

асоціацію з рецидивами хірургічного лікування діабетичної макулопатії: ризик рецидивів у носіїв мінорної алелі *C* був суттєво зменшений. Хворі-носії алелі *C* мали менший вміст PDGF-BB у порівнянні з носіями алелі *T*, що могло пояснювати протективний ефект поліморфізму *rs1800818* для розвитку рецидивів ДМП.

Ключові слова: діабетична макулопатія, діабетична ретинопатія, цукровий діабет 2 типу, PDGF-BB, *rs1800818*.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА *rs1800818* ГЕНА *PDGFB* С РЕЦИДИВАМИ ДІАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Панченко Ю. А.

Резюме. В когортном исследовании (n=313) у больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической макулопатией было показано патогенетическое значение высокого содержания в крови до оперативного вмешательства тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB) для рецидивов хирургического лечения: при рецидивах содержание PDGF-BB в крови до начала хирургического лечения было значимо выше. Полиморфизм *rs1800818* гена *PDGFB* имеет ассоциацию с рецидивами хирургического лечения диабетической макулопатии: риск рецидивов у носителей мінорной аллели *C* был значимо снижен. У больных-носителей аллели *C* содержание PDGF-BB было меньшим по сравнению с носителями аллели *T*, что могло объяснить протективный эффект полиморфизма *rs1800818* для развития рецидивов ДМП.

Ключевые слова: диабетическая макулопатія, диабетическая ретинопатія, сахарный диабет 2 типа, PDGF-BB, *rs1800818*.

CONNECTION OF *PDGFB* GENE POLYMORPHISM *rs1800818* WITH SURGICAL TREATMENT RELAPSES OF DIABETIC MACULOPATHIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Panchenko Iu. O.

Abstract. In diabetic eyes lesions, the importance of the Platelet-Derived Growth Factor (PDGF-BB), its genes and receptors has been shown.

Aim of this study: to determine the association of the *rs1800818 PDGFB* gene with relapses in the surgical treatment of diabetic maculopathy (DMP).

Object and methods: 313 patients with type 2 diabetes and 95 controls. Patients underwent a three-port closed subtotal vitrectomy, which, according to the testimony, was combined with peeling of the inner border membrane, panretinal laser retinal coagulation and cataract phacoemulsification. Blood levels before surgery were determined by PDGF-BB (R&D Systems; USA), *rs1800818* – real-time polymerase chain reaction (TaqMan Mutation Detection Assays, Life-Technology, USA). Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA) was used for statistical data processing.

Results. The blood PDGF-BB content was significantly increased compared to the control. At DMP relapses PDGF-BB before the beginning of surgical treatment was significantly higher than without relapses. The *PDGFB* gene *rs1800818* polymorphism is associated with DMP: the minor allele *T* reduced the risk by 1.5-fold. The association of polymorphism with the severity of diabetic retinopathy and the complexes of surgical interventions were not found. *rs1800818* has been associated with the surgical treatment relapses: the relapses risk in carriers of minor *C* allele has been significantly reduced. *C*-carriers had a lower PDGF-BB content than *T*-carriers, which had statistical significance for both patients and controls ($p \leq 0.001$) and could explain the protective effect of minor *C* allele for DMP relapses.

Conclusion. The obtained results broaden the understanding of the DMP relapses development factors and substantiate the direction of targeted therapy – reduction of PDGF-BB blood content.

Key words: diabetic maculopathy, type 2 diabetes mellitus, PDGF-BB, *rs1800818*.

Рецензент – проф. Безкоровайна І. М.
Стаття надійшла 28.09.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-142-148

УДК 616.12-008.46-085.22:616.441-006.5

Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Гальчинська В. Ю., Ченчик Т. О.

ВПЛИВ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» (м. Харків)

sn_p@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом НДР відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань: «Розробити методи профілактики несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності з урахуванням фармакогенетичного профілю хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації: 0116U003038).

Вступ. Основною причиною смертності населення більшості країн світу є серцево-судинна патологія [1]. Серцева недостатність (СН) – кінцевий етап сер-

цево-судинного континуума. В останні роки значно зріс інтерес до вивчення коморбідності при СН. Це зумовлено тим, що супутня патологія не тільки впливає на тяжкість плинущу СН, а й може зумовлювати варіабельність відповіді на призначене лікування [2]. Нетоксичний зоб (НЗ) – одна з найпоширеніших патологій щитоподібної залози (ЩЗ) в нашій країні [3]. При НЗ у частини хворих виявляються зміни функції ЩЗ [4]. Нерідко спостерігається субклінічний та клінічний гіпотиреоз. З роками може розвинути й тиреотоксикоз завдяки «автономізації» вузлів ЩЗ [4].

Раніше ми повідомляли, що хворі з НЗ мають велику частоту синдрому «низького трийодтироніна» (СНТ) при СН [5]. β -адреноблокатори (β -АБ), що є стандартом лікування хворих з СН, знижують смертність (додає до 30 %) при СН [6]. Поряд з цим, дана група препаратів не продемонструвала значущого ефекту на виживання у декомпенсованих хворих. Також відомо, що β -АБ призводять до блокади дейодинази, що зменшує конверсію тетраіодтироніна (T_4) у трийодтиронін (T_3) [7], завдяки чому вони призначаються хворим з гіпертиреозом. Можливо припустити, що застосування β -АБ при СН у хворих з НЗ потребує більш детального вивчення.

Мета роботи: вивчити вплив застосування β -АБ у хворих з НЗ на перебіг СН.

Об'єкт і методи дослідження. Протокол цього перспективного когортного дослідження було затверджено локальним Комітетом з питань етики та деонтології Інституту терапії. Всі проведені процедури дослідження за участю пацієнтів було виконано у відповідності з етичними нормами Гельсінської декларації. З січня 2015 року по червень 2019 року ми включили до дослідження хворих та проводили за ними перспективне спостереження (протягом 2 років). Хворі були в залученні до дослідження на момент госпіталізації до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. У дослідження залучили 381 хворих з СН (120 жінок і 261 чоловіків) європейської раси. У 218 (57,2 %) хворих діагностували НЗ.

Критерії залучення: підписання інформованої згоди, інфаркт міокарду (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН – II–IV ФК за NYHA. Критерії виключення: не підписання інформованої згоди, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, СН іншої, ніж післяінфарктний кардіосклероз етіології, тиреотоксичне лікування, клінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, запальні захворювання, інші серйозні патології (пухлина, туберкульоз), що могли б ускладнити лікування чи знизити очікувану тривалість життя.

Контрольну групу склали 55 здорових осіб (без наявності ІХС, СН, НЗ). Із них 18 жінок (32,7 %) та 37 – чоловіків (67,3 %). Середній вік склав 57,00 [52,00–65,00] років. Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці за віком та розподілом частот статі між контрольною групою та хворими з СН.

Діагностування СН і лікування хворих виконали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [1].

Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) (діапазон норми – 0,3–4,0 мМО/л), вільного Т3 (Т3в) (діапазон норми – 2,5–5,8 пмоль/л) та вільного Т4 (Т4в) (діапазон норми – 10–25 пмоль/л) використовували набори реактивів («ТТГ-ИФА», «свТ4-ИФА» та «свТ3-ИФА» компанії «Хема», Україна). Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100» (High technology, США).

Синдром «низького трийодтироніну» визначали, як стан при якому рівні T_{4b} та ТТГ були в межах вікової норми, при концентрації T_{3b} меншій 2,07 пмоль/л [5].

Доплер-ехокардіоскопічне дослідження виконали за допомогою ультразвукової діагностичної системи VIVID-3, (General Electric, США). Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систолический розміри (КДР

та КСР відповідно) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ) та інші параметри. Розраховували кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО), кінцево-систолический об'єм ЛШ (КСО), фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), індекс ЛП (ІЛП), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та її індекс (ІММ ЛШ).

Під час ультразвукового дослідження ЩЗ оцінювали величину залози, наявність вогнищевих утворень – їх локалізації, величини, ехогенності (вузли дифузні: нормо-, гіпер- і гіпогенні; анехогенні кісти), внутрішню структуру (гомо- або гетерогенні); кордони (чіткі і гладкі або розмиті, нерегулярні), характер кальціфікатів (мікро- або макро-кальціфікати), васкуляризацію всієї пульпи і вогнищеві зміни (дослідження кольоровим доплером).

Протягом 2 років проводили спостереження за хворими, враховували наявність повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне застосування петлевих діуретиків за призначенням кардіолога). Враховували смертність. За даними показниками визначали комбіновану кінцеву точку (ККТ), як поєднання смерті та госпіталізації чи внутрішньовенне застосування петлевих діуретиків.

Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані наведені як медіана (Me) й інтерквантильний діапазон (при розподілі даних, що відрізняється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію – Манна-Уїтні. Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Йейтса при кількості ознак менше ніж 10). Розраховували відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (СІ). Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили за допомогою програми IBM®SPSS® Statistics, 20.0 (free-download Version).

Результати дослідження. На початковому етапі статистичного аналізу, всіх хворих з СН розподілили на 2 групи: у першу увійшли 163 (42,8 %) пацієнти, які не мали НЗ; у другу – 218 (57,2 %) з НЗ. Хворі обох груп не відрізнялися за віком, рівнем систолічного та діастолічного артеріального тисків, ЧСС, індексом маси тіла на момент включення до дослідження. У хворих з СН, що пліне на фоні НЗ, у порівнянні до пацієнтів без НЗ, частіше реєструвалися: жіноча стать (відповідно у 42,7 % проти 16,6 %, при $p = 0,001$); IV функціональний клас за NYHA (відповідно – 13,3 %, проти 5,5 %; $p = 0,043$). Хворі з НЗ мали на 33,4 % вищий рівень NT-proBNP ($p = 0,001$) та менший сироватковий вміст T_{3b} (2,30 пмоль/л проти 2,76 пмоль/л, при $p = 0,0001$). Пацієнти обох груп не відрізнялися за рівнями T_{4b} та ТТГ. У хворих з НЗ були більші розміри та об'єми лівого шлуночка, менша фракція викиду. Хворі з НЗ мають вищий ризик ПГ (ВШ = 3,037 (1,85 – 4,99), $p = 0,0001$) та досягнення ККТ (ВШ = 2,53 (1,60 – 3,995), $p = 0,001$). Статистичний аналіз також продемонстрував, що пацієнти з СН та з НЗ мають більшу частоту СНТ, порівнюючи до такої у хворих без НЗ (39,4 %, проти 9,8 %, при $p = 0,0001$). Хворі без НЗ частіше приймали β -АБ, порівнюючи до пацієнтів з НЗ (84,0 % проти 75,2 %, $p = 0,037$). Однак, вірогідно

різниці за частотою прийому карведілолу чи біспрололу не знайдено.

Було проаналізовано вплив застосування β-АБ на перебіг СН протягом 2 років (табл. 1). Статистично вірогідної різниці виявлено не було.

Таблиця 1 – Вплив β-АБ на перебіг СН

Параметри	Усі хворі з СН (n = 381)		χ ² ; p
	Без β-АБ (n = 80)	З β-АБ (n = 301)	
ПГ, n (%)	26 (32,5)	83 (27,6)	0,751; 0,386
Смертність, n (%)	7 (8,8)	17 (5,6)	1,030; 0,310
ККТ, n (%)	32 (40,0)	95 (31,6)	2,025; 0,155
	Хворі з СН без НЗ (n = 163)		
	Без β-АБ (n = 57)	З β-АБ (n = 208)	
ПГ, n (%)	6 (23,1)	21 (15,3)	0,949; 0,330
Смертність, n (%)	2 (7,7)	7 (5,1)	0,279; 0,597
ККТ, n (%)	8 (30,8)	28 (20,4)	1,355; 0,244
	Хворі з СН з НЗ (n = 218)		
	Без β-АБ (n = 54)	З β-АБ (n = 164)	
ПГ, n (%)	20 (37,0)	62 (37,8)	0,01; 0,920
Смертність, n (%)	5 (9,3)	10 (6,1)	0,634; 0,426
ККТ, n (%)	24 (44,4)	67 (40,9)	0,215; 0,643

З урахуванням малого числа хворих, що приймали карведілол, було проведено уніфікацію дози карведілола до біспролола, згідно до схеми, наведеної у роботі Л.Г. Воронкова та співавторів (2009) [8]. Хворі з СН, що приймали β-АБ, були розподілені на групи в залежності від максимально переносимої дози біспролола (чи карведілола в еквіваленті до біспролола). Аналіз продемонстрував, що хворі з СН без НЗ, котрі приймали β-АБ у дозі більше 5 мг мали вірогідне зниження ризику ПГ (ВШ = 0,174 (0,057-0,530), p = 0,002) та ККТ (ВШ = 0,403 (0,180-0,905), p = 0,025), порівнюючи до хворих, котрі в результаті інтолерантності чи низького комплайнсу приймали β-АБ в дозі ≤ 5 мг (табл. 2). Поряд з цим, не вдалося виявити зниження ризику ПГ, смертності чи ККТ з підвищенням дози β-АБ у групі хворих з СН, що пліне на фоні НЗ та у всіх хворих.

Згідно з результатами нашого попереднього дослідження, β-АБ не мають позитивного впливу на плин СН у хворих з СНТ [9]. Ми вилучили хворих з СНТ з аналізу. Статистична обробка даних продемонструвала, що призначення β-АБ у хворих з СН без СНТ призводить до вірогідного зменшення ризику ПГ (ВШ=0,404 (0,212-0,769), p = 0,005) та ККТ

Таблиця 2 – Залежність плину СН від дози β-АБ

Параметри	Усі хворі з СН (n = 381)		χ ² ; p
	≤ 5 мг (n = 212)	> 5 мг (n = 169)	
ПГ, n (%)	67 (31,6)	42 (24,9)	2,099; 0,147
Смертність, n (%)	12 (5,7)	12 (7,1)	0,330; 0,565
ККТ, n (%)	75 (35,4)	52 (30,8)	0,899; 0,343
	Хворі з СН без НЗ (n = 163)		
	≤ 5 мг (n = 91)	> 5 мг (n = 72)	
ПГ, n (%)	23 (25,3)	4 (5,6)	9,928; 0,002
Смертність, n (%)	3 (3,3)	6 (8,3)	1,955; 0,162
ККТ, n (%)	26 (28,6)	10 (13,9)	5,036; 0,025
	Хворі з СН з НЗ (n = 218)		
	≤ 5 мг (n = 121)	> 5 мг (n = 97)	
ПГ, n (%)	44 (36,4)	38 (39,2)	0,181; 0,670
Смертність, n (%)	9 (7,4)	6 (6,2)	0,132; 0,717
ККТ, n (%)	49 (40,5)	42 (43,3)	0,174; 0,677

(ВШ=0,456 (0,248-0,839), p = 0,011). Зниження ризику ПГ (ВШ=0,399 (0,173-0,925), p = 0,029) та ККТ (ВШ=0,419 (0,188-0,935), p = 0,031) знайдено й у групі хворих з СН у поєднанні з НЗ (без СНТ), порівнюючи до хворих, що не приймали β-АБ (табл. 3). Поряд з цим, застосування β-АБ не призводило до статистично-значущого зниження ризику несприятливого плину СН у хворих без НЗ.

Призначення β-АБ в дозі > 5 мг у хворих з СН без СНТ призводить до зниження ризику ПГ (ВШ=0,106 (0,041-0,274), p=0,0001) та ККТ (ВШ=0,280 (0,147-0,534), p=0,001), порівнюючи до пацієнтів, що приймали препарати в дозі ≤ 5 мг (табл. 4). Подібний позитивний вплив має застосування β-АБ в дозі > 5 мг й у групі хворих з СН без СНТ без НЗ: зменшення ризику ПГ ((ВШ=0,089 (0,020-0,397), p=0,0001) та ККТ (ВШ = 0,351 (0,146-0,846), p=0,029). А також й в групі пацієнтів з СН без СНТ, але з НЗ (величина ВШ для ПГ склала 0,123 (0,035-0,431), p = 0,0001; та ВШ для ККТ є 0,224 (0,086-0,587), p = 0,001).

Обговорення. СН є однією з найпоширеніших причин госпіталізації та смерті хворих [10]. Відомо, що з перебігом СН пов'язані супутні захворювання, генетичні чинники та динаміка цілої низки біомаркерів, гормонів [11].

НЗ – це дифузне або вузлове збільшення ЩЗ, що не є наслідком запального або неопластичного процесу та не пов'язане з порушенням функції залози. Як повідомляє Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) та Міжнародна рада з контролю за станом йодного дефіциту (ІССІД), за відсутності йододефіциту (ЙД), поширеність НЗ складає менше 5%; при легкому ЙД частота НЗ коливається від 5 до 20%; при помірному ЙД НЗ розвивається у 20-30%; сильний ЙД підвищує частоту НЗ > 30% [12]. Регулярні обстеження з використанням чутливих методів візуалізації дають значно більшу частоту. Так, у трьох проспективних дослідженнях частота виявлення НЗ за допомогою УЗД становила 16-67 % [12]. Харків та Харківська область, де проводилося наше дослідження, відносяться до регіонів України з слабкою йодною недостатністю [13].

На відміну від спорадичного НЗ, спричиненого, у більшості випадків, спонтанною рецесивною зміною геному, сімейний НЗ представляє аутосомно-домінантний тип наслідування [4]. Взаємодія генів, чи генів та різних інших чинників (тобто синергічні ефекти декількох варіантів чи поліморфізмів та негеномних факторів) підвищує складність розуміння патогенезу НЗ та, можливо, пояснює його генетичну гетерогенність [14]. Дефекти в генах, що регулюють фізіологічні процеси в ЩЗ, можуть призводити до розвитку НЗ в умовах граничного чи явного ЙД [14]. Одним із багатьох генів, мутації котрих мають значення при розвитку НЗ є ген дейодинази першого типу (D₁) у ЩЗ [15].

Гіперкатехолемія, що притаманна СН, реалізує свої ефекти через систему β-адренорецепторів (β-АР). β-АР – парні трансмембранні протеїни знаходяться на клітинах всього організму, включаючи кардіоміоцити, гладенькі міоцити судин та позасудинні

клітини паренхіматозних органів, у тому числі й у ЩЗ, печінці [16]. Катехоламіни, через β -АР, регулюють функцію ЩЗ [16] та й активність периферійної дейодинази у печінці та жировій тканині [17]. Існує три підкласи β -АР (β_1 , β_2 , β_3) [18].

ЩЗ виділяє кілька гормонів, включаючи T_4 , T_3 та T_{3r} . Вона є єдиним джерелом T_4 . На відміну від останнього, T_3 (біологічно більш активний гормон) секретується ЩЗ не більше 20 % від загального рівня. Решта T_3 синтезується іншими тканинами (поза ЩЗ) шляхом ферментативного видалення атома йоду з молекули T_4 дейодиназами, що існують у кількох формах. D_1 міститься в першу чергу в печінці та нирках і відповідає за синтез 80 % T_3 . Дейодиназа II типу (D_2) розташована насамперед у мозку та у м'язах, включаючи серце людини, та регулює тканинну концентрацію T_3 . Дейодиназа III типу (D_3) перетворюючи T_4 у реверсивний T_3 (неактивний), зменшує сироватковий рівень T_{3b} [19]. T_{3b} проникає крізь мембрани в клітину та відповідає за геномні та негеномні ефекти. T_3 має позитивну інотропну та хронотропну дію щодо міокарда, регулюючи транскрипцію міоцит-специфічних генів [19]. T_3 безпосередньо впливає на гладкі м'язи судин, сприяючи дилатації артерій та зниженню периферичної судинної резистентності. Для нормального функціонування ССС необхідні оптимальні концентрації гормонів ЩЗ; їх надлишок або дефіцит чинять дезінтегруючу дію. Зниження сироваткової концентрації T_3 та паралельне підвищення T_{3r} є загальним результатом багатьох захворювань, наприклад травм, голодування та післяопераційного стану [20]. Ці зміни називаються СНТ. При хронічних захворюваннях, таких як СН, низька концентрація T_3 може спричинити негативні наслідки [20]. Основним механізмом низької концентрації T_3 в сироватці крові у пацієнтів з нетиреоїдними захворюваннями є знижена активність D_1 в печінці. Підвищена концентрація цитокінів, таких як інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини α , є причиною порушення експресії печінкової D_1 . Інші механізми, що беруть участь у патогенезі синдрому з низьким рівнем T_3 , включають зниження концентрації білків, що зв'язують гормони ЩЗ, і зменшення секреції ТРГ і ТТГ. Секреція дофаміну та тривала гіперкортизолемія можуть відігравати певну роль [20].

Нами було встановлено, що пацієнти з СН та з НЗ мають більшу частоту СНТ, порівнюючи до такої у хворих без НЗ (39,4 %, проти 9,8 %, при $p = 0,0001$).

Згідно з даними японських дослідників, навіть пацієнти з І ФК СН та в стадії компенсації мають деякі ранні прояви СНТ [21]. У пацієнтів з СН, даний синдром асоціюється з поганою функцією ЛШ, тахіаритмією та підвищенням смертності [22]. Низька концентрація T_3 при СН є сильнішим прогностичним предиктором, ніж дисліпідемія, вік чи ФВ ЛШ [22]. У попередній роботі нами було встановлено, що ризик ПГ хворих з СН з приводу декомпенсації захворювання зростає за наявності СНТ (рівень $T_{3b} \leq 2,07$ пмоль/л [5]).

Результати клінічних досліджень свідчать про те, що β -АБ мають сприятливий вплив на

Таблиця 3 – Вплив β -АБ на перебіг СН у хворих без СНТ

Параметри	Хворі з СН (n = 279)		χ^2 ; p
	Без β -АБ (n = 62)	З β -АБ (n = 217)	
ПГ, n (%)	20 (32,3)	35 (16,1)	7,926; 0,005
Смертність, n (%)	4 (6,5)	12 (5,5)	0,076; 0,783
ККТ, n (%)	23 (37,1)	46 (21,2)	6,548; 0,011
	Хворі з СН без НЗ (n = 147)		
	Без β -АБ (n = 23)	З β -АБ (n = 124)	
ПГ, n (%)	6 (26,1)	18 (14,5)	1,901; 0,168
Смертність, n (%)	1 (4,3)	7 (5,6)	0,063; 0,801
ККТ, n (%)	7 (30,4)	25 (20,2)	1,202; 0,273
	Хворі з СН з НЗ (n = 218)		
	Без β -АБ (n = 39)	З β -АБ (n = 93)	
ПГ, n (%)	14 (35,9)	17 (18,3)	4,746; 0,029
Смертність, n (%)	3 (7,7)	5 (5,4)	0,259; 0,611
ККТ, n (%)	16 (41,0)	21 (22,6)	4,634; 0,031

клінічний перебіг СН та знижують ризик п'ятирічної смерті на 30 % [6,23,24]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) [1] і Американського коледжу кардіологів та Американської асоціації кардіологів (ACC / АНА) [25] підкреслюється, що β -АБ – є препаратами 1-ої лінії для лікування хворих з СН. Поряд з цим, β -АБ також здавна застосовуються при лікуванні симптомних хворих на тиреотоксикоз. Препарати блокують позатиреоїдний метаболізм гормонів ЩЗ, інгібуючи активність D_1 [7]. Даний ефект в більшій мірі притаманний неселективним β -АБ [26], але є властивий і й селективним препаратам [27,28]. У пацієнтів спостерігається зниження сироваткової концентрації T_3 [29,30] та зростання рівня T_{3r} за рахунок інгібіції його розпаду. Зазвичай пацієнти залишаються еутироїдними і мають стабільні значення ТТГ у сироватці крові [28]. Але у хворих з низькими рівнями T_4 чи T_3 (в тому числі й при СНТ) на початку призначення β -АБ, даний феномен може мати клінічне значення у віддаленому період [31]. З різкими коливаннями рівнів гормонів ЩЗ також пов'язують і клінічні прояви при відміні β -АБ [32,33].

Під час статистичного аналізу нам не вдалося виявити позитивного впливу β -АБ на перебіг СН у хворих з НЗ. Не було знайдено й вірогідної відмінності при застосуванні різних доз препарату. В той час, як у хворих з СН без НЗ, котрі приймали бісопролол в дозі більше 5 мг відбувалося вірогідне зниження ризику ПГ та ККТ, порівнюючи до хворих, котрі приймали β -АБ в дозі ≤ 5 мг. Виключення хворих з СНТ

Таблиця 4 – Залежність плинущості СН (без СНТ) від дози β -АБ

Параметри	Усі хворі з СН (n = 279)		χ^2 ; p
	≤ 5 мг (n = 165)	> 5 мг (n = 114)	
ПГ, n (%)	50 (30,3)	5 (4,4)	28,612; 0,0001
Смертність, n (%)	7 (4,2)	9 (7,9)	1,664; 0,197
ККТ, n (%)	55 (33,3)	14 (12,3)	16,052; 0,0001
	Хворі з СН без НЗ (n = 147)		
	≤ 5 мг (n = 83)	> 5 мг (n = 64)	
ПГ, n (%)	22 (26,5)	2 (3,1)	12,800; 0,0001
Смертність, n (%)	2 (2,4)	6 (9,4)	3,407; 0,065
ККТ, n (%)	24 (28,9)	8 (12,5)	5,718; 0,017
	Хворі з СН з НЗ (n = 132)		
	≤ 5 мг (n = 82)	> 5 мг (n = 50)	
ПГ, n (%)	28 (34,1)	3 (6,0)	13,694; 0,0001
Смертність, n (%)	5 (6,1)	3 (6,0)	0,001; 0,982
ККТ, n (%)	31 (37,8)	6 (12,0)	10,253; 0,001

із аналізу дозволило виявити, що призначення β -АБ призводить до вірогідного зменшення ризику ПГ та ККТ хворих з СН з НЗ. Це дало нам можливість припустити, що низька ефективність застосування β -АБ при СН у хворих з НЗ зумовлена великою частотою поширення СНТ у даній когорти пацієнтів.

Наше дослідження має сильні та й слабкі сторони. Переваги – характер протоколу дослідження та суворі критерії включення. На відміну від інших досліджень, такий підхід дозволив створити відносно гомогенну групу з виключенням хворих з клінічними порушеннями функції ЩЗ, з іншою, крім НЗ, супутньою патологією, що могла б впливати на рівень гормонів та на відповідь на лікування.

З іншого боку, такі критерії не дозволили сформувати велику групу хворих з НЗ, що приймали β -АБ з різною селективністю до рецепторів. Дослідження також обмежено тільки 2 роками спостереження.

Висновки. Застосування β -адреноблокаторів у хворих з нетоксичним зобом не має дозозалежного впливу на перебіг серцевої недостатності. Ймовірною причиною цього є велика частота поширення синдрому низького трийодтироніну серед пацієнтів даної популяції. Застосування β -адреноблокаторів у хворих з нетоксичним зобом, що не мають синдрому низького трийодтироніну, призводить до вірогідного зниження частоти повторної госпіталізації та ризику розвитку комбінованої кінцевої точки протягом 2 років.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення чинників, що моделюють відповідь на призначення лікарських засобів у хворих з серцевою недостатністю, з урахуванням коморбідної патології є актуальним завданням сучасної кардіології. Досягнення даної мети дає змогу оптимізації їх медикаментозної/інтервенційної терапії.

Література

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;8:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
2. Tokmachev RYe, Mukhortova MS, Budnevskiy AV, Tokmachev YeV, Ovsyannikov YeS. Komorbidnost' khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: osobennosti patogeneza, kliniki i diagnostiki. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2018;17(6):62-8. [in Russian].
3. Yuzvenko TYu. Osoblyvosti perebihu tsukrovoho diabetu 2-ho typu u poyednanni z hipotyreozyom. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal*. 2015;8(72):73-7. DOI:10.22141/2224-0721.8.72.2015.72341 [in Ukrainian].
4. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic non toxic goiter. *Am J Med*. 1990;89:602-8.
5. Pyvovar SM, Rudyk YuS, Lozyk TV, Galchinska VYu, Chenchik TO. Osoblyvosti vyznachennya syndromu «nyz'koho tryyodtyroninu» pry sertsevyi nedostatnosti ta yoho vplyv na perebih zakhvoryuvannya. *Zaporozhye medical journal*. 2019;4(21):437-43. [in Ukrainian].
6. Hjalmarson A, Gohlstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA*. 2000;283:1295-302.
7. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med*. 2012;51(17):2285-90. Epub 2012 Sep 1.
8. Voronkov LH, Amosova KM, Bahriy AE, Dziak GV, Diadik OI, Zarinov OI, et al. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny z diahnozyky, likuvannya ta profilaktyky khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti u doroslykh. Kyiv; 2009. s. 4-22. [in Ukrainian].
9. Pyvovar SM, Rudyk YuS. Syndrom nyz'koho tryyodtyroninu ta zastosuvannya b-adrenoblokatoriv pry sertsevyi nedostatnosti. «Novitni tendentsiyi v diahnozyty ta likuvanni vnutrishnikh khvorob»: materialy naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 100-richchyu vid dnya narodzhennya akademika L. T. Maloyi, 15-16 zhovtnya 2019 r. Za red. Bilovolva OM. ta in. Kharkiv; 2019. s. 170-1. [in Ukrainian].
10. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community based population. *JAMA*. 2004 Jul 21;292(3):344-50. DOI: 10.1001/jama.292.3.344
11. Ma ST, Zhao W, Liu B, Jia RY, Zhao CJ, Cui LQ. Association between β 1 adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphism and risk of heart failure: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14:5922-9. DOI: 10.4238/2015. June.1.9.
12. Charib TGH. Thyroid incidentalomas: management approaches to non palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Int Med*. 1997;126:226-31.
13. Turchina SI, Nachtetova TA. Distireoz kak faktor riska formirovaniya vtorichnoy amenorei u devushek, prozhivayushchikh v usloviyakh slabogo yododefitsita. *Health of woman*. 2017;8(124):16-20. DOI: 10.15574 HW.2017.124.16 [in Russian].
14. Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocr Rev*. June. 2005;26(4):504-24. DOI: 10.1210 er.2004 0005
15. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Jun 30;322(1-2):91-8. DOI: 10.1016 j.mce.2010.03.010
16. Kim B, Carvalho-Bianco SD, Larsen PR. Thyroid hormone and adrenergic signaling in the heart. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(1):171-5.
17. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*. 1995;5:481-92.
18. Naga Prasad SV, Nienaber J, Rockman HA. Beta-adrenergic axis and heart disease. *Trends Genet*. 2001;17:44-9.
19. Larsen PR, Larsen FT, Zavacki AM. Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. *Eur Thyroid J*. 2012;1:232-42. DOI: 10.1159/0003439212
20. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin*. 2006 Jan;22(1):57-86. DOI: 10.1016/j.ccc.2005.10.001
21. Tomohiro Hayashi, Takuya Hasegawa, Hideaki Kanzaki, Akira Funada, Makoto Amaki, Hiroyuki Takahama, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail*. 2016 Sep;3(3):168-76. DOI: 10.1002/ehf2.12084
22. Danzi S, Klein I. Thyroid disease and the cardiovascular system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:517-28. DOI: 10.1089/105072502760143836
23. Dobre D, van Veldhuisen DJ, Gouder MA, Krum H, Willenheimer R. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc. Drugs. Ther*. 2008;22:399-405.

24. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, et al. COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93(8):968-73.
25. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(15):1343-82.
26. Wiersinga WM, Touber JL. The influence of beta-adrenoreceptor blocking agents on plasma thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;45(2):293-8.
27. Perrild H, Hansen JM, Skovsted L, Christensen LK. Different effects of propranolol, alprenolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and serum rT3 in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(2):139-42.
28. Jahagirdar VR, Strouhal P, Holder G, Gama R, Singh BM. Thyrotoxicosis factitia masquerading as recurrent Graves' disease: endogenous antibody immunoassay interference, a pitfall for the unwary. *Ann Clin Biochem.* 2008;45:325-7.
29. Fugazzola L, Persani L, Mannavola D, Reschini E, Vannucchi G, Weber G, et al. Recombinant human TSH testing is a valuable tool for differential diagnosis of congenital hypothyroidism during L-thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2003;59:230-6.
30. Rubio IG, Silva MN, Knobel M, Romão R, Possato R, Gebrin E, et al. Peripheral blood levels of thyroglobulin Mrna and serum thyroglobulin concentrations after radioiodine ablation of multinodular goiter with or without pre-treatment with recombinant human thyrotropin. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:535-40.
31. Chopra IJ, Teco GN, Nguyen AH, Solomon DH. In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroid illnesses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49:63-9.
32. Christian Trummer, Verena Schwetz, Felix Aberer, Marlene Pandis, Elisabeth Lerchbaum, Stefan Pilz. Rapid Changes of Thyroid Function in a Young Woman with Autoimmune Thyroid Disease. *Med Princ Pract.* 2019 Jul;28(4):397-400. DOI: 10.1159/000499754
33. Nattel S, Rangno RE, Van Loon G. Mechanism of propranolol withdrawal phenomena. *Circulation.* 1979 Jun;59(6):1158-64.

ВПЛИВ β -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ Пивовар С. М., Рудик Ю. С., Лозик Т. В., Гальчинська В. Ю., Ченчик Т. О.

Резюме. Мета: вивчити вплив застосування β -адреноблокаторів (β -АБ) у хворих з нетоксичним зобом (НЗ) на перебіг серцевої недостатності (СН).

Об'єкт і методи дослідження. Включено 381 хворих з СН на фоні післяінфарктного кардіосклерозу. У 218 (57,2 %) хворих діагностували НЗ. Визначали рівні ТТГ, Т3в та Т4в. Проводили ехокардіоскопію та ультразвукове дослідження ЩЗ. Вивчали перебіг СН протягом 2 років.

Результати дослідження. Хворі з СН без НЗ, котрі приймали бісопролол в дозі > 5 мг мали вірогідне зниження ризику повторної госпіталізації (ПГ) (відношення шансів (ВШ) = 0,174 (0,057-0,530), $p = 0,002$) та комбінованої кінцевої точки (ККТ) (ВШ = 0,403 (0,180-0,905), $p = 0,025$), порівнюючи до хворих, котрі в результаті інтолерантності чи низького комплайнсу приймали β -АБ в дозі ≤ 5 мг. Не вдалося виявити зниження ризику несприятливого плину СН з підвищенням дози β -АБ у групі хворих з НЗ. Пацієнти з НЗ мають більшу частоту синдрому «низького трийодтироніну» (СНТ), порівнюючи до такої у хворих без НЗ (39,4 %, проти 9,8 %, відповідно, при $p = 0,0001$). Призначення β -АБ у хворих з НЗ але без СНТ призводить до зниження ризику ПГ з приводу декомпенсації СН (ВШ=0,399 (0,173-0,925), $p = 0,029$) та ККТ (ВШ=0,419 (0,188-0,935), $p = 0,031$). Призначення β -АБ в дозі > 5 мг у хворих з НЗ без СНТ призводить до подальшого зниження ризику ПГ (ВШ = 0,123 (0,035-0,431), $p = 0,0001$) та ККТ (ВШ = 0,224 (0,086-0,587), $p = 0,001$).

Висновки. Застосування β -АБ у хворих з НЗ не має дозозалежного впливу на перебіг СН. Ймовірною причиною цього є велика частота поширення СНТ серед пацієнтів даної популяції. Застосування β -АБ хворих з НЗ, що не мають СНТ, призводить до вірогідного зниження частоти ПГ та ризику розвитку ККТ протягом 2 років.

Ключові слова: серцева недостатність, нетоксичний зоб, синдром «низького трийодтироніну», β -адреноблокатори, тиреотропний гормон, трийодтиронін, тироксин.

ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Пивовар С. Н., Рудык Ю. С., Лозык Т. В., Гальчинская В. Ю., Ченчик Т. А.

Резюме. Цель: изучить влияние применения β -адреноблокаторов (β -АБ) у больных с нетоксическим зобом (НЗ) на течение сердечной недостаточности (СН).

Объект и методы исследования. Включено 381 больных с СН на фоне постинфарктного кардиосклероза. У 218 (57,2 %) больных диагностировали НЗ. Определяли уровни ТТГ, Т3св и Т4св. Проводили эхокардиоскопию и ультразвуковое исследование щитовидной железы. Изучали течение СН на протяжении 2 лет.

Результаты исследования. Больные с СН без НЗ, которые принимали бисопролол в дозе > 5 мг имели достоверное снижение риска повторной госпитализации (ПГ) (отношение шансов (ОШ) = 0,174 (0,057-0,530), $p = 0,002$) и комбинированной конечной точки (ККТ) (ОШ = 0,403 (0,180-0,905), $p = 0,025$), сравнивая к больным, которые в результате интолерантности или низкого комплайнса принимали β -АБ в дозе ≤ 5 мг. Не удалось обнаружить снижение риска неблагоприятного течения СН с повышением дозы β -АБ в группе больных с НЗ. Пациенты с НЗ имеют большую частоту синдрома «низкого трийодтиронина» (СНТ), сравнивая с таковой у больных без НЗ (39,4 % против 9,8 %, соответственно, при $p = 0,0001$). Назначение β -АБ у больных с НЗ но без СНТ приводит к снижению риска ПГ по поводу декомпенсации СН (ОШ = 0,399 (0,173-0,925), $p = 0,029$) и ККТ (ОШ = 0,419 (0,188-0,935), $p = 0,031$). Назначение β -АБ в дозе > 5 мг у больных с НЗ без СНТ приводит к дальнейшему снижению риска ПГ (ОШ = 0,123 (0,035-0,431), $p = 0,0001$) и ККТ (ОШ = 0,224 (0,086-0,587), $p = 0,001$).

Выводы. Применение β -АБ у больных с НЗ не имеет дозозависимого влияния на течение СН. Вероятной причиной этого является большая частота СНТ среди пациентов данной популяции. Применение β -АБ боль-

них с НЗ, но без СНТ, приводит к достоверному снижению частоты ПГ и риска развития ККТ на протяжении 2 лет.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, нетоксический зоб, синдром «низкого трийодтиронина», β-адреноблокаторы, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин.

THE EFFECT OF BETA-BLOCKERS ON A COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH A NONTOXIC GOITER

Pyvovar S. M., Rudyk Yu. S., Lozyk T. V., Galchinska V. Yu., Chenchik T. O.

Abstract. The major cause of mortality in many countries is cardiovascular pathology. Heart failure (HF) is the final stage of the cardio-vascular continuum. Recent years, interest in the study of comorbidity in HF has increased significantly. This is due to the fact that the concomitant pathology not only affects the severity of the HF course, but also can determine the variability of the response to prescribed treatment. Non-toxic goiter (NTG) is one of the most common thyroid pathology in our country. At NTG in some patients changes in thyroid function are detected. Subclinical and clinical hypothyroidism are often observed. Thyrotoxicosis may develop over the years due to the "autonomization" of thyroid nodules. Earlier, we reported that patients with NTG have a high incidence of the low T3 syndrome (LT3S) in HF. β-blockers (β-AB) reduce mortality (up to 30%) in HF. In addition, this group of drugs did not show a significant effect on survival in decompensated patients. It is also known that β-AB lead to blockade of deiodinases, which leads to a decrease in T4 to T3 conversion, that is why they are prescribed to patients with hyperthyroidism. It can be assumed that the use of β-AB in HF in patients with NTG requires more detailed study.

Objective: to study the effect of the use of β-blockers (β-AB) in patients with NTG on the course of HF.

Object and research methods. 381 patients with HF on a background of post-infarction atherosclerosis were included. In 218 (57.2 %) patients were diagnosed with NTG. Levels of TSG, T3f and T4f were evaluated. Echocardiography and ultrasound examination of the thyroid gland were performed. The course of HF was studied for 2 years.

Results. Patients with HF without NTG who received bisoprolol at dose over 5 mg had a significant reduction in the risk of re-hospitalization (RH) (odds ratio (OR) = 0.174 (0.057-0.530), p = 0.002) and combined endpoint (CE) (OR = 0.403 (0.180-0.905), p = 0.025), comparing to patients who received β-AB at a dose lower or equal 5 mg as a result of intolerance or low compliance. It was not possible to detect a decrease in the risk of a non-sensitive course of HF with increasing dose of β-AB in the group of patients with NTG. Patients with NTG have a higher incidence of low T3 syndrome (LT3S), compared to patients without NTG (39.4 % vs. 9.8 %, respectively, at p = 0.0001). Prescribing β-AB in patients with NTG but without LT3S leads to a decrease in the risk of RH due to HF decompensation (OR = 0.399 (0.173-0.925), p = 0.029) and CE (OR = 0.419 (0.188-0.935), p = 0.031). Prescription of β-AB at a dose over 5 mg in patients with NTG without LT3S leads to a further reduction in the risk of RH (OR = 0.123 (0.035-0.431), p = 0.0001) and CE (OR = 0.224 (0.086-0.587), p = 0.001).

Conclusions. The use of β-AB in patients with NTG has no dose-dependent effect on the course of HF. A probable cause of this is the high incidence of LT3S among patients in this population. The use of β-AB in patients with NTG without LT3S leads to a significant reduction in RH frequency and the risk of CE developing within 2 years.

Key words: heart failure, non-toxic goiter, low T3 syndrome, β-blockers, thyrotropic hormone, triiodothyronine, thyroxine.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.
Стаття надійшла 20.09.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-148-152

УДК 616.12-008.331.1:613.25

Псарьова В. Г.

КОМПЛЕКСНЕ ОЦІНЮВАННЯ МІНЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Сумський державний університет (м. Суми)

valentinapsareva27@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фізіотерапії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клітинно-молекулярні і нейрогуморальні механізми ремоделювання органів-мішеней, їх взаємозв'язки і корекція у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням», № державної реєстрації 0117U006894.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) – провідний чинник ризику розвитку основних серцево-судинних захворювань: ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, ішемічного і геморагічного інсультів, частка яких у структурі захворюваності, інвалідизації та

смертності серед дорослого населення неухильно зростає [1,2]. До цього часу остаточно не вивчені причини есенціальної АГ. Однією з важливих детермінант високого артеріального тиску (АТ) є ожиріння. Поєднання АГ з ожирінням втричі підвищує ризик розвитку несприятливих кардіальних ускладнень порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла [3].

Конкретні молекулярно-клітинні механізми, що є основою розвитку АГ, представлені сукупністю складної взаємодії нейроендокринних та імунних факторів і залишаються до кінця не розкритими, що свідчить про необхідність подальших досліджень для встановлення ключових детермінант у формуванні під-