

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАДИКОВА ОЛЬГА ІГОРІВНА

УДК: 616.12-008.46-036.12-005.4-056.257-07-08:575.17(043.3)

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ
СЕРЦЯ ТА ОЖИРІННЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРЕБІГ І ЛІКУВАННЯ З
УРАХУВАННЯМ ГЕНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор **Кравчун Павло Григорович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
КАТЕРЕНЧУК Іван Петрович,
Українська медична стоматологічна академія
МОЗ України, завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2 з професійними
хворобами;

доктор медичних наук, професор
НІКОЛЕНКО Євген Якович,
Харківський національний університет імені
В. Н. Каразіна МОН України, завідувач кафедри
загальної практики – сімейної медицини;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
РУДИК Юрій Степанович, Державна установа
«Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
Національної академії медичних наук України», завідувач
відділу клінічної фармакології і фармакогенетики
неінфекційних захворювань.

Захист відбудеться «___» _____ 2019 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

Автореферат розісланий «___» _____ 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04
доктор медичних наук, професор

Т. В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТКА РОБОТИ

Актуальність теми. У XXI столітті хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається найважливішою проблемною галуззю сучасної медицини та має величезне соціальне значення у зв'язку з високою поширеністю, неухильно наростаючим, прогностично несприятливим перебігом і значними економічними втратами (А. Н. Беловол, И. И. Князькова, 2017; D. Mozaffarian et al., 2015).

За даними національних реєстрів європейських країн та епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН серед дорослого населення складає 1–5 % та зростає пропорційно віку, серед осіб віком понад 65 років вона становить 10 % (P. Ponikowski et al., 2016). Про вагомість прогнозу клінічно-маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина таких пацієнтів помирає протягом 4 років, а у хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року сягає 50 %. З огляду на сталу демографічну тенденцію, у тому числі і в Україні, зростання питомої ваги населення старших вікових груп, питання надання медичної допомоги хворим із ХСН набуває дедалі більшої актуальності (Л.Г. Воронков та співав., 2017).

Близько двох третин випадків ХСН є наслідком ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними багатоцентрових досліджень (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS-SHF, MERIT-HF, NETWORK, GISSI-HF, Val-HeFT, DIG, CHECK-HF, OPERA-HF, SEE-HF), ІХС стала провідною причиною серцевої недостатності, її виявлено у 64 % хворих із ХСН (P. N. Lam et al., 2018; J. J. Brugts et al., 2018; I. Sokoreli et al., 2018; L. H. Lund et al., 2018; J. Chen et al., 2011). Виживаність пацієнтів із ХСН ішемічного генезу істотно нижча, ніж хворих із ХСН іншої етіології (Д. А. Лашкул, 2014).

Актуальним аспектом проблеми ХСН є серцево-судинна коморбідність, котра може виникнути як наслідок ураження органів-мішеней під час серцево-судинних захворювань (ССЗ), так і як причина прогресування та декомпенсації ХСН, що призводить до смерті (А. Е. Березин, 2017). Тому заслуговують на увагу стани, що погіршують перебіг та прогноз ХСН. Так, аналіз літературних джерел свідчить про негативний вплив ожиріння на прогноз ХСН, але результати досліджень не є однозначними. Значення ожиріння як фактора ризику розвитку та наростання тяжкості ССЗ останнім часом значно зросло, тому що поширеність ожиріння у світовій популяції збільшилася (S. N. Bhupathiraju et al., 2016; C. Madamanchi et al., 2014). Вищенаведене обґрунтовує актуальність обраної теми, вирішення якої дозволить покращити діагностику та лікування ХСН.

Патогенез ХСН являє собою складний каскад нейрогуморальних, ендотеліальних та імунних реакцій, кожна з яких, відіграючи окрему роль, взаємодіє з іншими та сприяє прогресуванню захворювання. На даний час все більше уваги приділяють вивченню молекулярно-генетичних основ розвитку ХСН. Дослідження генома людини зробили реальною ранню досимптомну діагностику не лише спадкових, а й багатьох коморбідних захворювань. Генетичні фактори, безсумнівно, відіграють важливу роль у патогенезі ХСН, але відомостей про механізми генетичного контролю схильності до серцево-судинної патології недостатньо (С. Н. Шилов, 2011). Наявні дані клінічних досліджень про поліморфізм генів, що відповідають за розвиток ССЗ, суперечливі. Не вивчено

прогностичну цінність виявлених поліморфних маркерів генів структурних білків у хворих із ХСН ішемічного генезу. Усе це свідчить про те, що дослідження в цій галузі є досить перспективними.

На цей час вивчається велика кількість генів, що беруть участь у формуванні як ендотеліальної дисфункції, так і порушень ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), симпато-адреналової системи (САС), імунної відповіді при ХСН (G.Kolovou et al., 2017; A. Bielecka-Dabrowa et al., 2017; M.Feola et al., 2017; D. P. Kao et al., 2017; В. Й. Целуйко та співавт., 2017; Л. Г. Воронков та співавт., 2015; А. Н. Пархоменко та співавт., 2014; С. Н. Пивовар, Ю. С. Рудик, 2019). Проте залишається низка невирішених питань, пов'язаних з оптимізацією діагностики та лікування ХСН у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ожиріння.

З урахуванням вищезазначеного є актуальним вивчення генетичних детермінант, метаболічних і морфо-функціональних особливостей розвитку та наростання тяжкості ХСН з подальшим аналізом предикторності, що може відіграти провідну роль у ранній діагностиці, обґрунтованому прогнозуванні ускладнень і підвищенні ефективності лікування хворих на ІХС та ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (державний реєстраційний номер 0111U001395) (2012-2014 рр.), «Профібротичні, імунозапальні фактори і анемічний синдром як маркери прогнозу у хворих на хронічну серцеву недостатність при ішемічній хворобі серця і цукровий діабет 2 типу в рамках кардіоренального континууму» (державний реєстраційний номер 0111U003389) (2014-2016 рр.), «Ішемічна хвороба серця за умов поліморбідності: патогенетичні аспекти розвитку, перебігу, діагностики й удосконалення лікування» (державний реєстраційний номер 0118U000929) (2017-2019 рр.). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури за проблемою, виконано патентно-інформаційний пошук. Здобувач брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретації отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Мета дослідження. Оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу та лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння на підставі визначення механізмів розвитку, оцінки генетичних, метаболічних і морфо-функціональних особливостей як чинників розвитку та наростання тяжкості коморбідної патології.

Для досягнення визначеної мети було сформульовано такі завдання дослідження:

1. З'ясувати особливості клінічних проявів хронічної серцевої недостатності та провести оцінку метаболічних параметрів обмінів вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.
2. Вивчити структурно-функціональні параметри серця та типи

ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння.

3. Оцінити вплив генетичних факторів, асоційованих з нейрогуморальною активацією та імунним запаленням, на перебіг хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

4. Установити асоціації інерційно-делеційних поліморфізмів генів, що беруть участь у формуванні ендотеліальної дисфункції, порушеннях адипокінового та ліпідного обмінів, із наростанням тяжкості хронічної серцевої недостатності у обстежених хворих.

5. Установити предикторні властивості поліморфізмів генів, асоційованих з нейрогуморальною активацією, ендотеліальною дисфункцією, імунним запаленням, порушеннями адипоцитокінового, ліпідного обмінів у формуванні та прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ожирінням.

6. Проаналізувати статеві особливості перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння й провести оцінку якості життя зазначеного контингенту хворих.

7. З'ясувати динаміку показників вуглеводного, ліпідного обмінів і ремоделювання серця у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням на тлі лікування з урахуванням комбінацій несприятливих генотипів.

8. Розробити спосіб терапевтичної корекції дисліпідемії та здійснити оцінку ефективності використання різних гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням з урахуванням динаміки досліджених показників у залежності від генотипів досліджуваних поліморфізмів генів.

Об'єкт дослідження: хронічна серцева недостатність, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця в поєднанні з ожирінням.

Предмет дослідження: показники вуглеводного та ліпідного обмінів; тип ремоделювання серця; систолічна та діастолічна функції лівого шлуночка; алельні поліморфізми генів ангіотензіногена (Met235Thr), β_2 -адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини – α (G-308A), інтерлейкіну-6 (C174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C); показники якості життя та їх вплив на ефективність використання стандартної терапії.

Методи дослідження: клінічні, антропометричні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблена концепція оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих із хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння, на підставі дослідження генетичних особливостей розвитку коморбідної патології та оцінено ступінь впливу молекулярно-генетичних показників на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників.

Оцінено клініко-анамнестичні, метаболічні показники, структурно-функціональні параметри серця, установлено типи ремоделювання міокарда лівого

шлуночка та трансмітрального кровотоку у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності та наявності ожиріння.

Ідентифіковано в мешканців східної України генетичні варіанти поліморфних локусів генів, що пов'язані з ризиком розвитку, тяжкістю й характером перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння – одиничні поліморфізми гена ангіотензіногена (Met235Thr), β_2 -адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини- α (G-308A), інтерлейкіну-6 (C174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C) – і оцінено їх внесок у різні патогенетичні ланки зазначеної коморбідності.

Установлено алельні варіанти-кандидати як розвитку хронічної серцевої недостатності [Т алель і ТТ генотип поліморфізму М235Т гена ангіотензіногена, А алель і АА генотип поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлини- α , G алель і GG генотип поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6, G алель і GG генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, C алель і CC генотип поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C)], так і сприятливого перебігу (наявність C алеля поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, G алеля гена фактора некрозу пухлини- α , C алель гена інтерлейкіна-6, A алель гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, A алель гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*).

Визначено, що наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності обумовлено збільшенням частоти патологічних алелів і генотипів досліджуваних генів у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ожиріння.

Доведено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є такі генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензіногена, АА поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлин- α , GG поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, CC поліморфного локусу A/C гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину.

Доведено, що маркерами ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння є рівень інсуліну вищий за 19,76 мкОД/мл, індекс маси тіла більше 27,6 кг/м², кінцевий систолічний об'єм більше 186 мл, фракція викиду нижча за 33 %, а також наявність генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензіногена та генотипу АА поліморфного локусу G-308А гена фактора некрозу пухлин- α .

Визначено, що з ризиком розвитку та несприятливим перебігом хронічної серцевої недостатності в чоловіків пов'язано носійство алеля Т поліморфізму М235Т гена ангіотензіногена, алеля G і генотипу GG поліморфного локусу Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, генотипу АА поліморфізму

G-308A гена фактора некрозу пухлин- α ; у жінок – алеля С поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C), а частота варіабельності алеля М поліморфізму M235T гена ангіотензиногена проявила себе як протективний фактор.

Установлено асоціацію якості життя у хворих із хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння, із поліморфізмами генів, що вивчалися.

Науково обґрунтовано призначення комплексної терапії хронічної серцевої недостатності й оцінено ефективність використання різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння залежно від несприятливої комбінації генотипів.

Обґрунтовано спосіб диференційованої терапевтичної корекції дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння з урахуванням генотипів досліджуваних генів. Доведено ефективність застосування розувастатину в носіїв генотипів: ТТ поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногена, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, AA поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин- α , GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), аторвастатину в носіїв генотипів: MM поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногена, GG поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин- α , AA поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 2 державними патентами України на винахід «Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) AA 61B 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння» № 118525, UA, МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01) від 25.01.2019, Бюл. №2 та 3 державними патентами України на корисну модель «Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту» № 108077, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця» № 108078, UA, МПК G 01 N 33/48 (2006.01) від 24.06.2016, Бюл. № 12, «Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння» № 110906, UA, МПК (2016.01) AA 61B 5/00, G 01 N 33/53 (2006.01) від 25.02.2016, Бюл. №4.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення незалежних предикторів виживання пацієнтів за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса дозволить лікарям загальної практики – сімейної медицини своєчасно діагностувати групу високого ризику ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ожиріння.

Розроблено спосіб прогнозування розвитку та перебігу хронічної серцевої

недостатності шляхом визначення наявності G алеля та GG генотипу поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) і алеля T та генотипу TT поліморфізму M235T гена ангіотензиногена, що дозволяє лікарям-терапевтам покращити діагностику у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

Обґрунтовано доцільність використання інерційно-делеційних поліморфізмів генів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутнім ожирінням, що сприяє поліпшенню ранньої діагностики при коморбідності.

Упроваджений алгоритм диференційованого лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ожирінням дозволяє лікарю оптимізувати терапевтичні стратегії за рахунок метаболічних і гемодинамічних ефектів з урахуванням генетичних поліморфізмів у пацієнтів із зазначеною патологією.

Запропонований спосіб корекції дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння з призначенням гіполіпідемічних засобів залежно від генотипів досліджуваних генів дає змогу лікарям закладів практичної охорони здоров'я персоналізувати медикаментозну терапію.

Результати дослідження впроваджено в роботу кардіологічного відділення КНП «Міської клінічної лікарні № 27» ХМР, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської студентської лікарні, кардіологічних відділень поліклініки та стаціонару Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова, кардіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення Луганської обласної клінічної лікарні, кардіологічного відділення Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, КУ «Міська клінічна лікарня № 7», м. Запоріжжя, кардіологічних та терапевтичних відділень поліклініки та стаціонару КЗОЗ «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», кардіологічного відділення Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру.

Матеріали дисертаційної роботи включено до навчальної програми підготовки студентів та лікарів-інтернів за фахом «внутрішні хвороби» на кафедрі внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем визначено напрямок та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено план та методологію дослідження. Особисто здійснено клінічний етап дослідження, який складався з добору хворих на підставі критеріїв включення, комплексне клінічне обстеження, оформлено первинну медичну документацію, сформовано електронну базу даних. Здобувач самостійно зробила статистичну обробку та провела науковий аналіз отриманих результатів дослідження. Здобувачем оцінено динаміку показників під впливом проведеного лікування, особисто написані всі розділи дисертаційної роботи. На підставі отриманих даних обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації, підготовлено та оформлено матеріали до друку. Здобувач особисто представляла основні положення дисертації на наукових конференціях різних рівнів, забезпечила

впровадження результатів роботи в практичну роботу закладів охорони здоров'я і навчальний процес.

Апробація роботи. Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено й обговорено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Медицинская наука: достижения и перспективы» (29 апреля 2016г., Душанбе, Таджикистан); «V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın» (31 Maym 2016, Bakı, Azərbaycan); «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма» (13 мая 2016г., 13 мая 2017 г., Ташкент, Республика Узбекистан); «Студенческая молодежная наука XXI века: I форум молодых научных обществ» (2-3 ноября 2016г., Витебск, Беларусь); «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвячені пам'яті акад. НАМН України Є.М. Нейка)» (6-7 жовтня 2016р., Івано-Франківськ-Яремче, Україна); «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (20-21 апреля 2017 г., Алматы, Республика Узбекистан); XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяч. 60-річчю ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського (24-26 квітня 2017 р., Тернопіль, Україна); XII научно-практической конференції молодих учених и студентов ТГМУ им. Абули ибни Сино с межд. участием, посвященной «Году молодежи» (28 апреля 2017 г., Душанбе, Таджикистан); XVIII-му Національному конгресі кардіологів України (20-22 вересня 2017 р., Київ, Україна); «79-й Загальноуніверситетській конференції студентів та молодих вчених» (25-27 квітня 2018 р., Львів, Україна); International Congress of Medical Sciences (10-13 May 2018, Sofia, Bulgaria); 13th Bialystok International Medical Congress (17-19 May 2018, Bialystok, Poland); «Актуальні питання внутрішньої медицини» (16-17 травня 2018 р., Дніпро, Україна); «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті, Вісімнадцяті Данилевські читання) (1-2 березня 2018 р., 28 лютого – 1 березня 2019 р., Харків, Україна); 9th, 10th International Scientific Interdisciplinary Congress (ISIC) for medical students and young doctors (19-20 May 2016, 24-26 May 2017, Kharkiv, Ukraine).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 52 наукові праці, у тому числі 27 статей (12 одноосібно), з них 20 – у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, та 7 статей в іноземних журналах, 2 державні патенти України на винахід, 3 державних патенти України на корисну модель, 20 тез на вітчизняних науково-практичних конференціях, міжнародних конференціях і симпозиумах.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 428 сторінках і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділів, у яких викладено клінічну характеристику обстежених хворих і методи дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Роботу проілюстровано 37 рисунками та 134 таблицями. Перелік використаної літератури викладений на 54 сторінках, містить 447 джерел, із яких 118 – кирилицею та 329 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Відповідно до мети та задач дослідження проведено комплексне обстеження 337 хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС, які знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні КНП «Міської клінічної лікарні № 27» ХМР, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету МОЗ України.

За дизайном дослідження всі хворі з ХСН, що виникла на тлі ІХС, були розподілені на групи: основну групу склали хворі з ІХС із супутнім ожирінням ($n=222$), до групи порівняння увійшло 115 хворих з ІХС і нормальною масою тіла. Середній вік хворих основної групи становив ($62,24 \pm 1,09$) роки, із них чоловіків було 107 (48,20 %), жінок – 115 (51,80 %). Середній вік пацієнтів групи порівняння становив ($61,52 \pm 1,37$) роки, із них чоловіків було 60 (52,17 %), жінок – 55 (47,83 %). До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Середній вік практично здорових осіб, що увійшли до контрольної групи становив $59,16 \pm 1,25$ років. Групи були порівнянні за віком і статтю. Критеріями виключення хворих з дослідження були: вроджені та набуті вади серця; гіпотензія (АТ < 90/60 мм рт. ст.); симптоматичний характер артеріальної гіпертензії; наявність супутньої ендокринної, автоімунної, вираженої ниркової та онкологічної патології; наявність хронічного обструктивного захворювання легенів; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, гострого інсульту, гострої ліво- чи правошлуночкової недостатності; супутні психічні захворювання, алкоголізм, наркоманія.

Верифікацію діагнозу ІХС проводили згідно зі стандартами Європейського товариства кардіологів, Асоціації кардіологів України, протоколів МОЗ України. Наявність ХСН встановлювали за класифікацією Робочої групи із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, функціональний клас (ФК) оцінювали відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця (New York Heart Association – NYHA).

У пацієнтів основної групи, групи порівняння та контролю проведено комплексне клінічне обстеження згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 та № 1118 від 21.12.2012р. Антропометричні показники включали визначення росту, маси тіла, площі поверхні тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) з розрахунком співвідношення ОТ до ОС. Для діагностики ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) з визначенням індексу маси тіла (ІМТ).

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно до доданої інструкції.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Інсулінорезистентність (ІР) визначалася за моделлю НОМА-ІР

= концентрація інсуліну (мкОД/мл) x глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Дослідження параметрів ліпідного обміну включало визначення загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом за допомогою наборів реагентів «CholesterolLiquicolor» фірми «Human» (Німеччина), «TriglyceridesGPO» фірми «Human» (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald W. T.: $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,22)$, де $ТГ/2,22$ – це вміст холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою Клімова А. М.: $КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$.

До спеціальних методів, які застосовувалися в дисертаційній роботі, слід віднести молекулярно-генетичні, на підставі даних яких установлювалися асоціації певних генетичних поліморфізмів з розвитком ІХС та ожиріння. Виділення ДНК з цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції.

Дослідження алельних поліморфізмів Met235Thr гена ангіотензиногена (АТГ), Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (ADRB2), G-308A гена фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), Arg223Gln гена лептину проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ).

Дослідження алельних поліморфізмів Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азота (eNOS), C-174G гена інтерлейкіна-6 (ІЛ-6), рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 A/C проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ЗАТ «Сінтол» (РФ). Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Г. Харді-В. Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Дослідження проводилися в молекулярно-генетичному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) ($см^3$) ЛШ обчислювали за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (Devereux R. і співавт., 1986): $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$. Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996).

Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Визначення якості життя (ЯЖ) проводилося за допомогою анкети SF-36, а також за допомогою Міннесотського опитувальника ЯЖ хворих із хронічною недостатністю кровообігу («Living with Heart Failure Questionnaire» (MLHFQ) – дослівна назва опитувальника «Життя з серцевою недостатністю»).

Клініко-інструментальне обстеження хворих проводили двічі: під час надходження до стаціонару та через 6 місяців для оцінки ефективності терапії.

Усі хворі отримували комбіновану медикаментозну терапію із приводу наявної в них патології. Лікування хворих на ІХС проводили індивідуально відповідно до протоколів надання медичної допомоги МОЗ України (наказ № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»», «Протоколи надання медичної допомоги хворим з ішемічною хворобою серця»), Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 № 152 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця»).

Отримані результати подано у вигляді середнього значення та похибки середнього значення ($M \pm m$). Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (TM) 3.5.1. Аналізували показники абсолютного ризику (АР; %), відносного ризику (ВР), відносини шансів (ВШ), з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах, а також при аналізі впливу декількох відомих факторів-умов на мінливість будь-якої змінної – використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F). Оцінка достовірності різниці середніх при множинних порівняннях для кількісних ознак з нормальним розподілом проводилася за однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA). Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Розрахунки математичної моделі виконано за допомогою модуля Logistic Regression з пакета прикладних програм Statistica for Windows 5.5. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Хворі на ІХС та ожиріння вірогідно частіше скаржилися на загальну слабкість 217 (97,75 %), ніж пацієнти з нормальною масою тіла 104 (90,43 %) ($\chi^2=5,674$; $p=0,018$), задишку – [208 (93,69 %) проти 78 (67,83 %)] ($\chi^2=21,962$; $p < 0,001$), ангінозні болі – [92 (41,44 %) проти 28 (24,38 %)] ($\chi^2=6,587$; $p=0,011$). Проте хворі на ІХС без ожиріння частіше мали скарги на серцебиття [46 (40 %) проти 43 (19,37 %)] ($\chi^2=10,602$; $p=0,002$) та порушення ритму та провідності [38 (33,04 %) проти 39 (17,57 %)] ($\chi^2=5,922$; $p=0,015$). Вірогідних відмінностей не було встановлено щодо частоти скарг на запаморочення ($\chi^2=3,256$; $p=0,072$), головного болю ($\chi^2=0,023$; $p=0,880$) та набряків нижніх кінцівок ($\chi^2=1,947$; $p=0,163$) у хворих обох груп.

У хворих на ІХС було діагностовано такі ускладнення основного

захворювання: фібриляцію передсердь – у 22 (9,91 %) і 11 осіб (9,56 %) ($\chi^2=0,058$; $p=0,810$); екстрасистолічну аритмію – у 31 (13,96 %) і 17 (14,78 %) ($\chi^2=0,040$; $p=0,841$); неускладнений гіпертонічний криз – у 43 (19,37 %) і 19 (16,52 %) ($\chi^2=0,312$; $p=0,577$); постінфарктну аневризму – у 7 (3,15 %) і 4 (3,48 %) ($\chi^2=0,148$; $p=0,701$); блокаду лівої гілки пучка Гіса – у 12 (5,41 %) і 8 (6,96 %) ($\chi^2=0,355$; $p=0,552$); А-V блокаду – у 6 (2,70 %) і 3 осіб (2,61 %) ($\chi^2=0,205$; $p=0,651$) в основній і групі порівняння відповідно.

За клінічними формами ІХС хворі основної групи та групи порівняння розподілилися таким чином: стабільна стенокардія була виявлена в 92 (41,44 %) і 28 пацієнтів (24,35 %) ($\chi^2=6,587$; $p=0,011$); постінфарктний кардіосклероз – у 26 (11,71 %) і 12 осіб (10,43 %) ($\chi^2=0,053$; $p=0,818$); дифузний кардіосклероз – 104 (46,85 %) і 75 (65,22 %) ($\chi^2=6,575$; $p=0,011$) відповідно.

Перебіг ХСН у хворих з коморбідністю ІХС та ожирінням характеризувався гіперінсулінемією та збільшенням індексу ІР НОМА за умов відсутності порушень вуглеводного обміну.

У хворих на ІХС та ожиріння рівень інсуліну був вищий за такий на 39,41 %, ніж у хворих з нормальною масою тіла та на 44,67 %, ніж у контрольній групі ($p<0,05$). Індекс ІР НОМА був вищим у коморбідних хворих на 37,83 % у порівнянні з хворими на ІХС без ожиріння та на 42,70 % у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$).

У хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, відзначаються більш значущі порушення ліпідного обміну у вигляді гіпертригліцеридемії, збільшення рівнів ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, зменшення рівня ХС ЛПВЩ. Порівняння вірогідних відмінностей між хворими основної та контрольної груп щодо рівнів ЗХС і КА не було встановлено. У хворих на ІХС та ожиріння рівень ТГ більше на 22,75 % і 56,61 %, ніж в осіб без ожиріння та контрольної групи відповідно ($p<0,05$). ХС ЛПНЩ вище у пацієнтів основної групи на 16,83 % і 30,15 % порівняно з хворими з нормальною масою тіла та контрольною групою ($p<0,05$). Рівень ХС ЛПДНЩ вище у хворих на ІХС та ожиріння на 31,28 % і 58,77 %, ніж у хворих групи порівняння та осіб контрольної групи ($p<0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ, навпаки, найнижчий у пацієнтів основної групи на 55,84 % і 64,40 %, ніж у групі порівняння і контролю ($p<0,05$).

У хворих з ХСН ішемічної етіології з супутнім ожирінням збільшення ваги тіла (через прямі кореляції) призводить до збільшення рівня в крові глюкози, підвищенню ІР (НОМА) та, як наслідок, накопиченню в крові інсуліну. Отже, у даній групі хворих формується стійка патогенетична матриця, яка направлена на посилення ІР по мірі зростання ожиріння. При цьому між показниками встановлюються прямі кореляції, системоутворюючим елементом даної функціональної системи, тобто ознакою, що утворює найбільшу кількість зв'язків з іншими показниками, виявився ІМТ, який виявив 4 прямі зв'язки з НОМА ($r=0,47$; $p<0,05$), інсуліном ($r=0,54$; $p<0,05$), ОТ ($r=0,81$; $p<0,05$) та показником співвідношення ОТ/ОС ($r=0,51$; $p<0,05$). Отже, доміном процесів ІР у цілому у даній групі хворих є процеси ожиріння. В обстежених хворих найбільшим потенціатором порушень ліпідного обміну є глюкоза за рахунок наявності вірогідних сильних прямих зв'язків з рівнями ЗХС ($r=0,38$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,46$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,78$; $p<0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,52$; $p<0,05$) і зворотного

зв'язку із ХС ЛПВЩ ($r=-0,54$; $p<0,05$). Прямі кореляційні зв'язки також знайдено між рівнем інсуліну та ТГ ($r=0,92$; $p<0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,85$; $p<0,05$); між індексом ІР та ХС ЛПДНЩ ($r=0,79$; $p<0,05$); між умістом глікозильованого гемоглобіну та ЗХС ($r=0,36$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,34$; $p<0,05$). Зворотні зв'язки встановлені між ХС ЛПВЩ та інсуліном ($r=-0,72$; $p<0,05$), індексом ІР НОМА ($r=-0,81$; $p<0,05$). Таким чином, у хворих із ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, дисліпідемія може бути пов'язана з дією гіперінсулінемії та ІР на ліпідний обмін.

За результатами дисперсійного аналізу суттєвих відмінностей між групами за показниками вуглеводного обміну виявлено не було. Високі значення коефіцієнта Фішера відзначено щодо рівнів інсуліну ($F=38,2$; $p<0,05$) та індексу ІР НОМА ($F=21,4$; $p<0,05$). Проте суттєвий діапазон коливань коефіцієнтів Фішера зазначених показників свідчить про те, що на показники ліпідного спектру крові належність до тієї або іншої групи впливала по-різному: наявність коморбідності (ІХС та ожиріння) найменше впливала на рівень ЗХС ($F=4,7$; $p>0,05$) та КА ($F=3,1$; $p>0,05$). У той же час від наявності ожиріння рівні ТГ ($F=31,9$; $p<0,05$), ХС ЛПДНЩ ($F=26,8$; $p<0,05$) і ХС ЛПНЩ ($F=22,7$; $p<0,05$) залежали більшою мірою. Отже, на підставі даних дисперсійного аналізу встановлено суттєвий вплив фактора належності до тієї або іншої групи (з ожирінням та без нього) пацієнтів з ІХС на мінливість показників вуглеводного та ліпідного обмінів, а отримані раніше дані, підтверджують аналітичний розділ та отримані кореляційні зв'язки у хворих із ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння.

У хворих з поєднаним перебігом ІХС та ожиріння відзначаються вірогідно більш значущі порушення параметрів ЛШ, ніж в осіб контрольної групи ($p<0,05$). Так, рівень КДР вище на 22,56 %, КСР – на 23,74 %, КДО – на 26,55 %, КСО – на 22,43 % у хворих основної групи, ніж у контрольній групі. Розмір аорти вище на 12,21 % у хворих на ІХС та ожиріння порівняно з контролем. ЛП і ПП більше на 24,48 % і 12,17 % відповідно у хворих основної групи і групи контролю. ТМШП вище на 13,74 % у пацієнтів основної групи, ММЛШ – на 93,38 % порівняно з контрольною групою. Щодо систолічної функції ЛШ, то вона була значно гіршою у хворих на ІХС та ожиріння за рахунок меншого значення ФВ на 34,02 %, ніж у контрольній групі. При цьому у хворих з ожирінням відмічено, порівняно із групою порівняння, збільшення розміру ЛП на 11,66 %, КДО на 17,45 %, КСО на 10,07 % та зменшення ФВ на 19,75 % ($p<0,05$).

У хворих при поєднанні ІХС та ожиріння визначено вірогідні зміни щодо параметрів трансмітрального кровотоку залежно від наявності ожиріння: Е була вища на 8,39 % у хворих з ожирінням, А – на 12,39 %, ІVRT – на 5,61 %, DT – на 5,49 %, співвідношення Е/А – на 4,35 % ($p<0,05$), що вказує на уповільнене розслаблення ЛШ, а ДДЛШ у цьому випадку проявляється типом порушення релаксації. У хворих на ІХС та ожиріння вірогідно частіше зустрічався рестриктивний тип ($\chi^2=5,357$; $p=0,021$) трансмітрального кровотоку і тип псевдонормалізації ($\chi^2=8,160$; $p=0,005$), ніж у хворих групи порівняння. Тоді як у хворих на ІХС, порівняно з пацієнтами основної групи вірогідно частіше зустрічався тип порушення мітрального кровотоку у вигляді порушення релаксації ($\chi^2=39,683$; $p<0,001$).

Ексцентрична гіпертрофія вірогідно частіше зустрічалась у хворих на ІХС із

супутнім ожирінням ($\chi^2=40,389$; $p<0,001$), тоді як у хворих на ІХС із нормальною масою тіла частіше виявлялись концентрична гіпертрофія ($\chi^2=14,245$; $p<0,001$) і концентричне ремоделювання ($\chi^2=12,004$; $p<0,001$).

Суттєвий діапазон коливань коефіцієнтів Фішера зазначених показників свідчить про те, що на показники кардіогемодинаміки, належність до тієї або іншої групи впливали по-різному: наявність коморбідності (ІХС та ожиріння) найменше впливала на розміри аорти ($F=3,2$; $p>0,05$), ПП ($F=4,1$; $p>0,05$), КДР ($F=3,9$; $p>0,05$), КСР ($F=4,4$; $p>0,05$), ТЗСЛШ ($F=2,3$; $p>0,05$), ТМШП ($F=3,7$; $p>0,05$) та ВТС ($F=3,0$; $p>0,05$). У той же час від наявності ожиріння розмір ЛП ($F=65,4$; $p<0,05$), КДО ($F=65,8$; $p<0,05$), КСО ($F=52,4$; $p<0,05$), ММЛШ ($F=72,9$; $p<0,05$) і ФВ ($F=44,1$; $p<0,05$) залежали більшою мірою.

За результатами дисперсійного аналізу встановлені суттєві відмінності між групами за типами трансмітрального кровотоку. Найвище значення коефіцієнта Фішера відзначено щодо ексцентричної гіпертрофії ($F=116,3$; $p>0,05$). Коморбідність ІХС та ожиріння асоціювалася меншою мірою з концентричним ремоделюванням ($F=89,6$; $p>0,05$) і концентричною гіпертрофією ($F=67,4$; $p>0,05$).

Таким чином, на підставі даних дисперсійного аналізу встановлено суттєвий вплив фактору належності до тієї або іншої групи (з ожирінням та без нього) пацієнтів з ІХС на мінливість показників кардіогемодинаміки та типи трансмітрального кровотоку, а отримані раніше дані, підтверджують аналітичний розділ у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння.

У ході дослідження визначено такі особливості клінічних проявів ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння: по-перше, виявлено, що у хворих на ІХС та ожиріння з I ФК ХСН вірогідно частіше зустрічався генотип ММ поліморфного локусу М235Т гена *ATG*, порівняно з пацієнтами з II ФК ХСН і III-IV ФК ХСН (50 % проти 37,29 % та 22,22 % відповідно, $p<0,05$). По-друге, у формуванні систолічної дисфункції ЛШ у хворих на ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєданого перебігу з ожирінням, бере участь алель Т гена *ATG* (М235Т) (у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ вірогідно частіше на 12,89 % зустрічалось носійство алеля Т (151 (62,40 %) проти 100 (49,51 %)) та рідше алеля М (91 (37,60 %) проти 102 (50,49 %)) і генотипу ММ (15 (12,40 %) проти 29 (28,71 %)) гена *ATG* (М235Т) на 15,95 % і 16,31 % відповідно порівняно з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % ($p<0,05$)). По-третє, поєднаний перебіг ІХС та ожиріння характеризується гіперінсулінемією й ІР на тлі нормоглікемії, що асоційовано з ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *ATG* і GG генотипом поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, а також підтверджено вірогідними прямими кореляційними зв'язками між рівнем інсуліну ($r=0,48$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,44$; $p<0,05$) і ТТ генотипом поліморфізму М235Т гена *ATG*; між рівнем інсуліну ($r=0,59$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,52$; $p<0,05$) і GG генотипом Gln27Glu гена *ADRB2*. Зазначимо, що рівень інсуліну у хворих з ТТ генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння склав $12,76\pm 0,86$ мкОД/мл і був на 42,63 % і 43,89 % вище, ніж у хворих з генотипами ТМ і ММ поліморфізму М235Т гена *ATG* ($p<0,001$); індекс НОМА дорівнював $2,5\pm 0,59$ од. у хворих першої підгрупи та був більший на 41,6 % і 55,2 % порівняно з хворими другої та третьої підгруп відповідно ($p<0,001$). Рівень інсуліну у хворих з GG генотипом при поєднанні ІХС й ожиріння склав $14,18\pm 0,72$ мкОД/мл і був на 51,76

% та 50,78 % вище, ніж у хворих з генотипами CC і CG Gln27Glu гена *ADRB2* ($p < 0,001$); індекс НОМА дорівнював $3,14 \pm 0,61$ од. у хворих першої підгрупи та був більший на 52,87 % і 51,59 % порівняно із хворими другої та третьої підгруп відповідно ($p < 0,001$). По-четверте, за нашими даними ІМТ у хворих з генотипом GG був вищий 12,78 % і 14,75 %, ніж у хворих з генотипами CC і CG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* ($p < 0,05$). При цьому також встановлено прямі позитивні вірогідні кореляції між ІМТ ($r = 0,62$; $p < 0,05$) і GG генотипом поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*. У хворих на ІХС й ожиріння з генотипом GG поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* рівень ТГ був на 41,97 % і 40,51 % вищим, ніж у хворих з генотипами CC і CG відповідно ($p < 0,05$). На останнє, ТТ генотип поліморфізму M235T гена *ATG* у хворих на ІХС та ожиріння асоційовано із морфо-функціональними змінами в серці, а саме прогресом гіпертрофії ЛШ, зниженням інотропної функції міокарда, збільшенням розмірів та об'ємів порожнини ЛШ. Так, значення КДР у хворих з генотипом ТТ перевищувало таке на 9,95 % і 8,84 %; КСР – на 10,28 % і 12,53 %; КДО – на 11,3 % і 13,81 %; КСО – на 16,35 % і 17,02 % у хворих з генотипами ТМ і ММ відповідно ($p < 0,05$). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 13 % і 14,87 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, мала найменше значення в підгрупі хворих з ТТ генотипом порівняно з ФВ у хворих з ТМ і ММ генотипами, що відповідало $41,16 \pm 7,9$ %, $49,24 \pm 8,4$ % і $50,18 \pm 9,1$ % ($p < 0,05$). На наш погляд, це пояснюється двома гіпотезами. Перша гіпотеза полягає в тому, що у хворих на ІХС та ожиріння, можливо, відбувається більш виразна активація пресорних нейрогуморальних систем, зокрема, САС та РААС, що обумовлює хронічне перевантаження ЛШ не лише тиском але й об'ємом. З іншого боку наявність ТТ генотип поліморфізму M235T гена *ATG* призводить до істотного підвищення рівня АТГ у плазмі, це веде до збільшення вмісту ангіотензину-II, що може пояснювати асоціацію цього поліморфізму із прогресуванням гемодинамічних змін за рахунок гіперактивації РААС.

За результатами нашого дослідження розподіл генотипів поліморфізмів досліджуваних генів між обстеженими групами представлена в таблиці 1. Аналіз отриманих нами даних свідчить про те, що наявність алеля Т і генотип ТТ є факторами підвищеного ризику розвитку ХСН та ожиріння у хворих на ІХС, а алель М проявив себе як протективний фактор у хворих з нормальною масою тіла. Наявність Т алеля та ТТ генотипу поліморфізму M235T гена *ATG* у хворих на ІХС із супутнім ожирінням асоціювалася з розвитком ХСН, відповідно ($BP = 1,62$, 95% ДІ = $[1,13-2,0]$, $\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$) і ($BP = 2,213$, 95% ДІ = $[1,187-4,562]$, $\chi^2 = 7,38$; $p < 0,05$), тоді як алель М був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ХСН ($BP = 0,572$, 95% ДІ = $[0,398-0,763]$, $\chi^2 = 7,54$; $p < 0,05$).

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем Т ($BP = 0,32$, 95 % ДІ = $[0,12-0,78]$, $\chi^2 = 5,2$; $p < 0,05$) та ТТ генотипом ($BP = 3,36$, 95 % ДІ = $[1,29-6,48]$, $\chi^2 = 7,8$; $p < 0,05$) поліморфізму M235T гена АТГ, окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель Т та генотип ТТ мали вірогідні сильні кореляційні зв'язки з ІМТ ($r = 0,59$; $p < 0,05$) і ($r = 0,72$; $p < 0,05$). При цьому розподіл частоти алелів та генотипів у хворих на ІХС залежно від ІМТ не виявив достовірних відмінностей ($p > 0,05$), визначено лише тенденцію до збільшення частоти генотипу ТТ відповідно до збільшення маси тіла.

Оцінюючи роль різних варіантів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α* в патогенезі ІХС та ожиріння, слід зазначити, що, за попередніми даними, алель А, який зустрічався частіше у хворих на ІХС й у хворих з поєднанням ІХС та ожиріння, є фактором ризику розвитку ІХС, а зменшення частоти виявлення генотипу GG асоційовано з розвитком ожиріння.

Таблиця 1. Розподіл генотипів поліморфізмів досліджуваних генів у групах хворих і в групі контролю

Показники		ІХС (n=115)		ІХС + ожиріння (n=222)		Контрольна група (n=35)		χ^2	Значимість розбіжностей (p)	Показник відносного ризику ВР (95 % ДІ)
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Генотипи поліморфного локусу M235T гена <i>ATG</i>	ТМ	52	45,2	86	38,74	17	48,57	0,739 2,029	=0,319 =0,155	0,78(0,45-1,37) 0,67(0,38-1,17)
	ТТ	23	20	64	28,83	5	14,28	2,189 6,666	=0,139 =0,010	1,63(0,85-3,14) 2,50(1,23-5,11)
	ММ	40	34,8	72	32,43	13	37,14	0,089 0,352	=0,766 =0,554	0,92(0,51-1,64) 0,84(0,47-1,50)
Генотипи поліморфного локусу Gln27Glu гена <i>ADRB2</i>	CG	47	40,87	72	32,43	15	42,86	1,747 2,581	=0,187 =0,109	0,68(0,38-1,21) 0,62(0,35-1,11)
	CC	44	38,26	73	32,88	14	40	0,546 1,057	=0,460 =0,304	0,80(0,45-1,44) 0,74(0,42-1,32)
	GG	24	20,87	77	34,69	6	17,14	4,861 8,420	=0,028 =0,004	2,03(1,08-3,81) 2,63(1,35-5,11)
Генотипи поліморфного локусу G-308A гена <i>ФНП-α</i>	GA	38	33,04	90	40,54	8	22,86	1,37 7,45	=0,242 =0,007	1,41(0,79-2,51) 2,33(1,26-4,29)
	AA	21	18,26	58	26,13	2	5,71	1,87 14,88	=0,173 =0,000	1,60(0,81-3,15) 5,51(2,15-14,07)
	GG	56	48,70	74	33,33	25	71,43	5,29 28,93	=0,022 =0,000	1,95(1,10-3,46) 4,97(2,73-9,06)
Генотипи поліморфного локусу C-174G гена <i>IL-6</i>	CG	15	13,04	24	10,81	9	25,71	0,189 7,461	=0,664 =0,007	1,21(0,51-2,85) 2,84(1,32-6,14)
	CC	54	46,96	67	30,18	19	54,29	6,103 11,823	=0,014 =0,000	2,07(1,16-3,70) 2,74(1,53-4,90)
	GG	46	40	131	59,01	7	20	7,221 31,823	=0,008 =0,000	2,16(1,23-3,80) 5,76(3,06-10,83)
Генотипи поліморфізму гена <i>eNOS</i> (Glu298Asp)	GA	46	40	91	40,99	17	48,57	0,021 1,293	=0,889 =0,256	1,04(0,59-1,83) 0,72(0,41-1,27)
	AA	12	10,43	22	9,91	6	17,14	0,058 2,829	=0,870 =0,093	1,12(0,44-2,90) 2,07(0,88-4,90)
	GG	57	49,57	109	49,1	12	34,29	0,020 5,255	=0,888 =0,022	1,04(0,60-1,81) 1,94(1,10-3,43)
Генотипи поліморфізму гена лептину (Arg223Gln)	GA	47	40,87	81	36,49	15	42,86	0,528 1,025	=0,468 =0,312	1,24(0,70-2,19) 1,34(0,76-2,37)
	AA	20	17,39	33	14,87	7	20	0,149 0,866	=0,700 =0,353	0,86(0,40-1,84) 0,71(0,34-1,47)
	GG	48	41,74	108	48,64	13	37,14	0,988 2,938	=0,321 =0,087	1,33(0,76-2,32) 1,64(0,93-2,88)
Генотипи поліморфізму гена <i>OLR1</i> (A/C)	AC	54	46,96	107	48,2	18	51,43	0,020 0,180	=0,888 =0,672	1,04(0,60-1,81) 0,89(0,51-1,54)
	AA	26	22,61	36	16,23	9	25,71	1,561 3,014	=0,212 =0,083	1,57(0,77-3,19) 1,85(0,92-3,70)
	CC	35	30,43	79	35,57	8	22,86	0,814 4,063	=0,367 =0,044	1,31(0,73-2,37) 1,91(1,03-3,54)

Формування систолічної дисфункції ЛШ та наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності від I до II функціонального класу у хворих з ХСН, що виникла на тлі ІХС за умов поєданого перебігу з ожирінням, пов'язано з генотипом

АА гена *ФНП-α* (G-308A) та GG гена *ІЛ-6* (С-174G). У хворих на ІХС та ожиріння прогресування ХСН від I до II ФК характеризувалося вірогідним збільшенням частоти виявлення алеля А поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α* на 10,69 % і генотипу АА на 11,05 % (41 % проти 51,69 % і 22 % проти 33,05 %) і зменшенням частоти виявлення алеля G на 10,69 % і генотипу GG на 10,33 % (59 % проти 48,31 % і 40 % проти 29,67 %), від II до III-IV ФК – вірогідним зниженням на 10,37 % частоти виявлення генотипу GG (40 % проти 29,63 %) ($p < 0,05$); від I до III-IV ФК – невірогідним підвищенням частоти виявлення алеля А і генотипу АА (41 % проти 49,07 % і 22 % проти 27,78 %) і від II до III-IV ФК – невірогідним зниженням частоти виявлення алеля А і генотипу АА (41 % проти 49,07 % і 33,05 % проти 27,78 %), ($p > 0,05$). Збільшення ФК ХСН не показало зв'язку з генотипом GA. У хворих на ІХС та ожиріння із ФВ < 45 % вірогідно частіше на 18,17 % зустрічалось носійство алеля А [135 (55,79 %) проти 76 (37,62 %)] та рідше – алеля G [107 (44,21 %) проти 126 (62,38 %)] порівняно з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % ($p < 0,05$). Алель А у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ майже з однаковою частотою зустрічався в гомозиготній і гетерозиготній формах – 44 (36,37 %) і 47 (38,84 %) відповідно, проте у хворих зі збереженою здатністю міокарда до скорочення домінував гетерозиготний генотип [32 (32,68 %)] порівняно з гомозиготним [22 (21,78 %)]. Порівнюючи розподіл генотипів у підгрупах, слід зазначити, що у хворих на ІХС та ожиріння із систолічною дисфункцією ЛШ вірогідно частіше на 14,59 % виявлявся генотип АА, ніж у хворих із ФВ > 45 % [44 (36,37 %) проти 22 (21,78 %)], а генотип GG, навпаки, – на 20,75 % рідше [30 (24,79 %) проти 46 (45,54 %)] ($p < 0,05$). У хворих на ІХС та ожиріння з I ФК ХСН алель С гена *ІЛ-6* (С-174G) зустрічався в 27 % хворих, алель G – у 73 %, генотип СС – у 12 %, генотип СG – у 30 %, генотип GG – у 58 %. Для хворих 2 підгрупи (ІХС та ожиріння з II ФК ХСН) був характерним такий розподіл: 24,15 % хворих мали алель С, 75,85 % – алель G, 9,32 % – генотип СС, 29,66 % – генотип СG і 61,02 % – генотип GG. Хворі з III-IV ФК ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, у 25,93 % мали алель С, 74,07 % – алель G, 11,11 % – генотип СС, 29,63 % – генотип СG і 59,26 % – генотип GG. Розподіл частоти алелів і генотипів залежно від ФВ у хворих на ІХС та ожиріння показав, що у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ алель С поліморфного локусу С-174G гена *ІЛ-6* зустрічався в 30,17 % хворих, алель G – 69,83 %, генотипи СС, СG і GG – у 12,40 %, 33,38 % і 54,22 % відповідно. У хворих із ФВ > 45 % носіями алеля С були 28,71% хворих, алеля G – 71,29 %, генотипу СС – 8,91 %, генотипу СG – 39,6 %, генотипу GG – 51,49 %.

Розвиток ожиріння у хворих на ІХС був пов'язаний з алелем А (ВР = 1,58, 95 % ДІ = [1,12–2,24], $\chi^2=6,9$; $p < 0,05$) і АА генотипом (ВР = 2,34, 95 % ДІ = [1,42–3,86], $\chi^2=11,3$; $p < 0,05$) поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α*, з алелем G (ВР = 1,58, 95 % ДІ = [1,12–2,24], $\chi^2=6,9$; $p < 0,05$) та GG генотипом (ВР = 1,98, 95 % ДІ = [1,25–3,16], $\chi^2=8,4$; $p < 0,05$) поліморфного локусу С-174G гена *ІЛ-6*, окрім того, отримані дані було підтверджено результатами кореляційного аналізу: алель А та генотип АА гена *ФНП-α* мали вірогідні сильні кореляційні зв'язки з ІМТ ($r=0,61$; $p < 0,05$) і ($r=0,67$; $p < 0,05$). Дослідження розподілу частот алелів та генотипів поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α* у хворих на ІХС залежно від ІМТ встановило вірогідне збільшення частоти виявлення алеля А і генотипу АА, а також

зменшення – алеля G відповідно до збільшення маси тіла. У свою чергу генотип GG зустрічався рідше у хворих з ожирінням II і III стадії, ніж у хворих з ожирінням I стадії ($p < 0,05$).

Аналіз показників вуглеводного обміну залежно від генотипів гена *ФНП-α* і гена *ІЛ-6* у хворих на ІХС та ожиріння показав, що носії генотипу AA гена *ФНП-α* і генотипу GG гена *ІЛ-6* мають більш виразні порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперінсулінемії та зниження чутливості тканин до інсуліну, тоді як пацієнти з іншими генотипами володіють більшою стійкістю до глюко-метаболических порушень. Отримані дані дозволяють припустити, що алель A і алель G є патологічними варіантами поліморфізмів гена *ФНП-α* (G-308A) і *ІЛ-6* (C-174G). OT, OC і співвідношення OT/OC не відрізнялись у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів генів *ФНП-α* (G-308A) і *ІЛ-6* (C-174G) ($p > 0,05$). У свою чергу ІМТ у носіїв AA генотипу гена *ФНП-α* (G-308A) мав найбільше значення ($39,43 \pm 0,62$ кг/м²), що на 17,93 % і 18,49 % більше, ніж у носіїв генотипів GA і GG ($p < 0,05$). Отже, генотип AA гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС та ожиріння був пов'язаний з ІМТ. ІМТ у хворих на ІХС та ожиріння був пов'язаний з генотипом GG поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, що підтверджено даними кореляційного аналізу ($r = 0,71$; $p < 0,05$). Провідною особливістю перебудови ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ожирінням є статистично вірогідна гіпертригліцеридемія, яка асоційована з AA генотипом поліморфізму G-308A гена *ФНП-α*. Нами також визначено прямі кореляційні зв'язки між генотипом AA та рівнем інсуліну ($r = 0,56$, $p < 0,05$), індексом IP НОМА ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ІМТ ($r = 0,71$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,69$; $p < 0,05$). Зворотній кореляційний зв'язок було встановлено між генотипом GG й ІМТ ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

У хворих на ІХС та ожиріння з генотипом AA гена *ФНП-α* (G-308A) відбуваються більш значущі порушення в структурі та функції міокарда, а саме, збільшення розмірів ЛШ, його маси на тлі зменшення скоротливої здатності, що відповідає несприятливому ремоделюванню ЛШ в обстежених хворих і може бути пояснено негативною інотропною дією та індукцією апоптичної загибелі кардіоміоцитів, що обумовлено дією прозапального цитокіну *ФНП-α*, експресія якого підвищена в осіб з генотипом AA.

Звертали увагу відмінності в показниках діастолічної функції у хворих на ІХС та ожиріння при різних генотипах гена *ФНП-α* (G-308A): у хворих з генотипом AA визначалося збільшення співвідношення піків E/A, що дорівнювало $1,81 \pm 0,04$ од. поряд зі зниженням часу ізоволюметричного розслаблення (iVRT) до $84,5 \pm 2,5$ мс та показника часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) до $198,3 \pm 6,8$ мс, що вказує на діастолічну дисфункцію за рестриктивним типом.

Отже, генотип AA гена *ФНП-α* (G-308A) у хворих на ІХС та ожиріння потенціює прогресування порушення структури та функції ЛШ, що може бути пов'язано із запаленням ендотеліальних клітин, яке індуковане *ФНП-α*, експресія якого підвищена за умов носійства A алеля, із наступною нейтрофільною дегрануляцією гранулоцитів, прискоренням перекисного окислення ліпідів. Це може зруйнувати структурну цілісність і функцію ендотеліальних клітин, що призводить до дисбалансу в ендотеліальних клітинах, які секретують активні речовини. Зниження синтезу та вивільнення судинорозширювальних речовин і підвищена

секреція вазоконстрикторів призводить до прискорення вазоконстрикції, а також підвищують периферичний опір та артеріальний тиск. Низький стан перфузії обумовлено капілярною контракцією. Наведені дані пояснюють механізми гемодинамічних порушень на рівні патогенетично значущих.

Генотип GG гена *eNOS* (Glu298Asp) у хворих на ІХС та ожиріння був пов'язаний з порушенням структури та функції міокарда у вигляді дилатації порожнин серця та зниження здатності до скорочення за умов відсутності будь-яких залежностей з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Тобто, КДР у контрольній групі дорівнював $4,36 \pm 0,48$ см, що на 25,98 %, 6,24 % і 3,33 % менше, ніж у хворих з генотипами GG, GA і AA, де значення цих показників становили $5,89 \pm 0,44$ см, $4,65 \pm 0,39$ см і $4,51 \pm 0,46$ см відповідно ($p < 0,05$). КСР був на 30,58 %, 10,39 % і 7,36 % більше у хворих з генотипами GG, GA і AA відповідно, ніж в осіб контрольної групи ($4,35 \pm 0,39$ см, $3,37 \pm 0,41$ см і $3,26 \pm 0,35$ см проти $3,02 \pm 0,44$ см) ($p < 0,05$). КСО в осіб контрольної групи склав $68,57 \pm 11,5$ мл, КДО – $139,21 \pm 28,4$ мл, що на 23,47 % і 23,16 % відповідно перевищував значення цих показників ($89,6 \pm 9,2$ мл і $181,16 \pm 24,9$ мл) у хворих з генотипом GG; на 12,43 % і 19,33 % – у хворих з генотипом GA ($78,3 \pm 9,5$ мл і $172,57 \pm 25,3$ мл); на 12,20 % і 18,3 % – у хворих з генотипом AA ($78,1 \pm 9,4$ мл і $170,39 \pm 26,7$ мл) ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, – на 34,02 %, 20,92 % і 21,19 % більша в групі контролю, ніж у хворих з різними генотипами гена *eNOS* (Glu298Asp) ($62,38 \pm 11,1$ % проти 41,16 ± 7,5 %, 49,33 ± 7,9 % і 49,16 ± 8,1 %) ($p < 0,05$). Порівняння показників кардіогемодинаміки за генотипами гена *eNOS* (Glu298Asp) показало, що вірогідних відмінностей не було знайдено щодо розмірів аорти, ЛП, ПП, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ і ВТС ($p > 0,05$). КДР був на 21,05 % і 23,43 % більшим у хворих з генотипом GG порівняно з хворими з генотипами GA і AA, що відповідало значенням $5,89 \pm 0,44$ см, $4,65 \pm 0,39$ см і $4,51 \pm 0,46$ см відповідно ($p < 0,05$). У хворих з генотипом GG КСР на 22,53 % і 25,06 % перевищував значення такого у хворих з генотипами GA і AA ($4,35 \pm 0,39$ см проти $3,37 \pm 0,41$ см і $3,26 \pm 0,35$ см) ($p < 0,05$). КДО та КСО були на 4,74 % і 5,94 % та на 12,61 % і 12,83 % більші, а ФВ – на 16,56 % і 16,27 % менша у хворих з генотипом GG, ніж зазначені показники у хворих з генотипами GA і AA ($p < 0,05$).

Визначено особливості перебігу ХСН у хворих з поєднанням ІХС та ожиріння: гіперінсулінемія та ІР пов'язані з G алелем поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину ($r = 0,76$; $p < 0,05$); на перебудову ліпідного спектра за рахунок гіпертригліцеридемії впливає гомозиготне носійство алеля G поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину ($r = 0,73$; $p < 0,05$); зниження інотропної функції міокарда, збільшення розмірів та об'ємів порожнини ЛШ прогресують за умов носійства CC генотипу поліморфізму гена *OLR1* (AC). Співставлення показників вуглеводного обміну залежно від різних генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС та ожиріння показало, що у хворих з генотипом GG були вірогідно вищі значення інсуліну та індексу ІР НОМА. Рівень інсуліну був вищий у хворих з генотипом G/G на 32,56 % і 36,67 %, ніж у хворих з генотипами GA і AA, а індекс ІР НОМА на 44,93 % і 48,91 % відповідно ($p < 0,05$). Щодо рівнів глюкози та HbA_{1c} вірогідних відмінностей залежно від генотипів гена лептину (Arg223Gln) виявлено не було ($p > 0,001$). Проведене дослідження демонструє, що ОТ, ОС, ОШ і співвідношення ОТ/ОС не відрізнялися у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів гена

лептину (Arg223Gln) ($p > 0,05$). У свою чергу ІМТ у носіїв GG генотипу мав найбільше значення ($38,56 \pm 0,58 \text{ кг/м}^2$), що на 19,19 % і 19,53 % більше, ніж у носіїв генотипів GA і AA, де значення цього показника становили $31,16 \pm 0,62 \text{ кг/м}^2$, $31,03 \pm 0,56 \text{ кг/м}^2$ відповідно ($p < 0,001$). Отже, генотип GG у хворих на ІХС та ожиріння був пов'язаний з ІМТ. Оцінюючи ліпідний обмін у хворих основної групи, перш за все, слід відзначити, що всі показники перевищували нормативні значення. Вірогідних відмінностей щодо рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА залежно від генотипів гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ІХС та ожиріння встановлено не було ($p > 0,05$). Рівень ЗХС у носіїв генотипу AA становив $5,46 \pm 0,07$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ – $1,12 \pm 0,05$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $3,51 \pm 0,08$ ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – $1,83 \pm 0,07$ ммоль/л, КА – $4,79 \pm 0,06$ од. У пацієнтів з генотипом G/A рівень ЗХС дорівнював $5,48 \pm 0,08$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ – $1,08 \pm 0,06$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $3,58 \pm 0,06$ ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – $1,88 \pm 0,05$ ммоль/л, КА – $4,82 \pm 0,08$ од. У хворих з генотипом GG рівень ЗХС мав значення $5,59 \pm 0,07$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ – $0,97 \pm 0,04$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $3,61 \pm 0,07$ ммоль/л, ХС ЛПДНЩ – $1,91 \pm 0,06$ ммоль/л, КА – $4,91 \pm 0,09$ од. Рівень ТГ у групі пацієнтів із GG генотипом був вірогідно вищий на 34,02 % і 36,93 %, ніж у хворих з генотипами GA і AA, склавши $2,41 \pm 0,09$ ммоль/л проти $1,59 \pm 0,08$ ммоль/л і $1,52 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,05$). Отже, порушення ліпідного обміну у хворих на ІХС у поєднанні з ожирінням визначалося у вигляді гіпертригліцеридемії, яка асоційована із GG генотипом поліморфізму гена лептину (Arg223Gln). Прогресування ХСН у хворих на ІХС та ожиріння характеризувалося збільшенням частоти виявлення алеля С і генотипу СС, а також зменшенням частоти виявлення алеля А від I до III-IV ФК. У хворих на ІХС та ожиріння із ФВ < 45 % вірогідно частіше на 12,99 % зустрічалося носійство алеля С [90 (74,38 %) проти 62 (61,39 %)] і рідше – алеля А [31 (25,62 %) проти 39 (38,61 %)] порівняно з хворими, у яких ФВ була більша за 45 % ($p < 0,05$). Алель С у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ майже з однаковою частотою зустрічався в гомозиготній і гетерозиготній формах – 51 (42,15 %) і 59 (48,76 %) відповідно, проте у хворих зі збереженою здатністю міокарда до скорочення домінував гетерозиготний генотип [55 (54,46 %)] порівняно з гомозиготним [27 (26,73 %)]. Генотип СС на 15,42 % частіше зустрічався у хворих із систолічною дисфункцією ЛШ порівняно з пацієнтами 1 підгрупи – 51 (42,15 %) проти 27 (26,73 %) ($p < 0,05$). Порівняльний аналіз структурно-функціональних параметрів серця залежно від генотипів поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLRI* (A/C) у хворих на ІХС із супутнім ожирінням показав, що за умови СС генотипу відбувалися вірогідно більш значущі перебудови. Значення КДР у хворих з генотипом СС перевищувало таке на 13,05 % і 13,76 %; КСР – на 8,75 % і 10,07 %; КДО – на 13,73 % і 14,85 %; КСО – на 13,22 % і 14,80 % у хворих з генотипами АС і АА відповідно ($p < 0,05$). ММЛШ у хворих першої підгрупи була вищою на 11,43 % і 12,59 % порівняно з такою у хворих другої та третьої підгруп відповідно ($p < 0,05$). ФВ, навпаки, мала найменше значення в підгрупі хворих із СС генотипом порівняно з ФВ у хворих з АС і АА генотипами на 16,37 % і 17,64 % ($p < 0,05$).

Перший етап створення моделі індивідуального прогнозування виживаності хворого з ХСН полягав в обчисленні інформативної цінності всіх аналізованих

поліморфізмів за формулою для кількості інформації, що представлено в таблиці 2. У рамках сформованої бази даних у системі ACCESS було створено програму для оптимального вибору поліморфних варіантів генів, виявлення їх інформативної цінності, а також отримання частотної оцінки вірогідності, зустрічальності у відповідних групах досліджуваних.

Таблиця 2. Інформативність генетичних показників при прогнозуванні виживання хворих з ХСН

Показники	Інформативність (10^{-3} біт)
Генотип ТТ поліморфного локусу М235Т гена <i>АТГ</i>	243,67
Генотип АА поліморфного локусу G-308А гена <i>ФНП-α</i>	181,29
Генотип GG поліморфного локусу С-174G гена <i>ІЛ-6</i>	137,92
Генотип GG поліморфного локусу Glu298Asp гена <i>eNOS</i>	116,03
Генотип СС поліморфного локусу А/С гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності <i>OLR1</i>	79,25
Генотип GG поліморфного локусу Gln27Glu гена <i>ADRB2</i>	34,16
Генотип GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину	28,57

Усі поліморфізми генів, що вивчалися в рамках нашого дослідження, мали два генотипи поліморфного локусу гена. У результаті аналізу проведених розрахунків серед досліджуваних поліморфізмів були відібрані 7, інформативність яких перевищувала 25×10^{-3} біт, що підтверджується вірогідністю розбіжностей за критерієм Ст'юдента. Аналіз генетичних показників показав, що максимальну інформативність мали такі генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТГ*, АА поліморфного локусу G-308А гена *ФНП- α* , GG поліморфного локусу С-174G гена *ІЛ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу АС гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Високоінформативні генетичні показники в основному співпадали з показниками, які при аналізі кумулятивних кривих виживання за методом Kaplan-Meier демонстрували статистичну вірогідність між досліджуваними групами.

На підставі вивчення інформативності показників було розроблено комп'ютерний варіант індивідуального прогнозування виживання та летального кінця хворих. Комп'ютерний варіант прогнозування проведено на персональному комп'ютері з використанням програм, в основі яких лежить формула Байєса (1):

$$PS(B_j) = \frac{P(B_j) \times \prod_{j=1}^M PB_j(S)}{(\sum P(B_j) \times \prod_{j=1}^M PB_j(S))}, \quad (1)$$

де $P(B_j)$ – апіорна вірогідність реалізації прогноза B_j ;

$PB_j(S)$ – вірогідність наявності симптомокомплексу S при розвитку хвороби у відповідності з гіпотезою B_j .

При цьому апіорні вірогідності виживання та смерті прийняті рівними. Для

індивідуального прогнозування на персональному комп'ютері залучалися такі генотипи: TT поліморфного локусу M235T гена *ATT*, AA поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α*, GG поліморфного локусу C-174G гена *ІІ-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, CC поліморфного локусу A/C гена рецептору-1 окиснених ліпопротеїдів низької щільності *OLR1*, G/G поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину.

У результаті здійснення прогнозування на електронній обчислювальній машині для 337 хворих із ХСН було отримано 78,4 % вірних відповідей, 21,6 % невірних. У цілому, у процесі проведення даного дослідження чутливість прогнозу летального кінця становила 84,6 %, специфічність – 77,1 %, відсоток вірних прогнозів – 78,4 %, передбачувальна цінність прогнозу летального кінця – 79,3 %.

Перевірка моделі прогнозування на контингенті перевіряючої групи (35 осіб) показала отримання 77,7 % вірних відповідей, 22,3 % невірних, що свідчить про незначне зниження якості прогнозування системи, що дозволяє зробити висновок про можливість використання цієї системи прогнозування. У цілому, у процесі проведення даного дослідження чутливість прогнозу летального кінця становила 77 %, специфічність – 73 %, відсоток вірних прогнозів – 77,2 %, передбачувальна цінність прогнозу летального кінця – 73,6 %.

Імовірність події (летальності та досягнення комбінованої кінцевої точки) пацієнтами протягом одного року після включення в дослідження розраховувалася залежно від значень змінних, отриманих у процесі бінарного логістичного регресійного аналізу.

Для того щоб обрати показники, які в комплексі суттєво впливали на результат, при побудові рівняння логістичної регресії було використано метод послідовного включення параметрів. Достовірність отриманої моделі – $p=0,00001$, кількість збігів розрахункових наслідків із групою спостереження – 93,1%.

Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна, має лише два значення: «1» – подія відбулася та «0» у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу попадає в інтервал 0 – 1 і може бути інтерпретований, як імовірність прогнозованої події. Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням такого регресійного рівняння (логіт-перетворення):

де $P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$ P – імовірність того, що відбудеться подія, що прогнозується; e – основа натуральних логарифмів 2,71; y – стандартне рівняння лінійної регресії: $y = x_1 * k_1 + x_2 * k_2 + \dots + x_n * k_n + c$, де y – величина залежної змінної, x_i – значення незалежних змінних, k_i – коефіцієнти при незалежних змінних, c – константа.

Кожний з коефіцієнтів пропорційний вкладу незалежної змінної в прогнозований показник. Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори із суттєвим внеском у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

Після відсівання менш значущих предикторів отримали такий набір з 6 змінних: концентрації інсуліну, ІМТ, КСО, ФВ, поліморфізми генів *ATT* та *ФНП-α*.

Наявність серцево-судинних ускладнень кодували значенням 1, відсутність як 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень з чутливістю 91,38% і специфічністю 84,21 %. Для збільшення якості прогнозу ми замінили кількісні змінні їх поданням у ранжируваному вигляді. Ранг показника (у нашому випадку 0 або 1) призначався залежно від того більше або менше його значення ніж точка поділу (cut-off value) – величина при якій сума чутливості та специфічності досліджуваного незалежного показника по відношенню до прогнозованого є максимальною. Вибір точки поділу проводили шляхом побудови ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на площині чутливість – специфічність. Площа під такою кривою – є інтегральною характеристикою прогностичних якостей досліджуваного предиктора.

У якості предикторного значення за даними аналізу ROC кривої було отримано значення концентрації інсуліну $> 19,76$ мкОД /мл, що з чутливістю – 63,6 % і максимальною специфічністю 97,2% дозволяє прогнозувати ускладнений перебіг ХСН. За даними ROC-кривої ІМТ виявив предикторні властивості щодо ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС та ожиріння при збільшенні його значення $> 27,6$ кг/м², що обумовлює можливість його використання як маркера ускладненого перебігу з урахуванням високої чутливості (69,7%) і специфічності (93,1 %). За умов значення КСО > 186 мл чутливість цього показника у прогнозуванні ускладненого перебігу ХСН становила 69,7 %, а специфічність – 75 %. Тоді як, ФВ при значенні меншому за 33 % виявила предикторні властивості з чутливістю 57,6 % і специфічністю 84,7 %.

Щодо генів *АТТ* та *ФНП-α* у прогнозі ускладненого перебігу ХСН, їх предикторні властивості визначалися за умов генотипів ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТТ* і АА поліморфного локусу G-308А гена *ФНП-α* з чутливістю 84,8 % і специфічністю 47,2 % у першому випадку та чутливістю 93,9 % і специфічністю 76,4 % – у другому.

Розрахунок імовірності розвитку ускладненого перебігу ХСН визначався за такою формулою:

$$\text{ризик серцево-судинних ускладнень} = 1/(1+\text{Exp}(-Y)),$$

де $Y = \text{інсулін} \times 2,18 + \text{ІМТ} \times 3,04 + \text{КСО} \times 2,97 + \text{ФВ} \times 1,64 + \text{генотип ТТ поліморфного локусу М235Т гена АТТ} \times 1,23 - \text{генотип АА поліморфного локусу G-308А гена ФНП-}\alpha \times 2,18 - 2,88$.

Змінні, що входять у рівняння кодували як 1 за наступних умов: інсулін $> 19,76$ мкОД/мл; ІМТ $> 27,6$ кг/м²; КСО > 186 мл; ФВ $< 33\%$; генотипу ТТ поліморфного локусу М235Т гена *АТТ* і генотипу АА поліморфного локусу G-308А гена *ФНП-α*.

Якщо умови не виконувалися, змінні кодували нульовим значенням. При використанні кодованих змінних результат прогнозу покращився. Чутливість становила 93 %, специфічність також 91 %. Сумарно помилковий прогноз розвитку серцево-судинних ускладнень склав лише 8 %. Отже, серед усіх показників, що вивчалися найбільшу чутливість у прогнозуванні ускладненого перебігу ХСН у хворих на ІХС та ожиріння мали концентрації інсуліну, ІМТ, КСО, ФВ, гени *АТТ* та *ФНП-α*, тому ми можемо стверджувати, що ці показники є маркерами серцево-судинного ризику.

На розподіл частоти алелів і генотипів поліморфізмів генів Gln27Glu гена

ADRB2, С174G гена *IL-6*, лептину (Arg223Gln) й *OLR1* (A/C) у хворих на ІХС та ожиріння статі не мала впливу. Патологічні алель Т поліморфного локусу М235Т гена *ATT*, алель G і генотип GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, генотип AA поліморфізму G-308A гена *ФНП-α* у хворих на ІХС та ожиріння були асоційовані з чоловічою статтю. Із ризиком розвитку та несприятливим перебігом ХСН у чоловіків було пов'язано носійство алеля Т поліморфізму М235Т гена *ATT*, алеля G і генотипу GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, генотипу AA поліморфізму G-308A гена *ФНП-α*; у жінок – алеля С поліморфізму гена *OLR1* (A/C), а частота варіабельності алеля М поліморфізму М235Т гена *ATT* проявила себе як протективний фактор.

Використання опитувальників якості життя SF-36, MLHFQ дозволило виявити істотне зниження як загальних, так і окремих параметрів якості життя у хворих на ІХС та ожиріння. В обстежених хворих сприйняття загального здоров'я було вірогідно не високим за рахунок зниження фізичного компонента здоров'я. Зниження якості життя у хворих на ІХС та ожиріння, обумовлене як фізичним, так і психологічним станом хворих, асоційовано з такими генотипами: ТТ поліморфізму М235Т гена *ATT*, GG поліморфізму С174G гена *IL-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*. У носіїв GG генотипу поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* і AA генотипу поліморфізму G-308A гена *ФНП-α* зниження якості життя відбувалося за рахунок психологічного компонента, а в носіїв GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) – за рахунок фізичного компонента. Тоді як генотипи поліморфізму гена *OLR1* у хворих на ІХС та ожиріння не мали впливу на параметри якості життя.

Наступним етапом нашого дослідження стало проведення оцінки ефективності лікування ХСН у хворих на ІХС із супутнім ожирінням залежно від несприятливих генотипів досліджуваних генів.

Так, раніше у ході дослідження вже встановлено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів з ХСН, що виникла на тлі ІХС та ожиріння, за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є наступні генотипи: ТТ поліморфного локусу М235Т гена *ATT*, AA поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α*, GG поліморфного локусу С-174G гена *IL-6*, GG поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, СС поліморфного локусу A/C гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1*, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, GG поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Тому було вирішено оцінити ефективність використання стандартної терапії з урахуванням генетичних поліморфізмів.

У процесі дослідження встановлено, що серед 222 пацієнтів на ІХС та ожиріння 72 хворих мали генотип ТТ поліморфного локусу М235Т гена *ATT*, 77 – GG генотип поліморфного локусу Gln27Glu гена *ADRB2*, 58 – AA генотип поліморфного локусу G-308A гена *ФНП-α*, 131 – GG генотип поліморфного локусу С-174G гена *IL-6*, 109 – GG генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*, 79 – СС генотип поліморфного локусу АС гена *OLR1* і 108 – GG генотип поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Поєднання всіх несприятливих генотипів спостерігалось у 42 хворих на ІХС та ожиріння. Згідно рекомендацій з діагностики та лікування ХСН Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із

серцевої недостатності (2017), медикаментозне лікування повинно включати інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, β -адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, блокатори рецепторів ангіотензину II, інгібітор If-каналів у синусовому вузлі, діуретики, антитромбоцитарні засоби, статини, дигоксин і пероральні антикоагулянти за показаннями. Нами проведено порівняльний аналіз ефективності різних модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем: інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл, лізіноприл), β -адреноблокаторів (карведілол, небівалол), антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон). Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60 – 100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротіазидом у дозі 25 – 100 мг на добу, спіронолактон у дозі 25 – 100 мг на добу при ФВ < 45 %, еналаприл у дозі від 2,5 до 20 мг, аспірин у дозі 75 мг на добу, клопідогрель у дозі 75 мг на добу, аторвастатин у дозі 20 – 40 мг на добу. За наявності показань 8 (19,05 %) пацієнтів отримували ізосорбід динітрат у дозі 20 – 80 мг на добу, 3 (7,14 %) хворих – дигоксин у дозі 0,125 – 0,25 мг на добу та 2 (4,76 %) пацієнти – аміодарон у дозі 200 – 300 мг на добу.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ІХС та ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів з несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ІХС та ожиріння, які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Слід зазначити, що лише після досягнення стану еуволемії через 7 – 8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один із β -адреноблокаторів. Дозу β -адреноблокаторів обирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози. Карведілол: початкова доза становила 3,125 мг 2 рази на добу після їжі, із збільшенням на 3,125 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 50 мг на добу. Небівалол: цільова доза становила 10 мг на добу, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг. Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози β -адреноблокаторів уважали відсутність таких проявів: зниження САТ нижче 90 мм рт. ст., ЧСС менше 55 на хв, поява задишки в спокої або виразного посилення її при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопноє. За необхідності у хворих з тяжкою ХСН титрування β -адреноблокаторів проводили дуже повільно, із збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

Під впливом стандартної терапії спостерігалось достовірне зниження рівнів САТ, ДАТ та ЧСС в обох підгрупах. У середньому в підгрупах офісний САТ знизився з $161,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. до $129,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) у 1 підгрупі та до $126,6 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) у 2 підгрупі. Рівень ДАТ відповідно знизився з $97,9 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $81,3 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) та до $78,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). ЧСС також достовірно зменшилася в обох підгрупах з $89,6 \pm 2,8$ уд. за 1 хв. до $69,4 \pm 1,8$ уд. за 1 хв. і $69,9 \pm 1,7$ уд. за 1 хв., що свідчить про антиадренергічну дію блокаторів РАС. У той же час, порівняльна оцінка динаміки САТ, ДАТ та ЧСС у підгрупах

хворих на ІХС та ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які приймали різні схеми лікування, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії. При аналізі впливу обраної терапії на показники вуглеводного обміну не виявлено суттєвих відхилень. Відмічено лише тенденцію, яка містилася у зниженні рівнів глюкози на 0,9 % і 2,26 % ($p > 0,05$), інсуліну – на 13,33 % і на 14,29 % у 1 і 2 підгрупах відповідно ($p > 0,05$) до та після проведеної терапії. Різниця за показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від схем лікування встановлено не було. Аналіз конституційних показників показав, що вірогідних відмінностей щодо ОС, ОТ, ОШ, ІМТ і співвідношення ОТ/ОС у хворих ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів, як до та після лікування, так і між досліджуваними підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$). При вивченні ліпідного спектра крові в обох підгрупах після лікування відзначено збільшення рівня антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ і зменшення рівнів проатерогенних ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА. У пацієнтів 1 підгрупи рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 38,41 % з $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л до застосування терапії до $1,64 \pm 0,03$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА знизилися на 29,72 % (з $2,12 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,49 \pm 0,20$ ммоль/л), 16,67 % (з $3,78 \pm 0,24$ ммоль/л до $3,15 \pm 0,21$ ммоль/л), 41,40 % (з $1,86 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,09 \pm 0,06$ ммоль/л) і 26,98 % (з $4,67 \pm 0,18$ до $3,41 \pm 0,12$) відповідно ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів 2 підгрупи збільшився на 40,24 % з $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л до застосування терапії до $1,69 \pm 0,02$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА зменшилися на 28,77 % (з $2,12 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,51 \pm 0,19$ ммоль/л), 17,19 % (з $3,78 \pm 0,24$ ммоль/л до $3,13 \pm 0,22$ ммоль/л), 41,94 % (з $1,86 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,08 \pm 0,05$ ммоль/л) і 21,41 % (з $4,67 \pm 0,18$ до $3,39 \pm 0,19$) відповідно ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну залежно від застосування різних схем лікування встановлено не було. Слід зауважити, що антропометричні дані пацієнтів не зазнали істотних змін ні в одній з груп, отже, динаміка лабораторних показників може бути пов'язана лише з впливом модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем.

Дослідження змін показників кардіогемодинаміки продемонструвало, що на тлі лікування відбулася нормалізація морфо-функціональних параметрів ЛШ, що проявилось зменшенням КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенням ФВ в обох підгрупах. При цьому в обох підгрупах вірогідно знизилися КДО на 12,72 % і 12,29 % (з $180,37 \pm 30,6$ мл до $157,43 \pm 29,4$ мл і $158,21 \pm 30,5$ мл у 1 і 2 підгрупах відповідно), КСО на 17,01 % і 17,23 % (з $88,8 \pm 9,4$ мл до $73,7 \pm 10,1$ мл і $73,5 \pm 10,2$ мл), КДР на 12,83 % і 13,57 % (з $5,38 \pm 0,43$ см до $4,69 \pm 0,42$ см і $4,65 \pm 0,39$ см), КСР на 6,53 % і 7,29 % (з $3,98 \pm 0,41$ см до $3,72 \pm 0,39$ см і $3,69 \pm 0,43$ см), ММЛШ на 10,88 % і 10,99 % (з $268,3 \pm 43,5$ г до $239,1 \pm 46,4$ г і $238,8 \pm 44,2$ г), підвищилася ФВ на 14,25 % і 16,38 % (з $41,27 \pm 7,4$ % до $48,13 \pm 8,1$ % і $49,36 \pm 8,3$ %) ($p < 0,05$). Порівняння даних Ехо-КГ між підгрупами після лікування встановило лише тенденцію, яка міститься у зниженні КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенні ФВ у пацієнтів, які отримували комбінацію лізіноприлу, небівалолу й еплеренону ($p > 0,05$). Підвищення скоротливості міокарда, можливо, зумовлено антиішемічним ефектом інгібування внутрішньосерцевої системи АТ II внаслідок збільшення коронарного кровотоку та зниження потреби міокарда в кисні, а також попередженням апоптозу міоцитів.

Дія комбінації препаратів в обох підгрупах на показники діастолічної функції ЛШ виявилася суттєвою. Вона проявилася в достовірному ($p < 0,05$) збільшенні швидкостей раннього наповнення ЛШ як при спектральному, так і при тканинному доплері, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідношень. При цьому в обох підгрупах відзначено тенденцію до зниження DT та IVRT ($p > 0,05$). Крім того, встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження інтегрального показника діастолічної функції E/A, що є свідченням зменшення виразності діастолічної дисфункції. У той же час, порівняльна оцінка динаміки показників діастолічної функції ЛШ у підгрупах хворих, яким було призначено різні комбінації лікарських засобів, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

Таким чином, аналіз динаміки показників у хворих на ІХС та ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалось поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена.

Із метою оцінки ефективності використання аторвастатину та розувастатину шляхом додавання до стандартної терапії у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфізму Met235Thr гена *ATG* було визначено дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 116 пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, серед яких носіями TT генотипу були 34 особи, TM генотипу – 45 і MM генотипу – 37; 2 підгрупа – 108 хворих, які отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг, серед яких носіями TT генотипу були 30 осіб, TM генотипу – 43 і MM генотипу – 35.

Аналіз ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС та ожиріння виявив позитивний вплив на показники ліпідного обміну після лікування, що не залежало від обраного гіполіпідемічного засобу. У підгрупі хворих з TT генотипом поліморфізму Met235Thr гена *ATG*, які отримували розувастатин, відзначено вірогідно більш значущі зміни ліпідограми, порівняно з хворими, яким було призначено аторвастатин: рівень ЗХС був нижче на 4,8 %, ТГ – на 3,4 %, а ХС ЛПДНЩ – на 5,8 %, що засвідчує доцільність використання розувастатину у підгрупі хворих на ІХС та ожиріння, які є носіями TT генотипу поліморфізму Met235Thr гена *ATG* ($p < 0,05$). Однак, терапія аторвастатином вірогідно більш позитивно відзначалася на показниках ліпідного обміну в носіїв MM генотипу поліморфізму Met235Thr гена *ATG*: рівень ЗХС був нижче на 6,3 %, ТГ – на 3,0 %, а ХС ЛПДНЩ – на 5,4 %, ніж у носіїв MM генотипу, які отримували розувастатин у якості гіполіпідемічного засобу ($p < 0,05$). Носії TM генотипи поліморфізму Met235Thr гена *ATG* не продемонстрували вірогідних переваг щодо показників ліпідограми після застосування жодного з статинів ($p > 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження показало, що лікування хворих на ІХС та ожиріння гіполіпідемічними засобами (аторвастатин або розувастатин) покращувало показники ліпідного обміну за рахунок зниження вмісту проатерогенних фракцій. Разом з тим, аналіз ефективності застосування аторвастатину та розувастатину залежно від генотипів поліморфізму Met235Thr гена *ATG*, виявив вірогідні відмінності в більш виразному ліпідознижуючому ефекті, що

полягав у призначенні розувастатину носіям ТТ генотипу, а носіям М/М генотипу доцільніше використовувати аторвастатин. Отже, застосування аторвастатину у хворих з ММ генотипом і розувастатину в носіїв ТТ генотипу поліморфізму Met235Thr гена *ATG* буде особливо ефективним і є найбільш переважним.

У ході дослідження було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 100 хворих на ІХС та ожиріння, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 122 пацієнти, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Розподіл генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* у підгрупах мав такий характер: у 1 підгрупі носіями СС генотипу були 33 пацієнти, СG – 32, а GG – 35 осіб; у 2 підгрупі наявність як СС, так і СG генотипів встановлено в 40 хворих, а GG – 42 осіб.

Співставлення показників ліпідного обміну до та після лікування у хворих на ІХС та ожиріння продемонструвало виразний лікувальний ефект у пацієнтів обох підгруп. Так, у хворих із СС генотипом застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 22,4 %, ТГ – 16,5 %, ХС ЛПНЩ – 12,1 %, ХС ЛПДНЩ – 22,6 %, КА – 11,3 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,2 %. У пацієнтів 1 підгрупи із СG генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що й у хворих із СС генотипом: рівень ЗХС знизився на 21,9 %, ТГ – 16,3 %, ХС ЛПНЩ – 11,9 %, ХС ЛПДНЩ – 21,8 %, КА – 11,0 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 8,9 %. Носії GG генотипу, які отримували аторвастатин у якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 21,7 %, ТГ на 15,1 %, ХС ЛПНЩ на 10,8 %, ХС ЛПДНЩ на 21,3 %, КА на 10,8 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 9,1 % порівняно з такими показниками до лікування. У пацієнтів 2 підгрупи зміни ліпідограми після лікування мали такий характер: у носіїв СС, СG і GG генотипів рівень ЗХС знизився на 23,1 %, 22,2 % і 22,0 %; ТГ – на 26,9 %, 26,7 % і 19,4 %; ХС ЛПНЩ – на 13,2 %, 12,6 % і 11,8 %; ХС ЛПДНЩ – на 23,1 %, 22,5 % і 22,2 %; КА – на 12,4 %, 11,7 % і 11,1 % та підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 10,3 %, 9,9 % і 9,2 % відповідно. Таким чином, під впливом гіполіпідемічної терапії відбувається суттєва нормалізація ліпідного обміну у вигляді зниження його потенціалу. Щодо динаміки показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2*, то вірогідні відмінності встановлено лише щодо рівня ТГ. У носіїв GG генотипу рівень ТГ вірогідно знижувався на 4,3 % на тлі терапії розувастатином порівняно з рівнем цього показника у носіїв того ж самого генотипу, котрі отримували аторвастатин ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей щодо показників ліпідного обміну у хворих на ІХС та ожиріння в залежності від інших генотипів встановлено не було ($p > 0,05$).

Отже, оцінка ефективності застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС та ожиріння в залежності від поліморфізму Gln27Glu гена *ADRB2* показала перевагу застосування розувастатину в носіїв GG генотипу, особливо, за умов гіпертригліцеридемії.

Для детального вивчення динаміки показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС та ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП-а* ми здійснили розподіл на підгрупи: 1 підгрупа – 111 пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (26 носіїв АА генотипу, 47 – GА, 38 – GG); 2 підгрупа – 111 хворих, яким було

призначено розувастатин у добовій дозі 10 мг (32 носії АА генотипу, 43 – GA, 36 – GG).

Застосування гіполіпідемічної терапії незалежно від обраного лікарського засобу у хворих на ІХС та ожиріння позитивно вплинуло на показники ліпідограми, вірогідно знизились рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і підвищився вміст ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$), що свідчить про виражену гіпохолестеринемічну дію, а їх позитивний вплив на виживаність пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику доведено в багаточисельних рандомізованих клінічних дослідженнях.

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфізму G-308A гена *ФНП-α* показав, що лікування аторвастатином більш позитивно вплинуло на гомозигот за G алелем (нижче були рівні ЗХС на 4,9 %, ТГ на 5,1 %, ХС ЛПДНЩ на 5,4 % і вищим рівень ХС ЛПВЩ на 4,5 %), а лікування розувастатином призвело до гіпохолестеринемічної дії в носіїв АА генотипу (нижче були рівні ЗХС на 4,5 %, ТГ на 5,7 %, ХС ЛПДНЩ на 6,5 %, ХС ЛПНЩ на 6,8 %, КА на 6,2 % і вищим рівень ХС ЛПВЩ на 5,8 %) ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ІХС та ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфізму G-308A гена *ФНП-α* доцільно використовувати розувастатин, а в носіїв GG генотипу – аторвастатин.

Дизайн дослідження передбачав порівняння показників ліпідного обміну у двох підгрупах спостереження: 1 підгрупа – 113 хворих на ІХС та ожиріння, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг, серед яких було 68 носіїв GG генотипу поліморфного локусу C-174G гена *ІЛ-6*, 33 носії CG генотипу і 12 носіїв CC генотипу; 2 підгрупа – 109 пацієнтів, які отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг, 63, 34 і 12 носіїв GG, CG і CC генотипів відповідно.

Лікування аторвастатином покращило показники ліпідограми: у носіїв алеля G поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6* у гомозиготному положенні рівень ЗХС знизився на 16,9 %, ТГ – 17,3 %, ХС ЛПНЩ – 15,3 %, ХС ЛПДНЩ – 18,4 %, КА – 10,1 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 9,8 %; у носіїв алеля G у гетерозиготному положенні рівень ЗХС став нижче на 17,6 %, ТГ – 18,8 %, ХС ЛПНЩ – 16,4 %, ХС ЛПДНЩ – 19,1 %, КА – 11,2 %, а рівень ХС ЛПВЩ став вище на 10,6 %; у носіїв алеля C у гомозиготному положенні рівень ЗХС знизився на 18,3 %, ТГ – 19,6 %, ХС ЛПНЩ – 17,6 %, ХС ЛПДНЩ – 20,7 %, КА – 11,9 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 10,9 % ($p < 0,05$).

У свою чергу, застосування розувастатину призводило до зниження рівня ЗХС на 19,4 %, ТГ на 20,1 %, ХС ЛПНЩ на 17,8 %, ХС ЛПДНЩ на 20,1 %, КА на 12,2 % і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 11,1 % у носіїв GG генотипу поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6*. У носіїв CG генотипу 2 підгрупи відзначено зменшення вмісту ЗХС на 18,3 %, ТГ на 19,2 %, ХС ЛПНЩ на 17,6 %, ХС ЛПДНЩ на 19,4 %, КА на 11,0 % і збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 10,8 %. Найменших перебудов зазнав ліпідний обмін у носіїв CC генотипу після лікування розувастатином: знизився рівень ЗХС на 17,1 %, ТГ на 18,8 %, ХС ЛПНЩ на 16,2 %, ХС ЛПДНЩ на 18,9 %, КА на 9,8 % і збільшився рівень ХС ЛПВЩ на 10,1 % ($p < 0,05$).

Вірогідних відмінностей щодо показників ліпідного обміну у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфізму C-174G гена *ІЛ-6* на тлі лікування аторвастатином та розувастатином встановлено не було, мала місце лише тенденція

до більш виразного гіполіпідемічного ефекту на тлі застосування розувастатину в носіїв G/G, а лікування аторвастатином позитивно позначилося на носіях СС генотипу ($p > 0,05$).

Отже, проведене дослідження не показало переваги застосування аторвастатину та розувастатину у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфізму С-174G гена *IL-6*.

Дослідження проводилося на двох підгрупах спостереження: 1 підгрупа – 112 хворих на ІХС та ожиріння яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 110 пацієнтів, які у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Розподіл генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* у підгрупах мав такий характер: у 1 підгрупі носіями GG генотипу були 56 пацієнти, GA – 44, A/A – 12 осіб; у 2 підгрупі наявність як GG встановлено в 53 хворих, GA – 47, а A/A – 10 осіб.

Співставлення показників ліпідного обміну до та після лікування у хворих на ІХС та ожиріння продемонструвало виразний лікувальний ефект у пацієнтів обох підгруп. Так, у хворих із GG генотипом застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 17,4 %, ТГ – 18,6 %, ХС ЛПНЩ – 16,4 %, ХС ЛПДНЩ – 17,1 %, КА – 11,4 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,6 %. У пацієнтів 1 підгрупи з GA генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що і хворі із GG генотипом: рівень ЗХС знизився на 18,5 %, ТГ – 19,2 %, ХС ЛПНЩ – 17,9 %, ХС ЛПДНЩ – 18,3 %, КА – 11,8 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 10,3 %. Носії AA генотипу, які отримували аторвастатин у якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 19,1 %, ТГ на 20,5 %, ХС ЛПНЩ на 18,2 %, ХС ЛПДНЩ на 19,7 %, КА на 12,3 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 10,8 % порівняно з такими показниками до лікування. У пацієнтів 2 підгрупи зміни ліпідограми після лікування мали такий характер: у носіїв GG, GA і AA генотипів рівень ЗХС знизився на 17,8 %, 18,9 % і 20,3 %; ТГ – на 18,9 %, 19,9 % і 20,6 %; ХС ЛПНЩ – на 16,7 %, 18,1 % і 19,3 %; ХС ЛПДНЩ – на 17,4 %, 18,9 % і 20,2 %; КА – на 11,6 %, 11,9 % і 12,5 % та підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 9,9 %, 10,8 % і 11,1 % відповідно. Оцінка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS* не показала вірогідних відмінностей. Мала місце лише тенденція до досягнення більш значущих цільових значень ліпідограми в носіїв AA генотипу, проте дана тенденція не залежала від використаного лікарського засобу ($p > 0,05$).

Таким чином, терапія аторвастатином і розувастатином у рівній мірі призводила до нормалізації порушень ліпідного обміну у хворих на ІХС та ожиріння, що не залежало від генотипів поліморфного локусу Glu298Asp гена *eNOS*.

Із метою вивчення стану ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена лептину (*Arg223Gln*) ми здійснили розподіл на підгрупи: 1 підгрупа – 114 пацієнтів, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг (17 носіїв AA генотипу, 41 – GA, 56 – GG); 2 підгрупа – 108 хворих, яким було призначено розувастатин у добовій дозі 10 мг (16 носіїв AA генотипу, 40 – GA, 52 – GG).

Оцінка ефективності застосування гіполіпідемічної терапії незалежно від обраного лікарського засобу у хворих на ІХС та ожиріння показала позитивній

вплив на стан ліпідного обміну, вірогідно знизилися рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і підвищився вміст ХС ЛПВЩ ($p < 0,05$).

Використання аторвастатину в якості гіполіпідемічного засобу у хворих на ІХС та ожиріння призводило до нормалізації рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ у носіїв АА генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln). Так, рівень ЗХС знизився на 4,1 %, ХС ЛПДНЩ на 4,6 % і підвищився рівень ХС ЛПВЩ на 3,4 % більше, ніж у хворих, носіїв того ж самого генотипу, які отримували розувастатин ($p < 0,05$).

Застосування розувастатину у хворих на ІХС та ожиріння вплинуло на всі показники ліпідограми в носіїв GG генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln): рівень ЗХС був нижче на 6,2 %, ТГ – 8,1 %, ХС ЛПНЩ – 5,1 %, ХС ЛПДНЩ – 4,9 %, КА – 3,8 %, а рівень ХС ЛПВЩ вище на 4,1 % порівняно з носіями цього ж генотипу, які отримували аторвастатин ($p < 0,05$).

Враховуючи отримані результати, у хворих на ІХС та ожиріння, носіїв АА генотипу поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), раціональніше (з урахуванням динаміки показників ліпідного обміну) використовувати аторвастатин, а в носіїв GG генотипу – розувастатин.

Хворі, включені в дослідження, були розподілені на дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 118 хворих на ІХС та ожирінням, яким було призначено терапію аторвастатином у добовій дозі 20 мг, 2 підгрупа – 104 пацієнтів, котрі у якості гіполіпідемічної терапії отримували розувастатин у добовій дозі 10 мг. Генотипи поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C) у підгрупах розподілилися таким чином: у 1 підгрупі носіями СС генотипу були 40 пацієнтів, АС – 58, АА – 20 осіб; у 2 підгрупі наявність як СС встановлено в 39 хворих, АС – 49, а АА – 16 осіб.

Використання статинів у хворих на ІХС та ожиріння в обох підгрупах продемонструвало виразний лікувальний ефект. Так, у хворих із СС генотипом поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C) застосування аторвастатину знизило рівень ЗХС на 16,7 %, ТГ – 17,8 %, ХС ЛПНЩ – 16,8 %, ХС ЛПДНЩ – 17,4 %, КА – 11,3 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 9,2 %. У пацієнтів 1 підгрупи з АС генотипом зміни ліпідограми мали ту саму тенденцію, що і хворі з СС генотипом: рівень ЗХС знизився на 18,2 %, ТГ – 18,4 %, ХС ЛПНЩ – 17,1 %, ХС ЛПДНЩ – 18,1 %, КА – 11,9 % та підвищило рівень ХС ЛПВЩ на 10,5 %. Носії АА генотипу, які отримували аторвастатин у якості гіполіпідемічного засобу, після лікування мали нижчі рівні ЗХС на 19,4 %, ТГ на 20,1 %, ХС ЛПНЩ на 18,5 %, ХС ЛПДНЩ на 19,3 %, КА на 12,4 % та вищий рівень ХС ЛПВЩ на 10,9 % порівняно з такими показниками до лікування.

Застосування розувастатину призводило до зниження рівня ЗХС на 17,1 %, ТГ на 18,3 %, ХС ЛПНЩ на 16,9 %, ХС ЛПДНЩ на 17,7 %, КА на 11,5 % і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 9,6 % у носіїв СС генотипу поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C). У носіїв АС генотипу 2 підгрупи відзначено зменшення вмісту ЗХС на 18,6 %, ТГ на 19,2 %, ХС ЛПНЩ на 18,4 %, ХС ЛПДНЩ на 18,5 %, КА на 12,1 % і збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 10,7 %. Найбільших перебудов зазнав ліпідний обмін у носіїв АА генотипу після лікування розувастатином: знизився рівень ЗХС на 20,2 %, ТГ на 20,9 %, ХС ЛПНЩ

на 19,2 %, ХС ЛПДНЩ на 20,8 %, КА на 12,7 % і збільшився рівень ХС ЛПВЩ на 11,3 % ($p < 0,05$).

Оцінка показників ліпідного обміну на тлі лікування аторвастатином і розувастатином у хворих на ІХС та ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C) не показала вірогідних відмінностей ($p > 0,05$).

Отже, застосування таких статинів, як аторвастатин і розувастатин, рівнозначно призводить до стабілізації ліпідограми у хворих на ІХС та ожиріння, що не залежало від генотипів поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності *OLR1* (A/C).

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної внутрішньої медицини – оптимізація ранньої діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізація терапевтичної тактики хронічної серцевої недостатності на підставі комплексного вивчення механізмів розвитку, оцінки генетичних, метаболічних і морфо-функціональних особливостей у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння.

2. Поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та ожиріння властиві такі клінічні прояви: збільшення частоти ангінозних нападів ($\chi^2=6,587$; $p=0,011$) і задишки ($\chi^2=21,962$; $p < 0,001$); рівнів інсуліну ($F=38,2$; $p < 0,05$), тригліцеридів ($F=31,9$; $p < 0,05$), холестерину ліпопротеїнів низької ($F=22,7$; $p < 0,05$) і дуже низької щільності ($F=26,8$; $p < 0,05$) на тлі прогресування інсулінорезистентності ($F=21,4$; $p < 0,05$).

3. У хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння вірогідно частіше зустрічається рестриктивний тип ($\chi^2=5,357$; $p=0,021$) трансмітрального кровотоку і тип псевдонормалізації ($\chi^2=8,160$; $p=0,005$), несприятливий тип ремоделювання серця у вигляді ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка ($\chi^2=40,389$; $p < 0,001$) та збільшення розмірів лівого передсердя ($F=65,4$; $p < 0,05$), кінцевого діастолічного об'єму ($F=65,8$; $p < 0,05$), кінцевого систолічного об'єму ($F=52,4$; $p < 0,05$), маси міокарда лівого шлуночка ($F=72,9$; $p < 0,05$) і систолічної дисфункції ($F=44,1$; $p < 0,05$).

4. Формування систолічної дисфункції лівого шлуночка та наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності від I до II функціонального класу за умов поєданого перебування ішемічної хвороби серця та ожиріння асоційовано з гомозиготним носійством алеля Т поліморфізму M235T гена ангіотензиногена ($\chi^2=7,38$; $p < 0,05$), алеля А поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α ($\chi^2=11,2$; $p < 0,05$), алеля G поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіну-6 ($\chi^2=22,5$; $p < 0,05$), а носійство алеля С поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів ($\chi^2=7,65$; $p < 0,05$) пов'язано зі зниженням проявів серцевої декомпенсації.

5. Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність асоційовані з G алелем поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину ($r=0,76$, $p < 0,05$); на перебудову ліпідного спектра за рахунок гіпертригліцеридемії впливає гомозиготне носійство

алеля G поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину ($r=0,73$, $p<0,05$); зниження інотропної функції міокарда, збільшення розмірів та об'ємів порожнини лівого шлуночка прогресують за умов носійства CC генотипу поліморфізму гена рецептора-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності OLR1 (A/C), а виразність і характер структурно-функціональних порушень серця (систолична та діастолічна дисфункції), метаболічних змін (носійство G алеля ($\chi^2=8,2$; $p<0,05$) і GG генотипу ($\chi^2=5,8$; $p<0,05$) поліморфізму (Glu298Asp) гена ендотеліальної синтази оксиду азота) у хворих на ішемічну хворобу серця визначається нашаруванням ознак хронічної серцевої недостатності та ожиріння.

6. Маркерами несприятливого й ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння є рівень інсуліну вищий за 19,76 мкОД/мл, індекс маси тіла більше 27,6 кг/м², кінцевий систолічний об'єм більше 186 мл, фракція викиду нижча за 33 %, а також наявність генотипу TT поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену та генотипу AA поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α .

7. Зниження якості життя у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння, обумовлене як фізичним, так і психологічним станом хворих, асоційовано з носійством несприятливих генотипів і чоловічою статтю.

8. Проведення комплексної терапії призвело до переходу в більш низький функціональний клас хронічної серцевої недостатності, нормалізації метаболічних параметрів, поліпшення показників систолічної та діастолічної функції разом із сприятливим ремоделюванням міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням.

9. Використання гіполіпідемічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння супроводжувалося позитивною динамікою параметрів ліпідограми за рахунок зменшення проатерогених і підвищення антиатерогених фракцій при умові застосування розувастатину в добовій дозі 10 мг у носіїв генотипів: TT поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, AA поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α , GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а аторвастатину в добовій дозі 20 мг у носіїв генотипів: MM поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α , AA поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення незалежних предикторів виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю рекомендується враховувати поліморфізми генів ангіотензиногена, β_2 -адренорецепторів, фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6, ендотеліальної синтази оксиду азота, лептину, рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності, які в складі моделі дозволяють із чутливістю 84,6 % і специфічністю 77,1 % прогнозувати летальні наслідки.

2. Рекомендується використання рівня інсуліну, індексу маси тіла, кінцевого систолічного об'єму, фракції викиду, генотипів поліморфізмів генів ангіотензиногену та фактора некрозу пухлини- α у складі моделі як маркерів несприятливого й ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих

на ішемічну хворобу серця та ожиріння. Підвищення рівня інсуліну вище 19,76 мкОД/мл, індексу маси тіла більше 27,6 кг/м², кінцевого систолічного об'єму більше 186 мл, зниження фракції викиду нижче за 33 %, а також наявність генотипу TT поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену та генотипу AA поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α є підставою для несприятливого прогнозу у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

3. Із метою оптимізації лікування хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння рекомендується призначення комбінації еналаприлу в добовій дозі 20 мг, карведілолу в добовій дозі 50 мг та спіронолактону в дозі 50 мг на добу або лізіноприлу в добовій дозі 20 мг, небівалолу в добовій дозі 10 мг та еплеренону в дозі 50 мг на добу з урахуванням комбінації несприятливих генотипів.

4. Для підвищення ефективності лікування дисліпідемії рекомендовано застосування розувастатину в добовій дозі 10 мг у носіїв генотипів: TT поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, AA поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α , GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а аторвастатину в добовій дозі 20 мг у носіїв генотипів: MM поліморфного локусу M235T гена ангіотензиногену, GG поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α , AA поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Роль полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в патогенезе хронической сердечной недостаточности и ожирения у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015. №5(42). С. 74–81. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено її до друку).

2. Кадыкова О.И., Кравчун П.Г., Кравчун П.П. Участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Medicine*. 2015. №12. С. 2–5. (Здобувачем проведено відбір та клінічне обстеження хворих, статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів).

3. Роль поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена в структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2015. Vol. 2. P. 84–87. (Здобувачем розроблено концепцію та дизайн дослідження, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

4. Полиморфизм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов у больных ишемической болезнью сердца как фактор развития и прогрессирования ожирения / О.И. Кадыкова и др.; *Georgian Medical News*. 2015. Vol. 12(249). P. 59—62. (Здобувачем зібрана частина клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено статтю до друку).

5. Кадикова О.І. Мінорний вплив поліморфізму гена ендотеліальної синтази

оксида азоту (Glu298Asp) на розвиток і прогресування ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. №3 (68). С. 51-54.

6. Kadykova O. Genetic aspects of the development and progression of chronic heart failure in patients with coronary heart disease and obesity. *Проблеми ендокринної патології*. 2016. №3. С. 17-22.

7. Кадикова О.І. Поліморфізм Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів і порушення вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №1(73). С. 92–96.

8. Кадикова О.І. Взаємозв'язок структурно-функціональних змін лівого шлуночка з різними генотипами поліморфізму Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16, вип. 1 (53). С. 103–106.

9. Кадикова О.І. Оцінка поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Львівський клінічний вісник*. 2016. № 2 (14)-3 (15). С. 23-27.

10. Прогностичне значення поліморфізму G-308A гена фактора некрозу пухлини – α у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Архів клінічної медицини*. 2016. Vol. 22, No. 1. P. 88-92. (Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

11. Значення поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини– α у розвитку ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця / О.І. Кадикова та ін.; *Международный медицинский журнал*. 2016. №2. С. 11-13. (Здобувачем забезпечено підбір та проведено інструментальне обстеження хворих, літературно оформлено статтю, підготовлено її до друку).

12. Disturbance of carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and obesity with different genotypes of gene of tumor necrosis factor – α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *Sciences of Europe*. 2016. Vol. 2, No 2. P. 23-28. (Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано характер змін вуглеводного та ліпідного обмінів).

13. Structural functional parameters of the heart in patients with coronary heart disease with concomitant obesity depending on genotypes of gene of tumor necrosis factor- α (G-308A) / O. Kadykova et al.; *British Journal of Educational and Scientific Studies*. 2016. No.1. (23). P. 864-872. (Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано структурно-функціональні параметри серця, виконано статистичну обробку отриманих результатів, написано статтю).

14. Distribution of genotypes frequencies of polymorphic loci of C-174G gene of interleukin-6 in patients with coronary heart disease and obesity / O. Kadykova et al.; *Australian Journal of Education and Science*. 2016. № 1. (17). P. 582-589. (Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, проаналізовано дистрибуцію генотипів гена інтерлейкіна-6, виконано статистичну обробку отриманих результатів).

15. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) із хронічною серцевою недостатністю у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. №2(74). Р. 106—110. (Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

16. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. №1(70). С. 80—84.

17. Кадикова О.І. Стан ліпідограми й антропометричних показників у хворих із ішемічною хворобою серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *Одеський медичний журнал*. 2016. №2(154). С. 38-41.

18. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Крапівко С.О. Аналіз взаємозв'язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 2 (78). С. 56-60. (Здобувач особисто провела аналіз взаємозв'язку показників кардіогемодинаміки з генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння, підготувала статтю до друку).

19. Kadykova O. The association of the gene of interleykin-6 with obesity in patients with coronary artery disease. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 5(104). С. 547-550.

20. Кадикова О.І. Метаболізм вуглеводів і ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з різними генотипами гена інтерлейкіна-6 (C-174G). *Український терапевтичний журнал*. 2017. №1. С. 70-75.

21. Кадикова О.І., Крапівко С.О., Риндіна Н.Г. Зміни кардіогемодинаміки та діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожирінням у залежності від генотипів поліморфного локусу C-174G гена інтерлейкіна-6. *Вісник української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини»*. 2017. Т. 17, вип. 3 (59). С. 118-122. (Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

22. Оцінка генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння / О.І. Кадикова та ін.; *Запорізький медичний журнал*. 2017. №2. С. 139-142. (Здобувачем зібрано частину клінічного матеріалу, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, здійснено підготовку статті до друку).

23. Кадикова О.І. Прогресування хронічної серцевої недостатності залежно від генотипів поліморфізму гена лептину (Arg223Gln) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 2 (82), ч. 1. С. 13-15.

24. Development and progression of obesity in patients with coronary heart disease: emphasis on leptin gene polymorphism (Arg223Gln) / O. Kadykova et al.; *The journal of*

V. N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine». 2017. №34. С.7–10. (Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, формування висновків).

25. Кадикова О.І. Гендерні особливості розподілу поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т.3, №1(10). С. 130–135.

26. Кадикова О.І. Диференційований підхід до використання стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 5, № 1. С. 113–120.

27. Кадикова О.І., Кравчун П.Г. Застосування гіполіпідемічних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від поліморфізму Met235Thr гена ангіотензіногена. *Український медичний часопис*. 2018. № 2 (124), III/IV. С. 1–3. (Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних).

28. Спосіб прогнозування прогресування хронічної серцевої недостатності та ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця: пат. № 108078 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601666; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 4 с. (Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи).

29. Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: пат. № 110906 Україна: МПК (2016.01) AA61B5/00, G01N33/53 (2006.01). № a201502731; заявл. 26.03.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. 4. 6 с. (Здобувачем запропоновано ідею, проведено клініко-інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку).

30. Спосіб діагностики розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з ожирінням, за поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду азоту: пат. № 108077 Україна: МПК G 01 N 33/48 (2006.01). № u201601663; заяв. 22.02.2015; опубл. 24.06.2016, Бюл. № 12. 6 с. (Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку формули корисної моделі, підготовка опису корисної моделі для експертизи).

31. Спосіб оцінки факторів ризику хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння: пат. на винахід 110906 Україна: МПК (2016.01) AA61B5/00, G01N33/53 (2006.01). № a201502731; заявл. 26.03.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. 4. 6 с. (Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, підготовлено опис винаходу для експертизи).

32. Спосіб діагностики ускладненого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця й ожиріння: пат. на винахід 118525 Україна: МПК C12Q 1/6806 (2018.01), G01N 33/53 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). № a201800898; заявл. 10.04.2018; опубл. 25.01.2019, Бюл. 2. 6 с. (Здобувачу належить ідея винаходу, проведено аналіз

інформаційно-літературних джерел, клініко-інструментальне обстеження хворих, сформульовано формулу винаходу).

33. Kadykova O. The participation angiotensinogen polymorphism Met235Thr gene in metabolic disorders in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: достижения и перспективы: материалы науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан (г. Душанбе, 29 апр. 2016 г.)* Душанбе (Таджикистан), 2016. С.486-487.

34. Kadykova O., Martins O. O. The interaction between left ventricular remodeling with different phenotypes of Gln27Glu polymorphism in β_2 -adrenoreceptor gene in patients with coronary heart disease and obesity. *V.Y.Axundovun 100 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın: tezislər toplusu* (Bakı, 2016). – Bakı, (Azərbaycan), 2016. p.91. (Здобувачем виконано клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих даних, оформлення тез до друку).

35. Кадыкова О.И., Лаклай Д. Влияние полиморфных вариантов гена β_2 -адренорецепторов на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма: материалы Республ. науч.-практ. конф.* (г. Ташкент, 2016) г. Ташкент, (Республика Узбекистан), 2016. С.48. (Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела клініко-інструментальні дослідження, підготовку тез до друку).

36. Kadykova O., Sheikh Saher The relationship between anthropometric and lipid parameters in patients with ischemic heart disease and obesity depending on the genotype gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp). *9th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young doctors: abstract book* (Kharkiv, May 19–20, 2016) Kharkiv, 2016. – P.325. (Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, провела оцінку антропометричних параметрів та показників ліпідного обміну, їх порівняння, підготовку тез до друку).

37. Кадикова О.І., Кравчун П.Г., Кожин М.І. Аналіз частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp) залежно від систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвяч. пам'яті акад. НАМН України Є.М. Нейка): збірник тез II міжнародної наук.-практ. конф.* (м. Івано-Франківськ, 2016) Івано-Франківськ, 2016. С.114. (Здобувач здійснила аналіз частоти виявлення алелів і генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, підготовку тез до друку).

38. Кадыкова О.И. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp) на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Студенческая медицинская наука XXI века: I форум молодежи научных обществ: материалы XVI-й международной конф. студентов и молодых ученых и I Форума молодежи научных обществ* (г. Витебск, 2-3 ноября 2016 г.) Витебск (Беларусь), 2016. С.326-328.

39. Kadykova O. The g-308a tumor necrosis factor alpha gene variant associated

with the heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України* (м. Київ, 20-22 вересня 2017 року) Київ, 2017. С.72.

40. Кадыкова О.И. Асоциация полиморфизма гена фактора некроза опухоли- α с прогрессированием хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящ. «Году молодёжи»* (г. Душанбе, 2017), Душанбе, 2017. С.31.

41. Кадыкова О.И. Значение полиморфного локуса G-308A гена фактора некроза опухоли- α в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. *Наука и медицина: современный взгляд молодежи: материалы IV Международная науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых* (г. Алматы, 20-21 апр. 2017г.) Алматы, 2017. С.33-34.

42. Кадикова О.І. Показники вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в залежності від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp). *XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України* (м. Тернопіль, 24-26 квіт. 2017р.) м.Тернопіль, 2017р. С.18.

43. Кадыкова О.И. Показатели липидограммы у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтаза оксида азота (Glu298Asp). *Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины: материалы республ. науч.-практ. конф.* (г. Ташкент, 13 апр. 2017г.) Ташкент, 2017. С.63.

44. Kadykova O. Association of the OLR1 gene with lipid metabolism in patients with coronary artery disease and obesity. *10th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists, abstract book* (Kharkiv, 2017), Kharkiv, 2017. P.41.

45. Кадикова О.І. Внесок поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин- α у розвиток ожиріння у хворих на ішемічну хворобу серця. *Актуальні питання внутрішньої медицини: матеріали наук.-практ. конф.* (м. Дніпро, 16-17 травня 2018р.) Дніпро, 2018. С. 88.

46. Кадикова О.І. Частота виявлення алелів і генотипів поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлин- α залежно від індексу маси тіла у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. *79-та Загальноуніверситетська конференція Студентів та Молодих вчених: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю* (м. Львів, 25-27 квітня 2018 р.) Львів, 2018. С. 110.

47. Kadykova O. The lipid metabolism in depending on genotype of the gene of tumor necrosis factor- α in patients with coronary artery disease and obesity. *Український кардіологічний журнал: матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України* (м. Київ, 26-29 вересня 2018 року) Київ, 2018. С. 56.

48. Kadykova O. Association between oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene polymorphism with heart failure in patients with coronary artery disease and obesity. *Медицинская наука: новые возможности: материалы XIII Международной науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов* (г. Душанбе, 27 апреля 2018 г.)

Душанбе (Таджикистан), 2018. Р. 112.

49. Kadykova O., Kravchun P. Association between gender features and distribution of polymorphisms of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary artery disease and obesity. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання)*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 1-2 бер. 2018 р.) Харків, 2018. С. 78. (Здобувачем проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).

50. Kadykova O., Molotiagyn D. Leptin gene variant associated with the obesity. *International Congress of Medical Sciences: abstract book (Sofia, 2018 May 10th – 13th) Sofia (Bulgaria), 2018. Р. 116.* (Здобувачем сформовано групи, проведено клінічне обстеження пацієнток, аналіз отриманих даних лабораторного дослідження, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку).

51. Kadykova O., Mayorova M., Shaparenko O. Oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene variant associated with the obesity. *13th Bialystok International Medical Congress: abstract book (Bialystok 2018 May 17th – 19th) Bialystok (Poland), 2018. Р. 4.* (Здобувачем здійснено відбір тематичних хворих, проведено клініко-інструментальне дослідження, статистичну обробку даних, підготовку тез до друку).

52. Кадикова О.І., Кравчун П.П. Варіативність метаболічних показників у хворих на хронічну серцеву недостатність, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання)*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Харків, 28 лютого – 2 березня 2019 р.) Харків, 2019. С. 48. (Здобувачем проведено оцінку варіативності метаболічних показників, підготовку тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Кадикова О.І. Хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння: патогенез, перебіг і лікування з урахуванням генетичних аспектів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 — Медицина). — Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці концепції щодо оптимізації діагностики, прогнозування перебігу та індивідуалізації терапевтичної тактики у хворих з хронічною серцевою недостатністю, що виникла на тлі ішемічної хвороби серця та ожиріння, на підставі дослідження генетичних детермінант розвитку коморбідної патології й оцінено ступінь їх впливу на варіативність антропометричних, гемодинамічних, ехокардіографічних і метаболічних показників.

Уперше на підставі комплексної оцінки молекулярно-генетичних механізмів розвитку серцевої недостатності ідентифіковано генетичні варіанти поліморфних локусів генів, що пов'язані з ризиком розвитку, тяжкістю та характером перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння й оцінено їх внесок у різні патогенетичні ланки зазначеної коморбідності.

Установлено алельні варіанти-кандидати як розвитку серцевої недостатності, так і сприятливого перебігу. Визначено, що наростання тяжкості хронічної серцевої недостатності обумовлено збільшенням частоти виявлення патологічних алелів і генотипів досліджуваних генів у хворих із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та ожиріння.

Визначено незалежні предиктори виживання пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса. Проведено оцінку якості життя хворих на хронічну серцеву недостатність, з'ясовано вікові та гендерні особливості перебігу хронічної серцевої недостатності і встановлено наявність зв'язків та асоціацій з поліморфізмами досліджуваних генів.

Науково обґрунтовано призначення комплексної терапії серцевої недостатності й оцінено ефективність використання різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння залежно від несприятливої комбінації генотипів.

Розроблено спосіб диференційованої терапевтичної корекції дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння з урахуванням генотипів досліджуваних генів. Доведено ефективність застосування розувастатину в носіїв генотипів: ТТ поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, GG поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, AA поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α , GG поліморфізму гена лептину (Arg223Gln), а аторвастатину в носіїв генотипів: MM поліморфного локусу М235Т гена ангіотензиногена, GG поліморфного локусу G-308A гена фактора некрозу пухлини- α , AA поліморфізму гена лептину (Arg223Gln).

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, ожиріння, поліморфізми генів ангіотензиногена (M235T), β_2 -адренорецепторів (Gln27Glu), фактора некрозу пухлини- α (G-308A), інтерлейкіну-6 (C174G), ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp), лептину (Arg223Gln) і рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності (A/C).

АННОТАЦИЯ

Кадыкова О.И. Хроническая сердечная недостаточность у больных ишемической болезнью сердца и ожирением: патогенез, течение и лечение с учетом генетических аспектов. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 «Внутренние болезни» (222 – Медицина). – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2019.

Диссертационная работа посвящена разработке концепции по оптимизации диагностики, прогнозированию течения и индивидуализации терапевтической тактики у больных с хронической сердечной недостаточностью, возникшей на фоне ишемической болезни сердца и ожирения, на основании исследования генетических детерминант развития коморбидной патологии и оценки степени их влияния на

вариативность антропометрических, гемодинамических, эхокардиографических и метаболических показателей.

Впервые на основании комплексной оценки молекулярно-генетических механизмов развития сердечной недостаточности идентифицировано генетические варианты полиморфных локусов генов, связанных с риском развития, тяжестью и характером течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением и оценен их вклад в различные патогенетические звенья указанной коморбидности. Установлено аллельные варианты-кандидаты как развития хронической сердечной недостаточности, так и благоприятного течения. Определено, что нарастание тяжести сердечной недостаточности обусловлено увеличением частоты выявления патологических аллелей и генотипов исследуемых генов у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и ожирения.

Определены независимые предикторы выживаемости пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Проведена оценка качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью, выяснено возрастные и гендерные особенности течения хронической сердечной недостаточности и установлено наличие связей и ассоциаций с полиморфизмами изучаемых генов.

Научно обосновано назначение комплексной терапии сердечной недостаточности и оценена эффективность использования различных схем лечения у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от неблагоприятной комбинации генотипов.

Разработан способ дифференцированной терапевтической коррекции дислипидемии у больных ишемической болезнью сердца и ожирением с учетом генотипов исследуемых генов. Доказана эффективность применения розувастатина у носителей генотипов: ТТ полиморфного локуса М235Т гена ангиотензиногена, GG полиморфного локуса Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторов, AA полиморфного локуса G-308A гена фактора некроза опухоли- α , GG полиморфизма гена лептина (Arg223Gln), а аторвастатина у носителей генотипов: MM полиморфного локуса М235Т гена ангиотензиногена, GG полиморфного локуса G-308A гена фактора некроза опухоли- α , AA полиморфизма гена лептина (Arg223Gln).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ожирение, полиморфизмы генов ангиотензиногена (M235T), β_2 -адренорецепторов (Gln27Glu), фактора некроза опухоли- α (G-308A), интерлейкина-6 (C174G), эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp), лептина (Arg223Gln) и рецептора-1 окисленного липопротеина низкой плотности (A/C).

ANNOTATION

Kadykova O.I. Chronic heart failure in patients with coronary artery disease and obesity: pathogenesis, course and treatment with account of genetic aspects. – Qualifying scientific work as manuscript copyright.

The dissertation for obtaining the degree of Doctor of Medical Sciences with a speciality in 14.01.02 ‘Internal Diseases’ (222 — Medicine). — Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The dissertation deals with optimization of diagnostics, prediction of chronic heart failure in coronary artery disease and obesity patients as determined by polymorphisms of genes associated with neurohumoral activation, endothelial dysfunction, immune inflammation and disorder of adipocytokine and lipid metabolisms; customization of therapeutic tactics.

The scientific novelty lies in concept development for optimization of diagnostics, course predication and customization of the therapeutic tactics in patients with chronic heart failure on the background of coronary artery disease and obesity based on the study of genetic determinants of comorbid pathology development; and extent of their effect on variation in anthropometric, hemodynamic, echocardiographic and metabolic signs was evaluated.

Based on the comprehensive evaluation of molecular and genetic mechanisms of heart failure development, genetic variants of polymorphic loci of genes associated with chronic heart failure development risk, severity and course in coronary artery disease and obesity patients were identified for the first time, and their contribution to various pathogenic links of the above comorbidity.

Candidate allelic variants of chronic heart failure development and favorable course were identified.

Augmentation of chronic heart failure severity was established to be due to more frequent identification of pathologic alleles and genotypes of the studied genes in patients with comorbid course of coronary artery disease and obesity.

As reported by Cox proportional hazards regression model, the following genotypes were shown to be independent predictors of chronic heart failure patients' survival: TT of M235T polymorphic locus in angiotensinogen gene, AA of G-308A polymorphic locus in tumour necrosis factor alpha gene, GG of C-174G polymorphic locus in interleukin-6 gene, GG of Glu298Asp polymorphic locus in endothelial NO synthase gene, CC of AC polymorphic locus in oxidized low-density lipoprotein receptor-1 gene, GG of Gln27Glu polymorphic locus in β_2 -adrenoreceptors gene, GG of Arg223Gln polymorphic locus in leptin gene.

Insulin level in excess of 19.76 μ U/ml, body mass index over 27.6 kg/sq. m., end-systolic volume over 186 ml, ejection fraction lower than 33 %, and presence of TT genotype of M235T polymorphic locus in angiotensinogen gene, and AA genotype of G-308A polymorphic locus in tumour necrosis factor alpha were proved to be markers of complicated chronic heart failure course in coronary artery disease and obesity patients.

Carriage of T allele of M235T polymorphism in angiotensinogen gene, G allele and GG genotype of Glu298Asp polymorphic locus in endothelial NO synthase gene, AA genotype of G-308A polymorphism in tumour necrosis factor alpha gene in men, and carriage of C allele of polymorphism in oxidized low-density lipoprotein receptor-1(A/C) gene in women were identified to be associated with chronic heart failure development risk and unfavorable course; while variability rate for M allele of M235T polymorphism in angiotensinogen gene proved to be a protective factor.

Quality of life was evaluated in chronic heart failure patients, and presence of links and associations with gene polymorphisms was established.

Scientific rationale was given to prescription of comprehensive therapy for chronic heart failure and efficiency of using various treatment regimens in coronary

artery disease and obesity patients depending on an unfavorable combination of genotypes was evaluated.

A method for differentiated therapeutic correction of dyslipidemia in coronary artery disease and obesity patients with regard for genotypes of the studied genes was developed. Efficiency of rosuvastatin administration was proved in carriers of the following genotypes: TT of M235T polymorphic locus in angiotensinogen gene, GG of Gln27Glu polymorphic locus in β_2 -adrenoreceptors gene, AA of G-308A polymorphic locus in tumour necrosis factor alpha gene, GG of leptin gene polymorphism (Arg223Gln); and that of atorvastatin in carriers of the genotypes: MM of M235T polymorphic locus in angiotensinogen gene, GG of G-308A polymorphic locus in tumour necrosis factor alpha gene, and AA of leptin gene polymorphism (Arg223Gln).

Keywords: chronic heart failure, coronary artery disease, obesity, polymorphisms in angiotensinogen gene (M235T), β_2 -adrenoreceptors (Gln27Glu), tumour necrosis factor alpha (G-308A), interleukin-6 (C174G), endothelial NO synthase (Glu298Asp), leptin (Arg223Gln) and oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (A/C).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

A	– ПКС діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя
AP	–абсолютний ризик
ATГ	–ангіотензиноген
BP	– відносний ризик
BP	– відношення шансів
ДДЛШ	– діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ДІ	– довірчий інтервал
E	– ПКС діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка
ЕКГ	– електрокардіографія
Ехо-КГ	– ехокардіографія
ЖЗ	–життєздатність
ЗСЗ	–загальний стан здоров'я
ЗХС	– загальний холестерин
ІБ	– інтенсивність болю
ІЛ-6	–інтерлейкін-6
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм
КДР	– кінцевий діастолічний розмір
КСО	– кінцевий систолічний об'єм
КСР	– кінцевий систолічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка

ОС	– об'єм стегон
ОТ	– об'єм талії
ОШ	– об'єм шиї
ПЗ	– психічне здоров'я
ПКЗ	– психологічний компонент здоров'я
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РЕФ	– рольове емоційне функціонування
РФФ	– рольове фізичне функціонування
САС	– симпато-адреналова система
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
СФ	– соціальне функціонування
ТГ	– тригліцериди
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФКЗ	– фізичний компонент здоров'я
ФНП- α	– фактор некрозу пухлини- α
ФФ	– фізичне функціонування
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЯЖ	– якість життя
eNOS	– ендотеліальна синтаза оксиду азота
HbA _{1c}	– глікозильований гемоглобін
НОМА	– Homeostasis Model Assessment
iVRT	– тривалість фази ізовольюмічного розслаблення міокарда
NYHA	– New-York Heart Association
OLR1	– рецептор-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності