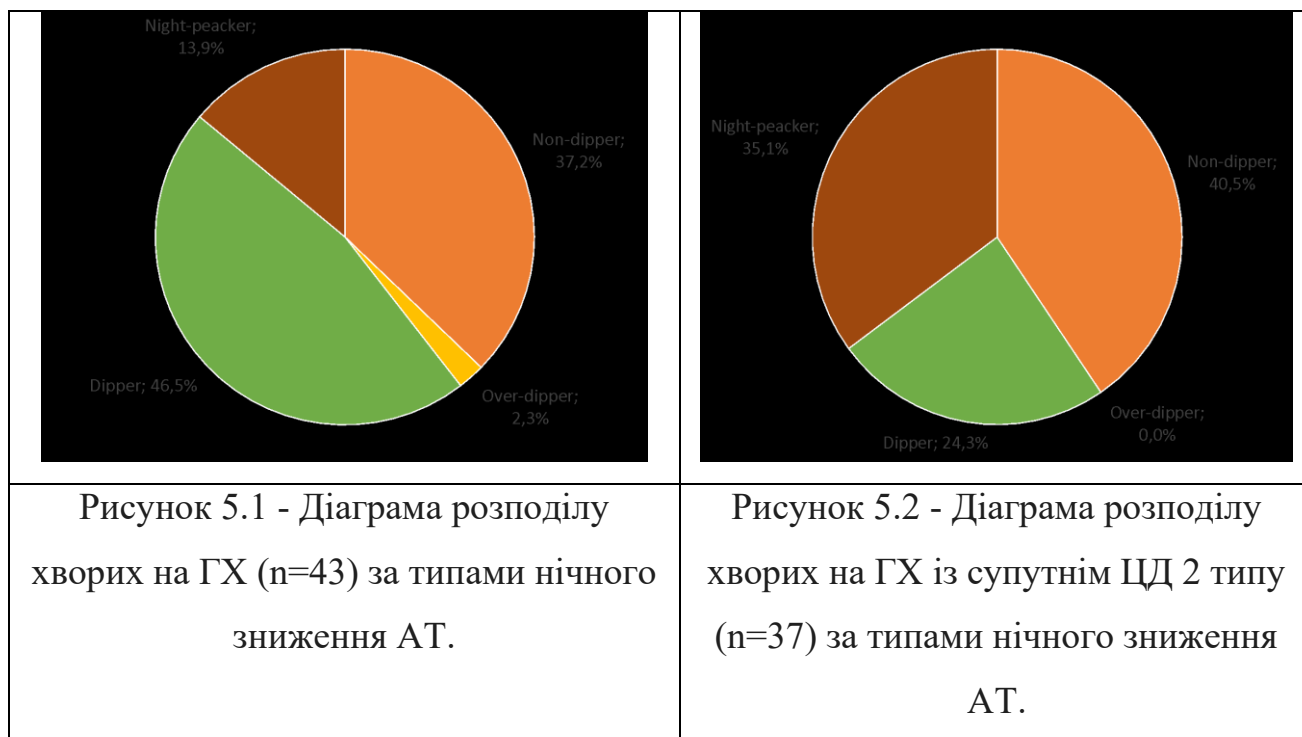
Таблиця 5.2 - Порівняння даних ДМАТ у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, розподілених за критерієм наявності супутнього цукрового діабету

Показник, ОВ	Група хворих на ГХ	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД	% різниці	p
n, осіб	43	37		
Ср САТ, mmHg	132,8±12,9	139,9±14,0	5%	<b>0,018</b>
Ср ДАТ, mmHg	80,4±9,3	79,8±9,3	0,8%	0,69
Ср САТ день, mmHg	134,6±12,5	140,5±13,4	4,2%	<b>0,025</b>
Ср ДАТ день, mmHg	82,3±8,8	81,4±9,6	1,1%	0,53
Ср САТ ніч, mmHg	126±16,2	138,5±17,7	9%	<b>0,006</b>
Ср ДАТ ніч, mmHg	73,8±9,8	74,8±9,8	1,4%	0,63
САТ load, %	44,4±26,3	59,6±27,6	25,5%	<b>0,029</b>
ДАТ load, %	36,7±26,8	32,1±26,8	12,4%	0,591
SD Sys, mmHg	13,4±3,3	13,8±4,5	2,9%	0,542
SD Dia, mmHg	11,4±3,0	11,6±3,1	1,4%	0,609
ПТ день, mmHg	52,2±12,2	59,3±9,4	11,7%	<b>0,009</b>
ПТ ніч, mmHg	52,4±9,3	63,2±16,6	17,2	<b>0,005</b>
ЧСС день, уд/ хв	74,1±8,5	74,3±8,7	0,2%	0,91
ЧСС ніч, уд/ хв	74,1±8,5	74,3±8,7	0,2%	0,91
Dipper	46,5% (20)	24,3% (9)	-	<b>0,039</b>
Non-dipper	37,2% (16)	40,5% (15)	-	0,76
Night-peacker	13,9% (6)	35,1% (13)	-	<b>0,02</b>
Over-dipper	2,3% (1)	0	-	0,35

Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників, % по групі та кількість осіб для якісних показників.



5242973331316134



### 5.3 Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за показниками ЕхоКС, типами ремоделювання ЛШ, типом профілю діастолічного наповнення ЛШ

Дані представлені в таблиці 5.3. У групі хворих із супутнім ЦД за показниками ехокардіоскопії встановлено більший діаметр висхідної аорти на 5,3% ( $3,4 \pm 0,4$  VS  $3,2 \pm 0,4$ ,  $p=0,045$ ), розмір ЛП на 5,8% ( $4,2 \pm 0,5$  VS  $3,9 \pm 0,5$ ,  $p=0,033$ ), товщини МШП на 9,9% ( $1,16 \pm 0,2$  VS  $1,04 \pm 0,2$ ,  $p=0,007$ ) та ЗСЛШ на 9,3% ( $1,03 \pm 0,2$  VS  $0,94 \pm 0,2$ ,  $p=0,005$ ), ВТС на 8,8% ( $0,44 \pm 0,1$  VS  $0,40 \pm 0,07$ ,  $p=0,011$ ). При цьому іММЛШ достовірно не розрізнялась в групах порівняння, хоча спостерігалась тенденція до більших показників у групі із супутнім ЦД 2 типу.

Коли пацієнтів було розподілено за типами геометрії лівого шлуночка нормальна геометрія серед хворих із коморбідною патологією зустрічалась достовірно рідше (13,5% VS 32,4%,  $p=0,04$ ), за рахунок більшої поширеності концентричного ремоделювання та концентричної гіпертрофії (рис. 5.3). В групі хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу були гірші значення систолічної функції серця: значення ФВ було нижче на 5% ( $60,4 \pm 7,3$  VS  $63,6 \pm 7,4$ ,  $p=0,049$ ), значення показників діастолічної функції розрізнялись



5242973331316134

достовірно за значенням  $e^{\text{lat}}$  і були нижче на 18,8% ( $8,0 \pm 3,2$  VS  $9,8 \pm 2,8$ ,  $p=0,002$ ), визначалися більші розміри ПШ на 8,9% ( $3,6 \pm 0,5$  VS  $3,3 \pm 0,5$ ,  $p=0,009$ ), НПВ на 13,9% ( $18,8 \pm 3,0$  VS  $16,2 \pm 3,0$ ,  $p=<0,001$ )

Таблиця 5.3 - Порівняння даних ЕхоКС у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, розподілених за критерієм наявності супутнього цукрового діабету

Показник, ОВ	Група хворих на ГХ	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД	% різниці	p
1	2	3	4	5
n, осіб	43	37		
Основні ехокардіографічні показники				
Ао, см	$3,2 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,4$	5,3%	<b>0,045</b>
ЛП, см	$3,9 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,5$	5,8%	<b>0,033</b>
іоЛП, мл/м <sup>2</sup>	$30,9 \pm 7,6$	$34,2 \pm 7,8$	9,6%	0,08
КДР, см	$4,98 \pm 0,6$	$5,04 \pm 0,6$	1,2%	0,66
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	$63,9 \pm 15,9$	$60,2 \pm 15,6$	5,7%	0,4
КСР, см	$3,3 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,6$	1,0%	0,9
ФВ, %	$63,6 \pm 7,4$	$60,4 \pm 7,3$	5,0%	<b>0,049</b>
МШП, см	$1,04 \pm 0,2$	$1,16 \pm 0,2$	9,9%	<b>0,007</b>
ЗСЛШ, см	$0,94 \pm 0,2$	$1,03 \pm 0,2$	9,3%	<b>0,005</b>
ВТС ЛШ	$0,40 \pm 0,07$	$0,44 \pm 0,07$	8,8%	<b>0,011</b>
іММЛШ г/м <sup>2</sup>	$107,1 \pm 33,0$	$115,8 \pm 32,0$	7,5%	0,25
Нормальна геометрія	32,6% (14)	13,5% (5)		<b>0,04</b>
Концентричне ремоделювання	11,6% (5)	18,9% (7)		0,36
Концентрична гіпертрофія	25,6% (11)	37,2% (16)		0,26
Ексцентрична гіпертрофія	30,2% (13)	24,3% (9)		0,55
VE МК, м/с	$0,56 \pm 0,2$	$0,51 \pm 0,2$	9,4%	0,15
E/A	$0,86 \pm 0,3$	$0,80 \pm 0,3$	7,1%	0,16
RVOT, см	$2,5 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,6$	5,3	0,321
ПШ, см	$3,3 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,5$	8,9%	<b>0,009</b>
НПВ, мм	$16,2 \pm 3,0$	$18,8 \pm 3,0$	13,9%	<b>&lt;0,001</b>
Сист ТЛА, mmHg	$24,3 \pm 5,2$	$23,4 \pm 5,2$	3,6%	0,53



5242973331316134

## Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
e` med, см/с	7,7 ±1,9	7,5±2,1	2,68%	0,42
e` lat, см/с	9,8±2,8	8,0±2,7	18,8%	<b>0,002</b>
e` тк, см/с	10,7±2,9	10,7±2,9	0,3%	0,965
a` med, см/с	10,1±2,6	10,9±2,6	7,3%	0,175
a` lat, см/с	10,4±3,4	10,5±2,3	0,4%	0,951
a` тк, см/с	12,5±3,5	14,8±4,2	15,2%	<b>0,011</b>
S` med, см/с	8,5±2,0	9,6±2,5	11,0%	0,051
S` lat, см/с	8,7±2,2	8,4±2,0	2,8%	0,601
S` тк, см/с	12,9±3,2	15,1±3,8	14,4	0,060
TEI LV	0,45±0,15	0,47±0,12	4,3%	0,531
TEI RV	0,41±0,10	0,43±0,12	4,9%	0,402
E\Ea ср.	6,5±1,9	6,9±1,9	5,4%	0,91
E\Ea лат	6,0±1,9	6,9±2,9	13,5%	0,093
H2FPEF, бал	3,1±1,3	3,3±1,3	4,7%	0,27

Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників, % по групі та кількість осіб для якісних показників.

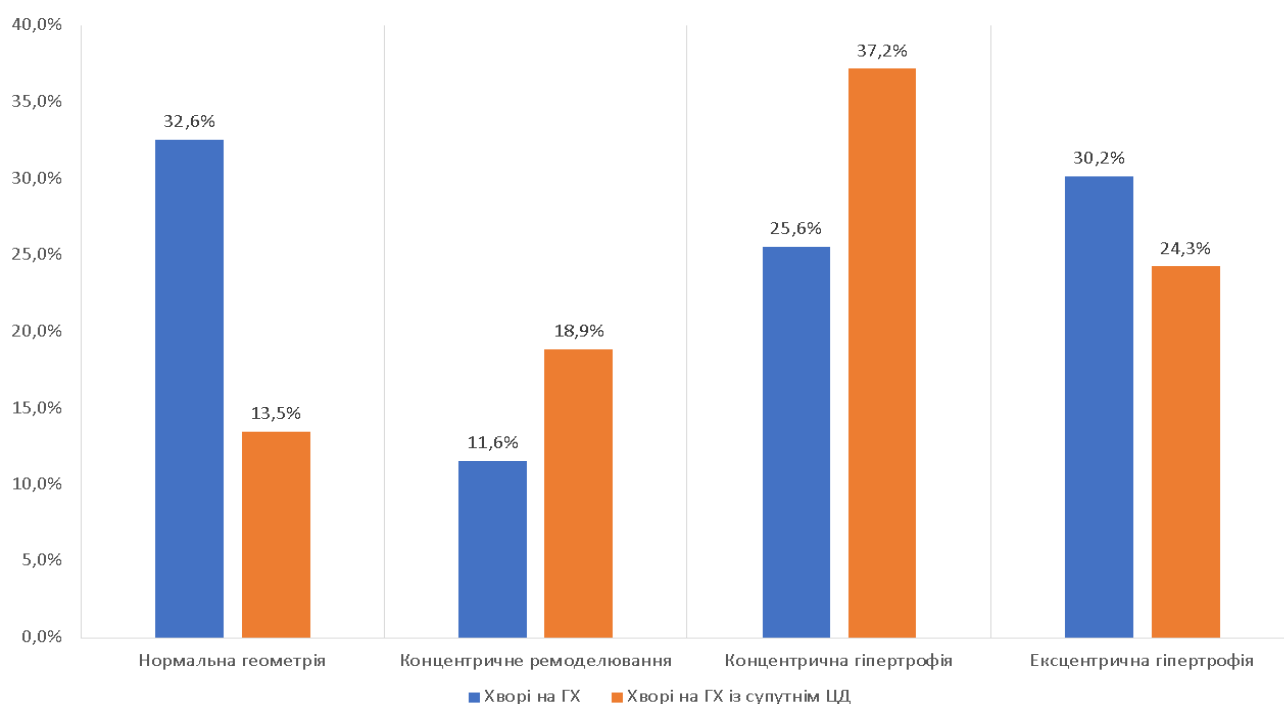


Рисунок 5.3 - Діаграма розподілу хворих за типами геометрії ЛШ.





#### 5.4. Порівняння 2 класифікацій геометрії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з та без супутнього ЦД 2 типу

Відомо, що класична система розподілу за типами геометрії ЛШ на 4 типи недооцінює вплив дилатації ЛШ і вважається, що дилатований ЛШ притаманний для типу «ексцентрична гіпертрофія», який серед всіх обстежених хворих спостерігався у 25,9% обстежених (22 особи).

Тому наступним етапом ми розподілили всіх обстежених хворих (85 осіб – 48 ізольована ГХ, 37- ГХ+ЦД 2 типу) за класифікацією геометрії ЛШ по W.Gaasch и M.Zile. Ми отримали наступні дані: нормальну геометрію ЛШ мали 18,8 % (16 осіб), концентричне ремоделювання 16,5 % (14 осіб), концентричну гіпертрофію – 28,2 % (24 осіб), змішану гіпертрофію 2,6 % (2 особи), група фізіологічної та дилатаційної гіпертрофії – 10,5 % (9 осіб), ексцентричну гіпертрофію – 0 % (0 осіб), ексцентричне ремоделювання – 1,2 % (1 особа). Критерії розподілу та отримані нами дані представлені на рис.5.4.

Сформовано ще 3 групи пацієнтів, які не мають термінологічного визначення в класифікації W.Gaasch и M.Zile: 1 група – 3,5 % (3 особи), в яких відносна товщина стінки (ВТС) була менша за 0,32 при нормальному іКДО та індексі маси міокарда ЛШ (іММЛШ). Другу групу пацієнтів склали 17,6 % (15 осіб), в яких індекс маси міокарда був вищий за норму, іКДО нормальний, а ВТС = 0,32-0,42. Третя група – 1,2 % (1 особа), в яких іКДО вищий за 75 мл/м<sup>2</sup>, а ВТС і іММЛШ не виходили за межі нормативних значень. Таким чином дилатований ЛШ зустрічався в 15,3% пацієнтів (13 осіб) проти 84,7% (72 осіб), в яких дилатація не спостерігалась.

Серед хворих на ГХ II стадії 22,3% хворих не мали термінологічного визначення в класифікації W.Gaasch и M.Zile.



Рисунок 5.4 - Розподіл хворих за типами геометрії ЛШ за класифікацією W.Gaasch и M.Zile.

Якщо співставити дані двох класифікацій, спостерігаються наступні недоліки класичної класифікації: серед 21 особи із нормальною геометрією за класичним розподілом 2 осіб – 9,5% мали дилатований ЛШ. Група ексцентричної гіпертрофії за класичним розподілом (24 особи) в когорті обстежуваних нами пацієнтів мали нормальне співвідношення товщин стінки до КДР – показник ВТС 0,32-0,42, тобто за класифікацією W.Gaasch и M.Zile. віднесли б до групи фізіологічної/дилатаційної гіпертрофії при підвищенні іКДО (9 осіб), не мали б термінологічного визначення при нормальному іКДО (15 осіб), і зовсім не спостерігалось хворих, в яких ВТС <0,32- тобто дилатація значно переважала б над потовщенням стінки серця. Ці факти підкреслюють недоліки класичної класифікації щодо оцінки дилатації ЛШ. (Рис.5.5)



Рисунок 5.5 - Розподіл хворих за класичними типами геометрії ЛШ та за класифікацією W.Gaasch и M.Zile.

Наступним етапом нашого дослідження було співвідношення типів геометрії ЛШ за класичною класифікацією із профілем діастолічного наповнення ЛШ.

Для цього всі хворі були розподілені за типом діастолічного наповнення за показниками трансмітрального діастолічного потоку – співвідношення  $E/A$  та показником  $E/e'$ . Серед хворих із ГХ II стадії без супутнього ЦД 24 осіб мали нормальний профіль наповнення, 24 особи – за типом порушення релаксації. Серед хворих із ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу нормальний профіль наповнення мали 8 осіб, за типом порушення релаксації – 24 особи, псевдонормальний профіль – 5 осіб.(таблиця 5.4). В групі ізольованої ГХ, таким чином, достовірно частіше зустрічався нормальний профіль наповнення ЛШ переважно за рахунок збільшення частки псевдонормального профілю в групі ГХ+ЦД. Співвідношення між типом геометрії ЛШ за класичною класифікацією та типом та типом діастолічного наповнення ЛШ представлено в таблиці 5.5.



Таблиця 5.4 - Розподіл хворих за типом діастолічного наповнення ЛШ

	Характеристика	ГХ II стадії	ГХ II стадії + ЦД 2 типу	p
Нормальний профіль наповнення ЛШ	$E/A=0,8-2,0$ $E/e'<8$	50% (24 особи)	21,6% (8 осіб)	<b>0,008</b>
Порушення релаксації ЛШ	$E/A<0,8$ $E/e'<8$	50% (24 особи)	64,8% (24 особи)	0,187
Псевдонормальний профіль наповнення ЛШ	$E/A=0,8-2,0$ $E/e'>8$	0	13,5% (5 осіб)	0,013
Примітка. Надані показники % по групі та кількість осіб.				

Таблиця 5.5 - Співвідношення між типом геометрії ЛШ за класичною класифікацією та типом та типом діастолічного наповнення ЛШ

	Нормальний профіль наповнення ЛШ ( $E/A=0,8-2,0$ , $E/e'<8$ )	Порушення релаксації ЛШ ( $E/A<0,8$ , $E/e'<8$ )	Псевдонормальний профіль наповнення ЛШ ( $E/A=0,8-2,0$ , $E/e'>8$ )
Нормальна геометрія	61,9% (13 осіб)	38,1% (8 осіб)	0
Концентричне ремоделювання	28,6% (4 особи)	71,4% (10 осіб)	0
Концентрична гіпертрофія	26,9% (7 осіб)	57,7% (15 осіб)	15,4% (4 особи)
Ексцентрична гіпертрофія	33,3% (8 осіб)	62,5% (15 осіб)	4,2% (1 особа)
Примітка. Надані показники % по групі, розподіленій за типом ремоделювання ЛШ та кількості осіб.			

### 5.5. Порівняння груп хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутнього цукрового діабету за показниками пружно-еластичних властивостей ЗагСА

Каротидна атеросклеротична бляшка зустрічалась в групі хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього цукрового діабету в 51,1% випадків, з супутнім цукровим діабетом – у 54% осіб ( $p=0,79$ ). Для подальшого аналізу бралися



гірші показники, отримані від правої або лівої загальної сонної артерії. Відмінностей, які б досягли рівня статистичної значущості, винайдено не було, але спостерігалась тенденція до гірших значень у групі хворих із ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу: вищі значення QIMT на 7,2%, вищі показники жорсткості: індекс  $\alpha$  та індекс  $\beta$  на 12,1%, PWV на 6,7%.

Таблиця 5.6 - Порівняння даних УЗД загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, розподілених за критерієм наявності супутнього цукрового діабету

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД	% різниці	p
n, осіб	43	37		
Наявність бляшки	51,1% (22 особи)	54% (20 осіб)		0,79
QIMT зліва, $\mu\text{m}$	682,6 $\pm$ 131,3	735,9 $\pm$ 142,0	7,2%	0,084
QIMT справа, $\mu\text{m}$	626,6 $\pm$ 114,7	675,3 $\pm$ 112,9	7,2%	0,08
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	271 $\pm$ 97,1	270,9 $\pm$ 108,7	0,01%	0,89
D, мм	7,9 $\pm$ 0,9	8,1 $\pm$ 0,9	3,1%	0,17
DC, 1/кПа	0,013 $\pm$ 0,005	0,012 $\pm$ 0,007	2,8%	0,79
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	0,66 $\pm$ 0,28	0,67 $\pm$ 0,29	1,5%	0,89
$\alpha$ , безрозмірний	6,6 $\pm$ 3,5	7,5 $\pm$ 3,5	12,1%	0,63
$\beta$ , безрозмірний	13,4 $\pm$ 7,0	15,2 $\pm$ 7,0	12,1%	0,62
PWV, м/с	8,9 $\pm$ 2,1	9,5 $\pm$ 2,1	6,7%	0,45
AP, mmHg	3,2 $\pm$ 5,0	2,0 $\pm$ 4,7	36,5%	0,11
Aix, %	3,6 $\pm$ 7,3	3,2 $\pm$ 7,1	12,2%	0,37
Примітка. Надані показники середніх значень $\pm$ SD (стандартне відхилення) для кількісних показників, % по групі та кількість осіб для якісних показників.				

Наступним питанням для аналізу було порівняння показників пружно-еластичних властивостей ЗагСА в групах, розподілених за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну, в аналіз бралися показники з лівої та правої загальних сонних артерій у групі без атероми (таблиця.5.7). Не було



достовірної різниці серед досліджуваних параметрів, проте спостерігалась тенденція до гірших показників в групі хворих на ГХ із ЦД.

Таблиця 5.7 - Показники пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій без стенозуючого атеросклеротичного ураження у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД	p
n	20 осіб, 40 артерій	17 осіб, 34 артерії	
Вік, роки	56,7±10,1	59,9±11,5	0,17
QIMT, μm	617,9±107,2	642,4±97,1	0,24
ΔD, μm	276,1±72,8	292,2±115,4	0,98
D, мм	7,7±0,7	7,8±0,5	0,35
DC, 1/кПа	0,014±0,006	0,013±0,006	0,49
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	0,66±0,29	0,64±0,32	0,49
α, безрозмірний	6,5±3,9	7,2±4,5	0,54
β, безрозмірний	13,2±7,8	14,7±9,1	0,52
PWV, м/с	8,7±2,2	9,4±3,0	0,32
AP, mmHg	3,5±4,9	3,9±6,3	0,31
Aix, %	4,0±5,7	4,6±10,9	0,15
Примітка. Надані показники середніх значень ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників.			

Надалі аналізувались показники хворих з присутньою атеросклеротичною бляшкою. У випадку стенозуючого ураження з однієї сторони не бралися в розрахунок показники від артерії без атероми, дані представлені в таблиці 5.8.

У хворих на коморбідну патологію із наявною атеросклеротичною бляшкою каротидного басейну діаметр загальної сонної артерії був достовірно більший на 11,8% (9,3±4,2 VS 8,2±0,9, p=0,03), а також був вищий показник коефіцієнту податливості CC на 23,6% (0,89±0,40 VS 0,68±0,37, p=0,049), спостерігалась тенденція до нижчих величин параметрів жорсткості – індексів жорсткості α, β, PWV, - ніж у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу.



Таблиця 5.8 - Показники пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій із стенозуючим атеросклеротичним ураженням < 50% у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ	Група хворих на ГХ у поєднанні з ЦД	p
	22 особи, 31 артерія	20 осіб, 31 артерія	
Стеноз, %	26,9±6,8	29,7±9,8	0,68
Вік, роки	58,8±8,6	60,4±10	0,79
QIMT, $\mu\text{m}$	702,1±163,8	766,0±159,5	0,18
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	274,4±138,3	307,9±111,2	0,23
D, мм	8,2±0,9	9,3±4,2	<b>0,03</b>
DC, 1/кПа	0,013±0,007	0,015±0,008	0,42
CC, $\text{mm}^2/\text{кПа}$	0,68±0,37	0,89±0,40	<b>0,049</b>
$\alpha$ , безрозмірний	7,6±4,7	6,5±4,4	0,25
$\beta$ , безрозмірний	15,5±9,3	13,2±8,8	0,24
PWV, м/с	9,5±2,8	8,7±2,9	0,23
AP, mmHg	2,0±2,3	2,2±2,6	0,86
Aix, %	1,7±3,2	4,5±4,3	0,25
Примітка. Надані показники середніх значень $\pm$ SD (стандартне відхилення) для кількісних показників.			

В попередніх розділах представлені дані щодо ROC-аналізу із визначенням порогових значень товщини комплексу інтима-медіа лівої ЗагСА, що асоціюються із присутністю атеросклеротичної бляшки каротидного басейну – для хворих на ГХ без ЦД (рис 3.2) – понад 698  $\mu\text{m}$  (чутливість 65,2%; специфічність 86,3 %,  $p=0,0007$ ), та для хворих на ГХ із ЦД (таб.4.5) – понад 755  $\mu\text{m}$  (чутливість 45 %, специфічність 86,7 %,  $p=0,020$ ). При порівнянні площ під ROC-кривими не було виявлено статистичної різниці для порогових значень між досліджувананими групами ( $p=0,681$ ), як і при порівнянні середніх показників (таб 5.7, 5.8). У хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу площа під ROC-кривою дорівнювала  $0,746\pm0,072$ , у хворих із коморбідною патологією вона становила  $0,700\pm0,086$ . Це доводить абсолютну тотожність площ під ROC-кривими та відсутність переваг однієї моделі



над іншою.

Можна зробити висновок, що у хворих на ГХ із ЦД при додаванні до такого фактору ризику, як підвищений артеріальний тиск, другого чинника - супутній цукровий діабет 2 типу, не спостерігається статистично достовірного збільшення товщини комплексу інтима-медіа, як обов'язкового параметра, який передуся появи атеросклеротичної бляшки.

Наступним етапом було з'ясування питання, чи асоціюється підвищена розтяжність вільної від атероми сунна стінка загальної сонної артерії із наявністю цукрового діабета. Бля цього нами було проведено ROC-аналіз із визначенням порогового значення коефіцієнту розтяжності СС загальної сонної артерії, що асоціювався з наявністю цукрового діабету – для хворих із каротидним атеросклерозом (бляшками до 50 % просвіту судини) ризик наявності ЦД зростає майже в 3,64 рази (95% ДІ 0,9273-14,3177 $p=0,054$ ) при збільшенні показника СС понад 0,67 (чутливість 76,7%; специфічність 56,2 %,  $p=0,035$ ) (рис. 5.6), при цьому дана модель не залежала від віку пацієнтів (табл. 5.9). Додавання до моделі показника розтяжності значно посилює прогностичну значущість коефіцієнту СС незалежно від віку та статі (табл. 5.9).

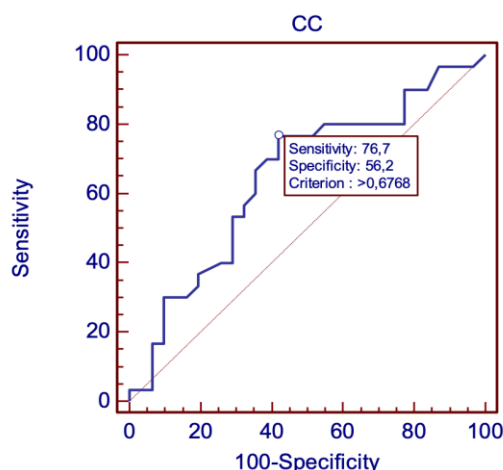


Рисунок 5.6 -Точка розподілу величини коефіцієнту податливості СС в судинах з атероною за критерієм наявності ЦД 2 типу за даними ROC-аналізу.





Таблиця 5.9 - Уні- та мультіваріантні моделі прогнозу наявності цукрового діабету 2 типу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії при наявній атеросклеротичній бляшці до 50 % просвіту судини

Параметр	Відношення шансів	95% ДІ	p
Уніваріантна модель зв'язку коефіцієнту розтяжності СС з наявністю цукрового діабету.			
СС, мм <sup>2</sup> /кПа	3,64	0,927-14,318	0,054
Мультіваріантна модель (p=0,034) зв'язку коефіцієнту розтяжності СС та віку з наявністю цукрового діабету.			
СС, мм <sup>2</sup> /кПа	6,59	1,308-33,175	0,022
Вік	1,06	0,991 - 1,129	0,090
Мультіваріантна модель (p= 0,025) зв'язку коефіцієнту розтяжності СС, розтяжності, віку та статі з наявністю цукрового діабету.			
СС, мм <sup>2</sup> /кПа	132,90	1,944 - 9085,139	0,023
ΔD, μm	0,99	0,978 - 1,002	0,088
Вік	1,08	0,999 - 1,171	0,054
Стать	0,63	0,173 - 2,281	0,479
Примітка. Надані показники відношення шансів із значенням 95% довірчого інтервалу та рівнем достовірності.			

Підсумовуючи, можна зробити висновок, що для судинного ремоделювання при формуванні каротидної атероми у хворих на гіпертонічну хворобу типовим є збільшення діаметру загальної сонної артерії. При коморбідній патології із супутнім цукровим діабетом розширенням сонних артерій стає більш суттєвим. Особливістю ремоделювання ЗагСА у хворих на коморбідну патологію також слід вважати збільшення розтяжності судини в ділянці, прилеглій до атероми.

Було проаналізовано кореляційний зв'язок між відсотком стенозування сонних артерій та показниками пружно-еластичних властивостей ЗагСА. Проте не було отримано статистично значущих зв'язків ні серед усіх обстежених хворих, на при розподілених за присутнім ЦД 2 типу. (таб. 5.10). З цього можна зробити висновок, що ступінь стенозування артерій не має асоціації із товщиною КІМ, показниками жорсткості та розтяжності вільної від атероми стінки ЗагСА.



Таблиця 5.10 - Показники коефіцієнту кореляції між відсотком стенозування артерії та основними показниками пружно-еластичних властивостей ЗагСА у судинах всіх обстежених та по групам, розподіленим в залежності від наявності ЦД.

	QIMT	$\Delta D$	D	DC	CC	$\alpha$	$\beta$	PWV
	Значення коефіцієнту кореляції серед усіх обстежених, $p > 0,05$							
<b>Відсоток стенозування артерії</b>	0,041	0,006	0,097	0,11	0,119	-0,108	-0,111	- 0,115
	Значення коефіцієнту кореляції серед ізольованою ГХ. $P > 0,05$							
<b>Відсоток стенозування артерії</b>	-0,159	-0,285	0,200	-0,107	-0,0139	0,0689	0,0585	0,076 6
	Значення коефіцієнту кореляції серед хворих на ГХ із супутнім ЦД. $P > 0,05$							
<b>Відсоток стенозування артерії</b>	0,215	0,207	-0,097	0,300	0,182	-0,240	-0,240	- 0,287

## Висновки до розділу 5

1. При порівнянні груп хворих на ГХ II стадії з та без супутнього ЦД 2 типу спостерігались наступні достовірні відмінності за антропометричними параметрами: пацієнти групи із ЦД 2 типу мали вищий бал SCORE (співставлялися дані шкал SCORE-2 та SCORE 2-DIABETES) на 44,4%, на 11,8% більшу масу тіла, на 10,5% вищий ІМТ, на 10,6% більший обсяг талії, на 16,4% вищий відсоток жирової тканини; за лабораторними параметрами достовірно вищі показники обміну глюкози (глюкоза натще, рівень HbA1c, інсуліну, індекс НОМА-IR), проте за показниками ліпідного обміну, функції нирок достовірних відмінностей виявлено не було.

2. За показниками ДМАТ пацієнти із ГХ+ЦД 2 типу у порівнянні з ізольованою ГХ мали наступні достовірні відмінності: на 5% вищий середній



добовий САТ, переважно за рахунок нічного підвищення САТ на 9%, підвищення САТ вдень на 4,2 %, навантаження САТ вище на 25,5%, пульсовий тиск вище на 11,7% в денний час , вище на 17,2% в нічний час . За типами нічного зниження АТ в групі із ЦД достовірно частіше зустрічалися особи із типом night-peacker, достовірно рідше – тип dipper.

3. У групі хворих на ГХ+ЦД 2 типу у порівнянні з ізольованою ГХ за показниками ЕхоКС було достовірно більші розміри висхідної аорти на 5,3%, ЛП на 5,8%, товщини МШП на 9,9% та ЗСЛШ на 9,3%, ВТС на 8,8%, достовірно рідше зустрічалась нормальна геометрія ЛШ за рахунок більшої поширеності концентричного ремоделювання та гіпертрофії, також були гірші значення систолічної функції серця: ФВ нижча на 5%, значення показників діастолічної функції достовірно розрізнялись лише за параметром  $e'_{lat}$  і були нижче на 18,8%, визначалися більші розміри ПШ на 8,9%, НПВ на 13,9%. Підсумовуючи вищеприведені факти можна говорити про наступні характерні риси ремоделювання серця при приєднанні ЦД до ГХ II стадії : збільшення товщин стінок серця у поєднанні із погіршенням систолічної та діастолічної функції, дилатацією інших камер серця: ЛП, ПШ, та поєднаних із серцем судин: висхідною аортою та НПВ.

4. При порівнянні класичної класифікації геометрії ЛШ та класифікації за W.Gaasch и M.Zile виявлені наступні недоліки першої системи, а саме недооцінка впливу дилатації ЛШ в групі із «нормальною геометрією» (9,5% із мали дилатований ЛШ), та переоцінка в групі «ексцентричної гіпертрофії» за класичним розподілом; тоді як при використанні класифікації за W.Gaasch и M.Zile 22,3% хворих не мали термінологічного визначення.

5. Каротидне ремоделювання при наявності каротидної атероми <50% стенозу у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу у порівнянні із хворими на ізольовану ГХ характеризується збільшенням діаметру загальних сонних артерій (на 11,8%), а також вищим показником коефіцієнту податливості (СС) вільної від атероми стінки на 23,6%, спостерігалась тенденція до нижчих значень показників жорсткості – індексів  $\alpha$ ,  $\beta$ , PWV, що говорить про збереження розтяжності вільної від бляшки



5242973331316134

судинної стінки. Ступінь стенозування сонних артерій не має асоціації із товщиною КІМ, показниками жорсткості та розтяжності вільної від атероми стінки ЗагСА.

6. У хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом (бляшками до 50 % просвіту судини) ризик наявності ЦД зростає майже в 3,64 рази ( $p=0,054$ ) при збільшенні показника СС понад  $0,67 \text{ мм}^2/\text{кПа}$  ( $p=0,035$ ).

Результати розділу висвітлено у опублікованих працях [102-107].



## РОЗДІЛ 6

### ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КАРДІО-ВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ІЗ ДОДАВАННЯМ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ

Загалом було обстежено 24 пацієнта з ГХ з супутнім ЦД 2 типу в анамнезі на початку спостереження та через 3 місяці повторно, які до моменту включення у дослідження не отримували дапагліфлозин. Для хворих першої групи препаратом вибору для гіпоглікемічної терапії був метформін, для пацієнтів другої групи було додано 10 мг дапагліфлозину на добу до терапії метформіном.

2 групи хворих були співставні за вихідними параметрами за більшістю досліджуваних параметрів (таблиця 6.1). За двома показниками були виявлені достовірні відмінності: пацієнти, які отримували комбінацію метформіну з дапагліфлозином, мали вищий середній показник ШКФ (70 (65; 83) VS 58 (51; 68) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), та більшу варіабельність діастолічного артеріального тиску (13±3 VS 11±2 mmHg), ніж хворі, які приймали метформін.

Таблиця 6.1 - Загальна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу в залежності від гіпоглікемічної терапії (вихідні дані)

Показник, одиниці вимірювання	Група мерформіну		Група метформін + дапагліфлозин		p
	N	Значення	N	Значення	
1	2	3	4	5	6
Фактори ризику					
Паління	12	33% (4 особи)	12	41,7% (5 осіб)	0,655
Індекс пачко-років	12	16,3±8,5	12	13,8±9,6	0,589
Сімейний анамнез ССЗ	12	25% (3 особи)	12	33,3% (4 особи)	0,654
Сімейний анамнез ГХ	12	83,3% (10 осіб)	12	100% (12 осіб)	0,159
Малорухомий спосіб життя	12	50% (6 осіб)	12	66,7% (8 осіб)	0,406



5242973331316134

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6
Відсутність додаткового фіз.навантаження	12	75% (9 осіб)	12	91,7% (11 осіб)	0,272
Антропометричні показники					
Вік, роки	12	62,6±10,7	12	58,2±10,5	0,874
Бал SCORE	11	36,9±10,9	11	31,4±15,9	0,355
Вага, кг	12	99,0±19,7	12	101,6±24,0	0,318
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	12	34,9±6,3	12	33,6±6,7	0,643
Обсяг талії, см	12	107,4±11,0	12	108,0±13,5	0,909
Жирова тканина, %	12	41,2±7,8	12	39,8±11,1	0,720
Медикаментозна терапія					
іАПФ		75% (9)		50% (6)	0,206
Сартани		25% (3)		50% (6)	0,206
Антагоністи Са		66,7% (8)		75% (9)	0,655
Діуретики		91,7% (11)		75% (9)	0,272
Бета-блокатори		41,7% (5)		75% (9)	0,098
Статини		100% (12)		83,3% (10)	0,139
Препарати сульфоніл-сечовини		41,7% (5)		16,7% (2)	0,178
Метформін		100% (12) (медіана добового дозування -1000 мг/добу)		75% (9) (медіана добового дозування -1000 мг/добу)	0,064
Лабораторні показники					
Глюкоза, ммоль/л	12	9,64±3,28	12	10,31±3,12	0,620
НbA1c, %	12	8,23±1,83	12	7,61±1,63	0,374
Інсулін, мкМО/мл	3	21,35±17,83	7	19,80±7,84	0,846
Індекс НОМА-IR	3	5,98±6,25	7	9,50±5,36	0,125
ЗХ, ммоль/л	9	6,52±1,64	11	6,26±2,18	0,893
ЛПНЩ, ммоль/л	9	3,82±1,37	11	3,64±1,71	0,728
ЛПВЩ, ммоль/л	9	1,45 (1,12; 1,81)	11	1,48 (1,38; 2,09)	0,305*
ТГ, ммоль/л	9	2,22±1,16	11	2,16±0,91	0,892
Креатинін, ммоль/л	9	0,106±0,022	10	0,091±0,020	0,152



5242973331316134

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	9	58 (51; 68)	10	70 (65; 83)	<b>0,018*</b>
Дані ДМАТ					
Ср САТ, mmHg	12	137±15	12	141±18	0,508
Ср ДАТ, mmHg	12	78±7	12	79±6	0,534
Ср САТ день, mmHg	12	137,5±14,2	12	141,3±16,1	0,673
Ср ДАТ день, mmHg	12	78,8±5,6	12	81,3±5,9	0,872
Ср САТ ніч, mmHg	12	135,3±17,9	12	140,7±25,5	0,726
Ср ДАТ ніч, mmHg	12	75,3±13,5	12	73,1±7,2	0,473
САТ load, %	12	55±31	12	62±32	0,578
ДАТ load, %	12	23±14	12	34±20	0,132
SD Sys, mmHg	12	13±3	12	16±5	0,139
SD Dia, mmHg	12	11±2	12	13±3	<b>0,038</b>
ПТ день, mmHg	12	59±12	12	60±15	0,868
ПТ ніч, mmHg	12	60±14	12	68±23	0,346
ЧСС день уд/ хв	12	74 (68; 84)	12	75 (67; 80)	0,707*
ЧСС ніч уд/ хв	12	63 (61; 74)	12	65 (60; 70)	0,544*
Основні ехокардіографічні показники					
ЛП, см	12	4,23±0,57	12	4,21±0,53	0,932
іоЛП, мл/м <sup>2</sup>	12	34,5±8,0	12	32,6±7,0	0,546
КДР, см	12	5,13±0,52	12	5,10±0,58	0,895
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	12	57,9±8,8	12	61,7±14,8	0,445
КСР, см	12	3,47±0,52	12	3,39±0,72	0,760
ФВ, %	12	60,8±6,5	12	59,9±6,5	0,731
МШП, см	12	1,17±0,16	12	1,11±0,21	0,434
ЗСЛШ, см	12	1,07±0,16	12	1,00±0,13	0,252
іММЛШ г/м <sup>2</sup>	12	126,9±24,5	12	109,7±37,1	0,193
RVOT, см	12	2,54±0,62	12	2,59±0,67	0,866
ПШ, см	12	3,70±0,46	12	3,59±0,52	0,606
НПВ, см	12	18,02±3,04	12	20,24±3,18	0,093
Сист ТЛА, mmHg	12	23,0±4,9	10	23,2±7,21	0,951
e` med, см/с	10	7,08±1,98	12	8,83±3,33	0,131



## Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6
e` lat, см/с	12	8,00 (6,34; 8,67)	12	8,00 (6,67; 10,16)	0,544*
e` тк, см/с	12	10,00±2,13	12	11,00±3,59	0,416
S med, см/с	12	8,5 (7,49; 10,39)	12	8,00 (7,33; 11,00)	1,000*
S lat, см/с	12	7,5 (6,71; 8,46)	12	7,5 (6,64; 9,53)	0,931*
S тк, см/с	12	15,67±3,52	12	14,08±2,64	0,260*
TAPSE	12	26,0±3,6	12	25,1±4,3	0,891
E/Ea ср.	12	6,24 (5,40; 9,01)	12	5,29 (4,74; 7,68)	0,355
H2FPEF	12	3,7±0,78	12	3,1±1,2	0,672
Основні показники жорсткості та товщини КІМ ЗагСА					
Наявність атероми		75% (8 осіб)		50% (6 осіб)	0,567
QІМТ зліва, μm	12	750±167	12	688±134	0,323
QІМТ справа, μm	12	752±134	12	641±131	0,058
ΔD, μm	12	266±69	12	298±113	0,421
D, мм	12	8,39±0,99	12	8,08±0,82	0,415
DC, 1/кПа	12	0,010 (0,009; 0,014)	12	0,01 (0,009; 0,017)	0,470*
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	12	0,61 (0,48; 0,74)	12	0,71 (0,49; 0,94)	0,453*
α, безрозмірний	12	6,48 (5,83; 8,74)	12	5,44 (3,70; 10,64)	0,214*
β, безрозмірний	12	13,18 (11,87; 17,70)	12	11,05 (7,57; 21,56)	0,214*
PWV, м/с	12	9,38 (8,68; 10,46)	12	8,13 (6,99; 11,82)	0,225*
AP, mmHg	12	1,35 (0,39; 3,31)	12	1,65 (-0,11; 7,35)	0,894*
Aix, %	12	1,88 (-1,19; 8,31)	12	3,44 (0,64; 10,11)	0,564*
Примітка. N – кількість отриманих даних в групі спостереження. Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення для даних з нормальним розподілом та Me (Q5; Q95) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального, % по групі та кількість осіб для якісних показників. Значення p для даних із нормальним розподілом – t-критерій Стьюдента, із розподілом, який відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test (*), для порівняння якісних критеріїв – критерій хі-квадрат Пірсона.					

