

DOI: 10.26693/jmbs04.04.158

УДК 616.12-008.31.1-018.2:616.379-008.64

Шерстюк Л. Л.

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У РОЗВИТКУ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

sunny.sherstiuk@gmail.com

Коморбідна патологія суттєво впливає на якість життя хворих, та обумовлює додаткові труднощі під час надання медичної допомоги. Особливе значення в структурі цієї патології мають серцево-судинні захворювання. Одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань є артеріальна гіпертензія. Досить часто спостерігається сполучення артеріальної гіпертензії з цукровим діабетом, що збільшує ризик важких серцево-судинних ускладнень, при цьому вважається, що поширеність артеріальної гіпертензії серед хворих на цукровий діабет перевищує 60%. Крім цього, досить частою патологією, що сполучається з іншими, є дисплазія сполучної тканини. Недиференційовані форми дисплазії сполучної тканини досить широко розповсюджені в загальній популяції та є частою складовою коморбідної патології. Сполучення дисплазії сполучної тканини, у тому числі у вигляді її диспластичних фенотипів також впливає на перебіг артеріальної гіпертензії та цукрового діабету та може причиною їх прогресування та розвитку ускладнень.

Тому метою даного дослідження було вивчення можливості застосування клінічних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у якості прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Обстежено 90 пацієнтів віком від 35 до 45 років, з діагнозом цукровий діабет 2 типу, тривалістю не більш 10 років. В результаті аналізу загально-клінічних даних, особливостей перебігу цукрового діабету 2 типу та супутньої патології встановлено, що у хворих з наявністю ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігається менший вік, навіть у межах вікової групи 35-45 років, менша вага, з тенденцією до зменшення індексу маси тіла та зменшення кількості хворих з ожирінням, у хворих з ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігається більш важкий перебіг цукрового діабету з тенденцією до збільшення рівня HbA1c, більш частим розвитком діабетичної нефропатії з мікроальбумінурією та зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, а також з тен-

денцією до збільшення частоти діабетичної нейропатії та ретинопатії та частота артеріальна гіпертензія. При цьому, розвиток артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу у сполученні з недиференційованою дисплазією сполучної тканини відбувається раніше, та майже не залежить від тривалості діабету. Більш виразна артеріальна гіпертензія спостерігається у хворих при наявності вісцеральних та скелетних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Це є свідченням ролі недиференційованої форми дисплазії сполучної тканини у патогенезі артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри загальної практики - сімейної медицини Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна МОН України «Вивчення клініко-патогенетичних механізмів розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини у ремодельованні еластично-м'язових тканинних структур організму людини» (№ державної реєстрації 0112U001027), та «Ремодельовання еластично-тканинних структур при ранній діагностиці уражень серця при недиференційованій дисплазії сполучної тканини у молодих осіб з дисметаболічними зрушеннями» (№ державної реєстрації 0116U002834).

**Вступ.** Коморбідна патологія суттєво впливає на якість життя хворих, та обумовлює додаткові труднощі під час надання медичної допомоги, як з точки зору діагностики, так й з точки зору ефективності лікування [7, 9, 10]. Особливе значення в структурі цієї патології мають серцево-судинні захворювання (ССЗ). Наявність коморбідної патології у хворих на ССЗ призводить до поліпрагмазії та значно збільшує фармакологічне навантаження на хворого [5, 6].

В останні роки все більшу увагу привертають розлади метаболізму сполучної тканини, які грають роль у патогенезі багатьох захворювань. Особливе значення її розладів мають при наявності дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Відомі генетично детерміновані диференційовані варіанти ДСТ – синдром Елерса-Данлоса, Марфана, Стіклера та ін., і варіанти ДСТ з клінічними проявами, які не укладаються в клінічну картину спадкової патології – недиференційована ДСТ (НДСТ). Недиференційовані форми ДСТ (НДСТ) досить широко розповсюджені в загальній популяції та є частою складовою коморбідної патології [2, 3]. На цей час до клінічних варіантів НДСТ відносять чисельні захворювання з наявністю неврологічних, скелетних, серцевих, судинних, вісцеральних, зорових та інших проявів [2, 3].

