

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ”**

Іквука Алоїсіус Обінна

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64+616.61

**ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ
ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" МОЗ України, м. Івано-Франківськ

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
ВІРСТЮК Наталія Григорівна,
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України,
кафедра внутрішньої медицини
стоматологічного факультету,
завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ФЕДІВ Олександр Іванович,
ДВНЗ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, кафедра внутрішньої
медицини та інфекційних хвороб,
завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор,
ПАНЬКІВ Володимир Іванович,
Український науково-практичний центр ендокринної
хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, відділ профілактики, лікування
цукрового діабету та його ускладнень,
головний науковий співробітник

Захист відбудеться «30» січня 2019 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" МОЗ України, м. Івано-Франківськ (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий «28» грудня 2018 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 20.601.01,
доктор медичних наук, професор

О.І. Дельцова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) у структурі загальної захворюваності та смертності займає одне з провідних місць. На АГ хворіє біля 25% дорослого населення світу, за прогнозами експертів глобальна ураженість населення на цю недугу в 2025 році зросте до 1,5 млрд осіб. Біля 7,6 млн випадків передчасних смертей (13,5%), 54% інсультів і 47% подій, зумовлених ішемічною хворобою серця, розвиваються внаслідок підвищеного артеріального тиску (АТ) (Коваленко В.М., 2014; Сіренко Ю.М., Пархоменко О.М., 2015; Carretero O.A., Oparil S., 2015; Амосова К.М., Руденко Ю.В., 2016; McDoom M.M. et al., 2018).

Цукровий діабет (ЦД) – це хвороба, що належить до значущих медико-соціальних проблем і визначена пріоритетом для національних систем охорони здоров'я в усьому світі (Тронько М.Д., 2016; Smith A.D. et al., 2016). Нині налічується понад 300 мільйонів хворих на діабет; за прогнозами в 2035 році ця цифра сягне 600 мільйонів. В Україні налічується 1 мільйон 380 тисяч хворих на ЦД. Саме на підставі цих даних та швидкості поширюваності ЦД Організація Об'єднаних Націй назвала хворобу неінфекційною пандемією XXI століття (Паньків В.І., 2015; Тронько М.Д., 2016).

Поширеність АГ серед хворих на ЦД майже вдвічі більша, ніж у людей без ЦД; вона є основним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу, підвищуючи їхню частоту в середньому в 5-6 разів (Сіренко Ю.М. і співавт., 2010; Goff D.C. et al., 2014; Cryer M.J., 2016; Lindroos A.S. et al., 2018).

Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне захворювання нирок на тлі ЦД, яке характеризується розвитком вузликowego або дифузного гломерулосклерозу, що призводить до хронічної ниркової недостатності. Частота діабетичної нефропатії перебуває в межах від 6 до 40% і більше, залежить від тривалості захворювання, адекватності лікування, ступеня компенсації захворювання (Маньковський Б.М., Ткаченко В.І., 2014; Lizicarova D. et al., 2014; Mora-Fernández C. et al., 2014; Тронько М.Д., 2015; Ding Y. et al., 2015; Batuman V. et al., 2018). Поширеність альбумінурії у хворих на ЦД сягає 30–40 % (Паньків В.І., 2015).

За наявності АГ нирки також є органом мішенню і їхній стан впливає на перебіг захворювання (Купновицька І.Г. і співавт., 2011; Міщенко Л.А., 2016; Радченко Г.Д. і співавт., 2016; Mann JFE, Hilgers K.F., 2017; Fervenza Fernando, 2017). На теперішній час гіперурикемія розглядається як незалежний предиктор розвитку і прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) (Johnson R.J. et al., 2013; Сіренко Ю.М., 2014; Vassalle C. et al., 2016; El Ridi R., Tallima H.J., 2017).

Результати клінічних та експериментальних досліджень підтверджують, що АГ і ЦД 2-го типу в багатьох випадках мають спільні патогенетичні механізми (Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А., 2013; Сіренко Ю.М. і співавт., 2015; Федів, О. І., 2015; Poulter N.R. et al., 2015). Тому актуальним залишається

вивчення нових ланок патогенезу і діагностичних маркерів раннього виявлення нефропатії за поєднання цих захворювань.

Метою лікування хворих на АГ є максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Відповідно до сучасних рекомендацій, лікуванню підлягають усі фактори ризику, що коригуються, супутні захворювання, такі як цукровий діабет (ЦД), серцева недостатність (СН), хронічна хвороба нирок (ХХН), ішемічна хвороба серця (ІХС) та інші, а також підвищений АТ (Krader C.G., 2014; Перцева Н.О., 2015; Амосова К.М., Руденко Ю.В., 2016; Сіренко Ю.М. і співавт., 2016; Скрипник Н.В., 2016; Макам А.Н., Nguyen O.K., 2017). Тому важливим є питання оптимізації терапії хворих за поєднання АГ і ЦД 2-го типу з урахуванням функціонального стану нирок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на тему: «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування» (реєстраційний номер 0115U000995). Здобувач є співвиконавцем цієї НДР.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на основі вивчення клініко-патогенетичних особливостей ураження нирок і обґрунтування диференційованих підходів до лікування з застосуванням статинів, антагоністів рецепторів ангіотензину II 1-го типу та інгібіторів системи натрій-глюкозного котранспортера 2.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу за поєднаної патології.

2. Визначити особливості ураження нирок хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

3. Дослідити зміни показників ліпидограми та субклінічного запалення: високочутливого С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин альфа у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2-го типу з урахуванням функціонального стану нирок.

4. Оцінити вплив субклінічної гіперурикемії на перебіг артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу з урахуванням функціонального стану нирок.

5. Вивчити зміни показників сполучнотканинного фактора росту і N-термінального мозкового натрійуретичного пептиду у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2-го типу з урахуванням функціонального стану нирок.

6. Оцінити ефективність комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу з застосуванням антагоністів рецепторів ангіотензину II 1-го типу та інгібіторів системи натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2).

7. Розробити диференційовані підходи до лікування хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу з застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II 1-го типу та інгібіторів SGLT2 зі врахуванням функціонального стану нирок.

Об'єкт дослідження: клінічно-патогенетичні особливості поєданого перебігу АГ та ЦД 2-го типу, маркери ураження нирок, ефективність терапії.

Предмет дослідження: показники функціонального стану серця і нирок, ліпідного і вуглеводного обмінів, сечової кислоти, субклінічного запалення, активації фіброгенезу у хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу, критерії ефективності лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні; антропометричні; інструментальні – ехокардіографія (ЕхоКГ), ультразвукове дослідження (УЗД) нирок; біохімічні – показники ліпідограми, урикемії; імуноферментні – вміст у крові фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), високочутливого С-реактивного протеїну (вч-СРП), N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro BNP), сполучнотканинного фактора росту (СТФР); вміст у сечі ліпокаїну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL); статистичні.

Наукова новизна роботи. Доповнено відомості щодо клінічно-патогенетичних особливостей ураження нирок за наявності поєднаної патології – АГ і ЦД 2-го типу, встановлено взаємозв'язок порушень функціонального стану нирок, вуглеводного і ліпідного обмінів, що супроводжувалося більш високими показниками артеріального тиску та змінами структурно-функціонального стану серця.

Новими є отримані результати щодо збільшення частоти асимптомної гіперурикемії до 46,7 % за поєднання АГ і ЦД 2-го типу, що несприятливо впливає на функціональний стан нирок.

