Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

 **ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

**КІТ ЗОРЯНА МИХАЙЛІВНА**

УДК: 616.12-.331.1-056.52-07:616.13/.16-018.74-008.6-07]-08

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ

 **14.01.11 – кардіологія**

 Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

 **Львів – 2009**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**СКЛЯРОВ Євген Якович,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України,

завідувач кафедри поліклінічної справи і сімейної медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**ЗАРЕМБА Євгенія Хомівна,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України,

професор кафедри сімейної медицини

доктор медичних наук, професор

**ОРИНЧАК Марія Андріївна**,

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету

Захист відбудеться “ 18 ” грудня 2009 року о 12 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6

Автореферат розісланий “ 17 ” листопада 2009 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**кандидат медичних наук, доцент Г.В. Світлик**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) та ускладнення, до яких вона призводить, належать до найважливіших медичних і соціальних проблем не тільки в Україні, але й в економічно розвинених країнах світу. Вона залишається основною причиною інвалідності та летальності. В Україні, згідно з епідеміологічними дослідженнями, на АГ страждає майже 13 млн. осіб, причому у 20-30 % випадків АГ протікає на тлі ожиріння (Заремба Є.Х., Кияк Ю.Г., 2004; Коваленко В.М., Лутай М.І., 2005; Мітченко О.І., 2005; Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., 2006; Лишневская В.Ю., 2007; Горбась І.М., 2008; Гандзюк В.А., 2008).

Серед патофізіологічних механізмів виникнення АГ одним з найважливіших чинників вважається порушення структури і функції ендотелію, який відіграє провідну роль у контролі за судинним тонусом через вивільнення вазоактивних речовин, зокрема, вазоконстрикторів та вазодилятаторів (Нетяженко В.З., Барна О.М, 2003; Корж А.Н., 2003; Визир В.А., 2004; Бабак О.Я., 2004; Волошин П.В., 2006; Абрагамович О.О., 2007; Жарінов О.Й., 2007). У фізіологічних умовах взаємодія ендогенних чинників вазоконстрикції (ендотелін, ангіотензин ІІ, адреналін) з вазодилятаторами (оксид азоту, простациклін, ендотеліальний фактор релаксації) забезпечує відповідний баланс вазомоторних реакцій, збереження нормального артеріального тиску (АТ) та адекватного кровообігу (Визир В.А., 2003; Поливода С.Е., 2004; Волосовець О.П., 2005; Серкова В., Горобец Н., 2005). Тривалий вплив таких факторів ризику як АГ та дисліпідемія пригнічує вазодилятуючу здатність ендотелію, збільшує проникність судинної стінки до ліпідів, сприяє розвитку атеросклерозу (Мазур Н.А., 2003; Радченко О.М., 2005; Заремба Є.Х., Заремба О.В., 2007).

Ендотеліальна дисфункція виникає також внаслідок інших причин, серед яких домінують вік, ожиріння, цукровий діабет, паління, гіпергомоцистеїнемія, оксидативний стрес тощо (Андрушко І.І., Сєркова В.К., 2003; 2005; Коркушко О.В., Лішневска В.Ю., 2004; 2007; СерковаВ., Домбровская Ю., 2005).

За даними літератури, ожиріння асоціюється з підвищенням частоти кардіоваскулярних захворювань, однак механізми, які зумовлюють розвиток АГ та ішемічної хвороби серця (ІХС) при збільшенні маси тіла, повністю не розкриті (Малая Л.Т., 2002; Волосовець О.П., 2005).

Останнім часом значно більше уваги приділяють значенню ожиріння та гіперлептинемії як незалежним факторам ризику розвитку ІХС та АГ. Збільшення концентрації лептину у пацієнтів з ожирінням, порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла, асоціюється зі схильністю до розвитку інфаркту міокарда та інсульту, незалежно від основних кардіоваскулярних факторів ризику. Встановлено, що лептин сприяє ураженню органів-мішеней у пацієнтів з АГ, посилює гіпертрофію лівого шлуночка, призводить до виникнення ретинопатії та нефропатії. Однак, безпосередній вплив ожиріння на ендотеліальну дисфункцію недостатньо вивчений, а патогенетичне лікування не розроблене (Латогуз И.К., Коваль Д.С., 2003; Глушко Л.В., 2004; Beltowski J., 2006; Bravo P.E., 2006; Dubinski A., 2006; Коваль С.М., 2007; Mukherjee R., 2007; Sierra-Johnson, 2007; Ковальова О.Н., 2008).

Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених дослідженню ендотеліальної дисфункції при АГ, недостатньо вивченими залишаються механізми, які відповідають за схильність до цього захворювання осіб із супутнім ожирінням (Fruhbeck G., 2004; Morse S.A., 2005; Kali A., 2006).

У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2008) пацієнтам з АГ рекомендується антигіпертензивне лікування, яке включає іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину, антагоністи кальцію і/або низькі дози тіазидових діуретиків (Sever P., 2003; Поливода С.Н., 2006; Лутай М.І., Лисенко А.Ф., 2007; Оринчак М.А., Нейко В.Є., 2007; Оринчак М.А., Кочержат О.І., 2007; Заремба Є.Х., Заремба-Федчишин О.В., 2008; Дзяк Г.В., 2008; Радченко О.М., 2008), проте вони не передбачають специфічних підходів до лікування АГ в осіб із супутнім ожирінням (Herman A.G., 2005; N.A. Khan, 2006; Wenzel U.O., 2006).

Звідси випливає необхідність вивчення патофізіологічних механізмів ендотеліальної дисфункції при ожирінні та пошук нових, більш ефективних методів лікування АГ в осіб з ожирінням.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є складовою частиною комплексної науково-дослідної роботи ряду кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: поліклінічної справи і сімейної медицини, терапії № 1 ФПДО, біохімії, ендоскопії та малоінвазивної хірургії «Епідеміологія, діагностика, фактори ризику та патогенетичне обґрунтування лікування функціональних та органічних захворювань органів травлення у людей та на експериментальних моделях» (номер державної реєстрації 0105U007854); кафедри внутрішньої медицини № 2 на тему «Прогностичне значення вихідних параметрів метаболізму ліпідів, гемостазу та білоксинтезуючої функції печінки при використанні стандартизованих методів лікування ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби та асоційованих з інфекційними чинниками хвороб внутрішніх органів» (номер державної реєстрації 1107U001050).

**Мета роботи.** Покращити ефективність лікування хворих на АГ з супутнім ожирінням на основі вивчення деяких показників ендотеліальної функції, ліпідного спектру крові та обґрунтувати доцільність застосування аторвастатину й урсодезоксихолевої кислоти.