За результатами окремих дослідників НДСТ обтяжує клінічний перебіг багатьох захворювань, у тому числі цукрового діабету (ЦД) та артеріальної гіпертензії (АГ), що пов'язують з посиленням фібротичних процесів та пригніченням ангиогенезу на тлі порушень метаболізму сполучної тканини [8]. Зокрема, встановлено, що діабетична нейропатія та нефропатія у дітей та підлітків з ЦД 1 типу виникають раніше та перебігають більш важко при наявності ознак дисплазії сполучної тканини [1].

Враховуючи значення сполучної тканини у забезпеченні нормальної структури всіх органів та тканин, та в процесах ремоделювання тканин в умовах патології, цілком обґрунтованим є вивчення ролі НДСТ у розвитку коморбідної патології, а саме АГ та ЦД 2 типу.

**Мета дослідження** – вивчення можливості застосування клінічних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у якості прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження виконано на базі ендокринологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні. У дослідження увійшли 90 пацієнтів віком від 35 до 45 років, що знаходилися на лікуванні в період 2016-2018 рр. з діагнозом ЦД 2 типу, тривалістю не більш 10 років.

Всім хворим виконано комплексне загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження згідно з Наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу». Діагностику АГ здійснювали згідно з Наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року «Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». Діагностику НДСТ здійснювали шляхом комплексного обстеження та оцінки

наявності внутрішніх (вісцеральних) та зовнішніх (скелетних, шкірних, суглобових) ознак згідно Т. І. Кадуріної (2009) [Кадуріна Т. І. 2009].

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

*Статистичний аналіз. Отримані результати оброблялися за допомогою пакета статистичних програм PSSP (відкрита програма, що не потребує ліцензії). Кількісні дані наведено у вигляді та  $M \pm SD$  (середнє та стандартне відхилення середнього) нормальному розподілу даних або у вигляді  $Me [Q_{25} - Q_{75}]$  (медіана – 25-й та 75-й квартиль) при ненормальному розподілу даних. Нормальність розподілу визначали за критерієм Колмагорова-Смирнова з поправкою Лільєфорса. Кількісні показники з нормальним розподілом порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента, з ненормальним розподілом – за критерієм Мана-Уїтні. Частоту якісних показників виконували за допомогою критерію  $\chi^2$ . Кореляційний аналіз виконано за критерієм Пірсона.*

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Серед пацієнтів, що увійшли у дослідження, фенотипічні ознаки (вісцеральні та/або скелетні) ознаки НДСТ мали 48 пацієнтів (I група) та у 42 пацієнтів ознак НДСТ не було (II група).

У дослідження увійшли хворі від 35 до 45 років, однак середній вік хворих I групи був достовірно меншим, ніж в II групі:  $(36,8 \pm 3,2)$  р. та  $(38,8 \pm 2,8)$  р. відповідно ( $p=0,003$  за t-критерієм) (табл. 1).

В обох групах переважали жінки з недостовірним відносним збільшенням їх питомої в I групі – 31 (64,6%) жінка, у порівнянні з II групою – 24 (57,1%) жінки ( $\chi^2=0,522$ ,  $p=0,470$ ). При цьому, серед 17 пацієнтів I групи з наявністю вісцеральних та скелетних проявів НДСТ питома вага жінок ще більш зростала – до 13 (76,5%), але не достовірно у порівнянні з II групою та з іншими пацієнтами I групи ( $p>0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Середній зріст хворих I групи був незначно, але достовірно більшим ніж у хворих II групи –  $(174,6 \pm 11,1)$  см та  $(170,2 \pm 9,5)$  см відповідно ( $p=0,045$  за t-критерієм). Вага, навпаки, у пацієнтів I групи була достовірно меншою:  $(24,7 \pm 3,7)$  кг та  $(26,0 \pm 5,8)$  кг відповідно ( $p=0,020$  за t-критерієм).