Встановлено, що ураження нирок у хворих на ЦД 2-го типу за поєднання з есенціальною АГ супроводжується збільшенням вмісту вч-СРП, ФНП- α , NT-proBNP, СТФР у крові та NGAL у сечі, які можуть виступати додатковими діагностично-прогностичними маркерами прогресування поєднаної патології.

Пріоритетними є результати ефективності використання в комплексній терапії телмісартану і дапагліфлозину, що підвищує ефективність лікування хворих на АГ на тлі супутнього ЦД 2-го типу шляхом позитивної динаміки показників АТ, вуглеводного обміну, зменшення індексу маси тіла та поліпшення функціонального стану нирок. Доведено, що застосування дапагліфлозину в комплексній терапії супроводжувалося зменшенням рівня сечової кислоти.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновані нові діагностично-прогностичні критерії ранньої діагностики ураження нирок у хворих на АГ на тлі супутнього ЦД 2-го типу з використанням показників сечової кислоти, вч-СРП, ФНП- α , NT-proBNP, СТФР у крові та ліпокаїну (NGAL) у сечі поряд із традиційною оцінкою функції нирок.

Розроблено і апробовано нову схему комплексної терапії у хворих на АГ на тлі супутнього ЦД 2-го типу з використанням у комплексній терапії антагоністів рецепторів до ангіотензину II 1-го типу та інгібіторів системи

натрій-глюкозного котранспортера, залежно від рівня сечової кислоти і стану нирок.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувально-діагностичний процес в Івано-Франківській центральній міській клінічній лікарні (затв. 25.05.2018, 21.09.2018), Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері (14.09.2018, 28.09.2018), КУОЗ «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова (27.06.2018), КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» м. Львова (04.09.2018), 1-а Міська клінічна лікарня, м. Полтава (11.09.2018), у науково-педагогічний процес ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (14.09.2018, 25.09.2018), Харківського національного медичного університету (27.06.2018), Львівського національного медичного університету (02.07.2018) та ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія (29.08.2018).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею автора, яким самостійно проаналізована наукова література і патентна інформація за темою дослідження, проведено добір та обстеження хворих, контроль ефективності лікування, статистичне опрацювання та інтерпретацію отриманих результатів, написана дисертаційна робота. Основною є участь автора в підготовці результатів дослідження до публікацій. У спільно опублікованих наукових працях не були використані ідеї та результати роботи співавторів. Разом із науковим керівником проводилося планування дослідження, обговорення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження доповідалися та обговорювалися на 84-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (Івано-Франківськ, 2015), II-й міжнародній науково-практичній конференції “Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів” (Івано-Франківськ, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Бабенківські читання” (Івано-Франківськ, 2017), XXI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2017), 86-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (Івано-Франківськ, 2017), 7th International Students’ Scientific Conference of Young Medical Researchers. (Wroclaw, Poland, 2017), Recent Advances in Environmental Science from the Euro-Mediterranean and Surrounding Regions/Springer International Publishing AG (2018), XXII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2018), 87-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (Івано-Франківськ, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 друкованих праць, серед яких 4 статті в наукових фахових виданнях України, одна стаття у закордонному виданні, що входить до наукометричних баз, одна – у закордонному виданні, 8 тез у матеріалах конференцій, із них 1 – міжнародної.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 208 сторінках, основний текст містить 163 сторінки. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 38 таблицями та 16 рисунками. Показчик літератури налічує 271 джерело (98 кирилицею і 173 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» в Івано-Франківській центральній міській клінічній лікарні.

У дослідження було включено 120 хворих, 51 чоловіків і 69 жінок, віком 45-69 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

На I етапі виділено 3 групи пацієнтів: 25 хворих на медикаментозно компенсовану есенціальну АГ, II стадії, 1-2 ступеня (I група); 25 – на субкомпенсований ЦД 2-го типу (глікований гемоглобін (HbA1c) – від 7,0 до 11,0%), (II група); 70 – на медикаментозно компенсовану АГ, II стадії, 1-2 ступеня в поєднанні з субкомпенсованим ЦД 2-го типу (III група). Контрольну групу склали 20 практично здорових донорів. Групи обстежених були співставними за віком, статтю, тривалістю АГ і ЦД 2-го типу. Верифікацію діагнозів проводили згідно з наказами МОЗ України № 384 від 24.05.2012, № 564 від 13.06.2016, №1118 від 21.12.2012; клінічними рекомендаціями з АГ Європейського товариства гіпертензії (ESH).

У дослідження не включали хворих із симптоматичною АГ, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) функціонального класу (ФК) IV за New York Heart Association (NYHA), перенесеним інфарктом міокарда чи інсультом, ЦД 1-го типу, ЦД 2-го типу інсулінопотребуючим; епізодами гіпоглікемії і кетоацидозу в анамнезі, хронічною хворобою нирок (ХХН) іншої, окрім діабетичної й гіпертензивної етіології; ХХН IIIb, IV і V стадій, діагностованою подагрою, декомпенсованою соматичною патологією, інфекційними, автоімунними, онкологічними та лімфопроліферативними захворюваннями; непереносимістю запропонованих медикаментозних засобів, за відсутності індивідуальної згоди пацієнта на проведення дослідження.

Тривалість АГ у хворих I групи складала $(8,27 \pm 5,46)$ років, III групи – $(9,05 \pm 6,58)$ років; тривалість ЦД 2-го типу у хворих II групи складала $(5,14 \pm 3,29)$ років, III групи – $(6,28 \pm 3,52)$ років. В обстежених III групи відповідно до медичної документації спочатку була зареєстрована АГ, через декілька років – ЦД 2-го типу.

Серед пацієнтів I групи було 9 (36,0%) осіб із нормальною масою тіла, 9 (36,0%) – із надмірною, 7 (28,0%) – з ожирінням: I ступеня – у 20,0%, II – у 8,0% випадків. Серед пацієнтів II групи було 5 (20,0%) із нормальною масою тіла, 12 (48,0%) – із надмірною, 8 (32,0%) – з ожирінням: I ступеня – у 24,0%, II

– у 8,0% осіб. Серед пацієнтів III групи було 9 (12,86%) із нормальною масою тіла, 27 (38,57%) – із надмірною масою тіла, 34 (48,57%) – з ожирінням: I ступеня – у 27,14%, II ступеня – у 21,43% випадків.

На II етапі дослідження пацієнти III групи, залежно від лікування, методом простого рандомізованого відбору були розподілені на три клінічні групи: IIIА група – 25 хворих, які отримували базову терапію – раміприл 5-10 мг/добу, індапамід ретард 1,5 мг/добу, метформіну гідрохлорид «ДІАФОРМІН® SR ВАРТ "ФАРМАК"» у дозі 1000 - 2000 мг/добу, препарат з похідних сульфонілсечовини «ДІАГЛІЗІД® MR ПАТ "ФАРМАК"» у дозі 60 - 120 мг на добу; аторвастатин у дозі 20 мг/добу; IIIВ група – 20 хворих, які отримували додатково препарат інгібіторів SGLT2 дапагліфлозін «ФОРКСІГА, Брістол-Майєрс Сквібб, США» у дозі 10 мг/добу; IIIС група – 25 хворих, які в якості антигіпертензивного засобу отримували телмісартан «Телмісартан-Ратіофарм» у дозі 40 мг/добу, і додатково дапагліфлозін 10 мг/добу, як у IIIВ групі.

Пацієнтам усіх груп рекомендували модифікацію способу життя, низькокалорійне харчування з обмеженням вживання кухонної солі. Лікування проводили відповідно до уніфікованих клінічних протоколів та клінічних настанов з надання медичної допомоги при АГ та ЦД 2-го типу. Пацієнтів обстежували на початку та через три місяці лікування.

Клінічне обстеження включало анамнез, вимірювання офісного АТ, антропометричні, фізикальні (огляд, пальпація, перкусія, аускультация), лабораторні (загальний аналіз крові та сечі; на вміст глюкози, ацетону; HbA_{1c}; вміст калію і натрію в крові, біохімічний аналіз крові; вміст білка в добовій кількості сечі; електрокардіографію (ЕКГ), рентгенографію органів грудної клітки; дослідження очного дна, оцінку неврологічного статусу, консультації кардіолога, ендокринолога, невропатолога, офтальмолога, нефролога, ангіолога.

Доплерехокардіографію (ЕхоКГ) проводили з використанням сканера “LOGIQ-e ВТО-8 General Imaging” (USA, EMEA, Asia). Визначали передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систолічний (КСР) розміри, кінцево-систолічний об’єм (КСО) і кінцево-діастолічний (КДО) об’єм лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у діастолу, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), фракцію викиду (ФВ) – за загальноприйнятою методикою в М-режимі. Вираховували відносну товщину стінок ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ). Визначали тип ремоделювання ЛШ. Діастолічну серцеву недостатність оцінювали за показниками трансмітрального кровотоку (ТМК). Співвідношення E/A < 1 та DT > 240 мс свідчили про порушення релаксації ЛШ.

УЗД нирок проводили з використанням ультразвукового сканера «Hitachi EUB 7000», оцінювали розміри, товщину паренхіми, зовнішній контур, ехогенність, стан ниркових мисок, виключали аномалії структури нирок (гіперплазію, аплазію, кісти, новоутвори).

Біохімічний аналіз крові включав визначення вмісту загального білка, білірубіну, креатиніну, активності аланін- (АлАТ) та аспартатамінотрансферази

(AsAT). Для оцінки ліпідного спектру крові визначали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням тест-систем фірми "Ольвекс Диагностикум" (Росія) ферментативним методом. Розраховували вміст ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), співвідношення ЗХ/ ЛПВЩ для оцінки серцево-судинного ризику: при $< 4,5$ прогнозували низький ризик, $4,5 - 6,0$ – помірний ризик, $> 6,0$ – високий ризик. Рівень сечової кислоти в крові визначали за допомогою ферментативного колориметричного тесту.

Напівкількісне визначення вмісту альбуміну та креатиніну в сечі проводили за допомогою діагностичних смужкових експрес-тестів (PentaPhan, «LaChem»). Рівень альбуміну в добовій сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи «Альбумін – ІФА» (ТОВ НВЛ «Гранула», Україна). Рівень креатиніну в сечі і крові визначали за стандартними методиками. Розраховували співвідношення альбумін/креатинін добової порції сечі. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Визначення вмісту вч-СРП у сироватці крові проводили з використанням наборів "Diameb" (Франція), ФНП- α – "Альфа ФНО – ИФА-БЕСТ" (А-8756), NT-proBNP – "Biomedica NT-proBNP" (Словацька Республіка), СТФР – "ADIPO BIOSCIENCE CTGF" (США), вмісту ліпокаїну (NGAL) у сечі – «Human "Lipocalin-2NGAL"» (Biovendor, Чеська Республіка) імуноферментним методом на напівавтоматичному ІФА-аналізаторі ER-500 (Sinnowa, Китай) із додатковим модулем – автоматичним мікропланшетним промивачем SINNOWA W-600 (Китай).

Усі дослідження були виконані з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997, Гельсінської декларації та Наказу МОЗ України №639 від 01.10.2015 щодо змін до Наказу №690 від 23.09.2009.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програми "Statistica 10 Enterprise x64" ("Stat Soft", США). Вірогідність відмінності значення між незалежними величинами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, відсоткових значень – за методом χ^2 . Проводили кореляційний аналіз даних з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r та мультиваріантний логістичний регресійний аналіз із визначенням відношення шансів (OR – odds ratio) та 95% довірчих інтервалів (CI – confidence intervals).

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічні прояви АГ були вираженішими у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Систолічний артеріальний тиск (САТ) у хворих I групи складав $(143,5 \pm 5,9)$ мм рт.ст., II групи – $(132,2 \pm 5,0)$ мм рт.ст., III групи – $(158,5 \pm 7,3)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) у хворих I групи складав $(92,2 \pm 3,8)$ мм рт.ст., II групи – $(82,5 \pm 3,2)$ мм рт.ст., III групи – $(94,7 \pm 3,9)$ мм рт.ст., ($p < 0,05$).

За ступенем ХСН досліджувані хворі розподілені наступним чином: у I групі ХСН ФК II за NYHA виявлено в 56,0% випадків, ФК III за NYHA – у

44,0%; у II групі – у 48,0% і 52,0%; у III групі – у 17,14% і 82,86% випадків відповідно хворих. Отже наявність поєднання АГ та ЦД 2-го типу мало взаємообтяжуючий вплив щодо розвитку і прогресування ХСН.

Встановлено, що серед пацієнтів III групи ожиріння спостерігалось частіше, порівняно з іншими групами – у 34 (48,57%) осіб, тоді як серед обстежених I і II груп – у 7 (28,0%) і 8 (32,0%) осіб відповідно, причому збільшувалася частка осіб з ожирінням II ступеня до 21,43%, яке відзначалося в обстежених I і II груп по 8,0% випадків. ІМТ був найбільшим у хворих на АГ і ЦД 2-го типу III групи і складав $(33,85 \pm 1,42)$ кг/м², переважаючи такий показник у здорових на 33,32% ($p < 0,05$), у хворих I групи – на 19,48% ($p < 0,05$), у хворих II групи – на 15,78% ($p < 0,05$), що, очевидно, було одним із факторів ризику несприятливого перебігу поєднаної патології. Співвідношення ОТ/ОС у хворих III групи складало $(0,97 \pm 0,05)$, переважаючи такий показник у здорових на 18,29% ($p < 0,05$), у хворих I групи – на 11,49% ($p < 0,05$), у хворих II групи – на 7,78% ($p > 0,05$).

Наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за ЕКГ-критеріями відзначалася у 84,0% випадків серед хворих на АГ, 36,0% випадків – серед хворих на ЦД 2-го типу і 92,86% – серед хворих із поєднаною патологією.

За результатами ЕхоКГ у пацієнтів усіх груп відзначалася зміна як об'ємних, так і метричних характеристик міокарда, що було більш вираженим в осіб III групи за наявності АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу. Зокрема, показник КДО в обстежених III групи переважав такий у здорових на 47,36% ($p < 0,05$), в осіб з АГ I групи – на 12,11% ($p < 0,05$), в осіб із ЦД 2-го типу II групи – на 36,89% ($p < 0,05$); показник КСО – на 57,43, 26,83, 50,63% відповідно ($p < 0,05$). Показник КДР в обстежених III групи переважав такий у здорових – на 22,38% ($p < 0,05$), в осіб I групи на 10,78% ($p < 0,05$), II групи – на 8,36% ($p < 0,05$); показник КСО – на 57,43; 26,83; 13,21% відповідно ($p < 0,05$).

Встановлено, що більш виражене збільшення розмірів та об'ємів ЛШ (КДО, КСО, КСР, КДР, ЛП) у хворих III групи супроводжувалося зниженням скоротливої здатності міокарда – ФВ ($p < 0,05$). Зокрема, у хворих III групи показник ФВ був меншим, порівняно зі здоровими на 20,78% ($p < 0,05$), порівняно з хворими II групи – на 12,38% ($p < 0,05$), чого не спостерігали у хворих I групи.

Показник іММЛШ був найбільшим в осіб III групи і перевищував такий у здорових на 64,04% ($p < 0,05$), в осіб I групи на 11,17% ($p < 0,05$), II групи – на 38,49% ($p < 0,05$). У хворих на АГ I і III груп виявлено прямі кореляції між величиною САТ та іММЛШ ($r = +0,56$; $r = +0,61$ відповідно $p < 0,05$).

За результатами лабораторного обстеження гіперглікемія була більш вираженою за наявності поєднаної патології. Зокрема, показник глікемії натще у хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу III групи складав $(9,25 \pm 0,53)$ ммоль/л і був вищим, порівняно з показником обстежених II групи на 11,58% ($p < 0,05$) та перевищував показник у здорових у 2,17 рази і у хворих II групи – у 1,97 рази ($p < 0,05$). Показник HbA1c у хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу III групи складав $(8,90 \pm 0,45)$ % і був вищим, порівняно з показником

обстежених II групи на 14,99% ($p < 0,05$) та перевищував показник у здорових в 1,93 раза і у хворих II групи – в 1,86 раза ($p < 0,05$).

Виявлено пряму кореляційну залежність між показниками HbA1c та САТ – ($r = +0,53$; $p < 0,05$), між показником HbA1c та ІМТ ($r = +0,59$, $p < 0,05$), що підтверджує взаємообтяжуючий вплив ЦД 2-го типу, АГ та ожиріння.

За результатами УЗД нирок встановлено, що в пацієнтів з АГ у поєднанні з ЦД 2 типу III групи відзначалася тенденція до зменшення розмірів нирок, проте достовірної відмінності, порівняно з показниками в осіб I і II груп, не виявлено. Співвідношення кіркового і мозкового шарів складало в пацієнтів I групи 1:2:1; II групи – 1:2:1; у III – 1:3:1. Аналіз результатів проведеного дослідження дозволив виявити, що зміни з боку нирок спостерігалися у хворих усіх обстежуваних груп за результатами лабораторних обстежень і були більш вираженими у хворих III групи за поєднання ЦД 2-го типу з есенціальною АГ, тоді як клінічних проявів не було виявлено. Середній рівень екскреції альбуміну (альбумінурія) у хворих III групи був вищим за такий у здорових у 5,3 раза ($p < 0,05$), у хворих I групи – у 2,91 ($p < 0,05$), у хворих II групи – у 1,86 ($p < 0,05$). Виявлено збільшення співвідношення альбумін/креатинін сечі у хворих III групи, порівняно зі здоровими, у 5,77 раза ($p < 0,05$), порівняно з хворими I групи – у 2,56 ($p < 0,05$), порівняно з хворими II групи – в 1,45 раза ($p < 0,05$). ШКФ була найнижчою у хворих III групи і складала ($69,5 \pm 3,6$) мл/хв./ $1,73\text{м}^2$, що було меншим за показник у здорових на 36,06% ($p < 0,05$), у хворих I групи – на 26,14% ($p < 0,05$), у хворих II групи – на 11,35% ($p < 0,05$).

За результатами статистичного опрацювання у хворих на есенціальну АГ за поєднання з ЦД 2-го типу виявлено кореляції між показниками САТ і рівнем альбумінурії – ($r = +0,37$; $p < 0,05$), показниками САТ і ШКФ – ($r = -0,48$; $p < 0,05$). Також виявлено вплив гіперглікемії на зниження ШКФ, встановлена достовірна кореляція між цими показниками ($r = -0,73$; $p < 0,05$). Виявлено кореляції між рівнем HbA1c та альбумінурії – ($r = +0,67$; $p < 0,05$), між рівнем HbA1c та ШКФ – ($r = -0,62$; $p < 0,05$), що вказує на взаємозв'язок порушень функціонального стану нирок і вуглеводного обміну за поєднання ЦД 2-го типу з есенціальною АГ. Отримані результати доповнюють відомості щодо негативного впливу АГ і ЦД 2-го типу на стан нирок (Williams A. et al., 2012; Xie X. et al., 2016; Paul Whelton, et al., 2017; Batuman V. et al, 2018; Yannoutsos A. et al. 2018).

Відомо, що NGAL може бути використаний як біомаркер для ранньої діагностики ХХН (Tong J. et al., 2015; Tingting G. et al., 2018). У хворих III групи нами виявлено збільшення вмісту ліпокаїну (NGAL) у сечі до ($30,22 \pm 1,60$) нг/мл, що перевищувало такий показник у здорових – ($7,32 \pm 0,36$) нг/мл – у 4,13 раза, у хворих на АГ I групи – ($11,28 \pm 0,53$) нг/мл – у 2,68 рази; у хворих на ЦД 2-го типу II групи – ($22,36 \pm 1,05$) нг/мл – в 1,35 раза ($p < 0,05$). Такі результати свідчили про більш виражене ураження нирок за наявності АГ та ЦД 2-го типу.

Виявлено позитивну кореляцію між вмістом ліпокаїну (NGAL) у сечі і показником альбумінурії ($r = +0,62$; $p < 0,05$), та негативну – між вмістом ліпокаїну (NGAL) у сечі і ШКФ ($r = -0,55$; $p < 0,05$), що, на нашу думку, вказує на

несприятливий вплив NGAL на розвиток і перебіг нефропатії змішаного генезу у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу. Окрім цього вперше виявлено взаємозв'язок між збільшенням вмісту ліпокаїну (NGAL) у сечі і збільшенням іММЛШ ($r=+0,39$; $p<0,05$), що, на нашу думку, свідчить про діагностичне значення цього показника щодо прогнозування ураження міокарда і розвиток в подальшому ХСН за такої поєднаної патології.

За результатами обстеження встановлено атерогенну спрямованість порушень ліпідного спектру крові в обстежених хворих на АГ і ЦД 2-го типу зі збільшенням вмісту ЗХ, ЛПНЩ, тригліцеридів і зменшенням вмісту антиатерогенних ЛПВЩ, що було найвираженішим у пацієнтів III групи ($p<0,05$). За показниками ліпідограми у хворих із поєднаною патологією високий ризик серцево-судинних захворювань за критеріями European Diabetes Policy Group встановлений у 75,71% випадків, помірний – 24,29% випадків; тоді як у хворих на АГ – у 32,0% і 68,0%, у хворих на ЦД 2 типу – у 48,0% і 52,0% відповідно. Виявлені кореляції між вмістом ЛПНЩ та показником САТ – ($r=+0,47$; $p<0,05$), альбумінурії – ($r=+0,40$; $p<0,05$), ШКФ – ($r= - 0,39$; $p<0,05$), що вказує на вплив порушень ліпідного обміну не тільки на перебіг ЦД 2-го типу і АГ, але й порушення функціонального стану нирок за наявності поєднаної патології.

Асимптомна гіперурикемія зі збільшенням рівня сечової кислоти в крові понад 410 мкмоль/л відзначалася в 36,0% хворих I групи, у 24,0% – II групи і найчастіше – у 55,7 % випадків серед хворих III групи. Виявлені достовірні кореляції між показниками сечової кислоти в крові хворих III групи та альбумінурії ($r=+0,42$; $p<0,05$), зниженням ШКФ ($r=-0,51$; $p<0,05$) та збільшенням вмісту в сечі NGAL ($r=+0,56$; $p<0,05$), указують, на нашу думку, на несприятливий вплив асимптомної гіперурикемії на функціональний стан нирок у хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу.

За результатами дослідження вміст вч-СРБ у крові хворих III групи складав ($13,29\pm 0,72$) мг/л і перевищував такий у хворих I групи – у 2,53 раза ($p<0,05$), II групи – в 1,31 раза ($p<0,05$). На теперішній час збільшення рівня СРП розглядається як метаболічне запалення (Bray C., 2016; Yannoutsos A. Et al., 2018). Вміст ФНП- α у крові хворих III групи складав ($64,29\pm 3,70$) мг/л і перевищував такий у хворих I групи – у 2,26 раза ($p<0,05$), II групи – в 1,41 раза ($p<0,05$), що свідчить про посилення системного імунозапального процесу за наявності коморбідності захворювань. Виявлені кореляції між вмістом ФНП- α та показником альбумінурії і зниженням ШКФ, які були більшими за поєднаної патології – ($r=+0,71$; $-0,68$ відповідно, $p<0,05$).

Доведено, що активація фіброзних процесів сприяє прогресуванню ХХН (Ellina O., et al, 2012; Krader C.G., 2014; Zhang Z., 2016). Аналіз результатів дослідження дозволив нам виявити, що вміст у крові СТФР був найбільшим в обстежених пацієнтів III групи за наявності АГ і ЦД 2-го типу і складав ($307,43\pm 14,10$) пмоль/л і перевищував такий у здорових у 4,78 раза, у хворих I групи – у 2,49 ($p<0,05$) і у хворих II групи – в 1,33 раза ($p<0,05$). Виявлені нами кореляції між рівнем СТФР у крові та показником HbA1c ($r=+0,41$; $p<0,05$),

ЛПНЩ ($r=+0,37$; $p<0,05$), вч-СРБ і ФНП- α ($r=+0,58$; $r=+0,62$ відповідно; $p<0,05$), рівнем альбумінурії ($r=+0,52$; $p<0,05$), збільшенням вмісту ліпокаїну (NGAL) у сечі ($r=+0,63$; $p<0,05$) і зниженням ШКФ ($r=-0,53$; $p<0,05$), указують, на наш погляд, на несприятливий вплив активації фіброгенезу у взаємозв'язку з гіперглікемією, дисліпідемією, субклінічним запаленням на функціональний стан нирок у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Вміст у крові NT-proBNP був найбільшим в обстежених пацієнтів III групи за наявності АГ і ЦД 2-го типу і складав ($455,38\pm 14,05$) пмоль/л і перевищував такий у здорових у 2,29 раза, у хворих I групи – в 1,54 і у хворих II групи – в 1,34 раза ($p<0,05$). Кореляція між вмістом NT-proBNP і СТФР у крові складала ($r=+0,75$; $p<0,05$), вмістом ліпокаїну (NGAL) у сечі – ($r=+0,39$; $p<0,05$), що може вказувати на несприятливий вплив ДН на функціональний стан серця.

Проведення трьохмісячного курсу комплексної терапії з додаванням до базової терапії інгібітора SGLT2 дапагліфлозину і телмісартану у хворих III групи сприяло підвищенню ефективності проведеного лікування. Зокрема, поліпшення самопочуття відзначав 21 (84,0%) хворий, без змін – 4 (16,0%) хворих, погіршення не відзначалося, кетоацидозу не було виявлено. Нові скарги і клінічні прояви не були виявлені. ІМТ зменшився на 8,36% ($p<0,05$), чого не відзначалося в пацієнтів інших груп. Встановлено посилення антигіпертензивного ефекту зі зменшенням показників САТ на 23,29% ($p<0,05$), ДАТ – на 18,50% ($p<0,05$), що перевищувало ефект терапії в групах IIIA і IIIB.

Поєднане застосування дапагліфлозину і телмісартану на тлі базової терапії у хворих III групи сприяло зменшенню глікемії натще на 30,44% ($p<0,05$), причому показник глікемії був меншим за такий у IIIA групі на 19,06%, у IIIB групі – на 8,68% ($p<0,05$), і зменшенню HbA1c на 22,58% ($p<0,05$), який був меншим за такий у IIIA групі на 15,38%, у групі IIIB – на 7,23% ($p<0,05$), що вказує на потенціювання гіпоглікемічного ефекту цими препаратами.

У пацієнтів III групи додаткове застосування інгібітора SGLT2 дапагліфлозину в поєднанні з телмісартаном впродовж трьох місяців сприяло зменшенню креатиніну крові – на 16,80 % ($p<0,05$), альбумінурії на 26,90 % ($p<0,05$), співвідношення альбумін/креатинін сечі – на 34,96 % ($p<0,05$), вмісту ліпокаїну (NGAL) у сечі – на 43,50%, що супроводжувалося збільшенням показника ШКФ на 11,38% ($p<0,05$). Поліпшення функціонального стану нирок може бути зумовлено як фармакологічним ефектом препаратів інгібітора SGLT2 (Vasilakou D. et al., 2013; Vallon V. et al., 2014; Sosale B. et al., 2016), так і помірним ренопротекторним ефектом блокатора рецепторів до ангіотензину II телмісартану (Yoshitaka M. et al., 2016; Pu Z., 2016) в складі комплексної терапії.

Після трьохмісячного курсу комплексної терапії у хворих III групи відзначалося посилення ліпідознижувального ефекту зі зменшенням вмісту ЗХ, ЛПНЩ, ТГ, що перевищувало ефект у попередніх групах. Вміст сечової кислоти в крові хворих III групи зменшився на 22,34% ($p<0,05$), IIIB – на 20,30% ($p<0,05$), чого не відзначалося в пацієнтів IIIA групи.

У хворих III групи після трьохмісячного курсу поєданого застосування дапагліфлозину і телмісартану в комплексній терапії відзначалося зменшення

показників вмісту вч-СРП у крові в 2,19 раза ($p < 0,05$) та вмісту ФНП- α – в 1,70 раза ($p < 0,05$), що переважало протизапальний ефект у ША і ШВ групах ($p < 0,05$).

Після трьохмісячного курсу комплексної терапії вміст СТФР у крові хворих ІІС групи зменшився на 17,86% ($p < 0,05$) і був нижчим за відповідний показник у пацієнтів ШВ групи – на 12,64% ($p < 0,05$), ША групи – на 17,52% ($p < 0,05$). Вміст NT-proBNP у крові хворих ІІС групи зменшився на 14,92% ($p < 0,05$), порівняно з початковим станом, чого не відзначалося у хворих інших груп.

Отже поєднане застосування інгібітора SGLT2 дапагліфлозину і блокатора рецепторів до ангіотензину II у хворих на АГ та ЦД 2-го сприяє пригніченню фіброзних процесів зі зменшенням вмісту в крові СТФР, що супроводжується зменшенням вмісту в крові NT-proBNP. Виявлено, що під впливом запропонованої терапії зменшилися кореляції між показником СТФР і NT-proBNP у крові хворих ІІС групи, між показником СТФР і ШКФ, що може вказувати на зменшення прогресування ХСН та ХХН у взаємозв'язку з пригніченням процесів фіброгенезу у хворих на АГ та ЦД 2-го типу під впливом запропонованої комплексної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на основі вивчення клініко-патогенетичних особливостей ураження нирок і обґрунтування диференційованих підходів до лікування.

1. Клінічні прояви АГ, показники САТ і ДАТ, частота ХСН, аритмії були більш вираженими за поєднання АГ та ЦД 2-го типу, порівняно з самостійним перебігом цих захворювань, що супроводжувалося зміною як об'ємних, так і метричних характеристик міокарда зі збільшенням частки змішаної дисфункції ЛШ і числа пацієнтів з ХСН ФК ІІІ за NYHA. Показники глікемії натще і HbA1c у цих пацієнтів були вищими на 11,58% і 14,99% відповідно, порівняно з хворими на ЦД 2-го типу без АГ. Виявлено прямі кореляції між показниками HbA1c та САТ – ($r = +0,53$), HbA1c та ІМТ ($r = +0,59$), що підтверджує взаємообтяжуючий вплив ЦД 2-го типу, АГ та ожиріння.

2. У хворих на АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу розвивається нефропатія змішаного генезу, яка характеризується порушенням функціонального стану нирок з альбумінурією – середній рівень екскреції альбуміну був вищим за такий у здорових у 5,3 раза, у хворих з АГ – у 2,91, у хворих з ЦД 2 типу – у 1,86 раза, зростанням співвідношення альбумін/креатинін сечі у 5,77; 2,56; 1,45 раза відповідно, зменшенням ШКФ на 36,06%, 26,14%, 11,35% відповідно, збільшенням вмісту ліпокаїну (NGAL) у сечі у 4,13 раза, 2,66 і 1,35 раза відповідно. Виявлено несприятливий вплив вищих рівнів АТ за САТ, глікемії за HbA1c та ступеня альбумінурії на зниження ШКФ ($r = -0,62$; $r = -0,48$; $r = -0,73$).

Установлена позитивна кореляція між вмістом NGAL у сечі і показником альбумінурії та негативна – зі ШКФ ($r=+0,62$; $r=-0,55$).

3. Для хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу характерною є атерогенна спрямованість порушень ліпідного спектру крові зі збільшенням вмісту загального холестерину, ЛПВЩ, тригліцеридів. За показниками ліпідограми у хворих із поєднаною патологією високий ризик серцево-судинних захворювань за критеріями European Diabetes Policy Group встановлений у 75,71% випадків, помірний – 24,29% випадків; тоді як у хворих на АГ – у 32,0% і 68,0%, у хворих на ЦД 2 типу – у 48,0% і 52,0% відповідно. Виявлено вплив дисліпідемії на порушення функціонального стану нирок за поєднаної патології за кореляціями між вмістом ЛПНЩ та альбумінурії – ($r=+0,40$), зниженням ШКФ – ($r=-0,39$). Це супроводжувалося розвитком субклінічного запалення зі збільшенням вмісту в крові вч-СРП і ФНП- α у 2,53 і 2,26 рази відповідно, що перевищувало такі зміни у хворих груп порівняння ($p<0,05$); кореляція між вч-СРБ і ФНП- α була високою ($r=+0,84$).

4. Асимптомна гіперурикемія відзначається в 55,7 % випадків серед хворих із поєднаною патологією, порівняно з 36,0% у хворих на АГ і 24,0% – у хворих на ЦД 2-го типу; рівень сечової кислоти в осіб основної групи перевищував такий у хворих груп порівняння на 10,20% і 15,14% відповідно. Виявлено несприятливий вплив асимптомної гіперурикемії на функціональний стан нирок у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу за кореляціями між показниками сечової кислоти в крові та альбумінурії ($r=+0,42$), зниженням ШКФ ($r=-0,51$) та збільшенням вмісту в сечі ліпокаїну (NGAL) ($r=+0,56$).

5. Перебіг АГ у поєднанні з ЦД 2-го типу характеризується активацією фіброзних процесів за збільшенням вмісту в крові сполучнотканинного фактора росту (СТФР), який перевищував такий у здорових у 4,78 рази, показник у хворих на АГ – у 2,49 і у хворих на ЦД 2-го типу – в 1,33 рази. Виявлені кореляції між рівнем СТФР у крові та рівнем гіперглікемії за показником HbA1c ($r=+0,41$), вираженістю дисліпідемії за ЛПНЩ ($r=+0,37$), активністю імунізапального системного запалення за показниками вч-СРП і ФНП- α ($r=+0,58$; $r=+0,62$ відповідно) та порушенням функції нирок за кореляціями між рівнем СТФР у крові та альбумінурією ($r=+0,52$), вмістом NGAL у сечі ($r=+0,63$) і зниженням ШКФ ($r=-0,53$). Показник вмісту NT-proBNP у крові хворих за поєднаної патології перевищував такий у здорових у 2,29 рази, у хворих груп порівняння – в 1,54 і 1,34 рази відповідно. Кореляція між вмістом СТФР і NT-proBNP у крові складала ($r=+0,75$).

6. Застосування дапагліфлозину з телмісартаном у комплексній терапії хворих на АГ на тлі ЦД 2-го типу впродовж трьох місяців сприяє підвищенню ефективності терапії за антигіпертензивним, гіпоглікемічним ефектом, зменшенню рівня загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів та субклінічного запалення за зниженням рівня в крові вч-СРП та ФНП- α . Це супроводжується поліпшенням функції нирок за зменшенням альбумінурії, вмісту NGAL у сечі і збільшенням ШКФ; пригніченням фіброзних процесів за зменшенням вмісту СТФР і розвитку ХСН за зменшенням вмісту NT-proBNP у

крові. Після курсу терапії зменшилися кореляції між показником вмісту СТФР і NT-proBNP в крові, між СТФР і ШКФ, що свідчить про зменшення прогресування ХСН та ХХН у взаємозв'язку з пригніченням процесів фіброгенезу у хворих на АГ та ЦД 2-го типу.

7. Розроблено й апробовано диференційовані підходи додаткового застосування дапагліфлозину і телмісартану в комплексній терапії хворих на АГ на тлі ЦД 2-го типу, які полягають у включенні дапагліфлозину при $HbA1c \geq 8\%$ та альбумінурії II і III категорії при ШКФ не < 60 мл/хв./ $1,73m^2$ за відсутності ацидозу; застосуванні поряд із дапагліфлозином телмісартану для антигіпертензивної терапії – при САТ ≥ 140 мм.рт.ст., що сприяє зменшенню факторів розвитку і прогресування ХХН за поєднаної патології.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Із метою прогнозування перебігу АГ на тлі ЦД 2-го типу в алгоритм обстеження пацієнтів поряд з оцінкою показників артеріального тиску, ЕКГ і ЕхоКГ, вуглеводного, ліпідного спектру крові рекомендується включити визначення вмісту в крові сечової кислоти, вч-СРП (за сумнівного ризику – вч-СРП та ФНП- α) – для оцінки активності субклінічного запалення, СТФР – для оцінки активації фіброзувальних процесів, NT-proBNP – для оцінки розвитку ХСН на ранніх стадіях; із метою раннього виявлення порушення функціонального стану нирок поряд з визначенням альбумінурії, співвідношення альбумін/креатинін сечі, ШКФ проводити оцінку показника ліпокаїну (NGAL) у сечі.

2. Із метою підвищення ефективності лікування хворих на АГ на тлі ЦД 2-го типу рекомендується на тлі базової терапії включати препарат інгібіторів системи натрій-глюкозного котранспортера 2 – дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу при $HbA1c \geq 8\%$ та альбумінурії II і III категорії за ШКФ не < 60 мл/хв./ $1,73m^2$ і відсутності ацидозу впродовж трьох і більше місяців.

