

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ  
Л.Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ, КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНИХ І  
МЕТАБОЛІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ У РОЗВИТКУ КОМОРБІДНОЇ  
ПАТОЛОГІЇ – ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЦУКРОВОГО  
ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

**Шалімова Анна Сергіївна** – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої національної академії медичних наук України»

Харків – 2019

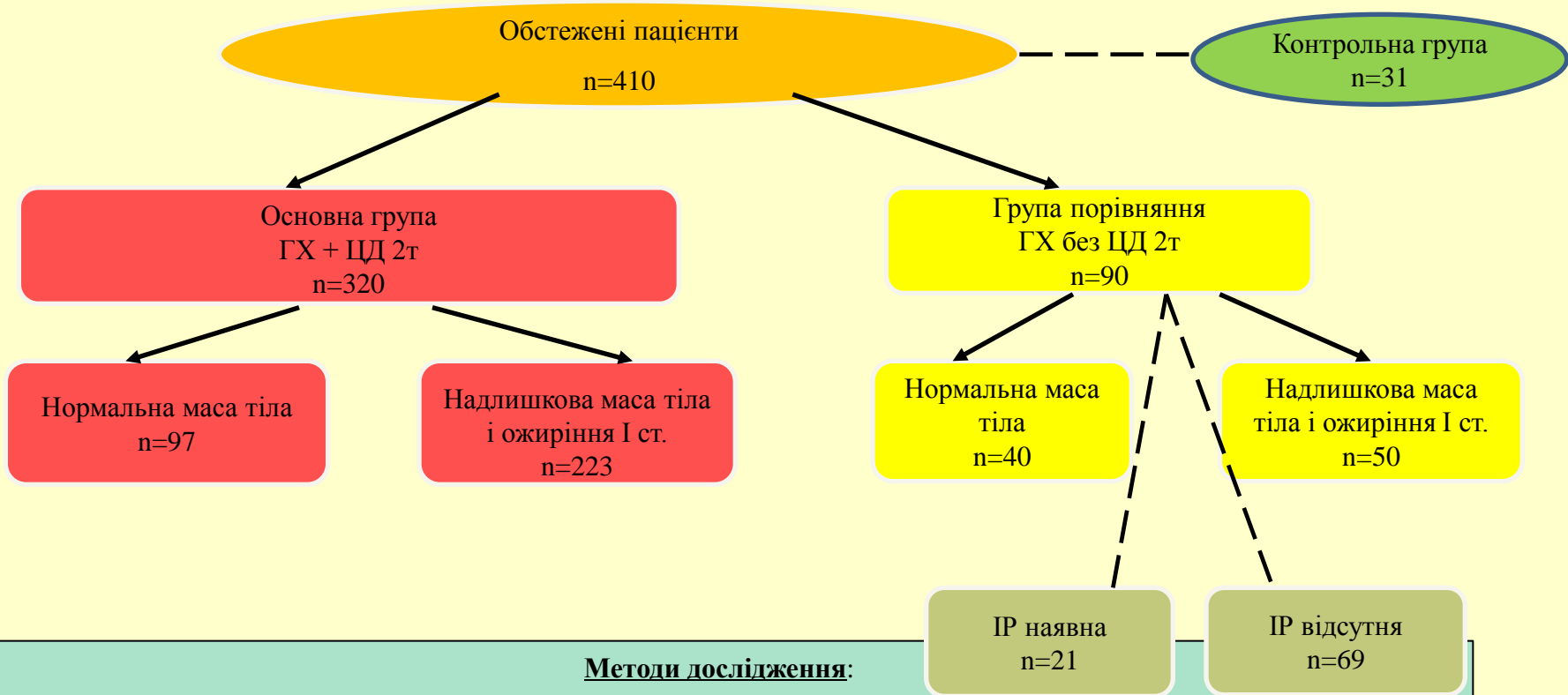
# Мета і задачі дослідження

**Мета дослідження** – оптимізація діагностики і розробка диференційованих підходів до лікування коморбідної патології – гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т) – на підставі вивчення генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідності.

## Задачі дослідження:

1. Оцінити характер структурно-функціональних змін серця і судин у хворих з ГХ і супутнім ЦД 2т.
2. Дослідити стан системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту у хворих з коморбідною патологією – ГХ і ЦД 2т.
3. Визначити вплив різних патогенетичних ланок формування інсулінорезистентності (ІР) (вмісту у крові адипонектину, лептину, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) на розвиток ГХ і ЦД 2т.
4. Встановити модулюючий вплив поліморфізму генетичних маркерів артеріальної гіпертензії (AGTR1) та ЦД 2т (PPAR $\gamma_2$ , IRS-1, TCF7L2) на стан гемодинаміки і метаболізму у хворих з коморбідною патологією – ГХ і ЦД 2т.
5. Виділити детермінанти розвитку коморбідної патології при проведенні факторного аналізу та порівняльної оцінки кардіогемодинамічних і метаболічних показників у пацієнтів з ГХ у сполученні з ЦД 2т та хворих з ГХ при відсутності ЦД 2т.
6. Оцінити ефективність призначення хворим з коморбідністю ГХ і ЦД 2т інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту і антагоніста рецепторів ангіотензину II в залежності від генетичного поліморфізму AGTR1.
7. З'ясувати динаміку ремоделювання серця і судин, факторів імунного запалення, ліпідного і вуглеводного профілів у хворих з ГХ і супутнім ЦД 2т на тлі лікування препаратами, що впливають на різні патогенетичні ланки ГХ і ЦД 2т, з урахуванням генетичного поліморфізму.

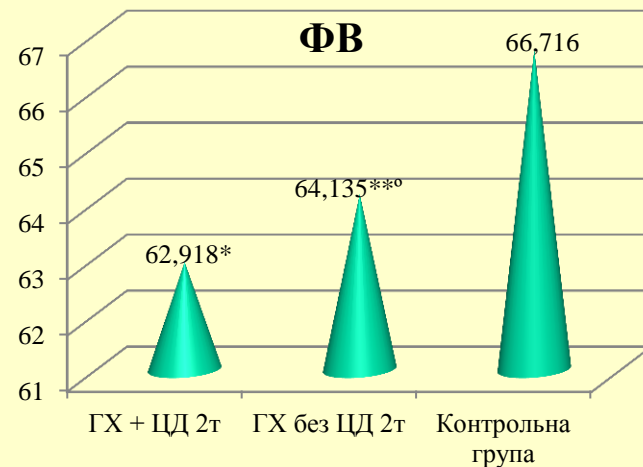
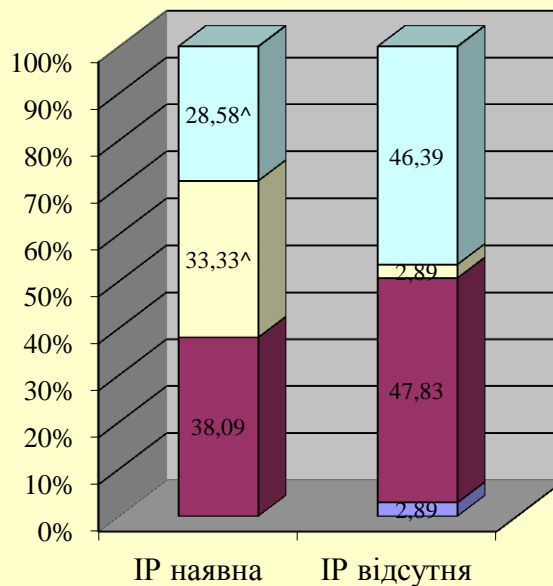
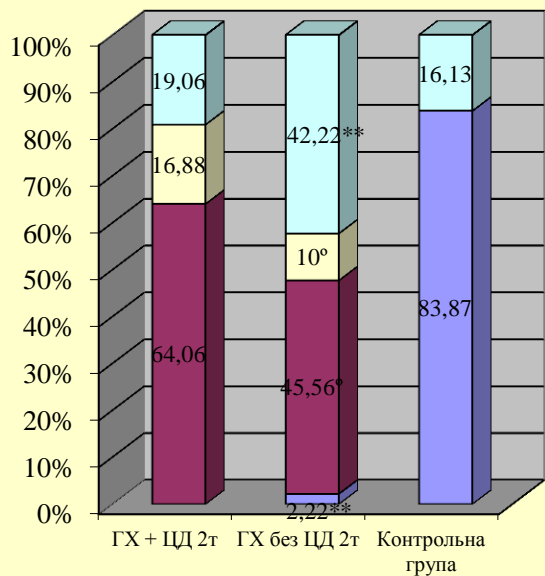
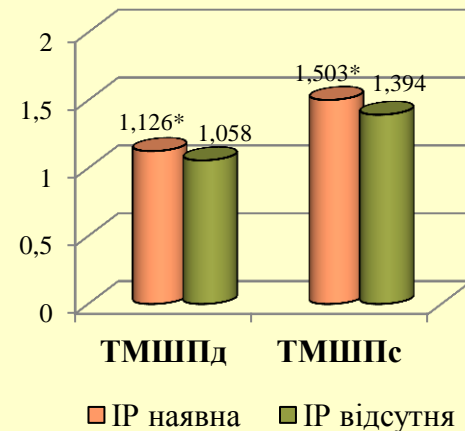
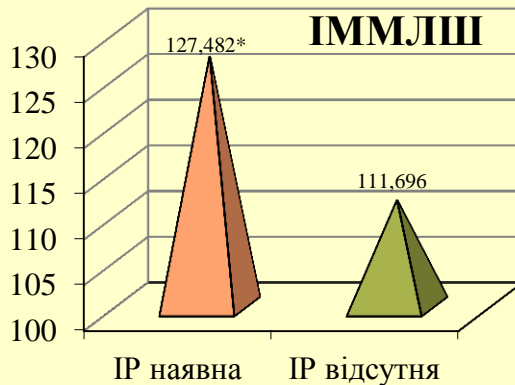
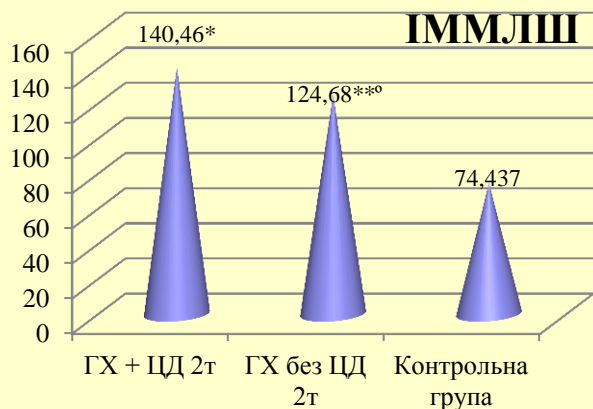
# Дизайн дослідження



## Методи дослідження:

- загальноклінічні;
- антропометричні;
- інструментальні (одно-, двовірна та доплер-ехокардіографія у спектральному і тканинному режимах, проба з реактивною гіперемією);
- імуноферментні (ФНП-α, ІЛ-6, лептин, адипонектин);
- спектрофотометричні (дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД));
- молекулярно-генетичні з визначенням поліморфізмів генів (Pro12Ala гену PPARγ2, A1166C гену AGTR1, rs1801278 гену IRS-1, rs7903146 гену TCF7L2);
- статистичні.

# Стан систолічної функції серця і типи ремоделювання у обстежених пацієнтів

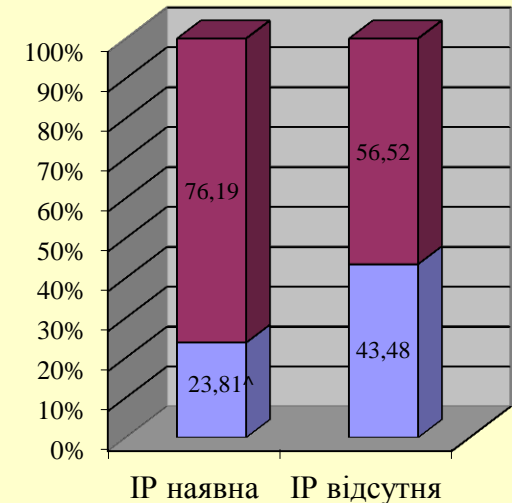
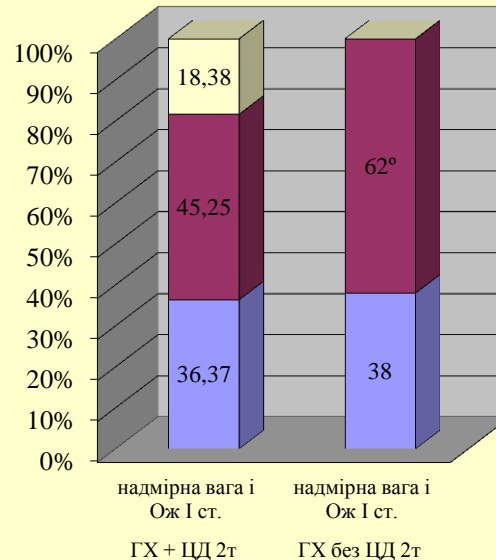
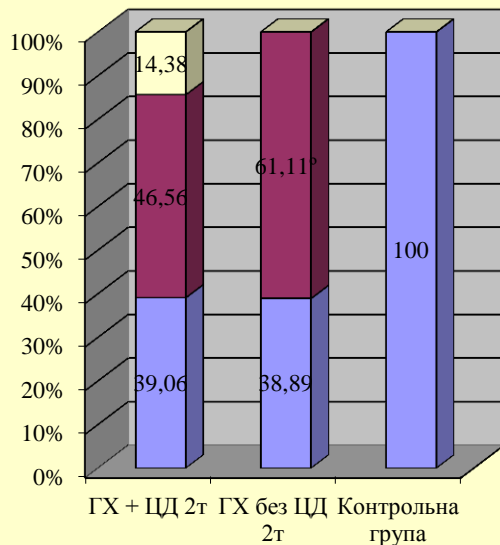


- Концентричне ремоделювання    □ Ексцентрична гіпертрофія
- Концентрична гіпертрофія    ■ Нормальна геометрія ЛШ

# Стан діастолічної функції у обстежених пацієнтів

Показники	Основна група ГХ + ЦД 2т, n=320	Група порівняння ГХ без ЦД 2т, n=90	Контрольна група, n=31
ТЛА, мм рт. ст.	17,791 ± 0,262*	13,524 ± 0,237**°	11,467 ± 0,372
Е, см/с	66,472 ± 0,643*	67,353 ± 1,067**	79,276 ± 1,472
А, см/с	73,793 ± 0,649*	77,394 ± 1,233**°	68,957 ± 1,480
Е/А	0,922 ± 0,012*	0,886 ± 0,018**	1,153 ± 0,011
IVRT, с	0,115 ± 0,001*	0,109 ± 0,002**°	0,085 ± 0,002
DT, с	0,154 ± 0,005	0,197 ± 0,024°	0,172 ± 0,004
е тк, см/с	10,935 ± 0,124*	12,177 ± 0,282**°	14,869 ± 0,212
а тк, см/с	12,499 ± 0,216*	12,144 ± 0,311**	10,684 ± 0,343
е/а тк	0,973 ± 0,023*	1,082 ± 0,049**°	1,441 ± 0,056
Е/е	6,296 ± 0,087*	5,783 ± 0,153°	5,350 ± 0,101

Примітка: \* – статистично значущі відмінності між основною і контрольною групами; \*\* – статистично значущі відмінності між групою порівняння і контрольною групою; ° – статистично значущі відмінності між основною групою і групою порівняння.

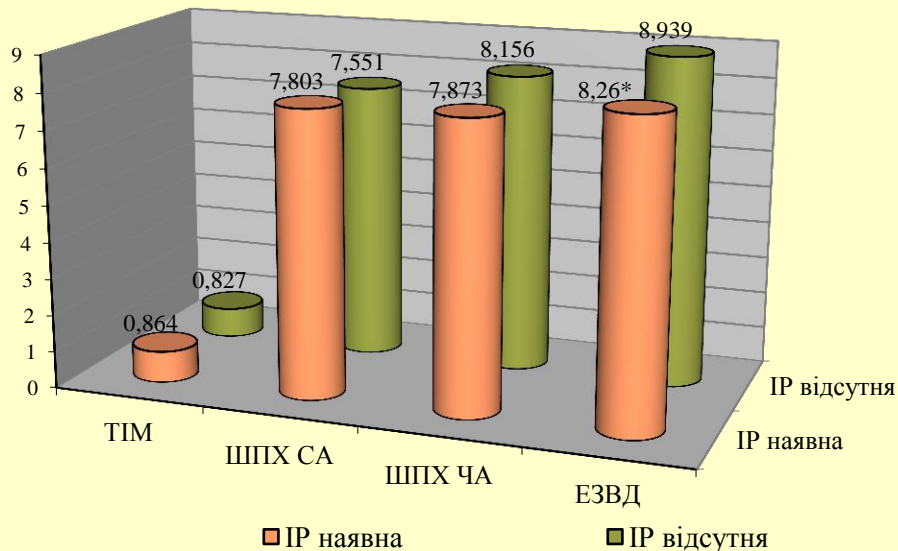
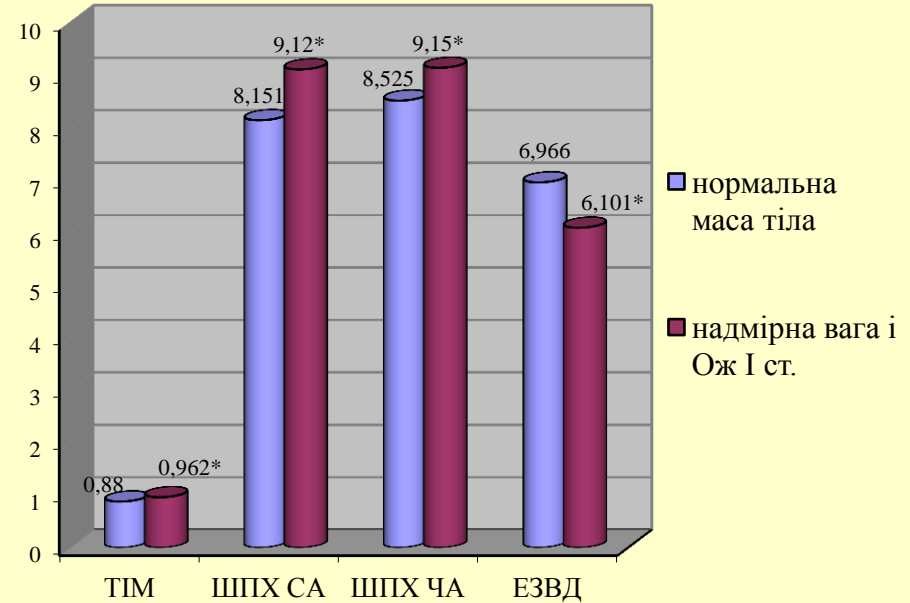
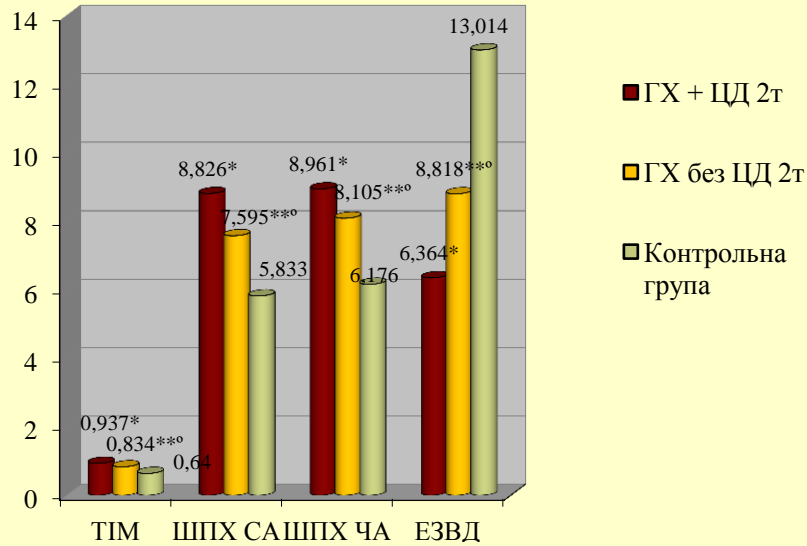


□ Псевдонормальний

■ Порушеної релаксації

■ Нормальний

# Структурно-функціональний стан магістральних судин у обстежених пацієнтів



Показник	ГХ + ЦД 2т + нормальна маса тіла	ГХ + ЦД 2т + надмірна вага і Ож І ст.	ГХ без ЦД 2т + нормальна маса тіла	ГХ без ЦД 2т + надмірна вага і Ож І ст.	Коефіцієнт Фішера
TIM, мм	0,880 ± 0,009	0,962 ± 0,006	0,820 ± 0,016	0,844 ± 0,012	48,48
ШПХ СА, м/с	8,151 ± 0,119	9,120 ± 0,066	7,400 ± 0,105	7,752 ± 0,121	57,84
ШПХ ЧА, м/с	8,525 ± 0,118	9,150 ± 0,090	8,025 ± 0,128	8,170 ± 0,096	18,23
ЕЗВД, %	6,966 ± 0,077	6,101 ± 0,055	9,065 ± 0,173	8,621 ± 0,151	209,01

# Лінійні кореляції показників системи оксидативного стресу-антиоксидантного захисту з антропометричними показниками та показниками структурно-функціонального стану серця і судин

	ІМТ	САТ	ДАТ	ВТС	е тк	а тк	е/а тк	Е	А	Е/е
<b>СОД</b>	r = -0,578, p<0,001	r = -0,242, p<0,001			r = 0,198, p<0,001	r = -0,145, p<0,01	r = 0,208, p<0,001	r = 0,202, p<0,001	r = -0,116, p<0,05	r = 0,172, p<0,01
<b>Кат</b>	r = -0,415, p<0,001	r = -0,123, p<0,05	r = -0,117, p<0,05	r = 0,118, p<0,05	r = 0,153, p<0,01	r = -0,131, p<0,01	r = 0,125, p<0,05	r = 0,193, p<0,01		r = 0,163, p<0,01

«Спосіб оцінки функціонального стану ендотелію у пацієнтів з коморбідною патологією – гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу»  
(Патент України на корисну модель №101637, заявл. 23.03.2015; опубл. 25.09.2015, Бюл. №18)

	ІМТ	КДД	КСД	ФВ	ТЛА	е тк	е/а тк	Е	Е/е
<b>ДК</b>	r = 0,689, p<0,001	r = 0,199, p<0,05	r = 0,202, p<0,05		r = 0,254, p<0,001	r = -0,259, p<0,001	r = -0,178, p<0,01	r = -0,218, p<0,05	r = 0,141, p<0,05
<b>МДА</b>	r = 0,708, p<0,001	r = 0,188, p<0,01	r = 0,195, p<0,01	r = -0,144, p<0,05	r = 0,257, p<0,01	r = -0,265, p<0,001	r = -0,171, p<0,01	r = -0,201, p<0,05	

	ТІМ	ШПХ СА	ШПХ ЧА	ЕЗВД
<b>ДК</b>	r = 0,332, p<0,001	r = 0,325, p<0,001	r = 0,152, p<0,01	r = -0,533, p<0,001
<b>МДА</b>	r = 0,367, p<0,001	r = 0,374, p<0,001	r = 0,172, p<0,01	r = -0,512, p<0,001
<b>СОД</b>	r = -0,394, p<0,001	r = -0,295, p<0,001	r = -0,146, p<0,01	r = 0,508, p<0,001
<b>Кат</b>	r = -0,415, p<0,001	r = -0,255, p<0,001	r = -0,155, p<0,01	r = 0,522, p<0,001

# Кореляції метаболічних показників, рівнів адипокінів, прозапальних цитокінів та показників судинного ремоделювання

Показники	НОМА-IR
ТІМ ЗСА сер	r = 0,174
ШПХ ЗСА сер	r = 0,103
ШПХ ЧА	r = 0,101
ЕЗВД	r = -0,317
ДК	r = 0,341
МДА	r = 0,303
СОД	r = -0,373
каталаза	r = -0,301
адипонектин	r = -0,038
лептин	r = 0,271
ФНП-α	r = 0,338
ІЛ-6	r = 0,309

Показники	адипонектин	лептин
ДК	r = -0,616	r = 0,736
МДА	r = -0,641	r = 0,768
СОД	r = 0,348	r = -0,489
каталаза	r = 0,318	r = -0,476

Показники	ФНП-α	ІЛ-6
ТІМ	r = 0,350	r = 0,338
ШПХ СА	r = 0,332	r = 0,337
ШПХ ЧА	r = 0,156	r = 0,179
ЕЗВД	r = -0,382	r = -0,386
ДК	r = 0,687	r = 0,664
МДА	r = 0,705	r = 0,700
СОД	r = -0,579	r = -0,622
каталаза	r = -0,513	r = -0,502
адипонектин	r = -0,416	r = -0,492
лептин	r = 0,599	r = 0,612

«Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу»  
(Патент України на корисну модель №92704, заявл. 14.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. №16)

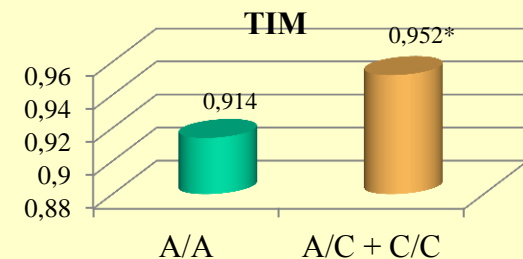
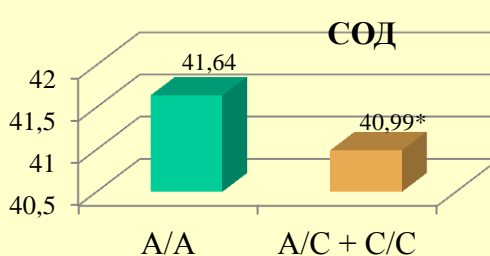
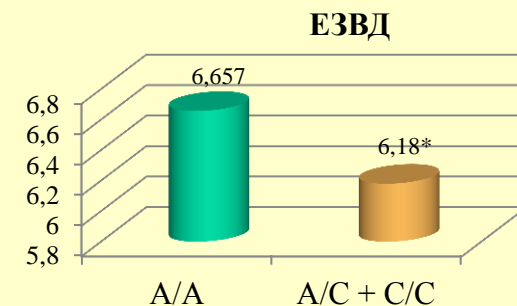
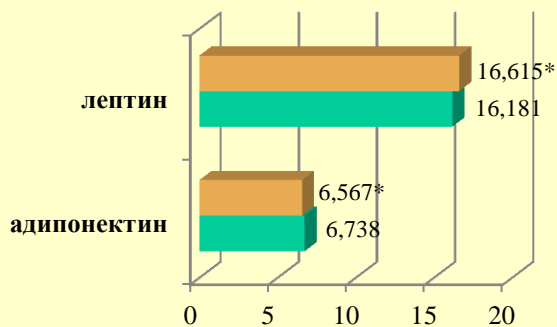
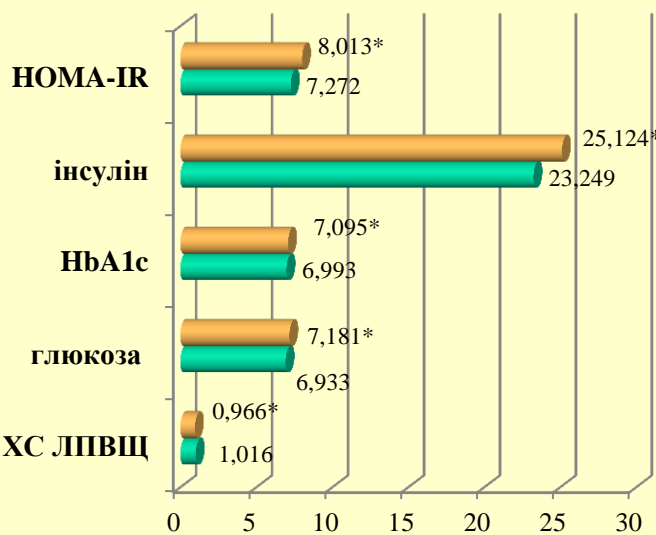
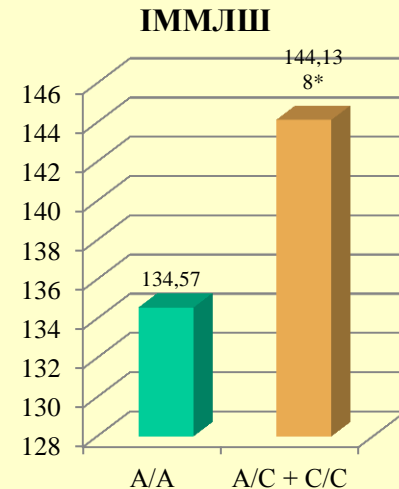
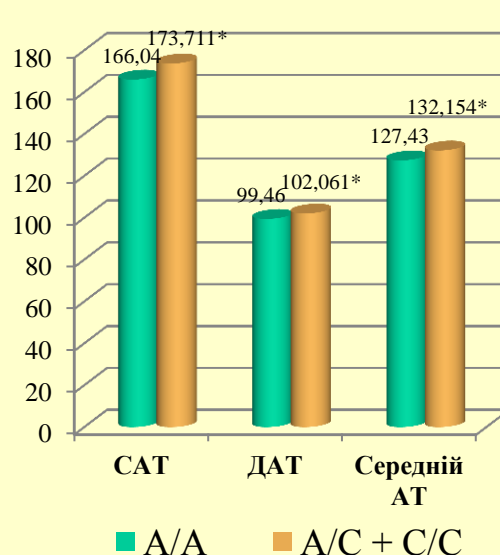
Показники	ІМТ
загальний холестерин	r = -0,052
тригліцериди	r = -0,089
ЛП НЩ	r = 0,080
ЛП ВЩ	r = -0,223
глюкоза крові натще	r = 0,103
НbA1c	r = 0,004
інсулін	r = 0,389
НОМА-IR	r = 0,399
адипонектин	r = 0,585
лептин	r = 0,673
ФНП-α	r = 0,578
ІЛ-6	r = 0,609



# Гемодинамічні, метаболічні та ехокардіографічні показники при різних генотипах AGTR1

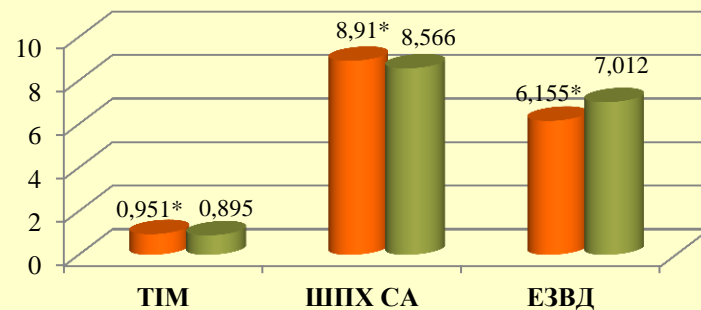
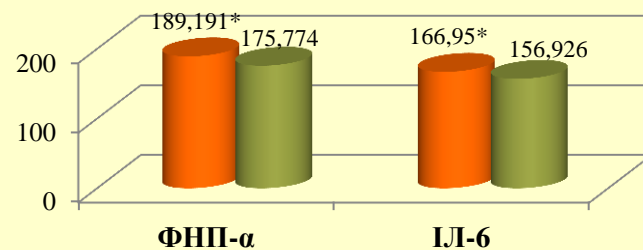
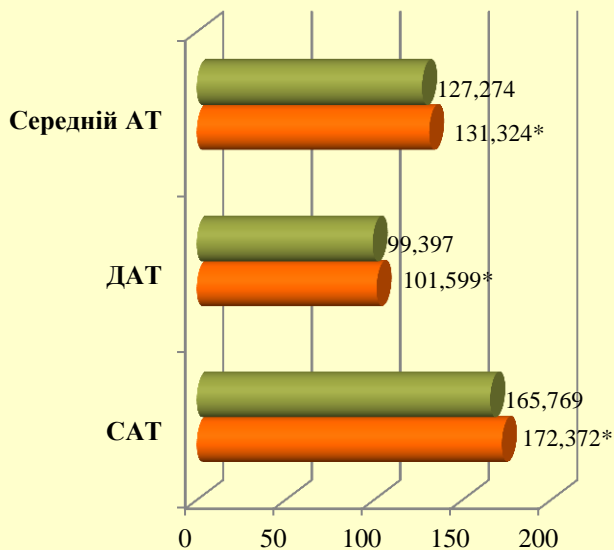
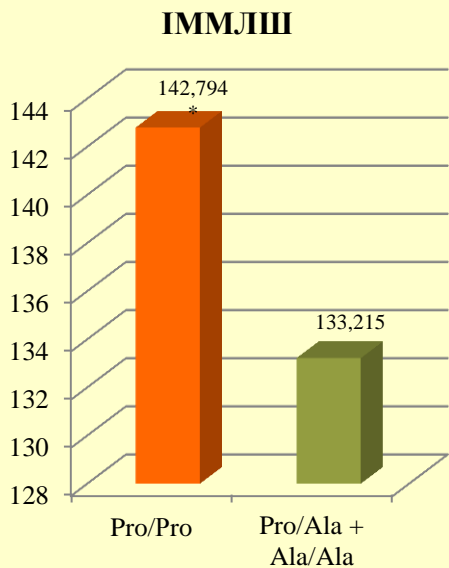
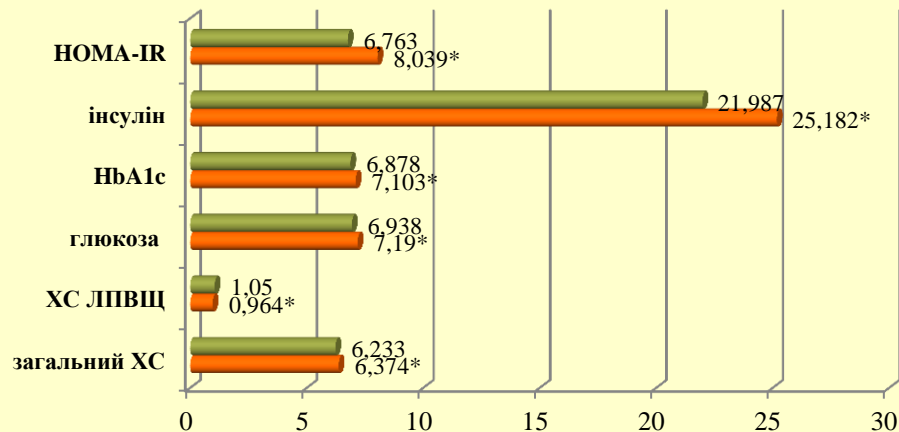
Показники	ГХ + ЦД 2т, n=320	ГХ без ЦД 2т, n=90	Контрольна група, n=31
алель А, %	66,9*	68,9**	80,6
алель С, %	33,1*	31,1**	19,4
А/А, %	38,4*	42,2**	64,5
А/С, %	56,9*	54,5**	32,3
С/С, %	4,7	3,3	3,2

Примітка: \* – статистично значущі відмінності між основною і контрольною групами; \*\* – статистично значущі відмінності між групою порівняння і контрольною групою.



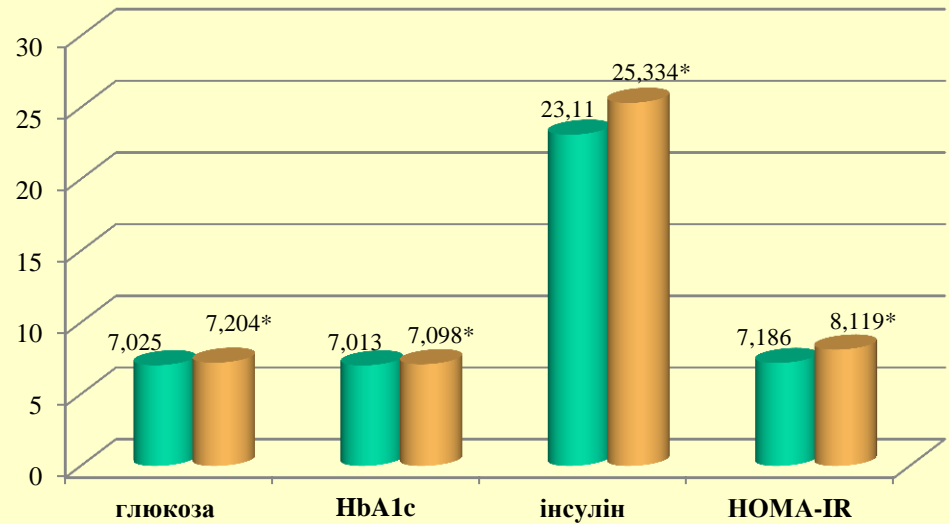
# Гемодинамічні, метаболічні та ехокардіографічні показники при різних генотипах PPAR $\gamma_2$

Показники	ГХ + ЦД 2т, n=320	ГХ без ЦД 2т, n=90	Контрольна група, n=31
алель Pro, %	86,6	85,6	87,1
алель Ala, %	13,4	14,4	12,9
Pro/Pro, %	75,6	74,4	77,4
Pro/Ala, %	22,2	23,3	19,4
Ala/Ala, %	2,2	2,3	3,2

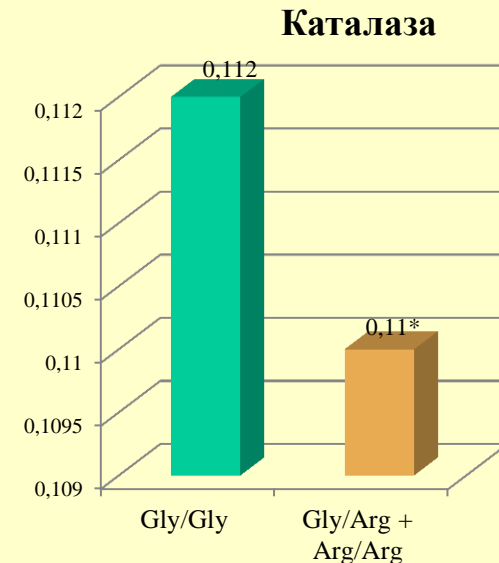
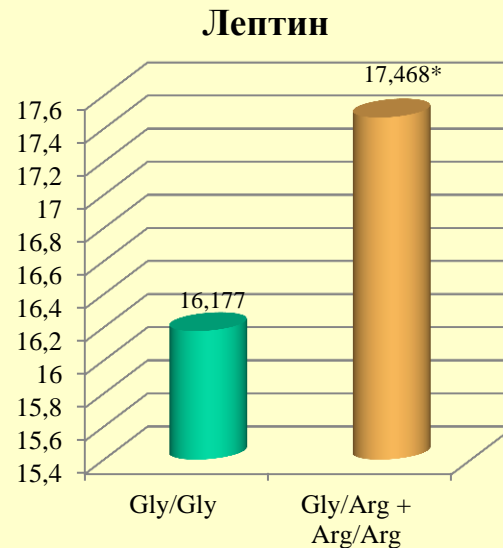
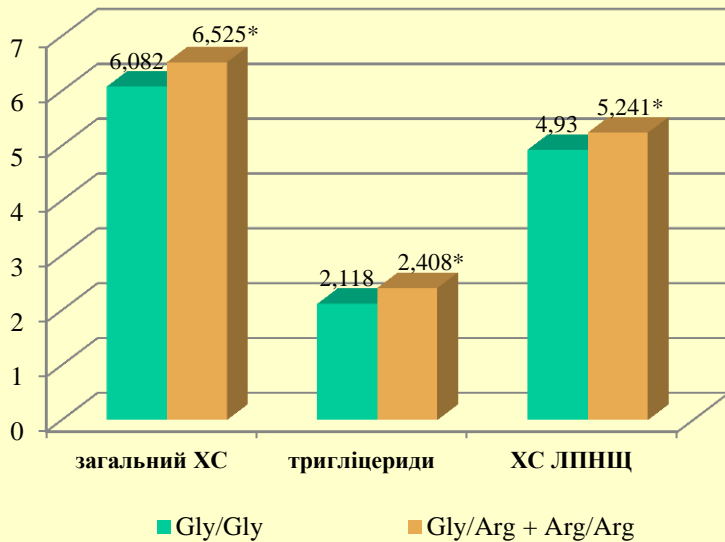


# Біохімічні показники при різних генотипах IRS-1 у обстежених пацієнтів

Показники	ГХ + ЦД 2т, n=320	ГХ без ЦД 2т, n=90	Контрольна група, n=31
алель Gly, %	62,8*	73,3**°	90,3
алель Arg, %	37,2*	26,7**°	9,7
Gly/Gly, %	41,9*	56,7**°	87,1
Gly/Arg, %	42,2*	34,4**	9,7
Arg/Arg, %	15,9*	8,9°	3,2



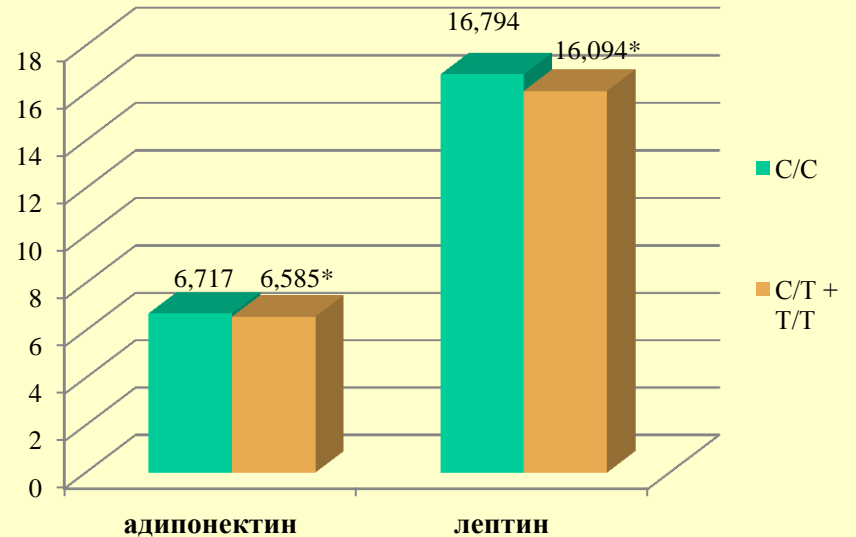
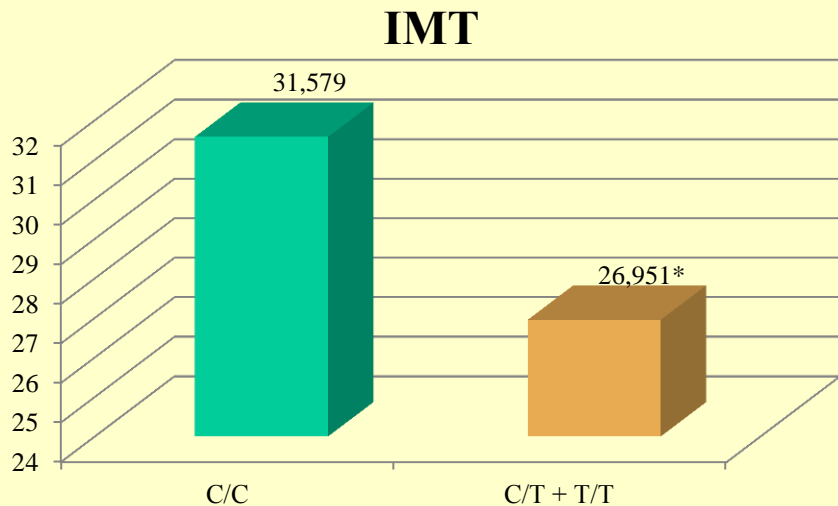
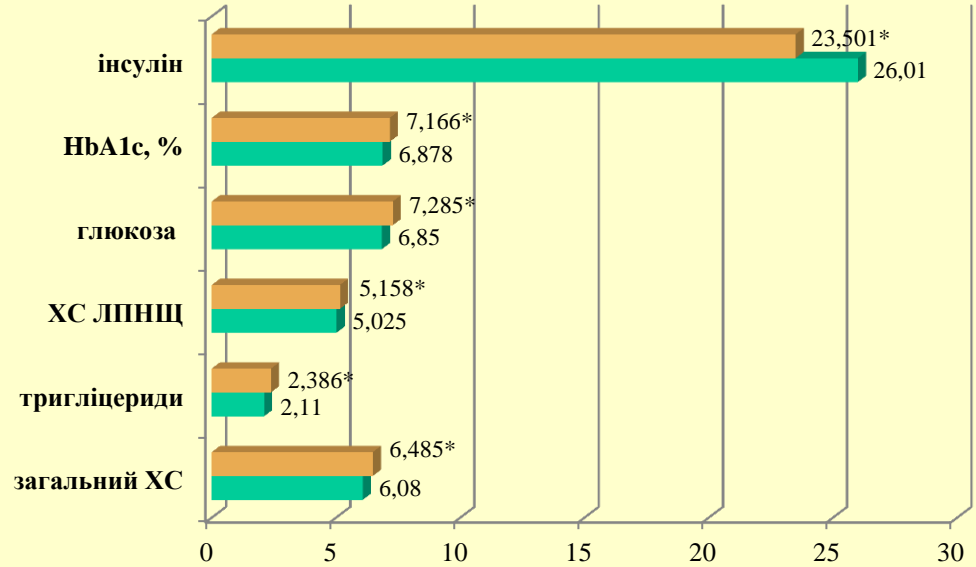
Примітка: \* – статистично значущі відмінності між основною і контрольною групами; \*\* – статистично значущі відмінності між групою порівняння і контрольною групою; ° – статистично значущі відмінності між основною групою і групою порівняння



# Антропометричні і метаболічні показники при різних генотипах TCF7L2

Показники	ГХ + ЦД 2т, n=320	ГХ без ЦД 2т, n=90	Контрольна група, n=31
алель С, %	59,4*	70°	77,4
алель Т, %	40,6*	30°	22,6
С/С, %	35,9*	48,9°	61,3
С/Т, %	47,2	42,2	35,5
Т/Т, %	15,9*	8,9°	3,2

Примітка: \* – статистично значущі відмінності між основною і контрольною групами; ° – статистично значущі відмінності між основною групою і групою порівняння



# Детермінанти розвитку коморбідної патології за даними факторного аналізу

Показник	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
ДК	0,947			
МДА	0,944			
ФНП-α	0,935			
ЛЛ-6	0,933			
Глюкоза крові	0,892			
НьА1с	0,853			
НОМА	0,851			
Лептин	0,816			
Інсулін крові	0,815			
ТІМ СА	0,751			
СОД	-0,909			
ЕЗВД	-0,873			
Кат	-0,872			
Адипонектин	-0,795			
ЛПВЩ	-0,752			
ШКФ	-0,623			
КСО		0,95		
КСД ЛШ		0,947		
КДО		0,931		
КДД ЛШ		0,923		
ММЛШ		0,83		
ІММЛШ		0,781		
ФВ		-0,698		
Середній АТ			0,624	
САТ			0,619	
Е/А			-0,480	
Вага				0,536
ІМТ				0,499
S тіла				0,494
Е/е				-0,586
Е				-0,476
ТІА за Kitabatake				-0,469

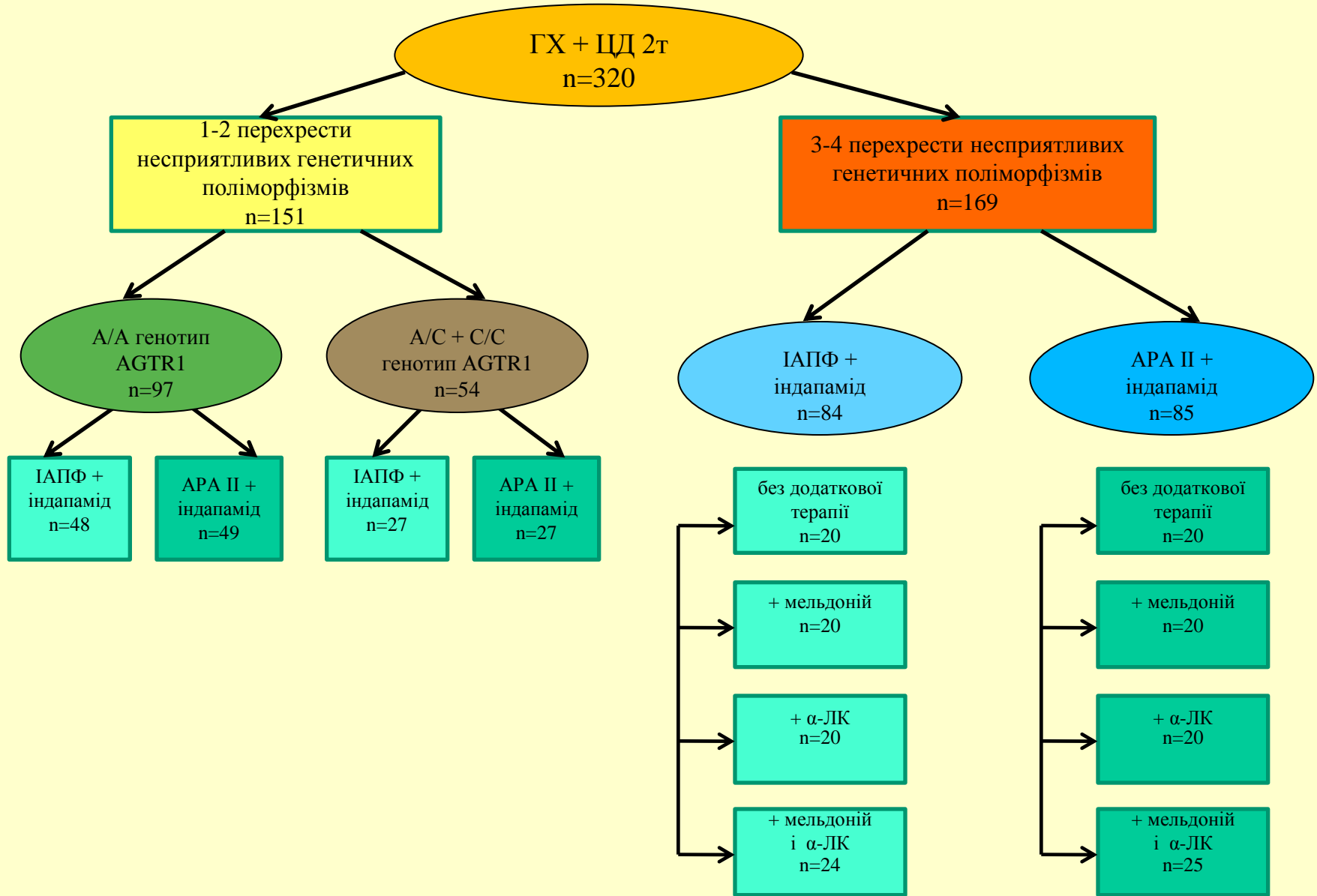
Група	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
Основна група (ГХ + ЦД 2г)	0,517 ± 0,025	0,071 ± 0,062	-0,057 ± 0,040	-0,053 ± 0,062
Група порівняння (ГХ без ЦД 2г)	-0,986 ± 0,039	-0,038 ± 0,061	0,978 ± 0,059	0,173 ± 0,071
Контрольна група	-2,476 ± 0,037	-0,623 ± 0,083	-2,249 ± 0,070	0,048 ± 0,077

## Усереднені факторні оцінки у групах дослідження

Групи	Відстані між групами		Достовірність різниць
Основна група – група порівняння	Factor 1	1,507	p<0,001
	Factor 2		p>0,05
	Factor 3	1,059	p<0,001
	Factor 4		p<0,05
Основна група – контрольна група	Factor 1	3,072	p<0,001
	Factor 2		p<0,001
	Factor 3	2,194	p<0,001
	Factor 4		p>0,05
Група порівняння – контрольна група	Factor 1	1,601	p<0,001
	Factor 2		p<0,001
	Factor 3	3,229	p<0,001
	Factor 4		p>0,05

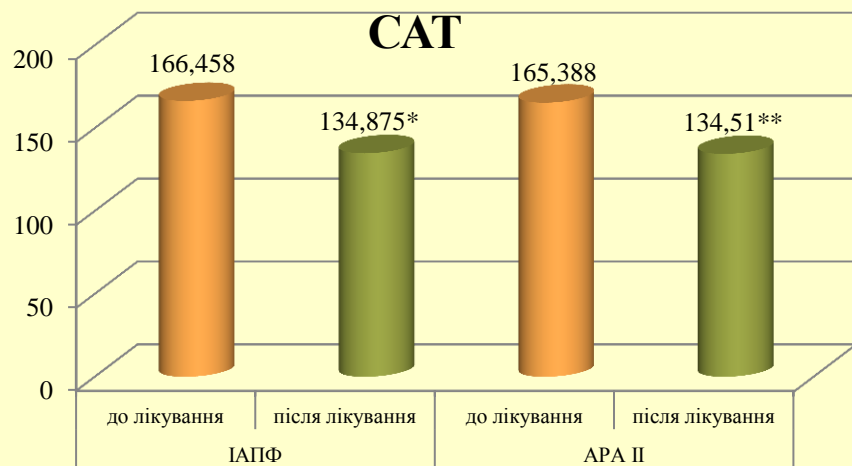
## Різниці між групами дослідження за факторами

# Дизайн лікування

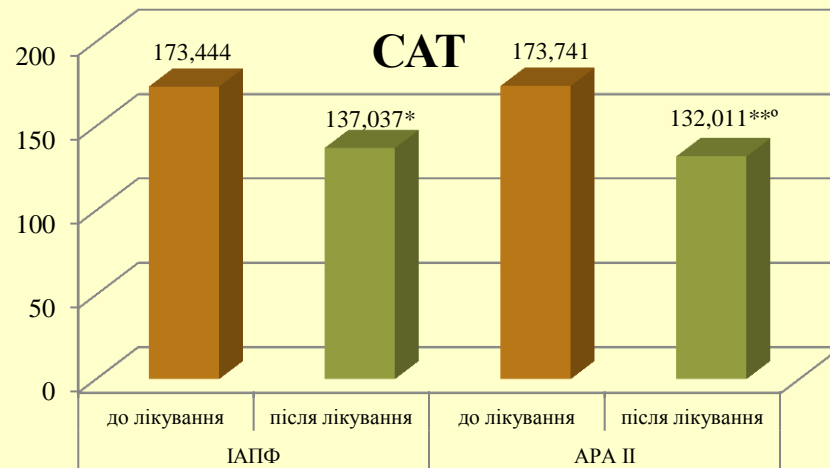


# Динаміка рівнів САТ і лептину пацієнтів з різними генотипами AGTR1, які отримували ІАПФ або АРА ІІ

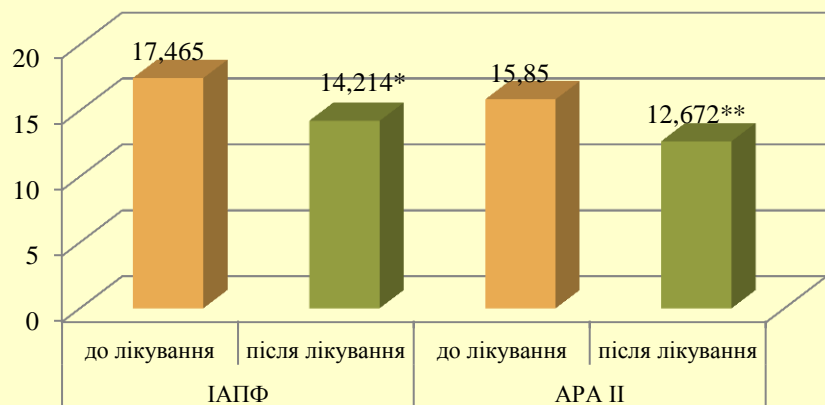
## A/A генотип AGTR1



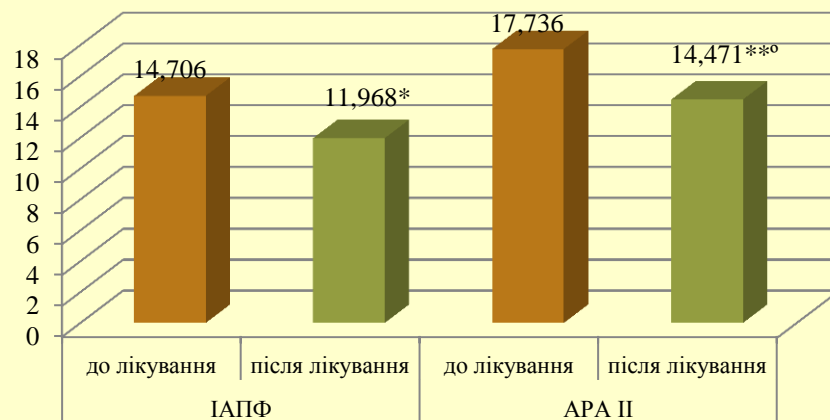
## A/C + C/C генотип AGTR1



## Лептин



## Лептин



Примітка:

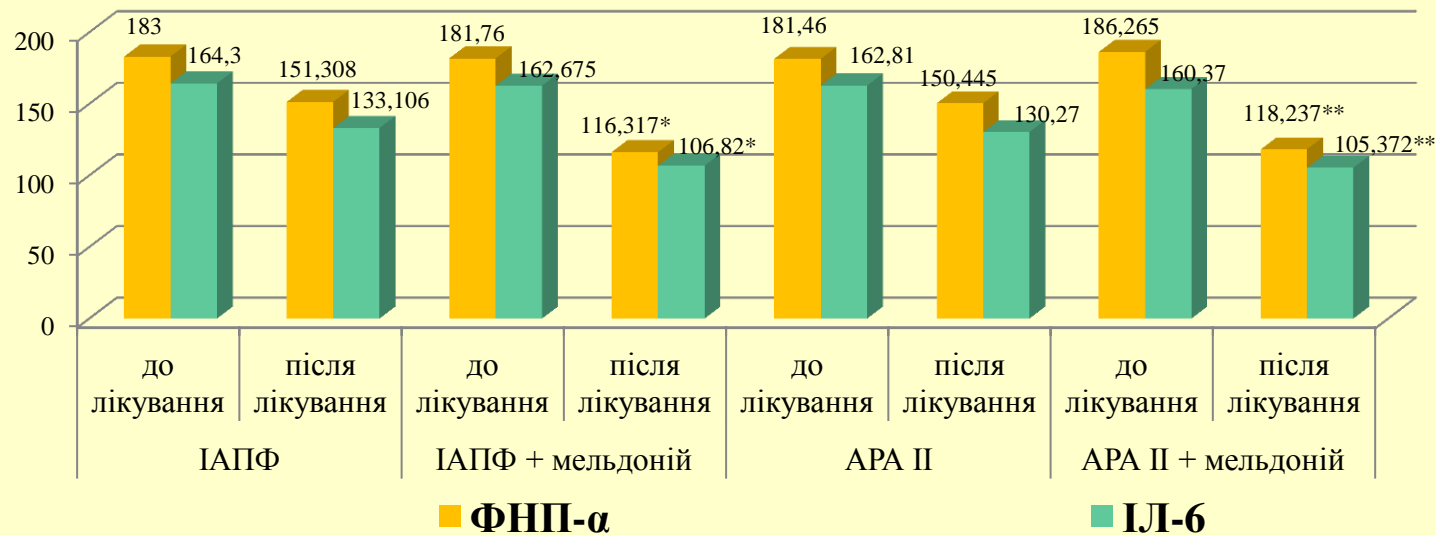
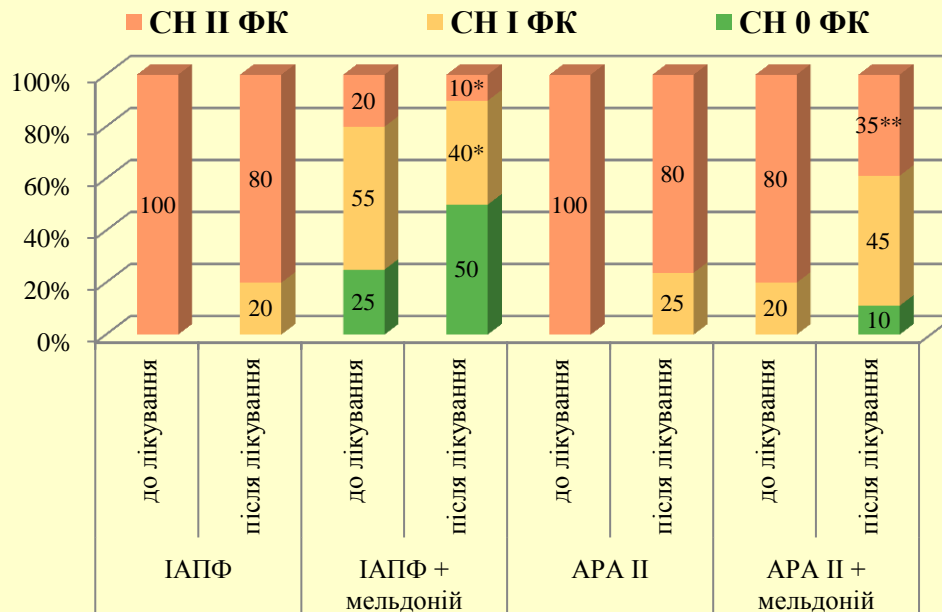
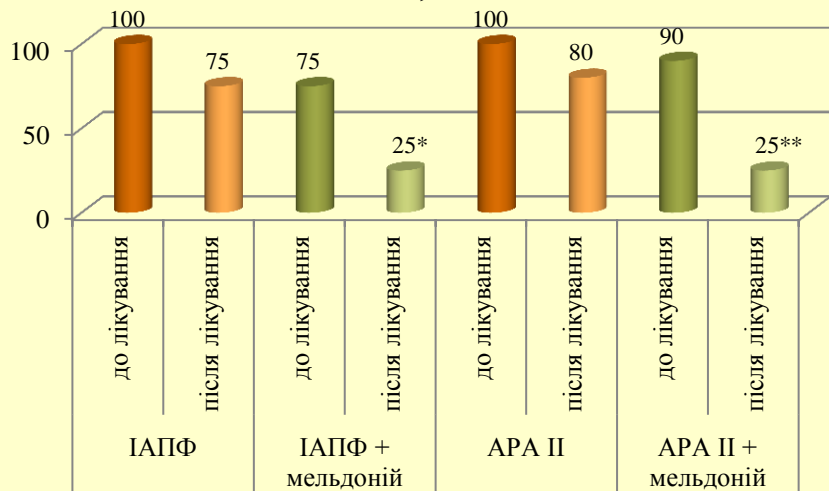
\* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування ІАПФ;

\*\* – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування АРА ІІ;

° – статистично значущі різниці зсувів між ІАПФ і АРА ІІ.

# Динаміка клінічної картини і рівнів прозапальних цитокінів пацієнтів при додаванні до базисної терапії мельдонію

## Задишка, %

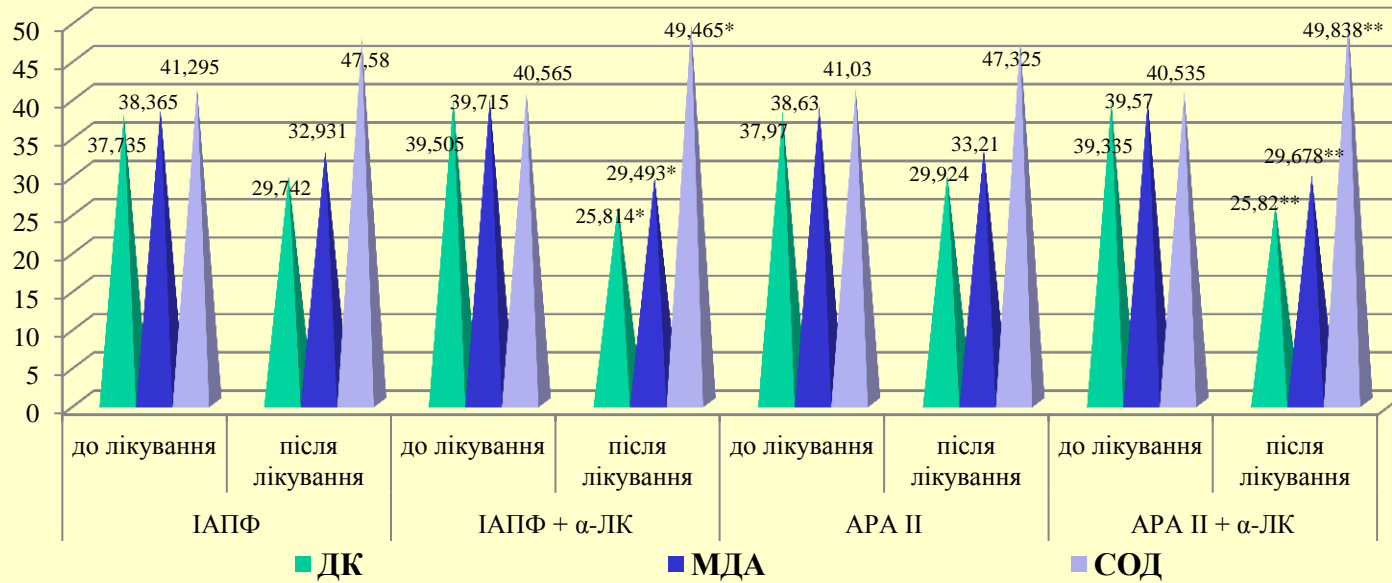


Примітка:

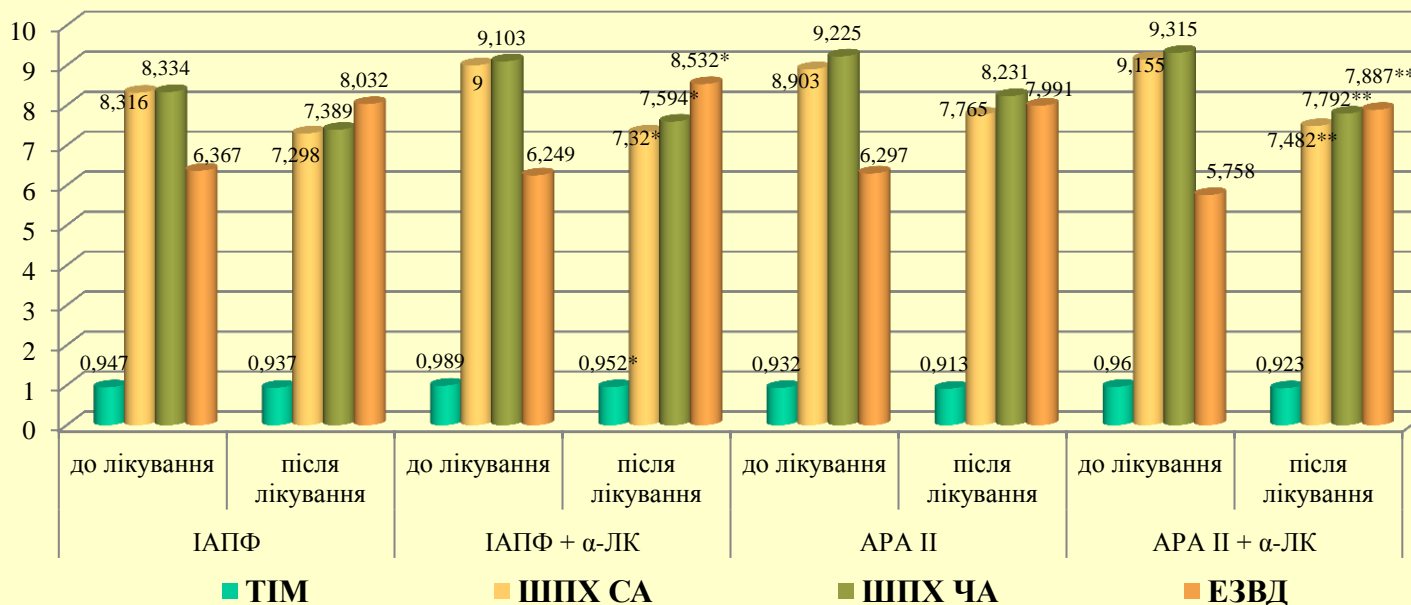
\* – статистично значущі різниці зсувів між лікуванням IAPF та IAPF + мельдоній;  
 \*\* – статистично значущі різниці зсувів між лікуванням АРА II та АРА II + мельдоній



# Динаміка показників ендотеліальної дисфункції пацієнтів при додаванні до базисної терапії $\alpha$ -ЛК

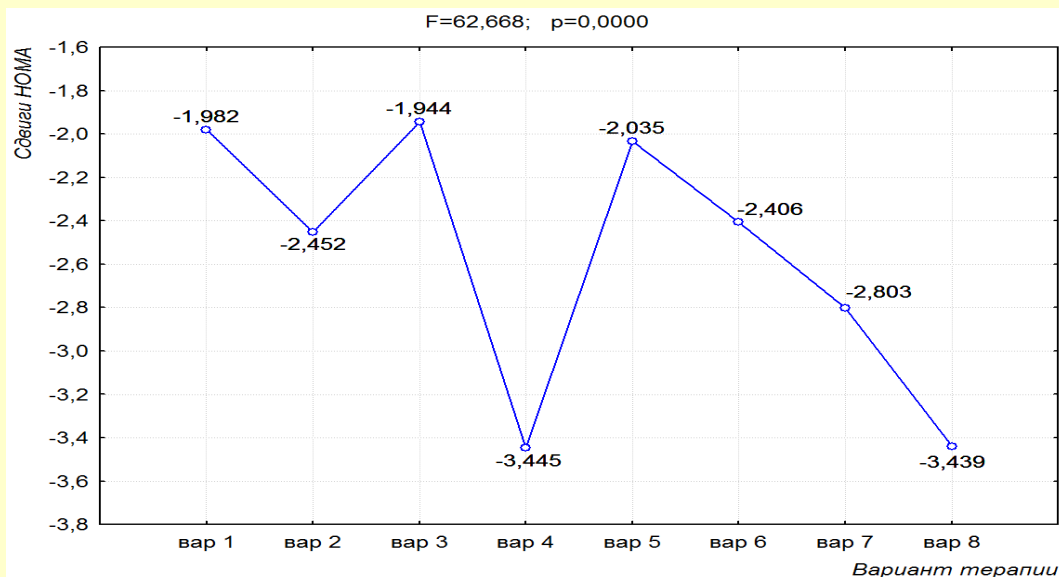
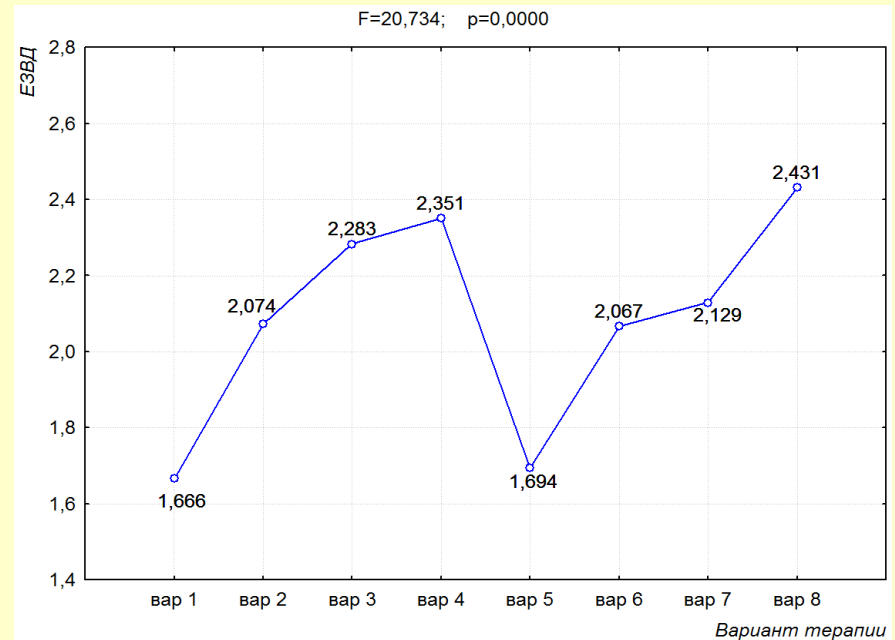
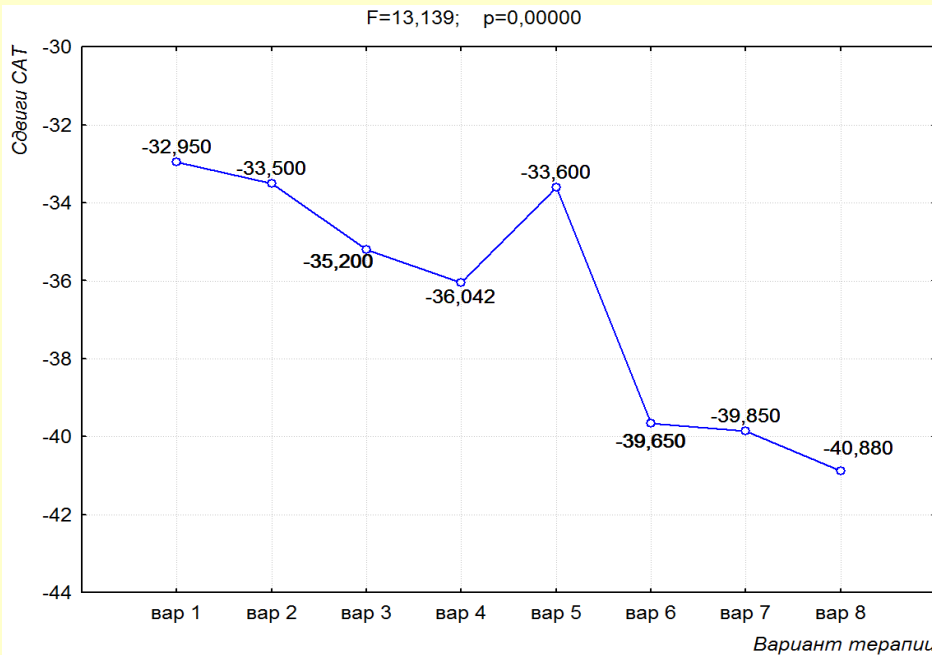


«Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу» (Патент України на корисну модель №92680, заявл. 07.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. №16)



Примітка:  
\* – статистично значущі різниці зсувів між лікуванням IАПФ та IАПФ + мельдоній;  
\*\* – статистично значущі різниці зсувів між лікуванням АРА II та АРА II + мельдоній

# Вплив вибору терапії на динаміку показників



Примітка:

варіант 1 – ІАПФ

варіант 2 – ІАПФ + мельдоній

варіант 3 – ІАПФ+ $\alpha$ -ЛК

**варіант 4 – ІАПФ + мельдоній +  $\alpha$ -ЛК**

варіант 5 – АРА II

варіант 6 – АРА II + мельдоній

варіант 7 – АРА II +  $\alpha$ -ЛК

**варіант 8 – АРА II + мельдоній +  $\alpha$ -ЛК.**

# Комплексна оцінка ефективності лікування

Фактори		
Біохімічний	Ехокардіографічний	Антропометрично-гемодинамічний
Загальний ХС Тригліцериди ЛП НЩ ЛП ВЩ Глюкоза крові Інсулін крові НОМА-IR HbA1c	ТІМ ШПХ СА ШПХ ЧА ЕЗВД КДД ЛШ КСД ЛШ ІММЛШ ВТС Е/А Е/е	Вага S поверхні тіла ІМТ САТ ДАТ ЧСС Середній АТ

Терапевтичний ефект за фактором	Групи порівняння		Значущість різниць
	ІАПФ генотип А/С + С/С, n=60	АРА II генотип А/С + С/С, n=62	
біохімічний	33,036 ± 0,740	34,672 ± 0,791	
ехокардіографічний	5,863 ± 0,276	5,418 ± 0,240	
антропометрично-гемодинамічний	14,713 ± 0,171	15,810 ± 0,196	p<0,001
	ІАПФ генотип А/А, n=24	АРА II генотип А/А, n=23	
біохімічний	27,719 ± 1,194	26,715 ± 0,743	
ехокардіографічний	6,968 ± 0,458	5,652 ± 0,606	
антропометрично-гемодинамічний	12,073 ± 0,420	12,492 ± 0,517	

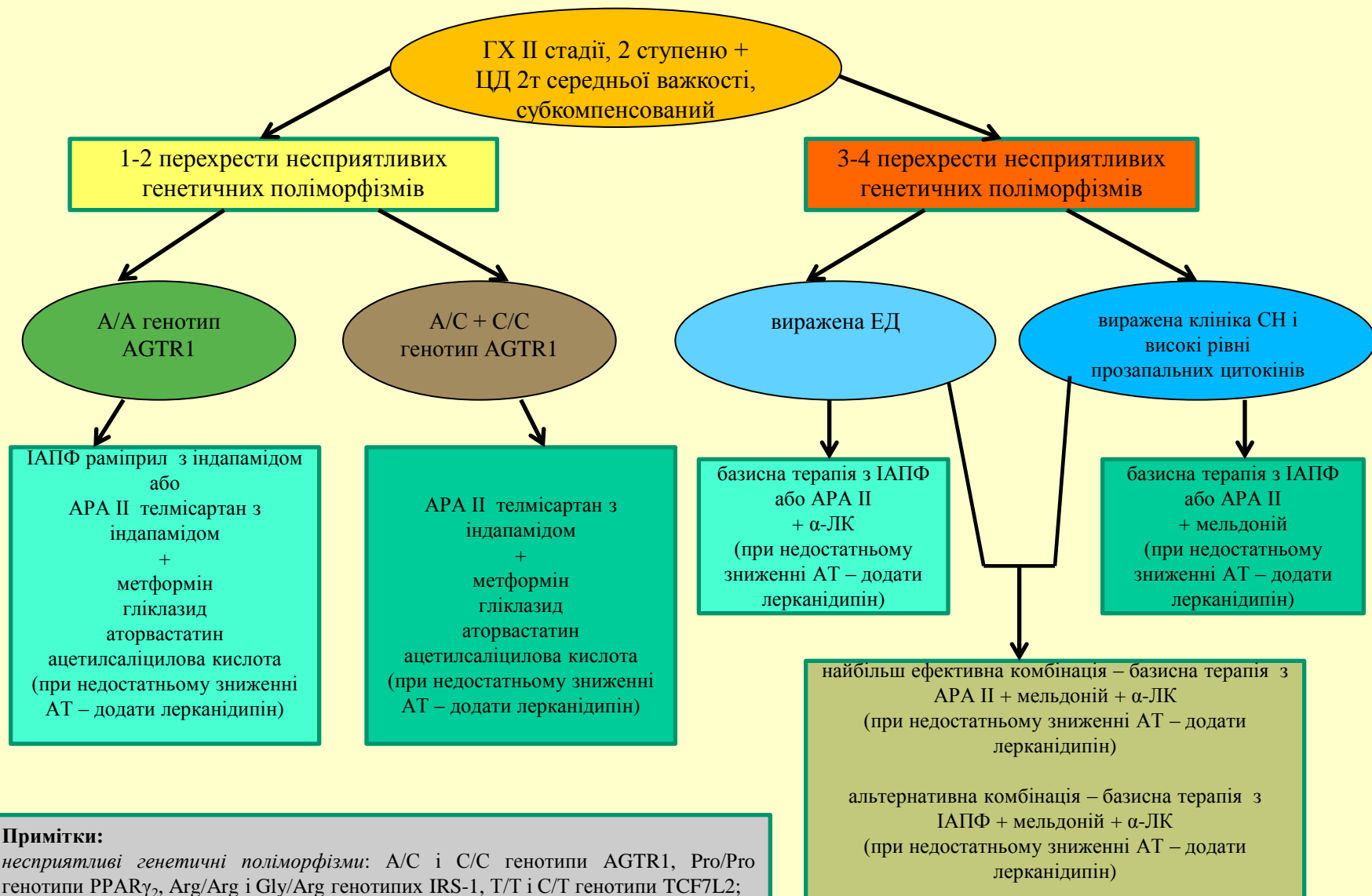
Терапевтичний ефект за фактором	Групи порівняння		Значущість різниць
	ІАПФ генотип А/С + С/С, n=27	АРА II генотип А/С + С/С, n=27	
біохімічний	25,131 ± 0,267	24,788 ± 0,421	
ехокардіографічний	4,590 ± 0,349	3,482 ± 0,451	
антропометрично-гемодинамічний	16,542 ± 0,386	17,882 ± 0,319	p<0,01
	ІАПФ генотип А/А, n=48	АРА II генотип А/А, n=49	
біохімічний	23,153 ± 0,250	22,402 ± 0,400	
ехокардіографічний	4,400 ± 0,297	3,753 ± 0,284	
антропометрично-гемодинамічний	12,807 ± 0,292	12,055 ± 0,293	

Порівняльна оцінка ефективності лікування у групах дослідження пацієнтів з 1-2 перехрестами несприятливих генотипів

**«Спосіб диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу» (Патент України на корисну модель №101132, заявл. 23.03.2015; опубл. 25.08.2015, Бюл. №16)**

Терапевтичний ефект за антропометрично-гемодинамічним фактором в залежності від генотипу і варіанту терапії при 3-4 перехрестах несприятливих генотипів

# Алгоритм лікування



## Примітки:

несприятливі генетичні поліморфізми: A/C і C/C генотипи AGTR1, Pro/Pro генотипи PPAR $\gamma$ <sub>2</sub>, Arg/Arg і Gly/Arg генотипів IRS-1, T/T і C/T генотипи TCF7L2;  
базисна терапія: ІАПФ раміприл з індапамідом (або АРА II телмісартан з індапамідом) + метформін + гліклазид + аторвастатин + ацетилсаліцилова кислота