**Завдання дослідження**

1. Вивчити особливості ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АГ та нормальною масою тіла за показниками L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та основних компонентів ліпідного спектру крові.
2. З’ясувати вплив ожиріння на стан ендотеліальної дисфункції за показниками L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та основних компонентів ліпідного спектру крові у хворих на АГ з ожирінням.
3. Встановити кореляційні зв’язки між індексом маси тіла і показниками L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та основними показниками ліпідного спектру крові у хворих на АГ з урахуванням гендерної ознаки.
4. Проаналізувати вплив аторвастатину на ліпідний спектр крові, L-аргінін, оксид азоту, ендотелін-1 і лептин у пацієнтів з АГ та ожирінням.
5. Вивчити вплив урсодезоксихолевої кислоти на показники ліпідного спектру крові, L-аргінін, оксид азоту, ендотелін-1 і лептин у пацієнтів з АГ та ожирінням.

**Об’єкт дослідження:** пацієнти з артеріальною гіпертензією та ожирінням.

**Предмет дослідження:** показники дисфункції судинного ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію та при її поєднанні з ожирінням.

**Методи дослідження.** Клінічні (скарги, анамнез захворювання, анамнез життя, спадковий анамнез, огляд, пальпація, перкусія, аускультація), антропометричні (зріст, маса тіла, обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС)), біохімічні (ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ), оксид азоту (NO), L-аргінін (L-арг) плазми крові), імуноферментні (лептин, ендотелін-1 (ЕТ-1)), функціональні (електрокардіографія, ехокардіографія). Статистичну обробку отриманих цифрових результатів проведено за допомогою програмного пакету STATISTICA for Windows 5.0.

**Наукова новизна роботи.** Вперше встановлено особливості впливу ожиріння на розвиток дисфункції судинного ендотелію у хворих на АГ І та ІІ стадії у залежності від статі пацієнтів, запропоновано нові підходи до патогенетичного лікування. На основі дослідження показників L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та основних показників ліпідного спектру крові розкриті деякі закономірності патофізіологічних механізмів дисфункції судинного ендотелію при АГ І і ІІ стадії та при наявності супутнього ожиріння.

Виявлені характерні зміни в ланцюжку вазодилятації L-аргінін–NO, властиві хворим на АГ з ожирінням у порівнянні з АГ без ожиріння, залежно від індексу маси тіла (ІМТ), які свідчать про різні механізми компенсації з характерними рівнями L-аргініну та NO. Розкрито особливості ураження судинного ендотелію при АГ з ожирінням, які полягають в ослабленні компенсаторних можливостей судинного ендотелію щодо продукції оксиду азоту при значному зростанні вмісту L-аргініну та лептину в плазмі крові у порівнянні з АГ без ожиріння, які свідчать про різні механізми розвитку дисфункції в залежності від ІМТ.

Встановлено більшу залежність рівня лептину від індексу маси тіла, ніж від атерогенних компонентів плазми крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ), що необхідно враховувати при лікуванні хворих на АГ.

З’ясовано, що у чоловіків характерною є позитивна кореляція між систолічним артеріальним тиском (САТ) і рівнем L-аргініну (субстрат синтезу оксиду азоту). У жінок характерною є негативна кореляція між ІМТ та NO, ОТ та NO, лептином та NO, що свідчить про різні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції залежно від статі.

Включення аторвастатину у комплексну терапію АГ в осіб з ожирінням призводить до істотних змін ліпідного спектру крові без суттєвого впливу на рівень лептину, що вимагає додаткового застосування гіполептинемічних засобів.

Доведено, що призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у комплексній терапії хворих на АГ з ожирінням призводить до істотного зниження концентрації лептину, що дозволяє рекомендувати включення УДХК до стандартів лікування АГ з ожирінням для зменшення впливу гіперлептинемії як незалежного фактору ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель № 32294 «Спосіб лікування артеріальної гіпертензії із супутнім ожирінням».

**Практичне значення одержаних результатів**. Крім основних гіпотензивних препаратів, до комплексу лікування пацієнтів з АГ із ожирінням доцільно включати ліпідознижуючі препарати (статини) та урсодезоксихолеву кислоту як гіполептинемічний засіб для зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Наявність АГ у поєднанні з ожирінням призводить до суттєвого посилення дисбалансу між недостатнім рівнем вазодилятаторів і надмірною продукцією вазоконстрикторів при посиленні атерогенних змін у ліпідному спектрі крові, що вимагає зниження маси тіла пацієнтів, і призначення комплексної медикаментозної терапії, яка повинна включати васкулопротектори, ліпідознижуючі препарати (аторвастатин) та гіполептинемічні засоби (УДХК).

Під впливом комбінованої терапії із застосуванням статинів і УДХК в поєднанні з антигіпертензивними засобами у пацієнтів з АГ та ожирінням швидше відбувається нормалізація клініко-біохімічних показників, легше досягається цільовий рівень АТ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Отримані результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику терапевтичних, кардіологічних відділень, відділення функціональної діагностики 2-ої та 5-ої міських комунальних поліклінік м. Львова, 5-ої клінічної лікарні м. Львова, санаторно-курортного комплексу «Моршинкурорт», Чернівецького обласного госпіталю для інвалідів Вітчизняної війни, відділкової клінічної лікарні станції Ужгород.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри поліклінічної справи і сімейної медицини, пропедевтики внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри загальної практики та медичної реабілітації Одеського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз літератури за темою дисертаційної роботи. Самостійно здійснено відбір тематичних хворих, розподіл їх за групами, проаналізовано ефективність лікування. Здобувач узагальнила результати наукових досліджень: провела оцінку клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, аналіз і статистичну обробку отриманих результатів. Автором написано всі розділи дисертації, оформлено дисертаційну роботу у вигляді рукопису, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації. Автор впровадила отримані результати в практику. Результати дисертації доповідались автором на науково-практичних конференціях та відображені у 12 друкованих публікаціях. У роботах, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить основна ідея дослідження та фактичний матеріал, ідеї співавторів не використовувалися.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи викладені на міжнародних конференціях: «III Internationalconference.Neuro-humoral and cellular regulatory mechanisms of digestion processes» (Lviv, 2007), «Львівсько-Люблінська паралель» (Львів, 2008), «5th International Symposium On Cell. Tissue Injury and Cytoprotection. Organoprotection», Yalta (Ukraine) – 2008; на засіданні обласного науково-практичного товариства терапевтів (Львів, 2007); на обласних клінічних конференціях «Медична валеологія і превентивна медицина у практиці сімейного лікаря» (Львів, 2007); «20 років сімейній медицині. Проблеми і перспективи розвитку», (Львів, 2008); на Першій Львівській медичній міжфаховій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини: міжфахова інтеграція» (Львів, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12наукових праць, з них 6 статей – у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 – одноосібних, 3 тез – у матеріалах конгресів, симпозіумів і конференцій. Отримано патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 176 сторінках машинописного тексту, з яких 121 сторінку займає основний зміст, і складається із вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків та бібліографічного вказівника, який складається з 300 джерел (з них 125 – кирилицею і 175 – латиницею).

Дисертаційна робота ілюстрована 24 таблицями і 27 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** В дослідження включено 123 особи.Для виконання поставлених завдань було залучено 103 (83,7 %) особи з артеріальною гіпертензією І–ІІ стадії, 1–2 ступеня, з яких: 40 (32,5 %) пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною масою тіла; 63 (51,2 %) – з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Контрольна група налічувала 20 практично здорових осіб (16,2 %), які не перебували на диспансерному спостереженні з приводу будь-якого захворювання.

Серед 103 обстежених з АГ було 66 (64,1 %) жінок і 37 (35,9 %) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 64 роки. Тривалість АГ становила від 2 до 21 року (в середньому 10,8 років). Серед пацієнтів, хворих на АГ, працездатного віку було 13 (12,6 %) чоловіків і 17 (16,5 %) жінок (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Клінічна характеристика хворих на АГ з нормальною масою тіла та ожирінням у порівнянні з практично здоровими особами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник  | Практично здоровіособи | Хворі на артеріальну гіпертензіюз нормальною масою тіла  | Хворі на артеріальну гіпертензіюз ожирінням  |
| Кількість обстежених | 20 | 40 | 63 |
| Вік (М ± m), роки | 31,1 ± 0,65 | 64,4 ± 1,8 | 63,6 ± 1,2 |
| Чоловіки | 12 | 20 | 17 |
| Жінки  | 8 | 20 | 46 |
| Маса тіла (М ± m), кг | 69,8 ± 1,31 | 67,0 ± 0,6 | 90,4 ± 1,4\* |
| Зріст (М ± m), м | 1,76 ± 0,01 | 1,66 ± 0,01 | 1,66 ± 0,01 |
| Індекс маси тіла (М ± m), кг/м | 22,5 ± 0,26 | 24,2 ± 0,2 | 32,7 ± 0,6*\** |
| Обвід талії (М ± m), см | 76,4 ± 1,27 | 86,5 ± 1,4 | 98,7 ± 0,9*\** |
| Обвід стегон (М ± m), см | 91,4 ± 1,00 | 98,2 ± 0,5 | 106,6 ± 1,2*\** |
| Офісний САТ (М ± m), мм рт.ст. | 120 ± 1,58 | 166,0 ± 1,1 | 164,5 ± 1,5 |
| Офісний ДАТ (М ± m), мм рт.ст. | 75 ± 1,3 | 95,0 ± 0,85 | 94,8 ± 0,9 |

 Примітка. \* – різниця значуща (р<0,05) порівняно з групою хворих на АГ з нормальною масою тіла (критерій Манн-Уітні)

Діагностика АГ проводилася відповідно до рекомендацій ВООЗ, Українського наукового товариства кардіологів (2008). Першу стадію АГ виявлено у 22 (14,6 %) пацієнтів, другу стадію АГ – у 81 (78,6 %).

Обстежених хворих на АГ розподілено на дві групи.

Перша група – 40 (32,5 %) пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною масою тіла.

Друга група – 63 (51,2 %) пацієнти з артеріальною гіпертензією із ожирінням. Наявність обводу талії >94 см у чоловіків та >80 см у жінок, розцінювали як абдомінальне ожиріння.

23 (18,7 %) пацієнти цієї ж групи упродовж чотирьох тижнів приймали аторвастатин у дозі 10 мг на добу на тлі прийому лізиноприлу-ратіофарм.

Інші 20 осіб (16,2 %) другої групи приймали УДХК протягом чотирьох тижнів з розрахунку 10 мг на кілограм маси тіла на тлі прийому лізиноприлу-ратіофарм.

Вивчали вплив аторвастатину – Сторвас («Ранбаксі», реєстраційне посвідчення № UA/0778/01/01) у дозі 10 мг на добу та урсодезоксихолевої кислоти – Урсохол (фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, реєстраційне посвідчення № Р.10.03/07467) у дозі 10 мг/кг на добу протягом чотирьох тижнів на тлі прийому лізиноприлу-ратіофарм (виробник: Меркле ГмбХ, Німеччина, заявник «Ратіофарм ГмбХ», реєстраційне посвідчення № UA/1572/01/01) у дозі 10-20 мг на добу залежно від ступеня АГ.

Ліпідний спектр крові, оксид азоту, L-аргінін, ендотелін-1 та лептин визначали до і після курсового прийому вище згаданих препаратів.

Ліпіди крові визначали на біохімічному аналізаторі «Stat Fax 1904» наборами реагентів згідно зі стандартизованими методиками «Human Gmbh» (Germany). Визначення загального холестерину проводилося колориметричним ферментативним методом при довжині хвилі 500 нм (G.R. Cooper, 1992). Визначення концентрації ХС ЛПВЩ проводилося ферментативним методом преципітації хіломікронів ліпопротеїдів дуже низької та низької щільності шляхом додавання до крові фосфорно-вольфрамової кислоти та іонів магнію з наступним центрифугуванням та визначенням у супернатанті ХС ЛПВЩ (Assmann G, 1992). Тригліцериди вимірювали ензиматичним колориметричним методом набором реагентів «Human Gmbh», (Germany) після ферментативного гідролізу ліпазами за кількістю хіноніміну, який утворюється під впливом пероксидази з 4-аміноантипірином, 4-хлорфенолом та перекисом водню (G.R. Cooper, 1992). ХС ЛПНЩ визначали за формулою Фрідевальда (G. Fruhbeck, 2004): ХС ЛПНЩ=ХС–[(ХС ЛПВЩ+ТГ/2,2)] мМоль/л. Оксид азоту досліджували методом специфічної кольорової реакції нітрит аніону з реактивом Грісса (P. Sever, 2003). Визначення вмісту вільного L-аргініну в сироватці крові проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі λ – 500 нм з використанням 5% трихлороцтової кислоти (Алейнікова Т.Л., Рубцова Г.В., 1988, в модифікації Склярова О.Я., та ін. 2007). Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELisa kit» (Biomedica, Austria) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303+» (США). Кількісний вміст лептину досліджували імуноферментним методом з використанням набору реактивів «DRG» (Germany) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303» (США). DRG Leptin (Sandvwich) ELisa являє собою набір для імуносорбентного аналізу за принципом «сандвіч-комплексу» (Remuzzi G., 1993).

Обробку цифрових даних, отриманих у ході дослідження, виконували за допомогою програмного пакету STATISTICA for Windows 5.0 (StatSoft, USA). Параметричні характеристики подавали як середнє арифметичне (М) і його похибку (m). Оскільки у багатьох випадках розподіл у вибірках значуще відрізнявся від нормального (перевірка за допомогою критерію Шапіро-Вілкса), то порівняння груп виконували за допомогою критерію Манн-Уітні, а оцінку динаміки в середині груп – за допомогою критерію Вілкоксона. Розбіжності вважали достовірними при р<0,05. Для з'ясування взаємозв’язків між параметричними характеристиками оцінювали їх кореляцію за Пірсоном. Для оцінки таблиць частот типу 2×2 застосовано точний критерій Фішера.

Прилади, що використовувалися для наукових досліджень, пройшли метрологічний контроль.

 **Результати власних досліджень та їх обговорення.** У зв’язку з актуальністю і медико-соціальним значенням артеріальної гіпертензії та ожиріння, а також з метою підвищення ефективності їх діагностики та лікування проведено порівняльні клініко-лабораторні дослідження двох груп хворих на АГ з нормальною масою тіла чи ожирінням і групою відносно здорових осіб. Досліджено ліпідний спектр крові, вміст L-аргініну, оксиду азоту, ендотеліну-1 та лептину; встановлено взаємозв’язок між клінічними та лабораторними даними, вивчено результати лікування хворих на АГ з ожирінням із включенням аторвастатину та УДХК на тлі призначення лізиноприлу.

***Показники ліпідного спектру крові.*** Показники ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) були істотно вищими в обох групах пацієнтів з АГ порівняно з практично здоровими особами (р<0,01 для обох груп порівняно з контролем)*.* Підвищений рівень ЗХС понад 5,17 мМоль/л спостерігається як у пацієнтів з АГ із нормальною масою тіла (5,24 ± 0,09) мМоль/л, так і у хворих на АГ з ожирінням (5,32 ± 0,12) мМоль/л; вміст ТГ більше 1,8 ммоль/л – у пацієнтів з АГ із ожирінням (2,10 ± 0,17) мМоль/л і у пацієнтів з АГ із нормальною масою тіла (1,86 ± 0,12) мМоль/л; рівень ХС ЛПНЩ понад 3,0 мМоль/л – у хворих на АГ з ожирінням (3,23 ± 0,12) мМоль/л та у хворих на АГ з нормальною масою тіла (3,36 ± 0,12) мМоль/л.

Концентрація ХС ЛПВЩ у хворих на АГ з ожирінням (1,12 ± 0,05) мМоль/л та у хворих на АГ з нормальною масою тіла (1,07 ± 0,06) мМоль/л має тенденцію до зниження порівняно з практично здоровими особами (р>0,05). Зменшення вмісту ХС ЛПВЩ нижче 0,9 мМоль/л спостерігалося у 28,6 % хворих на АГ з ожирінням та у 42,5 % хворих на АГ з нормальною масою тіла. Водночас, не виявлено істотної різниці між середніми рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ у пацієнтів з АГ із нормальною масою тіла та у пацієнтів з ожирінням (р>0,05).

Необхідно враховувати різноманітні фактори, які призводять до змін ліпідного спектру крові: вік пацієнтів (66 % старші 60 років), стать (64 % – жінки), спадковість (30 %), ожиріння (61 % пацієнтів), тривалість АГ та наявність супутньої патології.

***Співвідношення у ланці вазодилятації L-аргінін – оксид азоту.*** Концентрація L-аргініну в обох групах пацієнтів з АГ була істотно вищою у порівнянні зі здоровими особами (р<0,01 для обох груп порівняно з контролем), що співпадає з даними літератури стосовно зростання вмісту L-аргініну при артеріальній гіпертензії. Встановлено, що у хворих на АГ у поєднанні з ожирінням вміст L-аргініну в 2,3 рази перевищує ці показники здорових осіб (р<0,01), тоді як у хворих на АГ з нормальною масою тіла – лише у 1,5 рази (р<0,01) (рис. 1). Разом з тим, у хворих на АГ з ожирінням рівень L-аргініну виявився у 1,5 рази вищим, ніж у хворих на АГ з нормальною масою тіла.



Рис. 1. Показники L-аргініну та оксиду азоту у хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла, ожирінням і у практично здорових осіб

Концентрація оксиду азоту суттєво відрізнялася в обох групах обстежених хворих. Проведені дослідження показали, що існують різні рівні NO у хворих на АГ з ожирінням та у пацієнтів з АГ і нормальною масою тіла.

Середній рівень оксиду азоту у хворих на АГ з ожирінням істотно не відрізнявся від показників у практично здорових осіб (р>0,05), тоді як у хворих на АГ з нормальною масою тіла цей показник перевищував норму у 1,5 рази (р<0,01).

Детальний аналіз величин NO у хворих на АГ з ожирінням показав, що збереження середнього рівня NO в межах норми зумовлено низькою концентрацією NO (менше 8,0 мкМоль/л) майже у 45 % пацієнтів цієї групи хворих. Отже, ожиріння призводить до виснаження компенсаторних можливостей судинного ендотелію та зменшення продукції оксиду азоту у пацієнтів з АГ.

Таким чином, виявлені два варіанти змін у співвідношенні показників ланки L-аргінін–NO у хворих на АГ з ожирінням та нормальною масою тіла, що свідчить про існування різних механізмів компенсації і виснаження компенсаторних можливостей, які впливають на продукцію NO та L-аргініну. При АГ з ожирінням середня концентрація NO була близька до норми, тоді як у хворих на АГ з нормальною масою тіла вміст NO зростає у 1,5 рази. На основі цих результатів можна зробити висновки, що ожиріння виснажує компенсаторні NO-синтетичні механізми, властиві для ендотелію пацієнтів з АГ І–ІІ стадії. Хоча при АГ з ожирінням спостерігається збільшення середніх значень L-аргініну в 1,5 рази, порівняно з хворими на АГ з нормальною масою тіла, цього недостатньо для поповнення дефіциту NO і забезпечення достатніх вазодилятуючих можливостей у цього контингенту пацієнтів.

***Порівняльна характеристика показників ендотеліну-1 та лептину.*** Серед факторів, що беруть участь у розвитку АГ, важливе значення надається впливу ЕТ-1 та лептину на перебіг захворювання. Виявлено достовірне зростання вмісту ЕТ-1 в плазмі крові в обох групах пацієнтів порівняно з показниками ЕТ-1 у практично здорових осіб (р<0,01 для обох груп порівняно з контролем) (рис. 2). При цьому у пацієнтів з АГ та ожирінням рівень ЕТ-1 істотно (р<0,05) перевищує відповідний показник у хворих на АГ з нормальною масою тіла.



Рис. 2. Показники ендотеліну-1 та лептину у хворих на АГ з нормальною масою тіла, ожирінням і у практично здорових осіб

Встановлено, що середні показники лептину у хворих на АГ з нормальною масою тіла істотно вищі (р<0,01), ніж у практично здорових осіб. Разом з тим, вміст лептину у хворих на АГ з ожирінням істотно перевищує ці показники у 4–5 разів у хворих на АГ з нормальною масою тіла (р<0,001).

Таким чином, отримані результати підтверджують концепцію, що гіперлептинемія сприяє продукції ЕТ-1 при ожирінні, зумовлюючи пошкодження судинного ендотелію при АГ із вазоконстрикцією та розладом кровообігу, підвищує АТ і уражує органи-мішені у цього контингенту пацієнтів.

***Кореляційні зв’язки між клінічними та лабораторними даними у хворих на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла, а також з ожирінням.*** Аналіз кореляційних взаємовідношень між клінічними і лабораторними даними обох груп пацієнтів з АГ показав, що існують загальні та специфічні для кожної групи зв’язки між антропометричними показниками та компонентами ліпідного спектру крові, співвідношенням ланки L-аргінін–NO та лептином.

Позитивний кореляційний зв’язок між ІМТ та лептином (r=0,66; р<0,001), а також між ОС та лептином (r=0,38; р<0,01) простежується лише у хворих на АГ з ожирінням, тоді як у пацієнтів з АГ та нормальною масою тіла ці зв’язки є несуттєвими.

В обох групах хворих на АГ, незалежно від ІМТ, спостерігається позитивний кореляційний зв’язок між рівнем ЗХС та лептину (r=0,38; р<0,01). Виявлено, що залежність між рівнем лептину та концентрацією ЗХС у плазмі крові хворих на АГ з ожирінням була меншою, ніж залежність між ІМТ і лептином. Це пояснюється тим, що у частини пацієнтів цієї групи вміст ЗХС був у межах норми, тоді як рівень лептину змінювався у більшості випадків пропорційно до ІМТ.

Серед кореляційних зв’язків, які мають значення у підвищенні АТ у пацієнтів з АГ та ожирінням, виявлено негативну кореляцію між ХС ЛПВЩ та лептином (r=-0,37; р<0,02), ДАТ та ХС ЛПВЩ (r=-0,26; р<0,05). Водночас, у хворих на АГ з нормальною масою тіла виявлена негативна кореляція між ДАТ та лептином (r =-0,36; р<0,02), ТГ та L-арг (r=-0,32; р<0,05), що свідчить про різні механізми у регуляції АТ у пацієнтів з АГ залежно від ІМТ.

Щодо кореляційних зв’язків, пов’язаних з гендерною ознакою, загальною для чоловіків і жінок виявилася позитивна кореляція між ІМТ та лептином (r=0,75, р<0,001 і r=0,79, р<0,001), ОТ та лептином (r=0,62, р<0,001 і r=0,72, р<0,001), ЗХС та лептином (r=0,34, р<0,05 і r=0,27, р<0,05), а також між ІМТ та L-арг (r=0,36, р<0,05 і r=0,41, р<0,001). У чоловіків виявлена позитивна кореляція між САТ та L-арг (r=0,34; р<0,05). Наявність негативної кореляції у жінок між ІМТ та NO (r=-0,36; р<0,01), ОТ та NO (r=-0,38; р<0,001), NO та лептином (r=-0,34; р<0,01) є, очевидно, одним із патогенетичних механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції та ослаблення компенсаторних можливостей ендотелію щодо продукції оксиду азоту.

Наведені кореляційні зв’язки свідчать про різні механізми виникнення ендотеліальної дисфункції у чоловіків і жінок, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування пацієнтів з АГ.

***Ефективність аторвастатину у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням.*** Сучасні рекомендації Європейського товариства з артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2008) з лікування АГ передбачають широке застосування іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків, бета-блокаторів, проте не дають конкретних рекомендацій щодо особливостей лікування АГ із супутнім ожирінням. Водночас відмічаються певні труднощі у підборі адекватної терапії при лікуванні таких хворих, у зв’язку з недостатньою селективністю статинів щодо зменшення гіперлептинемії.

Результати чотирьохтижневого лікування хворих на АГ з ожирінням аторвастатином на тлі прийому лізиноприлу сприяє покращенню клінічного стану пацієнтів, позитивно впливає на показники ліпідного спектру крові та несуттєво змінює рівні L-арг, NO, лептину та ЕТ-1 в плазмі крові (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Динаміка показників ліпідного спектру крові, L-аргініну, оксиду азоту, ендотеліну-1 та лептину під впливом аторвастатину (M ± m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | До лікування(n=23) | Після лікування(n=23) |
| ЗХС, мМоль/л | 6,06 ± 0,18 | 5,39 ± 0,22 \*\* |
| ХС ЛПВЩ, мМоль/л | 1,16 ± 0,07 | 1,21 ± 0,07 |
| ХС ЛПНЩ, мМоль/л | 3,75 ± 0,20 | 3,16 ± 0,23 \* |
| ТГ, мМоль/л | 2,43 ± 0,37 | 2,05 ± 0,22 \* |
| L-арг, мкМоль/л | 108,23 ± 6,02 | 97,12 ± 6,76 |
| NO, мкМоль/л | 9,65 ± 1,0 | 10,49 ± 1,05 |
| ЕТ-1, фкМоль/мл  | 1,90 ± 0,3 | 1,83 ± 0,3 |
| Лептин, нг/мл  | 240,24 ± 27,3 | 224,3 ± 27,5 |

 Примітки:

 1. \* – р<0,05 порівняно з показниками до лікування (критерій Вілкоксона)

 2. \*\* – р<0,001 порівняно з показниками до лікування

Після призначення аторвастатину рівень ЗХС (р<0,001), ХС ЛПНЩ і ТГ істотно зменшився (р<0,05). Відмічено позитивну динаміку у зниженні рівня лептину після застосування аторвастатину (р>0,05).

Таким чином, аторвастатин виявляє ліпідознижуючі властивості через місяць прийому в дозі 10 мг на добу, в результаті чого знижується концентрація атерогенних фракцій ліпідного спектру крові при незначних змінах рівня L-аргініну, оксиду азоту та ендотеліну-1. При цьому, спостерігається тенденція до зниження концентрації лептину, хоча ці зміни виявилися неістотними. Отже, аторвастатин доцільно призначати хворим на АГ з ожирінням, враховуючи наявність у них дисліпідемії.

***Ефективність призначення урсодезоксихолевої кислоти у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням.*** Враховуючи недостатню ефективність аторвастатину у зниженні гіперлептинемії та поодинокі публікації щодо ефективності урсодезоксихолевої кислоти у зниженні рівня ендотеліну-1, було досліджено ефективність УДХК у хворих на АГ з ожирінням на основі вивчення показників ліпідного спектру крові, NO, L-арг, ЕТ-1 та лептину.

Призначення УДХК на тлі лізиноприлу пацієнтам з АГ із ожирінням протягом чотирьох тижнів призводить до істотних змін ЗХС, ХС ЛПНЩ, NO (р<0,01) та лептину (р<0,001) (табл.3).

Якщо гіпохолестеринемічний ефект УДХК є відомим віддавна, то ефективне зниження вмісту лептину при прийомі цього препарату виявлено вперше. Залежно від маси тіла хворого, концентрація лептину зменшується від 12 до 50 %, що дає підстави рекомендувати цей препарат у складі комплексного лікування АГ в осіб з ожирінням.

*Таблиця 3*

**Динаміка показників ліпідного спектру крові, L-аргініну, оксиду азоту, ендотеліну-1 та лептину під впливом УДХК (M ± m)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | До лікування(n=20) | Після лікування(n=20) |
| ЗХС**,** мМоль/л | 5,29 ± 0,19 | 4,95 ± 0,20 \* |
| ХС ЛПВЩ, мМоль/л | 0,99 ± 0,07 | 1,07 ± 0,08 |
| ХС ЛПНЩ, мМоль/л | 3,30 ± 0,19 | 2,96 ± 0,18 \* |
| ТГ, мМоль/л | 2,20 ± 0,15 | 2,01 ± 0,17 |
| L-арг, мкМоль/л | 113,47 ± 5,1 | 103,30 ± 6,79 |
| NO, мкМоль/л | 12,07 ± 1,43 | 9,92 ± 1,19 \* |
| ЕТ-1, фкМоль/мл | 1,76 ± 0,23 | 1,68 ± 0,23 |
| Лептин, нг/мл | 225,48 ± 32,28 | 165,6 ± 27,35 \*\* |

 Примітки:

 1. \* – р<0,01 порівняно з показниками до лікування (критерій Вілкоксона)

 2. \*\* – р<0,001 порівняно з показниками до лікування

Корекція гіперлептинемії є серйозною проблемою у лікуванні пацієнтів з АГ та ожирінням, оскільки підвищений рівень лептину асоціюється з підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда та інсульту у чоловіків і жінок незалежно від основних кардіоваскулярних факторів ризику. Засобом вибору при лікуванні ІХС є статини, але ці препарати переважно діють на ліпідний спектр крові, не впливаючи суттєво на вміст лептину. За цих умов УДХК може з успіхом застосовуватися для корекції гіперлептинемії. Гіполептинемічні властивості УДХК бажано використовувати у додаток до стандартної терапії АГ з ожирінням.

Таким чином, призначення урсодезоксихолевої кислоти призводить як до зменшення деяких показників ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ), так і до зниження вмісту лептину, що дозволяє рекомендувати цей препарат в якості ефективного гіполептинемічного засобу при лікуванні пацієнтів з АГ та ожирінням.

**Висновки**

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуального завдання кардіології, яке полягає у вивченні ендотеліальної функції судинного русла, ліпідного спектру крові, показників ланки вазодилятації L-аргінін–NO, ендотеліну-1 та лептину у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з ожирінням. Встановлено ефективність і обґрунтовано доцільність застосування урсодезоксихолевої кислоти з метою корекції гіперлептинемії у цього контингенту пацієнтів.

1. Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з АГ І–ІІ стадії з нормальною масою тіла зумовлена помірним зростанням показників ендотеліну-1 (у 1,6 разів), лептину (у 1,9 разів) та атерогенних фракцій ліпідного спектру крові при компенсаторному підвищенні продукції L-аргініну та оксиду азоту. Компенсаторне підвищення NO здатне забезпечити релаксацію звужених при АГ артеріол, коригувати АТ і попереджувати ішемію органів-мішеней.
2. Наявність ожиріння у пацієнтів з АГ І–ІІ стадії призводить до зростання показників L-аргініну (у 2,3 рази), ендотеліну-1 (у 2,4 рази), підвищення атерогенних фракцій ліпідного спектру крові та гіперлептинемії (у 5-10 разів) порівняно з контрольною групою. Ожиріння виснажує компенсаторні механізми ендотелію щодо синтезу NO, незважаючи на підвищення рівня L-аргініну (в 1,6 рази) у порівнянні з його вмістом у пацієнтів з АГ та нормальною масою тіла.
3. Встановлено два варіанти змін у співвідношенні показників ланки вазодилятації L-аргінін–NO у хворих на АГ залежно від маси тіла. При АГ з ожирінням спостерігається компенсаторне підвищення вмісту L-аргініну, тоді як при АГ з нормальною масою тіла – компенсаторне збільшення вмісту оксиду азоту.
4. Встановлено більшу залежність рівня лептину від індексу маси тіла, ніж від атерогенних компонентів плазми крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ), що необхідно враховувати при лікуванні хворих на АГ.
5. Гендерні особливості, а саме: у чоловіків – позитивна кореляція між САТ та L-аргініном (r=0,34 р<0,05); у жінок – негативна між ІМТ та NO (r=-0,36; р<0,05), ОТ та NO (r=-0,38; р<0,05), NO та лептином (r=-0,34, р<0,01), свідчать про різні механізми розвитку ендотеліальної дисфункції залежно від статі.
6. Застосування аторвастатину при дисліпідемії у хворих на АГ з ожирінням призводить до істотного зниження показників ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ), тоді як рівень лептину практично не знижується, що вимагає корекції гіперлептинемії.
7. Призначення урсодезоксихолевої кислоти хворим на АГ з ожирінням призводить до суттєвого зниження показників як ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ), так і вмісту лептину, що є підставою рекомендувати цей препарат як гіполептинемічний засіб.

**Практичні рекомендації**

1. Обстеження хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням повинно бути комплексним, із встановленням ступеня ожиріння та застосуванням методів оцінки ендотеліальної дисфункції. Для цього доцільно визначати вміст оксиду азоту та L-аргініну в плазмі крові.

2. Наявність АГ у поєднанні з ожирінням вимагає зниження маси тіла і призначення комплексної медикаментозної терапії з використанням васкулопротекторів та ліпідознижуючих засобів для профілактики ендотеліальної дисфункції.

3. До комплексного лікування хворих на АГ з ожирінням, крім основних гіпотензивних препаратів, повинні входити ліпідознижуючі засоби у поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою для нормалізації рівня лептину, показників ліпідного спектру крові та зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

**СПИСОК опублікованих НАУКОВИХ ПРАЦЬ**

**за темою дисертації**

1. Кіт З. М. Стан деяких клініко-лабораторних показників у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням та ІХС / З. М. Кіт // Практична медицина. – 2005. – Том ХІ, № 2. – С. 72-75.

2. Кіт З. М. Чинники ризику артеріальної гіпертензії та ендотеліальна дисфункція (огляд літератури і власні дослідження) / З. М. Кіт // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 1. – С. 71-76.

3. Кіт З. М. Прогностичне значення деяких клініко-лабораторних показників в первинній профілактиці гіпертонічної хвороби / З. М. Кіт // Практична медицина. – 2007. – Том ХІV, № 2. – С. 79-82.

4. Кіт З. М. Порівняльна оцінка ліпідного спектру крові, L-аргініну, оксиду азоту та лептину у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні ожиріння та без нього / З. М. Кіт // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 1. – С. 56-59.

5. Кіт З. М. Корелятивні зв’язки між показниками оксиду азоту, L-аргініну, лептину, ендотеліну-1 та основними компонентами ліпідного спектру крові у хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням / З. М. Кіт // Львівський медичний часопис (Acta Medica Leopoliensia). – 2009. – Том. 15, № 1. – С. 56-60.

6. Кіт З. М. Вплив аторвастатину на деякі показники ліпідного спектру крові, L-аргініну, оксиду азоту та лептину у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім ожирінням / З. М. Кіт, Є. Я. Скляров // Львівський медичний часопис (Acta Мedica Leopolіencia). – 2008. – Vol. 14 (suppl I). – Р. 92-94. (Дисертанту належить збір та обробка клінічного матеріалу, пошук літератури, участь в аналізі та узагальненні одержаних результатів, формулювання висновків, підготовка публікації до друку).

7. Пат. 32294 Україна, МПК А61К 31/00, А 61Р 9/00, G01N 33/50. Спосіб лікування артеріальної гіпертензії із супутнім ожирінням / Є. Я. Скляров, З. М. Кіт ; заявник і патентовласник Є. Я. Скляров, З. М. Кіт. ***–*** № u200800097 ; заявл. 02.01.2008 ; опубл. 12.05.2008, Бюл. № 9. (Дисертант самостійно провела обробку клінічного матеріалу, пошук літератури, патентний пошук, брала участь в аналізі та узагальненні одержаних результатів дослідження, підготувала публікацію до друку).

8. Kit Z. M. Endothelial dysfunction and cholesterol level in patients with Arterial Hypertension and obesity after Enalapril management / Z. M. Kit, E. Y. Sklyarov // Annales. Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. – 2006. – Vol. XIX, № 1. – P. 203-205. (Дисертант самостійно провела експериментальну частину роботи, пошук літератури, брала участь в аналізі та узагальненні одержаних результатів, підготувала публікацію до друку).

9. Kit Z. M. Ursodeoxycholic acid decreases leptin levels in obese patients with hypertension / Z. M. Kit, E. Y. Sklyarov // Annales. Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. – 2008. – Vol. XXІ. – № 1. – P. 1-3. (Здобувач самостійно провела відбір хворих, обробку клінічного матеріалу, пошук літератури, проаналізувала результати дослідження, зробила висновки, підготувала публікацію до друку).

10. Kit Z. M. L-arginine and Nitric Oxide in patients with cardiovascular pathology / Z. M. Kit, E. Y. Sklyarov // Neuro-humoral and cellular regulatory mechanisms of digestion processes. III International conference. – Abstracts. – Lviv, 2007. – P. 32-33. (Здобувач самостійно провела відбір хворих, пошук літератури, проаналізувала результати дослідження, зробила висновки, підготувала публікацію до друку).

11. Кіт З. М. Корекція ліпідних порушень в амбулаторно-поліклінічній практиці / З. М. Кіт // Тези доповідей ІІІ регіональної науково-практичної конференції з проблем сімейної медицини «Сімейній медицині – 20 років: стан і перспективи» (Львів, 2008). – Практична медицина. – 2008. – Том XIV, № 4. – С. 37-38.

12. Sklyarov E. Ursodeoxycholic acid is more effective in leptin inhibition than atorvastatin in obese patients with hypertension / E. Sklyarov, Z. Kit // 5th International Symposium On Cell «Tissue Injury and Cytoprotection. Organoprotection». – Yalta (Ukraine), 2008. – Фізіологічний журнал. – 2009. – Том 55, № 1. – С. 102. (Дисертант провела експериментальну частину роботи, пошук літератури, брала участь в аналізі та узагальненні одержаних результатів, підготувала публікацію до друку).

**Анотація**

**кіт З. М. Ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутнім ожирінням та її корекція. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України. – Львів, 2009.

Робота присвячена вивченню особливостей розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АГ і супутнім ожирінням. На підставі комплексного аналізу клінічних та функціональних даних, антропометричних параметрів, показників L-аргініну, оксиду азоту, ендотеліну-1, лептину і основних компонентів ліпідного спектру крові розкрито особливості ураження судинного ендотелію у хворих на АГ із супутнім ожирінням. Встановлено, що призначення аторвастатину в поєднанні з лізиноприлом хворим на АГ з ожирінням призводить до істотного зниження компонентів ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ), тоді як рівень лептину практично не змінюється. Одночасне застосування УДХК з лізиноприлом при АГ з ожирінням призводить до істотного зниження як показників ліпідного спектру крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ), так і до зниження вмісту лептину, що є підставою рекомендувати цей препарат як гіполептинемічний засіб. (Пат. 32294 України від 12.05.2008). Результати дослідження впроваджені в навчальний процес і практичну медицину.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, ендотеліальна дисфункція, ліпідний спектр крові, лептин.

**Аннотация**

**Кит З. М. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим ожирением и её коррекция. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовський национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины. – Львов, 2009.

Работа посвящена особенностям развития эндотелиальной дисфункции у больных c АГ и ожирением. На основе комплексного анализа показателей L-аргинина, оксида азота (NO), лептина, эндотелина-1 (ЭТ -1) и основных компонентов липидного спектра крови раскрыто ряд закономерностей патофизиологических механизмов дисфункции сосудистого эндотелия при АГ с ожирением.

Для решения поставленных задач исследования было обследовано 123 человека, среди которых: 40 (32,5 %) пациентов с АГ и нормальной массой тела; 63 (51,2 %) – с АГ и ожирением, из которых у 23 (18,7 %) изучали влияние аторвастатина на фоне приёма лизиноприла на липидный спектр крови, соотношение показателей звена L-аргини–NO, уровень лептина и ЭТ-1, в 20 (16,2 %) – действие урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на фоне приёма лизиноприла на липидный спектр крови, соотношение показателей звена L-аргини–NO, уровень лептина и ЭТ-1; 20 (16,2 %) относительно здоровых людей.

Среди 103 обследованных пациентов с АГ женщин было 66 (64,1 %), мужчин 37 (35,9 %). Средний возраст составил 64 года. Длительность заболевания от 2 до 21 года (в среднем 10,8 года). В группе больных АГ работоспособного возраста мужчин было 13 (12,6 %), женщин – 17 (16,5 %). Диагностика сердечно-сосудистой патологии проводилась соответственно с рекомендациями ВОЗ, Украинского научного общества кардиологов (2008).

С целью оценки состояния пациентов и диагностики артериальной гипертензии проводились клинические исследования (жалобы, анамнез заболевания, анамнез жизни, наследственный анамнез, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), лабораторные биохимические (липидный спектр крови: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), оксид азота, L-аргинин плазмы крови), иммуноферментные (лептин и эндотелин-1), антропометрические (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), обхват талии (ОТ), обхват бедер (ОБ)), функциональные (электрокардиография, эхокардиография). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерных программ STATISTICA for Windows 5.0.

Развитие эндотелиальной дисфункции у больных с АГ и ожирением сопровождалось существенными изменениями липидограммы (повышением уровня ОХ, ХС ЛПНП, ТГ), увеличением в 2,3 раза концентрации L-аргинина, в 2,4 раза – ЭТ-1 и гиперлептинемией, в то время как концентрация NO оставалась в пределах нормы.

Найдена более сильная зависимость между ИМТ и лептином (r=0,66, р<0,001), нежели между лептином и ОХ (r=0,38, р<0,05) у пациентов АГ с ожирением, что необходимо учитывать при лечении данной патологии. Установлено два варианта изменений в соотношении показателей звена L-аргинин–NO у больных с АГ в зависимости от массы тела: при АГ с ожирением содержание L-аргинина в 1,6 раза превышало тот же показатель у пациентов с АГ и нормальной массой тела. Уровень оксида азота, наоборот, в 1,5 раза был выше у больных на АГ и нормальной массой тела, чем у пациентов с АГ и ожирением. У больных с АГ и нормальной массой тела развитие эндотелиальной дисфункции характеризуется меньшим ростом показателей L-аргинина, ЭТ-1 и лептина (в 1,6-1,9 раза), на фоне компенсаторного увеличения NO в 1,8 раза в сравнении с нормой.

Найдены общие корреляционные связи, независимые от пола пациентов: для мужчин и женщин между ИМТ – лептин (r=0,75, р<0,001 и r=0,79, р<0,001), ОТ – лептин (r=0,62, р<0,001 и r=0,72, р<0,001), ОХ –лептин (r=0,34, р<0,05 и r=0,27, р<0,05), ИМТ – L-арг (r=0,36, р<0,05 и r=0,41, р<0,001). У мужчин обнаружена положительная корреляция между САД и L-арг (r=0,34; р<0,05), у женщин – отрицательные корреляционные связи между ИМТ и NO (r=-0,36; р<0,05), ОТ и NO (r=-0,38; р<0,05), NO и лептином (r=-0,34; р<0,01).

Назначение аторвастатина вместе с лизиноприлом при АГ с ожирением приводит к снижению показателей ОХ, ХС ХЛПНП, тогда как уровень лептина после приёма этого препарата практически мало изменился. Приём УДХК вместе с лизиноприлом при АГ с ожирением приводит к уменьшению как ОХ и ХС ХЛПНП, так и к снижению уровня лептина, что позволяет использовать этот препарат в качестве гиполептинемического средства (Пат. 32294 Украины, 12.05.2008).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, эндотелиальная дисфункция, липидный спектр крови, лептин.

**SUMMARY**

**Kit Z. M. Endothelial dysfunction and its correction in patients with arterial hypertension and concominant obesity.** – **Manuscript.**

Thesis for the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Lviv, 2009.

The aim of our research was to investigate the features of endothelial dysfunction development in patients with AH and obesity.

Complex analysis of the clinical and instrumental dates, anthropometric indexes, levels of L-arginine, nitric oxide, endothelin-1, leptin and basic lipide profile was performed. According to our research results, atorvastatin and lisinopril intake in patients with AH and overweight led to significant decrease of total cholesterol, LDL cholesterol levels, while leptin concentration didn’t change. At the same time, the use of ursodeoxycholic acid with lisinopril in this group significantly reduced both indexes of lipide profile (TC, LDL) and the leptin level, allowing to recommend ursodeoxycholic acid as hypoleptinemic therapy (Pat. 32294 of Ukraine, of 12/05/2008). The results of our research were introduced in medical practice and educational programs.

**Keywords:** arterial hypertension, obesity, endothelial dysfunction, blood lipid profile, leptin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕТ-1 – ендотелін-1

ЗХС – загальний холестерин

іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

ІМТ – індекс маси тіла

ІХС – ішемічна хвороба серця

ОС – обвід стегон

ОТ – обвід талії

САТ – систолічний артеріальний тиск

ТГ – тригліцериди

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

L-арг – L-аргінін

NO – оксид азоту

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>