3. У комплексну терапію хворих на АГ на тлі ЦД 2-го типу поряд з дапагліфлозином на тлі базової терапії для антигіпертензивної терапії рекомендується включати телмісартан у дозі 40 мг/добу при САТ ≥ 140 мм.рт.ст., що сприяє зменшенню факторів розвитку і прогресування ХХН за поєднаної патології.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вірстюк НГ, Іквука АО (2017) Діагностично-прогностичні маркери перебігу цукрового діабету 2-го типу за поєднання з есенціальною артеріальною гіпертензією з урахуванням функції нирок. Прикарпатський вісник НТШ. Пульс 8 (44): 53-62. *Здобувач особисто провів обстеження хворих, статистично опрацював отримані результати. Разом з професором Вірстюк Н.Г. проведено аналіз отриманих результатів, підготовлено текст статті до друку.*

2. Virstyuk NH, Ikwuka AO, Losyuk LV, Kobrynska OYa, Markiv HD (2017) Dapagliflozin utility in patients with diabetes mellitus type 2 and essential

hypertensive disease. *Актуальні проблеми сучасної медицини* 4 (60) 1: 76-79. *Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст статті. Співавтори Losyuk L.V., Kobrynska O.Ya. надавали консультативну допомогу щодо включення пацієнтів у дослідження. Співавтор Markiv H.D. проводила лабораторне обстеження. Професор Virstyuk N.H. надавала консультативну допомогу при оформленні статті до друку.*

3. Ikwuka AO (2017) Influence of dyslipidemia in patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. *The Pharma Innovation Journal, India* 6(3): 101-103. Doi: <http://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2017&vol=6&issue=3&part=B>

4. Вірстюк НГ, Іквука АО, Дідушко ОМ (2018) Вплив дапагліфлозину на рівень сечової кислоти за наявності асимптомної гіперурикемії у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі артеріальної гіпертензії. *Art of Medicine* 1(5): 21-26. *Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст статті. Співавтори професор Вірстюк Н.Г. і професор Дідушко О.М. надавали консультативну допомогу при оформленні статті до друку.*

5. Вірстюк НГ, Іквука АО (2018) Особливості асимптомної гіперурикемії у хворих на цукровий діабет 2-го типу за поєднання з есенціальною артеріальною гіпертензією. *Клінічна та експериментальна патологія XVII, 1 (63): 22-26. DOI 10.24061/1727-4338.XVII.1.63. Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст статті. Професор Вірстюк Н.Г. надавала консультативну допомогу при оформленні статті до друку.*

6. Virstyuk NH, Ikwuka AO (2018) Dapagliflozin influence on the clinical course of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension in patients. *Recent Advances in Environmental Science from the Euro-Mediterranean and Surrounding Regions/Springer International Publishing AG: 2007-2008 Doi: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-70548-4_582.* *Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст статті. Професор Вірстюк Н.Г. надавала консультативну допомогу при оформленні статті до друку.*

7. Ikwuka AO (2015) Risk factors for the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. Матеріали 84-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Інновації в медицині” (Івано-Франківський національний медичний університет, 12-13 березня, 2015 р). Івано-Франківськ: 19. Режим доступу: http://www.ifnmu.edu.ua/images/snt/files/konferenciya/Tezu_2015.pdf.

8. Вірстюк НГ, Іквука АО, Гаман ІО, Адебомі MS (2016) Цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції “Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів” (Івано-Франківський національний медичний університет, 6-7 жовтня 2016 р). Івано-

Франківськ: 46-47. Здобувач провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст тез і стендової доповіді. Співавтор Adebomi M.S. брав участь в обстеженні пацієнтів. Співавтори Вірстюк Н.Г., Гаман І.О., надавали консультативну допомогу.

9. Ikwuka AO, Hama IO (2017) Features of kidney damage in patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Journal of 86th Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists with International Participation "Innovations in medicine" (Івано-Франківський національний медичний університет, 23-24 березня, 2017 р). Івано-Франківськ: 144. Режим доступу: [http://www.ifnmu.edu.ua/images/snt/86-konf-tezi%20\(1\).pdf](http://www.ifnmu.edu.ua/images/snt/86-konf-tezi%20(1).pdf). Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст тез, зробив усну доповідь. Співавтор Гаман І.О. надавала консультативну допомогу.

10. Ikwuka AO (2017) Effectiveness of dapagliflozin in patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Book of abstracts of the 7th International Students' Scientific Conference of Young Medical Researchers. (Wroclaw Medical University, Poland, April 6 - 8, 2017). Wroclaw: 102.

11. Ikwuka AO (2017) Dyslipidemia risk severity in patients with diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Journal of the 21st International Medical Congress of Students and Young Scientists (Ternopil State Medical University, Ukraine, April 24- 26, 2017). Ternopil: 59.

12. Іквука АО, Вірстюк НГ, Лучко ОР (2017) Особливості функціонального стану нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу з есенціальною артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Бабенківські читання" (Івано-Франківський національний медичний університет, 26-27 жовтня 2017 р). Івано-Франківськ: 48. Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст тез і стендової доповіді. Співавтори Вірстюк Н.Г., Лучко О.Р. надавали консультативну допомогу.

13. Ikwuka AO, Paliy Yu (2018) Structural changes of the left ventricular myocardium in patients with essential arterial hypertension and diabetes mellitus type 2. Abstracts of the 87th Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation "Innovations in medicine" (Івано-Франківський національний медичний університет, 22-23 березня, 2018 р). Івано-Франківськ: 25-26. Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував матеріали дослідження, статистично опрацював отримані результати, підготував текст тез, зробив усну доповідь. Співавтор Paliy Yu. проводила додаткові обстеження.

14. Ikwuka AO (2018) Clinical dynamics in patients with diabetes mellitus type 2 and concomitant essential hypertensive disease treated with dapagliflozin. Journal of the 22nd International Medical Congress of Students and Young Scientists (Ternopil State Medical University, Ukraine, April 23- 25, 2018). Ternopil: 32.

АНОТАЦІЯ

Іквука Алоісіус Обінна. Особливості ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2-го типу та оптимізація лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", Івано-Франківськ, 2018.

Дисертація присвячена питанням поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2-го типу з урахуванням ураження нирок. За результатами обстеження 120 пацієнтів встановлений взаємозв'язок рівня артеріального тиску, порушень ліпідного і вуглеводного обмінів, гіперурикемії, субклінічного запалення, активації фіброзувальних процесів з порушенням функціонального стану нирок зі збільшенням альбумінурії, співвідношення альбумін/креатинін сечі, вмісту ліпокаїну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, в сечі і зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Науково обгрунтовано включення препарату інгібіторів системи натрій-глюкозного котранспортера 2 дапагліфлозину і антигіпертензивного засобу телмісартану в комплексну терапію хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2-го типу із врахуванням функції нирок і наявності субклінічної гіперурикемії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, нефропатія, ефективність терапії.

АННОТАЦИЯ

Иквука Алойсиус Обинна. Особенности поражения почек у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа и оптимизация лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. ГВОУ "Ивано-Франковский национальный медицинский университет", Ивано-Франковск, 2018.

Диссертация посвящена вопросам сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа с учетом поражения почек. По результатам обследования 120 пациентов установлена взаимосвязь уровня артериального давления, нарушений липидного и углеводного обменов, гиперурикемии, субклинического воспаления, активации фиброзных процессов с нарушением функционального состояния почек с увеличением альбуминурии, соотношения альбумин / креатинин мочи, содержания липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в моче и снижением скорости клубочковой фильтрации.

Научно обосновано включение препарата ингибиторов системы натрий-глюкозного котранспортера 2 дапаглифлозина и антигипертензивного средства телмисартана в комплексную терапию больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с учетом функции почек и наличии субклинической гиперурикемии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, нефропатия, эффективность терапии.

ANNOTATION

Ikwuka Aloysius Obinna. Features of kidney damage in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus and optimization of treatment.
– Manuscript.

Dissertation for the medical scientific degree of Candidate of Medical Science (PhD Medicine) by specialty 14.01.02 – Internal Medicine. SHEE “Ivano-Frankivsk National Medical University”, Ivano-Frankivsk, 2018.

The dissertation was devoted to questions of the combined pathologies of essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (DM), taking into account the damage of the kidneys.

The results of the research were based on a clinical survey of 120 patients for 3 months, aged 45-69 years, 51 males and 69 females. At stage I, the patients examined were divided into 3 groups: Group I included 25 patients with treatment-compensated essential arterial hypertension (AH), 1-2 degree, stage II; Group II - 25 patients with sub-compensated type 2 DM; Group III - 70 patients with treatment-compensated EAH and concomitant sub-compensated type 2 DM. The control group consisted of 20 healthy volunteers of the corresponding age and sex. Groups were randomized based on age, sex, BMI, duration of EAH and type 2 DM.

According to the results of the research, it was found that the clinical manifestations of AH and chronic heart failure (CHF), blood pressure (BP) and electrocardiographic changes were more pronounced in the combined pathologies of AH and type 2 DM in Group III patients. This was accompanied by changes in metric characteristics of the myocardium, with an increase in the proportion of mixed left ventricular (LV) dysfunction and the number of patients with CHF NYHA FC III increased to 82.86% of cases. Among Group III patients, obesity was observed in 48.57% versus 28.0% in Group I patients and 32.0% in Group II patients. The clinical course of AH combined with type 2 DM was characterized by a higher level of fasting blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c), ($p < 0.05$).

Changes in the kidneys were observed in patients of all groups under investigation and were more pronounced in Group III patients: albuminuria of category A2 was found in 67.14% of Group III patients, category A3 - in 10.0%, which exceeded the rates in other groups. The highest levels of albumin excretion and urinary albumin/creatinine ratio were also seen in Group III patients ($p < 0.05$). The glomerular filtration rate (GFR) was lowest in Group III patients and was (69.5 ± 3.6) ml/min/1.73m² ($p < 0.05$). Correlation coefficients between the indices of systolic blood pressure (SBP) and the levels of albuminuria, GFR were ($r = +0.37$; $r = -0.48$ respectively, $p < 0.05$); between HbA1c and albuminuria, GFR - ($r = +0.67$; $r = -0.62$ respectively, $p < 0.05$). An increase in the level of neutrophil-gelatinase associated lipocalin (NGAL) in urine was found to be higher than that in healthy volunteers, Group I and II patients at 4.13, 2.68 and 1.35 times respectively ($p < 0.05$). The

correlation coefficient between the increased level of NGAL in urine and index myocardial mass of left ventricle (iMMLV) was found to be ($r=+0.39$; $p<0.05$).

The atherogenic orientation of the lipid spectrum of blood was most pronounced in Group III patients ($p<0.05$). Correlation coefficients between low density lipoprotein (LDL) and systolic blood pressure (SBP), albuminuria and GFR were ($r=+0.47$; $r=0.40$; $r=-0.39$ respectively, $p<0.05$). Asymptomatic hyperuricemia which is an increase in uric acid level in the blood by more than $410 \mu\text{mol/l}$ was observed in 36.0% and 24.0% of Group I and II patients respectively, and most often in 55.7% of Group III patients. Correlation coefficients between uric acid levels in blood and albuminuria, decrease in GFR, level of NGAL in urine were ($r=+0.42$; $r=-0.51$; $r=+0.56$ respectively, $p<0.05$).

A more pronounced increase in the level of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), the level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and connective tissue growth factor (CTGF) in Group III patients, exceeded the levels in Group I and II patients ($p<0.05$). This confirms the strengthening of the systemic immune-inflammatory process, activation of fibrogenesis and angiogenesis in the presence of combined pathologies. Correlation coefficients were found between the level of CTGF in the blood and HbA_{1c} ($r=+0.41$; $p<0.05$), CTGF and LDL ($r=+0.37$; $p<0.05$); between CTGF and hs-CRP, TNF- α ($r=+0.58$; $r=+0.62$ respectively, $p<0.05$); on the other hand, between CTGF and albuminuria ($r=+0.52$; $p<0.05$), between CTGF and the level of NGAL in urine ($r=+0.63$; $p<0.05$) and between CTGF and the decrease in GFR ($r=-0.53$; $p<0.05$), which indicates, in our opinion, the adverse effect of activation of fibrogenesis on the functional state of the kidneys in patients with AH and concomitant type 2 DM. Correlation coefficient between the level of NGAL in urine and NT-proBNP was ($r=+0.39$; $p<0.05$), between CTGF and NT-proBNP - ($r=+0.75$, $p<0.05$), which may indicate the adverse effect of nephropathy on the functional state of the heart in patients with AH and type 2 DM.

Consequently, the obtained results indicated that high levels of blood pressure, glucose and lipid metabolic disorders, asymptomatic hyperuricemia, activation of systemic immune inflammation and fibrogenesis contribute to kidney damage in the presence of a combination of AH and type 2 DM. The development of nephropathy is interlinked with deterioration in the functional state of the heart in such cohort patients.

It was established that the use of dapagliflozin and telmisartan in the complex treatment of patients with AH combined with type 2 DM contribute to a more pronounced decrease in clinical manifestations of the combined diseases, an increase in antihypertensive effect, a decrease in LV dysfunction as seen in EchoCG, NT-proBNP, hyperglycemia, dyslipidemia, asymptomatic hyperuricemia, systemic immune inflammation according to the indices of TNF- α and hs-CRP, decrease in activation of fibrogenesis and angiogenesis by the index of CTGF and improvement of functions of the kidneys with decrease in albuminuria, NGAL in urine and positive dynamics of GFR ($p<0.05$). The obtained results scientifically substantiate the feasibility of the use of Dapagliflozin and Telmisartan in the complex treatment of

patients with AH and concomitant type 2 DM, based on the functional state of the kidneys and the presence of asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, nephropathy, treatment effectiveness.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ - артеріальна гіпертензія
 АТ - артеріальний тиск
 АУ - альбумінурія
 вч-СРП – високочутливий С-реактивний протеїн
 ВТСЛШ - відносна товщина стінки лівого шлуночка
 ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночка
 ДАТ - діастолічний артеріальний тиск
 ДН - діабетична нефропатія
 ЕКГ - електрокардіографія
 ЕХО-КГ - ехокардіографія
 іАПФ - інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
 іММЛШ - індекс маси міокарда лівого шлуночка
 ІМТ - індекс маси тіла
 КДО - кінцево-діастолічний об'єм
 КДР - кінцевий діастолічний розмір
 КСО - кінцево-сistolічний об'єм
 КСР - кінцевий систолічний розмір
 ЛШ - лівий шлуночок
 ММЛШ - маса міокарда лівого шлуночка
 РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система
 САТ - систолічний артеріальний тиск
 СТФР - сполучнотканинний фактор росту
 ТЗСЛШ - товщина задньої стінки лівого шлуночка
 ТМШП - товщина міжшлуночкової перетинки
 ФНП- α - фактора некрозу пухлин-альфа
 ХХН - хронічна хвороба нирок
 ЦД - цукровий діабет
 ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації
 СКД-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 NGAL - ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів
 NT-proBNP - N-термінальний мозковий натрійуретичний пептид

Підписано до друку 03.12.2018 р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 41
Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет».
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.
ДК № 2361 від 05.12.2005 р.
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.