Середній строк спостереження склав 12 тижнів, після чого пацієнти пройшли повторне обстеження, дані представлені в таблиці 6.2. Аналізувалась статистична





значущість різниці у показниках до та після лікування в кожній групі та між групами (таблиця 6.3). Для пацієнтів обох груп було встановлене статистично значуще покращення наступних параметрів: зниження балу SCORE (-13,1% в групі метформіну та -19,8% в групі метформін+дапагліфлозин), рівнів глюкози (-20,9% та -18,4% відповідно) та глікованого гемоглобіну (-13,3% та -14,6% відповідно), загального холестерину (-15,5% та -17,2% відповідно) та ліпопротеїдів низької щільності (-14,7% та -21,1% відповідно). В групі прийому метформіну спостерігалось незначне (-0,8%), але достовірно значуще зниження обсягу талії ( $p=0,044$ ), тоді як для пацієнтів з групи прийому комбінації метформін+дапагліфлозин ця тенденція (-2,4%) виявилась не достовірною, але відмічалось статистично значуще зменшення відсотку жирової тканини на 5,2% ( $p=0,032$ ) (табл. 6.2). При цьому при порівнянні різниці абсолютних значень до та після лікування між групами метформіну та прийому метформіну+дапагліфлозину достовірних відмінностей антропометричних показників не було (табл. 6.3).

При аналізі параметрів добового моніторування артеріального тиску в обох групах спостерігалось зниження рівня середнього систолічного артеріального тиску (-6,1% в групі метформіну та -11,8% в групі метформін+дапагліфлозин), навантаження САТ (-31,5% та -64,5% відповідно), пульсового тиску вдень (-11,3% та -15,7% відповідно), та вночі (-12,6% та -26,6% відповідно). Серед показників ДМАТ в групі прийому комбінації метформіну+дапагліфлозин на відміну від групи метформіну спостерігалось значуще зниження середнього діастолічного АТ на 6,8%, навантаження ДАТ на 48,4%, показників варіабельності - стандартного відхилення САТ на 27,2%, ДАТ на 24,6% (табл. 6.2). Абсолютні зміни показників в бік їх нормалізації (базовий рівень - рівень через 12 тижнів лікування) між групами метформіну та комбінації метформіну+дапагліфлозин досягли рівня статистичної значущості для рівня навантаження САТ, стандартного відхилення САТ та ДАТ (відповідно  $p=0,026$ ;  $p=0,040$ ;  $p=0,015$ , табл. 6.3).

Для пацієнтів 2 груп було встановлене достовірно значуще зростання показника ЕхоКС систолічного зміщення латерального фіброзного кільця мітрального клапану S lat (+29,7% в групі метформіну та +15,5% в групі



метформін+дапагліфлозин). В групі прийому метформін+дапагліфлозин виявлені статистично значущі наступні позитивні зміни ехокардіографічних параметрів: зниження поперечного розміру ЛП на 6,1%, RVOT на 11,8%, базального розміру ПШ на 10%, збільшення швидкостей за тканинним доплером: е' мед на 12,3%, е' лат на 12,9%, е' тк на 12,9%, S мед на 21,8%, S тк на 17,8%, а також зниження E\Еa ср. на 16,2% (табл. 6.2). При порівнянні різниці абсолютних значень ехокардіографічних параметрів до та після лікування між групами прийому метформіну та комбінації метформін+дапагліфлозин достовірні відмінності встановлено для зменшення розмірів лівого передсердя та базального розміру правого шлуночка в другій групі (відповідно  $p=0,032$ ,  $p=0,040$ , табл. 6.3). Не досягла рівня статистичної значущості різниця між досліджуваними групами хворих у зміні товщин стінок лівого шлуночка, показників морфометрії, фракції викиду через 12 тижнів лікування.

Лише в групі прийому комбінації метформін+дапагліфлозин спостерігалось покращення пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій: підвищився коефіцієнт податливості СС на 13,3%, знизився індекс жорсткості  $\alpha$  на 20,5%, індекс жорсткості  $\beta$  на 20,2%, PWV на 12,5% (табл. 6.2). При порівнянні різниці абсолютних значень до та після лікування між групами метформіну та комбінації метформін+дапагліфлозин відмінності не досягли рівня статистичної значущості (табл. 6.3).

Таблиця 6.2 - Досліджувані показники до та через 12 тижнів лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Група метформіну		P	Група метформін + дапагліфлозин		P
	До	Через 12 тижнів		До	Через 12 тижнів	
1	2	3	4	5	6	7
Бал SCORE	36,9±10,9	31,9±10,0	<b>0,028</b>	31,4±15,9	25,2±12,3	<b>0,005</b>
Вага, кг	99,0±19,7	98,1±18,1	0,284	101,6±24,0	99,6 ±26,1	0,255
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,9±6,3	34,6±5,5	0,367	33,6±6,7	32,9±7,2	0,233
Обсяг талії, см	107,4±11,0	106,6±10,3	<b>0,044</b>	108,0±13,5	105,4±15,1	0,136



5242973331316134

## Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
Жирова тканина, %	41,2±7,8	40,5±7,3	0,115	39,8±11,1	37,7±10,0	<b>0,032</b>
Лабораторні показники						
Глюкоза, ммоль/л	9,64±3,28	7,33±1,63	<b>0,040</b>	10,31±3,12	8,41±1,32	<b>0,033</b>
HbA1c, %	8,23±1,83	6,73±0,90	<b>0,003</b>	7,61±1,63	6,53±0,62	<b>0,026</b>
Інсулін, мкМО/мл	Недостатньо даних			19,80±7,84	23,49 ±10,07	<b>0,004</b>
Індекс НОМА- IR	Недостатньо даних			9,50±5,36	9,20±5,51	0,741
ЗХ, ммоль/л	6,52±1,64	5,38±1,46	<b>0,003</b>	6,26±2,18	5,19±1,46	<b>0,012</b>
ЛПНЦ, ммоль/л	3,82±1,37	3,17±1,02	<b>0,009</b>	3,64±1,71	2,83±1,12	<b>0,022</b>
ЛПВЦ, ммоль/л	1,45 (1,12; 1,81)	1,50 (1,16; 1,89)	0,051	1,48 (1,38; 2,09)	1,53 (1,33; 2,03)	0,285*
ТГ, ммоль/л	2,22±1,16	1,92±1,18	0,058	2,16±0,91	1,82±0,92	0,159
Креатинін, ммоль/л	0,106±0,02 2	0,100±0,024	0,203	0,091±0,020	0,087±0,024	0,460
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	58 (51; 68)	60 (52; 74)	0,179	70 (65; 83)	76 (66; 87)	1,000*
Дані ДМАТ						
Ср САТ, mmHg	137±15	128±9	<b>0,016</b>	141±18	125±6	<b>0,002</b>
Ср ДАТ, mmHg	78±7	75±7	0,183	79±6	74±6	<b>0,039</b>
САТ load, %	55±31	37±24	<b>0,027</b>	62±32	22±16	<b>0,000</b>
ДАТ load, %	23±14	20±21	0,498	34±20	18±17	<b>0,048</b>
SD Sys, mmHg	13±3	13±3	0,687	16±5	12±3	<b>0,009</b>
SD Dia, mmHg	11±2	10±2	0,828	13±3	10±2	<b>0,002</b>
ПТ день, mmHg	59±12	52±8	<b>0,041</b>	60±15	51±7	<b>0,028</b>
ПТ ніч, mmHg	60±14	53±10	<b>0,049</b>	68±23	50±9	<b>0,016</b>



5242973331316134

## Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
ЧСС день уд/ хв	74 (68; 84)	68 (66; 76)	0,168	75 (67; 80)	73 (68; 79)	1,000*
ЧСС ніч уд/ хв	63 (61; 74)	65 (62; 69)	0,929	65 (60; 70)	65 (60; 70)	0,791*
Основні ехокардіографічні показники						
ЛП, см	4,23±0,57	4,30±0,51	0,546	4,21±0,53	3,95±0,3	<b>0,013</b>
іюЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,5±8,0	35,0±11,2	0,884	32,6±7,0	29,9±7,1	0,068
КДР, см	5,13±0,52	4,93±0,69	0,101	5,10±0,58	4,94±0,56	0,129
іКДО, мл/м <sup>2</sup>	57,9±8,8	59,0±13,1	0,701	61,7±14,8	59,4±11,8	0,407
КСР, см	3,47±0,52	3,15±0,66	0,052	3,39±0,72	3,27±0,63	0,401
ФВ, %	60,8±6,5	62,3±6,3	0,081	59,9±6,5	63,0±4,9	0,150
МШП, см	1,17±0,16	1,15±0,14	0,233	1,11±0,21	1,09±0,16	0,435
ЗСЛШ, см	1,07±0,16	1,04±0,15	0,078	1,00±0,13	0,96±0,12	0,145
іММЛШ г/м <sup>2</sup>	126,9±24,5	115,9±28,7	0,064	109,7±37,1	104,8 ±26,8	0,319
RVOT, см	2,54±0,62	2,59±0,47	0,733	2,59±0,67	2,28±0,69	<b>0,038</b>
ПШ, см	3,70±0,46	3,72±0,38	0,819	3,59±0,52	3,23±0,52	<b>0,035</b>
НПВ, см	18,02±3,04	17,93±2,68	0,929	20,24±3,18	16,89±5,70	0,056
Сист ТЛА, mmHg	23,0±4,9	24,0±5,8	0,646	23,2±7,2	20,4±6,5	0,258
e` med, см/с	7,08±1,98	7,75±1,42	0,314	8,83±3,33	10,08±2,64	<b>0,040</b>
e` lat, см/с	8,00 (6,34; 8,67)	8,00 (7,27; 9,73)	0,262	8,00 (6,67; 10,16)	8,00 (7,84; 11,16)	<b>0,028*</b>
e` тк, см/с	10,00±2,13	11,25±2,99	0,202	11,00±3,59	12,50±2,47	<b>0,046</b>
S med, см/с	8,5 (7,49; 10,39)	10,00 (8,30; 12,37)	0,153	8,00 (7,33; 11,00)	11,00 (9,22; 13,28)	<b>0,049*</b>
S lat, см/с	7,5 (6,71; 8,46)	9,50 (8,48; 11,18)	<b>0,003</b>	7,5 (6,64; 9,53)	9,00 (7,79; 10,87)	<b>0,028*</b>
S тк, см/с	15,67±3,52	16,08±3,80	0,764	14,08±2,64	16,58±3,00	<b>0,030</b>
E\Еa сер.	6,24 (5,40; 9,01)	5,94 (5,12; 7,21)	0,388	5,29 (4,74; 7,68)	5,0 (4,58; 5,82)	<b>0,026*</b>
Основні показники жорсткості та товщини КІМ ЗагСА						
QІMT зліва, μm	750±167	728±114	0,588	688±134	673±76	0,595



5242973331316134

## Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
QIMT справа, $\mu\text{m}$	752±134	774±207	0,545	641±131	619±81	0,622
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	266±69	296±78	0,151	298±113	336±115	0,159
D, мм	8,39±0,99	8,30±1,04	0,297	8,08±0,82	7,97±0,86	0,420
DC, 1/кПа	0,010 (0,009; 0,014)	0,010 (0,009; 0,014)	1,000	0,010 (0,009; 0,017)	0,015 (0,012; 0,022)	0,067
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	0,61 (0,48; 0,74)	0,61 (0,53; 0,79)	0,182	0,71 (0,49; 0,94)	0,79(0,60; 1,02)	<b>0,012*</b>
$\alpha$ , безрозмірний	6,48 (5,83; 8,74)	6,68 (5,39; 7,36)	0,131	5,44 (3,70; 10,64)	4,66 (3,35; 8,06)	<b>0,015*</b>
$\beta$ , безрозмірний	13,18 (11,87; 17,70)	13,65 (10,98; 14,96)	0,155	11,05 (7,57; 21,56)	9,55 (6,89; 16,35)	<b>0,015*</b>
PWV, м/с	9,38 (8,68; 10,46)	8,92 (8,19; 9,89)	0,155	8,13 (6,99; 11,82)	7,79 (6,72; 9,73)	<b>0,012*</b>
AP, mmHg	1,35 (0,39; 3,31)	3,70 (1,55; 7,05)	0,179	1,65 (-0,11; 7,35)	2,10 (0,40; 5,86)	0,646*
Aix, %	1,88 (-1,19; 8,31)	2,96 (-1,42; 8,95)	1,000	3,44 (0,64; 10,11)	2,18 (0,62; 5,97)	0,721*
<p>Примітка. Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення для даних з нормальним розподілом та Me (Q5; Q95) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального, % по групі та кількість осіб для якісних показників. Значення p для даних із нормальним розподілом – парний t- критерій, із розподілом, який відрізнявся від нормального, використовуючи критерій знакового рангу Вілкоксона (*), для порівняння якісних критеріїв – критерій хі-квадрат Пірсона.</p>						



5242973331316134

Таблиця 6.3 - Абсолютна та відносна різниця показників, зміна яких досягла рівня статистичної значущості до та після 12 тижнів лікування, а також статистична вірогідність різниці змін між групами

Показник, одиниці вимірювання	Різниця показників до та після лікування в групі метформіну		Різниця показників до та після лікування в групі метформіну+дапагліфлозин		Р між групами
	Абсолютні значення	Відносні значення	Абсолютні значення	Відносні значення	
1	2	3	4	5	6
Бал SCORE	<b>-5,0±6,4</b>	<b>-13,1%</b>	<b>-6,2±5,8</b>	<b>-19,8%</b>	0,614
Обсяг талії	<b>-0,8±1,3</b>	<b>-0,8%</b>	-2,6±5,6	-2,4%	0,300
% жиру	-0,7±1,4	-1,7%	<b>-2,1±2,9</b>	<b>-5,2%</b>	0,160
Глюкоза	<b>-2,31±3,44</b>	<b>-20,9%</b>	<b>-1,89±2,71</b>	<b>-18,4%</b>	0,929
HbA1c	<b>-1,50±1,39</b>	<b>-13,3%</b>	<b>-1,11±1,52</b>	<b>-14,6%</b>	0,980
ЗХ, ммоль/л	<b>-1,01±0,75</b>	<b>-15,5%</b>	<b>-1,080±1,17</b>	<b>-17,2%</b>	0,879
ЛПНЦ	<b>-0,65±0,57</b>	<b>-14,7%</b>	<b>-0,9±2,7</b>	<b>-21,1%</b>	0,574
Ср САТ	<b>-8±10</b>	<b>-6,1%</b>	<b>-17±14</b>	<b>-11,8%</b>	0,141
Ср ДАТ	-3±6	-3,2%	<b>-5±8</b>	<b>-6,8%</b>	0,324
SYS BP load	<b>-17±23</b>	<b>-31,5%</b>	<b>-40±23</b>	<b>-64,5%</b>	<b>0,026</b>
DIA BP load	-3±16	-13,5%	<b>-17±26</b>	<b>-48,4%</b>	0,137
SD Sys	-0±4	-3,6%	<b>-4±5</b>	<b>-27,2%</b>	<b>0,040</b>
SD Dia	-0±3	-1,7%	<b>-3±3</b>	<b>-24,6%</b>	<b>0,015</b>
PP день	<b>-7±10</b>	<b>-11,3%</b>	<b>-9±13</b>	<b>-15,7%</b>	0,564
PP ніч	<b>-8±12</b>	<b>-12,6%</b>	<b>-18±22</b>	<b>-26,6%</b>	0,163
ЛП	0,07±0,40	+1,7%	<b>-0,26±0,30</b>	<b>-6,1%</b>	<b>0,032</b>
RVOT	0,05±0,50	+2,0%	<b>-0,31±0,45</b>	<b>-11,8%</b>	0,081
ПШ	0,02±0,31	+0,6%	<b>-0,36±0,52</b>	<b>-10,0%</b>	<b>0,040</b>
e` мед	0,67±2,19	9,4%	<b>1,25±1,86</b>	<b>12,3%</b>	0,614
e` лат	1,00 (-0,69; 2,69)	13,3%	<b>1,00 (0,09; 2,08)</b>	<b>12,9%</b>	0,908*
e` тк	1,25±3,19	12,5%	<b>1,50±2,32</b>	<b>12,9%</b>	0,884
S мед	1,50 (-0,53; 3,36)	15,9%	<b>2,00 (-0,56; 4,56)</b>	<b>21,8%</b>	0,603*



## Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5	6
S lat	<b>1,50 (1,04; 3,47)</b>	<b>29,7%</b>	<b>1,00 (0,16; 2,34)</b>	<b>15,5%</b>	0,225*
S тк	0,42±4,68	2,7%	<b>2,50±3,48</b>	<b>17,8%</b>	0,229
E\Еa ср.	-0,51 (-3,29; 1,21)	-14,4%	<b>-0,61 (-1,97; - 0,05)</b>	<b>-16,2%</b>	0,751*
CC	0,04 (-0,04; 0,14)	8,4%	<b>0,10 (0,02; 0,17)</b>	<b>13,3%</b>	0,707*
Alfa	-0,54 (-1,94; 0,11)	-12,5%	<b>-1,06 (-2,75; - 0,19)</b>	<b>-20,5%</b>	0,470*
Beta	-1,04 (-3,88; 0,25)	-12,3%	<b>-2,05 (-5,53; - 0,35)</b>	<b>-20,2%</b>	0,507*
PWV	-0,32 (-1,18; 0,13)	-5,5%	<b>-0,80 (-2,31; - 0,05)</b>	<b>-12,5%</b>	0,436*
<p>Примітка. Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення для даних з нормальним розподілом та Me (Q5; Q95) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального. Значення p для даних із нормальним розподілом – t-критерій Стьюдента, із розподілом, який відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test (*).</p> <p>Жирним шрифтом в таблиці позначені дані, різниця (до та після лікування) яких досягла рівня статистичної значущості в кожній групі, а також між групами</p>					

## Висновки до розділу 6

1. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу як в групі лікування метформіном, так і в групі метформін+дапагліфлозін під впливом 12 тижневого лікування відбулося співставне зниження балу за шкалою SCORE 2 -Diabetes, вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, середнього добового САТ, навантаження САТ, добового, денного та нічного ПАТ, а також зростання швидкості систолічного руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану (S lat).



2. Додавання дапагліфлозину до терапії метформіном супроводжувалось додатковим вірогідним зменшенням через 12 тижнів лікування питомої ваги жирової тканини, кращим контролем АТ: середнього добового ДАТ, навантаження ДАТ, більшим впливом на кардіальне ремоделювання: зменшення розміру лівого передсердя та правого шлуночка, покращення показників діастолічної функції: зростанням швидкостей руху медіального ( $e'_{med}$ ), латерального ( $e'_{lat}$ ) кільця мітрального та трикуспідального ( $e'_{tk}$ ) клапану в період раннього діастолічного наповнення шлуночків, зниженням відношення  $E/e'_{ser.}$ ; покращенням показників систолічної функції : швидкостей систолічного руху медіального фіброзного кільця мітрального ( $S_{med}$ ) та трикуспідального ( $S_{tk}$ ) клапанів, без суттєвого підвищення ФВ. Спостерігалось покращенням пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій при додаванні до терапії дапагліфлозину: підвищився коефіцієнт податливості  $CC$  на 13,3%, знизився індекс жорсткості  $\alpha$  на 20,5%, індекс жорсткості  $\beta$  на 20,2%,  $PWV$  на 12,5% ( $p < 0,05$ ).

Результати розділу висвітлено у опублікованих працях [108].





## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 7.1 Відмінності у ремоделюванні вільної від атероми стінки загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу

Серцево-судинні захворювання залишаються передовою причиною смертності у більшості країн світу, як у хворих на цукровий діабет 2 типу, так і без нього, через їх повільний прогрес та часто безсимптомний перебіг. Наукова спільнота продовжує проявляти інтерес до нових маркерів атеросклерозу, які допомагають виявляти серцево-судинні захворювання на ранніх етапах та сприяють запобіганню майбутніх серцево-судинних подій [5, 23]. Для оцінки необхідності проведення ранніх медикаментозних втручань для захисту судин важливо визначити осіб з субклінічним атеросклерозом. Хоча наявність атеросклеротичних бляшок є важливим індикатором кардіоваскулярного ризику, зміни в товщині і жорсткості артеріальної стінки можуть виявлятися на ранньому етапі розвитку, що робить їх потенційно важливими маркерами каротидного атеросклерозу. [5, 103]

В рекомендаціях Європейської спільноти кардіологів (ESC) guidelines зазначено, що візуалізація сонних артерій рекомендована за наявності відомого каротидного ураження, попередньої транзиторної ішемічної атаки чи цереброваскулярних захворювань або як частина діагностичного обстеження пацієнтів із ознаками судинних захворювань для виявлення більш ніж легкого каротидного стенозу (>50% просвіту судини). Значення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) вище 0,9 мм визначається як патологічне, при цьому зазначається, що значення КІМ в місці каротидної біфуркації в першу чергу відображає процеси атеросклерозу, а значення КІМ на рівні загальної сонної артерії - гіпертрофію, пов'язану з підвищенням артеріального тиску [50].

В нашому дослідженні із використанням напівавтоматичного програмного забезпечення за допомогою аналізу радіочастотного сигналу, показники QIMT не



показали достовірних відмінностей між правою та лівою сонними артеріями, були вище в артеріях, які мають каротидну атеросклеротичну бляшку із стенозом <50% як в групі із супутнім цукровим діабетом 2 типу, так і без нього. Для групи хворих із ізольованою гіпертонічною хворобою точки розподілу визначені на рівні відповідно 598  $\mu\text{m}$  та 698  $\mu\text{m}$  із ВШ щодо наявності атеросклеротичної бляшки для лівої загальної сонної артерії 1,00062 для правої - 1,00066; для групи ж хворих із коморбідною патологією збільшення товщини КІМ лівої загальної сонної артерії понад 756  $\mu\text{m}$ , правої - понад 639  $\mu\text{m}$  асоціюється із достовірним зростанням ВШ наявності атероми, відповідно в 1,0066 разів та в 1,0115 разів ( $p < 0,05$ ). Це є значно меншою межою, ніж представлені в рекомендаціях значення. Дослідження, в яких проводилось порівняння моделі визначення індивідуального ризику із включенням загальноприйнятих факторів ризику із моделлю, що включала товщину комплексу інтима-медіа (Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) та The Paroi Arterielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC)), остання не показала значущого покращення прогностичної цінності [51, 109], а в огляді The Lancet Global Health наголошується, що у 28% осіб від 30-79 років спостерігається аномальна товщина КІМ вище, ніж 1 мм [110].

Згідно з отриманими нами даними, в групі ізольованої гіпертонічної хвороби показник QІМТ мав достовірну кореляцію із пружно-еластичними властивостями загальних сонних артерій ( $p < 0,05$ ): розтяжність ( $r = -0,27$ ), діаметр ( $p = 0,34$ ), DC ( $r = 0, -0,39$ ), CC ( $r = -0,29$ ), індекс жорсткості  $\alpha$  ( $r = 0,42$ ), індекс жорсткості  $\beta$  ( $r = 0,42$ ), PWV ( $r = 0,42$ ). Тоді як у групі коморбідної патології – ГХ із супутнім ЦД 2 типу не було виявлено кореляційного зв'язку між віком і діаметром артерії, QІМТ, а також між показником QІМТ та параметрами жорсткості, діаметром артерії.

Вище приведені дані з одного боку говорять про те, що використання номограм із урахуванням статті та віку може покращити індивідуальне визначення межі підвищення показника товщини комплексу інтима-медіа, а з іншого боку про те, що один показник товщини КІМ не буде об'єктивно визначати ступень атерозу та склерозу артерії.



Тому все більше уваги наукової спільноти прикуте до жорсткості артеріальної стінки. В рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії/Європейського товариства кардіологів 2023 року щодо лікування артеріальної гіпертензії [111] розглядається збільшення каротидно-стегнової швидкості поширення пульсової хвилі понад 10 м/с як економічно ефективний показник безсимптомного ураження органів, спричинене гіпертензією. Проте завдяки легкому неінвазивному доступу та близькості до центрального кровообігу широко вивчається біомеханіка сонної артерії.

На судинну жорсткість впливає багато факторів, серед яких вік є найпотужнішим. У аналізі Engelen, L et al. [112] в субпопуляції без серцево-судинних захворювань та лікування ( $n = 12\,906$ , 52% чоловіків), були створені Z-показники коефіцієнта розтяжності сонної артерії із розподілом по віковим групам, засновані на процентильних рівняннях; вони були незалежно негативно пов'язані з діабетом у чоловіків і жінок відповідно  $\{-0,28 [95\% \text{ довірчий інтервал (ДІ)} -0,41; -0,15]$  і  $-0,27 (-0,43; -0,12)\}$ , середнім артеріальним тиском  $[-0,26 (-0,29; -0,24)$  і  $-0,32 (-0,35; -0,29)]$ , співвідношенням загального холестерину до ліпопротеїдів високої щільності  $[-0,05 (-0,09; -0,02)$  і  $-0,05 (-0,11; 0,01)]$  та ІМТ  $[-0,06 (-0,09; -0,04)$  і  $-0,05 (-0,08; -0,02)]$ . В дослідженні SMART у пацієнтів із захворюваннями судин або факторами ризику підвищена фізична активність була пов'язана зі зменшенням діастолічного діаметра сонної артерії, зниженням ризику стенозу сонної артерії та меншою жорсткістю сонної артерії [113].

За даними мета-аналізу 2015 року, більшість досліджень показали, що зниження розтяжності сонної артерії пов'язана з наявністю атеросклеротичної бляшки каротидного басейну, ступенем атеросклерозу та підвищенням випадків інсульту, без залежності від того, який саме параметр жорсткості аналізувався, але зазначалась наявність певної кількості публікацій, які демонстрували відсутність достовірного впливу атероми на еластичність судин [46].

У групі хворих із ізольованою гіпертонічною хворобою II стадії без супутнього цукрового діабету ми отримали співставні дані - за умов наявної атеросклеротичної бляшки загальні сонні артерії характеризуються гіршими



показниками пружно-еластичних властивостей за рахунок: збільшення діаметру судини на 4,6 %, індексу  $\alpha$  – на 28%, індексу  $\beta$  – на 27,7% та PWV – на 14,7%, а також товщини КІМ на 12,5 %.

Така модель судинного ремоделювання вкладається в класичну парадигму розвитку атеросклеротичного ураження. Перший прояв атеросклеротичного ураження - жирова смужка, складається з ізольованих пінистих клітин макрофагів, що містять краплі ліпідів; коли позаклітинні ліпіди накопичуються, вони утворюють пули ліпідів в інтимі, порушуючи клітинну структуру артерії, розриваючи еластичні волокна та спричиняючи потовщення стінки судини. У відповідь на цю дезорганізацію інтими деякі ділянки ураження утворюють нову сполучну фіброзну тканину – так звану «фіброзну шапку» атеросклеротичної бляшки. Місцеве потовщення стінки пов'язане зі зміненими геодинамічними та механічними умовами, оскільки потовщення інтими може являти собою адаптивну реакцію для підтримки нормальних значень напруги зсуву та розтягування. Проте залишається нез'ясованим питанням – чи могли значні зміни в розтяжності відбутися ще до утворення явної атероми? Коли через інші поточні процеси, такі як субклінічне запалення, прогресуюча кальцифікація (наприклад, у хворих із патологією нирок) і фрагментація еластину, втрачається еластичність судин. Існує потреба в проспективному спостереженні, щоб з'ясувати, чи передують несприятливе прогресування локальних показників жорсткості значному утворенню бляшок. [114].

Плин судинного ремоделювання при ЦД 2 типу має свої особливості. Так, групою дослідників підвищена жорсткість артерій визначається як предиктор розвитку діабету 2 типу [43], а низка досліджень показала збільшення жорсткості артерій у пацієнтів з вже наявним ЦД 2 типу, що може бути одним із важливих механізмів зв'язку діабету з зареєстрованим підвищенням ризику серцево-судинних захворювань. Група дослідників, яка вивчала взаємозв'язок каротидно-феморальної PWV (cf-PWV) та наявності атером каротидного басейну (залучено 991 особа з наявною атероною, 1170- без них), довели, що пацієнти з каротидними бляшками мали значно вищі середні значення cf-PWV, а діабет у поєднанні з



гіпертензією продемонстрував кумулятивний ефект на артеріосклероз [115]. Обсерваційне дослідження «Corinthia» із залученням 1757 учасників із визначеним статусом ЦД після багатофакторного регресійного аналізу наявність ЦД асоціювалася зі значним підвищенням cf-PWV (на 0,929 м/с,  $p < 0,001$ ) та більшою поширеністю каротидних бляшок (ВШ 1,52, 95% ДІ 1,11 - 2,10,  $p = 0,01$ ) [116]. Аналогічні дані були отримані для каротидно-гомількового судинного індексу (CAVI), підвищення якого також незалежно асоціювалося з наявністю значного каротидного атеросклерозу [117].

Дослідження ж з використанням локальної каротидної PWV дуже обмежені. В одному з них порівнювали дві групи осіб – з та без ЦД 2 типу, із використанням технології RF-QAS для визначення локальної жорсткості сонної артерії, яку використовували і ми в своєму дослідженні; група пацієнтів з ЦД 2 типу мали достовірно вищу швидкість пульсової хвилі та індекс жорсткості  $\beta$  ( $8,388 \pm 3,254$  м/с проти  $7,269 \pm 1,332$  м/с;  $12,51 \pm 14,16$  проти  $9,279 \pm 2,871$ ), та менший коефіцієнт податливості (CC) ( $0,802 \pm 0,3094$  мм<sup>2</sup>/Кпа проти  $0,968 \pm 0,3992$  мм<sup>2</sup>/Кпа), при цьому пацієнти з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, ішемічною хворобою серця та нефропатією були виключені з дослідження, а бляшки на сонній артерії були виявлені у 16% контрольної групи та 37% групи пацієнтів, що істотно не відрізнялося між групою пацієнтів і контрольною групою [118].

В нашому ж дослідженні ми отримали 2 моделі ремоделювання судинної стінки у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності коморбідної патології–супутнього цукрового діабету 2 типу. За відсутності каротидної атероми ми не спостерігали достовірних відмінностей між групами ізольованої ГХ та групою коморбідної патології, хоча спостерігалась тенденція до гірших показників при наявному ЦД 2 типу. При наявності ж атероми у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ЦД 2 типу прилегла стінка загальної сонної артерії характеризуються вищою розтяжністю: показник податливості CC був більший на 26,7% ( $p=0,010$ ), а індекс  $\alpha$ , індекс  $\beta$  та PWV мали тенденцію до нижчих значень. Також ми визначили, що рівень коефіцієнту податливості CC судинної стінки



вільної від атероми вищій за  $0,68 \text{ мм}^2/\text{кПа}$  (чутливість 63,3%, специфічність 85,5%,  $p=0,009$ ) збільшує ВШ наявності атероми в загальній сонній артерії в 12,6 разів ( $p=0,024$ ). Ба більше, у хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом (бляшками до 50 % просвіту судини) ризик наявності ЦД зростає майже в 3,64 рази ( $p=0,054$ ) при збільшенні показника СС понад 0,67 ( $p=0,035$ ).

Ми припускаємо, що це пов'язано із компенсаторним збільшенням розтяжності ділянки судинної стінки поруч із жорсткою покрівлею самої бляшки, а формування комплексу, що складається із жорсткої бляшки та еластичної прилеглої до бляшки стінки артерії, створює умови для ймовірного розриву атероми. Моделі бляшок, згенеровані за допомогою комп'ютерних технологій підтверджують припущення, що концентрація напруги виникає в областях невідповідної еластичності, наприклад, там, де фіброзний ковпачок зустрічається з нормальною стінкою судини на прикладі коронарних артерій із патогістологічним підтвердженням [119], а тривимірні моделі взаємодії рідини та структури на основі МРТ [120] підтверджують, що більшість бляшок розриваються в цих областях високих структурних напруг. Пайні et al провели дослідження серед пацієнтів із нещодавно перенесеним інсультом, вивчаючи дальню стінку проксимальної загальної сонної артерії за допомогою системи Wall Track [121]. Радіальна деформація, розтяжність/податливість, модуль Юнга та напруга в окружній стінці не відрізнялися між пацієнтами з каротидною бляшкою та без неї, коли проводили порівняння без розподілу за коморбідною патологією. Однак, з точки зору механіки, вони розрізнили дві моделі градієнтів деформації по поздовжній осі: деформація назовні (менша радіальна деформація та розтяжність і вищий модуль Юнга в бляшці порівняно з прилеглою стінкою) і всередину (вища радіальна деформація та розтяжність і нижчий модуль Юнга у бляшці, порівняно з прилеглою стінкою). При цьому пацієнти, яким був притаманний другий патерн (деформація всередину), частіше мали дисліпідемію (100% проти 56%,  $p=0,03$ ) и діабет 2 типа (63% проти 12%,  $p=0,04$ ), ніж пацієнти з першим патерном, що співпадає з отриманими нами даними. (рис. 7.1).

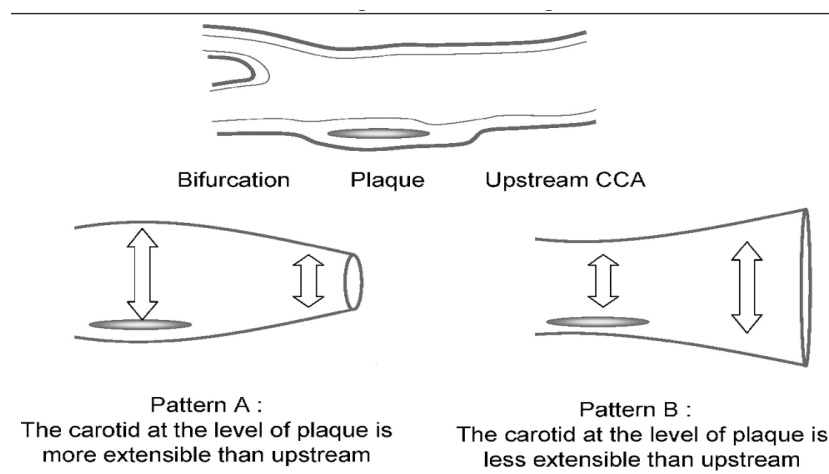


Рисунок 7.1 - Схематичне зображення градієнта деформації і визначення 2 патернів ремоделювання в залежності від наявності атеросклеротичної бляшки. Паттерн А (деформація назовні) передбачає, що деформація судинної стінки, в місці розташування бляшки вища, ніж в проксимальнішому сегменті загальної сонної артерії. Паттерн В (деформація всередину) передбачає, що деформація судинної стінки, в місці розташування бляшки нижча, ніж в проксимальнішому сегменті загальної сонної артерії [121].

Вищеприведена модель співставна з тим фактом, що хворі на цукровий діабет демонструють підвищення ризику виникнення ішемічного інсульту, а також характеризуватися більш тяжким екстракраніальним атеросклеротичним ураженням [122]. Дослідниками, під керівництвом Ноке *et al.* [123] при тривалому спостереженні (медіана 11,8 років) за пацієнтами 4 груп, розподілених на групи в залежності від наявності цукрового діабету та наявної атеросклеротичної бляшки каротидного басейну  $> 50\%$ , було встановлено підвищення рівня смертності у хворих на ЦД 2 типу ( $p < 0,01$  для тренду), при стенозуванні сонної артерії  $\geq 50\%$  без наявних симптомів лише 21% пацієнтів із ЦД 2 типу вижили, а в групі без ЦД - 40% пацієнтів. Крім того цукровий діабет пов'язаний із більшим ризиком несприятливих наслідків після каротидної ендартеректомії або стентування сонних артерій [124]. Наявність каротидного стенозуючого атеросклерозу, без сумніву у хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від наявності або від відсутності супутнього цукрового діабету асоційована із артеріальним ремоделюванням, що



характеризується патологічним збільшенням діаметру загальної сонної артерії, при цьому граничні рівні є співставними на прикладі правої загальної сонної артерії – перевищення діаметру понад 7,94 мм в групі без цукрового діабету та вище 8,1 мм в групі із коморбідною патологією, при цьому відношення шансів наявності атероми зростає відповідно в 2,99 рази ( $p=0,007$ ) та в 6,6 разів ( $p=0,0013$ ).

В нашому дослідженні не вивчався вплив кальцифікації різних шарів сонної артерії, в тому числі структур бляшки, на жорсткість судинної стінки. Проте в останні роки все більше досліджень говорять про те, що мікрокальцинати відіграють важливу роль у дестабілізації атеросклеротичних бляшок [125].

Дані проспективного дослідження із тривалістю спостереження 14 років [126], де досліджували кальцифікацію різних артеріальних басейнів за допомогою КТ-сканування (коронарний, каротидний, вертебро-базиллярний басейни, дуга аорти), вказують на те, що артеріальна гіпертензія мала найбільшу ступінь асоціації зі збільшенням кальцифікатів у всіх артеріях. Зв'язок цукрового діабету, гіперхолестеринемії та паління зі змінами розподілу кальцифікатів різнився залежно від артерій і статі. Так поширеність кальцифікації каротидного басейну була вищою у чоловіків, ніж у жінок (у чоловіків — 72,8 %; у жінок — 58,0 %); як у жінок, так і у чоловіків цукровий діабет асоціювався зі збільшенням кальцифікації інтракраніальної та в вертебро-базиллярному басейні, але не з кальцифікацією в екстракраніальних відділах сонних артерій.

Окрему увагу слід звернути на локалізацію кальцифікації в інтимі чи медії судини. Кальцифікація інтими виникає в контексті атеросклерозу, пов'язаного з ліпідами, макрофагами та гладком'язовими клітинами судин, тоді як медіальна кальцифікація може існувати незалежно від атеросклерозу та пов'язана з еластином і гладком'язовими клітинами судин, більше характерна для діабетичного ураження [127]. Огляд 2021 року JACC говорить, що медіальна артеріальна кальцифікація є системним судинним розладом, відмінним від атеросклерозу, що призводить до прогресуючої кальцифікації медіального шару артеріальної стінки, часто асоціюється з цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок і старінням. [128]. За даними дослідників Vos A. et al домінуюча кальцифікація інтими була пов'язана





з курінням і гіпертензією, тоді як домінуюча медіальна кальцифікація була пов'язана з цукровим діабетом і попереднім захворюванням судин [129] (рис. 7.2). Різні асоціації з факторами ризику підтверджують гіпотезу про різну етіологію інтимної та медіальної кальцифікації, а також розширюють уявлення про вплив різних патофізіологічних механізмів на пружно-еластичні властивості артерій.

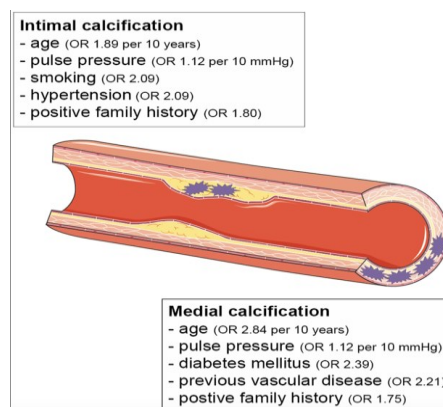


Рисунок 7.2 - Схематичне зображення розподілу кальцифікації в інтимі або медії судин із зазначенням відношення шансів присутньої кальцифікації з фактором ризику, дані Vos A. et al [129].

## 7.2. Взаємозв'язок між наявною атероною, пружно-еластичними властивостями сонних артерій та кардіальним ремоделюванням, діастолічною функцією ЛШ

У зв'язку з високою поширеністю гіпертензії, особливо серед літніх людей, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) є дуже поширеним явищем, а гіпертензивне серце - найчастішим станом, що спричиняє серцеву недостатність зі збереженою ФВ ЛШ. Навіть у пацієнтів з нормальною товщиною стінок ЛШ, діастолічна дисфункція не є рідкістю, проте гіпертрофія ЛШ залишається однією з найчастіших її причин. Оцінка діастолічної функції та тиску наповнення ЛШ має велике клінічне значення для розрізнення цього стану від інших захворювань, що супроводжуються задишкою, таких як легенева гіпертензія, а також для оцінки прогнозу та визначення коморбідної кардіальної патології з метою вибору найкращої стратегії лікування [91,130]. Сучасна концепція розвитку серцевої недостатності зі



збереженою функцією скорочення (СНзбФВ) передбачає, що супутні захворювання, такі як ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і хронічне обструктивне захворювання легенів, індукують системний запальний процес, пошкодження ендотелію коронарних мікросудин та зниження біодоступності оксиду азоту в міокарді. Це в свою чергу призводить до концентричного ремоделювання лівого шлуночка, збільшення жорсткості міокарда та діастолічної дисфункції [131].

Проте, протягом останніх 30 років зростає увага до ролі жорсткості артерій у розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідження показують, що артеріальна жорсткість пов'язана з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка [132,133]. Припускається, що ця залежність пов'язана з загальною етіологією міокардіальної та судинної дисфункції: фактори ризику для діастолічної серцевої недостатності (гіпертонія, вік і атеросклероз) також пов'язані зі зниженням еластичності артерій. На основі концепції вентрикулярно-артеріального зв'язку припущено, що втрата еластичності артерій може сама по собі сприяти розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДДЛШ) через збільшення пульсового тиску та післянавантаження на ЛШ, зменшення коронарної перфузії, що в свою чергу сприяє гіпертрофії лівого шлуночка та субендокардіальній ішемії. Загальновідомо, що існує процес адаптації, під час якого жорсткість шлуночків і артерій збільшується у відповідності для забезпечення максимальної серцевої функції. У молодому віці як шлуночкова, так і артеріальна системи мають властивість адаптуватися. Проте, у людей похилого віку, жорсткість артерій у зв'язку з процесами старіння судин спричиняє адаптацію шлуночків, таку як гіпертрофія стінки та збільшення систолічної та діастолічної жорсткості. Ці побічні ефекти можуть посилювати розвиток діастолічної дисфункції та, на кінець, серцеву недостатність із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [134].

Дослідження також свідчать, що артеріальна жорсткість передуює розвитку високого кров'яного тиску [94], пов'язана з різними цереброваскулярними порушеннями, такими як інсульт і когнітивна дисфункція [135]. У попередніх дослідженнях плече-гомількова швидкість поширення пульсової хвилі (PWV),



каротидно-стегнова PWV та індекс аугментації (Aix) показали зв'язок із ключовими параметрами діастолічної дисфункції [133,134, 136]. Згідно з метааналізом 2015 року [133], показники діастолічної дисфункції  $E/A$ ,  $E/e'$ , та  $e'$  мають часткову, але значиму кореляцію з плечо-гомільковою PWV (ba-PWV), каротидно-феморальною PWV (cf PWV) та Aix. Особливо варто зазначити, що плечо-гомількова PWV показала вищу кореляцію з діастолічною дисфункцією порівняно з більшістю інших тонометричних методів. У іншому дослідженні, що включало здорових жінок з низьким рівнем факторів ризику, виявлено, що підвищена артеріальна жорсткість виміряна за показником каротидно-феморальної PWV була тісно пов'язана з відносною товщиною стінки, global circumferential strain, apical rotation, LV twist ще до того, як дисфункція ЛШ стала клінічно очевидною [137]. Проте взаємозв'язок між локальною каротидною жорсткістю, наявною каротидною атероною та показниками діастолічної дисфункції лівого шлуночка залишається невизначеним.

У нашому дослідженні для хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету 2 типу ми отримали співставні дані щодо пружно-еластичних властивостей загальної сонної артерії: спостерігався негативний кореляційний зв'язок середньої сили між  $e'_{med}$ ,  $e'_{lat}$  та  $e'_{tk}$  та індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV;  $E/e'$ ,  $e'_{lat}$  та  $e'_{tk}$  мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками DC, коефіцієнту податливості CC. У пацієнтів із ДДЛШ I типу у порівнянні із хворими без ДДЛШ спостерігалися гірші значення показників жорсткості загальних сонних артерій: діаметр вище на 6,5% ( $p=0,032$ ), індекс жорсткості  $\alpha$  - на 28,3 % ( $p=0,008$ ), індекс жорсткості  $\beta$  - на 28,1 % ( $p=0,009$ ), PWV - на 9,77 % ( $p=0,004$ ), DC – нижче на 50 % ( $p=0,021$ ). Це свідчить про асоціацію показників діастолічної дисфункції лівого шлуночка із підвищеною жорсткістю сонних артерій в цій групі обстежених.

В даній групі пацієнтів нами вперше встановлено асоціацію параметру діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на ГХ II стадії із наявністю атеросклеротичної бляшки в каротиному басейні, при цьому раннім та найбільш чутливим маркером ДДЛШ виявився показник тканинного доплеру  $a'$ . У хворих



на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету відношення шансів наявності атерому в каротидному басейні зростає в 1,32 рази ( $p=0,038$ ) у випадку перевищення  $a'$  понад 7 см/с (чутливість 95,7%, специфічність 28%,  $p=0,038$ ). Вплив фактора  $a'$  підвищується при одночасному збільшенні діаметру загальної сонної артерії понад 7,94 мм (чутливість 59,1%, специфічність 81,6%,  $p=0,005$ ), і ця прогностична модель не залежить від віку та статі, що вказує на зв'язок ДДЛШ не лише з жорсткістю сонних артерій, а й з фактом наявності АСБ в каротидному басейні.

Із віком зазвичай спостерігається зменшення пікової швидкості раннього діастолічного потоку  $E$  та співвідношення  $E/A$ , водночас як показники  $DT$  та пікової швидкості пізнього потоку в систолу передсердь  $A$  збільшуються. За співвідношенням  $E/A$  визначається тип трансмітрального кровотоку - нормальний патерн, порушення релаксації лівого шлуночка, псевдонормальне наповнення та рестриктивне наповнення. У хворих на артеріальну гіпертензію з гіпертрофією міокарду розслаблення лівого шлуночка зазвичай сповільнене, що знижує частку раннього діастолічного наповнення. При наявності нормального тиску в лівому передсерді сповільнення релаксації призводить до збільшення частки систоли передсердя у загальному наповненні лівого шлуночка. Отже, переважання частки передсердного наповнення, а не раннього, призводить до патерну порушення релаксації лівого шлуночка (1 тип ДДЛШ), який був виявлений у більшості обстежених пацієнтів групи ізольованої ГХ (70,8%). Оскільки наше дослідження не охоплювало пацієнтів з I стадією гіпертонічної хвороби, яка не супроводжується ураженням органів-мішеней, висока частка пацієнтів із ДДЛШ 1 типу є закономірною, а залежність між розміром  $a'$  медіального фіброзного кільця мітрального клапана та наявністю атеросклерозу підтверджує значний вплив змін пружно-еластичних властивостей загальної сонної артерії на ранні ознаки порушення діастолічної функції серця у пацієнтів з II стадією гіпертонічної хвороби. Гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) є важливим показником ураження серця, яке є проміжним етапом між гіпертензією та серцевою недостатністю [138]. Метааналіз даних 2019 року виявив, що величина зниження систолічного



артеріального тиску (АТ) не корелює значимо зі зниженням маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та пульсової хвилі в артеріях (PWV). Проте виявлено значну позитивну кореляцію між артеріальною жорсткістю та зниженням ММЛШ, що виражається як відповідне зниження ІММЛШ на 6,9 г/м при зниженні PWV на 1,0 м/с [139].

В нашому дослідженні локальні показники пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій не мали достовірних кореляційних зв'язків із товщинами стінок лівого шлуночка та іММЛШ, проте така залежність була достовірною для показника діаметру загальної сонної артерії, до того ж було винайдено достовірні відмінності у діаметрі в залежності від типу геометрії ЛШ. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету діаметр сонної артерії мав позитивний кореляційний зв'язок середньої сили із товщиною МШП ( $r=+0,38$ ), ЗСЛШ ( $r=+0,47$ ), ВТС ( $r=+0,32$ ), іММЛШ ( $r=+0,57$ ), діаметром ЛП ( $r=+0,5$ ) та мав достовірні відмінності при розподіленні пацієнтів за типами ремоделювання ЛШ із найвищими показниками в групах ексцентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання, що доводить існування суттєвої залежності гіпертрофії міокарду лівого шлуночка та діаметру загальних сонних артерій, на відміну від показників жорсткості судинної стінки. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу було встановлено позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між діаметром загальної сонної артерії та товщинами стінок ЛШ (МШП, ЗСЛШ, ВТС).

Взаємозв'язок між судинною жорсткістю та функцією серця у хворих із коморбідною патологією, гіпертонічною хворобою із супутнім цукровим діабетом 2 типу є більш складним. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації з вивчення діабету, діабетична кардіоміопатія визначається як серцева дисфункція, що характеризується аномальними структурними, функціональними та метаболічними змінами в міокарді, які виникають при відсутності значущих коронарних, клапанних або гіпертонічних захворювань у людей з діабетом [37]. На початкових стадіях свого прогресування вона часто протікає без симптомів і характеризується



субклінічними структурними та функціональними аномаліями, такими як гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) та ДДЛШ: знижена податливість ЛШ, міокардіальний фіброз та збільшена жорсткість, тоді як систолічна функція порушується на пізніших стадіях хвороби [140]. Відомо, що профіль наповнення ЛШ, що характеризується як "порушення релаксації", може розглядатися як нормальний у пацієнтів старшого віку. Проте останні дані показують, що у осіб без діабету основні показники діастолічної функції (E/A, e', час затримки E-хвилі та IVRT) фактично пов'язані лише з віком, а у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та збереженою фракцією викиду вони незалежно від віку пов'язані з показниками глобального поздовжнього стрейну та дисперсією ЛШ, які є більш чутливими та ранніми маркерами порушення поздовжньої систолічної функції, ніж фракція викиду [38]. Прогресування діастолічної дисфункції в цій групі пацієнтів так само є фактором ризику розвитку серцевої недостатності та передбачає зростання смертності незалежно від фракції викиду ЛШ [39].

Результати досліджень щодо зв'язку між діабетом і ФВ ЛШ є суперечливими. Так, в румунському дослідженні із залученням 197 пацієнтів відмінності у величині ФВ ЛШ достовірно відрізнялись при розподіленні за факторами наявності ожиріння, ішемічної хвороби серця (ІХС), статусу паління, вальвулопатій, дисліпідемії, але не було суттєвої різниці в залежності від наявного цукрового діабету (47,5% VS 46% відповідно без та з ЦД,  $p=0,63$ ). Деякі дослідження повідомляють про значне зниження ФВ ЛШ серед діабетиків порівняно з недіабетиками. Різниця в результатах дослідження може бути пов'язана з відмінностями в досліджуваних популяціях, методологією, тривалістю діабету, контролем інших факторів ризику та наявністю або відсутністю ІХС. [141]. В дослідженні Madsen N. et al [142] при залученні 612 людей молодого віку визначили, що гірша діастолічна функція спостерігається у молодих людей із підвищеною жорсткістю артерій незалежно від факторів ризику ССЗ (серед обстежених 36% із ожирінням та 26% з діабетом 2 типу). В рамках дослідження TODAY «Варіанти лікування діабету 2 типу у підлітків і молоді» на початку обстеження серед 388 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу вимірювались



показники складеної жорсткості судин на початку дослідження (із урахуванням показників швидкості пульсової хвилі -сонно-стегнової, стегново-стопної та каротидно-радіальної, індексу розтяжності та плечової розтяжності), і через 2 роки спостереження була виконана ехокардіоскопія для перевірки гіпотези, згідно з якою більша жорсткість артерій може сприяти майбутнім змінам систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. За результатами дослідження артеріальна жорсткість була суттєво пов'язаною з індексом маси міокарда лівого шлуночка та діастолічною функцією ( E/E' мітрального кільця), але не з систолічною функцією [143].

В нашому дослідженні у групі хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу у порівнянні з ізольованою ГХ за показниками ехокардіоскопії були достовірно більші розміри висхідної аорти на 5,3%, ЛП на 5,8%, товщини МШП на 9,9% та ЗСЛШ на 9,3%, ВТС на 8,8%, достовірно рідше зустрічалась нормальна геометрія ЛШ за рахунок більшої поширеності концентричного ремоделювання та гіпертрофії, також були гірші значення систолічної функції серця: ФВ нижча на 5%, значення показників діастолічної функції достовірно розрізнялись лише за параметром  $e'_{lat}$  і були нижче на 18,8%, визначалися більші розміри ПШ на 8,9%, НПВ на 13,9%.

Підсумовуючи вищеприведені факти можна говорити про наступні характерні риси ремоделювання серця при приєднанні цукрового діабету до гіпертонічної хвороби II стадії: збільшення товщин стінок серця у поєднанні із погіршенням систолічної та діастолічної функції, дилатацією інших камер серця: ЛП, ПШ, та поєднаних із серцем судин: висхідною аортою та НПВ.

В цій групі пацієнтів спостерігався негативний кореляційний зв'язок середньої сили між  $e'_{lat}$ , E/A, ФВ та індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV; iКДО та H2FPEF мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з індексами жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$  та PWV; ФВ мала позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками розтяжності DC,CC. Вище приведені кореляції свідчать про асоціацію показників як систолічної, так і діастолічної функції серця із підвищеною жорсткістю сонних артерій у хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу.



### **7.3 Плейотропні ефекти дапагліфлозину на кардіо-васкулярне ремоделювання у хворих на ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу**

За висновками досліджень, особи з преддіабетом та діабетом мають збільшений ризик виникнення серцево-судинних захворювань на 14% та 68% відповідно порівняно з тими, у кого глікемічний профіль є нормальним [23]. Крім того, наявність цукрового діабету 2 типу сприяє прогресуванню атеросклерозу. Коли гіпертонічна хвороба поєднується з цукровим діабетом 2 типу, більшість пацієнтів потрапляє до групи з високим або дуже високим серцево-судинним ризиком. Для зменшення цього ризику необхідна активна модифікація факторів ризику, таких як зниження артеріального тиску та рівнів ліпопротеїдів низької щільності, контроль рівня глюкози в крові, захист нирок та зміна способу життя [144]. Тому дослідження впливу останніх ліцензованих протидіабетичних препаратів на серцево-судинну систему та їх безпека є важливим кроком на шляху корекції серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу. Результати останніх клінічних випробувань показують, що ці препарати можуть не лише контролювати рівень глюкози в крові, але й зменшувати ризик серцево-судинних захворювань [145].

В нашому дослідженні ми додавали до схеми лікування хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу дапагліфлозин, який є iSGLT2, призначеним для лікування ЦД 2 типу, а також серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду та хронічної хвороби нирок.

За даними дослідників, дапагліфлозин як в якості монотерапії, так і при додаванні до інших препаратів, сприяє кращому глікемічному контролю, пов'язаний зі зниженням ваги та артеріального тиску серед різних груп пацієнтів [146]. Так, при аналізі даних від 2033 пацієнтів (метааналіз 6 рандомізованих контрольованих досліджень), прийом дапагліфлозину у стандартному дозуванні 10 мг/добу протягом 6-12 місяців був пов'язаний із середнім зниженням глікованого гемоглобіну на  $-0,65\%$  (95% ДІ від  $-0,81$  до  $-0,49$ ), а також зниженням ваги на





1,64 кг (95% ДІ від - 1,95 до - 1,33) у порівнянні із плацебо [81]. В нашому дослідженні ми не отримали дані щодо зниження маси тіла та індексу маси тіла в жодній з груп, що можливо пов'язано із коротким строком спостереження у 3 місяці, при прийомі комбінації метформін+дапагліфлозин спостерігалось статистично значуще зменшення питомої ваги жирової тканини на 5,2% ( $p=0,032$ ).

В літературі наводяться дані про гіполіпідемічні ефекти інгібіторів SGLT2 [73]. Нами спостерігалась тенденція до більшого зниження ЗХ та ЛПНЩ в групі метформін+дапагліфлозин, ніж в групі монотерапії метформіном.

Існують переконливі докази ефективності дапагліфлозину у здатності помірно знизити артеріальний тиск у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, незалежно від початкового рівня артеріального тиску, та при цьому з ризиком розвитку ортостатичних реакцій, подібних до плацебо. У основі такого ефекту ймовірно лежить зменшення об'єму циркулюючої крові за рахунок діуретичних та натрійуретичних властивостей інгібіторів SGLT2, які не залежать від рівня кліренсу креатиніну [74]. В нашому дослідженні були отримані аналогічні дані: спостерігався кращий контроль показників добового моніторингу артеріального тиску в групі метформін + дапагліфлозин, на відміну від групи метформіну, а саме зниження середнього ДАТ, навантаження ДАТ, показників варіабельності АТ. Пацієнти обох груп приймали співставну антигіпертензивну терапію, і зниження систолічного АТ, ПТ було досягнуто в обох групах.

У пацієнтів із ГХ II стадії із супутнім ЦД 2 типу під впливом 12 тижневого лікування відбулося співставне зниження балу за шкалою SCORE 2 -Diabetes як в групі лікування метформіном, так і в групі метформін+дапагліфлозин, проте в останній спостерігалась тенденція до більш вираженого зниження (-13,1% в групі метформіну VS -19,8% в групі прийому метформін+дапагліфлозин), що говорить про зниження ризику серцево-судинних подій в цій групі високого ризику за сумою факторів, що оцінюються – регіон, стать, вік, стаж діабету, паління, рівень АТ, показники ліпідного та вуглеводного обміну, фільтраційної функції нирок. Останні дослідження надали переконливі підтвердження потенційної користі від застосування інгібіторів SGLT-2 у хворих на серцево-судинні захворювання. На



початку клінічних випробувань позитивні кардіометаболічні ефекти було доведено в дослідженнях EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 відповідно для емпігліфлозину, канагліфлозину та дапагліфлозину для пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу [147, 148, 149].

Надалі були проведені масштабні клінічні дослідження щодо ефекту від цих препаратів у пацієнтів без ЦД 2 типу, було визначено, що дапагліфлозин знижує ризик госпіталізації через серцеву недостатність та смертність через серцево-судинні причини у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (DAPA-HF) [75], а також у тих, у кого фракція викиду збережена або помірно знижена (DELIVER) [76]. Кілька досліджень були проведені для розуміння механізмів цього позитивного впливу, і вони показали, що інгібітори SGLT2 можуть пригнічувати серцевий фіброз та покращувати діастолічну дисфункцію [77,78].

При аналізі молекулярних механізмів було виявлено, що ефекти дапагліфлозину досягаються через вплив на сигналізацію регулюємої глюкокортикоїдами кінази 1 (SGK1), а також через зменшення кількості макрофагів і запальних білків [79]. Ще одним механізмом покращення кардіальної функції є покращення метаболізму міокарда, який за умов наявної серцевої недостатності є більш залежним від окиснення вільних жирних кислот. Даний ефект досягається завдяки тому, що при вживанні гліфлозинів зниження глюкози крові відбувається інсулін-незалежним шляхом і призводить до компенсаторного зниження самого інсуліну в плазмі, збільшення співвідношення глюкагону до інсуліну, ліполізу та утворення кетонових тіл, які мають кардіопротекторні властивості і можуть виступати для міокарда альтернативним джерелом енергії [150].

У нашому дослідженні, хоча тривалість спостереження була відносно короткою (в середньому 12 тижнів), ми спостерігали значне поліпшення показників діастолічної функції у групі, яка отримувала метформін та дапагліфлозин. Зокрема, ми зафіксували збільшення швидкостей за тканинним доплером  $e'$  мед на 12,3%,  $e'$  лат на 12,9%,  $e'$  тк на 12,9%, зниження  $E/e'$  ср. на 16,2%, зниження поперечного розміру ЛП на 6,1%.. Крім того, статистично значимий вплив було зафіксовано на



розміри правого шлуночка - зниження RVOT на 11,8%, базального розміру ПШ на 10%. Хоча ми не виявили статистично значущого збільшення фракції викиду лівого шлуночка, у групі, що отримувала метформін та дапагліфлозин, було зафіксовано статистично значне поліпшення інших показників систолічної функції лівого шлуночка та правого шлуночка: збільшення S мед на 21,8%, S lat на 15,5%, та правого шлуночка - S тк на 17,8%.

Отримані результати співпадають з даними дослідження Tanaka H. et al [151], які показали поліпшення поздовжньої функції міокарда лівого шлуночка, а також подальшого покращення діастолічної функції лівого шлуночка після застосування дапагліфлозину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та стабільною серцевою недостатністю, а Song X. et al спостерігали через 6 місяців після включення дапагліфлозину у схему лікування збільшення глобального поздовжнього стрейну (GLS) та зниження товщини епікардіального жиру [105]. Інша дослідницька група встановила, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу зі стабільною серцевою недостатністю інгібітори SGLT2 мають більш сприятливий вплив на діастолічну функцію лівого шлуночка, ніж інші існуючі методи лікування, особливо у хворих із супутньою дисліпідемією [152]. Xanthopoulos A. et al у проспективному дослідженні із періодом спостереження 1 рік із включенням 118 пацієнтів із СН та цукровим діабетом 2 типу (група дапагліфлозину n=60; контрольна група n=58) спостерігали достовірне зниження тропоніну і мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) в групі дапагліфлозину, але не в контрольній групі; іКДО та іКСО значно знизилися в обох групах; ФВ ЛШ та глобальна поздовжня деформація (GLS) істотно зросла лише в групі дапагліфлозину; іюЛП знизився тільки в групі дапагліфлозину, а індекс маси лівого шлуночка суттєво збільшився в обох групах; з вищенаведених даних автори роблять висновок про те, що прийом дапагліфлозину асоціювався зі зниженням серцевих біомаркерів і зворотним ремоделюванням серця у пацієнтів із СН і ЦД [153].

Ці результати співпадають з нашим дослідженням, що було проведене серед пацієнтів зі збереженою фракцією викиду. У групі ж пацієнтів із ФВ<40% дослідники також визначають статистично значуще збільшення ФВ [154], що



дозволяє припустити, що інгібітори SGLT-2 мають більш значущі клінічні ефекти у пацієнтів з діабетом 2 типу, ускладненим СН зі зниженою ФВ.

Визначенням розмірів правого шлуночка часто нехтують через його складну анатомію та труднощі отримання задовільних «вікон» зображення в щоденній практиці. Проте було показано, що правий шлуночок відіграє важливу прогностичну роль після кардіохірургічних втручань і у пацієнтів із СН, легеневою артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця. Отримані дані щодо зменшення розміру порожнин серця, як правого шлуночка, так і лівого передсердя можна також пояснити зниженням переднавантаження на серце завдяки стимуляції осмотичного діурезу дапагліфлозином на початку лікування та збільшенням вивільнення натрію в дистальному відділі нефрону, що призводить до зменшення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та зниженню внутрішньогломерулярного тиску при тривалому прийомі. Крім того зниження тиску наповнення лівого шлуночка і покращення його діастолічної функції відображається на покращенні функції правого шлуночка [14].

Щодо покращення діастолічної та систолічної функції ЛШ, визначальними факторами слід вважати ймовірне зменшення фіброзу та запалення міокарда [77-79]. В нашому дослідженні не вивчався вплив дапагліфлозину на обмін заліза, але в літературі наводяться дані щодо підвищення біодоступності заліза завдяки активації його транспортування та утилізації через пригнічення гепсидину, що в свою чергу призводить до підвищення рівня гематокриту [155].

Ще одним важливим аспектом, який слід відзначити, є маса міокарда лівого шлуночка, яка є ключовим параметром для оцінки патологічного ремоделювання серця та може використовуватися для оцінки ефективності лікування. У нашому дослідженні ми не спостерігали статистично значущого зменшення товщини стінок лівого шлуночка або маси міокарда лівого шлуночка ні в одній з досліджених груп, навіть за наявності досягнення цільового рівня артеріального тиску. Хоча це може бути пов'язано з обмеженою тривалістю спостереження, ці результати відображають тенденцію, яку підтверджують інші дослідження [156]. Проте, клінічне дослідження EMPA-HEART CardioLink-6 показало статистично значуще



зниження маси міокарда лівого шлуночка згідно з даними МРТ серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ішемічною хворобою серця після прийому емплагліфлозину протягом шести місяців [80], що може свідчити про більш виражені клінічні ефекти при тривалому використанні препаратів SGLT-2 та чутливістю даного методу щодо зміни цього параметру.

Наступним питанням є визначення впливу і-SGLT-2 на жорсткість судинної стінки. Під час дослідження патофізіологічних механізмів на експериментальних моделях було виявлено, що інгібування SGLT-2 сприяє зменшенню утворення кінцевих продуктів глікації, окислювального стресу та запальної відповіді у судинній стінці [81]. Проте, на клінічному рівні інформація про вплив інгібіторів SGLT-2 на жорсткість артерій є обмеженою. Наприклад, вивчення емплагліфлозину у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу показало значне покращення показників жорсткості артерій порівняно з метформіном, при цьому ендотеліальна функція покращувалася однаково в обох групах [82]. Є припущення, що інгібітори SGLT-2 можуть мати специфічну здатність зменшувати жорсткість артерій, що може доповнювати їх кардіо- та ангіо- протекторну дію. У проспективному обсерваційному дослідженні з участю 32 пацієнтів із ЦД 2 типу [83], які отримували дапагліфлозин протягом 12 місяців, було виявлено значне зниження артеріальної жорсткості незалежно від змін рівня глюкози в крові, урикемії, артеріального тиску або маси тіла. Ці дані співпадають з результатами, отриманими у іншому дослідженні з участю 140 пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням, де 6-місячне лікування дапагліфлозином призвело до статистично значущого зменшення жорсткості артерій, що було пов'язане зі зниженням маси тіла та вісцерального жиру, співвідношенням талії/стегон та резистентності до інсуліну [84].

Наші власні результати підтверджують позитивний вплив комбінації метформіну та дапагліфлозину на основні показники локальної жорсткості загальної сонної артерії. Спростерігалось підвищення коефіцієнту податливості  $CC$  на 13,3%, зниження індексу жорсткості  $\alpha$  на 20,5%, індексу жорсткості  $\beta$  на 20,2%, зниження  $PWV$  на 12,5%, навіть за короткий проміжок часу в 12 тижнів.



## ВИСНОВКИ

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, серцево-судинні захворювання є найбільшою причиною смерті внаслідок неінфекційних захворювань у всьому світі, ключовими факторами ризику котрих виступають артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет 2 типу (ЦД). Згідно із даними дослідження STEPS 2019 в Україні, 34,8% населення мають АГ або діагноз гіпертонічної хвороби (ГХ), а поширеність підвищеної глюкози в плазмі натще або прийом гіпоглікемічних препаратів був зафіксований у 7,1% населення. Судинна стінка є органом мішенню, що активно вивчається для пошуку нових маркерів атеросклерозу, які допомагають виявляти серцево-судинні захворювання на ранніх етапах та сприяють запобіганню майбутніх серцево-судинних подій. Ретельно аналізується біомеханіка сонної артерії, завдяки неінвазивному доступу та близькості до центрального кровообігу, що і стало метою дослідження для удосконалення діагностики кардіо-васкулярного ремоделювання у хворих на ГХ на тлі ЦД 2 типу на підставі вивчення локальної жорсткості судинної стінки сонних артерій, структури і функції серця та покращення результатів лікування шляхом додавання дапагліфлозину до метформіну та антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії.

1. Каротидне ремоделювання у хворих із присутньою атероною каротидного басейну у хворих на ГХ залежить від присутності супутнього ЦД 2 типу. За умов наявної атеросклеротичної бляшки загальні сонні артерії хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього ЦД 2 типу характеризуються гіршими показниками пружно-еластичних властивостей ніж у пацієнтів, з відсутнім каротидним стенозуючим атеросклерозом, а відношення шансів наявності атероми зростає в 2,99 рази із збільшенням діаметру загальної сонної артерії понад 7,94 мм ( $p=0,007$ ) та в 1,012 рази при збільшенні товщини КІМ понад 598  $\mu\text{m}$  ( $p<0,01$ ) на прикладі правої сонної артерії. Тоді як у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ЦД 2 типу при наявності атероми стінка загальної сонної артерії характеризуються вищою розтяжністю: показник податливості СС був більший на



26,7% ( $p=0,010$ ) в порівнянні із показниками пацієнтів без атерому, значення вище за  $0,68 \text{ мм}^2/\text{кПа}$  ( $p=0,009$ ) збільшувало ВШ наявності атерому в 12,6 разів ( $p=0,024$ ). Крім того зростання ВШ наявності атерому асоціювалось із збільшення товщини КІМ понад  $639 \text{ }\mu\text{м}$  - в 1,0115 разів ( $p=0,001$ ), збільшенні діаметру правої ЗагСА понад  $8,1 \text{ мм}$  ( $p<0,0001$ ) - в 6,6 разів ( $p=0,0013$ ).

2. Доведено взаємозв'язок між діастолічною функцією ЛШ та каротидним ремоделюванням, присутністю атерому каротидного басейну у досліджуваній когорті пацієнтів. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії без супутнього цукрового діабету наявність атерому асоціюється з гіршими показниками діастолічної функції ЛШ: відношення шансів наявності атерому в каротидному басейні зростає в 1,32 рази ( $p=0,038$ ) у випадку перевищення  $a'$  понад  $7 \text{ см/с}$  (чутливість  $95,7\%$ , специфічність  $28\%$ ,  $p=0,038$ ). Вплив фактора  $a'$  підвищується при одночасному збільшенні діаметру загальної сонної артерії понад  $7,94 \text{ мм}$  (чутливість  $59,1\%$ , специфічність  $81,6\%$ ,  $p=0,005$ ), і ця прогностична модель не залежить від віку та статі.

3. У пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу як в групі лікування метформіном, так і в групі метформін+дапагліфлозін під впливом 12 тижневого лікування відбулося співставне зниження балу за шкалою SCORE 2-Diabetes, вмісту глюкози та глікованого гемоглобіну, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, середнього добового САТ, навантаження САТ, добового, денного та нічного ПАТ, а також зростання швидкості систолічного руху латерального фіброзного кільця мітрального клапану (S lat).

4. Додавання дапагліфлозину до терапії метформіном супроводжувалось додатковим вірогідним зменшенням через 12 тижнів лікування питомої ваги жирової тканини, кращим контролем АТ: середнього добового ДАТ, навантаження ДАТ, більшим впливом на кардіальне ремоделювання: зменшення розміру лівого передсердя та правого шлуночка, покращення показників діастолічної функції: зростанням швидкостей руху медіального ( $e' \text{ med}$ ), латерального ( $e' \text{ lat}$ ) кільця мітрального та трикуспідального ( $e' \text{ тк}$ ) клапану в період раннього діастолічного



5242973331316134

наповнення шлуночків, зниженням відношення  $E/e'$  сер.; покращенням показників систолічної функції : швидкостей систолічного руху медіального фіброзного кільця мітрального (S med) та трикуспідального (S тк) клапанів, без суттєвого підвищення ФВ. Спостерігалось покращенням пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій при додаванні до терапії дапагліфлозину: підвищився коефіцієнт податливості  $CC$  на 13,3%, знизився індекс жорсткості  $\alpha$  на 20,5%, індекс жорсткості  $\beta$  на 20,2%,  $PWV$  на 12,5% ( $p < 0,05$ ).





## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ГХ II стадії із супутнім цукровим діабетом та без нього доцільно визначати пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій для виявлення ознак їх ураження внаслідок дії підвищеного тиску та гіперглікемії. Використання напівавтоматичного програмного забезпечення за допомогою аналізу радіочастотного сигналу дозволяє проводити більш точні та менш оператор-залежні вимірювання товщини КІМ. КІМ достовірно вище в каротидних артеріях з атеромами та стенозами <50% у хворих на ГХ з та без ЦД. Для групи хворих із ізольованою ГХ порогові значення КІМ на рівні відповідно 598  $\mu\text{m}$  та 698  $\mu\text{m}$  (відповідно для правої та лівої ЗагСА); для хворих із коморбідною патологією збільшення товщини КІМ правої ЗагСА - понад 639  $\mu\text{m}$ , лівої - понад 756  $\mu\text{m}$ , асоціюється із достовірним зростанням ВШ наявності атероми. Це є значно меншою межею, ніж представлені в рекомендаціях значення.

2. Окрім визначення товщини КІМ рекомендуємо розраховувати діаметр загальної сонної артерії як фактор, який асоціюється із збільшенням ВШ наявності каротидного атеросклерозу (бляшок) у хворих на ГХз та без супутнього ЦД – для правої ЗагСА – перевищення діаметру понад 7,94 мм в групі без ЦД та вище 8,1 мм в групі із поєднанням ЦД та ГХ.

3. Для покращення диференційної діагностики судинного ремоделювання загальної сонної артерії за умов наявної атероми каротидного басейну слід виділяти 2 моделі в залежності від наявного цукрового діабету у хворих на ГХ II стадії. У хворих на гіпертонічну хворобу без супутнього ЦД 2 типу за умов наявної атеросклеротичної бляшки прилегла стінка загальні сонні артерії характеризуються гіршими показниками пружно-еластичних властивостей. Тоді як у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ЦД 2 типу при наявності атероми прилегла стінка загальної сонної артерії характеризуються вищою розтяжністю.

4. У хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом (бляшками до 50 % просвіту судини) при виявленні високої розтяжності у вільній від атероми стінці загальної сонної артерії слід проводити обов'язкове дообстеження глікемічного



5242973331316134

профілю для виключення наявного ЦД 2 типу, адже при збільшенні показника СС понад 0,67 ( $p=0,035$ ) ризик наявності ЦД зростає в 3,64 рази ( $p=0,054$ ).

5. Для отримання найбільш позитивних результатів лікування хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу доцільно додавати в схему антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії до метформіну (в середньодобовій дозі 1000 мг/добу) дапагліфлозину (10 мг/добу) для покращення контролю АТ, пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій, зворотнього кардіального ремоделювання.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet (London, England)*, 398(10304), 957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
2. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, 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), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
3. Mata-Cases, M., Franch-Nadal, J., Real, J., Cedenilla, M., & Mauricio, D. (2019). Prevalence and coplevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ open*, 9(10), e031281. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031281>
4. Wong, N. D., & Sattar, N. (2023). Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nature reviews. Cardiology*, 20(10), 685–695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>
5. Fernández-Alvarez, V., Linares Sánchez, M., López Alvarez, F., Suárez Nieto, C., Mäkitie, A. A., Olsen, K. D., & Ferlito, A. (2022). Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiology and therapy*, 11(2), 231–247. <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00261-x>



6. Chang, R. W., Tucker, L. Y., Rothenberg, K. A., Lancaster, E., Faruqi, R. M., Kuang, H. C., Flint, A. C., Avins, A. L., & Nguyen-Huynh, M. N. (2022). Incidence of Ischemic Stroke in Patients With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis Without Surgical Intervention. *JAMA*, *327*(20), 1974–1982. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4835>
7. Jones, D. L., Rodriguez, V. J., Alcaide, M. L., Barylski, N., Cabral, D., Rundek, T., Weiss, S. M., & Kumar, M. (2017). Subclinical Atherosclerosis Among Young and Middle-Aged Adults Using Carotid Intima-Media Thickness Measurements. *Southern medical journal*, *110*(11), 733–737. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000728>
8. Noriega de la Colina, A., & Lioutas, V. A. (2023). Arterial Stiffness as the Prevailing Risk Factor for Cerebral Small Vessel Disease in Stroke-Free Individuals. *Stroke*, *54*(11), 2822–2823. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044475>
9. Vasan, R. S., Pan, S., Xanthakis, V., Beiser, A., Larson, M. G., Seshadri, S., & Mitchell, G. F. (2022). Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *79*(5), 1045–1056. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776>
10. Mazzaccaro, D., Giannetta, M., Fancoli, F., Matrone, G., Curcio, N., Conti, M., Righini, P., & Nano, G. (2023). Role of Preoperative Ultrasound Shear-Wave Elastography and Radiofrequency-Based Arterial Wall Tracking in Assessing the Vulnerability of Carotid Plaques: Preliminary Results. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *13*(4), 805. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040805>
11. Schettini, I. V. G., Rios, D. R. A., & Figueiredo, R. C. (2023). Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Current hypertension reports*, *25*(5), 61–70. <https://doi.org/10.1007/s11906-023-01238-4>
12. Wang, J., Wang, Y., Wang, Y., Li, Y., Zhang, J., Zhang, H., Fu, X., Guo, Z., Yang, Y., Kang, K., Zhang, W., Tian, L., Wu, Y., Xin, S., & Liu, H. (2023). Effects of first-line antidiabetic drugs on the improvement of arterial stiffness: A Bayesian network



meta-analysis. *Journal of diabetes*, 15(8), 685–698. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13405>

13. Schechter, M., Wiviott, S. D., Raz, I., Goodrich, E. L., Rozenberg, A., Yanuv, I., Murphy, S. A., Zelniker, T. A., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Leiter, L. A., Bhatt, D. L., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Gause-Nilsson, I. A. M., Cahn, A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., & Mosenzon, O. (2023). Effects of dapagliflozin on hospitalisations in people with type 2 diabetes: post-hoc analyses of the DECLARE-TIMI 58 trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 11(4), 233–241. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00009-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00009-8)

14. Tsapas, A., Karagiannis, T., Kakotrichi, P., Avgerinos, I., Mantsiou, C., Tousinas, G., Manolopoulos, A., Liakos, A., Malandris, K., Matthews, D. R., & Bekiari, E. (2021). Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(9), 2116–2124. <https://doi.org/10.1111/dom.14451>

15. Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A., Rozenberg, A., Yanuv, I., Goodrich, E. L., Murphy, S. A., Heerspink, H. J. L., Zelniker, T. A., Dwyer, J. P., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Kato, E. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., ... Raz, I. (2019). Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 7(8), 606–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)

16. Jhund, P. S., Kondo, T., Butt, J. H., Docherty, K. F., Claggett, B. L., Desai, A. S., Vaduganathan, M., Gasparyan, S. B., Bengtsson, O., Lindholm, D., Petersson, M., Langkilde, A. M., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Køber, L., Lam, C. S. P., Martinez, F. A., ... McMurray, J. J. V. (2022). Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nature medicine*, 28(9), 1956–1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>



17. Wheeler, D. C., Stefánsson, B. V., Jongs, N., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., McMurray, J. J. V., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Toto, R. D., Sjöström, C. D., Langkilde, A. M., Heerspink, H. J. L., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2021). Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 9(1), 22–31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
18. Brown, A. J. M., Gandy, S., McCrimmon, R., Houston, J. G., Struthers, A. D., & Lang, C. C. (2020). A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *European heart journal*, 41(36), 3421–3432. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa419>
19. Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., Criqui, M., ... GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
20. Doslidzhennia STEPS: poshyrenist faktoriv ryzyku neinfektsiinykh zakhvoriuvan v Ukraini u 2019 rotsi. [STEPS study: prevalence of risk factors for non-communicable diseases in Ukraine in 2019.] Kopenhahen, Yevropeiske rehionalne biuro VOOZ; 2020. Litsenziia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris>.
21. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>



22. Gan, W., Bragg, F., Walters, R. G., Millwood, I. Y., Lin, K., Chen, Y., Guo, Y., Vaucher, J., Bian, Z., Bennett, D., Lv, J., Yu, C., Mahajan, A., Clarke, R. J., Li, L., Holmes, M. V., McCarthy, M. I., Chen, Z., & China Kadoorie Biobank Collaborative Group (2019). Genetic Predisposition to Type 2 Diabetes and Risk of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases Among 160,000 Chinese Adults. *Diabetes*, 68(11), 2155–2164. <https://doi.org/10.2337/db19-0224>
23. Wang, Z., Yang, T. & Fu, H. (2021). Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardio-cerebrovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 21, 1224 <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11122-y>
24. Przekaz, A., Bielka, W., & Pawlik, A. (2022). Hypertension and Type 2 Diabetes-The Novel Treatment Possibilities. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6500. <https://doi.org/10.3390/ijms23126500>
25. Viridis, A., & Taddei, S. (2016). Endothelial Dysfunction in Resistance Arteries of Hypertensive Humans: Old and New Conspirators. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 67(6), 451–457. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000362>
26. Moreno, B. *et al.* (2018). Glycated hemoglobin correlates with arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with resistant hypertension and uncontrolled diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(5), pp. 910–917. doi:10.1111/jch.13293.
27. Fève, B., & Bastard, J. P. (2009). The role of interleukins in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 5(6), 305–311. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.62>
28. Berra, C., Manfrini, R., Regazzoli, D., Radaelli, M. G., Disoteo, O., Sommese, C., Fiorina, P., Ambrosio, G., & Folli, F. (2020). Blood pressure control in type 2 diabetes mellitus with arterial hypertension. The important ancillary role of SGLT2-inhibitors and GLP1-receptor agonists. *Pharmacological research*, 160, 105052. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105052>
29. Kawasoe, S., Maruguchi, Y., Kajiya, S., Uenomachi, H., Miyata, M., Kawasoe, M., Kubozono, T., & Ohishi, M. (2017). Mechanism of the blood pressure-



lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC pharmacology & toxicology*, 18(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0125-x>

30. Seravalle, G., & Grassi, G. (2016). Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 23(3), 175–179. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0137-4>

31. González-González, J. G., Violante-Cumpa, J. R., Zambrano-Lucio, M., Burciaga-Jimenez, E., Castillo-Morales, P. L., Garcia-Campa, M., Solis, R. C., González-Colmenero, A. D., & Rodríguez-Gutiérrez, R. (2022). HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*, 29(6), 547–564. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00542-5>

32. Ohishi M. (2018). Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 41(6), 389-393. DOI: 10.1038/s41440-018-0034-4. PMID: 29556093.

33. Chen, G., McAlister, F. A., Walker, R. L., Hemmelgarn, B. R., & Campbell, N. R. (2011). Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 57(5), 891–897. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446>

34. Niu, J., Xu, D., Huang, Y., You, J., Zhang, J., Li, J., Su, D., Lin, S., Suo, L., Ma, J., & Wu, S. (2024). Sex-related association of modifiable risk factors with hypertension: A national cross-sectional study of NHANES 2007-2018. *Clinical cardiology*, 47(1), e24165. <https://doi.org/10.1002/clc.24165>

35. Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2019). Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nature reviews. Nephrology*, 15(6), 367–385. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0145-4>

36. Huby, A. C., Antonova, G., Groenendyk, J., Gomez-Sanchez, C. E., Bollag, W. B., Filosa, J. A., & Belin de Chantemèle, E. J. (2015). Adipocyte-Derived Hormone





Leptin Is a Direct Regulator of Aldosterone Secretion, Which Promotes Endothelial Dysfunction and Cardiac Fibrosis. *Circulation*, 132(22), 2134–2145. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226>

37. Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., Sattar, N., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*, 41(2), 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

38. Mochizuki, Y., Tanaka, H., Matsumoto, K., Sano, H., Shimoura, H., Ooka, J., Sawa, T., Motoji, Y., Ryo-Koriyama, K., Hirota, Y., Ogawa, W., & Hirata, K. I. (2017). Impact of left ventricular longitudinal functional mechanics on the progression of diastolic function in diabetes mellitus. *The international journal of cardiovascular imaging*, 33(12), 1905–1914. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1198-8>

39. Machino-Ohtsuka, T., Seo, Y., Ishizu, T., Hamada-Harimura, Y., Yamamoto, M., Sato, K., ... Ieda, M. (2019). Clinical utility of the 2016 ASE/EACVI recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function in the stratification of post-discharge prognosis in patients with acute heart failure. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 20(10), 1129–1137. doi:10.1093/ehjci/jez082

40. Raghavan, S., Vassy, J. L., Ho, Y. L., Song, R. J., Gagnon, D. R., Cho, K., Wilson, P. W. F., & Phillips, L. S. (2019). Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *Journal of the American Heart Association*, 8(4), e011295. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011295>

41. Messas, E., Goudot, G., Halliday, A., Sitruk, J., Mirault, T., Khider, L., ... Aboyans, V. (2020). Management of carotid stenosis for primary and secondary prevention of stroke: State-of-the-art 2020: A critical review. *European Heart Journal Supplements*, 22(Supplement\_M). doi:10.1093/eurheartj/suaa162



42. Zyriax, B.-C., Dransfeld, K., & Windler, E. (2021). Carotid intima–media thickness and cardiovascular risk factors in healthy volunteers. *The Ultrasound Journal*, 13(1), 17. doi:10.1186/s13089-021-00218-6
43. Tian, X., Zuo, Y., Chen, S., Zhang, Y., Zhang, X., Xu, Q., Wu, S., & Wang, A. (2022). Hypertension, Arterial Stiffness, and Diabetes: a Prospective Cohort Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 79(7), 1487–1496. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19256>
44. Gajdova, J., Karasek, D., Goldmannova, D., Krystynik, O., Schovanek, J., Vaverkova, H., & Zadrazil, J. (2017). Pulse wave analysis and diabetes mellitus. A systematic review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 161(3), 223–233. <https://doi.org/10.5507/bp.2017.028>
45. Левицький В. А., Ельмезугі Фарадж Мусбах, & Попадинець О. Г. (2007). Структурна організація стінки артерій різного типу і калібру в нормі та під впливом дії різноманітних факторів. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 7 (4 (20)), 345-352.
46. Boesen, M. E., Singh, D., Menon, B. K., & Frayne, R. (2015). A systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity. *Atherosclerosis*, 243(1), 211–222. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.008
47. Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., & Paoletti, R. (1986). Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74(6), 1399–1406. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.6.1399>
48. Kawasaki, T., Takeuchi, K., Hasegawa, M., Yagi, S., Nakayama, K., Takayama, Y., Higa, Y., Kishi, Y., Kashiwakura, Y., & Arai, C. (1982). *Nihon Ronen Igakkai zasshi. Japanese journal of geriatrics*, 19(6), 588–595.
49. Willeit, P., Tschiderer, L., Allara, E., Reuber, K., Seekircher, L., Gao, L., Liao, X., Lonn, E., Gerstein, H. C., Yusuf, S., Brouwers, F. P., Asselbergs, F. W., van Gilst, W., Anderssen, S. A., Grobbee, D. E., Kastelein, J. J. P., Visseren, F. L. J., Ntaios, G., Hatzitolios, A. I., Savopoulos, C., ... PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups (2020). Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667



<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361>

50. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Angelantonio, E. D., Franco, O. H., Halvorsen, S., Richard Hobbs, F. D., Hollander, M., Jankowska, E. A., ... ESC Scientific Document Group (2022). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 75(5), 429. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003>

51. Lorenz, M. W., Schaefer, C., Steinmetz, H., & Sitzer, M. (2010). Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *European heart journal*, 31(16), 2041–2048. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq189>

52. Engelen, L., Ferreira, I., Stehouwer, C. D., Boutouyrie, P., & Laurent, S. (2012). Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: Relation with risk factors. *European Heart Journal*, 34(30), 2368–2380. doi:10.1093/eurheartj/ehs380

53. Uejima, T., Dunstan, F.D., Arbustini, E. *et al.* (2020). Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking. *J Hum Hypertens*, 34, 214–222. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0228-5>

54. Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Csiba, L., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Hernandez Hernandez, R., Jaff, M., Kownator, S., Naqvi, T., Prati, P., Rundek, T., Sitzer, M., Schminke, U., Tardif, J. C., Taylor, A., Vicaut, E., ... Woo, K. S. (2012). Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg,



Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 34(4), 290–296.  
<https://doi.org/10.1159/000343145>

55. O'Rourke M. (1995). Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 26(1), 2–9. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.1.2>

56. Morioka, T., Mori, K., & Emoto, M. (2021). Is Stiffness Parameter  $\beta$  Useful for the Evaluation of Atherosclerosis? Its Clinical Implications, Limitations, and Future Perspectives. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 28(5), 435–453.  
<https://doi.org/10.5551/jat.RV17047>

57. Sell, D. R., & Monnier, V. M. (2012). Molecular basis of arterial stiffening: Role of glycation – a mini-review. *Gerontology*, 58(3), 227–237.  
doi:10.1159/000334668

58. Wang, Y., Zeinali-Davarani, S., Davis, E. C., & Zhang, Y. (2015). Effect of glucose on the biomechanical function of arterial elastin. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 49, 244–254.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.04.025>

59. Yang, E. Y., Chambless, L., Sharrett, A. R., Virani, S. S., Liu, X., Tang, Z., Boerwinkle, E., Ballantyne, C. M., & Nambi, V. (2012). Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, 43(1), 103–108.  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.626200>

60. Lu, Y., Kiechl, S. J., Wang, J., Xu, Q., Kiechl, S., Pechlaner, R., & Global Pulse Wave Velocity Study Group (2023). Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants. *EBioMedicine*, 92, 104619. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104619>

61. Paini, A., Boutouyrie, P., Calvet, D., Tropeano, A.-I., Laloux, B., & Laurent, S. (2006). Carotid and aortic stiffness. *Hypertension*, 47(3), 371–376.  
doi:10.1161/01.hyp.0000202052.25238.68

62. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors:



- 'establishing normal and reference values'. *European heart journal*, 31(19), 2338–2350.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
63. Kozakova, M., Morizzo, C., Guarino, D., Federico, G., Miccoli, M., Giannattasio, C., & Palombo, C. (2015). The impact of age and risk factors on carotid and carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*, 33(7), 1446–1451. doi:10.1097/hjh.0000000000000582
64. Ben-Shlomo, Y., Spears, M., Boustred, C., May, M., Anderson, S. G., Benjamin, E. J., Boutouyrie, P., Cameron, J., Chen, C. H., Cruickshank, J. K., Hwang, S. J., Lakatta, E. G., Laurent, S., Maldonado, J., Mitchell, G. F., Najjar, S. S., Newman, A. B., Ohishi, M., Pannier, B., Pereira, T., ... Wilkinson, I. B. (2014). Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(7), 636–646. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
65. Miyagi, T., Ishida, A., Shinzato, T., & Ohya, Y. (2023). Arterial Stiffness Is Associated With Small Vessel Disease Irrespective of Blood Pressure in Stroke-Free Individuals. *Stroke*, 54(11), 2814–2821. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.042512>
66. Wei, Y., Wang, M., Gui, Y., Piao, X., Sun, C., Zhang, X., Zhai, F., Zhu, Y., Cui, L., Zhang, S., Dai, Q., & Yang, M. (2020). Carotid artery stiffness in rural adult Chinese: a cross-sectional analysis of the community-based China stroke cohort study. *BMJ open*, 10(10), e036398. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036398>
67. Mackenzie, I. S., McEniery, C. M., Dhakam, Z., Brown, M. J., Cockcroft, J. R., & Wilkinson, I. B. (2009). Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 54(2), 409–413. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801>
68. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension



Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

69. Weber, M. A., Bakris, G. L., Jamerson, K., Weir, M., Kjeldsen, S. E., Devereux, R. B., ... Pitt, B. (2010). Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(1), 77–85. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.046

70. Zhang, X., & Zhao, Q. (2016). Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 18(4), 342–351. <https://doi.org/10.1111/jch.12679>

71. Marketou, M., Gupta, Y., Jain, S., & Vardas, P. (2017). Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: an Updated Systematic Review of Nebivolol. *Current hypertension reports*, 19(3), 22. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0716-3>

72. Feng, M., Lv, H., Xu, X., Wang, J., Lyu, W., & Fu, S. (2019). Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 98(30), e16575. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016575>

73. Piccirillo, F., Mastroberardino, S., Nusca, A., Frau, L., Guarino, L., Napoli, N., Ussia, G. P., & Grigioni, F. (2023). Novel Antidiabetic Agents and Their Effects on Lipid Profile: A Single Shot for Several Cardiovascular Targets. *International journal of molecular sciences*, 24(12), 10164. <https://doi.org/10.3390/ijms241210164>

74. Sjöström, C. D., Johansson, P., Ptaszynska, A., List, J., & Johnsson, E. (2015). Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 12(5), 352–358. doi:10.1177/1479164115585298

75. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J. G., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators



(2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

76. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., Belohlavek, J., Chiang, C. E., Borleffs, C. J. W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Drozdz, J., Fang, J. C., ... DELIVER Trial Committees and Investigators (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 387(12), 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>

77. Santos-Gallego, C. G., Requena-Ibanez, J. A., San Antonio, R., Garcia-Ropero, A., Ishikawa, K., Watanabe, S., Picatoste, B., Vargas-Delgado, A. P., Flores-Umanzor, E. J., Sanz, J., Fuster, V., & Badimon, J. J. (2021). Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure: A Multimodality Study. *JACC. Cardiovascular imaging*, 14(2), 393–407. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.042>

78. Kang, S., Verma, S., Hassanabad, A. F., Teng, G., Belke, D. D., Dundas, J. A., ... Fedak, P. W. M. (2020). Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(4), 543–553. doi:10.1016/j.cjca.2019.08.033

79. Lee, SG., Kim, D., Lee, JJ. *et al.* (2022). Dapagliflozin attenuates diabetes-induced diastolic dysfunction and cardiac fibrosis by regulating SGK1 signaling. *BMC Med*, 20 (1):309 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02485-z>

80. Oelze, M., Kröller-Schön, S., Welschhof, P., Jansen, T., Hausding, M., Mikhed, Y., Stamm, P., Mader, M., Zinßius, E., Agdauletova, S., Gottschlich, A., Steven, S., Schulz, E., Bottari, S. P., Mayoux, E., Münzel, T., & Daiber, A. (2014). The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress



<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112394>

81. Shin, S. J., Chung, S., Kim, S. J., Lee, E. M., Yoo, Y. H., Kim, J. W., Ahn, Y. B., Kim, E. S., Moon, S. D., Kim, M. J., & Ko, S. H. (2016). Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PloS one*, 11(11), e0165703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165703>

82. Lunder, M., Janić, M., Japelj, M. *et al.* (2018). Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 17, 153 <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0797-6>

83. Hidalgo Santiago, J. C., Maraver Delgado, J., Cayón Blanco, M., López Saez, J. B., & Gómez-Fernández, P. (2020). Effect of dapagliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. Efecto de dapagliflozina sobre la rigidez arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Medicina clinica*, 154(5), 171–174. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.05.028>

84. Hong, J.-Y., Park, K.-Y., Kim, J.-D., Hwang, W.-M., & Lim, D.-M. (2020). Effects of 6 months of dapagliflozin treatment on metabolic profile and endothelial cell dysfunction for obese type 2 diabetes mellitus patients without atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 29(3), 215–221. doi:10.7570/jomes20040

85. Нетяженко, Н.В., Божко, Л.І., Гідзинська, І.М., Волобуєва, З.В. та ін. (2017). Клінічна настанова Асоціації кардіологів України «Артеріальна гіпертензія». Київ, 185 с.

86. Marx, N., Federici, M., Schütt, K., Müller-Wieland, D., Ajjan, R. A., Antunes, M. J., Christodorescu, R. M., Crawford, C., Di Angelantonio, E., Eliasson, B., Espinola-Klein, C., Fauchier, L., Halle, M., Herrington, W. G., Kautzky-Willer, A., Lambrinou, E., Lesiak, M., Lettino, M., McGuire, D. K., Mullens, W., ... ESC Scientific Document Group (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European heart journal*, 44(39), 4043–4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>





87. Хобзей, М.К. Гульчій, М.В, та ін. (2012). Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Київ, 2012. 115 с.
88. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
89. Лазоришинець, В.В., Коваленко, В.М., Поташев, С.В. та інші. (2020). Практичні рекомендації Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів «Ехокардіографічна кількісна оцінка камер серця у дорослих» [http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Onovleni-Rekomendatsiyi-ASSH-Ukrayini-z-EhoKG-kilkisnoyi-otsinki-kamer-sertsya\\_2020\\_FULL.pdf](http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Onovleni-Rekomendatsiyi-ASSH-Ukrayini-z-EhoKG-kilkisnoyi-otsinki-kamer-sertsya_2020_FULL.pdf)
90. Perrone-Filardi, P., Coca, A., Galderisi, M., Paolillo, S., Alpendurada, F., de Simone, G., ... Hagendorff, A. (2017). Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 18(9), 945–960. doi:10.1093/ehjci/jex094
91. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>



92. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

93. Gaasch, W.H., Zile, M.R. (2011). Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol*, 58, pp. 1733 – 40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>

94. Meinders, J. M., & Hoeks, A. P. (2004). Simultaneous assessment of diameter and pressure waveforms in the carotid artery. *Ultrasound in medicine & biology*, 30(2), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.014>

95. Kelly, R., Hayward, C., Avolio, A., & O'Rourke, M. (1989). Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*, 80(6), 1652–1659. <https://doi.org/10.1161/01.cir.80.6.1652>

96. Bohun, A. O. (2024). Dependence of local carotid arterial stiffness on the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin in hypertensive patients. *Zaporozhye medical Journal*, 26(1), 11–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.293501>

97. Syvolap, V. V., & Bohun, A. O. (2024). Association of left ventricular diastolic function with parameters of arterial stiffness and atherosclerotic plaques in the carotid basin in hypertensive patients. *Modern Medical Technology*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.1.298494>

98. Богун А.О. Зміни параметрів локальної судинної жорсткості в залежності від наявності атеросклеротичних бляшок сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу. *V international scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods»* : зб. матеріалів доп.учасн. наук.-практ. конф. (Boston, USA, December 26, 2023). pp.378-379. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.107



99. Bohun A. O. Relationship between indicators of left ventricular diastolic function and stiffness parameters of common carotid arteries in patients with stage II hypertension. *XI International Scientific and Practical Conference «Modern science: actual problems»*: матеріали міжнар. наук-практ. конф., March 05-06, 2024 Manchester. UK, pp.41-42. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10805760>

100. Bohun A. O. Is there a dependence of the diameter of the common carotid artery and the thickness of the intima-media complex on the presence of atherosclerotic plaques in the carotid basin in patients with hypertension. *V International Scientific and Practical Conference «Questions. hypotheses. answers: science XXI century»* матеріали міжнар. наук-практ. конф., December 19-20, 2023 Toronto. Canada pp.53-54. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10441603>

101. Syvolap, V. V., & Bohun, A. O. (2024). Dependency between local carotid arterial stiffness and the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Zaporozhye medical Journal*, 26(2), 93–100. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.296602>

102. Syvolap, V. V., & Bohun, A. O. (2024). The influence of carotid plaque on carotid artery stiffness indicators in hypertensive patients with and without accompanying type 2 diabetes. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 17(1), 60–69. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.297229>

103. Богун А.О. Зміна параметрів локальної жорсткості загальних сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та наявною атероною в каротидному басейні в залежності від супутнього цукрового діабету 2 типу. *VI Scientific and Practical Conference “Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences”*: зб. матеріалів доп.учасн. наук.-практ. конф. (Cambridge, United Kingdom, March 29, 2024). pp.517-518. DOI 10.36074/logos-29.03.2024.110

104. Syvolap, V. V., & Bohun, A. O. (2023). Modern opportunities for assessing the left ventricle remodeling. *Zaporozhye medical Journal*, 25(4), 292–296. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.277403>



105. Syvolap, V. V. , & Bohun, A. O. (2023). Types of the left ventricle geometry and changes in functional parameters of the heart in patients with atrial fibrillation. *Zaporozhye medical Journal*, 25(5), 383–390. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.282107>

106. Богун А.О. Використання нової системи класифікації для визначення типу ремоделювання лівого шлуночка. *83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2023»*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя 25-26 травня 2023 р.). Запоріжжя, 2023. с.28.

107. Богун А.О. Додаткові ехокардіографічні критерії для визначення типів геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини та фармації»* »: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя 18-25 квітня 2018 р.). Запоріжжя, 2023. с.28.

108. Богун, А. О. (2024). Вплив дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Патологія*, 21(1), 41–50. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299196>

109. Touboul, P. J., Vicaud, E., Labreuche, J., Belliard, J. P., Cohen, S., Kownator, S., Portal, J. J., Pithois-Merli, I., Amarenco, P., & PARC study participating physicians (2007). Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*, 192(2), 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017>

110. Song, P., Fang, Z., Wang, H., Cai, Y., Rahimi, K., Zhu, Y., Fowkes, F. G. R., Fowkes, F. J. I., & Rudan, I. (2020). Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet. Global health*, 8(5), e721–e729. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30117-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30117-0)

111. Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E.,



Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, J. K., Cunha, P. G., Danser, A. H. J., ... Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of hypertension, 41*(12), 1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>

112. Engelen, L., Bossuyt, J., Ferreira, I., van Bortel, L. M., Reesink, K. D., Segers, P., ... Boutouyrie, P. (2015). Reference values for local arterial stiffness. part A. *Journal of Hypertension, 33*(10), 1981–1996. doi:10.1097/hjh.0000000000000654

113. Boss, H. M., van der Graaf, Y., Visseren, F. L. J., Van den Berg-Vos, R. M., Bots, M. L., de Borst, G. J., Cramer, M. J., Kappelle, L. J., Geerlings, M. I., & SMART Study Group (2017). Physical Activity and Characteristics of the Carotid Artery Wall in High-Risk Patients-The SMART (Second Manifestations of Arterial Disease) Study. *Journal of the American Heart Association, 6*(7), e005143. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005143>

114. De Buyzere, M., & Rietzschel, E. (2017). Carotid artery plaque and arterial stiffness: about conflicts between ultrasound and tonometry and between local and global. *Journal of hypertension, 35*(8), 1569–1572. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001394>

115. Zhang, Y., Wang, M., Jing, X., Cao, Q., Zhang, P., Wang, Y., Liu, F., Xu, X., Wang, J., He, L., & Xu, F. (2023). Endothelial function and arterial stiffness indexes in subjects with carotid plaque and carotid plaque length: A subgroup analysis showing the relationship with hypertension and diabetes. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association, 32*(3), 106986. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.10698615>.

116. Theofilis, P., Oikonomou, E., Lazaros, G., Vogiatzi, G., Anastasiou, M., Mystakidi, V. C., Goliopoulou, A., Christoforatos, E., Bourouki, E., Vavouranaki, G., Marinos, G., & Tousoulis, D. (2022). The association of diabetes mellitus with carotid atherosclerosis and arterial stiffness in the Corinthia study. *Nutrition, metabolism, and*



- cardiovascular diseases* : *NMCD*, 32(3), 567–576.  
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.12.013>
117. Kadoglou, N. P. E., Moulakakis, K. G., Mantas, G., Kakisis, J. D., Mylonas, S. N., Valsami, G., & Liapis, C. D. (2022). The Association of Arterial Stiffness With Significant Carotid Atherosclerosis and Carotid Plaque Vulnerability. *Angiology*, 73(7), 668–674. <https://doi.org/10.1177/000331972111068936>
118. Zhang, L., Yin, JK., Duan, YY. *et al.* (2014). Evaluation of carotid artery elasticity changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 13, 39 <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-39>
119. Cheng, G.C., Loree, H.M., Kamm, R.D., Fishbein, M.C., Lee, R.T. (1993). Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*, 87 (4), 1179-1187. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.4.1179>
120. Tang, D., Teng, Z., Canton, G., Yang, C., Ferguson, M., Huang, X., Zheng, J., Woodard, P.K., Yuan, C. (2009). Sites of rupture in human atherosclerotic carotid plaques are associated with high structural stresses: an in vivo MRI-based 3D fluid-structure interaction study. *Stroke J. Cereb. Circ*, 40 (10), 3258-3263. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.558676>
121. Paini, A., Boutouyrie, P., Calvet, D., Zidi, M., Agabiti-Rosei, E., & Laurent, S. (2007). Multiaxial mechanical characteristics of carotid plaque. *Stroke*, 38(1), 117–123. doi:10.1161/01.str.0000251796.38954.b2
122. Wei, L. M., Zhu, Y. Q., Bao, Y. Q., Lu, H. T., Zhang, P. L., Zhao, Y. W., Li, M., & Zhao, J. G. (2019). Atherosclerosis in intracranial or extracranial vessels in diabetic patients and the association with stroke subtype. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 9(6), 960–967. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.04.17>
123. Hoke, M., Schillinger, M., Minar, E., Goliash, G., Binder, C. J., & Mayer, F. J. (2019). Carotid ultrasound investigation as a prognostic tool for patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 18(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0895-0>



124. Dimic, A., Markovic, M., Vasic, D., Dragas, M., Zlatanovic, P., Mitrovic, A., & Davidovic, L. (2019). Impact of diabetes mellitus on early outcome of carotid endarterectomy. *VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, 48(2), 148–156. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000737>
125. Hutcheson, J. D., Maldonado, N., & Aikawa, E. (2014). Small entities with large impact: microcalcifications and atherosclerotic plaque vulnerability. *Current opinion in lipidology*, 25(5), 327–332. <https://doi.org/10.1097/MOL.000000000000105>
126. van der Toorn, J. E., Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Kavousi, M., & Bos, D. (2024). Progression of arterial calcifications: what, where, and in whom? *European radiology*, 10.1007/s00330-023-10566-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10566-7>
127. Proudfoot, D., & Shanahan, C. M. (2001). Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz*, 26(4), 245–251. <https://doi.org/10.1007/pl00002027>
128. Lanzer, P., Hannan, F. M., Lanzer, J. D., Janzen, J., Raggi, P., Furniss, D., ... St. Hilaire, C. (2021). Medial arterial calcification. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(11), 1145–1165. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.049
129. Vos, A., Kockelkoren, R., de Vis, J. B., van der Schouw, Y. T., van der Schaaf, I. C., Velthuis, B. K., Mali, W. P. T. M., de Jong, P. A., & DUST study group (2018). Risk factors for atherosclerotic and medial arterial calcification of the intracranial internal carotid artery. *Atherosclerosis*, 276, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.008>
130. Kovalenko, V. M., Sychov, O. S., & Dolzhenko, M. M. (2016). Rekomendatsii z ekhokardiohrafichnoi otsinky diastolichnoi funktsii livoho shlunochka. Rekomendatsii robochoi hrupy z funktsionalnoi diahnostryky Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy ta Vseukrainskoi asotsiatsii fakhivtsiv z ekhokardiohrafii [Recommendations for echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. Recommendations of the working group on functional diagnostics of the Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Echocardiography Specialists]. Vziato z



5242973331316134

[http:// www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhhokardioghrafichnoji-otsinky-diastolichnoji-funktsiji-livogho-shlunochka.aspx](http://www.webcardio.org/rekomendatsiji-z-ekhhokardioghrafichnoji-otsinky-diastolichnoji-funktsiji-livogho-shlunochka.aspx)

131. Paulus, W. J., & Zile, M. R. (2021). From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circulation research*, 128(10), 1451–1467. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159>

132. Zheng, H., Wu, S., Liu, X., Qiu, G., Chen, S., Wu, Y., ... Zhang, Q. (2023). Association between arterial stiffness and new-onset heart failure: The Kailuan Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 43(2), 104-111. [doi:10.1161/atvbaha.122.317715](https://doi.org/10.1161/atvbaha.122.317715)

133. Chow, B., & Rabkin, S. W. (2015). The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart failure reviews*, 20(3), 291–303. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9471-1>

134. Samuel, T. J., Kitzman, D. W., Haykowsky, M. J., Upadhyia, B., Brubaker, P., Nelson, M. B., Hundley, W. G., & Nelson, M. D. (2021). Left ventricular diastolic dysfunction and exercise intolerance in obese heart failure with preserved ejection fraction. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 320(4), 1535–1542. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00610.2020>

135. Oh, Y.S. (2018). Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*, 24, 17 <https://doi.org/10.1186/s40885-018-0102-8>

136. Shim, C. Y., Park, S., Choi, D., Yang, W. I., Cho, I. J., Choi, E. Y., Chung, N., & Ha, J. W. (2011). Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(10), 1226–1233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.067>

137. Zhang, J., Chowienczyk, P.J., Spector, T.D. *et al.* (2018). Relation of arterial stiffness to left ventricular structure and function in healthy women. *Cardiovasc Ultrasound*, 16, 21. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0139-6>

138. Weber, T., & Protogerou, A. (2019). Left ventricular hypertrophy, arterial stiffness and blood pressure. *Journal of Hypertension*, 37(2), 280–281. [doi:10.1097/hjh.0000000000001973](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001973)





139. van der Waaij, K.M., Heusinkveld, M., Delhaas, T., Kroon, A.A., Reesink K.D. (2019). Do treatment-induced changes in arterial stiffness affect left ventricular structure? – A meta-analysis. *J Hypertens*, 37, 253–263. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001918>
140. Nikolajević Starčević, J., Janić, M., & Šabovič, M. (2019). Molecular Mechanisms Responsible for Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Patients. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1197. <https://doi.org/10.3390/ijms20051197>
141. Soysaler, C. A., Andrei, C. L., Ceban, O., & Sinescu, C. J. (2023). The impact of comorbidities and demographic factors on Ejection Fraction. *Medicines*, 11(1), 1. doi:10.3390/medicines11010001
142. Madsen, N. L., Haley, J. E., Moore, R. A., Khoury, P. R., & Urbina, E. M. (2021). Increased Arterial Stiffness Is Associated With Reduced Diastolic Function in Youth With Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in pediatrics*, 9, 781496. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.781496>
143. Shah, A. S., Gidding, S. S., El Ghormli, L., Tryggestad, J. B., Nadeau, K. J., Bacha, F., Levitt Katz, L. E., Willi, S. M., Lima, J., Urbina, E. M., & TODAY Study Group (2022). Relationship between Arterial Stiffness and Subsequent Cardiac Structure and Function in Young Adults with Youth-Onset Type 2 Diabetes: Results from the TODAY Study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 35(6), 620–628.e4. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2022.02.001>
144. Kelsey, M. D., Nelson, A. J., Green, J. B., Granger, C. B., Peterson, E. D., McGuire, D. K., & Pagidipati, N. J. (2022). Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(18), 1849–1857. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.046>
145. Kolesnyk, M. Y., & Maistrovych, Y. Y. (2024). The role of sodium – glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of different phenotypes of chronic heart failure. *Modern Medical Technology*, 16(1), 60–67. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.1.296545>



146. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128. doi:10.1056/nejmoa1504720
147. González-Clemente, J. M., García-Castillo, M., Gorgojo-Martínez, J. J., Jiménez, A., Llorente, I., Matute, E., Tejera, C., Izarra, A., & Lecube, A. (2022). Beyond the Glycaemic Control of Dapagliflozin: Impact on Arterial Stiffness and Macroangiopathy. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 13(7), 1281–1298. <https://doi.org/10.1007/s13300-022-01280-6>
148. Perrone-Filardi, P., Coca, A., Galderisi, M., Paolillo, S., Alpendurada, F., de Simone, G., ... Hagendorff, A. (2017). Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 18(9), 945–960. doi:10.1093/ehjci/jex094
149. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., ... DECLARE–TIMI 58 Investigators (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
150. Verma, S., McMurray, J.J.V. (2018). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 61, 2108–2117 <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>
151. Tanaka, H., Soga, F., Tatsumi, K., Mochizuki, Y., Sano, H., Toki, H., Matsumoto, K., Shite, J., Takaoka, H., Doi, T., & Hirata, K. I. (2020). Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0985-z>
152. Soga, F., Tanaka, H., Tatsumi, K., Mochizuki, Y., Sano, H., Toki, H., Matsumoto, K., Shite, J., Takaoka, H., Doi, T., & Hirata, K. I. (2021). Impact of



Dapagliflozin on the Left Ventricular Diastolic Function in Diabetic Patients with Heart Failure Complicating Cardiovascular Risk Factors. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 60(15), 2367–2374. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6127-20>

153. Xanthopoulos, A., Katsiadas, N., Skoularigkis, S., Magouliotis, D. E., Skopeliti, N., Patsilidakos, S., ... Skoularigis, J. (2023). Association between Dapagliflozin, cardiac biomarkers and cardiac remodeling in patients with diabetes mellitus and heart failure. *Life*, 13(8), 1778. doi:10.3390/life13081778

154. Fu, Q., Zhou, L., Fan, Y., Liu, F., Fan, Y., Zhang, X., Wang, L., & Cheng, L. (2023). Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFREF. *BMC Cardiovascular Disorders*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03591-3>

155. Ghanim, H., Abuaysheh, S., Hejna, J., Green, K., Batra, M., Makdissi, A., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2020). Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(4), dgaa057. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa057>

156. Verma, S., Mazer, C. D., Yan, A. T., Mason, T., Garg, V., Teoh, H., Zuo, F., Quan, A., Farkouh, M. E., Fitchett, D. H., Goodman, S. G., Goldenberg, R. M., Al-Omran, M., Gilbert, R. E., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., Jüni, P., Zinman, B., & Connelly, K. A. (2019). Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 140(21), 1693–1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>



5242973331316134

## ДОДАТОК А1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету

В.А. Візір

«16» квітня 2024 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** «Удосконалення діагностики ураження судинної стінки як органу-мішені у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від наявної атероми каротидного басейну»
- 2. Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, Богун Ангеліна Олексіївна, Сиволап Віталій Вікторович.
- 3. Джерело інформації:** Сиволап, В. В., & Богун, А. О. (2024). Вплив каротидної атероми на показники жорсткості сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 17(1), 60–69. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.297229>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішніх хвороб 2 університету Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
- 5. Термін впровадження:** березень 2024 -квітень 2024
- 6. Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.
- 7. Затверджено:** на засіданні кафедри (протокол № 11 від 9.04. 2024 р.)
- 8. Зауваження, додатки:** немає.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішніх хвороб 2 ЗДМФУ  
кандидат медичних наук, доцент

Деміденко О.В.



5242973331316134

## ДОДАТОК А2



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Удосконалення діагностики ураження судинної стінки як органу-мішені у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу»

**Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, Богун Ангеліна Олексіївна, Сиволап Віталій Вікторович.

**Джерело інформації:** Богун А. О. (2024) Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні. Запорізький медичний журнал, 26(1), 11–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.293501>

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету

**Термін впровадження:** лютий 2024-квітень 2024

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

**Зауваження, пропозиції:** не вносились.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету,

д.мед.н., професор закладу вищої освіти

посада, підпис, П.І.Б.

Віктор ТАЩУК



5242973331316134

## ДОДАТОК АЗ

Директор КНП «Міська лікарня №9» ЗМР



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Нерянов К.Ю.

травень 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Удосконалення діагностики ураження судинної стінки як органу- мішені у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, Богун Ангеліна Олексіївна, Сиволап Віталій Вікторович.  
(установа-розробник, її поштава адреса, ПІБ авторів)<sup>2</sup>
- Джерело інформації: Сиволап, В. В., & Богун, А. О. (2024). Асоціація діастолічної функції лівого шлуночка з параметрами судинної жорсткості та атеросклеротичними бляшками в каротидному басейні у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні медичні технології*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.1.298494>  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)<sup>3</sup>
- Впроваджено за 2024 р. в КНП «Міська лікарня №9» ЗМР  
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження: квітень 2024
- Загальна кількість спостережень: 20 пацієнтів
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: -строків діагностики Зменшення: -частоти розходження діагнозів	На 55%	На 55%

8. Зауваження, додатки: немає  
« 30 » квітень 2024 р.

Відповідальний за впровадження О. Радю - Іранова  
зав. поліклінічною розділу КНП «МЛ №9» ЗМР. (посада, підпис, ПІБ)



5242973331316134

## ДОДАТОК А4

Затверджую

Генеральний директор

ОКНП «ЧОККЦ» м. Чернівці

К. М. С. Д. М. О. Л. А. М. А. К. О. В. І. Ч. У. К.

К. М. С. Д. М. О. Л. А. М. А. К. О. В. І. Ч. У. К.

2024 року

2024 року

2024 року

2024 року

2024 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики ураження судинної стінки як органу-мішені у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності супутнього цукрового діабету.

(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>

2. Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, Богун Ангеліна Олексіївна, Сиволап Віталій Вікторович.

(установа-розробник, її поштава адреса, ПІБ авторів)<sup>2</sup>

3. Джерело інформації: Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2024) Вплив каротидної атерому на показники жорсткості сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 17(1), 60–69. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.297229>

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)<sup>3</sup>

4. Впроваджено за 2024 р. в ОКНП «ЧОККЦ» м. Чернівці

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження: березень 2024-квітень 2024

6. Загальна кількість спостережень: 23 пацієнта

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: -термінів діагностики Зменшення: -частоти розходження діагнозів	на 55%	на 55%

8. Зауваження, додатки: немає

«13» квітня 2024 р.

Відповідальний за впровадження

(посада, підпис, ПІБ)

М. С. Каробанська К. М.  
зав. ЗКВН2



5242973331316134

## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Центральна

міська клінічна лікарня»

\* Івано-Франківської міської ради

«ЦЕНТРАЛЬНА МІСЬКА

КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ

МІСЬКОЇ РАДИ»

І.к. 01993305

Місто Івано-Франківськ

Тарас МАСЛЯК

2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Удосконалення діагностики ураження судинної стінки як органу- мішені у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, Богун Ангеліна Олексіївна, Сиволап Віталій Вікторович.  
(установа-розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)<sup>2</sup>
- Джерело інформації: Богун, А. О. (2024). Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні. Запорізький медичний журнал, 26(1), 11–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.293501>  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)<sup>3</sup>
- Впроваджено за 2024 р. в КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради»  
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження: лютий 2024-квітень 2024
- Загальна кількість спостережень: 32 пацієнта
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: -строків діагностики Зменшення: -частоти розходження діагнозів	На 55%	На 55%

8. Зауваження, додатки: немає  
«13» квітня 2024 р.

Відповідальний за впровадження

(посада, підпис, ПІБ)

Зав. кардіологічним відділенням  
Ольга ВЕРБОВСЬКА





5242973331316134

## ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор КНП «Міська лікарня №6» ЗМПВіцина І.Г.  
17 травня 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Удосконалення лікування шляхом додавання дапагліфлозину до схеми терапії у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 69035, м.Запоріжжя, просп. Маяковського, 26, Богун Ангеліна Олексіївна.  
(установа-розробник, її поштава адреса, ПІБ авторів)<sup>2</sup>
- Джерело інформації: Богун, А. О. (2024). Вплив дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії із супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Патологія*, 21(2), 41-50.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)<sup>3</sup>
- Впроваджено за 2024 р. в КНП  
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження: квітень 2024-травень 2024
- Загальна кількість спостережень: 20 пацієнтів
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників <sup>1</sup>	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Скорочення: -строків лікування -тимчасової непрацездатності Зменшення: -інвалідності -захворюваності -летальності	На 55%	На 55%

8. Зауваження, додатки: немає  
«17» травня 2024 р.

Відповідальний за впровадження

зав. кардіологічною відділенням





## ДОДАТОК Б

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Богун, А. О. (2024). Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні. *Запорізький медичний журнал*, 26(1), 11–18. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.1.293501>

2. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2024). Асоціація діастолічної функції лівого шлуночка з параметрами судинної жорсткості та атеросклеротичними бляшками в каротидному басейні у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні медичні технології*, 16(1), 5–13. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.1.298494> (Здобувачем виконано збір, аналіз та інтерпретацію даних, написання статті, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, участь у зборі даних, виконано редагування та остаточне затвердження статті).

3. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2024). Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні. *Запорізький медичний журнал*, 26(2), 93–100. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.296602> (Здобувачем особисто проведено аналіз сучасних літературних джерел, клінічне обстеження хворих, проаналізовані та узагальнені результати, підготовлено статтю до друку, Сиволап В.В. - розроблені дизайн дослідження, виконано редагування та остаточне затвердження статті).

4. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2024). Вплив каротидної атеросклерозу на показники жорсткості сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім цукровим діабетом 2 типу та без нього. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 17(1), 60–69. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.1.297229> (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку отриманих даних та їх аналіз, підготовлено статтю до друку, Сиволап В.В. - розроблені дизайн дослідження, участь у зборі даних, виконано редагування та остаточне затвердження статті).



5. Богун, А. О. (2024). Вплив дапагліфлозину на кардіоваскулярне ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Патологія*, 21(1), 41–50. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.299196>

6. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2023). Типи геометрії лівого шлуночка та зміни функціональних показників серця у хворих із фібриляцією передсердь. *Запорізький медичний журнал*, 25(5), 383–390. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.282107> (Здобувачем виконано збір, аналіз та інтерпретацію даних, написання статті, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, виконано редагування та остаточне затвердження статті).

7. Сиволап, В. В., Богун, А. О. (2023). Сучасні можливості оцінювання геометрії лівого шлуночка. *Запорізький медичний журнал*, 25(4), 292–296. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.277403> (Здобувачем виконано аналіз та інтерпретацію даних, збор даних, написання статті, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, обстеження пацієнтів, виконано редагування та остаточне затвердження статті).

8. Сиволап, В.В., Новіков, Є.В., Лисенко В.А., Богун, А.О. (2017). Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Патологія*, (3), 257-262. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.3.118306> (Здобувачем проведено аналіз сучасних літературних джерел, статистично опрацьовані, проаналізовані та узагальнені результати, підготовлено статтю до друку, Сиволап В.В. - розроблені концепція та дизайн дослідження, обстеження пацієнтів, виконано остаточне затвердження статті, Новіков Є.В. - виконано набір пацієнтів, редагування статті, Лисенко В.А. - проведено аналіз та узагальнення результатів, редагування статті).

9. Богун А.О. Використання нової системи класифікації для визначення типу ремоделювання лівого шлуночка. 83 *Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2023»*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя 25-26 травня 2023 р.). Запоріжжя, 2023. с.28.



10. Богун А.О. Зміна параметрів локальної жорсткості загальних сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та наявною атероною в каротидному басейні в залежності від супутнього цукрового діабету 2 типу. *VI Scientific and Practical Conference “Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences”*: зб. матеріалів доп.учасн. наук.-практ. конф. (Cambridge, United Kingdom, March 29, 2024). pp.517-518. DOI 10.36074/logos-29.03.2024.110

11. Богун А.О. Зміни параметрів локальної судинної жорсткості в залежності від наявності атеросклеротичних бляшок сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу. *V international scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods»* : зб. матеріалів доп.учасн. наук.-практ. конф. (Boston, USA, December 26, 2023). pp.378-379. DOI 10.36074/logos-22.12.2023.107

12. Bohun A. O. Relationship between indicators of left ventricular diastolic function and stiffness parameters of common carotid arteries in patients with stage II hypertension. *XI International Scientific and Practical Conference «Modern science: actual problems»*: матеріали міжнар. наук-практ. конф., March 05-06, 2024 Manchester. UK, pp.41-42. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10805760>

13. Bohun A. O. Is there a dependence of the diameter of the common carotid artery and the thickness of the intima-media complex on the presence of atherosclerotic plaques in the carotid basin in patients with hypertension. *V International Scientific and Practical Conference «Questions. hypotheses. answers: science XXI century»* матеріали міжнар. наук-практ. конф., December 19-20, 2023 Toronto. Canada pp.53-54. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10441603>

14. Богун А.О. Додаткові ехокардіографічні критерії для визначення типів геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини та фармації»* »: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя 18-25 квітня 2018 р.). Запоріжжя, 2023. с.28.



5242973331316134

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації –2023» м. Запоріжжя 25-26 травня 2023 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції)
2. VI Scientific and Practical Conference “Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences”, Cambridge, United Kingdom, March 29, 2024. (публікація тез)
3. V international scientific and practical conference «Scientific practice: modern and classical research methods», Boston, USA, December 26, 2023. (публікація тез)
4. XI International Scientific and Practical Conference «Modern science: actual problems», March 05-06, 2024 Manchester, UK. (публікація тез)
5. V International Scientific and Practical Conference «Questions. hypotheses. answers: science XXI century», December 19-20, 2023 Toronto. Canada (публікація тез)
6. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини та фармації», м. Запоріжжя 18-25 квітня 2018 р. (публікація тез та усна доповідь на конференції).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;  
Цілісність даних: не порушена;



5242973331316134



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: Богун Ангеліна Олексіївна 3524104883;  
Належність до Юридічної особи: ;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3524104883;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000003BF50800C3877601;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;  
Тип носія особистого ключа: Захищений;  
Тип підпису: Кваліфікований;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:10 08.06.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)  
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:10 08.06.2024;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)