

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ
ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

Черська Марія Сергіївна

УДК 616.379-008.64:616.13-004.6:616.831-07-08.

**КАРДІОЦЕРЕБРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ
ДІАБЕТ З ЦЕРЕБРАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: ОСОБЛИВОСТІ
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ, ЧИННИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ, ДІАГНОСТИКА
ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН України,
академік НАМН України

Тронько Микола Дмитрович, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», директор Інституту.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України

Власенко Марина Володимирівна, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, завідувачка кафедри ендокринології;

доктор медичних наук, професор

Урбанович Аліна Мечиславівна, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, завідувачка кафедри ендокринології;

доктор медичних наук, професор

Барна Ольга Миколаївна, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, завідувачка кафедри загальної практики (сімейної медицини).

Захист відбудеться «17» грудня 2021 року о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

Автореферат розісланий « 16 » листопада 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат біологічних наук



І.В. Гончар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Церебральний атеросклероз (ЦА) – одна з найважливіших причин захворюваності і смертності серед дорослого населення у всьому світі [Sprynger M., Rigo F., Moonen M. et. al., 2018; Н.М. Носенко, Д.В. Щеглов, 2019]. Україна посідає провідне місце у Європі за частотою фатальних судинних подій, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я, соціальне забезпечення, економіку та все суспільство [Всесвітня організація охорони здоров'я. <https://www.who.int/countries/ukr/ru/>]. На теперішній час цукровий діабет (ЦД) визнаний незалежним чинником ризику церебрального атеросклерозу. Так, за даними численних досліджень, наявність ЦД підвищує ризик мозкового ішемічного інсульту (ІІ) серед чоловіків у 1,5–4 рази, серед жінок — у 2–6 разів [American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes, 2021; ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, 2019]. Крім того, кожний четвертий пацієнт з гострим порушенням мозкового кровообігу страждає на ЦД, причому останній нерідко встановлюється вперше лише під час госпіталізації з приводу інсульту. Метаболічні порушення, властиві для ЦД 2 типу (ЦД2), провокують швидкий розвиток системного атеросклерозу, який, зазвичай, прогресує на тлі декомпенсації вуглеводного обміну. Ключовими патогенетичними ланками діабет асоційованого атеросклерозу визнані процеси глікування білків, низькоградієнтне неспецифічне запалення, оксидативний стрес, порушення реологічних властивостей крові та пов'язані із ними розлади мікроциркуляції і системної гемодинаміки. Вказані патофізіологічні порушення також лежать в основі різнонаправлених змін серцево-судинної системи у хворих на ЦД [Zubkova S.T., Tronko N.D., 2017; Sokolova L., Pushkarev V., 2020]. Не дивлячись на багаточисельні дослідження перебігу ЦА у хворих на ЦД, до тепер відсутні чіткі характеристики структурно-функціонального стану серця у хворих на ЦД2 залежно від стадії ЦА та локалізації ішемічного вогнища. Крім того, доведено, що існує індивідуальна генетична захищеність від впливу зовнішніх факторів, які провокують розвиток ЦА [Tourance S., Labat C., 2017; Venetos, A., Tourance, S., 2018]. В роботах останніх років було показано, що довжина теломер і активність теломерази можуть розглядатися як можливі генетичні маркери біологічного віку судин, а отже – розвитку та прогресування ЦА [Moritz Koriath, Christian Müller, 2019; Staerk L, Wang B, 2017]. Необхідно відмітити, що досліджень стосовно довжини теломер у хворих на ЦД2 вкрай мало, є лише поодинокі дані, які вказують на вкорочення теломер [Jin X., Pan B., 2018; Khalangot M., Krasnienkov D., 2017]. В роботах останніх років вказується, що збільшення окисного стресу і хронічного запалення пов'язані з більш високою втратою теломер і прискореним їх укороченням. Однак механізми, що лежать в основі змін довжини теломер, особливо у хворих на ЦД, залишаються не визначеними. Отже, незважаючи на наявність численних досліджень по вивченню особливостей ЦА різних стадій у хворих на ЦД2, питання взаємозв'язку церебральної, кардіальної, системної

гемодинаміки та вегетативної нервової системи у хворих на ЦД2 з ЦА, у тому числі ускладненим ішемічним інсультом (ІІ) потребують уточнення. Немає чіткого уявлення про вікові, статеві та півкульні особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, мозкової гемодинаміки, порушень вегетативної регуляції у хворих на ЦД2 залежно від перенесеного ІІ та не розроблено підхід до прогнозування можливого розвитку ІІ з визначенням можливих предикторів прогресування ЦА у хворих на ЦД2. Також, на наш погляд, важливим є встановлення факторів ризику та прогресування когнітивних порушень у хворих на ЦД2 з різними стадіями ЦА та розробка алгоритмів оптимальної комплексної терапії виявлених порушень. Невирішеність наведених проблем зумовила мету та завдання даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт: «Патогенетичні механізми післяінсультної депресії у хворих похилого віку» (2010-2012 рр., номер держреєстрації 0110U002608); «Аналіз механізмів впливу ТМС на функціональний стан мозку та серцево-судинну систему хворих, які перенесли ішемічний інсульт, і розробка критеріїв ефективної терапії» (2013-2015 рр., номер держреєстрації 0113U002117); «Вікові особливості кардіocereбральних взаємозв'язків на різних стадіях атеросклерозу» (2016-2018 рр., номер держреєстрації 0116U006024); «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» (2020-2022 рр., номер держреєстрації 0120U100645).

Мета роботи: визначення взаємозв'язків і клініко-діагностичних особливостей кардіocereбральних порушень у хворих на ЦД2 з ЦА, удосконалення діагностики, методів лікування та встановлення можливих ймовірних патогенетичних чинників прогресування ЦА в хворих залежно від наявності порушень вуглеводного обміну на підставі комплексного аналізу структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, варіативності серцевого ритму, нейропсихологічного статусу, довжини теломер, активності теломерази, ліпідного спектру та маркерів оксидативного стресу.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, ліпідного спектру, довжини теломер, активності теломерази, маркерів оксидативного стресу в хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності ЦД2.

2. Визначити характер порушень вегетативної регуляції та нейропсихологічного стану в хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності ЦД2.

3. Дослідити особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, ліпідного спектру, довжини теломер, активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, характер порушень вегетативної регуляції та нейропсихологічний стан ЦА 3-ї стадії залежно від наявності ЦД2 і півкульної локалізації ішемічного осередку.

4. Встановити особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, ліпідного спектру, довжини теломер, активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, порушень вегетативної регуляції та нейропсихологічного стану в хворих із порушеннями вуглеводного обміну та ЦА 1-3-ї стадій залежно від рівня глікованого гемоглобіну.

5. Встановити вікові особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, порушень вегетативної регуляції в хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності ЦД2.

6. Встановити статеві особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, порушень вегетативної регуляції в хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності ЦД2.

7. Дослідити характер взаємозв'язків між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою, варіативністю серцевого ритму та ліпідним спектром залежно від довжини теломер, активності теломерази, маркерів оксидативного стресу в хворих із ЦА 1-3-ї стадій із або без ЦД2.

8. На підставі побудови багатофакторних статистичних моделей оцінити роль довжини теломер, активності теломерази, маркерів оксидативного стресу в розвитку структурно-функціональних порушень серця та магістральних артерій, варіативності ритму серця та метаболічних порушень, у формуванні та прогресуванні ЦА в хворих залежно від наявності ЦД2.

9. Вивчити вплив комплексної метаболічної терапії на клінічний перебіг ЦА, структурно-функціональний стан серця та мозку, центральну та мозкову гемодинаміку в хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності ЦД2.

Об'єкт дослідження – кардіocereбральні порушення в хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності ЦД2.

Предмет дослідження – структурно-функціональний стан серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системна та мозкова гемодинаміка, варіативність серцевого ритму, когнітивні функції, довжина теломер, активність теломерази, маркери оксидативного стресу, ліпідний спектр.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні, нейропсихологічні, спектрофотометричні, мультиплексна кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі, статистичні – параметричні та непараметричні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше проведено комплексне дослідження структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, варіативності серцевого ритму, особливостей довжини теломер та активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, оцінено когнітивний статус у хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності порушень вуглеводного обміну різного ступеня.

Встановлено, що для хворих на декомпенсований ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій у порівнянні з хворими на компенсований ЦД2 характерні більш суттєві

потовщення стінок ЛШ (МШП, ЗСЛШ) і збільшення ММЛШ, більш виражена дилатація порожнини ЛП, зниження ФВ і УО на фоні пригнічення симпато/парасимпатичного балансу (НЧ/ВЧ) та гіперсимпатикотонії (підвищення НЧ) при відсутності значущих відмінностей у церебральній гемодинаміці, яка вже була знижена у каротидному (ЛСШК у СМА, ВСА) та вертебро-базилярному басейнах (ЛСШК в ОА) у хворих на компенсований ЦД2 у порівнянні з хворими без ЦД2 на фоні зниження еластичності (індекс РІ) і підвищенням периферичного опору (індекс RІ).

Визначено, що для хворих на декомпенсований і компенсований ЦД2 і ЦА 3 стадії в порівнянні з хворими без ЦД2 характерні: більш виражене концентричне ремоделювання міокарда ЛШ (наявність діастолічної дисфункції ЛШ (DT), товстіші МШП і ЗСЛШ із зменшенням ІКДО), агресивніший атеросклеротичний процес у судинах (потовщення КІМ на фоні зниження ЛСШК і підвищення РІ та RІ у всіх судинах каротидного та вертебро-базилярного басейнів) і більш виражена дестабілізація нейро-гуморальних систем (зменшення НЧ, пригнічення HRV і TI).

Доведено, що ЦА 3-ї стадії в хворих на ЦД2 супроводжується значним зниженням показників антиоксидантного захисту та розвитком атерогенної дисліпідемії на тлі вкорочення довжини теломер і нижчого рівня фізичної активності (ФА) порівняно з пацієнтами із ЦА 3 стадії без ЦД.

Визначено відмінності в типах геометрії ЛШ у хворих на ЦД2 і ЦА 1-3 стадій у порівнянні з хворими без ЦД2: II і IV типи ГЛШ характерні для хворих на ЦД2 і ЦА 1-2 стадій, а III і VI – для хворих без ЦД2; VI тип ГЛШ притаманний хворим на ЦД2 і ЦА 3 стадії, а IV і V – хворим без ЦД2.

Встановлено наявність морфо-функціональних змін серця та судин, а також ВРС у хворих на ЦД2 і без ЦД2 із ЦА 3-ї стадії залежно від півкульної локалізації ішемічного осередку: для хворих на ЦД2 і ПП локалізацію ІВ характерні IV тип геометрії ЛШ, зниження УІ та ЛСШК у вертебро-базилярному басейні (ОА), тоді як для хворих без ЦД2 – V тип ГЛШ на фоні зниження УІ та ЛСШК у каротидному басейні (ЗСА, СМА та ВСА). Для хворих на ЦД2 з ЛП локалізацією ІВ визначено переваження VI типу ГЛШ і зниження ЛСШК у каротидному басейні (СМА), а для хворих без ЦД2 – III тип ГЛШ і пригнічення симпатичного відділу ВНС на фоні загального погіршення симпато/парасимпатичного балансу.

Визначено в хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою, варіативністю ритму серця, довжиною теломер і активністю теломерази та маркерами оксидативного стресу. На підставі багатофакторного регресійного аналізу доведено зв'язок між довжиною теломер, вмістом ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ), фракцією викиду (ФВ) і характеристиками діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) серця в пацієнтів із різними стадіями ЦА та ЦД2, а також активності теломерази з індексом атерогенності (ІА) та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця, що дає підстави рекомендувати та оцінювати саме ці показники для прогнозування тяжкості ЦА на тлі ЦД2.

Встановлено, що у пацієнтів із предіабетом і ЦА 1-3-ї стадій порівняно з пацієнтами без ЦД був втричі меншим рівень фізичної активності, а порівняно з пацієнтами із ЦД2 – частіше зустрічалися потовщення КІМ, гіперсимпатикотонія (підвищення НЧ) на тлі низької нейрогуморальної активності ВНС (підвищення ТІ) і нижчого рівня ситуативної тривоги. Визначені відмінності дають підставу говорити про провідну роль атерогенезу, ВНС і фізичної активності у хворих на ЦД2 похилого віку із ЦА 1-3-ї стадій у розвитку кардіocereбральних ускладнень.

Доведено, що для хворих на ЦД2 із ЦА з помірними когнітивними порушеннями характерними є короткі теломери, більш виражена ситуативна тривога та потовщення КІМ сонних артерій; для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями – довші теломери, висока особистісна тривожність а також вищий рівень освіти.

Науково обгрунтовано необхідність визначення структурно-функціонального стану серця та судин, ВРС, маркерів оксидативного стресу, ліпідограми та нейропсихологічного тестування з метою прогнозування розвитку порушення кардіocereбральних взаємозв'язків у хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій.

Доведено доцільність та ефективність застосування антиоксидантів, ноотропів і нейропротекторів у комплексному лікуванні хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в роботі результати довели доцільність проведення комплексного дослідження хворих на ЦД2 на різних стадіях ЦА, а саме застосування ехокардіографії, ультразвукового дослідження судин голови та шиї, проведення ВРС і визначення довжини теломер, активності теломерази та маркерів оксидативного стресу. Комплексне обстеження даної категорії хворих дозволить поліпшити якість і об'єктивність їх діагностики і лікування, а також попередити кардіоваскулярні ускладнення.

Виділені показники, які запропоновані для практичних лікарів як найбільш оптимальні для своєчасної діагностики структурно-функціонального стану серця та судин і ВРС для профілактики прогресування ЦА на тлі ЦД2: товщина стінок та типи геометрії ЛШ, діаметр ЛП, наявність діастолічної дисфункції, потовщення КІМ, зниження церебрального кровотоку за ЛСШК, РІ та RІ, підвищення НЧ і зниження НЧ/ВЧ, ВЧ, ТІ та HRV.

Рекомендовано лікарям зосередити увагу на встановлених чинниках прогресування ЦА 1-3-ї стадій у хворих із порушеннями вуглеводного обміну, а саме: потовщення КІМ, порушення стану ВНС (гіперсимпатикотонія, зниження вагосимпатичного балансу) на тлі підвищення рівня ситуативної тривоги та низького рівня фізичної активності (менше 3 км на день).

Запропоновано удосконалені схеми лікування хворих на ЦД2 в залежності від стадії ЦА: цитиколін у дозі 500 мг 2 рази на день впродовж 3 місяців; кверцетин у дозі 0,5 г на добу протягом 10 днів; амінофенілмасляна кислота (АФМК) у дозі 250 мг 2 рази на день протягом 1 місяця; мельдоній у дозі 5,0 мл на день протягом 10 днів. Отримані результати комплексного обстеження пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-3 стадії довели доцільність включення до лікування даної категорії хворих препаратів ноотропної, антиоксидантної та нейропротекторної дії.

Особистий внесок здобувача. Дослідження проведено на базах консультативно-діагностичного відділення клініки (керівник – к.мед.н. М.С. Черська) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», відділу судинної патології головного мозку (керівник – д.мед.н., проф. С.М. Кузнецова), відділення вікової патології нервової системи (керівник – д.мед.н., проф. Н.Ю. Бачинська), лабораторії епігенетики (керівник – д.мед.н., проф. О.М. Вайсерман) ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Безпосередньо автор здійснила інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації, самостійно визначила тему, мету та завдання дослідження, вивчила та узагальнила вітчизняну й зарубіжну літературу щодо етіології, патогенезу, діагностики та лікування ЦД2 і ЦА 1-3-ї стадій. Автор самостійно відібрала хворих і розподілила їх по групах, виконала загальноклінічні, антропометричні, біохімічні та інструментальні обстеження. Дисертант особисто проаналізувала та узагальнила отримані результати, виконала статистичну обробку даних із застосуванням сучасних статистичних програм, оформила дані власних досліджень у вигляді таблиць, рисунків і публікацій. Сформулювала висновки, обґрунтувала практичні рекомендації, підготувала до друку наукові праці, матеріали для виступів на науково-практичних конференціях. Отримані результати дослідження впроваджено в практику системи охорони здоров'я України. Співавторами наукових праць є науковий консультант і науковці, спільно з якими проведено дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, написання й оформлення дисертації належать автору особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня, до яких увійшли: конгрес ESC (Амстердам, 31.08–4.09.2013, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), Національний конгрес «Людина та ліки Україна» (1-3.04.2014, форма участі – публікація тез), 1-й конгрес European Academy of Neurology (20-23.06.2015, Берлін, Німеччина, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), науково-освітній форум «Академія інсульту» (12-13.11.2015, Київ, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (12-13.11.2016, Київ, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), XVII Національний конгрес кардіологів України (21-23.09.2016, Київ, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), IX з'їзд ендокринологів України (19-22.11.2019, форма участі – усна доповідь), 88-й конгрес EAS (онлайн, 04-07.10.2020, форма участі – стендова доповідь, публікація тез), 7-ма міжнародна конференція «Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorders and Cardiovascular Diseases» (PreHT 2020, онлайн, 22-24.11.2020, форма участі – усна доповідь, публікація тез), Всеукраїнська науково-практична онлайн конференція для лікарів «Мистецтво лікування» (10-11.06.2021, Луцьк, форма участі – усна доповідь).

Публікація результатів дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукові праці, в тому числі 27 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 4 статті в іноземних виданнях та 3 у журналах, які входять до Scopus/Web of Science), 5 статей у нефахових виданнях та 10 тез у матеріалах з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено державною мовою на 404 сторінках машинописного тексту. Робота складається з анотації двома мовами (українською, англійською), вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку посилань та додатків. Обсяг основного тексту дисертації займає 325 сторінок. Робота ілюстрована 80 таблицями та 37 рисунками. Список використаних джерел містить 335 найменувань, з них 74 кирилицею та 261 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених та методи дослідження. В процесі виконання дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень конвенції ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Підгрунтя роботи склали результати обстеження 581 пацієнта (273 чоловіків і 308 жінок) з ЦА різних стадій без ЦД2 (267 пацієнтів) і з ЦД2 (314 пацієнта), віком від 55 до 74 років, із різних областей України за період з 2011 по 2021 роки (рис. 1).

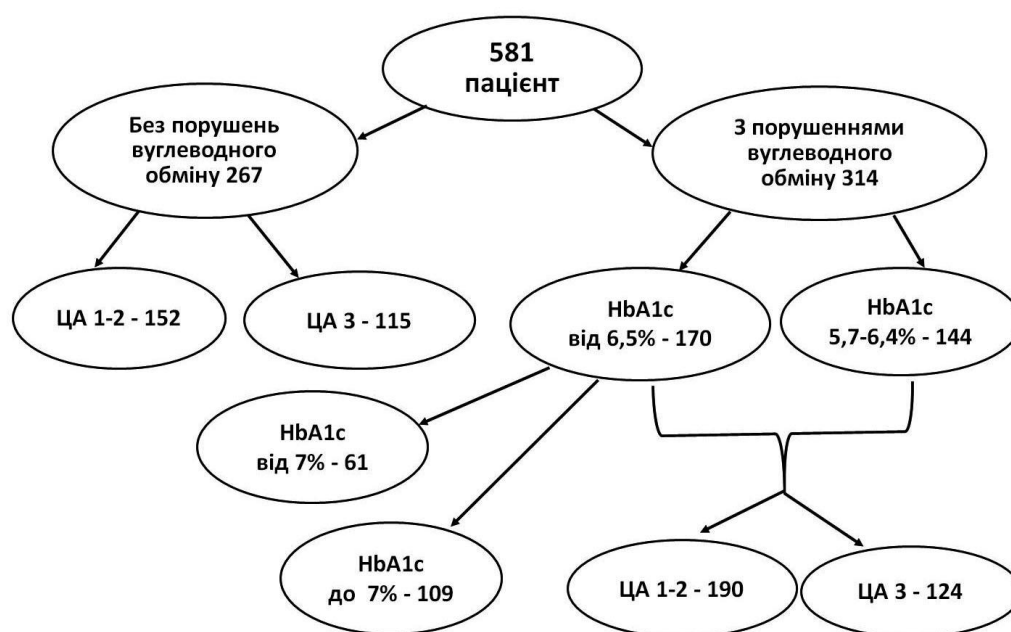


Рис. 1. Схема розподілу пацієнтів за визначальними показниками.

Усі етапи роботи проведено в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Діагноз «церебральний атеросклероз» встановлювали відповідно до класифікації атеросклерозу ВООЗ 2015 року та згідно з Наказом МОЗ України від 17.08.07 р. № 487, на підставі клінічної картини захворювання, даних лабораторних та інструментальних методів обстеження. Діагностику ЦД2 проводили згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 та оновлених рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2019). Для отримання й обробки результатів обстеження хворих використано первинну документацію, а саме: амбулаторні та стаціонарні історії хвороби, а також тематичні карти хворих, оформлені згідно з вимогами до виконання наукових державних робіт, які виконувались на базі консультативно-діагностичного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Для відбору пацієнтів у дослідження було визначено критерії включення та не включення хворих залежно від поставлених завдань. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: підписана інформована згода; наявність ознак ЦА згідно з Наказом МОЗ України від 17.08.2007 р. № 487 на підставі клінічної картини захворювання, даних лабораторних та інструментальних методів обстеження; вік 55-75 років; наявність ознак ЦД2 згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118. Критеріями не включення пацієнтів у дослідження були (наявність хоча б одного з критеріїв): усі форми фібриляції передсердь; інші порушення ритму, які вимагають антиаритмічної терапії; некоригований АТ > 160/90 мм рт. ст.; зниження ФВ < 40% за даними двомірної ехокардіографії (ЕхоКГ); клінічно виражена серцева недостатність; значно виражені порушення функції нирок і печінки; наркотична або алкогольна залежність; перенесені гострі запальні захворювання протягом попереднього місяця; перенесена ревазуляризація; стабільна/нестабільна стенокардія або гострий інфаркт міокарда / інфаркт мозку; супутня ендокринна патологія, крім ЦД2; ревматичні вади серця. В усіх хворих проводили вивчення анамнезу життя, оцінку антропометричних параметрів – маси тіла та зросту. Усі групи були співставними за показниками АТ (САТ, ДАТ і ПАТ), ЧСС, давністю АГ й ІІ, а також за давністю порушень вуглеводного обміну. Усі пацієнти приймали оптимальну антигіпертензивну терапію (іАПФ/сартани, БКК, тіазидоподібні діуретики), антиагреганти та статини згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів, а також відповідну пероральну цукрознижувальну терапію для компенсації порушень вуглеводного обміну. Хворих розподіляли на різні групи на усіх етапах дослідження, коли це мало практичне та наукове значення.

На першому етапі в комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь усі 581 хворі. Пацієнтів розподілили спочатку на 2 групи в залежності від наявності ЦД2 (як компенсованого, так і декомпенсованого), а потім на 4 підгрупи: I – загальна група хворих, які перенесли ішемічний атеротромботичний інсульт у басейні середньої мозкової артерії; II – у правій півкулі (ПП); III – у лівій півкулі (ЛП); IV – хворі із ЦА 1-2-ї ст., без II (група порівняння).

На другому етапі в комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь 161 пацієнт із ЦД2 та ЦА 1-3-ї стадій. Пацієнтів розподілили на 2 групи: I – із ЦА 1-2-ї ст. (ЦА), II – із ЦА 3-ї ст. (ЦА+II). На третьому етапі в дослідження увійшли 141 пацієнт із ЦА 1-3-ї стадій і ЦД2, які проходили лікування різними препаратами (табл. 1).

Таблиця 1

Дизайн дослідження відповідно до поставлених завдань

Фрагмент дослідження	Стадія ЦА	n (ч:ж)	n із ЦД2 (ч:ж)
Встановлення особливостей (у т.ч. вікових і статевих) структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, характеру порушень вегетативної регуляції в хворих на і без ЦД2 із ЦА 1-3-ї ст.	1-2	152 (62:90)	190 (87:103)
	3	115 (52:63)	124 (72:52)
Встановлення особливостей (у т.ч. вікових і статевих) структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, характеру порушень вегетативної регуляції в хворих на ЦД2 і без ЦД2 із ЦА 3-ї ст. залежно від локалізації II	II в III	63 (25:38)	60 (29:31)
	II в I	52 (32:20)	64 (36:28)
Дослідження довжини теломер	1-3	112 (43:69)	78 (29:49)
Дослідження активності теломерази	1-3	112 (43:69)	78 (29:49)
Дослідження активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіону, тіобарбітурореактивних речовин, кінцевих продуктів глікування	1-3	112 (43:69)	78 (29:49)
Дослідження ліпидограми	1-3	161 (57:104)	78 (29:49)
Нейропсихологічне тестування	1-3	161 (57:104)	78 (29:49)
Оптимізація лікування	1-2	111 (36:75)	60 (22:38)
	3	30 (11:19)	13 (5:8)

Методи дослідження:

Загальноклінічне обстеження хворих: збирання скарг, анамнезу хвороби та життя, оцінка антропометричних показників (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, площа тіла).

Нейропсихологічне обстеження хворих: анкетування; MMSE; MoCA; госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS); методика Шульте; методика Лурія; тест Спілбергера-Ханіна; методика Мюнстерберга.

Методи лабораторного дослідження: глікемію натще визначали за допомогою глюкозооксидазного методу на автоматичному аналізаторі АГКМ-01 (Україна); рівень HbA_{1c} визначали методом іонообмінної хроматографії на автоматичному аналізаторі Д-10 (BIO RAD, США); дослідження ліпідного обміну включало в себе визначення рівнів загального ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА; відносну довжину теломер вимірювали за допомогою мультиплексної кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-qPCR – КПЛР-РЧ); теломеразну активність визначали за допомогою протоколу ампліфікації тандемних повторів із детекцією в режимі реального часу (ПАТП-РЧ); активність каталази та СОД у плазмі крові визначали непрямим спектрофотометричним методом; концентрацію ТБК-активних продуктів (МДА) визначали, використовуючи реакцію нагрівання малонового діальдегіду з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК); вміст глутатіону в плазмі крові визначали спектрофлуориметричним методом.

Інструментальні: магнітно-резонансна томографія головного мозку (Siemens, Німеччина); ультразвукове дослідження судин головного мозку та шиї (Toshiba, Японія); трансторакальна ехокардіографія (Toshiba, Японія); ЕКГ з аналізом варіабельності ритму серця (протягом 5 хвилин у спокої) (Кардіо-комплекс, Україна).

Статистичні: для кількісних змінних розраховували середнє значення показника (M) і його середньоквадратичне відхилення (\pm SD) у випадках нормального закону розподілу або медіанне значення показника (Me) та значення першої (Q_I) і третьої (Q_{III}) квартилі у випадках закону розподілу, відмінного від нормального. Перевірку розподілу на нормальність проводили з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для характеристики якісних ознак розраховували їх частоту (%). Для порівняння кількісних показників в двох групах використано t-критерій Стьюдента (у випадках нормального закону розподілу), критерій Манна-Уїтні (у випадках закону розподілу, відмінного від нормального). Для порівняння якісних показників використано точний критерій Фішера. Поріг значущості в усіх випадках було встановлено на рівні $p < 0,05$. Для аналізу зв'язку показника T/S (залежна змінна) з факторними ознаками використовували метод побудови та аналізу логістичних моделей регресії. Показник відношення шансів (OR) і його 95% довірчий інтервал (95% CI) розраховували для оцінки ступеня зв'язку між залежними та незалежними змінними. Для аналізу адекватності моделей регресії проведено ROC-аналіз, розраховано площу під кривою операційних характеристик (AUC). Поріг значущості в усіх випадках встановлено на рівні $p < 0,05$. Статистичний аналіз виконано в програмі MedCalc v. 18.10 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Бельгія, 1993-2018).

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами встановлено, що групи пацієнтів з ЦА без ЦД2 значуще різнилися за індексом лівого шлуночка (ІЛП) і товщиною стінок ЛШ. Найбільше значення ІЛП

виявлено в пацієнтів із ЦА (в 1,1 раза більше, ніж у пацієнтів з ЦА+П). Мінімальні значення товщини МШП і ЗСЛШ були в групі пацієнтів із ЦА (в 1,18 і 1,17 раза менше від показників групи ЦА+П). Між порівнюваними групами також спостерігали значущі відмінності в параметрах системної та інтракардіальної гемодинаміки: у пацієнтів із ЦА ІКДО був в 1,14 раза більше та ІКСО в 1,09 раза менше, ніж у пацієнтів з ЦА+П. Тобто, у постінсультних хворих встановлені зміни як інтракардіальної гемодинаміки, так і концентричного ремоделювання, що свідчить про більш вагомні зміни структури та функції серцевого м'яза після перенесеної гострої церебральної події та порушення центральної регуляції серцевої діяльності.

Для характеристики геометрії ЛШ нами вперше в Україні використана класифікація «Prevalence and determinants of left ventricular geometric abnormalities in hypertensive patients», згідно з якою пацієнти з АГ мають 6 типів геометрії ЛШ залежно від значень ІММЛШ, ІВТСЛШ і дилатації ЛШ. Відповідно до цієї класифікації, яку ми використали вперше в Україні, в аналізованих групах отримано такі результати: в групі пацієнтів із ЦА і П найчастіше виявляли ІV тип (ексцентричну дилатаційну) та V тип (концентричну недилатаційну) ГЛШ (37,4% і 48,1% відповідно), проте ІІІ тип (ексцентрична недилатаційна ГЛШ) і VI тип (концентрична дилатаційна ГЛШ) – в 1,44 і 1,8 разів частіше мали місце в пацієнтів із ЦА. Міжпівкульні відмінності виявлено для товщини МШП і величини УІ. Так, МШПд була в 1,15 раза більшою в групі ЦА+П з правопівкульною, ніж із лівопівкульною локалізацією П, а УІ у пацієнтів з ЦА+П в ЛП УІ був в 1,2 раза більшим, ніж у пацієнтів з П в ПП. Міжпівкульні відмінності спостерігали і відносно ІІІ і V типів ГЛШ. Так, у пацієнтів із правопівкульною локалізацією П в 1,66 раза частіше траплялася концентрична недилатаційна ГЛШ, а в пацієнтів із лівопівкульною локалізацією П – у 4,4 раза частіше ексцентрична недилатаційна ГЛШ.

За результатами порівняльного аналізу показників структурно-функціонального стану серця в хворих із ЦА 1-2-ї стадій залежно від наявності ЦД2 виявлено наступні значущі відмінності: так, у хворих на ЦД2 незалежно від рівня глікованого гемоглобіну у порівнянні з хворими без ЦД2 був більший діаметр аорти на 8% в обох групах і показники діастолічної функції ЛШ Е/А були більше на 8% і 10% відповідно. Група хворих на декомпенсований ЦД2 у порівнянні з хворими без ЦД2 також характеризувалася більшим діаметром ЛП в 1,07 раза, товстішими на 15% МШП і на 8% ЗСЛШ, на 17% більшою ММЛШ на фоні підвищення індексу ВТСЛШ на 6,5%, чого не було встановлено для групи пацієнтів з компенсованим ЦД2. При порівнянні груп хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 були також встановлені деякі відмінності: найбільший діаметр ЛП і найбільший ІММЛШ були саме у хворих на декомпенсований ЦД2 – на 5% і 15% відповідно у порівнянні з групою хворих на компенсований ЦД2. Вірогідної різниці між іншими показниками в усіх групах встановлено не було.

При аналізі показників інтракардіальної та системної гемодинаміки у хворих з ЦА і компенсованим/декомпенсованим ЦД2 вірогідні відмінності були встановлені лише для групи хворих на декомпенсований ЦД2 у порівнянні з

компенсованим ЦД2 і у порівнянні з групою хворих з ЦА без ЦД. Так, УО в групі хворих на декомпенсований ЦД2 був менше на 16%, а ФВ нижче на 7% у порівнянні з групою хворих без ЦД2, і на 17% і 7% відповідно у порівнянні з групою хворих на компенсований ЦД2. Тобто, слід відзначити, що найнижчі УО і ФВ відзначалися саме у хворих на декомпенсований ЦД2. Відповідно до класифікації типів геометрії ЛШ в аналізованих групах хворих на ЦД2 отримано такі результати: в групі пацієнтів із ЦА без П найчастіше виявляли концентричне ремоделювання ЛШ (II тип) та ексцентричну дилатаційну ГЛШ (IV тип) (22,31% і 45,38% відповідно), проте концентрична дилатаційна ГЛШ (VI тип) в 1,75 раза частіше мала місце в пацієнтів із П. Щодо різниці між групами хворих на ЦД2 із ПП і ЛП локалізаціями ІВ, то можна відзначити, що для хворих з ПП П характерна ексцентрична дилатаційна ГЛШ (IV тип), яка зустрічалася у 3,22 раза частіше, ніж у хворих на ЦД2 з ЛП П. Для хворих з ЛП локалізацією ІВ найбільш характерний VI тип геометрії ЛШ (концентрична дилатаційна ГЛШ), яка зовсім не зустрічалася у хворих з ПП локалізацією ІВ.

Необхідно відмітити, що у хворих на ЦД2 частіше зустрічалися II, IV та VI типи геометрії ЛШ, тоді як у хворих без ЦД2 III-VI типи, тобто II тип характерний лише для хворих на ЦД2, а III і V – лише для хворих без ЦД2. Міжпівкульні особливості для хворих на ЦД2 були встановлені для VI і VI типів, а для хворих без ЦД2 – для III і V типів геометрії ЛШ. Ці дані нами отримані вперше.

Порівняння груп пацієнтів з П залежно від наявності ЦД2 та рівня компенсації виявлено такі відмінності: всі хворі на ЦД2 мали товстіші стінки ЛШ (ТМШП була більшою на 21%, а ЗСЛШ – на 33%) і меншу порожнину ЛШ (ІКДО – на 10% менший, а ІКСО – на 7% більший), а також більш виражену діастолічну дисфункцію ЛШ за показником DT, який був більшим на 10%. Необхідно відмітити, що вірогідної різниці між групами хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 встановлено не було. Важливо також відзначити, що в групах хворих на П з/без ЦД2 не було вірогідної різниці між показниками діаметра ЛП, діаметром аорти та ММЛШ у порівнянні з групою хворих на ЦА без П. При аналізі параметрів інтракардіальної та системної гемодинаміки у пацієнтів з П залежно від наявності ЦД2 не було встановлено статистично значущих відмінностей не тільки у порівнянні з групою хворих без ЦД2, а і при порівнянні груп хворих на ЦД2 в залежності від ступеня компенсації.

Проаналізовано також особливості структурно-функціонального стану серця в обстежених залежно від півкульної локалізації ішемічного осередку. Для пацієнтів із ЦД2 і локалізацією П в ПП тенденції до значущих відмінностей встановлено лише для ІКДО, який був більшим на 7% за показник хворих на ЦД2 і локалізацією П в ЛП, і для УІ, який був відповідно меншим на 5%, тобто півкульні відмінності відзначено лише для деяких показників системної гемодинаміки. А в хворих із локалізацією П в ПП без ЦД2 вірогідні відмінності спостерігали, навпаки, лише в показниках ремоделювання міокарда ЛШ. Так, саме для пацієнтів із локалізацією П в ПП характерними були товстіша МШП на 20% і більший ІВТСЛШ на 5%. Основні міжпівкульні відмінності стосуються типів ГЛШ: у хворих із ПП локалізацією ІВ у 3,22 раза частіше зустрічався IV (ексцентрична

дилатаційна) тип, а у лівопівкульної групи – VI (концентрична дилатаційна) тип ГЛШ, що свідчить про більшу ймовірність розвитку аритмій і повторних серцево-судинних подій при ПП локалізації ІВ. Отже, вперше проаналізовано та встановлено значущі відмінності показників морфо-функціональних змін серця, інтракардіальної та системної гемодинаміки в пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій і хворих із ЦА, які перенесли атеротромботичний інсульт в правій або лівій півкулі, залежно від наявності компенсованого та декомпенсованого ЦД2, причому найбільшими ці відмінності були в розподілі типів геометрії лівого шлуночка. Однією з причин формування ГЛШ у хворих на ЦД2 може бути підвищення ЧСС та зниження ВРС внаслідок превалювання симпатичних впливів, що обумовлює (через кальцієвий механізм) підвищення довжини кардіоміоцитів, а також (за механізмом взаємного підсилення) активує тканинні та циркулюючі компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє потовщенню стінок ЛШ. Тобто, саме наявність декомпенсованого ЦД2 у більшій мірі впливає на розвиток серцевої недостатності та порушення ритму у даної категорії хворих.

Загальновідомо, що однією з головних причин несприятливого прогнозу хворих на ЦД 1 чи 2 типів є судинні захворювання серця та мозку. Є дані про те, що церебральні судинні ускладнення при ЦД2 можуть відображати генералізовану судинну дисфункцію. Тому на наступному етапі вивчали особливості структурно-функціонального стану екстра- та інтракраніальних артерій і мозкову гемодинаміку в хворих із ЦА залежно від перенесеного ІІ та наявності ЦД2. Основним ультразвуковим показником, що дозволяє побічно оцінити наявність структурної перебудови судинної стінки, є стан КІМ (товщина, ехогенність, ступінь диференціювання на шари). У 73,40% випадків серед обстежених без ЦД2, які перенесли ІІ, і в 7,40% випадків серед пацієнтів із початковими проявами ЦА визначено відносно рівномірне підвищення ехогенності та потовщення понад 1,0 мм КІМ ЗСА з обох боків із частковою втратою диференціації його на шари, причому значущої різниці між групами пацієнтів із правопівкульною та лівопівкульною локалізацією ІІ не спостерігали (73,8% і 73,1% відповідно).

З огляду на значну роль стенозування в розвитку ІІ та кореляцію ступеня стенозу з ризиком розвитку ішемії мозку проаналізовано частоту клінічно значущих (понад 50%) і клінічно незначущих (менше від 50%) ступенів стенозу в пацієнтів без ЦД2 і ЦА 1-3-го ступенів. Частота клінічно значущих (понад 50%) стенозів екстракраніальних судин каротидного басейну в хворих без ЦД2 із ЦА+ІІ була значуще в 9 разів вищою, ніж у пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій (37,33% і 4,33% відповідно), без ІІ, причому в групах пацієнтів з ІІ залежно від його локалізації частота даних стенозів статистично не різнилася (43,33% і 33,33%), хоча в групі пацієнтів з ІІ ПП частота стенозів понад 50% на 10% була більшою, ніж у групі пацієнтів із локалізацією ІІ в ЛП.

Після встановлення морфологічних особливостей церебральних судин у пацієнтів без ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій, проведено аналіз змін швидкісних показників, які значною мірою визначаються функціональним станом судин. Нами встановлено, що в пацієнтів без ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій визначено значущу різницю ЛСШК у деяких судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів: у правих

і лівих ЗСА, СМА, ЗМА та в ОА. Так, у пацієнтів без ІІ ЛСШК у правих і лівих ЗСА та СМА була в 1,2 раза вищою, ніж у пацієнтів з ІІ; в ОА ЛСШК у пацієнтів без ІІ була в 1,4 раза вищою, ніж у пацієнтів з ІІ, а в правій і лівій ЗМА ЛСШК у пацієнтів без ІІ перевищувала в 1,3 раза показник групи постінсультних хворих. Півкульні відмінності ЛСШК мали місце в таких судинах каротидного басейну праворуч: ЗСА, СМА та ВСА. У правій ЗСА в групі пацієнтів з ІІ ЛП ЛСШК перевищувала показник пацієнтів з ІІ ПП в 1,24 раза, в правих СМА та ВСА – в 1,1 раза. Отже, необхідно підкреслити, що в пацієнтів без ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій, без ІІ в анамнезі порівняно з пацієнтами, які перенесли ІІ, ЛСШК виявилась значуще більшою в судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів з обох боків, за винятком ХА та ВСА, тоді як півкульні відмінності мали місце лише в інтра- й екстракраніальних судинах каротидного басейну праворуч, причому в пацієнтів із локалізацією ІІ в ЛП ЛСШК була вірогідно більшою, ніж у пацієнтів з ІІ в ПП. Стандартними показниками доплерографії екстракраніальних судин, що свідчать про величину судинного опору та визначають рівень кровопостачання мозку, є RI і PI. Підвищення зазначених показників спостерігається за наявності вазоспастичних реакцій у пацієнтів з АГ та/або ЦА. У пацієнтів без ЦД2, які перенесли ІІ, порівняно з хворими групи ЦА показник еластичності виявився значуще вищим у правих і лівих СМА, ЗМА, правих ЗСА і ХА, а також в ОА. Півкульні відмінності спостерігали лише в правій ЗСА, лівій СМА і в ОА, причому PI в правій ЗСА був вірогідно в 1,14 раза більшим у пацієнтів з ІІ в ПП, а в лівій СМА і в ОА – в 1,18 раза та в 1,1 раза відповідно в пацієнтів з ІІ в ЛП. Показник периферичного опору судин у пацієнтів без ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій був значуще нижчим у правих і лівих ЗСА, СМА, ЗМА і ОА. В інших судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів вірогідних відмінностей не спостерігали. Півкульні відмінності визначено лише в правій ЗСА (у пацієнтів групи ІІ ПП значуще більше, ніж в хворих групи ІІ ЛП), у правих СМА і ЗМА, лівій СМА й ОА (у групі ІІ ЛП вірогідно більше, ніж у групі ІІ ПП). Отже, проведене дослідження виявило значуще збільшення індексу судинного периферичного опору та пульсаторного індексу в пацієнтів без ЦД2 із ЦА, які перенесли ІІ, що свідчить про напруженість механізмів авторегуляції мозкового кровообігу в них в окремих судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів.

Нами проаналізовано всі досліджені показники в хворих на ЦД2 залежно від ступеня компенсації порівняно з аналогічними даними в пацієнтів без ЦД2. Необхідно відзначити, що хворі на ЦД2 у стадії компенсації та у стадії декомпенсації із ЦА 1-2-ї стадій порівняно з хворими без ЦД не мали відмінностей у морфологічних показниках (ТКІМ і стенози понад 50%), для групи хворих на компенсований ЦД2 у порівнянні з групою хворих без ЦД2 також не встановлено відмінностей у показниках функціонального стану судин (ЛСШК, RI та PI). Проте, саме для групи хворих на декомпенсований ЦД2 відзначено вірогідні відмінності ЛСШК у багатьох судинах каротидного басейну: ЛСШК у правій і лівій ЗСА були на менших на 9% і 8% відповідно, ЛСШК у правій і лівій СМА, у правій і лівій ВСА – меншими на 12% і 6% і на 16% і 6% відповідно та в ОА – на 10%. У пацієнтів з декомпенсованим ЦД2 порівняно з хворими групи ЦА показник

еластичності (PI) виявився значуще нижчим у правих і лівих СМА, ЗСА і ВСА, а також в ОА. Показник периферичного опору судин (RI) у пацієнтів із ЦА і ЦД2д був значуще вищим у правих і лівих ЗСА, СМА, ВСА і ОА у порівнянні з хворими без ЦД2. В судинах вертебро-базиллярного басейна вірогідних відмінностей ЛСШК, RI, PI не було встановлено.

При аналізі показників структурно-функціонального стану судин також були встановлені відмінності між групами пацієнтів з компенсованим і декомпенсованим ЦД2. Так, ЛСШК в правих і лівих ЗСА, ВСА та СМА була статистично значуще менше у хворих на ЦД2д на 11,31% і 15,49%, на 12,60% і 13,89% та на 10,10% і 7,20% відповідно. У пацієнтів з декомпенсованим ЦД2 порівняно з групою хворих на компенсований ЦД2 показник RI виявився значуще вищим у правих і лівих СМА на 36% і 14,29% і ВСА на 27,59% і 16,36% відповідно. В інших судинах каротидного і вертебро-базиллярного басейнів не було встановлено вірогідної різниці у структурно-функціональних показниках церебрального кровотоку між групами хворих на декомпенсований і компенсований ЦД2.

Проаналізовано також морфологічні та функціональні відмінності в церебральних судинах хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 із перенесеним ІІ. Встановлено, що для груп хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 порівняно з групою без ЦД характерними були потовщення КІМ з обох боків на 15,56% праворуч і на 22,22% ліворуч для групи компенсованого ЦД2 і на 18,89% праворуч і на 24,44% ліворуч для групи декомпенсованого ЦД2, що свідчить про наявність агресивнішого атеросклеротичного процесу саме в хворих на ЦД2 незалежно від ступеня компенсації. Щодо ЛСШК виявлено, що цей показник був значуще вищим у всіх хворих на ЦД2 з ІІ у всіх судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів порівняно з відповідним у хворих без ЦД. Так, у хворих на компенсований ЦД2 було встановлено зниження ЛСШК у правих і лівих ЗСА, СМА, ВСА, ХА, ЗМА та ОА на 37,39% і 17,41%, на 13,73% і 13,98%, на 28,44% і 18,20%, на 20,76% і 22,03%, на 29,65% і 20,32% та на 44,89% відповідно у порівнянні з хворими без ЦД. RI та PI також були значно підвищеними в усіх судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів, крім лівих ЗСА та ХА, що свідчить про значущу негативну реорганізацію церебрального кровообігу в хворих на ЦД2 незалежно від ступеня компенсації. Необхідно відмітити відсутність вірогідних відмінностей між показниками ЛСШК, PI та RI між групами хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2. За результатами статистичного аналізу також були встановлені значущі відмінності у морфо-функціональному стані церебральних судин у хворих на ЦД2 залежно від півкульної локалізації ІІ лише у 2 судинах: так, у хворих на ЦД2 і ІІ з локалізацією ІО у ЛП ЛСШК у лівій СМА була вірогідно нижче на 17,19%, а у хворих на ЦД2 і ІІ з локалізацією ІО у ПП ЛСШК була вірогідно нижче в ОА на 37,35%.

Нами вперше встановлені особливості структурно-функціональних змін церебральних судин у хворих на компенсований ЦД2 у порівнянні з хворими без ЦД лише для групи пацієнтів, які перенесли ІІ. Для групи хворих на

декомпенсований ЦД2 у порівнянні з хворими без ЦД особливості структурно-функціональних змін церебральних судин виявлено і у пацієнтів з ЦА і у тих, хто переніс ІІ. Необхідно відзначити також наявність статистично значущої різниці у показниках церебральної гемодинаміки між групами хворих на ЦД2к і ЦД2д лише з ЦА без перенесеного ІІ та наявність півкульних особливостей церебрального кровотоку у судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів для хворих на ЦД2.

Результати дослідження ВРС у пацієнтів із ЦА 1-3-ї стадій залежно від перенесеного ІІ, а також від його локалізації, отримано вперше. Для хворих без ЦД2 показано, що група ЦА, як і група пацієнтів з ІІ в ПП, характеризувалася переважанням у спектрі хвиль дуже низької частоти зі співвідношенням складових спектра ДНЧ>НЧ>ВЧ, що свідчить про зниження активності сегментарних механізмів регуляції, тоді як в групі ІІ ЛП спостерігали дещо інше співвідношення спектрів – ДНЧ>ВЧ>НЧ, що вказує на напруження вегетативної рівноваги з незначною активацією ерготропних впливів. Вперше виявлено, що пацієнти, які перенесли ІІ в ПП і ЛП, мають вірогідно нижчі показники ділянки дуже низьких частот і високих частот порівняно з такими групи пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій, що вказує на пригнічення активності сегментарних систем переважно за рахунок парасимпатичного відділу в пацієнтів у постінсультний період незалежно від півкульної локалізації ішемічного осередку. Проте з огляду на наявність значущих відмінностей між групами ІІ ЛП та ІІ ПП показників дуже низькочастотного та низькочастотного спектрів слід зазначити, що ступінь пригнічення симпатичного відділу нервової системи у пацієнтів із правопівкульним ІІ виявився значно більшим. За результатами аналізу часових складових спектра ВРС вперше встановлено значуще зниження показника рNN50, що відображає парасимпатичну активність, у пацієнтів загальної групи ЦА+ІІ та групи ІІ з осередком у ЛП порівняно з групою ЦА 1-2-ї стадій, що в деяких дослідженнях асоціюється з несприятливим прогнозом і перебуває в тісному взаємозв'язку з патогенезом шлуночкових аритмій і раптовою смертю. В обстежених із ЦА+ІІ величина триангулярного індексу, по-перше, була нижчою від 25 (норма – 37 ± 15). По-друге, значущі відмінності виявлено в усіх пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій, які перенесли ІІ. Так, у пацієнтів, які перенесли ІІ і в ПП, і в ЛП, триангулярний індекс практично в 2 рази був нижчим від показника пацієнтів із ЦА. Вперше встановлено, що в постінсультних пацієнтів із ЦА без ЦД2 має місце пригнічення активності сегментарних систем переважно за рахунок парасимпатичного відділу незалежно від півкульної локалізації ішемічного осередку. Ступінь пригнічення симпатичного відділу нервової системи в пацієнтів з ішемічним осередком в ПП виявився значуще більшим, ніж у пацієнтів, в яких ІІ локалізувався в ЛП. Пацієнти без ЦД2 із ЦА, які перенесли ІІ, незалежно від локалізації ішемічного осередку мали прогностично несприятливу щодо екстрасистол високих градацій, «пробіжок», нестійкої шлуночкової тахікардії, виражених проявів лівошлуночкової недостатності величину ТІ.

Вперше проаналізовано ці групи хворих залежно від наявності ЦД2. Результати порівняльного аналізу засвідчили відсутність вірогідних відмінностей

показників ВРС у хворих на компенсований ЦД2 у порівнянні з хворими з ЦА 1-2-ї стадій без ЦД2, але в хворих на декомпенсований ЦД2 встановлені статистично значущі відмінності як у порівнянні з хворими без ЦД2, так і в порівнянні з хворими на декомпенсований ЦД2. Так, для хворих на декомпенсований ЦД2 характерні зниження ДНЧ, ВЧ і співвідношення НЧ/ВЧ на 17,10%, 72,00% і 64,33% на фоні підвищення НЧ на 34,56% у порівнянні з хворими без ЦД, і відповідно зниження ДНЧ, ВЧ і співвідношення НЧ/ВЧ на 23,50%, 64,00% і 55,55% на фоні підвищення НЧ на 37,74% у порівнянні з хворими на компенсований ЦД2. При аналізі показників ВРС у хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2, які перенесли ІІ, нами було засвідчено зменшення НЧ хвиль спектральної складової ВРС у хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 і ЦА 3-ї стадії на 27,72% і 41,67% відповідно та пригнічення загальної потужності спектра ВНС за рівнем ТІ та HRV, як у хворих на компенсований ЦД2, так і декомпенсований ЦД2 на 14,29% і 28,44% і 33,33% і 60,92% відповідно, що свідчить про більш виражену дестабілізацію нейро-гуморальних систем у хворих після перенесеного інсульту саме на тлі ЦД2, навіть при його компенсації. Аналіз півкульних особливостей ВРС у хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 не продемонстрував значущих відмінностей від відповідних характеристик хворих на ЦА без ЦД2, що може свідчити про те, що на зміни ВРС більше впливає наявність ІВ, більше в ПП, ніж ЦД2.

Також ми визначили вікові та статеві відмінності у пацієнтів із ЦА різних стадій залежності від наявності ЦД2. Для визначення вікових відмінностей пацієнтів з/без ЦД2 розподілили на 2 групи: ЦА 3-ї ст. і ЦА 1-2-ї ст., кожену з яких розподілили на 2 підгрупи: в першу підгрупу ввійшли пацієнти віком 60 років і більше, у другу – до 60 років. У групі пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-2-ї ст. не виявлено значущих вікових відмінностей. Водночас серед пацієнтів із ЦД2 і ЦА 3-ї ст. значуще більші показники КДР і КСР були в пацієнтів середнього віку, а ТМШП та ІВТСЛШ були більшими в пацієнтів похилого віку. На наступному етапі пацієнтів обох груп розподілили на 2 підгрупи за статтю. Важливо відзначити той факт, що показники структурно-функціонального стану серця в пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-2-ї ст. у чоловіків і жінок не різнилися. У чоловіків із ЦД2 і ЦА 3-ї ст. значуще більшими були площа поверхні тіла, КДР, КСР, УО, ХОК і ЗПОС. Для пацієнтів без ЦД2 в обох групах вікових і статевих особливостей структурно-функціонального стану серця встановлено не було. За результатами аналізу церебрального кровообігу в пацієнтів з ЦД2 і ЦА 1-3-ї стадій не виявлено ані вікових, ані статевих відмінностей у ЛСШК судин каротидного та вертебро-базиллярного басейнів, а у пацієнтів з ІІ без ЦД2 похилого віку ЛСШК в обох ВСА була значуще вищою, ніж у пацієнтів середнього віку, причому ЛСШК у лівих ПА, ЗМА й ОА – значуще вищою в пацієнтів середнього віку, ніж у літніх. На наш погляд, дані відмінності можна пояснити достовірними відмінностями в рівнях глюкози в крові натще. Важливо відзначити, що значущі статеві відмінності виявлено лише в групі пацієнтів із ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадії для ЛСШК в обох ОСА: в жінок вона була вищою, ніж у чоловіків. За результатами аналізу ВРС знайдено ще декілька вікових відмінностей у хворих із ЦД2: по-перше, пацієнти середнього

віку, які перенесли ІІ, порівняно з пацієнтами похилого віку характеризувалися значущим підвищенням НЧ коливань, які відображають активність симпатичного відділу ВНС; по-друге, достовірне підвищення триангулярного індексу зафіксовано також у пацієнтів середнього віку з ЦА 1-2-ї ст. порівняно з цим показником пацієнтів похилого віку. Встановлено, що в постінсультних чоловіків НЧ коливання значуще перевищували показник постінсультних жінок, а співвідношення НЧ/ВЧ більшим, навпаки, було в жінок. У пацієнтів із ЦА 1-2-ї ст. не знайдено жодних відмінностей у показниках ВРС, а жінки характеризувалися більшою ЧСС порівняно з чоловіками. У хворих без ЦД2 і ЦА різних стадій не встановлено вікових і статевих відмінностей у показниках ВРС.

Отже, визначено відсутність вікових і статевих відмінностей у показниках структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС для пацієнтів без ЦД2 і ЦА 1-3-ї стадій порівняно з відповідними групами хворих на ЦА без ЦД2. На нашу думку, це можна пояснити досить однорідною вибіркою в нашому дослідженні.

Вперше встановлено, що пацієнти з предіабетом відрізняються від хворих без ЦД2 лише меншим рівнем ФА, тоді як від хворих на ЦД2 – нижчим рівнем ситуативної тривоги, більш вираженим потовщенням КІМ і гіперсимпатикотонією на тлі низької нейро-гуморальною активності ВНС. Ці відмінності дають підставу говорити про провідну роль фізичної активності у прогресуванні ЦД2, атерогенезу та ВНС у хворих похилого віку із ЦА 1-3-ї стадій.

З урахуванням встановлених взаємозв'язків показників структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС у хворих на ЦА 1-3-ї стадій на наступному етапі ми вперше визначили чинники розвитку ІІ у даної категорії хворих. Пацієнтів розподілили на 2 групи: І – із ЦА 1-2-ї стадій, ІІ – із ЦА 3-ї стадії (які перенесли ІІ). ТКІМ з обох боків була значуще ($p < 0,05$) більшою у пацієнтів групи ІІ. Причому групи не різнилися за показниками структурно-функціонального стану серця: ФВ, ММЛШ, КДО, та показники діастолічної функції серця були порівнянними. Співвідношення НЧ/ВЧ відображає стан симпато-парасимпатичного балансу ВНС. Великі значення цього показника свідчать про переважання тону симпатичного відділу ВНС, що й було виявлено в пацієнтів групи І, а триангулярний індекс та індекс HRV, що застосовуються для оцінки загальної ВРС, практично не різнилися між групами та перевищували нормальні міжнародні значення.

Для виявлення чинників, що впливають на розвиток інсульту, в загальній когорті пацієнтів використовували метод побудови логістичних моделей регресії. На виділених значущих чинниках ризику було побудовано багатофакторну модель логістичної регресії. Встановлено значущий позитивний зв'язок інсульту із чоловічою статтю та ТМШП ($p < 0,05$) і негативний – з ІКДР ($p < 0,05$). Виявлено добру узгодженість виділених ознак із ризиком розвитку ІІ – AUC=0,94 (95% CI 0,91-0,97), що може вказувати на повноту моделі та предикторів ІІ, розглянутих в даному дослідженні (рис. 2).

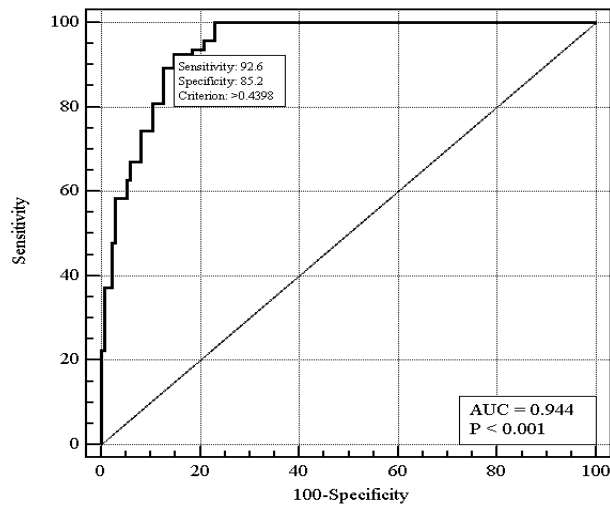


Рис. 2. ROC-крива 4-факторної моделі прогнозування ризику розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів із церебральним атеросклерозом – AUC=0,94 (95% CI 0,91-0,97).

Для виявлення чинників, що впливають на розвиток ІІ, окремо в пацієнтів із ЦД2 було побудовано логістичну модель регресії за тим же алгоритмом, що й для загальної групи пацієнтів із ЦА. На виділених значущих чинниках ризику побудовано багатофакторну модель логістичної регресії. За результатами багатофакторного регресійного аналізу для пацієнтів із ЦА та ІІ доведено наявність зв'язку ризику розвитку ІІ з ТМШП, ІКСР, ІКДР і чоловічою статтю – AUC=0,94 (95% CI 0,91-0,97), а для пацієнтів із ЦД2 і ЦА – з глікемією натще, ТМШП, ТКІМ та Е/А – AUC=0,99 (95% CI 0,94-1,00) (рис. 3).

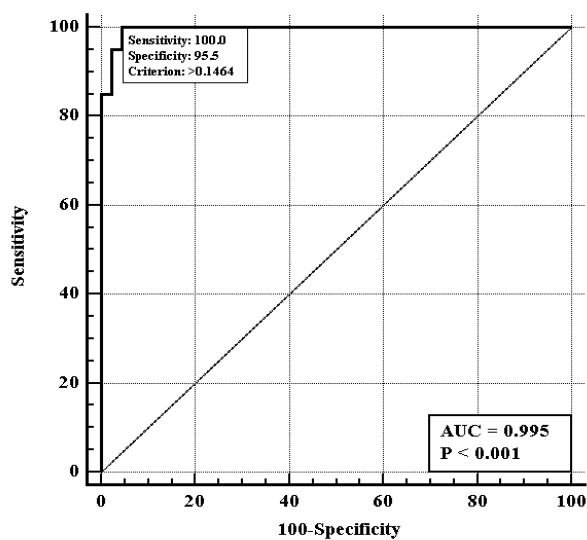


Рис. 3. ROC-крива 4-факторної моделі прогнозування ризику розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу – AUC=0,99 (95% CI 0,94-0,00).

У нашому дослідженні вперше для пацієнтів із ЦА встановлено негативний зв'язок ІІ з ІКДР і позитивний – з ТМШП ($p < 0,05$), що пояснює важливу роль геометрії ЛШ у розвитку ІІ. Для пацієнтів із ЦД2 встановлено негативний зв'язок ІІ з показником діастолічної функції ЛШ і позитивні – з глікемією натще та ТКІМ ($p < 0,05$), що також підтверджує прямий зв'язок гіперглікемії з прогресуванням атеросклерозу.

З огляду великий інтерес науковців всього світу до визначення місця ДТ та активності теломерази у розвитку атеросклерозу і ЦД2 у даній роботі вивчено взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою та ВРС залежно від ДТ й активності теломерази в хворих із ЦА 1-3-ї стадій. Пацієнтів розподілили на 2 групи: І – із ЦА 1-2-ї стадій, ІІ – із ЦА 3-ї стадії (які перенесли ІІ). Частка пацієнтів із ЦД2 і середній рівень глюкози в крові натще були порівнянними в обох групах.

У результаті аналізу виявлено, що в групі пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадії рівні ЗХС і ЛПНЩ були значуще вищими ($p < 0,05$), а рівень ЛПВЩ – нижчим, ніж у групі пацієнтів, які перенесли ІІ. ТКІМ з обох боків була вірогідно ($p < 0,05$) більшою в пацієнтів 2-ї групи. Натомість групи не різнилися за середніми показниками структурно-функціонального стану серця: ФВ, ММЛЩ, КДО, і характеристики діастолічної функції серця були порівнянними. Показник НЧ/ВЧ відображає стан симпато-парасимпатичного балансу ВНС. Високі значення цього показника свідчать про переважання тону симпатичного відділу ВНС, що й було виявлено в пацієнтів групи ЦА, причому ТІ та індекс HRV, що застосовуються для загальної оцінки ВРС, не різнилися в обох групах і перевищували міжнародні показники норми. Обидві групи були порівнянними за показниками ДТ й активності теломерази ($p > 0,05$).

Для виявлення чинників, що впливають на ДТ, використовували метод побудови логістичних моделей регресії. Для побудови моделей застосовували такі категорії: коротші теломери – $T/S < 2,61$ у.о. (низький і середній тертилі), довші теломери – $T/S \geq 2,61$ у.о. За результатами однофакторного регресійного аналізу виявлено вірогідний ($p = 0,02$) зв'язок довжини теломер із показником діастолічної функції (E/A). Для відбору сукупності значущих ЧР використовували метод покрокового включення/виключення ознак (Stepwise із порогом виключення $p > 0,15$ і порогом включення $p < 0,03$). На виділених значущих ЧР було побудовано багатофакторну модель логістичної регресії.

Встановлено значущий позитивний зв'язок ДТ з E/A та вмістом ЛПДНЩ, а також негативний зв'язок із ФВ і ТКІМ праворуч ($p < 0,05$). Виявлено добру узгодженість виділених чинників із ризиком вкорочення довжини теломер – $AUC = 0,79$ (95% СІ 0,69-0,87), що може вказувати на повноту моделі та предикторів вкорочення теломер, розглянутих у даному дослідженні. Усі показники виявилися вагомими в загальній багатофакторній моделі, хоча статистичного підтвердження для деяких отримано не було. Ймовірно, необхідний більший розмір вибірки (рис. 4).

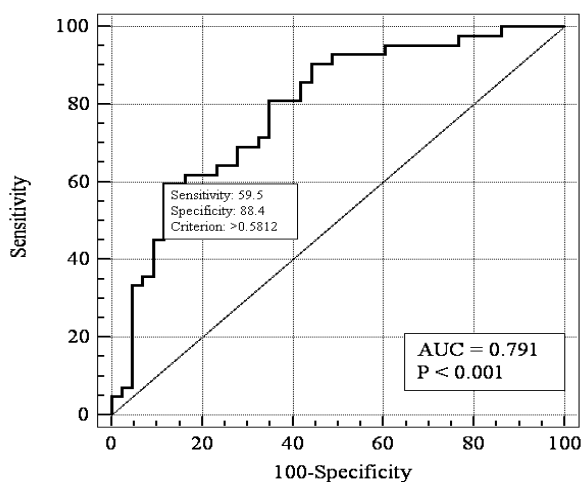


Рис. 4. ROC-крива 7-чинникової моделі прогнозування ризику зменшення довжини теломер.

Для виявлення чинників впливу на активність теломерази також використовували метод побудови логістичних моделей регресії. Для побудови моделей використовували такі категорії: низька активність теломерази – $T/S < 3,16$ у.о. (низький і середній тертили); більша активність теломерази – $T/S \geq 3,16$ у.о. За результатами однофакторного регресійного аналізу виявлено значущий ($p=0,02$) зв'язок активності теломерази лише з чоловічою статтю. Для відбору сукупності значущих ЧР, як і для ДТ, використовували метод покрокового включення/виключення ознак (Stepwise з порогом виключення $p > 0,15$ і порогом включення $p < 0,03$). На виділених значущих ЧР було побудовано багатофакторну модель логістичної регресії. Встановлено значущий позитивний зв'язок активності теломерази з індексом HRV, а також негативний зв'язок з ІА. Виявлено добру узгодженість виділених чинників із ризиком зниження активності теломерази – $AUC=0,73$ (CI 0,63-0,83), що може вказувати на повноту моделі та предикторів зниження активності теломерази, розглянутих у даному дослідженні (рис. 5).

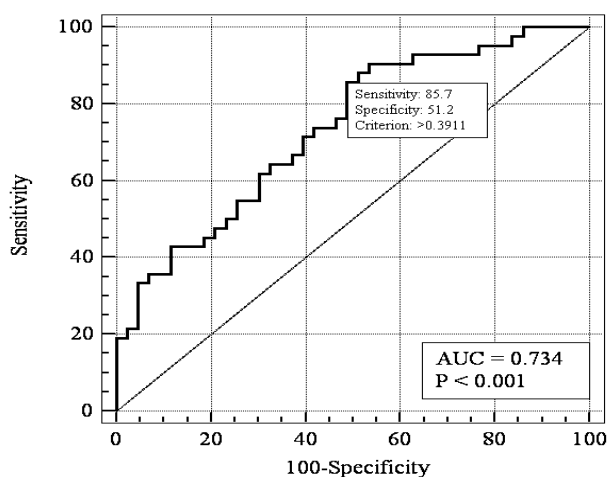


Рис. 5. ROC-крива 5-чинникової моделі прогнозування ризику зниження активності теломерази.

ДТ й активність теломерази можна порівняти у літніх пацієнтів із ЦА 1-2-ї ст., які перенесли ішемічний атеротромботичний інсульт, у тому числі і з ЦД2. На підставі багатофакторного регресійного аналізу виявлено зв'язок ДТ із вмістом ЛПДНЩ, КІМ, ФВ і діастолічною функцією ЛШ у пацієнтів із різними стадіями ЦА, в тому числі із ЦД2 – $AUC=0,79$ (95% СІ 0,69-0,87). На підставі багатофакторного регресійного аналізу виявлено зв'язок активності теломерази з індексом атерогенності й індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця в пацієнтів із різними стадіями ЦА, в тому числі із ЦД2 ($AUC=0,73$ (95% СІ 0,63-0,83)). У нашому дослідженні встановлено негативний зв'язок ДТ із ТКІМ. Пояснення цьому може бути таким: у клінічній практиці ДТ визначають у лімфоцитах, і по суті вона відображає ДТ у стовбурових і прогеніторних клітинах. Ці клітини, беручи участь в репарації пошкодження та процесах диференціації тканин, відіграють важливу роль у підтримці тканинного гомеостазу, в тому числі в стінці судини, забезпечуючи збережену ендотеліальну функцію. Але через те, що жорсткість судин більшою мірою визначається станом позаклітинного матриксу, можливо, існують клітини і в матриксі, реплікативна активність яких визначає судинну жорсткість. Або, ймовірно, більш повільне вкорочення теломер впливає на стан матриксу не через реплікативну активність. Накопичується дедалі більше доказів, що вкорочення теломер лімфоцитів є ключовим компонентом зменшення резервів стовбурових клітин і вік-асоційованої дегенерації тканин, зокрема, підвищення судинної жорсткості. Дійсно, факти встановлено, але пояснення наразі відсутнє, що й вимагає проведення подальших досліджень.

Нами вивчалися також взаємозв'язки ДТ, активності теломерази, маркерів оксидативного стресу в хворих на ЦД2 і ЦА 1-3-ї ст. Оксидативний стрес є причиною погіршення роботи будь-якої клітини. Головними механізмами антиоксидантного захисту є ферменти супероксиддисмутаза, оксид якої дозволяє інактивувати вільні радикали в місці утворення, каталаза та глутатіон, внутрішньоклітинний антиоксидант із детоксикаційною дією. З огляду на невелику кількість досить суперечливих даних про роль ДТ й активності теломерази у хворих на ССЗ і ЦД2 було проведено аналіз нейропсихологічного статусу, біохімічних показників, ДТ й активності теломерази в пацієнтів похилого віку із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності ЦД2. Для цього розподілили пацієнтів на дві групи: група ЦА та група ЦА+ІІ, в яких порівнювали досліджувані показники залежно від наявності ЦД2. У хворих на ЦД2 із ЦА+ІІ на тлі більших показників глікемії натще та HbA1c виявлено декомпенсацію системи антиоксидантного захисту (вміст глутатіону був в 1,2 раза нижчим, а ТБК – в 1,2 раза вищим), атерогенну дисліпідемію (збільшення рівня ТГ в 1,2 раза, зменшення вмісту ЛПВЩ в 1,2 раза та підвищення рівня ЛПДНЩ в 1,3 раза), вкорочення ДТ на тлі меншого рівня ФА (в 2,2 раза менший денний кілометраж) порівняно з відповідними показниками пацієнтів із ЦА без ЦД, що може свідчити про ключову роль вкорочення довжини теломер, маркерів оксидативного стресу та атерогенної дисліпідемії у прогресуванні ЦА у пацієнтів на ЦД2.

На наступному етапі пацієнтів розподілили на 2 групи залежно від відносної ДТ й активності теломерази. Медіана відносної ДТ склала 2,61 у.о. Пацієнтів із ДТ,

меншою від цього показника, відносили до групи коротких теломер, решту – до групи довгих теломер. Аналогічним чином було виділено групи пацієнтів із низькою та високою активністю теломерази. Медіана активності теломерази склала 3,16. Частки чоловіків і жінок, пацієнтів з І та ЦД2 були порівнянними в обох групах. У результаті порівняльного аналізу виявлено, що в пацієнтів із ЦА 1-3-ї стадій із довгими теломерами був значуще вищим рівень каталази, ніж у групі з короткими теломерами, а в групі з високою активністю теломерази рівні каталази та СОД – вірогідно нижчими, ніж у групі з низькою активністю теломерази. Необхідно відзначити, що групи з довгими та короткими теломерами були порівнянними за середнім віком пацієнтів, а вік пацієнтів із низькою активністю теломерази був значуще більшим, ніж хворих із високою активністю теломерази. За результатами кореляційного аналізу виявлено вірогідні прямі зв'язки довжини теломер із такими маркерами оксидативного стресу, як рівні каталази та СОД ($r=0,23$ і $r=0,21$ відповідно), а також активності теломерази з рівнем глутатіону ($r=0,48$). Доведено наявність негативного зв'язку ДТ із ЦД2 ($r=-0,21$). З іншими маркерами оксидативного стресу ДТ й активність теломерази не корелювали. Отже, в представленому дослідженні вперше встановлено, що в пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-3-ї стадій існує асоціація деяких маркерів оксидативного стресу (рівні каталази, СОД, глутатіону) із ДТ й активністю теломерази. У пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-3-ї ст. із довшими теломерами рівень каталази виявився значуще вищим, ніж у пацієнтів із короткими теломерами. Для пацієнтів із більшою активністю теломерази характерними виявилися достовірно нижчі рівні каталази та СОД порівняно з показниками пацієнтів із нижчою активністю теломерази.

У наступному фрагменті дослідження вперше було оцінено вплив маркерів окисного стресу та ВРС на виникнення інсульту. Пацієнтів розподілили на 2 групи: І – пацієнти із ЦА+ІІ, ІІ – із ЦА 1-2-ї стадій. Частки хворих на ЦД2 та середні показники глікемії натще були порівнянними в обох групах. Індикатор LF/HF відображає стан симпато-парасимпатичної рівноваги ВНС. Великі значення цього показника свідчать про переважання тону симпатичного відділу ВНС, що спостерігалось ($p<0,05$) у пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадії, водночас HF, LF і VLF також були вищими ($p<0,05$) у цій групі та перевищували міжнародні нормальні значення. Обидві групи були порівнянними за ДТ та активністю теломерази, а також маркерами оксидативного стресу, за винятком глутатіону, рівень якого був більшим у пацієнтів після інсульту ($p>0,05$). Для виявлення взаємозв'язку показників з ІІ використовували логістичні регресійні моделі з урахуванням того факту, що саме поєднання ЧР, а не кожного з них окремо, може призвести до ІІ. Для вибору значущих ЧР використано метод поетапного включення/виключення змінних (із порогом виключення $p>0,2$ і порогом включення $p<0,1$). На підставі виявлених значущих ЧР було побудовано багатоваріантну модель логістичної регресії. Встановлено значущу позитивну кореляцію між ризиком інсульту та чоловічою статтю, триангулярним індексом і низькочастотними коливаннями ВРС, а також негативний зв'язок з індексом ВРС і рівнем СОД. Визначено чітку кореляцію між виявленими чинниками та ризиком інсульту – $AUC=0,92$ (95% CI 0,69–0,94), що може вказувати на повноту моделі та предикторів інсульту,

розглянутих у цьому дослідженні. Усі показники були важливими у загальній багатоваріантній моделі. Вкорочення теломер нижче від певного рівня призводить до виникнення клітин, які перестають ділитися й уникають апоптозу, так званих сенесцентних клітин із властивим їм зміненим метаболічним профілем, зокрема, збільшенням секреції прозапальних цитокінів. Такі клітини формують навколо себе осередки хронічних запальних процесів і, відповідно, посилене генерування АФК. Зростання рівня АФК веде до деградації поліненасичених ліпідів і зростання рівня TBARS, який є маркером оксидативного стресу. Слід зазначити, що високий рівень АФК є відомим чинником вкорочення теломер. Отже, виникає зворотний зв'язок між ДТ і кількістю сенесцентних клітин, що може складати підґрунтя патогенезу вік-залежних захворювань. Численні дослідження підтвердили високу прогностичну значущість визначення спектральних показників ВРС: НЧ/ВЧ відображає загальну потужність спектра дії обох відділів ВНС, ВЧ – зміни тону парасимпатичної нервової системи, НЧ – симпато-парасимпатичний вплив, ОНЧ – гуморальну регуляцію. Достовірно нижчі показники ВЧ у групі пацієнтів із коротшими теломерами свідчить про переважання симпатичного тону, що характерно для стану стресу та несприятливо позначається на діяльності ССС. Існує припущення, що ДТ як маркер біологічного віку пов'язано з віковими змінами вегетативної регуляції ритму серця. За результатами даного дослідження встановлено, що прогноз вкорочення теломер асоційовано з загальною потужністю спектра дії обох відділів ВНС. Механізмом зв'язку ДТ із НЧ/ВЧ може бути реплікативне старіння нейронів ВНС і кардіоміоцитів. У нашому дослідженні вперше доведено, що зміни ВРС і вмісту СОД у крові пацієнтів із ЦД2 і ЦА пов'язано з ДТ – маркером клітинного старіння. ДТ може стати раннім маркером ослаблення автономної регуляції серцевої діяльності та відображати істинний біологічний вік ВНС у пацієнтів з ЦД2.

У хворих на ЦД2 проведено кореляційний аналіз Спірмена зв'язків між показниками структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою, ВРС, нейропсихологічним станом, маркерами оксидативного стресу та ДТ, активністю теломерази та вмістом НbА1с. Встановлено, що рівень НbА1с у пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-2-ї стадій був пов'язаний із рівнем особистісної тривоги ($r=-0,23$), показником симпато/парасимпатичного балансу ВНС ($r=-0,23$) і станом діастолічної функції ЛШ ($r=0,22$), а в пацієнтів із ЦА 3-ї стадії – лише з рівнем СОД ($r=-0,41$), що дозволяє говорити про тісні взаємозв'язки метаболічних, вегетативних і структурно-функціональних змін серця та церебральних судин у пацієнтів із ЦД2 вже на перших стадіях ЦА. У хворих на ЦД2 встановлено, що на перших стадіях ЦА ДТ мала кореляційний зв'язок з рівнем НbА1с, а у хворих на ЦД2 після перенесеного ІІ – з показниками ремоделювання міокарда ЛШ (ТМШП, ТЗСЛШ), рівнем глутатіону та нейрогуморальним станом ВНС, тоді як активність теломерази була пов'язана лише в пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій із рівнем ФА. Тобто достатня фізична активність (не менш 3 км/день) може стати запорукою збереження довжини теломер за допомогою зниження активності теломерази.

Завданням наступного фрагменту дослідження було вивчення зв'язків між ДТ і когнітивними функціями та виявлення предикторів когнітивних порушень у пацієнтів із ЦА та ЦД2. Пацієнтів розподілили на 2 групи: I – із сумою балів за шкалою MMSE <26 (помірний когнітивний дефіцит, 26 осіб), II – із сумою балів за шкалою MMSE \geq 26 (легкий когнітивний дефіцит, 161 пацієнт). За результатами аналізу виявлено, що в хворих I групи ДТ була значуще меншою, пацієнти менше навчалися, в них була більш вираженою ситуативна тривога та більша ТКІМ в обох сонних артеріях, а за шкалою MoCA вони мали виражене порушення когнітивних функцій ($p < 0,05$). Пацієнти II групи мали більшу ДТ, довше навчалися, мали високу особистісну тривожність. Групи були порівнянними за віковим і статевим складом і показниками активності теломерази ($p > 0,05$). Для виявлення чинників, що впливають на когнітивні функції, використали метод побудови логістичних моделей регресії. Для побудови моделей використовували такі категорії: MMSE <26 (помірний когнітивний дефіцит, 26 пацієнтів) – випадок ($Y=1$), MMSE \geq 26 (легкий когнітивний дефіцит, 161 пацієнт) – не випадок ($Y=0$). Для відбору сукупності значущих ЧР використали метод покрокового включення/виключення ознак (Stepwise із порогом виключення $p > 0,15$ і порогом включення $p < 0,03$). На виділених значущих ЧР побудовано багатофакторну модель логістичної регресії. Виявлено добру узгодженість виділених ознак із ризиком погіршення когнітивних функцій – AUC=0,91 (95% CI 0,82-0,96), що може вказувати на повноту моделі та предикторів погіршення когнітивних функцій, розглянутих у даному дослідженні. Усі показники виявилися вагомими в загальній багатофакторній моделі. У нашому дослідженні наявність ЦД2 не було пов'язано з ДТ та активністю теломерази. Це узгоджується з даними інших авторів, які також не виявили зв'язку між зменшенням довжини лімфоцитарних теломер і показниками вуглеводного обміну. Ймовірно, це можна пояснити невеликою тривалістю ЦД і відсутністю тривалої вираженої гіперглікемії, адже саме тривалу гіперглікемію пов'язано з розвитком вираженого та стійкого окисного стресу. Важливо підкреслити, що згідно з нашими даними, рівні окисного стресу й активності теломерази в пацієнтів із ЦД2 значуще не різнилися. Можна припустити, що за невеликої тривалості ЦД2 генетично обумовлена велика ДТ захищає пацієнтів від шкідливої дії окисного стресу та хронічного запалення, забезпечуючи більш якісне та швидке відновлення пошкоджених тканин. У даному дослідженні встановлено негативний зв'язок зниження когнітивних функцій із ТКІМ сонних артерій та позитивні зв'язки з довжиною теломер і тривалістю навчання незалежно від наявності ЦД2.

У дисертаційній роботі досліджено також вплив різних варіантів терапії на клінічний перебіг захворювання, структурно-функціональний стан серця та мозку, центральну та мозкову гемодинаміку в хворих на ЦА та ЦД2. У комплексному клініко-неврологічному дослідженні взяли участь 60 хворих з ЦА 1-2-ї стадії, 24 із них мали ЦД2. Середній вік пацієнтів складав $58,3 \pm 3,4$ року. Загальна тривалість спостереження складала 90 днів від початку приймання лікарського засобу цитиколін (таблетки 500 мг). Пацієнт приймав препарат по 1 таблетці 2 рази на

день. Доведено, що в хворих на ЦА 1-2-ї стадій на тлі курсового застосування препарату цитиколін достовірно збільшувалася кількість балів за шкалою MMSE ($p < 0,05$), поліпшилися показники короткочасної та тривалої пам'яті, які визначали за тестом Лурія, достовірно зниження рівнів реактивної та особистісної тривоги. Встановлено, що в хворих на ЦА під впливом цитиколіну достовірно збільшувалась ЛСШК у двох СМА й ОА та значуще знижувався периферичний опір у двох ПМА, ПА, ЗМА. Отже, цитиколін хоча й не належить до вазоактивних препаратів, поліпшує мозковий кровообіг – ймовірно, за рахунок нейрометаболическої дії. Результати даного фрагменту дослідження показали, що після курсового лікування цитиколіном у пацієнтів із ЦА 1-2-ї стадій відбулося зменшення НЧ та збільшення ВЧ, що свідчить про зниження симпатичного впливу на серце. Дані зміни ВРС відображають гармонізацію симпато-парасимпатичного балансу вегетативної нервової системи в даній категорії хворих після лікування цитиколіном. Нами була проведена комплексна оцінка впливу кверцетину у дозі 0,5 г на добу протягом 10 днів на функціональний стан серцево-судинної систем у хворих на ЦА та ЦД2, які перенесли ІІ, у відновлювальний період. За результатами дослідження тривалої пам'яті за показниками відставленого відтворення кількість пацієнтів із нормальними показниками збільшилася у 2,8 раза, кількість хворих із помірними порушеннями зменшилася в 1,6 раза, з вираженими – в 4,1 раза. У хворих з ІІ після курсового приймання кверцетину достовірно поліпшилася вибірковість уваги за тестом Мюнстерберга – кількість хворих із нормальною стійкістю уваги збільшилася практично на 20%, а з вираженими порушеннями уваги зменшилася вдвічі. Доведено, що кверцетин справляє вазоактивну дію. Так, у пацієнтів із локалізацією ІІ в лівій півкулі під впливом кверцетину збільшилася ЛСШК в ураженій півкулі у ВСА, а в інтактній півкулі в лівій ХА, СМА, ЗМА та БА. У хворих із правопівкульним інсультом в ураженій півкулі збільшилася ЛСШК у ХА, СМА, в інтактній – у ЗМА, ВСА та СМА. Отже, в хворих із лівопівкульним ІІ кверцетин збільшив церебральний кровообіг в певних судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів, у хворих із правопівкульним ІІ – переважно в каротидному басейні та в правій ХА. Для оцінки впливу кверцетину на вегетативний статус проведено аналіз ВРС перед початком і після застосування даного препарату. Після курсу лікування кверцетином у хворих на ЦА, які перенесли ІІ, показник НЧ/ВЧ нормалізувався. Під впливом курсового приймання кверцетину відзначено також зміни часової структури ритму серця: збільшувався ТІ, що характеризує загальну потужність спектра та є маркером парасимпатичної активності ВНС. Дані зміни спектральних і часових характеристик ВРС свідчать про гармонізацію симпато-парасимпатичного балансу вегетативної нервової системи в пацієнтів із ЦА, які перенесли ІІ, після лікування кверцетином. Наступний фрагмент роботи проводився як наглядове (неінтервенційне), відкрите, контрольоване, рандомізоване, проспективне дослідження, в якому препарат АФМК призначали відповідно до зареєстрованих показань. Групу сформували 50 пацієнтів (середній вік $53,9 \pm 9,03$ року, 5 чоловіків і 45 жінок), які отримували лікування в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу ЦД2 у стані субкомпенсації та

ЦА. У пацієнтів із ЦА та ЦД під впливом курсового лікування АФМК поліпшуються когнітивні функції (рівень уваги, пам'ять) та емоційна сфера (знижується рівень тривоги). Доведено, що курсове лікування АФМК у пацієнтів із ЦА та ЦД2 справляє відносну вазоактивну дію на церебральну гемодинаміку – зніжується периферичний опір в окремих судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів. За даними спектрального та часового аналізу ВРС місячний курс лікування АФМК гармонізує симпато-парасимпатичний баланс у пацієнтів із ЦА та ЦД2. Позитивний вплив АФМК на нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС дає підстави рекомендувати даний препарат у схему комплексного лікування хворих із ЦА і ЦД2.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення науково-практичної проблеми ендокринології – на підставі комплексного дослідження структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, варіативності серцевого ритму, довжини теломер та активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, когнітивного статусу визначені особливості формування взаємозв'язків кардіocereбральних порушень, удосконалено діагностику та лікування, встановлено предиктори прогресування церебрального атеросклерозу 1-3-ї стадій у хворих на цукровий діабет 2 типу, підвищено ефективність комплексної медичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з церебральним атеросклерозом 1-3 стадій.

1. Для хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 і ЦА 1-2 стадій у порівнянні з хворими без ЦД2 аналогічних стадій ЦА встановлено структурно-функціональні особливості стану серця та церебральних судин: порушення діастолічної функції ЛШ за співвідношенням Е/А; концентричне ремоделювання і ексцентричний дилатаційний тип ГЛШ. Визначено зниження церебрального кровотоку у судинах каротидного басейну: ЛСШК в правих і лівих ЗСА, ВСА та СМА була значуще менше у хворих на ЦД2 на фоні підвищення показника RI у правих і лівих СМА і ВСА.

2. Встановлено, що для хворих на декомпенсований ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій у порівнянні з хворими на компенсований ЦД2 характерні структурно-функціональні особливості стану серця з потовщенням стінок ЛШ (МШП, ЗСЛШ) і збільшення ММЛШ, більш виражена дилатація порожнини ЛП, зміни системної гемодинаміки зі зниженням ФВ і УО на тлі пригнічення симпато/парасимпатичного балансу та гіперсимпатикотонії при зниженні ЛСШК у судинах каротидного басейну, показника еластичності (PI) церебральних судин у правих і лівих СМА, ЗСА і ВСА, а також в ОА, що свідчить про патогенетичну значущість стану компенсації ЦД2 на етапах прогресії ЦА.

3. Для хворих на ЦД2 незалежно від ступеня компенсації і наявності ЦА 3 стадії у порівнянні з хворими без ЦД2 характерні наступні зміни структурно-функціонального стану серця та судин: потовщення МШП на 21% і

ЗСЛШ на 33% на фоні зменшення ІКДО, більш виражена діастолічна дисфункція і концентричний дилатаційний тип ГЛШ, зниження ЛСШК у всіх судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів, що свідчить про значущу негативну реорганізацію церебрального кровообігу та наявність агресивнішого атеросклеротичного процесу на тлі ЦД2. Засвідчено зменшення НЧ хвиль спектральної складової ВРС та пригнічення загальної потужності спектра ВНС за рівнем ТІ та HRV, що вказує на більш виражену дестабілізацію нейро-гуморальних систем у хворих на ЦД2 після перенесеного інсульту.

4. У пацієнтів з ЦА 3 стадії поза гіперглікемічним статусом визначено значущі відмінності морфо-функціонального стану серця та церебральних судин, варіативності ритму серця: превалювання ексцентричної дилатаційної і концентричної недилатаційної геометрії ЛШ; більшу частоту гемодинамічно значущих стенозів (у 9 разів), потовщення КІМ (на 66%), значуще зниження ЛСШК в окремих судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів, зниження хвиль ДНЧ у 3,38 раза, зниження хвиль НЧ і ВЧ у 1,79 і 1,54 разів відповідно, та зменшення показників PNN50 і HRV, що свідчить про наявність напруження механізмів ауторегуляції церебрального кровообігу та більш виражене атеросклеротичне ремоделювання церебральних судин на фоні пригнічення активності сегментарних систем переважно за рахунок парасимпатичного відділу.

5. Для пацієнтів з ЦА 3 стадії поза гіперглікемічним статусом виявлені характерні півкульні особливості геометрії ЛШ: ексцентричний недилатаційний тип геометрії ЛШ траплявся в 4,4 раза частіше в пацієнтів із локалізацією ішемічного осередку в ЛП, концентричний недилатаційний тип ГЛШ визначався у пацієнтів із правопівкульною локалізацією П на фоні зниження УІ та потовщення МШП. Виявлені значуще більший ступінь пригнічення симпатичного відділу нервової системи (з підвищенням НЧ у 1,65 раза) та погіршення симпато/парасимпатичного балансу (зі зниженням НЧ/ВЧ у 2,16 раза) у хворих з локалізацією ІВ у ЛП, порівняно з пацієнтами, в яких П локалізувався в ПП. Встановлені особливості вказують на напруження вегетативної рівноваги з незначною активацією ерготропних впливів саме за лівопівкульної локалізації П та значущі зміни геометрії ЛШ на фоні зниження церебрального кровотоку, характерні для ПП локалізації ІВ.

6. Для пацієнтів із ЦД2 та різною локалізацією ішемічного інсульту виявлені характерні типи геометрії ЛШ: у 3,22 раза частіше зустрічався ІV (ексцентрична дилатаційна) тип, а у лівопівкульної групи – VI (концентрична дилатаційна) тип ГЛШ, що свідчить про більшу ймовірність розвитку аритмій і повторних серцево-судинних подій при ПП локалізації ІВ; у хворих на ЦД2 і ішемічний інсульт з локалізацією ІО у ЛП ЛСШК у лівій СМА була вірогідно нижче на 17,19%, а у хворих на ЦД2 і ішемічний інсульт з локалізацією ІО у ПП ЛСШК була вірогідно нижче в ОА на 37,35%. За результатами аналізу півкульних особливостей ВРС у хворих на ЦД2 значущих відмінностей не виявлено, що говорить про відсутність суттєвого впливу ЦД2 на показники ВРС за умов різної локалізації ішемічного інсульту.

7. У жінок з ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій встановлено зміни церебрального кровотоку з більшою швидкістю мозкового кровообігу в обох ЗСА. У жінок з ЦД2, які перенесли ІІ, встановлено зниження активності симпатичного відділу ВНС (хвиль НЧ) і загальної потужності спектра ВРС (співвідношення НЧ/ВЧ) та нижчі показники системної гемодинаміки ХОК і УО на фоні менших розмірів порожнин ЛШ (КДР і КСР).

8. Встановлено зміни церебрального кровотоку, морфо-функціональні зміни серця та активності ВНС у осіб з церебральним атеросклерозом і ЦД2 в залежності від віку. Для пацієнтів середнього віку у порівнянні з хворими похилого віку встановлено підвищення церебрального кровотоку у судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів і кращу загальну потужність спектру ВРС на фоні підвищення активності симпатичного відділу ВНС (хвиль НЧ) на 25,64% та збільшення порожнини ЛШ.

9. При аналізі стану маркерів оксидативного стресу, ліпідного профілю та довжини теломер із активністю теломерази у пацієнтів з ЦД2 і ЦА 1-2 стадій у порівнянні з хворими без ЦД2 виявлено зниження рівня каталази на тлі підвищених рівнів глікемії (на 28,26%) та HbA1c (на 28%). У хворих на ЦД2 із ІІ виявлено декомпенсацію системи антиоксидантного захисту (в 1,2 раза нижчий рівень глутатіону; в 1,2 раза вищий рівень тіобарбітурореактивних речовин), вкорочення довжини теломер (у 1,37 раза), наявність атерогенної дисліпідемії з гіпертригліцеридемією та зниженням вмісту ЛПВЩ на тлі зниження рівня фізичної активності (в 2,2 раза) порівняно з даними показниками пацієнтів із ІІ без ЦД, що свідчить про патогенетичне значення діабетичної прогресії у декомпенсації системи антиоксидантів і вкороченні відносної довжини теломер порівняно з атеросклеротичним процесом як таким.

10. У пацієнтів з дисглікемією і ЦА 1-3-ї стадій порівняно з пацієнтами без ЦД був втричі меншим рівень фізичної активності, а порівняно з пацієнтами із ЦД2 – більш виражена частота потовщення КІМ, гіперсимпатикотонія (підвищення НЧ на 36,24%) на тлі низької нейрогуморальної активності ВНС (на 35% вищий триангулярний індекс) і менший рівень ситуативної тривоги (в 1,2 раза). Ці відмінності дають підставу говорити про провідну роль атерогенезу, ВНС і фізичної активності у хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій у розвитку кардіocereбральних ускладнень.

11. Доведено зв'язок ЦД2 із жіночою статтю, віком, ДТ і товщиною стінок ЛШ у пацієнтів із різними стадіями ЦА – AUC=0,68 (95% CI 0,61-0,74). У хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій виявлено зв'язки між глікемією натще, ТМШП, ТКІМ і діастолічною функцією ЛШ (Е/А) – AUC=0,99 (95% CI 0,94-1,00); зв'язок ДТ із рівнем ЛПДНЩ, ТКІМ, ФВ і характеристиками діастолічної функції ЛШ – AUC=0,79 (95% CI 0,69-0,87) та активності теломерази з індексом атерогенності та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця – AUC=0,73 (95% CI 0,63-0,83). У хворих на ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій кореляційні зв'язки встановлено між вмістом HbA1c та рівнем особистісної тривоги ($r=-0,23$), показником симпато/парасимпатичного балансу ВНС ($r=-0,23$) і станом діастолічної функції ЛШ ($r=0,22$), тоді як у хворих на ЦД2 із ЦА 3-ї стадії – лише з

рівнем СОД ($r=-0,41$), що доводить наявність тісних взаємозв'язків молекулярно-генетичних, метаболічних, вегетативних і структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на ЦД2 вже на перших стадіях ЦА при наявності ЦД2.

12. Для хворих на ЦД2 із ЦА та помірними когнітивними порушеннями характерними є короткі теломери, більш виражена ситуативна тривога та потовщення КІМ сонних артерій; для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями – довші теломери, висока особистісна тривожність і вищий рівень освіти. Встановлено предиктори когнітивних порушень для хворих на ЦД2 і ЦА 1-3-ї стадій – вкорочення довжини теломер, збільшення ТКІМ у загальних сонних артеріях і менша тривалість навчання – AUC=0,91 (95% СІ 0,82-0,96).

13. Застосування цитиколіну, мельдонію, кверцетину та препарату АМФК в комплексній терапії хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій приводить до покращення церебральної гемодинаміки, симпато-парасимпатичного балансу ВНС, загального суб'єктивного стану, когнітивних функцій та емоційної сфери.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Доцільне проводити комплексне дослідження хворих на ЦД2 на різних стадіях ЦА, а саме застосовувати ехокардіографію, ультразвукове дослідження судин голови та шиї, проводити аналіз ВРС і визначати довжину теломер, активність теломерази та маркери оксидативного стресу. Розуміння особливостей кардіocereбральних відносин у хворих на ЦД2 дозволить поліпшити якість і об'єктивність їх діагностики і лікування, а також попередити кардіоваскулярні ускладнення.

2. Необхідно запропонувати практичним лікарям досліджувати наступні показники структурно-функціонального стану серця та судин і ВРС для профілактики прогресування ЦА на тлі ЦД2: товщина стінок та типи геометрії ЛШ, діаметр ЛП, наявність діастолічної дисфункції, потовщення КІМ, зниження церебрального кровотоку за ЛСШК, РІ та RІ, підвищення НЧ і зниження НЧ/ВЧ, ВЧ, ТІ та HRV.

3. Рекомендовано, перш за все, звертати увагу на встановлених чинниках прогресування ЦА 1-3-ї стадій у хворих із порушеннями вуглеводного обміну залежно від рівня глікованого гемоглобіну, а саме: потовщення КІМ, порушення стану ВНС (гіперсимпатикотонія, зниження вагосимпатичного балансу) на тлі підвищення рівня ситуативної тривоги та низького рівня фізичної активності (менше 3 км на день).

4. Доведений позитивний вплив цитиколіну на клініко-неврологічний стан, нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС серця дає підставу рекомендувати включення даного препарату в схему комплексного лікування хворих із ЦА 1-2-ї стадій і ЦД2 у дозі 500 мг 2 рази на день впродовж 3 місяців.

5. Визначений коригуючий вплив кверцетину на нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС серця дає підставу рекомендувати

застосування препарату в системі реабілітації хворих, які перенесли ІІ, у тому числі пацієнтів із ЦД2, у дозі 0,5 г на добу протягом 10 днів.

6. Встановлений позитивний вплив амінофенілмасляної кислоти (АФМК) на нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС дозволяє рекомендувати даний препарат для включення в схеми комплексного лікування пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-2-ї стадій у дозі 250 мг 2 рази на день протягом 1 місяця.

7. Отримані результати комплексного обстеження пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-3 стадії довели доцільність включення до лікування даної категорії хворих препаратів ноотропної, антиоксидантної та нейропротекторної дії.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці (фахові видання), в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Єгорова МС, Красненков ДС, Гур'янов ВГ, Кондратюк ВЄ, Кухарський ВМ. Зв'язок довжини теломер, активності теломерази та маркерів оксидативного стресу в пацієнтів із церебральним атеросклерозом і цукровим діабетом 2-го типу. Клінічна та профілактична медицина. 2019;4(9-10):117-27. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

2. Єгорова МС, Красненков ДС, Гур'янов ВГ, Кондратюк ВЕ, Тронько НД. Исследование диагностической значимости длины теломер и активности теломеразы у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2019;(4):62-72. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

3. Єгорова МС, Гармаш ЮЮ. Современные цитопротекторы (антигипоксантаы, антиоксиданты): в чем феномен популярности в кардиологии и неврологии? Український медичний часопис. 2017;(10):72-6. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою та підготовка статті до друку).*

4. Єгорова МС, Кондратюк ВЕ, Кузнецова СМ, Комиссарова ОС. Атеросклероз и структурно-функциональное состояние сосудов каротидного и вертебробазилярного бассейнов. Сімейна медицина. 2019;(4):83-9. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження та підготовці статті до друку).*

5. Єгорова МС, Красненков ДС, Гур'янов ВГ, Кондратюк ВЕ. Исследование диагностической значимости длины теломер у пациентов с церебральным атеросклерозом. Запорізький медичний журнал. 2020;22(3):296-302. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

6. Егорова МС. Масса миокарда левого желудочка и ее связь с вариабельностью ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология*. 2019;24(4):295-301. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*.

7. Кондратюк ВЕ, Егорова МС. Особенности структурно-функционального stanu сердца у пацієнтів на різних стадіях церебрального атеросклерозу. *Eastern Ukrainian Medical Journal* 2019;7(2):126-35. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*.

8. Кондратюк ВЕ, Егорова МС, Кононенко ЕА. Взаимосвязь между вариабельностью ритма и структурно-функциональным состоянием сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом. *Сімейна медицина*. 2019;(3):74-80. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*.

9. Кондратюк ВЕ, Кузнецова СМ, Егорова МС. Особенности анализа вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом 1-3 степени. *Кардиология: от науки к практике*. 2019;(2):23-36. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*.

10. Кондратюк ВЕ, Черская МС. Возрастные и половые различия структурно-функционального состояния сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. *Эндокринология*. 2020;25(3):215-26. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*.

11. Кондратюк ВЕ, Черська МС, Гурьянов ВГ. Роль довжини теломер в прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів з церебральним атеросклерозом та цукровим діабетом. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2020;(4):28-36. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*.

12. Кузнецова СМ, Черская МС, Комиссарова ОС. Мультимодальное влияние антиоксидантов на функциональное состояние сердца и мозга у пожилых с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа. *Здоров'я суспільства*. 2019;(5-6):237-43. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*.

13. Кузнецова СМ, Черская МС. Клинические аспекты применения нейропротекторов у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. *The Scientific heritage*.

2020;(54):60-68. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

14. Тронько НД, Кондратюк ВЕ, Черская МС, Гурьянов ВГ. Прогнозирование развития ишемического инсульта у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. *Клінічна та профілактична медицина.* 2020;3(13):77-85. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

15. Тронько НД, Кузнецова СМ, Черская МС. Биофлавоноиды в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа и церебральным атеросклерозом. *Ендокринологія* 2020;25(1):33-41. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

16. Тронько НД, Черская МС, Кухарский ВМ, Красненков ДС, Гурьянов ВГ. Высокая активность теломеразы, парасимпатки и супероксиддисмутазы – причина укорочения теломер у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. *The Scientific heritage.* 2020;(50):63-70. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

17. Черская МС, Кондратюк ВЕ. Кардиоцеребральные взаимосвязи и длина теломер на разных стадиях церебрального атеросклероза: миф или факт? *The Scientific heritage.* 2020;(47):60-7. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

18. Черская МС, Гурьянов ВГ, Комиссарова ОС. Возрастные и половые различия мозгового кровообращения у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. *Сімейна медицина.* 2020;(4):71-6. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

19. Тронько МД, Черська МС, Гайова ОА, Кухарчук ХМ, Гур'янов ВГ, Аметова ГМ. Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Ендокринологія.* 2021;26(1):76-91. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

20. Черська МС, Кондратюк ВЕ, Кухарський ВМ, Красненков ДС, Гурьянов ВГ. Ассоциация укорочения длины теломер с состоянием вегетативной нервной и антиоксидантной систем у пациентов пожилого возраста с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа. *Ендокринологія.* 2020;25(2):110-18. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в*

обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).

21. Cherska M, Krasnienkov D, Guryanov V, Kuharsky V, Tronko T, Kondratiuk V, Zabuga O. Telomere length, telomerase activity and oxidative stress in elderly with chronic cerebrovascular diseases. Проблеми ендокринної патології. 2020;(2):81-8. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

22. Cherska M, Krasnienkov D, Tronko N, Kondratiuk V, Guryanov V, Kukharsky V. Telomere length, telomerase activity, heart rate variability, or oxidative stress: which one is most associated with the atherothrombotic stroke in the elderly? Georgian Medical News. 2020;(300):43-48. *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

23. Черська МС, Кухарчук ХМ, Гайова ОА. Скринінг сонних артерій у хворих на цукровий діабет: методологія та клінічна значимість. Ендокринологія. 2020;25(4):355-62.

24. Коркушко ОВ, Чиждова ВП, Кузнєцов ВВ, Апіхтін КО, Черська МС, Проскура ТО, Самоць ІА, Наумчук НС. Взаємозв'язок між спектральними показниками варіабельності серцевого ритму та порушеною глікемією натще у практично здорових осіб та осіб з дисциркуляторною атеросклеротичною енцефалопатією похилого віку. Український терапевтичний журнал. 2021; 1:5-13.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

25. Патент № 144095 Україна, МПК G01N 33/50 (2020.01). Спосіб визначення взаємозв'язку довжини теломери, активності теломерази з показниками ліпідного обміну, структурно-функціонального стану серця і церебральних судин і варіабельності ритму серця у пацієнтів з церебральним теросклерозом 1-3 стадій і цукровим діабетом 2 типу/ М.Д. Тронько, М.С. Черська, В.Є. Кондратюк // заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». – а2019 11718; заявл. 09.12.2019; опубл. 25.06.2020, Бюл. № 12.

26. Cherska M., Kondratiuk V., Tronko N. 88th EAS Congress (virtual) October 04 – 07, 2020 poster presentation «Telomere length and cerebrovascular diseases».

27. Cherska M., Kondratiuk V., Tronko N. 7th International Conference on Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorders and Cardiovascular Diseases (PreHT 2020 - virtual) 22-24.11.2020. Oral presentation «Telomere Length, Telomerase Activity, Heart Rate Variability or Oxidative Stress: what is the most associated with ischemic stroke in elderly with diabetes mellitus?».

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати

28. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С., Шульженко Д.В. Особенности церебральной гемодинамики у больных атеротромботическим и кардиоэмболическим ишемическим инсультом в восстановительный период // Международный неврологический журнал. – 2(40). – 2011. – С. 18-23.

29. Kuznetsova S., Iegorova M. Cerebral Hemodynamic and Bioelectric Activity of the Brain in Elderly Patients with Cardioembolic and Atherothrombotic Stroke // ESC Congress 2013, Amsterdam, 31 Aug-4 Sep. 2013. P. 154

30. Кузнецов В.В., Егорова М.С., Корженевская Н.Н., Тархов Д.Ю. Влияние метаболической терапии на функциональное состояние мозга у больных с церебральным атеросклерозом // Матеріали Національного конгресу «Людина та ліки Україна» (1-3 квітня 2014 р.). – С. 28-29.

31. Кузнецов В.В., Егорова М.С. Современное представление о роли ГАМК в коррекции нейрокардиальной патологии // Журнал неврологии им. Б.Н. Маньковского. - №4. – 2014. – С. 48-53.

32. S. Kuznetsova, V. Kuznetsov , M. Iegorova, D. Shulzhenko Contemporary understanding of the role of GABA in the correction of neurocardiologic pathology // European Journal of Neurology. – 2015. - Volume 22, Supplement 1 (Abstracts of the 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, 20-23 June 2015). – P. 808

33. Кузнецова С.М., Егорова М.С., Юрченко Ф.В., Скрипченко А.Г. Аспекты применения кверцетина у больных, перенесших ишемический инсульт // Матеріали V Науково-освітнього форуму «Академія інсульту» (12-13 листопада 2015 року, м. Київ). – С. 15

34. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С., Шульженко Д.В., Чижова В.П. Роль коррекции эндотелиальной дисфункции в терапевтической стратегии дисциркуляторной энцефалопатии // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (12-13 листопада, 2015, м. Київ). – С. 5-6

35. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Егорова М.С., Шульженко Д.В., Чижова В.П. Влияние Капикора на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с дисциркуляторной энцефалопатией 1-2 ст. // Кровообіг та гемостаз. – 2015. - №1-2. – С. 103 (Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (12-13 листопада, м. Київ).

36. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Шульженко Д.В., Чижова В.П., Егорова М.С., Скрипченко А.Г. Эндотелиальная дисфункция – фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковского. – 2015. - № 4. – С. 21-31.

37. Кузнецов В.В., Егорова М.С. Особенности состояния церебральной гемодинамики и структуры биоэлектрической активности головного мозга у

больных с кардиоэмболическим и атеротромботическим инсультом // Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.). – С. 242.

38. Кузнецова С.М., Егорова М.С., Скрипченко А.Г. Кверцетин у больных, перенесших ишемический инсульт // Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-23 вересня 2016 р.). – С. 242-243.

39. Кузнецова С.М., Егорова М.С. Нейрометаболическая коррекция кардио-церебральных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковского. – 2016. - № 4. – С. 41-48.

40. Кузнецова С.М., Сычов О.С., Егорова М.С. Клинические аспекты variability ритма сердца у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковского. – 2017. - № 1. – С. 79-85.

41. Патогенетические особенности функционального состояния мозга и кардиоцеребральных взаимоотношений у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультом. С.М. Кузнецова, С.Г. Мазур, М.С. Егорова // Национальный журнал неврологии (Республика Азербайджан). – 2018. - №2 (14). С. 39-50.

42. Генетичні аспекти ішемічного інсульту / Кузнецов В.В., Єгорова М.С., Ларіна Н.В. // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковского. – 2018. - № 1. – С. 69-81.

43. ГАМКергические препараты в терапии начальных форм дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / В. В. Кузнецов, М. С. Егорова, Д. В. Шульженко // Міжнародний неврологічний журнал. - 2017. - N 6. - С. 105-111.

АНОТАЦІЯ

Черська М.С. Кардіоцеребральні порушення у хворих на цукровий діабет з церебральним атеросклерозом: особливості взаємозв'язків, чинники прогресування, діагностика та шляхи корекції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 «Ендокринологія». – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2021.

Робота присвячена комплексному дослідженню взаємозв'язків структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, варіативності серцевого ритму, довжини теломер та активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, когнітивного статусу. На підставі отриманих результатів розширено уявлення про особливості формування кардіоцеребральних порушень, удосконалено діагностику та лікування, встановлено предиктори прогресування церебрального атеросклерозу 1-3-ї стадій у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Визначено в хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій взаємозв'язки між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою, варіативністю ритму серця, довжиною

теломер і активністю теломерази та маркерами оксидативного стресу. На підставі багатофакторного регресійного аналізу доведено зв'язок між довжиною теломер, вмістом ЛПДНЩ, ТКІМ, ФВ і характеристиками діастолічної функції лівого шлуночка ЛШ серця в пацієнтів із різними стадіями ЦА та ЦД2, а також активності теломерази з індексом атерогенності та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця, що дає підстави рекомендувати та оцінювати саме ці показники для прогнозування тяжкості ЦА на тлі ЦД2.

Науково обґрунтовано необхідність визначення структурно-функціонального стану серця та судин, ВРС, маркерів оксидативного стресу, ліпидограми та нейропсихологічного тестування з метою прогнозування розвитку порушення кардіоцеребральних взаємозв'язків у хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій.

Доведено доцільність та ефективність застосування антиоксидантів, ноотропів і нейропротекторів у комплексному лікуванні хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, церебральний атеросклероз, варіабельність ритму серця, геометрія лівого шлуночка, довжина теломер, активність теломерази, маркери оксидативного стресу, антиоксиданти, нейропротектори, ноотропи.

АННОТАЦІЯ

Черская М.С. Кардиоцеребральные нарушения у больных сахарным диабетом с церебральным атеросклерозом: особенности взаимосвязей, факторы прогрессирования, диагностика и пути коррекции. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 «Эндокринология». – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2021.

Работа посвящена комплексному исследованию взаимосвязей структурно-функционального состояния сердца, экстра- и интракраниальных артерий, системной и мозговой гемодинамики, вариативности сердечного ритма, длины теломер и активности теломеразы, маркеров оксидативного стресса, когнитивного статуса. На основании полученных результатов расширено представление об особенностях формирования кардиоцеребральных нарушений, усовершенствована диагностика и лечение, установлены предикторы прогрессирования церебрального атеросклероза 1-3-й стадий у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Определены у больных СД2 с ЦА 1-3 стадий взаимосвязи между структурно-функциональным состоянием сердца, экстра- и интракраниальных артерий, системной и мозговой гемодинамикой, вариативностью ритма сердца, длиной теломер и активностью теломеразы и маркерами оксидативного стресса. На основании многофакторного регрессионного анализа доказана связь между длиной теломер, содержанием липопротеидов очень низкой плотности, толщиной комплекса интима-медиа, фракцией выброса и характеристиками диастолической

функции левого желудочка у пациентов с различными стадиями ЦА и СД2, а также активности теломеразы с индексом атерогенности и индексом общей напряженности вегетативной регуляции ритма сердца, что позволяет рекомендовать и оценивать именно эти показатели для прогнозирования тяжести ЦА на фоне СД2.

Научно обоснована необходимость определения структурно-функционального состояния сердца и сосудов, ВРС, маркеров оксидативного стресса, липидограммы и нейропсихологического тестирования с целью прогнозирования развития нарушения кардиocereбральных взаимосвязей у больных СД2 с ЦА 1-3 стадий.

Доказана целесообразность и эффективность применения антиоксидантов, ноотропов и нейропротекторов в комплексном лечении больных СД2 с ЦА 1-3 стадий.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, церебральный атеросклероз, вариабельность ритма сердца, геометрия левого желудочка, длина теломер, активность теломеразы, маркеры оксидативного стресса, антиоксиданты, нейропротекторы, ноотропы.

SUMMARY

***Cherska MS* Cardiocerebral disorders in patients with diabetes mellitus with cerebral atherosclerosis: features of relationships, factors of progression, diagnosis and ways of correction.** - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of the Doctor of Medical Sciences on a specialty 14.01.14 "Endocrinology" (222 – Medicine). - SI "Institute of Endocrinology and Metabolism. VP Komissarenko National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2021.

The work is devoted to a comprehensive study of the relationship between the structural and functional state of the heart, extra- and intracranial arteries, systemic and cerebral hemodynamics, heart rate variability, telomere length and telomerase activity, markers of oxidative stress, cognitive status. Based on the obtained results, the idea of the peculiarities of the formation of cardiocerebral disorders is expanded, diagnosis and treatment are improved, predictors of progression of cerebral atherosclerosis (CA) of the 1st-3rd stages in patients with type 2 diabetes (T2D) are established.

The relationship between the structural and functional state of the heart, extra- and intracranial arteries, systemic and cerebral hemodynamics, heart rate variability, telomere length and telomerase activity and markers of oxidative stress was determined in patients with T2D with stage 1-3 CA. Based on multivariate regression analysis, the relationship between telomere length, very low density lipoproteins, intima-media complex thickness, ejection fraction and characteristics of left ventricular diastolic function in patients with different stages of CA and CD2, as well as telomerase activity with atherogenicity index and general stress index heart, which gives grounds to recommend and evaluate these indicators to predict the severity of CA on the background of T2D.

The necessity to determine the structural and functional state of the heart and blood vessels, heart rate variability, markers of oxidative stress, lipid profile and neuropsychological testing to predict the development of cardiocerebral disorders in patients with T2D with stage 1-3 stage CA is scientifically substantiated.

The expediency and effectiveness of the use of antioxidants, nootropics and neuroprotectors in the complex treatment of patients with T2D with CA 1-3 stages have been proven.

Key words: diabetes mellitus, cerebral atherosclerosis, heart rate variability, left ventricular geometry, telomere length, telomerase activity, markers of oxidative stress, antioxidants, neuroprotectors, nootropics.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	– активність теломерази
ВНС	– вегетативна нервова система
ВРС	– варіабельність ритму серця
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДНЧ	– дуже низькі частоти
ДТ	– довжина теломер
ЕКГ	– електрокардіографія
ЗМА	– задньо-мозкова артерія
ЗСЛШ	– задня стінка лівого шлуночка
ЗХС	– загальний холестерин
ІІ	– ішемічний інсульт
ІКДО	– індекс кінцево-діастолічного об'єму
ІКСО	– індекс кінцево-сistolічного об'єму
ІЛП	– індекс лівого передсердя
ІЮ	– ішемічне вогнище
КІМ	– комплекс інтима-медіа
ЛП	– ліва півкуля
ЛШ	– лівий шлуночок
ЛПВЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛСШК	– лінійна систолічна швидкість кровотоку
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МШП	– міжшлуночкова перетинка
НЧ/ВЧ	– низькочастотні/високочастотні коливання
ОА	– основна артерія
ЧР	– чинник ризику
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ПП	– права півкуля
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СМА	– середньо-мозкова артерія
СОД	– супероксиддисмутаза
ТГ	– тригліцериди
ТІ	– триангулярний індекс
ТКІМ	– товщина КІМ
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ЦА	– церебральний атеросклероз
ЦД2	– цукровий діабет 2 типу
HRV	– індекс загальної потужності спектру ВНС
PI	– індекс еластичності судин
RI	– індекс опору судин
ІВТСЛШ	– індекс відносної товщини стінок ЛШ