Це вплинуло на величину середню величину індексу маси тіла (ІМТ) в аналізуємих групах:

**Таблиця 1** – Демографічні та антропометричні показники хворих на ЦД 2 типу залежно від наявності НДСТ

Показник	I група (n=48)	II група (n=42)	p
Вік, роки	36,8±3,2	38,8±2,8	0,003 <sup>1</sup>
Стать: жінки чоловіки	31 (64,6%) 17 (35,4%)	24 (57,1%) 42,9%)	0,522 <sup>2</sup>
Зріст, см	174,6±11,1	170,2±9,5	0,045 <sup>1</sup>
Вага, кг	71,6±11,7	79,0±17,7	0,020
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,7±3,7	26,0±5,8	0,213 <sup>1</sup>
ІМТ: до 25 кг/м <sup>2</sup> 25–30 кг/м <sup>2</sup> 30–35 кг/м <sup>2</sup> >35 кг/м <sup>2</sup>	29 (60,4%) 16 (33,3%) 2 (4,2%) 1 (2,1%)	24 (57,1%) 8 (33,3%) 6 (14,3%) 4 (9,5%)	0,087 <sup>2</sup>

**Примітки:** <sup>1</sup> – достовірність різниці за t-критерієм; <sup>2</sup> – достовірність різниці за критерієм  $\chi^2$ .

в I групі він був дещо меншим та складав (24,7±3,7) кг/м<sup>2</sup>, в II групі (26,0±5,8) кг/м<sup>2</sup> (p=0,213 за критерієм  $\chi^2$ ). Кількість пацієнтів з надмірною вагою в I групі була вищою, ніж в II групі – 16 (33,3%) та 8 (9,0%) відповідно ( $\chi^2=1,664$ , p=0,197), але кількість хворих з ожирінням в I групі була менше, ніж в II групі – 3(6,3%) та 10 (23,8%), що наближалось до достовірного рівня ( $\chi^2=3,276$ , p=0,070).

Таким чином, хворі на ЦД 2 типу з наявністю ознак НДСТ мали певні відмінності – збільшення питомою ваги жінок, зменшення віку, збільшення росту, зменшення ваги та зменшення частоти ожиріння (за ІМТ).

За результатами аналізу особливостей перебігу ЦД встановлено, що середня тривалість захворювання суттєво не відрізнялась та складала в I групі (5,1±2,3) років, в II групі – 4,2±2,6 років (p=0,108 за t-критерієм). Пацієнтів з тривалістю діабету до 5 років в I групі було 37 (77,1%), в II групі – 29 (69,0%), з тривалістю від 5 до 10 років в I групі – 11 (22,9%), в II групі – 13 (31,0%) ( $\chi^2=0,740$ , p=0,390) (**табл. 2**).

Медіана рівня HbA1c у хворих I групи була дещо вищою ніж у хворих II групи та складала 9,4 [8,2; 11,0]%, у хворих II групи – 9,0 [8,1; 10,0] (p=0,121 за критерієм Мана-Уїтні) (**табл. 2**).

Досить частим ускладненням ЦД в аналізованій вибірці пацієнтів була діабетична нефропатія. В I групі вона діагностована у 38 (79,2%) пацієнтів, в II групі – у 20 (47,6%) пацієнтів ( $\chi^2=8,401$ , p=0,004). При цьому, мікроальбумінурія (МАУ) спостерігалася у 17 (35,4%) хворих I групи та у 6 (14,3%) хворих II групи ( $\chi^2=4,205$ ; p=0,040).

Величина швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) мала ненормальний розподіл, медіана ШКФ в I групі складала 96,0 [81,0; 103,7]

мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>, в II групі – 105,0 [92,0; 116,3] мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,007 за критерієм Мана-Уїтні). Розподіл хворих на групи залежно від величини ШКФ виявив, що в I групі пацієнтів зі зниженою ШКФ (менш 90 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>) було 19 (39,6%), у тому числі, менш 30 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> – 2 (4,2%), від 30 до 60 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> – 2 (4,2%), від 60 до 90 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> – 15 (31,3%). В II групі хворих зі зниженою ШКФ було 8 (19%), що було майже достовірно менше, ніж в I групі ( $\chi^2=3,574$ ; p=0,059), у тому числі, 1 (2,4%) пацієнт з ШКФ від 30 до 60 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>) та 7 (16,7%) хворих з ШКФ від 60 до 90 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup>.

Спостерігалась тенденція до збільшення в I групі хворих частоти діабетичної ретинопатії – 25 (52,1%), в II групі – 16 (38,1%) ( $\chi^2=1,248$ ; p=0,264) та діабетичної нейропатії – в I групі у 41 (85,4%) хворого, в II групі – у 30 (71,4%) хворих ( $\chi^2=1,859$ ; p=0,173).

Таким чином, у хворих з ознаками НДСТ спостерігається більш важкий перебіг ЦД з тенденцією до збільшення рівня HbA1c, більш частим розвитком діабетичної нефропатії з МАУ та зі зниженням ШКФ, а також з тенденцією до збільшення частоти діабетичної нейропатії та ретинопатії.

Найбільш частою супутньою патологією була АГ, яку виявлено 45 (93,7%) хворих I групи, у тому числі: АГ 1 ст. – у 25 (52,1%), АГ 2 ст. – у 17 (35,4%) та АГ 3 ст. – у 3 (6,3%). В II групі АГ виявлено у 22 (52,4%), у тому числі: АГ 1 ст. – у 16 (38,1%) хворих, АГ 2 ст. – у 5 (11,9%) хворих та АГ 3 ст. – у 1 (2,4%) ( $\chi^2=21,783$ ; p<0,001).

**Таблиця 2** – Особливості перебігу ЦД залежно від наявності НДСТ

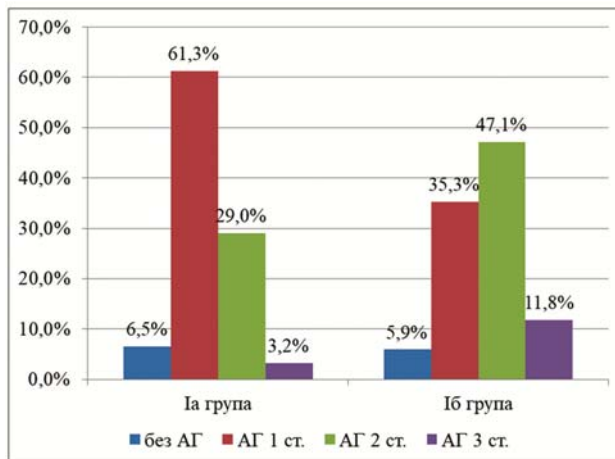
Показник	I група (n=48)	II група (n=42)	p
Тривалість ЦД, роки	5,1±2,3	4,2±2,6	0,108 <sup>1</sup>
Тривалість ЦД: до 5 років 5–10 років	37 (77,1%) 11 (22,9%)	29 (69,0%) 13 (31,0%)	0,390 <sup>2</sup>
HbA1c, %	9,4 [8,2; 11,0]	9,0 [8,1; 10,0]	0,121 <sup>3</sup>
Діабетична нефропатія МАУ	38 (79,2%) 17 (35,4%)	20 (47,6%) 6 (14,3%)	0,004 <sup>2</sup> 0,040 <sup>2</sup>
ШКФ, мл/мін/1,73 м <sup>2</sup>	96,0 [81,0; 103,7]	105,0 [92,0; 116,3]	0,007 <sup>3</sup>
ШКФ: до 30 мл/мін/1,73 м <sup>2</sup> 25–30–60 мл/мін/1,73 м <sup>2</sup> 60–90 мл/мін/1,73 м <sup>2</sup> >90 мл/мін/1,73 м <sup>2</sup>	2 (2,4%) 2 (2,4%) 15 (31,3%) 29 (60,4%)	– 1 (2,4%) 7 (16,7%) 34 (81%)	0,059 <sup>2</sup>
Діабетична ретинопатія	25 (52,1%)	16 (38,1%)	0,264 <sup>2</sup>
Діабетична нейропатія	41 (85,4%)	30 (71,4%)	0,173 <sup>2</sup>

**Примітки;** <sup>1</sup> – достовірність різниці за t-критерієм; <sup>2</sup> – достовірність різниці за критерієм  $\chi^2$ . <sup>3</sup> – достовірність за критерієм Мана-Уїтні.

Особливої уваги заслуговує АГ, яка у досліджених хворих виявлялася найбільш часто. Феномен сполучення АГ та ЦД відомий давно та цьому присвячено багато досліджень, відомий також взаємобтяжуючий вплив цих захворювань. Але виявилось значне переважання частоти АГ у хворих з НДСТ, що потребує додаткового аналізу.

Для більш ретельного вивчення впливу НДСТ на розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу виконано порівняння її частоти залежно від наявності вісцеральних та/або скелетних ознак НДСТ. Тільки вісцеральні ознаки НДСТ виявлено у 31 хворого, які склали Іа групу, вісцеральні та скелетні ознаки виявлено у 17 хворих, що склали Іб групу.

Результати частотного аналізу наведено на **рис. 1**.

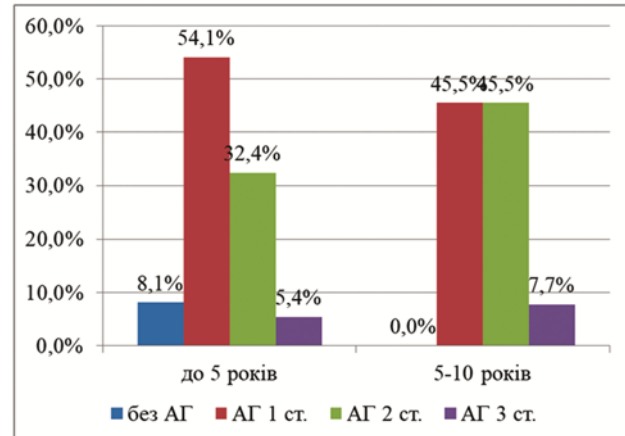


**Рис. 1.** Частота АГ залежно від типу НДСТ

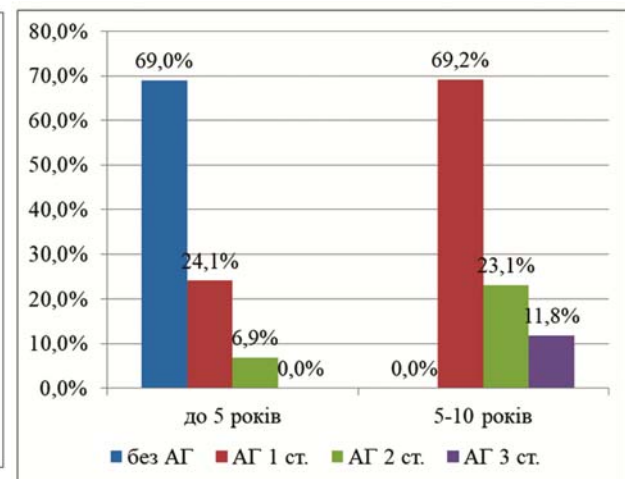
АГ в обох групах зустрічалась майже з однаковою частотою, але її структура за ступенем розрізнялась. В Іа групі АГ 1 ст. виявлена у 19 (61,3%) хворих, АГ 2 ст. – у 9 (29,0%), АГ 3 ст. – у 1 (3,2%). В Іб групі АГ 1 ст. зустрічалась у 6 (35,3%), 2 ст. – у 8 (47,1%), 3 ст. – у 2 (11,8%) ( $\chi^2=3,718$ ;  $p=0,294$ ). Тобто, збільшення кількості фенотипічних ознак НДСТ за рахунок скелетних аномалій призводить до розвитку більш виразної АГ.

Також виконано аналіз частоти та виразності АГ залежно від тривалості ЦД окремо в І та ІІ групах (**рис. 2, 3**).

За результатами аналізу наявності та виразності АГ залежно від тривалості ЦД простежується чітка закономірність – у хворих І групи з наявністю НДСТ чіткій залежності немає – частота АГ різного ступеня у хворих з тривалістю ЦД до 5 років та тривалістю діабету від 5 до 10 років відрізняється в межах 10% (**рис. 2**). При порівняльному аналізі достовірних відмінностей залежно від тривалості ЦД не виявлено ( $\chi^2=1,603$ ;  $p=0,659$ ).



**Рис. 2.** Розподіл хворих І групи залежно від наявності та ступеня АГ



**Рис. 3.** Розподіл хворих ІІ групи залежно від наявності та ступеня АГ

У хворих ІІ групою без фенотипічних ознак НДСТ, навпаки, простежується чітка залежність від тривалості ЦД – у хворих з тривалістю діабету 5 до 10 років значно зростає частота АГ та частота АГ 2 ст. та 3 ст. у порівнянні з пацієнтами, що хворіють менш 5 років ( $\chi^2=17,961$ ;  $p<0,001$ ).

Це підтверджується і результатами кореляційного аналізу: в І групі виявлена не достовірна дуже слабка позитивна кореляція на рівні  $r_s = 0,091$  ( $p=0,538$ ), в ІІ групі – достовірна сильна позитивна кореляція на рівні  $r_s = 0,522$  ( $p<0,001$ ), що відображено на **рис. 4, 5**.

Такі закономірності розподілу АГ від тривалості ЦД 2 типу свідчать, що відома закономірність збільшення частоти та виразності АГ зі збільшенням тривалості ЦД, у хворих з ЦД 2 типу на фоні НДСТ відсутня. Слід зазначити, що перебіг ЦД 2 типу у хворих, що увійшли у дослідження легким або середнього ступеня важкості та була відсутня

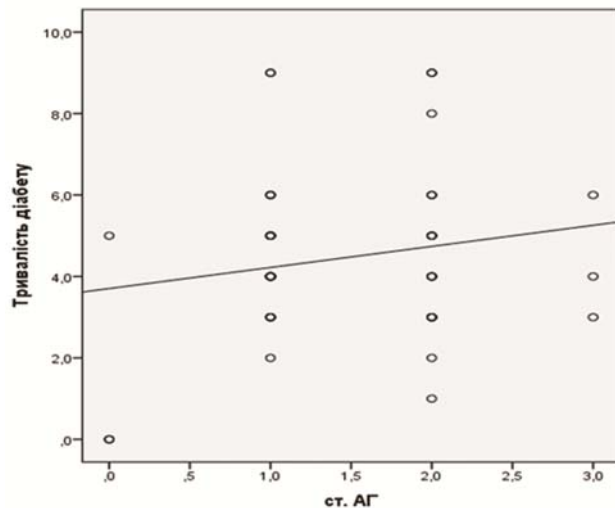


Рис. 4. Діаграма розсіювання залежності ступеню АГ від тривалості ЦД 2 типу ( $r_s = 0,091$ )

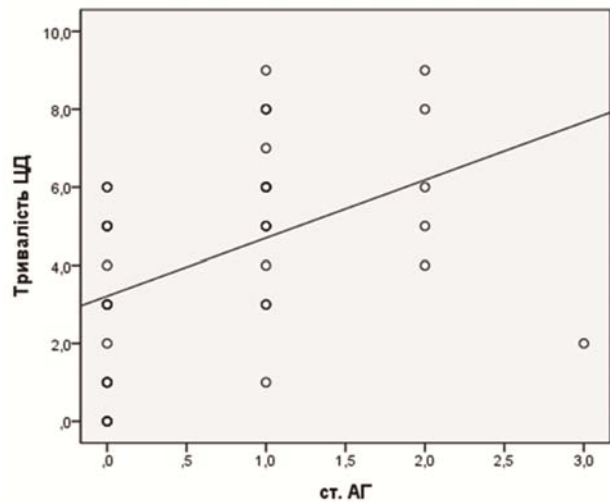


Рис. 5. Діаграма розсіювання залежності ступеню АГ від тривалості ЦД 2 типу  $r_s = 0,522$

супутня важка серцево-судинна патологія, а ожиріння, відомий фактор ризику АГ, в I групі зустрічалась рідше. Результати цього аналізу, а також більш висока частота АГ у хворих на ЦД 2 типу на фоні НДСТ є свідченням самостійного значення НДСТ у розвитку АГ в цій вибірці хворих.

Таким чином проведене нами дослідження, як підтвердило той факт, що досить частим ускладненням ЦД є діабетична нефропатія та діабетична ретинопатія [1, 3, 4], так і доповнило: що у хворих з ознаками НДСТ спостерігається більш важкий перебіг ЦД з тенденцією до збільшення рівня HbA1c. АГ є невід'ємною супутньою патологією у хворих на ЦД 2 типу [6, 8], але ми також встановили що, розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу у сполученні з НДСТ відбувається раніше, та майже не залежить від тривалості діабету.

**Висновки.** Узагальнюючи результати аналізу загально-клінічних даних, особливостей перебігу ЦД 2 типу та супутньої патології можна стверджувати, що у хворих з наявністю ознак НДСТ спостерігається меншій вік, навіть у межах вікової групи 35–45 років, менша вага, з тенденцією до зменшення ІМТ та зменшенням кількості хворих з ожирінням, зростає частота діабетичної нефропатії, ретинопатії та нейропатії, та частота супутньої патології, особливо АГ. Розвиток АГ у хворих на ЦД 2 типу у сполученні з НДСТ відбувається раніше, та майже не залежить від тривалості діабету, причому більш виразна АГ спостерігається у хворих при наявності вісцеральних та скелетних ознак НДСТ.

**Перспективи подальших досліджень.** Виявлення нових інформативних маркерів дисплазії сполучної тканини у прогнозуванні розвитку судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу.

## References

1. Alimova IL, Pashinskaya NB, Pleskachevskaya TA. Features of the course of diabetes mellitus type 1 in children and adolescents against dysplasia of connective tissue. *Medical Herald of the North Caucasus*. 2016; 11(2): 272-5. [Russian]
2. Zemtsovsky EV, Maleev E. G. *Small anomalies of the heart and dysplastic phenotypes*. SPb: Publishing House IVE-SEP; 2011. 60 p. [Russian]
3. Martynova AI, Nechaeva GI: ed. *National recommendations of the Russian scientific medical community of therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia*. M: LLC "Bionika-Media"; 2016. 80 p. [Russian]
4. Kadurina TI, Gorbunova VN. *Connective tissue dysplasia Manual for doctors*. SPb: Elby-SPb; 2009. 704 p. [Russian]
5. Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, Roger VL, Guthrie B, Mercer SW. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017; 67(658): e314-e320. PMID: 28396366. PMCID: PMC5409437. doi: 10.3399/bjgp17X690533
6. Kendir C, van den Akker M, Vos R, Metsemakers J. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J Gen Pract*. 2018 Dec; 24(1): 45-50. PMID: 29168400. PMCID: PMC5795764. doi: 10.1080/13814788.2017.1398318
7. Knowles S, Hays R, Senra H, Bower P, Locock L, Protheroe J, et al. Empowering people to help speak up about safety in primary care: Using codesign to involve patients and professionals in developing new interventions for

- patients with multimorbidity. *Health Expect.* 2018; 21(2): 539-48. PMID: 29266797. PMCID: PMC5867321. doi: 10.1111/hex.12648
8. Nibouche WN, Biad A. Arterial hypertension at the time of diagnosis of type 2 diabetes in adults. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016; 65(3): 152-8. [French] PMID: 27234335. doi: 10.1016/j.ancard.2016.04.017
  9. Shad B, Ashouri A, Hasandokht T, Rajati F, Salari A, Naghshbandi M, Mirbolouk F. Effect of multimorbidity on quality of life in adult with cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2017; 15(1): 240. PMID: 29221456. PMCID: PMC5723093. doi: 10.1186/s12955-017-0820-8
  10. Vetrano DL, Calderón-Larrañaga A, Marengoni A, Onder G, Bauer JM, Cesari M, et al. An international perspective on chronic multimorbidity: approaching the elephant in the room. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73(10): 1350-6. PMID: 28957993. PMCID: PMC6132114. doi: 10.1093/gerona/glx178

УДК 616.12-008.31.1-018.2:616.379-008.64

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

**Шерстюк Л. Л.**

**Резюме.** Коморбидная патология существенно влияет на качество жизни больных, и обуславливает дополнительные трудности при оказании медицинской помощи. Особое значение в структуре этой патологии имеют сердечнососудистые заболевания. Одним из наиболее распространенных сердечнососудистых заболеваний является артериальная гипертензия. Довольно часто наблюдается сочетание артериальной гипертензии с сахарного диабета, увеличивая риск тяжелых сердечнососудистых осложнений, при этом считается, что распространенность артериальной гипертензии среди больных сахарным диабетом превышает 60%. Кроме этого, достаточно частой патологией, сочетающаяся с другими, является дисплазия соединительной ткани. Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани достаточно широко распространены в общей популяции и является частой составляющей коморбидной патологии. Сочетание дисплазии соединительной ткани, в том числе в виде ее диспластических фенотипов, также влияет на течение артериальной гипертензии и сахарного диабета и может причиной их прогрессирования и развития осложнений.

Поэтому целью нашего исследования было изучение возможности применения клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани в качестве прогнозирования развития артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 90 пациентов в возрасте от 35 до 45 лет, с диагнозом сахарный диабет 2 типа, продолжительностью не более 10 лет. В результате анализа общеклинических данных, особенностей течения сахарного диабета 2 типа и сопутствующей патологии установлено, что у больных с наличием признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани наблюдается меньший возраст, даже в пределах возрастной группы 35-45 лет, меньше вес, с тенденцией к уменьшению индекса массы тела и уменьшением количества больных с ожирением, у больных с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани наблюдается более тяжелое течение сахарного диабета с тенденцией к увеличению уровня HbA1c, более частым развитием диабетической нефропатии с микроальбуминурией и со снижением скорости клубочковой фильтрации, а также с тенденцией к увеличению частоты диабетической нейропатии и ретинопатии, и частота артериальной гипертензии. При этом развитие артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани происходит раньше, и почти не зависит от длительности диабета. Более выразительная артериальная гипертензия наблюдается у больных при наличии висцеральных и скелетных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Это свидетельствует о роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

UDC 616.12-008.31.1-018.2:616.379-008.64

### Prognostic Value of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in the Development of Comorbidity Pathology

**Sherstiuk L. L.**

**Abstract.** The purpose of our study was to investigate the possibility of using clinical manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia as a prediction of the development of arterial hypertension in patients with type 2 diabetes.

*Material and methods.* 90 patients aged 35 to 45 years old were diagnosed with type 2 diabetes, duration of no more than 10 years. The average age of the patients included in the study was  $(37.8 \pm 3.3)$ . The average duration of diabetes mellitus was  $(4.7 \pm 2.5)$ , including 66 (73.3%) with duration of diabetes up to 5 years and 24 (26.7%) with diabetes duration from 5 years or more. Among patients there were 54 (60.0%) women and 36 (40.0%) men. All patients performed a comprehensive clinical-laboratory and instrumental study in accordance with the current protocols for the provision of assistance for diabetes type 2 and hypertension. Diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia was carried out through a comprehensive examination and evaluation of the presence of internal (visceral) and external (skeletal, skin, articular) signs according to T. I. Kadurina.

*Results and discussion.* Patients with type 2 diabetes and signs of undifferentiated connective tissue dysplasia had certain differences increasing the specific gravity of women, reducing age, increasing growth, weight reduction and reducing the incidence of obesity (by body mass index). A frequent complication of diabetes in the analyzed sample of patients was diabetic nephropathy. In group I, it was diagnosed in 38 (79.2%) patients, in the II group it was present in 20 (47.6%) patients ( $\chi^2 = 8,401$ ,  $p = 0.004$ ). In this case, microalbuminuria was observed in 17 (35.4%) patients in group I and in 6 (14.3%) patients in group II ( $\chi^2 = 4,205$ ;  $p = 0,040$ ).

The most frequent concomitant pathology was hypertension, which was detected in 45 (93.7%) patients in group I, including: AG 1 in 25 (52.1%), AG 2 in 17 (35.4%) and AG 3 in 3 (6.3%). In group 2, hypertension was detected in 22 (52.4%), including: AG 1 in 16 (38,1%) patients, AG 2 in 5 (11,9%) patients and AG 3 in 1 (2.4%) ( $\chi^2 = 21.783$ ;  $p < 0.001$ ).

*Conclusions.* As a result of the analysis of general clinical data, features of the course of type 2 diabetes and concomitant pathology, we found out that patients with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, had a younger age, even in the age group of 35-45 years, less weight, with a tendency to decrease body mass index and decrease in the number of obese patients, increase in the frequency of diabetic nephropathy, retinopathy and neuropathy, and the frequency of hypertension. In this case, the development of hypertension in patients with type 2 diabetes in combination with undifferentiated connective tissue dysplasia occurred earlier, but almost did not depend on the duration of diabetes. More pronounced hypertension was observed in patients with visceral and skeletal signs of undifferentiated connective tissue dysplasia. This is the evidence of the role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the pathogenesis of hypertension in patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** arterial hypertension, type 2 diabetes, undifferentiated connective tissue dysplasia.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 01.04.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування