

Державна установа «Національний інститут терапії імені  
Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України»  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**БУРЯКОВСЬКА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

**УДК: 616.12-008.331.1-085:616.379-008.64:159.963.27**

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ПОЄДНАННІ З  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ НА ПІДСТАВІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СЛУХУ**

222 - Медицина

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ О.О. Буряковська

Науковий керівник:

доктор медичних наук, старший дослідник

Ісаєва Ганна Сергіївна

Харків-2021

## АНОТАЦІЯ

*Буряковська О.О.* «Оптимізація терапії гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом на підставі корекції порушень сну» - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» 2021.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної внутрішньої медицини – підвищенню ефективності лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) в поєднанні з цукровим діабетом другого типу (ЦД2Т) у пацієнтів з порушеннями сну. Актуальність проблеми обумовлена широкою розповсюдженістю всіх трьох станів та їх взаємообтяжуючим перебігом. За даними Non-communicable Diseases Risk Factor Collaboration group на ГХ страждають до 35-45% дорослого населення в світі. За даними тієї же дослідницької групи на ЦД2Т страждають більше 9% населення, а в країнах з низьким соціально-економічним статусом цей показник може досягати до 25% [1]. Порушення сну є однією з найбільш частих некардіальних скарг серед пацієнтів цих груп. Так, за даним Taylor D.J. et al 40% пацієнтів з встановленими захворюваннями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну [2]. Порушення сну представляють собою гетерогенну групу станів, до якої належить безсоння (інсомнія), порушення циркадного ритму сну, синдром нічного апное, порушення сну центрального генезу. Якщо роль синдрому нічного апное у формуванні гіпертензії, ожиріння, ЦД2Т доведена в великій кількості робіт, то досліджень присвячених інсомнії, або циркадним порушенням сну в літературі представлено недостатньо. Хоча, роль безсоння, як фактора ризику ГХ

продемонстрована рядом авторів. Fernandez-Mendoza J et al. встановили, що інсомнія є незалежним фактором ризику розвитку ГХ [3,4]. Більш високий ризик розвитку ГХ в осіб з інсомнією показано і в роботі Lin et al. Так, за даними авторів хворі на безсоння мають на 21% більш високий ризик розвитку ГХ у порівнянні з тими особами, що мають якісний сон [5]. В той же час Wang et al. виявили, що інсомнія зустрічається значно частіше у хворих на ГХ (36,5%) в порівнянні із загальною популяцією (28,9%) [6]. Схожі дані було представлено і в роботі Bathgate C.J. et al., автори встановили, що майже 36,9% пацієнтів з ГХ мали ті чи інші прояви інсомнії [7].

Безумовно, в основі формування порушень сну, ГХ та ЦД2Т лежать кілька загальних механізмів патогенезу. В першу чергу слід враховувати можливу активацію симпатoadреналової системи, що лежить, як в основі патогенезу гіпертонії, так і завжди супроводжуючу відсутність якісного сну [8]. Встановлено, що маркери системного запалення підвищуються як при хронічному порушенні сну, так і ГХ і ЦД2Т [10]. Ще одним об'єднуючим фактором є підвищення альдостерону, що характерно, як для порушень сну, так і для ГХ і цукрового діабету (ЦД) [10]. В ряді досліджень продемонстровано роль порушення ендотеліальної функції в розвитку хронічних порушеннях сну [7]. Порушення харчової поведінки, а саме прийняття висококалорійної їжі перед сном є як фактором ризику розвитку ЦД, так і порушень сну. Слід зазначити, що в нормі існують циркадні ритми регуляції артеріального тиску (АТ), продукції і секреції інсуліну, які можуть спостерігатись при циркадних порушеннях сну. Важливим моментом, що сприяє формуванню порушень сну у пацієнтів з ГХ та ЦД, є зростання тривожності і депресії, які також часто супроводжують обидва стану [10].

Представлені дані демонструють, що безсоння може виступати як фактором ризику ГХ та ЦД, так і часто супроводжувати їх, значно впливаючи на якість життя хворих, ефективність лікування, прогноз у цієї групи пацієнтів.

В той же час не встановлено, які саме фактори спричиняють розвиток безсоння у хворих на ГХ та ЦД, не має даних щодо зустрічаємості різних порушень сну у цієї групи хворих в українській популяції, не встановлено роль гормонів стресу у формуванні хронічних порушень сну. Найбільш важливим фактором з точки зору практикуючого лікаря, є дані щодо впливу препаратів для лікування ГХ та ЦД на якість сну. Не вивчена роль немедикаментозної корекції, а саме навчання пацієнтів основами гігієни сну в лікуванні і профілактиці порушень сну.

Таким чином, метою роботи стало підвищення ефективності лікування ГХ та ЦД2Т шляхом корекції порушень сну.

Для досягнення запланованої мети нами були обстежено 143 особи. До першої групи увійшли 82 хворих з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т, до другої групи - 38 хворих з ізольованою ГХ без ГХ та ЦД2Т та контрольну групу склали 23 практично здорові особи відповідного віку. Пацієнти проходили амбулаторне лікування у Державній установі «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Середній вік пацієнтів в загальній групі спостереження склав  $57,93 \pm 10,66$  років. Вік пацієнтів в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД2Т склав  $59,15 \pm 10,86$  років, в групі з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби -  $57,05 \pm 9,57$  ( $p=0,17$ ). В контрольній групі середній вік -  $53,96 \pm 9,06$  ( $p=0,572$ ). На момент включення у дослідження усі пацієнти дослідження для зниження АТ отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ) - раміприл або антагоніст рецепторів ангіотензину II типу - валсартан, діуретик - індапамід або антогоніст кальцію - амлодипін. В якості ліпідознижуючої терапії всі пацієнти отримували аторвастатин. Корекція рівня глікемії проводилась за допомогою метформіну.

Дослідження складалось з 3 етапів: 1 етап – включення у дослідження. На цьому етапі проводились оцінка відповідності критеріям включення та виключення, аналіз порушення сну та якості життя, гемодинамічних та біохімічних показників, а також склад терапії за препаратами та дозами. До 2

етапу включались тільки пацієнти з інсомнією та циркадними порушеннями сну. В 3 етапі дослідження брали участь тільки пацієнти з інсомнією, з них 39 пацієнтів мали поєднання ГХ та ЦД2Т та 21 пацієнт – ізольовану ГХ. На 2 етапі всі пацієнти, у яких були діагностовані порушення сну були залучені до навчання в «Школах здоров'я» на протязі 3 місяців, після чого були оцінені порушення сну, якість життя, антропометричні, гемодинамічні та біохімічні показники. Після завершення навчання в «Школах здоров'я» пацієнтів з симптомами інсомнії було 56 в загальній групі, з них серед пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т – 36, а з ізольованим перебігом ГХ – 20. На 3 етапі в ході дослідження була проведена корекція антигіпертензивної терапії – індапамід у всіх пацієнтів з інсомнією було замінено на амлодипін. Дану терапію пацієнти отримували 12 місяців. Після закінчення строку спостереження повторно були оцінені порушення сну, індекс якості життя, гемодинамічні показники та було розраховано відсоток пацієнтів, які досягли цільового АТ.

Було проаналізовано зустрічаємость всіх видів порушень сну у досліджуваних групах. Так, виявлено, що інсомнія достовірно частіше зустрічалась у пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ та з її поєднанням з ЦД у порівнянні з контрольною групою ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,005$ ). При порівнянні ізольованого перебігу ГХ та її поєданого перебігу з ЦД2Т встановлено, що інсомнія зустрічалась частіше у пацієнтів на ГХ ( $p=0,471$ ). Виявлено, що обструктивне апное сну достовірно частіше зустрічалось у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т у порівнянні з групою контролю ( $p_{1-3}=0,018$ ) та групою пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ ( $p_{1-2}=0,130$ ). При аналізі циркадних порушень сну та неспання виявлено, що пацієнти контрольної групи мали достовірно нижчу частоту зустрічаємості цих порушень ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,017$ ). Тоді як, при порівнянні групи ізольованого перебігу ГХ та при її поєднанні з ЦД виявлено, що в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД2Т циркадних порушень сну було достовірно більше ніж в групі ізольованого перебігу ГХ. При аналізі рухових розладів, асоційованих

зі сном не виявлено достовірної різниці між групами. В групі хворих на ГХ превалювала інсомнія, тоді як в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД2Т – циркадні порушення сну та неспанья, а також обструктивне апное сну.

Було розроблено та запатентовано авторським твором шкалу факторів ризику порушень сну. Туди увійшли такі показники, як нічна/позмінна робота, звичка до денного сну, прийом їжі вночі, порушення сну після пологів, зловживання кавою, часті зміни часових поясів. Виявлено, що по зустрічності між досліджуваними групами достовірно відрізнявся лише один фактор ризику порушень сну - порушення сну після пологів. Пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т частіше мали порушення сну після пологів у порівнянні з пацієнтами на ГХ ( $p=0,001$ ).

При аналізі антропометричних, біохімічних та гемодинамічних показників не було встановлено зв'язку між інсомнією та показниками холестерину й глікемії як у хворих на ГХ так і у хворих на ГХ та ЦД2Т. Тільки підвищення рівню частоти серцевих скорочень (ЧСС) було асоційовано з симптомами безсоння групи поєданого перебігу ГХ та ЦД2Т у порівнянні з пацієнтами, що не мали безсоння цієї ж групи ( $p=0,05$ ).

При оцінці якості життя за допомогою опитувальника SF-36 «Health Status Survey» виявлено, що пацієнти з симптомами безсоння мали нижчий бал –  $60,11 \pm 15,66$  у порівнянні з пацієнтами без безсоння –  $66,13 \pm 12,17$ ,  $p=0,05$ .

В загальній групі обстежених пацієнтів середній бал за шкалою денної сонливості Епворту склав  $6,17 \pm 3,73$  бали, що відповідає нормі. При аналізі цього показника за групами, виявлено, що в групі 1 (поєднання перебігу ГХ та ЦД2Т) бал денної сонливості за шкалою Епворту склав  $6,53 \pm 3,57$ , а в групі 2 (ізолюваний перебіг ГХ) -  $5,38 \pm 4,02$  бали ( $p=0,047$ ), що на 21,37% менше ніж в групі 1.

При аналізі антропометричних, гемодинамічних та біохімічних показників виявлена асоціація між показниками денної сонливості за шкалою Епворту та систолічним артеріальним тиском (САТ) ( $p=0,05$ ), холестерином

ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ( $p=0,052$ ), індексом маси тіла (ІМТ) ( $p=0,013$ ) та окружністю талії ( $p=0,041$ ).

Наступним етапом нашої роботи було дослідити зв'язок між порушенням сну та гормонального статусу у хворих на ізольовану ГХ та при її поєднанні з ЦД2Т. Встановлено, що в загальній групі на формування такої складової інсомнії, як важкість підтримувати безперервний сон, достовірно впливав на вміст кортизолу ( $p=0,05$ ). Виявлено, що рівень пролактину у чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т з симптомами безсоння достовірно вищий у порівнянні з чоловіками без симптомів безсоння ( $p=0,041$ ). Пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т, що страждали ранніми пробудженнями, мали достовірно більш високий рівень кортизолу сироватки крові ( $p=0,05$ ).

При подальшому спостереженні виявлено, що в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД2Т з симптомами безсоння індапамід отримували 78% пацієнтів, а амлодипін – 22% ( $p=0,05$ ). Такі ж зв'язки між прийомом індапаміду і більш високою частотою інсомнії встановлено і в групі ізольованого перебігу ГХ з інсомнією: індапамід отримували 70,6% пацієнтів з інсомнією, а амлодипін – 29,4% ( $p=0,05$ ). Так, при аналізі впливу базисної терапії, що отримували пацієнти загальної групи, на формування розвитку пробуджень раніше запланованого часу встановлений достовірний вплив амлодипіну та індапаміду. А саме, прийом амлодипіну був асоційований з нижчим рівнем пробуджень раніше запланованого часу ( $p=0,013$ ), а прийом індапаміду був асоційований з більш високим рівнем пробуджень раніше запланованого часу ( $p=0,05$ ). Було проаналізовано такий показник, як важкість підтримування безперервного сну та можливий вплив терапії на нього. Встановлено, що терапія амлодипіном позитивно впливала на здібність підтримувати безперервний сон у пацієнтів загальної групи ( $p=0,005$ ). Тоді як, терапія індапамідом ( $p=0,0559$ ) мала достовірно негативний вплив на формування важкості підтримувати безперервний сон.

Всі пацієнти, у яких були виявлені порушення сну, брали участь у «Школах здоров'я» з метою посилення обізнаності пацієнтів щодо фаз сну; факторів, що сприяють порушенням сну; правилам відходу до сну та пробудження. Обсяг групового навчання передбачав 3 заняття із частотою 1 раз на місяць. Тривалість занять – 3 місяці. В групу пацієнтів, що відвідували «школи здоров'я» увійшло 109 пацієнтів. З них 60 пацієнтів страждали на інсомнію та 49 – циркадними порушеннями сну. Серед пацієнтів з інсомнією та поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т було 39 осіб, з ізольованим перебігом ГХ – 21 особа. Серед пацієнтів з циркадними порушеннями циклу «сон-бадьорість» було 41 особа з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т та 8 осіб з ізольованим перебігом ГХ. До початку навчання групи 1 і 2 статистично значно ні розрізнялись за антропометричними показниками між собою.

Антропометричні показники пацієнтів першої групи вірогідно не змінилися. У той же час в групі ізольованого перебігу ГХ встановлено зниження вмісту жирової тканини на 16,36% ( $p=0,033$ ).

В групі навчання встановлено вірогідне зниження рівнів АТ. Також встановлено збільшення хворих з цільовими показниками АТ наприкінці навчання в «школах здоров'я». Рівні САТ і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) знизилися на 10,18% ( $p=0,001$ ) і 12,12% ( $p=0,004$ ) у хворих групи 1 і на 10,23 % ( $p=0,002$ ) і 11,51% ( $p=0,001$ ) у хворих групи 2.

В групі ГХ та ЦД2Т показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 «Health Status Survey», вірогідно не змінився ( $57,83\pm 15,51$  та  $62,54\pm 16,39$ ,  $p=0,062$ ), в групі ізольованої ГХ вірогідно збільшився - з  $60,11\pm 15,74$  до  $67,21\pm 14,34$  ( $p=0,04$ ).

В ході навчання не було встановлено достовірного зниження кількості пацієнтів з інсомнією ( $p=0,239$ ), тоді як було встановлено достовірне зниження кількості пацієнтів, що страждають на циркадні порушення циклу сон-бадьорість після завершення навчання. В групі 1 відбулося зниження зустрічаємості циркадних порушень на 20,74% ( $p<0,05$ ), а в групі 2 – на 10,5% ( $p=0,05$ ).



Після завершення навчання в «Школах здоров'я» пацієнтів з симптомами інсомнії було 50% (n=60) в загальній групі, з них серед пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т – 39, а з ізольованим перебігом ГХ – 21. На підставі того, що серед пацієнтів обох груп, що отримували амлодипін, рідше зустрічалась інсомнія, терапія індапамідом була замінена на амлодипін у пацієнтів, що мали інсомнію. Після корекції терапії в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД2Т 40% пацієнтів (n=14) отримували комбінацію раміприлу та амлодипіну, та 60 % пацієнтів (n=22) – комбінацію валсартану та амлодипіну. А в групі ізольованої ГХ 53% пацієнтів (n=11) отримували комбінацію раміприлу та амлодипіну та 47% пацієнтів (n=9) отримували комбінацію валсартану та амлодипіну.

При аналізі гемодинамічних показників на всіх трьох етапах дослідження встановлено, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД2Т САТ ( $p_{1-2}=0,136$ ,  $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ) та ДАТ ( $p_{1-2}=0,342$ ,  $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,027$ ) достовірно знизились на 3 етапі дослідження відносно 1 та 2. Та сама тенденція спостерігалася і у пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ (САТ:  $p_{1-2}=0,336$ ,  $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,014$ ; ДАТ:  $p_{1-2}=0,272$ ,  $p_{1-3}=0,003$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ). ЧСС достовірно не відрізнялась в обох групах до та після заміни антигіпертензивної терапії.

В ході дослідження встановлене збільшення долі пацієнтів з цільовими цифрами АТ. Якщо на початку дослідження кількість пацієнтів в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД2Т з цільовими рівнями САТ склала 33%, на 2 етапі спостереження – 54%, то наприкінці дослідження цей показників вірогідно збільшився до 71,95% ( $p=0,0001$ ); та кількість пацієнтів цієї ж групи з цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 6% на початку дослідження до 13% на 2 етапі спостереження та до 47,59% наприкінці дослідження ( $p=0,001$ ). В групі ізольованого перебігу ГХ на початку дослідження кількість пацієнтів з цільовими рівнями САТ склала 42%, на 2 етапі спостереження – 47%, то наприкінці дослідження цей показників вірогідно збільшився до 52,63% ( $p=0,05$ ); та кількість пацієнтів цієї ж групи з

цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 11% на початку дослідження до 19% на 2 етапі спостереження та до 55,26% наприкінці дослідження ( $p=0,03$ ).

Через 12 місяців терапії в групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД2Т показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 «Health Status Survey», вірогідно підвищився з  $62,54 \pm 16,39$  до  $70,9 \pm 7,43$ , ( $p=0,05$ ), в групі ізольованої ГХ цей показник також вірогідно збільшився - з  $67,21 \pm 14,34$  до  $75,7 \pm 6,39$  ( $p=0,05$ ).

Заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження проявів інсомнії зі 100% до 70,9% ( $p=0,05$ ) в групі 2 та зі 100% до 75,7% ( $p=0,05$ ) в групі 1.

Вперше виявлений зв'язок між порушеннями сну та терапією амлодипіном та індапамідом.

Отримані нові дані, які дозволили оптимізувати терапію ГХ при її ізольованому перебігу та при комбінації з ЦД2Т. Встановлено, що заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження проявів інсомнії.

Ключові слова: інсомнія, денна сонливість, гіпертонічна хвороба, порушення сну, цукровий діабет 2 типу, амлодипін, індапамід.

## ANNOTATION

*Buriakovska O.* "Optimization of therapy of hypertension in combination with diabetes mellitus on the basis of sleep disorders correction" - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for a scientific degree of the candidate of medical sciences (doctor of philosophy) on a specialty 14.01.02 - internal diseases. - State Institution "National Institute of Therapy named after L. Mala NAMN of Ukraine" 2021.

Defence of a thesis will take place in the specialized scientific council of the State Institution "National Institute of Therapy named after L. Mala NAMN of Ukraine", Kharkiv, 2021.

The thesis is devoted to the topical problem of the modern internal medicine – increasing the effectiveness of treatment of hypertension (HD) in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) in patients with sleep disorders. The urgency of the problem is explained by the widespread prevalence of all three conditions and their aggravating course. According to the Non-communicable Diseases Risk Factor Collaboration group, up to 35-45% of the world's adult population suffers from hypertension. According to the same research group, more than 9% of the population suffers from type 2 diabetes, and in countries with low socio-economic status, this figure can reach up to 25%. Sleep disorders are one of the most common noncardiac complaints among patients in these groups. So, according to Taylor D.J. et al 40% of patients with confirmed diseases of the cardiovascular system have problems with the quality or duration of sleep (Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L., 2007). Sleep disorders are a heterogeneous group of conditions, which includes insomnia, circadian rhythm disorders, sleep apnea, sleep disorders of central genesis. If the role of the night apnea syndrome in formation of hypertension, obesity, type 2 diabetes has been proven in a large number of works, the studies on insomnia or circadian sleep disorders in the literature are insufficient. Although, the role of insomnia as a risk factor for hypertension has been demonstrated by a number of authors. Fernandez-Mendoza J et al. found that insomnia is an independent risk factor for hypertension

(Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M 2018). A higher risk of developing the hypertension in people with insomnia is shown in the work of Lin et al. Thus, according to the authors, insomnia patients have a 21% higher risk of developing hypertension compared with those who have good quality sleep (Lin P., Chang K.T., Lin Y.A., 2017). At the same time, Wang et al. found that insomnia is much more common in patients with hypertension (36.5%) compared with the general population (28.9%) (Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M., 2012). Similar data were presented in the work of Bathgate et al., the authors found that almost 36.9% of patients with hypertension had some manifestation of insomnia (Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD, 2017).

Of course, the formation of sleep disorders, hypertension and type 2 diabetes are based on several common mechanisms of pathogenesis. First of all, it is necessary to take into account the possible activation of the sympathoadrenal system, which underlies both the pathogenesis of hypertension and the constantly accompanying lack of good quality sleep (Meghna P. Mansukhani, Naima Covassin, Virend K. Somers, 2019). Markers of systemic inflammation have been proven to increase in both chronic sleep disorders and hypertension and type 2 diabetes (Irwin MR, 2018). Another unifying factor is the increase in aldosterone, which is characteristic of both sleep disorders and hypertension and diabetes (Ahmad M, 2017). A number of studies have demonstrated the role of endothelial dysfunction in the development of chronic sleep disorders. Eating disorders, such as eating high-calorie meals at bedtime, are both a risk factor for diabetes and sleep disorders. It should be noted that normally there are circadian rhythms of regulation of blood pressure, production and secretion of insulin, which can be observed in circadian sleep disorders. An important factor that contributes to the formation of sleep disorders in patients with hypertension and diabetes is the increase in anxiety and depression, which also often accompany both conditions.

The presented data demonstrate that insomnia can be a risk factor for hypertension and diabetes, and often accompany them, significantly affecting the

quality of life of patients, treatment effectiveness, prognosis in this group of patients.

At the same time, it is not established what factors cause the development of insomnia in patients with hypertension and diabetes, there is no data on the occurrence of various sleep disorders in this group of patients in the Ukrainian population, the role of stress hormones in formation of chronic sleep disorders. The most important factor from the point of view of a practitioner is the data on the effect of medicinal products for the treatment of hypertension and diabetes on sleep quality. The role of non-medicinal correction, namely teaching of patients the basics of sleep hygiene in the treatment and prevention of sleep disorders, has not been studied.

Thus, the aim of the work was to increase the effectiveness of treatment of hypertension in combination with type 2 diabetes by correcting sleep disorders.

To achieve the planned goal, we surveyed 143 people. The first group included 82 patients with a combined course of hypertension and type 2 diabetes, the second group - 38 patients with isolated hypertension without type 2 diabetes and the control group consisted of 23 healthy individuals of the appropriate age. Patients underwent outpatient treatment at the State Institution "National Institute of Therapy named after L. Mala NAMN of Ukraine". The mean age of patients in the general observation group was  $57.93 \pm 10.66$  years. The age of patients in the group of combined course of HD and type 2 diabetes was  $59.15 \pm 10.86$  years, in the group with isolated hypertension -  $57.05 \pm 9.57$  ( $p = 0.17$ ). In the control group, the mean age was  $53.96 \pm 9.06$  ( $p = 0.572$ ). At the time of enrollment, all patients in the blood pressure (BP) study received angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, ramipril, or type II angiotensin receptor antagonist, valsartan; indapamide diuretic, or calcium antagonist, amlodipine. As lipid-lowering therapy, all patients received atorvastatin. Glycemic correction was performed with metformin.

The study consisted of 3 stages: stage 1 - inclusion in the study, assessment of compliance with the criteria of inclusion and exclusion, analysis of sleep

disorders and quality of life, hemodynamic and biochemical parameters, as well as composition of therapy by products and doses. The second stage included only patients with insomnia and circadian sleep disorders. In the third phase of the study, only patients with insomnia participated, of which 39 patients had a combination of hypertension and type 2 diabetes and 21 patients had isolated hypertension. In stage 2, all patients diagnosed with sleep disorders were enrolled in Health Schools for 3 months, after which sleep disorders, quality of life, anthropometric, hemodynamic and biochemical parameters were assessed. After graduating from the Schools of Health, there were 56 patients with symptoms of insomnia in the general group, including 36 patients with combined hypertension and type 2 diabetes, and 20 with isolated hypertension. During the study, antihypertensive therapy was adjusted - indapamide in all patients with insomnia was replaced by amlodipine. Patients received this therapy for 12 months. At the end of the follow-up period, sleep disturbances, quality of life index, hemodynamic parameters were re-evaluated and the percentage of patients who reached the target blood pressure was calculated.

The incidence of all types of sleep disorders in the study groups was analyzed. Thus, it was found that insomnia was significantly more common in patients with an isolated course of hypertension and its combination with diabetes compared with the control group ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,005$ ). When comparing the isolated course of hypertension and its combined course with type 2 diabetes mellitus, it was found that insomnia was more common in patients with hypertension ( $p = 0.471$ ). It was found that obstructive sleep apnea was significantly more common in patients with combined hypertension and type 2 diabetes compared with the control group ( $p_{1-3}=0.018$ ) and the group of patients with isolated hypertension ( $p_{1-2}=0.130$ ). In the analysis of circadian disorders of sleep and wakefulness, it was found that patients in the control group had a significantly lower incidence of these disorders ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,017$ ). However, when comparing groups 1 and 2, it was found that in the group of combined hypertension and type 2 diabetes, circadian sleep disorders were significantly more

than in the group of isolated hypertension. The analysis of motor disorders associated with sleep did not reveal a significant difference between the groups. Insomnia predominated in the group of patients with hypertension, while in the group of combined hypertension and type 2 diabetes - circadian sleep and wakefulness disorders, as well as obstructive sleep apnea.

A scale of risk factors for sleep disorders was developed and patented by the author's paper work. These include indicators such as night/shift work, the habit of daytime sleep, eating at night, sleep disturbances after childbirth, coffee abuse, frequent changes in time zones. It was found that by incidence between the studied groups significantly only one risk factor differed for sleep disorders - sleep disorders after childbirth. Patients with a combined course of hypertension and type 2 diabetes were more likely to have postpartum sleep disorders compared with patients with hypertension ( $p = 0.001$ ).

In the analysis of anthropometric, biochemical and hemodynamic parameters, no relationship was found between insomnia and cholesterol and glycemia in patients with hypertension and in patients with hypertension and type 2 diabetes. Only an increase in heart rate (HR) was associated with symptoms of insomnia in the combined group of hypertension and type 2 diabetes compared with patients who did not have insomnia in the same group ( $p = 0.05$ ).

When assessing the quality of life using the questionnaire SF-36 "Health Status Survey" it was found that patients with insomnia symptoms had a lower score -  $60.11 \pm 15.66$  compared with patients without insomnia -  $66.13 \pm 12.17$ ,  $p = 0.05$ .

In the general group of examined patients, the average score on the scale of daytime sleepiness by Epworth was  $6.17 \pm 3.73$  points, which corresponds to the norm. When analyzing this indicator by groups, it was found that in the group 1 (combination of HD and type 2 diabetes) the daily drowsiness on the Epworth scale was  $6.53 \pm 3.57$ , and in group 2 (isolated HD) -  $5.38 \pm 4.02$  points ( $p = 0.047$ ), which is 21.37% less than in the group 1.

The analysis of anthropometric, hemodynamic and biochemical parameters revealed an association between daytime sleepiness on the Epworth scale and systolic blood pressure SAT ( $p = 0.05$ ), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) ( $p = 0.052$ ), body mass index  $p = 0.013$ ) and waist circumference ( $p = 0.041$ ).

The next stage of our work was to investigate the relationship between sleep disorders and hormonal status in patients with isolated HD and its combination with type 2 diabetes. It was found that in the general group on formation of such a component of insomnia as difficulty in maintaining a continuous sleep, significantly affected the cortisol content ( $p = 0.05$ ). It was found that the level of prolactin in men with a combined course of hypertension and type 2 diabetes with symptoms of insomnia was significantly higher compared to men without symptoms of insomnia ( $p = 0.041$ ). Patients with combined hypertension and type 2 diabetes mellitus who suffered from early awakenings had significantly higher serum cortisol levels ( $p = 0.05$ ).

Subsequent follow-up revealed that in the group of combined HD and type 2 diabetes with symptoms of insomnia, 78% of patients received indapamide and 22% of amlodipine ( $p=0.05$ ). The same relationship between indapamide and a higher incidence of insomnia was found in the group of isolated hypertension with insomnia: indapamide was received by 70.6% of patients with insomnia, and amlodipine – 29.4% ( $p = 0.05$ ). Thus, in analysis of influence of the basic therapy received by patients of the general group on the formation of the development of awakenings earlier than planned, a significant effect of amlodipine and indapamide was established. Namely, amlodipine was associated with a lower level of wake-ups ( $p = 0.013$ ), and indapamide was associated with a higher level of wake-ups ( $p = 0.05$ ). An indicator such as difficulty of maintaining continuous sleep and the possible effect of therapy on it was analyzed. It was found that amlodipine therapy had a positive effect on the ability to maintain continuous sleep in patients of the general group ( $p = 0.005$ ). However, indapamide therapy ( $p = 0.0559$ ) had a significantly negative effect on the formation of difficulty in maintaining a continuous sleep.



All patients with sleep disorders participated in "health schools" to raise patients' awareness of sleep phases; factors that contribute to sleep disorders; rules of going to sleep and waking up. The volume of group training included 3 classes with a frequency of 1 time per month. Classes duration - 3 months. The group of patients attending "health schools" included 109 patients. Of these, 60 patients suffered from insomnia and 49 from circadian sleep disorders. Among patients with insomnia and combined course of hypertension and type 2 diabetes there were 39 people, with isolated course of hypertension - 21 person. Among patients with circadian disorders of the "sleep-alertness" cycle, there were 41 person with a combined course of hypertension and type 2 diabetes and 8 people with an isolated course of hypertension. Prior to the study, groups 1 and 2 did not differ statistically significantly in anthropometric indicators.

Anthropometric parameters of patients of the first group probably did not change. At the same time, in the group of isolated hypertension, a decrease in adipose tissue content by 16.36% ( $p = 0.033$ ) was found.

In the training group, a probable decrease in blood pressure levels was found. There was also an increase in patients with target blood pressure at the end of training in "health schools". Levels of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) decreased by 10.18% ( $p = 0.001$ ) and 12.12% ( $p = 0.004$ ) in patients of group 1 and by 10.23% ( $p = 0.002$ ) and 11.51% ( $p = 0.001$ ) in patients of group 2.

In the group of hypertension and type 2 diabetes mellitus, the quality of life, assessed according to the questionnaire using the questionnaire SF-36 "Health Status Survey", probably did not change ( $57.83 \pm 15.51$  and  $62.54 \pm 16.39$ ,  $p = 0.062$ ), in the group of isolated HD probably increased from  $60.11 \pm 15.74$  to  $67.21 \pm 14.34$  ( $p = 0.04$ ).

During the study, there was no significant reduction in the number of patients with insomnia ( $p = 0.239$ ), while there was a significant reduction in the number of patients suffering from circadian disorders of the sleep-wake cycle after

training. In the group 1 there was a decrease in the incidence of circadian disorders by 20.74% ( $p < 0.05$ ), and in the group 2 - by 10.5% ( $p = 0.05$ ).

After graduating from the Schools of Health, 50% ( $n = 60$ ) of patients with symptoms of insomnia were in the general group, including 39 patients with combined hypertension and type 2 diabetes, and 39 patients with isolated hypertension. 21. Due to the fact that insomnia was less common among patients in both groups receiving amlodipine, indapamide therapy was replaced by amlodipine in patients with insomnia. After correction of therapy in the group of combined hypertension and type 2 diabetes mellitus, 40% of patients ( $n = 14$ ) received a combination of ramipril and amlodipine, and 60% of patients ( $n = 22$ ) received a combination of valsartan and amlodipine. And in the group of isolated hypertension 53% of patients ( $n = 11$ ) received a combination of ramipril and amlodipine and 47% of patients ( $n = 9$ ) received a combination of valsartan and amlodipine.

In the analysis of hemodynamic parameters at all three stages of the study it was found that in patients with combined hypertension and type 2 diabetes SBP ( $p_{1-2} = 0.136$ ,  $p_{1-3} = 0.001$ ,  $p_{2-3} = 0.001$ ) and DBP ( $p_{1-2} = 0.342$ ,  $p_{1-3} = 0.001$ ,  $p_{2-3} = 0.027$ ) significantly decreased in stage 3 of the study relative to 1 and 2. The same trend was observed in patients with isolated hypertension (SBP:  $p_{1-2} = 0.336$ ,  $p_{1-3} = 0.001$ ,  $p_{2-3} = 0.014$ ; DBP:  $p_{1-2} = 0.272$ ,  $p_{1-3} = 0.003$ ,  $p_{2-3} = 0.001$ ). Heart rate did not differ significantly in both groups before and after replacement of antihypertensive therapy.

The study found an increase in the proportion of patients with the target blood pressure. If at the beginning of the study the number of patients in the group of combined hypertension and type 2 diabetes mellitus with target SBP levels was 33%, at the 2nd stage of observation - 54%, at the end of the study this indicator probably increased to 71.95% ( $p = 0.0001$ ); and the number of patients in the same group with target DBP levels also increased significantly from 6% at the beginning of the study to 13% at follow-up and to 47.59% at the end of the study ( $p = 0.001$ ). In the group of isolated hypertension at the beginning of the study the number of

patients with target levels of SBP was 42%, at stage 2 of observation - 47%, then at the end of the study this indicator probably increased to 52.63% ( $p = 0.05$ ); and the number of patients in the same group with target DBP levels also significantly increased from 11% at the beginning of the study to 19% at stage 2 and to 55.26% at the end of the study ( $p = 0.03$ ).

After 12 months of therapy in the group of combined hypertension and type 2 diabetes, the quality of life, assessed according to the questionnaire using the questionnaire SF-36 "Health Status Survey", probably increased from  $62.54 \pm 16.39$  to  $70.9 \pm 7.43$ ,  $p = 0.05$ ), in the group of isolated hypertension this indicator also significantly increased - from  $67.21 \pm 14.34$  to  $75.7 \pm 6.39$  ( $p = 0.05$ ).

Replacement of indapamide with amlodipine reduced insomnia from 100% to 70.9% ( $p = 0.05$ ) in group 2 and from 100% to 75.7% ( $p = 0.05$ ) in group 1.

For the first time the connection between sleep disturbances and therapy by amlodipine and indapamide is revealed.

New data were obtained, which allowed to optimize the therapy of hypertension in its isolated course and in combination with type 2 diabetes. Replacement of indapamide with amlodipine was found to reduce the manifestations of insomnia.

Key words: insomnia, daytime sleepiness, hypertension, sleep disorders, type 2 diabetes mellitus, amlodipine, indapamide.

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Buriakovska O, Isayeva A, Ryznik L, Vovchenko M. The role of group educational programs in modification of the cardiovascular risk main factors. «EUREKA: Health Sciences». 2018;(4):42-47. *(Здобувач сформувала групи хворих, здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*
2. Буряковська ОО. Порухення сну, що супроводжується денною сонливістю у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу. Медицина сьогодні і завтра. 2018;(3):15-20. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*
3. Buriakovska OO, Isayeva GS. Sleep disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus. The European Science Review. 2019;2(1–2):113-118. *(Здобувач сформувала групи хворих, здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*
4. Буряковская АА, Исаева АС. Связь между уровнем пролактина, нарушениями сна и эффективностью коррекции гликемии у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. Український терапевтичний журнал. 2019;(3):28-33. *(Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*
5. Буряковська ОО. Вплив кортизолу на порушення сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2019;(4):63-68. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*

6. Буряковська ОО, Ісаєва Г.С. Зв'язок між тяжкістю порушень сну, показниками ліпідного обміну і антропометричними характеристиками у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом. Український кардіологічний журнал. 2020;27(2):23–31. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних).*
7. Buriakovska O, Isayeva G, Rieznik L, Vovchenko M, Emelyanova N, Shalimova A. The impact of group and individual training on hemodynamics, lipid metabolism, physical activity and quality of life in patients with high and very high cardiovascular risk. Wiadomości Lekarskie. 2019;LXXII(12):2315-2323. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних).*
8. Буряковська ОО. Зв'язок між антигіпертензивною терапією та порушеннями сну у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(4):124-130. doi: 10.26693/jmbs05.04.124 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Буряковська ОО, Ісаєва ГС, Рєзнік ЛА, Вовченко ММ. Поведінкові фактори серцево-судинного ризику та досягнення цільових рівнів артеріального тиску і холестерину. В: XVIII Національний конгрес кардіологів України; 2017 верес. 20-22; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2017;24(Дод. 1). с. 51.
10. Буряковская АА, Исаева АС, Вовченко МН, Исакова ЕА. Нарушение сна как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний у врачей. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю

- «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність»; 2017 лист. 3; Харків, Україна. Харків;2017. с . 22.
11. Буряковская АА, Вовченко МН, Исаева АС, Резник ЛА. Нарушение сна у больных с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та профілактики; 2018 квіт. 20; Харків, Україна. Харків;2018. с. 29.
  12. Buriakovska A, Isayeva G, Reznik L, Vovchenko M, Patient education and efficacy of blood pressure and cholesterol control in high and very high risk population. In: 86th EAS Congress; 2018. Lisbon, Portugal. Atherosclerosis. 2018;76(7):41.
  13. Буряковская АА, Вовченко МН. Особенности нарушений сна у больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. В: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів; 2018 травень 24; Харків, Україна. Харків;2018. с. 13.
  14. Буряковская АА, Исаева АС. Нарушение сна и течение гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом второго типа. В: XIX конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2018;25(Дод. 1). с.10.
  15. Буряковская АА, Исаева АС. Методы оценки качества сна в современной клинической практике. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні системи та технології в медицині»; 2018 лист. 28-30; Харків, Україна. Харків, 2018. с.148-149.
  16. Buriakovska OO, Isayeva GS. Sleep quality and plasma lipid in patients with hypertension and diabetes mellitus. In: 87th EAS Congress; 2019 May 26-29; Maastrich, Netherlands. Atherosclerosis. 2019;287:e186.
  17. Буряковська АА, Исаева АС. Особенности состава тела у пациентов с дневной сонливостью на фоне течения гипертонической болезни и

сахарного діабета 2 типу. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків, Україна. Харків;2019. с.90.

18. Буряковская АА, Исаева АС. Стресс как фактор риска инсомнии у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки; 2019 трав. 23; Харків, Україна. Харків;2019. с. 6.

19.Буряковська ОО, Ісаєва ГС. Вплив порушень сну в пацієнтів з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу на перебіг захворювання. В: XX конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2019;26(Дод. 1). с. 13.

20.Buriakovska OO, Isayeva GS, Vovchenko MM, Shalimova AS, Yemelianova NY. The Effects of Patients Trainings of the Fundamentals of Medical Knowledge on the Effectiveness of Controlling of Cardiovascular risk Factors. In: Abstracts ESC Congress; 2020 Aug. 29-Sept. 1. Eur Heart J. 2020; 41(Suppl 1):ehaa946.3102.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

21. Буряковська ОО, Ісаєва ГС, винахідники; Особливості порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 84520 від 18.01.2019р.

22.Буряковська О О, Ісаєва ГС, Рєзнік ЛА, Вовченко ММ, винахідники;  
Ефективність двох стратегій вторинної кардіоваскулярної профілактики:  
групове та індивідуальне навчання. Свідоцтво про реєстрацію  
авторського права на твір № 84585 від 18.01.2019р.



## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ .....	2
ЗМІСТ .....	25
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	27
ВСТУП .....	28
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	35
I Дані епідеміологічних досліджень щодо розвитку гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу .....	35
II Роль здорового сну. Визначення та класифікація порушень сну .....	37
2.1. Фактори ризику порушень сну .....	41
2.2. Вплив порушень сну на організм людини .....	41
III Порушення сну та роль гормонів .....	43
3.1 Значення кортизолу у формуванні порушень сну .....	43
3.2. Значення пролактину у формуванні порушень сну .....	45
IV Роль порушень сну у формуванні гіпертонічної хвороби .....	48
4.1 Роль тривалості сну у формуванні гіпертонічної хвороби .....	49
4.2. Роль депривації сну у формуванні гіпертонічної хвороби .....	50
4.3 Роль інсомнії у формуванні гіпертонічної хвороби .....	51
4.4 Роль рухових розладів, асоційованих зі сном у формуванні гіпертонічної хвороби .....	52
4.5. Роль антигіпертензивної терапії у формуванні порушень сну .....	53
V Роль порушень сну у формуванні цукрового діабету 2 типу .....	54
VI Зв'язок між порушення сну та обміном ліпідів .....	57
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Клінічна характеристика хворих, які були залучені у дослідження .....	60
2.2. Дизайн дослідження .....	60
2.3. Методи дослідження .....	74
2.3. Методи статистичної обробки результатів .....	81
РОЗДІЛ 3. ПОРУШЕННЯ СНУ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ .....	82

РОЗДІЛ 4. ПОРУШЕННЯ СЛУХУ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА РІВЕНЬ ПРОЛАКТИНУ ТА КОРТИЗОЛУ .....	110
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ НАВЧАЛЬНИХ ПРОГРАМ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ	126
РОЗДІЛ 6. ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІНСОМНІЄЮ .....	133
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	145
ВИСНОВКИ.....	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	159
ДОДАТКИ.....	181
Додаток А.....	181
Додаток Б .....	189

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АТ	-	артеріальний тиск
БРА II	-	антагоністи рецепторів ангіотензину II
ГХ	-	гіпертонічна хвороба
ДАТ		діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	-	електрокардіографія
ЗХ	-	загальний холестерин
іАПФ	-	інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІЯЖ	-	індекс якості життя
ЛПДНЩ	-	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПВЩ	-	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	-	ліпопротеїди низької щільності
РААС	-	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	-	сistolічний артеріальний тиск
СН	-	серцева недостатність
ССЗ	-	серцево-судинні захворювання
ТГ	-	тригліцериди
ЦД	-	цукровий діабет
ЦД2Т	-	цукровий діабет другого типу
ЧСС	-	частота серцевих скорочень
ШКФ	-	швидкість клубочкової фільтрації
HbA <sub>1c</sub>	-	глікований гемоглобін
ВООЗ	-	всесвітня організація охорони здоров'я
ДІ	-	довірчий інтервал
ВШ	-	відношення шансів

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Ведення пацієнта з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу є важливою проблемою охорони здоров'я більшості країн світу, яка погіршується з кожним роком все дужче. Незважаючи на великий пул досліджень, досі немає вирішення, а кількість хворих зростає в усіх індустріальних країнах світу.

Епідеміологічні та клінічні дані останніх десятиліть показали, що поширеність ГХ при ЦД дуже висока, а прогноз хворих із ГХ, які страждають на ЦД, є гіршим, ніж у тих, у кого немає діабету [1].

Як ГХ, так і ЦД 2 типу, мають спільні ланки патогенезу, серед яких активація симпато-адреналової системи, інсулінорезистентність, системне запалення, порушення функції нирок та наднирників, зміни харчової поведінки, обмеження фізичної активності [11]. В той же час одним з модифікуючих факторів ризику та патогенетичною складовою обох захворювань є порушення сну [12].

Порушення сну є складною та гетерогенною групою станів, як з точки зору діагностики, так і терапії. Скарги пацієнтів не є специфічними, тож найчастіше порушення сну залишаються недіагностованими. Порушення сну має дуже великий обсяг негативних впливів, як на фізичне здоров'я, так і на психо-емоціональну сферу. Безумовна, найзагрозливішим впливом порушень сну є ризик розвитку передчасною смерті [13]. Дослідження виявили, що ризик розвитку серцево-судинних подій був на 29% більшим у пацієнтів, які мали інсомнію або скорочення сну у порівнянні з пацієнтами з якісним сном [14].

Встановлено, що поширеність гіпертонічної хвороби зростає в 3,5 рази на фоні зниження тривалості сну від 5 до 6 годин. Більш того, поширеність гіпертонічної хвороби зросла в 5,1 раз, коли тривалість сну була нижче 5 годин на ніч. Відповідно, хронічне безсоння з короткою тривалістю сну

(менше 6 годин) асоційована з підвищеним ризиком виникнення гіпертонічної хвороби [3].

Було доведено, що безсоння та цукровий діабет 2 типу мають взаємообтяжуючий перебіг, що ще значніше погіршує прогноз [15]. Гірша якість сну пов'язана з більшою поширеністю [16] та захворюваністю на ГХ та ЦД [17] ЦД2Т в загальній популяції. Встановлено, що покращення якості сну не тільки знижують АТ, поліпшують глікемічний статус, а ще й знижують активність симпатико-адреналової системи, що в свою чергу може позитивно впливати на прогноз [18].

Втрата сну може мати несприятливий вплив на контроль настрою та поведінки. Дратівливість та погані настрої - це найбільш часто описані симптоми в осіб, які страждають від обмеження сну або погіршення його якості [19]. Відомо, що при інсомнії виявляються ознаки емоційної лабільності, зниження когнітивної функції, соціальної дезадаптації, що сприяє ще більшому погіршенню якості життя та зниженню комплайнсу до терапії та погіршенню поведінкових факторів ризику [20].

Для медикаментозної корекції ГХ та ЦД2Т запропоновано великий арсенал медичних препаратів. Хоча їх ефективність і підтверджена даними доказової медицини, інформації щодо впливу на якість сну недостатньо. Так, доведено негативний вплив на якість сну таких антигіпертензивних препаратів, як альфа- та бета-адреноблокатори та петлеві діуретики. Тобто, необхідно індивідуалізовано підходити до підбору антигіпертензивної терапії у пацієнтів з порушеннями сну.

Дисертаційна робота Буряковської О.О. виконана відповідно до плану двох науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»: «Розробити комплексні програми профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з неінфекційними захворюваннями», № держреєстрації 0116U003039 та «Удосконалити ранню діагностику метаболічних порушень і розробити персоналізовані програми первинної профілактики в неорганізованій популяції», № держреєстрації

0119U001070. Здобувач є співвиконавцем теми. Здобувач проводила відбір хворих, які відповідали критеріям включення в дослідження, виконувала інформаційно-патентний пошук, інтерпретувала результати проведених досліджень (лабораторних, електрокардіографії, опитувальників), проводила динамічне спостереження за хворими з оцінкою кінцевих точок, статистичну обробку результатів дослідження, здійснювала написання наукових праць.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом корекції порушень сну.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **завдання дослідження:**

1. Виявити частоту та особливості порушень сну, а також оцінити зв'язок між порушеннями сну та рівнем артеріального тиску, а також показниками ліпідного обміну у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
2. Дослідити зв'язок між порушенням сну та гормональним статусом у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
3. Вивчити зв'язок між порушенням сну та антигіпертензивною терапією у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
4. Оцінити ефективність немедикаментозної корекції порушень сну та підвищення рівня обізнаності у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.
5. Оптимізувати антигіпертензивну терапію в залежності від наявності порушень сну у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

*Предмет дослідження:* ліпідний та вуглеводний спектр крові, рівень кортизолу та пролактину.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, аналітико-статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Отримано дані щодо частоти та характеру порушень сну у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Вперше досліджено значення денної сонливості за шкалою Епворту, як інтегрального показника якості сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу.

Дослідивши показники якості та тривалості сну, а також наявність денної сонливості, продемонстровано їх вплив на показники ліпідного та вуглеводного обміну, а також гемодинамічні показники.

Вивчено значення гормонального статусу в формуванні порушень сну. Продемонстровано патогенетичну значущість маркерів: кортизолу та пролактину.

Визначений потенційний вплив антигіпертензивної терапії. А саме те, що терапія амлодипіном позитивно впливала на здібність підтримувати безперервний сон у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу, тоді як терапія індапамідом мала достовірно негативний вплив на якість сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу.

Вперше досліджено вплив антигіпертензивної терапії на якість сну у хворих з ізольованою гіпертонічною хворобою та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Встановлено роль навчання в «Школах здоров'я» на циркадні порушення сну та неспання.

Вперше встановлено, що ІМТ, окружність талії, рівень холестерину ЛПВЩ, серцево-судинний вік за Фрамінгемською шкалою пов'язані саме з денною сонливістю, а не з наявністю інсомнії.

Продемонструвано, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу при наявності симптомів інсомнії більше ефективно буде медикаментозне втручання в антигіпертензивну терапію, а саме заміну прийому індапаміду на амлодипін.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Запропоновано новий індивідуалізований підхід до ведення пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу з порушеннями сну. Пацієнтам з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу з метою виявлення порушень сну рекомендовано проводити анкетування за критеріями Міжнародної класифікації порушень сну, випуск 3, яка була розроблена Міжнародною Академією порушень сну, 2014 та шкалою денної сонливості Епворту, а також оцінку ризику розвитку порушень сну. В разі виявлення інсомнії рекомендовано використовувати комбінацію амлодипіну з інгібітором АПФ або сартаном. А при діагностуванні циркадних порушень сну та бадьорості – рекомендовано навчання в «Школах здоров'я» для пацієнтів з метою навчання гігієни сну. Для виявлення факторів ризику порушень сну рекомендовано використовувати шкалу факторів ризику порушень сну, що була зареєстрована авторським свідоцтвом на твір.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у практичну роботу відділення гастроентерології та терапії, а також поліклініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), КНП «Тернопільська університетська лікарня (м. Тернопіль), КНП ЛОР «львівський обласний центр радіаційного захисту населення (м. Львів), КЗ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (м. Чернівці), що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто визначено актуальність та напрямок дослідження, проаналізовано дані сучасної літератури, розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання роботи. Здобувач особисто проводила процедуру підписання інформованої згоди, проводила обстеження тематичних хворих, формувала



групи пацієнтів, інструктувала щодо заповнення опитувальників. Здобувач самостійно ставила «Сомночек» досліджуваним пацієнтам. Самостійно проведено статистичний аналіз та обробку даних, проаналізовано та узагальнено отримані результати, сформульовано основні положення та висновки, підготовлено до друку результати дослідження. Здобувач забезпечила впровадження в клінічну практику результатів проведених досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (3 листопада 2017 року, м. Харків); Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів», присвячена 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки (24 травня 2018 року, м. Харків); XIX Національний конгрес кардіологів України (26-28 вересня 2018 року, м. Київ); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від Дня Народження академіка Л.Т. Малої (11-12 квітня 2019 року, м. Харків); Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (23 травня 2019 року, м. Харків); European Atherosclerosis Society: 87th EAS Congress (26-29 May 2019, Maastricht, Netherlands); XX Національний конгрес кардіологів України (25-27 вересня 2019 року, м. Київ); Українська школа з атеросклерозу XIII щорічне засідання Українського Товариства з атеросклерозу «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС» (20 листопада 2019 року, м. Київ); European Society of Cardiology Congress (28 August 2020, Gaage, Netherlands); 34-а річна наукова сесія присвячена підсумкам заключних та перехідних

етапів науково-дослідних робіт в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (06 лютого 2020 року, м. Харків); Науково-практична онлайн-конференція молодих вчених з міжнародною участю «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвячена Дню Науки (22 травня 2020 року, м. Харків).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, серед яких 8 статей і 12 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій, як всеукраїнського рівню, так й європейського. Серед публікацій 5 статей представлено у журналах, внесених до переліку фахових видань України, 3 статті — у закордонних виданнях, в тому числі в журналі, що індексується наукометричною базою Scopus та Web of science. Серед всіх публікацій, 3 написані дисертанткою особисто в моноавторстві. Отримано 2 Свідоцтва на авторські права на твір.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 192 джерела, з яких 170 - латиницею, 22 - кирилицею. Робота проілюстрована 41 рисунком та містить 47 таблиць.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

#### **I Дані епідеміологічних досліджень щодо розвитку гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу**

В сучасній структурі захворюваності на хронічні неінфекційні захворювання одним з найчастіших поєднань є комбінація гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу. Огляд сучасних даних демонструє, що кількість дорослих, що страждають на гіпертонічну хворобу в усьому світі підвищилась з 594 мільйонів в 1975 р. до 1,13 мільярдів у 2018 р., Причому збільшення випадків цих захворювань спостерігається в основному у країнах з низьким та середнім рівнем доходу [1].

Ситуація в Україні також не є досить оптимістичною. За даними Міністерства охорони здоров'я України зареєстровано майже 12 млн осіб, хворих на гіпертонічну хворобу, що становить до 30% дорослого населення [21]. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на 2018 рік в Україні 32% дорослого населення страждає на гіпертонічну хворобу, 35% - чоловіків, 30% - жінок [1].

Цукровий діабет без сумнівів є одною із найактуальніших та найпоширеніших хвороб у світі. За останні кілька десятиліть він разом із ожирінням, що також невпинно зростає, зараз займає сьому позицію серед причин смертності у США, і у всьому світі [22].

Згідно з даними ВООЗ велика частина випадків цукрового діабету залишається не діагностованими. В усьому світі кількість хворих на цукровий діабет майже вчетверо збільшилася за досить не тривалий відрізок часу з 108 мільйонів у 1980 р. до 422 мільйонів у 2018 р. За даними звіту ВООЗ, що представлений в 2018 році, близько 9% світового населення мали підвищений рівень глюкози. При цьому цей показник значно вище серед людей з високим та середнім рівнем доходу. [1].

Не менш насторожуючі дані представлені і в IDF DIABETES ATLAS Eighth edition 2017, кількість пацієнтів на цукровий діабет 2 типу у світі склала 58 млн, а до 2045 року ця кількість очікувано підвищиться до 67 млн, тобто на 16% [23]. Рівень смертності складає - 82,4 на 100 000 населення [22], при цьому 252 806 пацієнтів померли від цукрового діабету 2 типу лише в США, що може бути дуже загрозливим знаком, бо навіть таку високорозвинуту країну не обійшла ця проблема [24].

Епідемія цукрового діабету також розгорнулася і в Україні. Це підтверджується даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 2018 рік зафіксовано 1 380 047 хворих на цукровий діабет, вперше виявлений діабет у 123 422 хворих, відповідно поширеність його 3041,6 на 100 тис. населення та первинна захворюваність – 272,0 на 100 тис. населення України. Показник 2018 року значно перевищує аналогічний у 2003 році, що демонструє зростання поширеності захворювання, так у 2003 році поширеність складала 1961,0 випадків на 100 тис. населення, первинна захворюваність – 170,8 випадків на 100 тис. населення. Приріст показника поширеності цукрового діабету за 2013–2018 рр. склав по Україні 55,1 %, показник первинної захворюваності (виявлення) цукрового діабету за 2013–2018 роки в Україні зріс на 59,2 % [21]. Ще більш високу захворюваність на цукровий діабет демонструють експерти International Diabetes Federation, за їх даними у 2017 році в Україні було 2 836 300 випадків діабету. Поширеність цукрового діабету серед дорослого населення на 2017 рік склала 8,4% [23].

Як гіпертонічна хвороба, так і цукровий діабет 2 типу, мають спільні ланки патогенезу, серед яких активація симпато-адреналової системи, інсулінорезистентність, системне запалення, порушення функції нирок та наднирників та інші. В той же час одним з факторів ризику та патогенетичною складовою обох захворювань можуть бути порушення сну.

## II Роль здорового сну. Визначення та класифікація порушень сну

Здоровий сон необхідний для повноцінного функціонування головного мозку, пам'яті, регуляції метаболічних процесів, відновлення м'язів, крім того, в цей період відбувається більшість репараційних процесів. Але повністю всі функції сну не встановлені.

Нормальна структура сну складається з чотирьох-п'яти циклів приблизною тривалістю до 90 хвилин, з циклічним чергуванням між глибоким (повільні рухи очей – NREM – non rapid eye movement) і коротким (швидкі рухи очей REM - rapid eye movement) сном. При цьому на початку ночі переважає сон NREM, тоді як тривалість REM сну збільшується протягом останнього циклу сну [25,26].

Порушення сну є однією з найчастіших «некардіальних» скарг серед пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи. За даними Taylor D.J. et al. майже 40% пацієнтів з встановленими захворюваннями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну [2]. Тоді, як в загальній популяції цей діагноз встановлюють тільки у 10 - 13% населення [27,28,29]. Крім того, учені розглядають порушення сну як окремий фактор фактор ризику гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Для того, щоб охарактеризувати можливі зв'язки між порушеннями сну та гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом, слід представити визначення та існуючі класифікації порушень сну.

В літературі представлено декілька класифікацій, зокрема МКХ-10 та інші, але однією з найбільш використовуваних є Міжнародна класифікація розладів сну третього перегляду (ICSD-3) [30].

Згідно з Міжнародною класифікацією розладів сну третього перегляду (ICSD-3) усі порушення розділяються на:

1. Інсомнію (безсоння).
2. Порушення дихання, що пов'язані зі сном.
3. Порушення сну центрального генезу.
4. Циркадні порушення сну та бадьорості.

5. Парасомнії.

6. Рухові розлади, асоційовані зі сном.

В свою чергу для інсомнії можна визначити наступні варіанти. Згідно ICSD-3 усі інсомнії діляться на 4 категорії:

1. Хронічна інсомнія.
2. Гостра (короткострокова) інсомнія.
3. Інші види інсомнії.
4. Ізольовані симптоми і варіанти норми.

Інсомнія визначається як «повторювані труднощі з засинанням, тривалістю, консолидованістю або якістю сну, які виникають незважаючи на адекватні умови та обставини для засинання і сну, результатом яких стає хоча б один вид порушень бадьорості» [30].

При цьому гострою вважається бессоння, що триває не більше 3 місяців. Крім того, інсомнії можуть бути як первинними, що виникають в якості самостійної нозології, так і вторинними, що розвиваються на тлі інших захворювань [31,32].

Особливу групу порушень сну складають інсомнії, що виникають на тлі прийому лікарських препаратів. Вони не завжди пов'язані з їх прямою активуючою дією на ЦНС, але викликані ними ефекти можуть так чи інакше порушувати сон [33]. До них належать:

1. Психостимулятори (кофеїн);
2. Ноотропні засоби;
3. Стимулюючі антидепресанти (моклобемід, іміпрамін, препарати зверобою);
4. Активуючі антипсихотики (сульпілід, флупентиксол);
5. Гормональні препарати (глюкокортикостероїди), антиаритмічні препарати (фенітоїн), вітаміни;
6. Антигіпертензивні препарати (альфа- та бета-адреноблокатори);
7. Респіраторні препарати (теофілін, сальбутамол);
8. Деконгестанти (псевдоефідрин, фенілефрін);

## 9. Діуретики.

Слід зазначити, що діуретики та бета-адреноблокатори широко використовуються для лікування гіпертонічної хвороби та інших серцево-судинних захворювань.

Однією з проблем у вивченні порушень сну є то, що до недавнього часу не була визначена норма тривалості сну. Американська академія медицини сну (AASM) та Товариство досліджень сну (SRS) рекомендують дорослим віком від 18 до 60 років спати 7 і більше годин за ніч. Крім того, звіт консенсусу Національного фонду сну National Sleep Foundation (NSF) наполягає, що норма сну залежить від віку, так дорослим від 18 до 64 років рекомендується спати 7-9 годин, тоді як 7-8 годин пропонується для тих, хто старше 65 років [34].

Безсоння може мати важливі наслідки як для пацієнтів, так і може вплинути на здоров'я, роботу та якість життя. Серед негативних соціальних наслідків є збільшення використання страхівки [35,36] та підвищений ризик дорожньо-транспортних пригод [37]. В загальній популяції Ford D.E. et al. та Quera-salva M.A. et al. виявили поширеність безсоння від 10% до 48% [38,39]. Згідно з даними інших авторів, поширеність інсомнії серед дорослого населення в світі досягає 33-50% [40]. За оцінкою захворюваності на безсоння, нещасних випадків і травм, США витрачає приблизно 5000 доларів на кожного постраждалого в рік [41].

Інсомнія пов'язана із збільшенням поширеності соматичних розладів, особливо серцево-судинних [42]. Дослідження, в яких була використована полісомнографія, продемонстрували, що у нормотензивних пацієнтів із хронічним безсонням був високий систолічний артеріальний тиск у нічний час [43].

Використовуючи багатофакторний статистичний аналіз, в поперечному дослідженні, що об'єднало 49 405 дорослих австралійців віком від 45 до 65 років виявлено, що зниження тривалості сну було пов'язано із збільшенням робочого часу, нижчим рівнем освіти, збільшенням самотніх ніж одружених

людей, зростанням шкідливих звичок (паління, споживання алкоголю), розвитком ожиріння, депресії або тривожності, як показано на рисунку 1 [44].

Krueger, P.M. та Friedman, E.M виявили що такі фактори, як низький рівень освіти та серцево-судинні захворювання, були пов'язані як із скороченням тривалості сну, так і з його подовженням (більше дев'яти годин). Скорочення тривалості сну асоціювалося із більш старшим віком, наявністю шкідливих звичок (паління або споживання алкоголю), надмірною вагою або ожирінням. Також до групи ризику належали пацієнти, які мали малих дітей [45].



Рис. 1. Недостатній сон і його вплив на патофізіологію людського організму (адаптовано із The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications Healthcare (2019) [46]).

Таким чином, соціальні наслідки безсоння є достатньо суттєвими, але і наслідки для кожного окремого індивідуума, що страждає на порушення сну можуть бути ще більш драматичними.



## *2.1 Фактори ризику порушень сну*

Дослідження, проведене в Фінляндії, Kronholm et al. виявило, що стать, сімейний стан, рід занять та фізичні навантаження були основними факторами короткочасного сну. Згідно з даними дослідження, чоловіки частіше мають скорочення тривалості сну, ніж жінки [47].

За даними японських авторів, які досліджували фактори ризику зменшення тривалості сну, що пов'язані з робочим місцем, виявили, що такі чинники, як стрес на роботі, кількісне навантаження та міжособисті конфлікти, призводять до скорочення тривалості сну [48].

Такі психосоціальні чинники, як напруга, тривожність та депресивні симптоми, також були пов'язані зі зменшенням тривалості сну. Крім того, дискримінація, баланс між роботою та життям, високі вимоги до роботи та соціальна незахищеність були пов'язані зі збільшенням поширеності проблем зі сном [49,50]. Крім того, прийом ліків, хронічний біль, часті зміни часових поясів, звичка до нічного прийому їжі, нічна та позмінна праця, грудне годування, також можуть бути факторами ризику порушень сну.

## *2.2 Вплив порушень сну на організм людини*

Є переконливі дані, які свідчать, що як недостатня тривалість сну, так і надлишок сну можуть мати негативні наслідки. Епідеміологічні дані свідчать, що тривалість сну і поганий сон пов'язані з ризиком розвитку передчасною смерті, з іншими негативними наслідками [13]. Дослідження The Sleep Heart Study, що об'єднало 4994 учасника середнім віком  $64,0 \pm 11,1$  років, було проведено для визначення зв'язку між порушеннями сну, у тому числі безсонням або неякісним сном, переважанням швидкого сну над глибоким, та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та смертністю у загальній популяції. Дослідження виявило, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань був на 29% вищим у пацієнтів, які мали інсомнію або скорочення сну у порівнянні з групою контролю. Таким чином, дослідники

зробили висновок, що об'єктивно вимірюваний короткочасний сон був пов'язаний з більшим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [14].

Втрата сну може мати несприятливий вплив на контроль настрою та поведінки. Дратівливість та поганий настрій - це найбільш часто описані симптоми в осіб, які страждають від обмеження сну [19]. Відомо, що, при інсомнії виявляються ознаки підвищеного збудження в когнітивно-емоційній та поведінковій сферах, а також в вегетативній або центральній нервовій системах [20] це проявляється збільшенням частоти серцевих скорочень і зниженням варіабельності серцевого ритму протягом доби, збільшенням температури тіла, підвищенням рівня секреції адренкортикотропного гормону і кортизолу (основних медіаторів реакції на стрес), особливо у вечірній час. Збільшення високочастотної електроенцефалографічної активності у час повільного сну свідчить про підвищену активність симпатичної нервової системи і гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі під час сну і неспанья. Передбачається, що фізіологічна дерегуляція цих систем і є основною причиною розвитку інсомнії. Тиж самі механізми патогенезу притаманні і розвитку гіпертонічної хвороби [52].

За допомогою методів нейровізуалізації (позитронно-емісійна томографія) було виявлено, що у хворих на інсомнію, в порівнянні зі здоровими добровольцями, у 2-й стадії сну підвищена активність в наступних областях головного мозку (рис. 2): висхідної ретикулярної формації, гіпоталамусі, таламусі, мозжечковій мигдалині, гіпокампі, острівковій і передньої частини поясної звивини і префронтальній корі головного мозку. Цей факт дозволяє припустити, що гіперактивність і порушення діяльності цих структур, відповідальних за регуляцію емоційних і когнітивних функцій, є одними з патофізіологічних факторів в розвитку інсомнії.

Насамперед, це призводить до зниження вольових якостей і, як прямий наслідок, неможливість контролювати такі поведінкові фактори ризику гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, як нераціональне

харчування (переїдання, нічні прийоми їжі, зловживання вуглеводами та жирною їжею), паління, споживання алкоголю.

Також вчені виділяють окремі гени, мутації яких призводять до недостатнього сну - Clock, Bmal1, Per1, Per2, Per3, Cry2 і Rev-Erba [51]. Втрата сну порушує рівень експресії Bmal1, що проявляється сильним зниженням амплітуди ( $\approx 70\%$ ) та втратою ритмічності. Циркадний годинник також демонструє зниження амплітуди під час недосипання ( $\approx 40\%$ ) [11]. Рівень вираження Rev-Erba також знижується після періоду скорочення тривалості сну [53].

Таким чином, порушення сну мають комплексний вплив, можуть призводити до психологічно-соціальних наслідків, так і до суттєвих змін фізіології організму, а саме активації симпато-адреналової системи, підсилення секреції гормонів кори наднирників, порушення харчової поведінки та вуглеводного обміну.

### **III Порушення сну та роль гормонів**

#### *3.1 Значення кортизолу у формуванні порушень сну.*

Як було сказано вище, порушення сну призводить до активації симпато-адреналової системи. Можна відмітити декілька патологічних ланок, що пов'язують порушення сну з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу.

Одним з найпотужніших контрінсулярних гормонів є кортизол. Він представляє собою стероїд, який виробляється всією гіпоталамо-гіпофіза-наднирників. У сироватці крові кортизол на 85-95% зв'язується з такими носіями, як кортикостероїд-зв'язуючий глобулін та альбумін, а решта 5-15% - вільний, незв'язаний кортизол, який легко виміряти у слині та у сироватці крові [54,55]. Підвищений рівень кортизолу в крові протидіє інсуліну, пригнічує імунну систему та сприяють обміну вуглеводів, жирів та білків. Тривалий вплив підвищеного рівня кортизолу було пов'язано з багатьма

несприятливими фізіологічними ефектами, серед яких: збільшення ваги, розвиток абдомінального ожиріння, зниження мінеральної щільності кісток, порушення короткострокової пам'яті, підвищений ризик серцево-судинних захворювань, зростання артеріального тиску та глюкози. Багато досліджень виявили негативний зв'язок кортизолу з низькою якістю сну або короткочасним сном [56]. Крім того, у деяких дослідженнях виявлено що помірно підвищений рівень ранкового кортизолу натще також пов'язаний з наявністю серцево-судинних факторів ризику у дорослих [57]. Так, Reinher T. та Aandler W. у своєму дослідженні виявили зв'язок між рівнем кортизолу у сироватці крові та рівнем інсуліну натще у пацієнтів, що страждають на ожиріння, і рівні обох гормонів знижувалися після схуднення [58]. У двох латиноамериканських дослідженнях, де приймали участь молоді пацієнти із зайвою вагою та сімейним анамнезом цукрового діабету 2 типу було доведено, що більш високий рівень кортизолу натще був у тих, хто мав більшу інсулінорезистентність [59,60].

Складності при дослідженні зв'язку між кортизолом та рівнем АТ і рівнем глюкози пов'язані з тим, що він відповідає добовій схемі. Пікові нічні рівні зазвичай визначаються під час другої половини сну, а денний піковий рівень настає приблизно через 30 хвилин після пробудження. Після цього початкового піку кортизол стабільно знижується протягом решти дня [61]. За відсутності стресу або інших патологічних чинників гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь дотримується циркадного ритму. В умовах порушень сну визначається підвищення рівня кортизолу. В метааналізі вивчалась добова схема секреції кортизолу серед осіб у віці 18 - 83 років ( $n = 90$ ), показано, що більш старший вік знижує амплітуду та збільшує циркадну активність підвищення рівня кортизолу, що можна розглядати як один з факторів етіології порушень сну [62].

Експериментальні дослідження встановили, які характеристики сну пов'язані з нічним або денним рівнем кортизолу. Ці дослідження проводилися в лабораторіях сну, як правило, серед молодих людей, яким

штучно змінювали якість або тривалість сну. Що стосується рівня кортизолу в нічний час, існують дані про те, що погана якість сну та порушення сну пов'язані з підвищеним кортизолом у нічний час [63]. У кількох дослідженнях було встановлено, що після значного обмеження сну, наприклад, чотири години на ніч, або після обіднього та вечірнього сну, рівень кортизолу також підвищений [64]. Дослідження, що об'єднало 3100 чоловіків середнім віком 76,6 років та виявило, що чим довше була звична тривалість сну, тим нижче був кортизол у 24-годинній сечі [65]. У дослідженні Whitehall II, пацієнти вели щоденник сну, в результаті виявлено, що хворі, які мали більш високий рівень вечірнього кортизолу, повідомляли про скорочення тривалості сну в ніч до цього та про більші порушення сну ніж зазвичай [66].

Кілька досліджень встановили асоціацію між підвищеним рівнем кортизолу у сироватці крові та зниженням об'єму головного мозку [67,68,69]. А деякі дослідження, дозволяють припустити, що зміни в об'ємі мозку корелюють зі зниженням когнітивної функції та пов'язані з рівнем кортизолу [70]. За даними The Framingham Heart Study підвищений рівень кортизолу асоціювався з погіршенням зорової пам'яті та сприйняття. Також підвищення кортизолу було пов'язане з численними областями мікроструктурних змін в головному мозку, особливо в селезінці мозолистого тіла. Асоціація кортизолу із загальним мозковим об'ємом змінювалася від статі: підвищення рівня кортизолу було пов'язане з мозковим об'ємом у жінок, тоді як у чоловіків – такого зв'язку не виявлено [71].

Таким чином, інсомнія, як правило, супроводжується підвищенням рівня кортизолу, а це є одним з механізмів розвитку гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

### *3.2 Значення пролактину у формуванні порушень сну*

Одним з факторів, що пояснюють як порушення сну може призводити до формування патології обміну глюкози і регуляції артеріального тиску,

може виступати пролактин. Даний гормон відноситься до багатофункціональних і має більш 300 біологічних ефектів, серед яких його вплив на репродуктивну функцію, функцію імунної системи, регуляцію апетиту, жирової тканини, синтез і секреції інсуліну [72,73]. Пролактин було відкрито у 1928 році, з тих пір з кожним роком з'являються все нові дані про цей гормон. На даний час встановлено, що підвищення рівня пролактину не обов'язково пов'язано з лактацією або аденомою гіпофізу, також може спостерігатися при надмірному вживанні білка, має особливе значення при стресі [73]. Крім того, анаеробні фізичні навантаження сприяють додатковому викиду пролактину. В контексті вивчення патогенезу цукрового діабету 2 типу, важливо, що гіпоглікемія через вплив на центральну нервову систему є потужним стимулом до підсилення секреції пролактину [74].

Доведений зв'язок між деякими антигіпертензивними засобами та порушенням секреції пролактину. Наприклад, верапаміл викликає як короткострокове, так і довгострокове збільшення базальної секреції пролактину, блокуючи секрецію доофаміна в гіпоталамусі [75,76]. Альфа-метилдофа призводить до помірного розвитку гіперпролактинемії, шляхом пригнічення ферменту декарбоксилази, який відповідає за перетворення L-ДОФА в дофамін, і, самостійно діючи в якості помилкового нейромедіатора дофаміна [77]. Резерпін - антигіпертензивний препарат, викликає гіперпролактинемію приблизно у 50% пацієнтів, ймовірно, стикаючись з депонуванням катехоламінів в гіпоталамусі. Але, що стосується інгібіторів АПФ та сартанів, таких зв'язків встановлено не було [78].

Секреція пролактину, як і кортизолу, має певні циркадні ритми на протязі доби. Так, підвищення рівня пролактину починається через 60-90 хвилин після засинання без зв'язку з фазою сну. При цьому немає значення, в який час доби настав сон. Після пробудження рівень пролактину різко знижується, та ближче до полудня знов поступово починає підйом [79]. З цього виходить, що рівень пролактину напряму пов'язаний з циклом сон-бадьористь.

Експериментальні дослідження показали, що пролактин впливає на апетит та насичення їжею, збільшення маси тіла та інсулінорезистентність через інгібування адипонектину та вироблення ІЛ-6 в жировій тканині [80], що може призвести до розвитку цукрового діабету 2 типу. З іншого боку, експериментальні дослідження також показали, що пролактин впливає на ріст панкреатичних Я-клітин та знижує поріг секреції інсуліну стимульованої глюкозою, і таким чином, також може брати участь у виникненні або становленні цукрового діабету 2 типу [81,82].

Дослідження на людях з високим рівнем пролактину у сироватці крові, спричинені прийомом антипсихотичних препаратів або пролактиновою підтверджують, що підвищений рівень пролактину може мати несприятливі метаболічні ефекти, що призводять до розвитку цукрового діабету 2 типу [83]. Крім того, бромокриптин, добре відомий агоніст дофаміну, пригнічує рівень пролактину у сироватці крові, ефективно покращує чутливість до інсуліну та препарат було схвалено для лікування цукрового діабету 2 типу в Сполучених Штатах [84].

Ряд досліджень продемонстрували інші результати. Зокрема, за даними Ruiz-Herrera X, de Los Rios EA et al. показано, що більш високий рівень пролактину пов'язан з підвищенням чутливості до інсуліну, зниженням глюкози та рівня ліпідів [85] та нижчою поширеністю діабету і метаболічного синдрому [86]. Можливо залежність між пролактином та метаболічними показниками має вигляд U-кривої.

Однак, дослідження рівня сироваточного пролактину в межах фізіологічного діапазону показали досить суперечливі результати. Деякі дослідження виявили позитивний зв'язок між рівнем пролактину та метаболічними параметрами, гіпертензією [87], окружністю талії [88], жорсткістю аорти [89] та смертністю [90].

Оскільки продукція та секреція пролактину регулюються по-різному в залежності від статі [91], будь-яка асоціація між рівнем пролактину та іншими факторами повинна оцінюватися окремо для жінок і чоловіків.

Більшість авторів оцінюють рівень пролактину окремо для чоловіків та жінок [87,88,89]. Деякі дослідження демонстрували гендерно-специфічну асоціацію між рівнем пролактину у сироватці крові та вивільненням інсуліну, спричиненим пероральним застосуванням глюкози [92], серцевим ремоделюванням [93] та метаболічний синдром [94]. Так, у поперечному японському дослідженні де приймали участь тільки чоловіки, що не мали цукрового діабету, було встановлено асоціацію між рівнем пролактину у фізіологічному діапазоні та рівнем глюкози. Виявлено пряму кореляційну залежність між НОМА-індексом та рівнем пролактину у сироватці крові нижче 12,4 нг / мл, що свідчить про те, що більш вищі показники пролактину у фізіологічному діапазоні пов'язані з інсулінорезистентністю у чоловіків [95].

#### **IV Роль порушень сну у формуванні гіпертонічної хвороби**

Симпатична нервова система зменшує активність з настанням глибокого сну (NREM – повільний рух очей) [96]. Використовуючи аналіз варіабельності серцевого ритму, було продемонстровано, що сон NREM дійсно характеризується переважанням вагусної регуляції, зі зниженням симпатичної активності. Як наслідок, знижується артеріальний тиск та серцебиття протягом глибокої фази сну. Тоді як під час фази швидкого сну артеріальний тиск дуже варіюється і його можна порівняти з фазою неспання. Така фізіологічна установка допускає гіпотезу про те, що регулювання нічного артеріального тиску може бути пов'язана з характеристиками сну. Будь-які порушення кількості або якості сну можуть сприяти розвитку гіпертонічної хвороби або збільшення її важкості.

Найбільше даних про зв'язок між порушеннями сну та гіпертонічної хвороби стосується вивченню нічного апное. В даний час цей стан розглядається як окремий фактор ризику резистентної гіпертензії [12]. Обструктивне апное сну дуже добре вивчене. Значно менше даних



присвячено іншим порушенням сну. Більш за все в сучасній літературі даних про вплив тривалості сну на розвиток та перебіг гіпертонічної хвороби.

#### *4.1 Роль тривалості сну у формуванні гіпертонічної хвороби*

Так, за даними Kronholm E. et al. тривалість сну зменшилася в загальній популяції протягом останні 30 років [97]. У США, як повідомив Національний фонд сну зменшення середньої тривалості сну з 9 годин / ніч у 1910 р. до 7,5 годин у 1975 р. та 6,8 годин у 2005 р. The Sleep Heart Health Study (SHHS) [98] та the National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES) першими повідомили про асоціацію між тривалість сну та гіпертонією [99].

Більшість робіт використовували суб'єктивні самозвітні дані щодо тривалості сну, проте Knutson K.L. et al., в додатковому дослідженні CARDIA (Study of the Coronary Artery Risk) виявили значний зв'язок між короткою тривалістю сну та поширеністю гіпертонічної хвороби за допомогою використання актиметрії для отримання об'єктивних вимірювань тривалість сну [100].

Більше того, спостерігається значна кореляція між тривалістю сну, що оцінена за допомогою суб'єктивного анкетування та об'єктивної актиметрії [101], що припускає, що дослідження, що використовують лише анкети, є достатньо інформативними.

Також було встановлено, що асоціація між самозвітною тривалістю сну та гіпертонічною хворобою відрізнялась за віком та статтю [102] та місцем географічного положення. У метааналізі, що включав 17 поперечних досліджень (n 105 432) та шість поздовжніх (n 9 959), коротка тривалість сну була пов'язана з підвищенням ризику гіпертонічної хвороби на 20%, особливо серед пацієнтів обох статей, що молодші за 65 років [6].

Дослідження включали чоловіків та жінок у віці від 18 до 106 років у Північній та Південній Америці, Європі, Азії та Австралії [103]. Об'єднані аналізи перехресних досліджень показали значний зв'язок як короткої

тривалості сну, так і збільшеної тривалості сну та поширеності гіпертонічної хвороби. За даними інших авторів не встановлено зв'язку між тривалістю сну та ризиком гіпертонічної хвороби для Європейського регіону.

Нааск М. та ін. припустив, що збільшення тривалості сну може бути ефективною поведінковою стратегією для зниження артеріального тиску. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи. Першу групу склали пацієнти, яким штучно збільшили тривалості сну та підвісили час перебування у ліжку на 1 годину щодня протягом 6-тижневого періоду втручання. До другої групи увійшли пацієнти, які притримувались звичної тривалості сну. Систолічний та діастолічний артеріальний тиск протягом 24-годинного моніторингу значно зменшився відносно до вихідного рівня у пацієнтів першої групи. Також було встановлено, що подовження сну асоційоване зі збільшенням щоденної активності, оціненої за допомогою актиграфієї [104].

#### *4.2 Роль депривації сну у формуванні гіпертонічної хвороби*

В літературі представлені дані, які характеризують не тільки кількісну характеристику сну, але і його якість. Так, у дослідженні серед осіб, які відчувають короткочасне пробудження під час сну, були продемонстровані зміни серцевого ритму та артеріального тиску, а саме порівняно з непорушеною якістю та тривалістю сну, ніч з депривацією сну асоціювалася із збільшенням систолічного та діастолічного артеріального тиску, прискоренням серцевого ритму між 21:00 та 02:00 годин, а також ці симптоми зберігалися і протягом наступного ранку [105].

Tochikubo et al. проводили 24-годинний моніторинг артеріального тиску серед чоловіків, що мали регулярну понаднормову роботу. Моніторинг здійснювався протягом звичайного робочого дня (середній період сну 8 год) і протягом дня з періодами депривації сну (середній період сну 3,6 год). Систолічний, діастолічний артеріальний тиск та частота серцевих скорочень зростали в день після переривання сну в порівнянні з днем, коли сон не порушувався. Також було встановлено, що після депривації сну

підвищується виділення норадреналіну із сечею [106]. Таким чином, можна зробити висновок, що переривчатий сон може бути пов'язаний із збільшенням артеріального тиску та серцевих скорочень через активацію симпато-адреналової системи.

Так само активацію симпатичної нервової системи було виявлено Dettoni J.L. et al. в дослідженні у здорових європейських чоловіків при порушенні якості сну [107]. Учасники дослідження проводили п'ять ночей вдома з непорушеним сном і п'ять ночей вдома з перериванням сну на 1,5 години. Це помірне недосипання не змінило показники серцевого ритму та артеріального тиску, але призводило до значного збільшення норадреналіну в плазмі рівні [107].

#### *4.3 Роль інсомнії у формуванні гіпертонічної хвороби*

В сучасній літературі недостатньо даних, що характеризують зв'язок між інсомнією та гіпертонічної хворобою. І хоча коротка тривалість сну та безсоння, класично пов'язані, але представляють собою різні порушення сну, що формують різні ускладнення. Безсоння призводить до незадоволення якістю сну та денним наслідкам, які не завжди можна пояснити скороченням тривалості сну. Особи з короткою тривалістю сну не обов'язково страждають від безсоння. Крім того, тривалість сну обумовлена генетично.

Fernandez-Mendoza J. et al. встановили, що поширеність гіпертонічної хвороби зросла в 3,5 рази на фоні зниження тривалості сну від 5 до 6 годин. Поширеність гіпертонічної хвороби зросла в 5,1 раз, коли тривалість сну була нижче 5 годин на ніч. Відповідно, хронічне безсоння з короткою тривалістю сну (менше 6 годин) асоційована з підвищеним ризиком виникнення гіпертонічної хвороби [3].

#### *4.4 Роль рухових розладів, асоційованих зі сном у формуванні гіпертонічної хвороби*

Зміни якості сну через рухові розлади сну вважаються пов'язаними з поширеністю гіпертонічної хвороби [108].

У шведському дослідженні, в якому приймали участь 4000 чоловіків у віці від 18 до 64 років, метою було визначити зв'язок між руховими розладами, асоційованими зі сном та наявністю соматичних захворювань. Недоліком дослідження було те, що порушення сну діагностувалися за допомогою анкетування, яке включало запитання про звички щодо сну, симптоми денної сонливості та соматичні та нервово-психічні скарги. Також було включено чотири питання щодо симптомів рухових розладів сну, прийнятих як мінімальний діагностичний критерій Міжнародною дослідницькою групою синдрому рухових розладів сну (International Restless Legs Syndrome Study Group). Встановлено, що з пацієнти з руховими розладами сну частіше повідомляли про депресивний настрій (OR, 2,6; 95% ДІ, 1,8–3,8) та частіше скаржилися на зниження лібідо (OR, 2,2; 95% ДІ, 1,4–3,3). У хворих на рухові розлади сну частіше зустрічалась гіпертонічна хвороба (OR, 1,5; 95% ДІ, 0,9–2,4) та інші серцево-судинні захворювання (OR, 2,5; 95% ДІ, 1,4–4,3) [109].

Winkelman J.W. та ін. у дослідженні Wisconsin Sleep Cohort, що об'єднало 2821 пацієнтів, виявили більшу поширеність гіпертонії серед пацієнтів, які мають рухові розлади, асоційовані зі сном [110].

Lindner A. et al. провели дослідження, в яке рандомізували 100 пацієнтів після трансплантації нирки та 50 пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі. Для діагностики порушень сну використовували полісомнографію. Оцінювали 10-річний ризик ішемічної хвороби серця та 10-річний ризик інсульту для всіх пацієнтів за допомогою показника Фреймінгема та його модифікованою версією. Висока рухова активність під час сну є незалежним предиктором більш високого серцево-судинного ризику у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, а саме була діагностована у

27% пацієнтів після трансплантації та у 42% пацієнтів, що перебували на діалізі ( $P = 0,094$ ). Пацієнти мали більш високий 10-річний оціночний ризик інсульту в групі після трансплантації [10 (7-17) проти 5 (4-10);  $P = 0,002$ ] та вищий ризик ішемічної хвороби серця на 10 років як у трансплантованих [18 (8-22) проти 7 (4-14);  $P = 0,002$ ] групи на гемодіалізі [11 (5-18) проти 4 (1-9);  $P = 0,032$ ] [111].

Пацієнти, що мають більше 35 рухів за годину, що визначали за допомогою полісомнографії, мали більшу гіпертрофію лівого шлуночка. [112].

Таким чином, багато даних підтверджують зв'язок між тривалістю сну та його якістю та гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. Але ані тривалість сну, ані його якість не є клінічними діагнозами. Тоді як інсомнія, що обов'язково включає денні симптоми, є діагнозом, потребує корекції, але досліджень, що вивчають зв'язок між інсомнією та гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу практично немає.

#### *4.5 Роль антигіпертензивної терапії у формуванні порушень сну*

Одним із складних і важливих питань є зв'язок між антигіпертензивною терапією і порушеннями сну. Багато досліджень виявили зв'язок між характеристиками сну та артеріальним тиском і гіпертонічною хворобою. Крім того, пацієнти на гіпертонічну хворобу через деякий час можуть потребувати змін в антигіпертензивній терапії залежно від досягнутого рівня артеріального тиску [113]. В іншому дослідженні було встановлено, що хворі на гіпертонічну хворобу частіше вживають снодійні препарати [114].

Особливий інтерес представляють дані, що представлені у проспективному когортному дослідженні, яке включило 752 пацієнта на гіпертонічну хворобу середнім віком 69,9 років. Встановлено, що регулярний прийом снодійних препаратів був пов'язаний з підвищенням ризику збільшення кількості антигіпертензивних препаратів. Важливо, що цей

зв'язок спостерігався незалежно від тривалості та якості сну, індексу маси тіла, дієти або фізичних навантажень [115].

Японськими авторами Tanabe N. et al. було проведено фармакоепідеміологічне дослідження, метою якого було вивчення захворюваності на безсоння у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та визначити, як різні антигіпертензивні терапії можуть впливати на якість та тривалість сну [116]. Для аналізу використовували бази даних після маркетингового спостереження. Рівень захворюваності безсонням у пацієнтів на гіпертонічну хворобу, що отримують антигіпертензивну терапію, становив 0,77 / 100 людини-років. Факторами, що сприяють виникненню безсоння, були прийом  $\alpha$ -блокаторів (ВШ, 2,38; 95% ДІ, 1,14-4,98),  $\beta$ -блокаторів (ВШ, 1,54; 95% ДІ, 0,99-2,39), блокаторів кальцієвих каналів (ВШ, 0,62; 95% ДІ, 0,43-0,90), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ВШ, 1,76; 95% ДІ, 1,27-2,44). Дослідження Samizo K. Et al. визначило потенційні фактори, які можуть допомогти передбачити виникнення безсоння у пацієнтів на гіпертонічну хворобу на фоні прийому антигіпертензивної терапії [117].

## **V Роль порушень сну у формуванні цукрового діабету 2 типу**

Інсомнія пов'язана з ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу [118]. Більше 40% пацієнтів на цукровий діабет 2 типу страждають від безсоння [119].

Було проведено декілька досліджень, щоб спробувати встановити механізм впливу порушень сну на розвиток та прогресування цукрового діабету 2 типу. Дослідження (Sridhar and Madhu, 1994; Spiegel et al., 2005, 1999; Qian et al., 2013; Knutson et al., 2007; Knutsson, 2003; Gale et al., 2011; Leproult et al., 2014) припускають, що вплив штучного світла, зниження тривалості сну і нічний спосіб життя викликають циркадні зміни, що призводять до різних порушень обміну речовин, наприклад ожиріння та цукровий діабет 2 типу. Зменшення тривалості сну менше 6 год через вплив

штучного світла викликає порушення транскрипції білка, підсилення апоптозу  $\beta$ -кліток підшлункової залози, що в свою чергу сприяє розвитку цукрового діабету [120].

Було доведено, що безсоння та цукровий діабет 2 типу підсилюють один одного, і це призводить до підвищення темпів розвитку кожного стану [15,121]. Це підтверджується висновками про те, що гірша якість сну пов'язана з більшою поширеністю [16] та захворюваністю [17] на цукровий діабет 2 типу в загальній популяції.

Інше дослідження показало, що наявність інсомнії пов'язана з більш високим глікованим гемоглобіном у хворих на цукровий діабет 2 типу. Виявлена квадратична асоціація, а саме, менша тривалість сну була пов'язана з більш високим рівнем гликозильованого гемоглобіну порівняно з тривалістю сну 6,5-7,4 год (P для квадратичної тенденції  $<0,001$ ) [122]. Більшість досліджень оцінювали якість сну за допомогою опитувальників [17]; проте в деяких дослідженнях використовують одноканальну електроенцефалографію, щоб дати точну оцінку якості сну. Якість сну незалежно асоціювалася з підвищенням рівня гликозильованого гемоглобіну у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу [123].

У багатьох наукових роботах зареєстровано, що штучне короткочасне обмеження сну викликає зміни у вуглеводному обміні у здорових пацієнтів [124]. Виходячи з цього, японські вчені Тої N. et al. припустили, що покращення якості сну може сприяти покращенню вуглеводного обміну. Ними було проведено дослідження, яке продемонструвало, що лікування безсоння суворексантом протягом 3 днів значно збільшило тривалість та якість сну. Середній рівень глюкози, знизився з  $157,7 \pm 22,9$  мг / дл до  $152,3 \pm 17,8$  мг / дл, індекс інсулінорезистентності знизився з  $4,0 \pm 2,8$  до  $2,9 \pm 1,6$ . Також дослідниками було встановлено, що покращення якості сну не тільки поліпшує глікемічний статус, а ще й знижує активність симпато-адреналової системи, що в свою чергу може позитивно впливати на профіль артеріального тиску [18].

В той же час ряд вчених наполягають на відсутності зв'язку між порушеннями сну та цукровим діабетом 2 типу [125,126,127].

Однак значно більше досліджень демонструють зв'язок між тривалістю сну та цукровим діабетом 2 типу і не робили відповідної оцінки якості сну [128].

Дослідження The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) показало, що як зменшення кількості, так і якості сну асоціюються з ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу та ожиріння у латиноамериканських пацієнтів [129].

Схожі дані були отримані і іншими вченими. Так, проспективне когортне дослідження, проведене в західній Шотландії, показало що сумарний час тривалості безсоння був пов'язаний із збільшенням захворюваності на цукровий діабет 2 типу на 34% [130]. Перехресне опитування з Японії дослідило 622 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу середнє віком  $56,1 \pm 9,56$  років та 622 пацієнта групи контролю. Порушення сну оцінювали за допомогою японської версії Пітсбурзького індексу якості сну (Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J)). У групі цукрового діабету 2 типу було виявлено 253 пацієнти з порушеннями сну (43,9%), також пацієнти цієї групи мали більш високий середній показник PSQI-J ( $p < 0,01$ ). Це свідчить, що хворі на цукровий діабет 2 типу мають частіше симптоми порушень сну [119].

В історичному когортному дослідженні, проведеному в Тайвані, продемонстровано, що частота захворюваності на цукровий діабет 2 типу у пацієнтів із безсонням була значною вищою, ніж у пацієнтів без безсоння (34,7 проти 24,3 на 1000 людино-років) [131].

Перехресне дослідження, що включило 1741 пацієнтів з Центральної Пенсільванії показало, що хронічне безсоння асоціювалося з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2 типу [132].



Підсумовуючи, можна сказати, що безсоння може бути незалежним фактором ризику виникнення цукрового діабету 2 типу та погіршує його перебіг.

## **VI Зв'язок між порушення сну та обміном ліпідів**

Несприятливий ліпідний профіль крові, в тому числі високий загальний холестерин і холестерин ліпопротеїдів низької щільності - встановлені фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. На поточний рівень ліпідів впливають такі фактори ризику як дієта, паління та фізичні навантаження, генетичні фактори. Чи пов'язані тривалість та якість сну з ліпідами крові залишається встановити. Вплив тривалості сну на ліпідний обмін біологічно обумовлений. Обмеження сну пов'язане зі зміненням метаболізму, гормонів голоду, таких як соматотропний гормон, кортизол, лептин та грелін [133]. Крім того, сон може впливати на харчову поведінку та фізичні навантаження. Скорочення тривалості сну і не достатнє його відновлювання були пов'язані зі змінами в харчуванні, а саме в підвищенні калоражу та збільшенні споживання жиру [134].

Деякі систематичні огляди досліджень свідчать про відсутність зв'язку між тривалістю сну і ліпідним профілем [135].

Але в останні роки з'являються нові перспективні дослідження які вивчають вплив якості та сну на ліпідний обмін. Nadeem et al провели метааналіз 64 обсерваційних дослідження за участю 18 116 пацієнтів. Встановлено, що обструктивне апное сну асоціюється зі значно вищим ризиком виникнення дисліпідемії [136]. Але недоліком цього дослідження було те, що не оцінювалась тривалість сну.

Kruisbrink M. et al. провели системний аналіз баз даних PubMed та Embase (до 9 вересня 2017 року), метою якого було встановити зв'язок між тривалістю та якість сну та частота виникнення дисліпідемій. Було встановлено, що скорочення тривалості сну було пов'язане з ризиком

розвитку дисліпідемія 1,01 (95% ДІ 0,93 до 1,10). Також виявлено, що скорочення тривалості сну пов'язане з незначним підвищенням загального холестерину (RR = 1,10; 95% ДІ 0,99 до 1,22; P = 0,07) [137].

Встановлено, що залежність між тривалістю сну і рівнем холестерину ЛПВЩ має вигляд U-кривій. Так, низький рівень холестерину ЛПВЩ мали пацієнти з тривалістю сну менше 6 годин і більше 8 годин. Встановлено, що ті, хто спали 7 годин, мали рівень холестерину ЛПВЩ на 31,1% вищий, ніж пацієнти з меншою тривалістю сну [5]. Deng H.V. et al. також при аналізі даних 162 121 чоловіків і жінок встановили більш високий ризик зниження холестерину ЛПВЩ у тих, хто спить менше 6 годин, hazard ratio 1.08 (1.02-1.15) для 95% довірчого інтервалу [138]. В роботі Okamura T. et al. встановлено зв'язок між коротким сном (менше 5 годин) і низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності та високими тригліцерідами як для чоловіків так і для жінок [139]. У той же час Smiley A. et al. при обстеженні 2705 не знайшли зв'язку між коротким сном і холестерином ЛПВЩ [140].

Так, в роботі Vozoris N.T (2016) не встановлено зв'язку між безсонням і розвитком дисліпідемії в осіб, що не отримували снодійні препарати [141].

В дослідженні Makarem N. et al. брали участь жінки без захворювань серцево-судинної системи. Для розрахунку серцево-судинного ризику автори крім рівнів холестерину, глюкози і АТ використовували оцінку поведінкових факторів ризику (фізична активність, куріння, харчова поведінка). Було встановлено, що залежність між серцево-судинним ризиком і тривалістю сну має U-подібний характер, пацієнтки зі сном менше 7 годин і більше 7 годин мали високий серцево-судинний ризик [142]. В дослідженні Rouleau C.R. et al. продемонстровано, що зменшення проявів безсоння в осіб, що мали серцево-судинні захворювання, на протязі 12 тижнів супроводжувалась зниженням холестерину ЛПВЩ з 2,29 до 1,43 ммоль/л. Але для корекції безсоння було використано розширення фізичної активності, тому не можливо асоціювати ці зміни тільки з корекцією інсомнії [143].

Таким чином, порушення сну є дуже важливим інтегральним показником, що може впливати не тільки на якість життя, але і на компенсацію гемодинамічних показників та вуглеводного і ліпідного обмінів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження за темою дисертаційної роботи було проведено у відділі комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань Державної Установи «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» (сертифікована ліцензія від 06 червня 2013 р. за № 197294, серія АЕ Міністерства охорони здоров'я України). Дослідження було схвалено Комісією з питань етики та деонтології при Державній Установі «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» (протокол № 5, від 28.04.2017 р.), який засвідчив, що дисертаційна робота відповідає принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1947р.), відповідає положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

Перед включенням у дослідження всі пацієнти отримували друковану інформацію про мету, задачі та процедури наукової роботи, мали достатньо часу для ознайомлення з нею. На всі питання, що виникли, хворі отримали вичерпні відповіді. Пацієнтів інформували, що у будь-який час вони можуть відмовитись від подальшої участі у дослідженні. Потім пацієнти підписували інформовану згоду.

#### 2.2 Дизайн дослідження

Проведено проспективне відкрите не плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах тривалістю 15 місяців.

Критеріями включення у дослідження були:

- чоловіки та жінки від 18-річного віку та більше;

- підписання інформованої згоди;
- наявність гіпертонічної хвороби.

Критеріями виключення з дослідження були:

- не підписання хворим інформованої згоди на участь у дослідженні;
- будь-які клінічно значущі відхилення лабораторних параметрів на етапі скринінгу, а також медичний анамнез або результати досліджень проведених до включення, у відповідності з якими участь пацієнта у дослідженні може бути пов'язана з ризиком для здоров'я, можливими протипоказаннями, або може вплинути на результати дослідження, його проведення або оцінку отриманих даних;
- наявність цукрового діабету 1 типу;
- наявність в анамнезі серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт);
- участь пацієнта у іншому дослідженні;
- наявність алергії або підвищеної чутливості до іАПФ/АРА II або до будь-якого з його компонентів;
- зловживання алкоголем або наркотиками в анамнезі, у тому числі в період останніх 6 місяців;
- важке або прогресуюче ураження центральної нервової системи, з яким пов'язане порушення когнітивної функції, та неможливість виконувати всі процедури дослідження;
- вагітність або годування груддю;
- наявність серцевої недостатності або з фракцією викиду менше 45%;
- наявність резистентної артеріальною гіпертензії;
- порушення функції щитовидної залози;
- наявність виразкової хвороби шлунку і 12-палої кишки в стадії загострення;

- наявність супутніх захворювань, що впливають на якість життя;
- наявність ожиріння III ступеня;
- наявність супутніх будь-яких активних онкозахворювань;
- наявність депресивних станів (органічний депресивний розлад (F 06.32), рекурентний депресивний розлад (F 33.0-3) або депресивний епізод будь-якого ступеню важкості (F 31.3-5, F 32.0-3), також змішаний тривожний та депресивний розлад (F 41.2) згідно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10));
  - наявність безсоння, як симптом будь-яких психічних захворювань;
  - супутня терапія глюкокортикостероїдами, антигіпертензивними препаратами центральної дії (моксонідін, резерпін), альфа- та бета-адреноблокаторами, снодійними препаратами;
  - наявність синдрому обструктивного апное сну;
  - наявність за шкалою Моріскі-Грін менше 3 балів.

Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювали згідно рекомендацій 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension та Уніфікованого клінічного протокола первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [144,145].

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно з загальними рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (1999р.) та Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» згідно наказу МОЗ від 21 грудня 2012 року № 1118 [146].

Усі пацієнти дослідження для зниження АТ отримували інгібітор ангіотензінперетворюючого ферменту (іАПФ) (раміприл) або сартан (валсартан), діуретик (індапамід) або антогоніст кальцію (амлодипін). В якості ліпідознижуючої терапії всі пацієнти отримували аторвастатин. В якості цукрознижувальної терапії усі пацієнти отримували метформін.

У загальній групі раміприл отримували 46 пацієнтів, що відповідає 38,3%; валсартан – 74 пацієнти (61,7%); індапамід – 42 пацієнти (35,0%); амлодипін – 78 пацієнтів (65,0%).

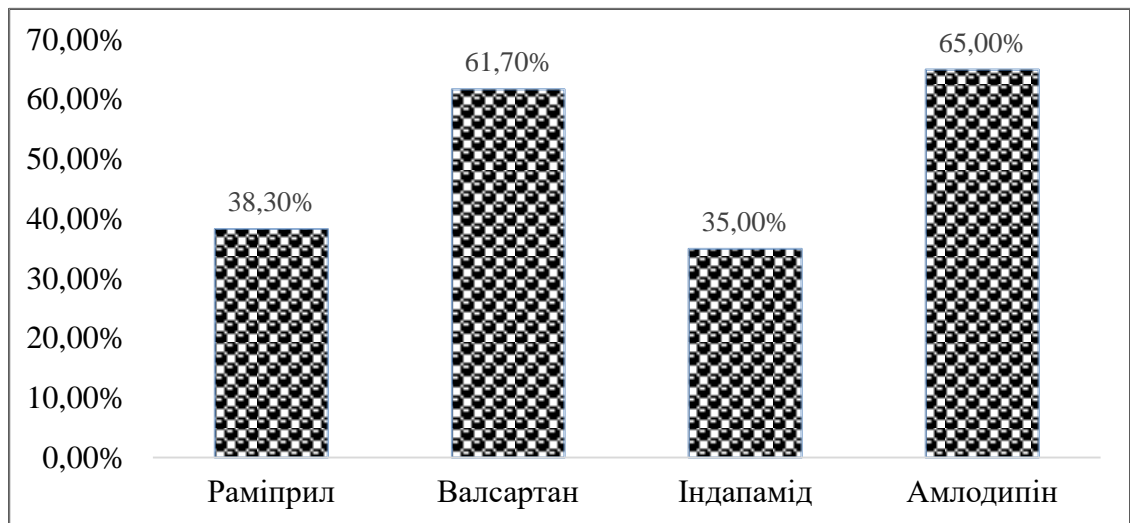


Рис. 2.1 Антигіпертензивна терапія у всій групі дослідження

В загальній групі середня добова доза раміприлу склала  $7,29 \pm 2,74$  мг, валсартану –  $171,43 \pm 95,18$  мг, індапаміду –  $1,81 \pm 1,81$  мг, амлодипіну –  $6,04 \pm 2,37$  мг.

Середня доза аторвастатину в загальній групі склала  $24,76 \pm 10,68$  мг на добу.

Метформін отримували лише пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Середня добова доза метформіну склала  $1350,0 \pm 732,90$  мг.

Середня доза аторвастатину в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу склала  $25,52 \pm 10,95$  мг на добу, в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби -  $22,92 \pm 9,99$  мг на добу,  $p=0,319$ .

Розподіл антигіпертензивної терапії пацієнтів в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби представлений у рисунку 2.1.

Антигіпертензивна терапія в групах була співставна за складом та дозами (рис. 2.2 та табл. 1.1).

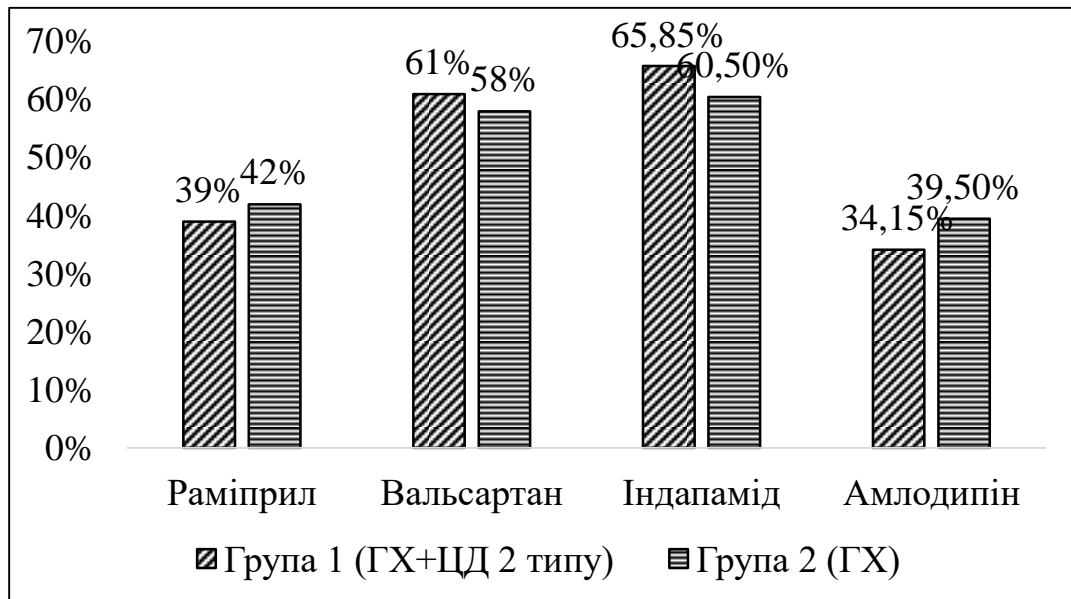


Рис. 2.2 Розподіл антигіпертензивної терапії в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби

Таблиця 2.1

Дози антигіпертензивної терапії в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби \*

Антигіпертензивний препарат та його доза	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	p
Раміприл, мг	6,67±2,73	8,64±2,34	0,450
Валсартан, мг	272,68±98,57	268±88,41	0,904
Індапамід, мг	2,25±1,02	2,38±1,75	0,940
Амлодипін, мг	6,05±2,30	6,0±2,64	0,946

\* Дані представлено як середнє ± стандартне (M±SD) відхилення.

Дослідження складалось з 3 етапів: 1 етап – включення у дослідження, оцінка критеріїв включення та виключення, аналіз порушення сну та якості життя, гемодинамічних та біохімічних показників, а також склад терапії за препаратами та дозами. Було скриньовано 120 пацієнтів. З них 82 пацієнта мали поєднання гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу та 38



пацієнтів - ізольовану гіпертонічну хворобу та 23 практично здорові особи. З них інсомнія була встановлена у 60 пацієнтів.

В другому та третьому етапі дослідження брали участь тільки пацієнти з інсомнією, з них 39 пацієнтів мали поєднання гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу та 21 пацієнт – ізольовану гіпертонічну хворобу (рис. 2.3).

На 2 етапі всі пацієнти, у яких були діагностовані порушення сну були залучені до навчання в «Школах здоров'я» на протязі 3 місяців, після чого були оцінені порушення сну, якість життя, антропометричні, гемодинамічні та біохімічні показники. Після завершення навчання в «Школах здоров'я» пацієнтів з симптомами інсомнії було 56 в загальній групі, з них серед пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – 36, а з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби – 20. При детальному аналізі антигіпертензивної терапії виявлено, що в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету з симптомами безсоння індапамід отримували 78% пацієнтів, а амлодипін – 22% ( $p=0,05$ ). Та сама тенденція простежувалась і в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби з інсомнією: індапамід отримували 75% пацієнтів, а амлодипін – 25% ( $p=0,05$ ). На підставі того, що серед пацієнтів обох груп, що отримували амлодипін, рідше зустрічалась інсомнія, терапія індапамідом була замінена на амлодипін. Дану терапію пацієнти отримували 12 місяців. Після чого повторно були оцінені порушення сну, індекс якості життя, гемодинамічні показники та було розраховано відсоток пацієнтів, які досягли цільового АТ (рис.2.3).

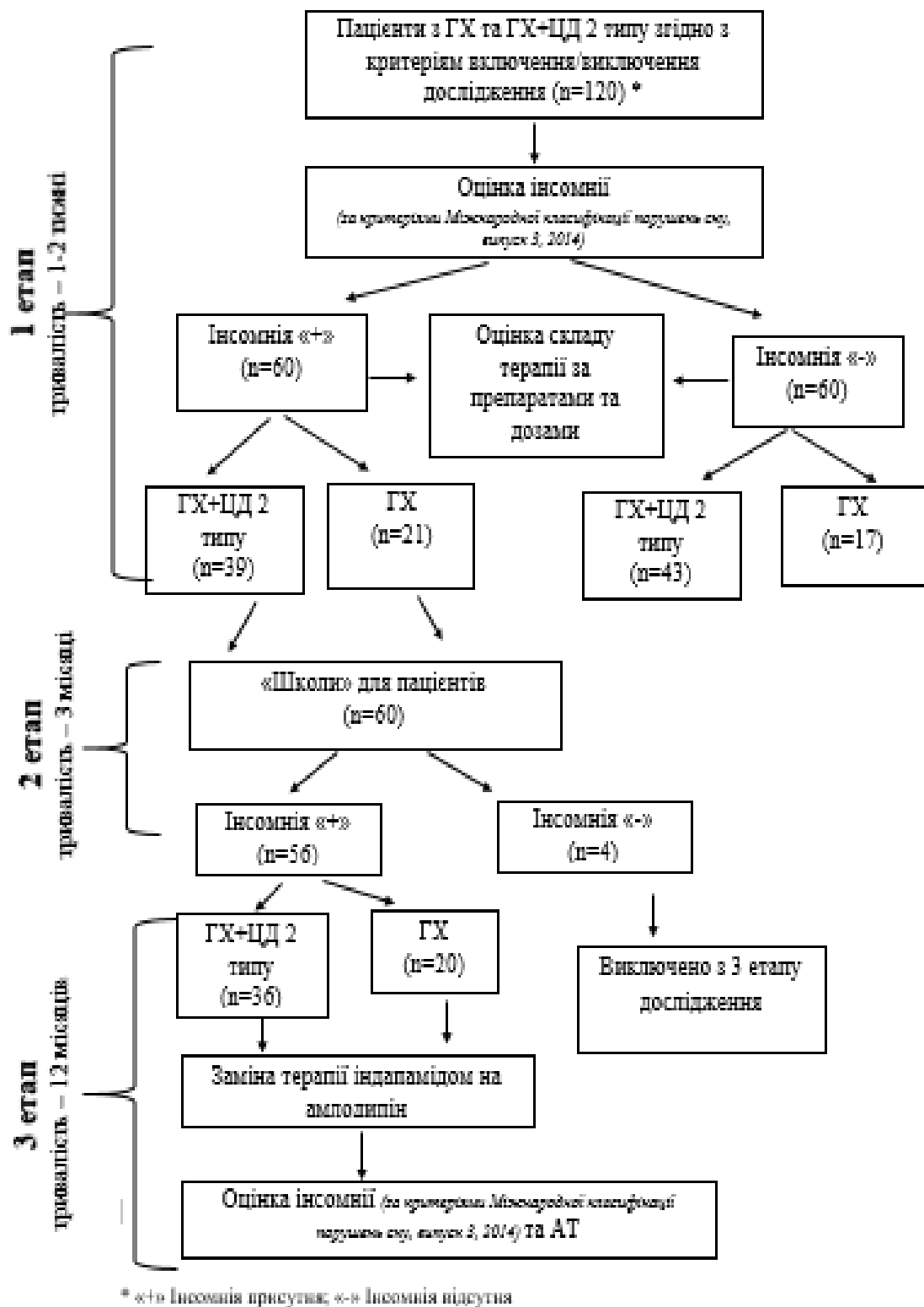


Рис.2.3 Дизайн дослідження



Рис.2.4 Розподіл пацієнтів за групами

Середній вік пацієнтів в загальній групі спостереження склав  $57,93 \pm 10,66$  років. Вік пацієнтів в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу склав  $59,15 \pm 10,86$  років, в групі з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби -  $57,05 \pm 9,57$  ( $p=0,17$ ). В контрольній групі середній вік -  $53,96 \pm 9,06$  ( $p=0,572$ ). Не встановлено достовірних розбіжностей за віком між групами пацієнтів.

Всім хворим проводилось обстеження та збір інформації згідно дизайну дослідження (табл. 2.1).

В таблиці 2.2 представлені процедури дослідження, які проводились на 1, 2 та 3 етапах дослідження.

Таблиця 2.2

## Перелік процедур на візитах

Перелік досліджень	1 візит в клініці на момент включення у дослідження	2 візит в клініці через 3 місяця після дослідженн я	3 візит в клініці через 12 місяців після спостереженн я
Скарги	+	+	+
Анамнез життя, анамнез хвороби	+		+
Фізикальне обстеження	+		+
Антропометрія	+	+	+
Аналіз крові клінічний	+		+
Аналіз сечі клінічний	+		+
Ліпідний спектр крові	+	+	+
Глікозильований гемоглобін	+		+
Визначення креатиніну крові	+		+
Визначення глюкози крові	+		+
Визначення кортизолу крові	+		+
Визначення пролактину крові	+		+
Електрокардіографія	+		+
Визначення факторів ризику порушень сну	+		+
Визначення денної сонливості за шкалою Епворту	+	+	+
Визначення наявності інсомнії	+	+	+
Визначення серцево- судинного ризику і серцево- судинного віку за допомогою Фрамінгемської шкали	+		+
Моніторування за допомогою апарата Сомночек	+		
Оцінка розвитку несприятливих подій			+

Таблиця 2.3

Гемодинамічні показники у всій групі, в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група в цілому (n=120)	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	Контрольна група (n=23) (група 3)	p
САТ, мм рт. ст.	136,61 ±11,58	137,59±11,54	134,46±11,53	117,87 ±3,22	p <sub>1-2</sub> =0,199 p <sub>1-3</sub> =0,00001 p <sub>2-3</sub> =0,00001
ДАТ, мм рт. ст.	87,64 ±9,77	88,11±10,11	86,62±9,06	76,65±3,82	p <sub>1-2</sub> =0,477 p <sub>1-3</sub> =0,00001 p <sub>2-3</sub> =0,00001
ЧСС за 1 хвилину	70,09 ±8,28	70,21±8,55	69,83±7,76	64,74±3,78	p <sub>1-2</sub> =0,836 p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,002

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Пацієнти контрольної групи мали достовірно нижчі показники систолічного та діастолічного артеріального тиску та ЧСС ніж групи дослідження. Групи 1 та 2 не мали достовірних розбіжностей при оцінці гемодинамічних показників (табл. 2.3).

В таблиці 2.4 представлені зріст, вага, ІМТ, відсоток підшкірного та вісцерального жиру, м'язової тканини, окружності талії та стегон, каліпер- та динамометрія.

Таблиця 2.4

Антропометричні показники у всій групі, в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група в цілому (n=120)	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	Контрольна група (n=23) (група 3)	p
Зріст, см	166,25±8,24	166,17±7,94	166,41±8,99	172,01±8,99	p <sub>1-2</sub> =0,763 p <sub>1-3</sub> =0,363 p <sub>2-3</sub> =0,219
Вага, кг	90,65±17,02	92,36±16,74	86,67±17,23	76,67±7,43	p <sub>1-2</sub> =0,157 p <sub>1-3</sub> =0,303 p <sub>2-3</sub> =0,419
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,87±5,92	33,57±5,90	31,24±5,71	30,34±2,78	p <sub>1-2</sub> =0,043 p <sub>1-3</sub> =0,07 p <sub>2-3</sub> =0,919
% підшкірного жиру	41,41±8,88	42,05±9,03	39,94±8,46	37,94±6,46	p <sub>1-2</sub> =0,176 p <sub>1-3</sub> =0,103 p <sub>2-3</sub> =0,919
% м'язової тканини	25,47±4,21	25,11±4,32	26,32±3,87	28,52±2,17	p <sub>1-2</sub> =0,153 p <sub>1-3</sub> =0,093 p <sub>2-3</sub> =0,957
% вісцерального жиру	12,64±4,77	13,20±5,11	11,32±3,58	9,32±1,43	p <sub>1-2</sub> =0,083 p <sub>1-3</sub> =0,073 p <sub>2-3</sub> =0,077
Каліперометрія, мм	27,66±9,52	27,53±10,11	27,97±8,03	26,44±7,65	p <sub>1-2</sub> =0,995 p <sub>1-3</sub> =0,973 p <sub>2-3</sub> =0,977
Динамометрія, кг	30,28±10,50	29,82±9,44	29,89±11,26	31,89±7,20	p <sub>1-2</sub> =0,795 p <sub>1-3</sub> =0,073 p <sub>2-3</sub> =0,977
Окружність талії, см	104,49±14,70	106,14±13,99	100,29±15,85	98,33±10,70	p <sub>1-2</sub> =0,074 p <sub>1-3</sub> =0,069 p <sub>2-3</sub> =0,877
Окружність стегон, см	116,96±11,08	117,94±10,98	114,45±11,12	110,45±7,12	p <sub>1-2</sub> =0,101 p <sub>1-3</sub> =0,070 p <sub>2-3</sub> =0,277

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Обстежені пацієнти не мали достовірних відмінностей за антропометричними показниками.

При оцінці поведінкових факторів ризику обстежених пацієнтів не було встановлено достовірної різниці серед таких показників, як куріння, вживання алкоголю, регулярні фізичні навантаження, прогулянки з малими дітьми, прибирання в квартирі, хода пішки та споживання солі. Тоді як виявлено, що пацієнти контрольної групи достовірно більше споживали овочей ніж пацієнти з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Поведінкові фактори ризику у всій групі, в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі

Показник	Група в цілому (n=120)	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	Контрольна група (n=23) (група 3)	p
Куріння, n (%)	21 (17,8%)	14 (17,1%)	7 (18,4%)	3 (13%)	p <sub>1-2</sub> =0,857 p <sub>1-3</sub> =0,460 p <sub>2-3</sub> =0,847
Вживання алкоголю, n (%)	3 (2,5%)	2 (2,4%)	1 (2,6%)	0	p <sub>1-2</sub> =0,685 p <sub>1-3</sub> =0,608 p <sub>2-3</sub> =0,623
Регулярні фізичні навантаження, n (%)	23 (19,5%)	18 (22%)	5 (13,2%)	6 (26%)	p <sub>1-2</sub> =0,188 p <sub>1-3</sub> =0,435 p <sub>2-3</sub> =0,176
Прогулянка з малими дітьми, n (%)	22 (18,6%)	16 (19,5%)	6 (15,8%)	0	p <sub>1-2</sub> =0,813 p <sub>1-3</sub> =0,013 p <sub>2-3</sub> =0,049
Прибирання в квартирі, n (%)	98 (83,1%)	70 (85,4%)	28 (73,7%)	18 (78,3%)	p <sub>1-2</sub> =0,124 p <sub>1-3</sub> =0,414 p <sub>2-3</sub> =0,686
Хода пішки, кроків на добу	4413,68±2121,20	4224,39±2183,92	4857,14±923,43	5826,09±1928,31	p <sub>1-2</sub> =0,901 p <sub>1-3</sub> =0,889 p <sub>2-3</sub> =0,431
Споживання солі >5 г на добу, n (%)	6 (5,1%)	2 (2,4%)	4 (10,5%)	0	p <sub>1-2</sub> =0,079 p <sub>1-3</sub> =0,608 p <sub>2-3</sub> =0,141
Споживання овочей більше 500гр на добу, n (%)	35 (29,7%)	27 (32,9%)	8 (21,1%)	12 (52,2%)	p <sub>1-2</sub> =0,183 p <sub>1-3</sub> =0,091 p <sub>2-3</sub> =0,013

При аналізі індексу якості життя (ІЯЖ) в усій обстеженій групі пацієнтів виявлено, що індекс якості життя склав  $63,36 \pm 16,38$  бали, в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу він становив  $62,66 \pm 16,01$  бали, в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби склав  $64,94 \pm 17,32$  бали ( $p=0,526$ ), тоді як у контрольній групі цей показник був  $87,67 \pm 4,67$  бали ( $p_{1-3}=0,031$ ,  $p_{2-3}=0,043$ ).

В таблиці 2.6 представлені рівні загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), глюкози та гликозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>).

Таблиця 2.6

Показники ліпідного та вуглеводного обмінів у всій групі, в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група в цілому (n=120)	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	Контрольна група (n=23) (група 3)	p
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,44 \pm 1,22$	$5,70 \pm 1,12$	$5,32 \pm 1,25$	$4,94 \pm 0,40$	$p_{1-2}=0,078$ $p_{1-3}=0,052$ $p_{2-3}=0,003$
Тригліцериди, ммоль/л	$2,02 \pm 1,52$	$2,04 \pm 1,63$	$1,99 \pm 1,27$	$1,71 \pm 0,73$	$p_{1-2}=0,776$ $p_{1-3}=0,887$ $p_{2-3}=0,761$
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	$2,10 \pm 9,23$	$1,23 \pm 0,41$	$1,31 \pm 0,35$	$1,49 \pm 0,70$	$p_{1-2}=0,218$ $p_{1-3}=0,166$ $p_{2-3}=0,665$
Холестерин, ЛПНЩ, ммоль/л	$3,31 \pm 1,13$	$3,21 \pm 1,11$	$3,51 \pm 1,16$	$2,59 \pm 0,74$	$p_{1-2}=0,157$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,001$
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,91 \pm 0,68$	$0,92 \pm 0,73$	$0,89 \pm 0,57$	$0,78 \pm 0,51$	$p_{1-2}=0,801$ $p_{1-3}=0,326$ $p_{2-3}=0,291$
Глюкоза, ммоль/л	$7,08 \pm 3,07$	$7,62 \pm 3,16$	$5,86 \pm 2,51$	$4,92 \pm 0,39$	$p_{1-2}=0,0009$



## Продовження таблиці 2.6

					p <sub>1-3</sub> =0,000002 p <sub>2-3</sub> =0,017
Гликозильований гемоглобін, %	6,63±1,04	6,91±0,77	5,87±1,30	5,83±0,31	p <sub>1-2</sub> =0,00001 p <sub>1-3</sub> =0,00001 p <sub>2-3</sub> =0,367

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Рівень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ був достовірно вищий у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та з її поєднанням з цукровим діабетом 2 типу ніж у пацієнтів контрольної групи. Рівень глюкози та гликозильованого гемоглобіну був достовірно вищий у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та контрольною групою (табл. 2.6).

## Таблиця 2.7

Рівень пролактину та кортизолу у всій групі, в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група в цілому (n=120)	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	Контрольна група (n=23) (група 3)	p
Кортизол, нмоль/л	490,08±28,21	502,28±26,31	464,08±32,09	394,08±32,99	p <sub>1-2</sub> =0,088 p <sub>1-3</sub> =0,032 p <sub>2-3</sub> =0,049
Пролактин, мМОд/л	401,82±29,21	373,41±27,178	462,38±32,69	283,41±27,78	p <sub>1-2</sub> =0,087 p <sub>1-3</sub> =0,042 p <sub>2-3</sub> =0,044

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Рівень кортизолу був вищий у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та контрольній групі, тоді як

рівень пролактину, навпаки, в цій групі пацієнтів був нижчий, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби (табл. 2.7).

### 2.3. Методи дослідження:

Обстеження хворих включало скарги хворих, вивчення особливостей анамнезу, фізикальне обстеження, лабораторні та інструментальні методи.

#### *Антропометричні показники.*

Виміри проводилися в першій половині дня, в легкому одязі, без взуття. Визначали зріст (см) за допомогою ростоміра (Р-2100, Україна), вагу (кг) за допомогою медичних вагів («Техноваги», Україна), окружність талії (см), стегон (см).

Склад тіла визначали методом біоелектричного імпедансу на приладі Omron Body Composition Monitor BF511. Оцінювали процентний вміст підшкірного і вісцерального жиру, м'язової маси, кількість калорій, яку необхідно спожити, щоб в повній мірі забезпечити організм енергією для його функціонування. Вимоги до виконання виміру: хворий повинен бути без верхнього одягу, босоніж, натщесерце або не раніше ніж через 2 години після їжі.

М'язову силу (динамометрію) визначали за допомогою електронного кистьового динамометра Samru EH 101 2013 року випуску.

Товщину підшкірно-жирової складки (каліперометрію) визначали за допомогою каліперу. Для цього на правій стороні тіла робили защип шкірно-жирової складки вказівним і великим пальцем на відстані 3 см один від одного.

Фізичну активність оцінювали за кількістю пройдених за день кроків за допомогою педометра Omron Walking style III step counter HJ-203-EK. Обстежувані вимірювали кількість пройдених за три доби кроків, після чого розраховувалося середню кількість пройдених кроків на добу.

Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою (індекс Кетле):

$$\text{ІМТ} = (\text{маса тіла (кг)}) / (\text{зріст (м)})^2.$$

Результати оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ наступним чином: ІМТ = 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup> нормальна маса тіла; 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> - надлишкова маса тіла; 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> – 1-а ступінь ожиріння; 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup> – 2-а ступінь; 40,0 кг/м<sup>2</sup> і більше – 3-я ступінь.

*Вимірювання артеріального тиску.*

Дослідження АТ виконувалося за аускультативним методом Короткова за допомогою сфігмоманометру Little Doctor International (S) PTE LTD зав. № 0623/323. Перед вимірюванням АТ пацієнти проводили 5 хвилин сидячи у спокійній обстановці. Вимірювання АТ проводили тричі з інтервалом 5 хвилин у положенні сидячи і розраховували середнє значення АТ. При вимірюванні використовували стандартну манжету шириною 12-13 см, довжиною 35 см або манжети більшого і меншого розмірів, відповідно, для повних (окружність плеча > 32 см) і худих рук. Під час вимірювання АТ манжету розміщували посередині плеча на рівні серця так, аби її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Систолічний та діастолічний АТ фіксувалися у фазі I і V (зникнення) тонів Короткова, відповідно. Вимірювання проводили на обох руках, щоб виявити можливу різницю.

*Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).*

Розрахунок ШКФ проводили за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [147].

$$\text{ШКФ} = 141 \text{ Ч мін. (креатинін/к, 1)}^a \text{ Ч макс. (креатинін/к, 1)}^{-1,209} \text{ Ч } 0,993^{\text{вік}}$$
 [Ч1,018 для жінок] [Ч1,159 для негроїдної раси], де

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл; k = 0,7 для жінок та 0,9 для чоловіків, а = - 0,329 для жінок та - 0,411 для чоловіків; мін. – мінімальне значення показника креатинін/к або 1, макс. – максимальне значення показника креатинін/к або 1.

*Лабораторні дослідження.*

Досліджуваний пацієнт був щонайменше 8 годин після останнього прийому їжі. Забір крові для біохімічних досліджень здійснювали з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом шляхом малотравматичної венепункції короткою силіконованою голкою із широким просвітом, самопливом у силіконовану центрифужну пробірку з попередньо внесеним у неї реактивом. Для отримання плазми крові у якості антикоагулянта використовували етілендіамінтетраоцтову кислоту з розрахунку 1 мг сухої динатрієвої солі на 1 мл цільної крові. Кров ретельно перемішували, центрифугували при 3000 об./хв на протязі 15 хв, плазму відбирали у чисту пробірку.

Загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої щільності визначали ензимним методом на біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000», №18300-5397 (Німеччина). Показник холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) розраховували як співвідношення ТГ до коефіцієнта 5. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald W.T. [148].

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22),$$

де ТГ/2,22 відповідає концентрації ХС у складі ЛПДНЩ.

Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом на біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000», №18300-5397.

Глікозілірований гемоглобін визначали іонообмінним методом на біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000», №18300-5397.

Рівень кортизолу оцінювали за допомогою імуносорбентного аналізу із застосуванням фіксованих ферментів (принцип кон'югований пероксидазою ІФА) на аналізаторі «Immunochem-2100».

Рівень пролактину визначали за допомогою імуносорбентного аналізу із застосуванням фіксованих ферментів (принцип кон'югований пероксидазою ІФА) на аналізаторі «Immunochem-2100».

### Оцінка порушень сну

Наявність безсоння (інсомнії) оцінювали за допомогою критеріїв Міжнародної класифікації порушень сну, випуск 3, яка була розроблена Міжнародною Академією порушень сну, 2014 [30,149].

Таблиця 2.8

Діагностичні критерії інсомнії за Міжнародною класифікацією розладів сну-3

А. Пацієнт або його родичі відзначають один пункт чи більше із зазначеного	
1.	Труднощі при засинанні
2.	Важко дотримувати безперервний сон (часті пробудження)
3.	Остаточне пробудження раніше запланованого часу
4.	Неможливість дотримуватись звичайного графіку сну
В. Наявність однієї або більше проблем на протязі дня, пов'язаних з порушенням нічного сну	
1.	Нудота/блювота
2.	Порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті
3.	Порушення в соціальних, сімейних відносинах, наявність труднощів в роботі або навчанні
4.	Порушення настрою, дратівливість
5.	Денна сонливість
6.	Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія)
7.	Зниження мотивації, енергії, ініціативності
8.	Схильність до помилок
9.	Концентрація на незадоволеності своїм сном
С. Вищезазначені скарги не можуть бути пов'язані незадовільними умовами для сну	
D. Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються не менш ніж 3 рази на тиждень	
E. Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються не менш ніж 3 місяці (для хронічної інсомнії)	
F. Порушення сну та супутні денні симптоми не можна пояснити наявністю іншого порушення сну	

Для постановки діагнозу хронічної інсомнії у пацієнта повинен бути хоча б один прояв із кожної підгрупи (A, B, C, D, E, F).

Шкала денної сонливості Епворту – це серія питань, які виявляють денні порушення сну.

Тест був створений в 1990 році Dr. Murray Johns з Мельбурна (Австралія) для визначення рівня сонливості в різних ситуаціях. Цей опитувальник має високий рівень чутливості для визначення порушень сну: безсоння, нічного апное, нарколепсії.

Виявлення денної сонливості дозволяє зробити її оцінку в балах. Процедура оцінки займає від 2 до 5 хвилин, проводиться лікарем у присутності пацієнта і, незважаючи на свою простоту, дозволяє диференціювати різні типи денної сонливості. Потрібно лише попросити пацієнта оцінити можливість заснути в певній ситуації за 3-бальною шкалою, де 0 - не засну ніколи, 1 - невеликий шанс заснути, 2 - помірний, 3 - засну обов'язково.

Таблиця 2.9

Шкала денної сонливості Епворту

Ситуація	Кількість балів
Коли сиджу і читаю	
Коли дивлюся телевізор	
Коли сиджу і не роблю ніяких активних дій в громадському місці (наприклад, в театрі або на зборах)	
Коли їду в машині в якості пасажера протягом години без перерви	
Коли відпочиваю вдень в положенні лежачи, якщо дозволяють обставини	
Коли сиджу і з кимось розмовляю	
Коли спокійно перебуваю в тихому приміщенні після обіду (без алкоголю)	
У машині, якщо вона на кілька хвилин зупинилася	

Результати оцінки тесту варіюються від 0 до 24 балів.

0 - 6 балів. Все в нормі: немає ознак надмірної денної сонливості.

7 - 8 балів. Помірна денна сонливість.

9 - 17 балів. Значна денна сонливість.

17 балів і більше. Різка денна сонливість.

Пацієнту надавали окреме приміщення і пропонували заповнити опитувальники за допомогою лікаря-дослідника, один на один після попереднього інструктажу.

Для виявлення синдрому нічного апное проводили нічне моніторування за допомогою апарата Сомночек (SOMNOcheck micro CARDIO, 2013, Німеччина). Оцінювались такі показники: індекс кардіального ризику, обструктивні події, індекс десатурації, мінімальна сатурація, середня сатурація, тривалість гіпоксії, середня ЧСС, максимальна ЧСС.



Рис.2.5 Сомночек (SOMNOcheck micro CARDIO, 2013, Німеччина)

#### *Оцінка факторів ризику порушень сну*

Пацієнтам були визначені фактори ризику порушень сну, що були розроблені дослідниками Ісаєвою Г.С. та Буряковською О.О. та захищені авторським правом України № 8290 «Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу» опублікованим 20.11.2018 року та включає наступні питання:

- Чи працюєте Ви на нічній/позмінній роботі;
- Чи маєте Ви звичку до ленного сну;
- Чи маєте Ви звичку до прийомів їжі вночі;
- Чи мали Ви порушення сну після пологів;

- Чи зловживаєте Ви кофеїновмісними напоями;
- Чи маєте Ви часті зміни часових поясів.

### *Оцінка якості життя*

Оцінка якості життя проводилася за допомогою опитувальника SF-36 «Health Status Survey». Опитувальник містить 36 пунктів, згрупованих у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Пацієнт вибирав відповідь на запропоноване запитання. Кожну відповідь оцінювали у балах. При формуванні тієї або іншої шкали ці бали склали та математично обробляли за стандартними формулами. Показники кожної шкали приймають значення від 0 до 100, де 100 означає повне здоров'я. Пацієнтам після проведеного інструктажу надавалася можливість самостійно заповнити вищеназвані опитувальники в окремому приміщенні.

### *Оцінка серцево-судинного ризику і серцево-судинного віку*

Для оцінки серцево-судинного ризику і серцево-судинного віку було використано Фрамінгемську шкалу. Розрахунок ризику і серцево-судинного віку проводили згідно алгоритму представленому D'Agostino et al. [150].

$$\hat{p} = 1 - S_0(t)^{\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i)},$$

*Рис.2.6 Формула розрахунку серцево-судинного віку*

### *Проведення «Шкіл для пацієнтів» - підвищення рівня обізнаності пацієнтів*

Дослідження проводили на базі відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» протягом 2017–2019 рр. Навчання пацієнтів здійснювали або у школах здоров'я. У проведенні дослідження були задіяні лікар-дослідник Буряковська О.О. та медична сестра. Обсяг групового навчання передбачав 3 заняття із частотою 1 раз на місяць.



Тривалість занять – 3 місяці. Кожне заняття складалося з лекції (близько 45 хвилин) та було присвячено особливостям фаз сну, порушень сну та немедикаментозним методам корекції порушень сну. Особливу увагу приділяли основним факторам ризику порушень сну.

### *2.3 Методи статистичної обробки результатів*

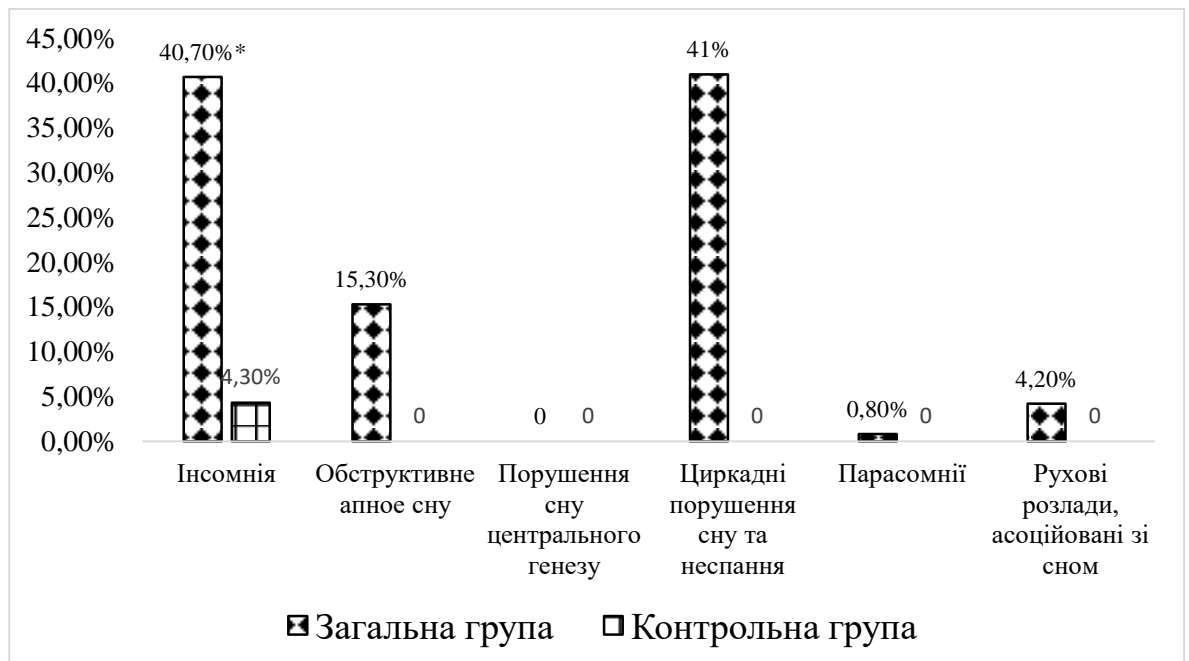
Статистичний аналіз виконувався за допомогою програмного забезпечення SPSS, версії 17.0 (Chicago, IL, США). Тип розподілу даних перевіряли методом Холмогорова-Смирнова. При нормальному розподілі неперервних величин дані представлені як середні значення (M) та стандартне відхилення (SD), для кількісних величин – кількість (n) і частота (%). Дані, що не відповідали нормальному розподілу представляли у вигляді медіани та 25% і 75% квантилів. Якщо проводилось порівняння більше ніж двох груп використовували односторонній ANOVA тест. При порівнянні двох незалежних вибірок, що відповідають нормальному розподілу, використовували t-критерій Стьюдента. Якщо незалежні вибірки не відповідали нормальному розподілу даних, порівняння проводили за допомогою тест Мана-Уїтні. Розбіжності визнавались як статистично достовірні, при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

## ПОРУШЕННЯ СНУ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Було проаналізовано зустрічаємость всіх видів порушень сну у загальній групі пацієнтів. Так, виявлено, що циркадних порушень сну та бадьорості, а також інсомнії було більш за всього в усій групі спостереження. Обструктивне апное сну виявлено у 15,3% пацієнтів. Рухові розлади, асоційовані зі сном діагностовано у 4,2% пацієнтів. Парасомнії виявлені у 1 пацієнта (0,8% загальної групи обстежених), який був виключений з дослідження та направлений на консультацію до ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Порушень сну центрального генезу при обстеженні групи в цілому виявлено не встановлено. В контрольній групі із всіх порушень сну виявлена інсомнія у 4,3% пацієнтів (рис. 3.1).



\* $p < 0.05$

Рис. 3.1 Розподіл порушень сну у загальній та контрольній групах

Таким чином, в загальній групі переважали циркадні порушення сну та неспання та інсомнія.

Всі порушення сну були окремо проаналізовані по групах пацієнтів: 1 група – пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, 2 група – пацієнти з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби, 3 група – контрольна.

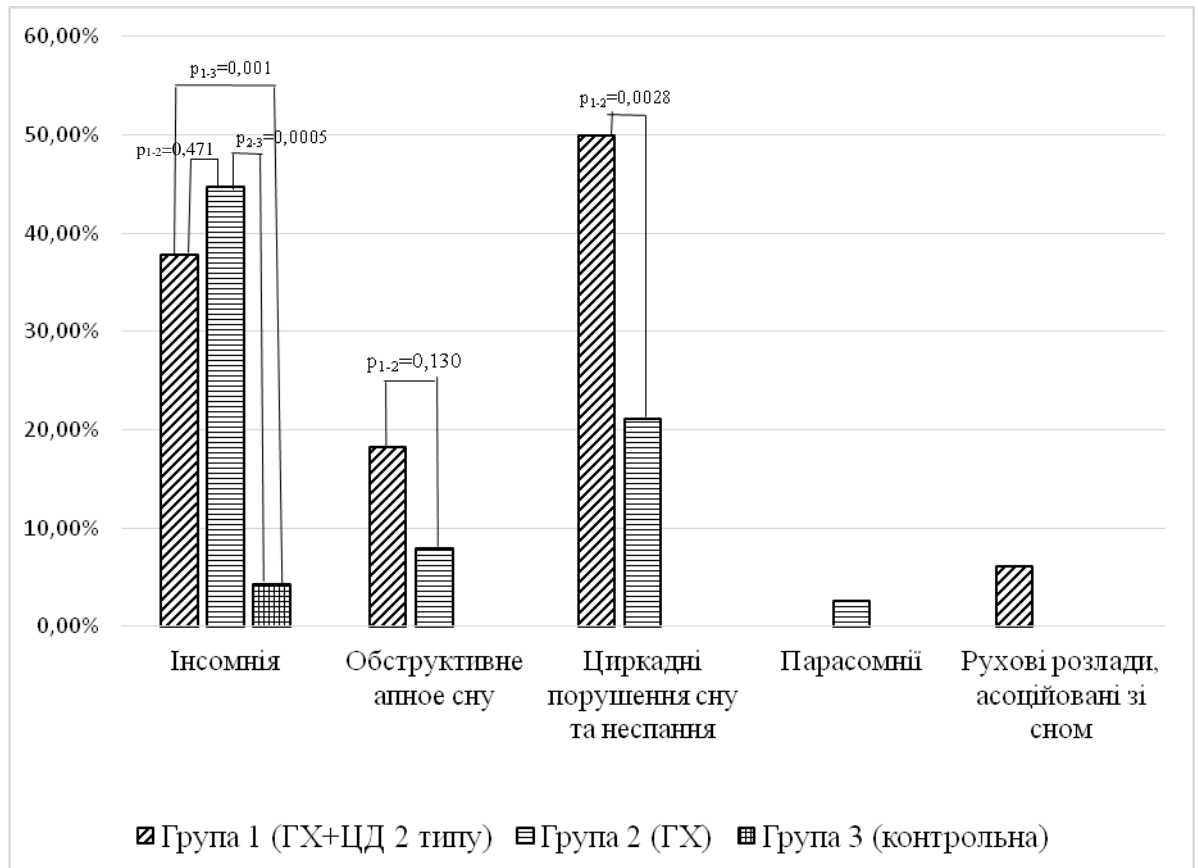


Рис. 3.2 Розподіл порушень сну у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та контрольній групі.

Таким чином, встановлено, що інсомнія достовірно частіше зустрічалась у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та з її поєднанням з цукровим діабетом у порівнянні з контрольною групою ( $p_{1-3}=0,001$ ,  $p_{2-3}=0,005$ ). При порівнянні ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та її поєданого перебігу з цукровим діабетом 2 типу встановлено, що інсомнія зустрічалась частіше у пацієнтів на гіпертонічну хворобу

( $p=0,471$ ). Виявлено, що обструктивне апное сну достовірно частіше зустрічалося у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу у порівнянні з групою контролю ( $p_{1-3}=0,0179$ ) та групою пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби ( $p_{1-2}=0,130$ ). При аналізі циркадних порушень сну та неспання виявлено, що пацієнти контрольної групи мали достовірно нижчі показники ніж групи дослідження ( $p_{1-3}=0,00001$ ,  $p_{2-3}=0,01666$ ). Тоді як, при порівнянні групи 1 та 2 виявлено, що в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу циркадних порушень сну було достовірно більше ніж в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби. При аналізі рухових розладів, асоційованих зі сном не виявлено достовірної різниці між групами. В групі хворих на гіпертонічну хворобу превалювала інсомнія, тоді як в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – циркадні порушення сну та неспання, а також обструктивне апное сну (рис. 3.2).

Інсомнія та циркадні порушення сну та неспання виявилась найпоширенішим порушенням, як в групі дослідження, так і в групі контролю. Але враховуючи те, що в сучасній літературі недостатньо даних про вплив інсомнії на розвиток та перебіг гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, вирішено проаналізувати детально її прояви в групах.

*Таблиця 3.1*

Прояви інсомнії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі

Симптоми інсомнії	ГХ+ЦД 2 типу (n=82) (група 1)	ГХ (n=38) (група 2)	Контрольна група (n=23) (група 3)	
Важко заснути	32 (39%)	16 (42,1%)	2 (8,7%)	$p_{1-2}=0,749$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,005$
Важко підтримувати безперервний сон	47 (57,3%)	2 (63,2%)	2 (8,7%)	$p_{1-2}=0,545$ $p_{1-3}=0,00001$

## Продовження таблиці 3.1

				$p_{2-3}=0,00001$
Пробудження раніше запланованого часу	47 (57,3%)	22 (57,9%)	7 (30,4%)	$p_{1-2}=0,953$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,034$
Неможливість заснути згідно зі звичним графіком	32 (39%)	13 (34,2%)	4 (17,4%)	$p_{1-2}=0,612$ $p_{1-3}=0,043$ $p_{2-3}=0,130$
Нудота/блювота, як прояв порушення сну	12 (14,6%)	6 (15,8%)	1 (4,3%)	$p_{1-2}=0,869$ $p_{1-3}=0,168$ $p_{2-3}=0,175$
Порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті	48 (58,5%)	17 (44,7%)	9 (39,1%)	$p_{1-2}=0,158$ $p_{1-3}=0,100$ $p_{2-3}=0,670$
Порушення в соціальних, сімейних відносинах, наявність труднощів в роботі або навчанні	25 (30,5%)	8 (21,1%)	3 (13%)	$p_{1-2}=0,283$ $p_{1-3}=0,091$ $p_{2-3}=0,364$
Порушення настрою, дратівливість	39 (47,6%)	22 (57,9%)	11 (47,8%)	$p_{1-2}=0,292$ $p_{1-3}=0,982$ $p_{2-3}=0,444$
Денна сонливість	37 (45,1%)	16 (42,1%)	7 (30,4%)	$p_{1-2}=0,757$ $p_{1-3}=0,209$ $p_{2-3}=0,366$
Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія)	26 (31,7%)	7 (18,4%)	0	$p_{1-2}=0,131$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,0289$
Зниження мотивації, енергії, ініціативності	43 (52,4%)	23 (60,5%)	9 (31,1%)	$p_{1-2}=0,408$ $p_{1-3}=0,262$ $p_{2-3}=0,108$
Схильність до помилок	34 (41,5%)	11 (28,9%)	8 (34,8%)	$p_{1-2}=0,188$ $p_{1-3}=0,565$ $p_{2-3}=0,633$
Концентрація на незадоволеності своїм сном	29 (35,4%)	14 (36,8%)	3 (13%)	$p_{1-2}=0,875$ $p_{1-3}=0,0313$ $p_{2-3}=0,0402$
Задовільні умови для сну	74 (90,2%)	34 (89,5%)	23 (100%)	$p_{1-2}=0,565$ $p_{1-3}=0,129$ $p_{2-3}=0,141$
Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються не менш ніж 3 рази на тиждень	44 (53,7%)	22 (57,9%)	2 (8,7%)	$p_{1-2}=0,664$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Порушення сну та супутні денні симптоми	44 (53,7%)	21 (55,3%)	3 (13%)	$p_{1-2}=0,870$ $p_{1-3}=0,0004$

## Продовження таблиці 3.1

визначаються не менш ніж 3 місяці				$p_{2-3}=0,001$
Порушення сну та супутні денні симптоми не можна пояснити наявністю іншого порушення сну	44 (53,7%)	25 (65,8%)	4 (17,4%)	$p_{1-2}=0,211$ $p_{1-3}=0,0017$ $p_{2-3}=0,0002$

Так, частота зустрічаємості складових компонентів інсомнії не відрізнялась в групах ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та її поєднання з цукровим діабетом 2 типу. Виявлено, що такі симптоми інсомнії, як важко заснути, важко підтримувати безперервний сон, пробудження раніше запланованого часу достовірно частіше зустрічалися в групах ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у порівнянні з контрольною групою. Неможливість заснути згідно зі звичним графіком достовірно частіше відмічали пацієнти з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету ніж контрольна група. Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія) та концентрація на незадоволеності своїм сном достовірно частіше зустрічались у пацієнтів на ГХ та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у порівнянні з контрольною групою. Також, інсомнія вірогідно частіше супроводжувалась порушеннями поведінки і соціальної адаптації. Не виявлено достовірних відмінностей серед груп за такими показниками як: нудота/блювота, як прояв порушення сну; порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті; порушення в соціальних, сімейних відносинах; наявність труднощів в роботі або навчанні; порушення настрою, дратівливість; денна сонливість; зниження мотивації, енергії, ініціативності; схильність до помилок. Таким чином, вплив інсомнії на психо-соціальну сферу був співставний в обох групах і суттєво більш значний, ніж в контрольній групі (табл. 3.1).

Проведено аналіз факторів ризику порушень сну в загальній групі дослідження та контрольній групі, що представлено на рис. 3.3.

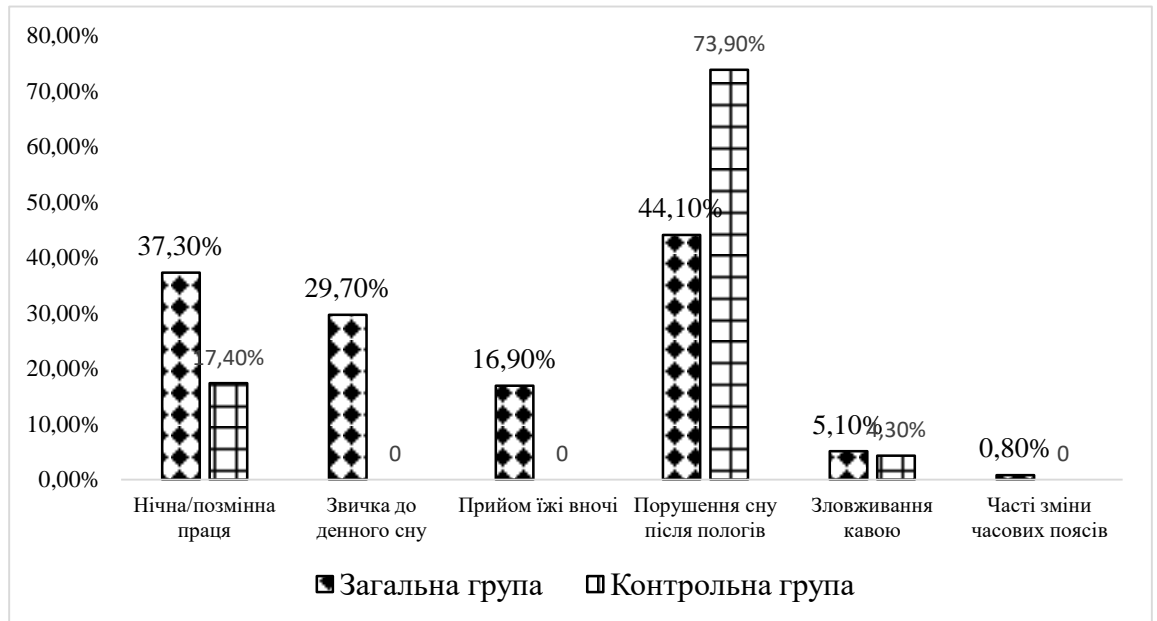


Рис. 3.3 Розподіл факторів ризику порушень сну у пацієнтів загальної та контрольної груп

Встановлено, що найпоширенішими факторами ризику порушень сну є порушення сну після пологів (44,1%) та нічна/позмінна праця (37,3%) в групі в цілому (рис. 3.3).

Також проаналізовано фактори ризику порушень сну в групах окремо.

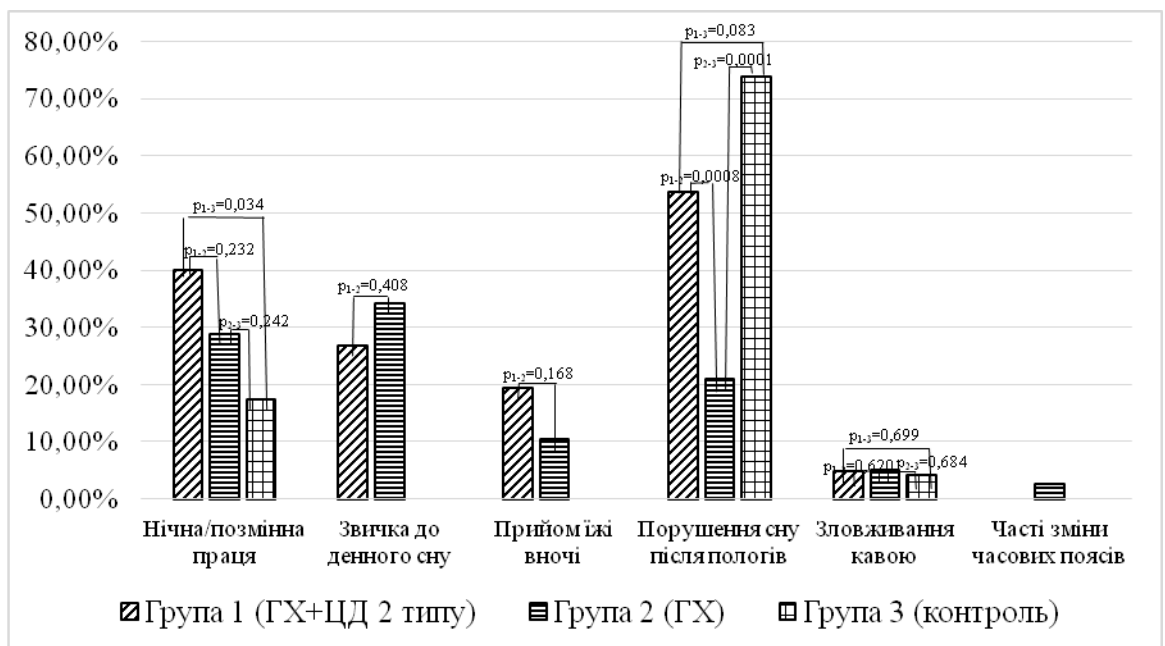


Рис. 3.4 Розподіл факторів ризику порушень сну в групі поєднаного перебігу

гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу ГХ та контрольній групі

Так, виявлено, що по зустрічності між досліджуваними групами достовірно відрізнявся лише один фактор ризику порушень сну - порушення сну після пологів. Пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу частіше мали порушення сну після пологів у порівнянні з пацієнтами на гіпертонічну хворобу ( $p=0,0008$ ). Також цікавим є те, що цей фактор ризику у групі контролю був вищий ніж у пацієнтів 1 та 2 груп ( $p_{1-3}=0,083$ ,  $p_{2-3}=0,0001$ ). Можливо, порушення сну після пологів є окремим фактором ризику розвитку інсомнії. Такий показник, як звичка до денного сну в групі контролю зустрічався достовірно менше ніж у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом ( $p_{1-3}=0,002$ ,  $p_{2-3}=0,0008$ ). В групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу достовірно частіше було виявлено нічну/позмінну працю ( $p_{1-3}=0,034$ ) та прийом їжі вночі ( $p_{1-3}=0,013$ ) у порівнянні з групою контролю (рис. 3.4).

Таблиця 3.2

Антропометричні показники в залежності від наявності прийому їжі вночі в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Прийом їжі вночі + (n=20)	Прийо м їжі вночі - (n=62)	p	Прийом їжі вночі + (n=10)	Прийом їжі вночі - (n=28)	p	
ІМТ, кг/мІ	36,23±5, 09	32,91±5, 98	0,05 0	33,63±8 ,32	30,82±5 ,58	0,305	30,34±2,7 8
% підшкірного жиру	44,93±6, 66	41,20±9, 47	0,24 2	46,15±9 ,21	39,42±8 ,28	0,131	37,94±6,4 6
% м'язової тканини	23,44±4, 72	25,59±4, 16	0,17 2	23,10±2 ,51	26,54±3,8 6	0,05	28,52±2,1 7



\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Окремо проаналізовано вплив такого фактору ризику, як прийом їжі вночі, на антропометричні показники в групах 1 та 2. Встановлено, що пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, що мали звичку до прийому їжі вночі, мали достовірно більш високий ІМТ ( $p=0,05$ ) у порівнянні з пацієнтами цієї ж групи без звички до прийому їжі вночі. Такої закономірності в групі пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби виявлено не було. Але в групі 2 у пацієнтів без звички нічних прийомів їжі встановлено більший відсоток м'язової тканини у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби без звички до прийому їжі вночі ( $p=0,05$ ) (табл. 3.2).

Таблиця 3.3

Антропометричні показники в залежності від наявності нічної/позмінної праці в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Нічна/по змінна праця + (n=35)	Нічна/ позмін на праця - (n=47)	p	Нічна/п озмінна праця + (n=14)	Нічна/п озмінна праця - (n=24)	p	
ІМТ, кг/мІ	33,90±5, 63	33,39± 6,18	0,53 3	28,99±2 ,95	31,90±6 ,47	0,215	30,34±2,7 8
% підшкірного жиру	40,44±10 ,05	42,978, 29	0,33 7	38,29±6 ,50	40,92±9 ,16	0,446	37,94±6,4 6
% м'язової тканини	26,21±4, 23	24,454, 31	0,20 9	26,94±3 ,51	25,83±4 ,00	0,306	28,52±2,1 7

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Також був проаналізований такий фактор ризику порушень сну, як нічна/позмінна робота у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної

хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. Не було встановлено достовірної різниці між наявністю та відсутністю нічної/позмінної роботи у пацієнтів в досліджуваних групах (табл. 3.3).

Проаналізовано фактори ризику порушень сну в залежності від наявності інсомнії в загальній групі. Було встановлено, що в групі в цілому 50 пацієнтів мали симптоми інсомнії, що складає 41,6% обстежених, відповідно у 70 пацієнтів (58,4%) інсомнія діагностована не була.

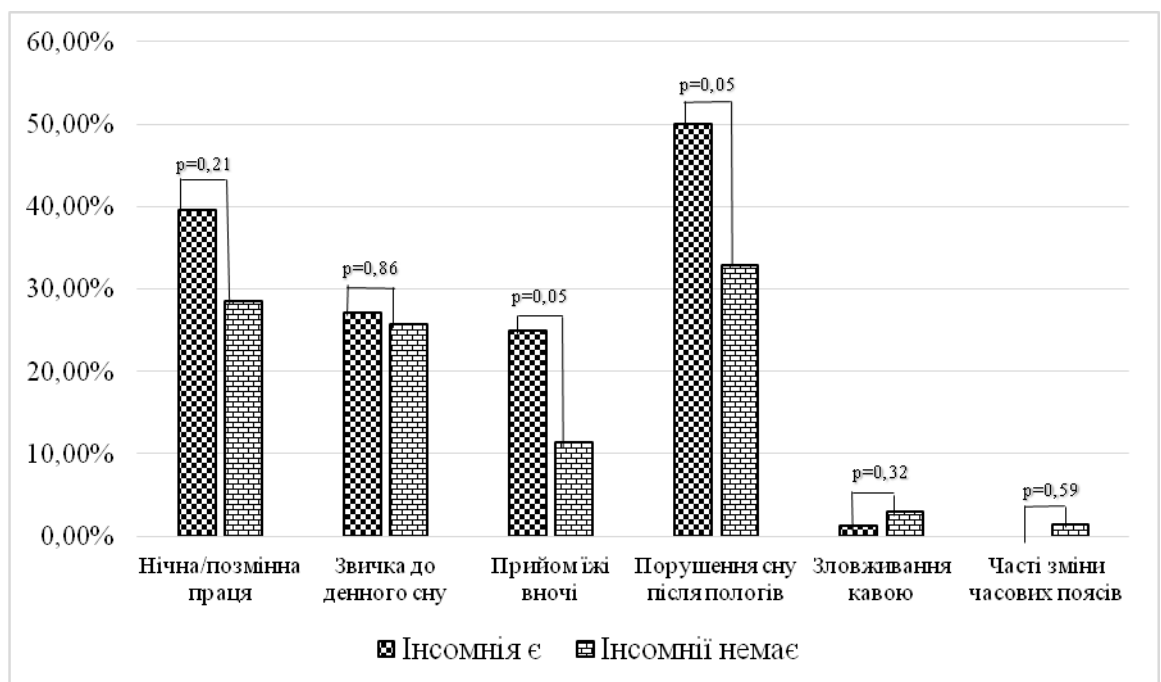


Рис. 3.5 Фактори ризику порушень сну в залежності від наявності інсомнії обстежених пацієнтів в групі в цілому

Встановлено, що пацієнти з симптомами інсомнії мали достовірно більше таких факторів ризику порушень сну, як прийом їжі вночі ( $p=0,05$ ) та порушення сну після пологів ( $p=0,05$ ) (рис. 3.5).

При оцінці індексу якості життя виявлено, що пацієнти з симптомами безсоння мали нижчий бал –  $60,11 \pm 15,66$  у порівнянні з пацієнтами без безсоння –  $66,13 \pm 12,17$ ,  $p=0,05$ .

Таблиця 3.4

Антропометричні показники в залежності від наявності інсомнії в групі в цілому \*

Показник	Інсомнія є (n=60)	Інсомнії немає (n=60)	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,98±7,30	29,10±0,65	0,9666
% підшкірного жиру	42,49±9,48	33,70±1,12	0,1749
% м'язової тканини	25,03±3,69	22,80±0,61	0,2008
% вісцерального жиру	11,89±4,43	10,00±0,68	0,1764
Каліперометрія, мм	29,61±10,63	20,00±1,12	0,0415
Динамометрія, кг	24,20±49,82	27,20±8,08	0,0254
Окружність талії, см	103,08±18,15	99,50±1,60	0,6536
Окружність стегон, см	117,38±13,69	110,00±1,14	0,7954

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Виявлено, що у пацієнтів, що мали симптоми безсоння достовірно більша товщина підшкірної складки (p=0,0415) та нижча м'язова сила (p=0,025) у порівнянні з пацієнтами, що не мали симптоми безсоння. Був розрахований коефіцієнт кореляції між товщиною підшкірної складки та прийомом їжі вночі, він становить 0,4 (p=0,05). Не було встановлено достовірної різниці в фізичній активності в залежності від наявності інсомнії (табл. 3.4).

При аналізі антропометричних показників обстежених пацієнтів в залежності від наявності інсомнії в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби виявлена достовірна різниця в м'язовій силі. Так, пацієнти з симптомами інсомнії мали достовірно більшу динамометрію у порівнянні з пацієнтами без симптомів інсомнії в групі 2 (p=0,028). Таким чином, встановлено, що зниження м'язової сили при наявності інсомнії характерно лише для пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Антропометричні показники в залежності від наявності інсомнії в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Інсомнія + (n=39)	Інсомні я - (n=43)	p	Інсомні я + (n=21)	Інсомні я - (n=17)	p	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,01± 7,61	33,35± 4,71	0,665	31,00± 6,43	31,34± 5,50	0,872	30,34± 2,78
% підшкірного жиру	42,64± 10,37	41,52± 8,26	0,231	42,21± 7,78	38,31± 9,08	0,203	37,94± 6,46
% м'язової тканини	25,05± 3,98	25,13± 4,75	0,935	25,00± 3,17	27,22± 4,26	0,105	28,52± 2,17
% вісцерального жиру	12,45± 4,84	13,95± 5,52	0,231	10,81± 3,39	11,81± 3,92	0,446	9,32± 1,43
Каліперомет рія, мм	29,74± 11,74	26,23± 8,81	0,149	29,33± 8,23	26,69± 8,15	0,376	26,44± 7,65
Динамометр ія, кг	28,30± 6,93	30,82± 11,08	0,268	24,91± 9,94	32,78± 9,06	0,028	31,89± 7,20
Окружність талії, см	105,13± 18,17	106,95± 10,92	0,595	98,54± 17,90	101,22± 14,65	0,655	98,33± 10,70
Окружність стегон, см	118,79± 14,08	117,19± 8,06	0,542	114,25± 12,72	114,84± 10,31	0,889	110,45± 7,12

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Було оцінено гемодинамічні показники обстежених пацієнтів в залежності від наявності інсомнії в групі в цілому. Встановлено, що пацієнти з симптомами безсоння мали достовірно більшу частоту серцевих скорочень у порівнянні з пацієнтами без інсомнії у всій групі в цілому. Одним з пояснень може бути гіперактивація симпатичної нервової системи, яка притаманна обом станам (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Гемодинамічні показники в залежності від наявності інсомнії в групі в цілому \*

Показник	Інсомнія є (n=60)	Інсомнії немає (n=60)	p
САТ, мм рт. ст.	138,23±12,82	130,00±15,30	0,1252
ДАТ, мм рт. ст.	88,85±10,38	80,00±1,11	0,3210
ЧСС за 1 хвилину	71,88±8,10	63,50±1,02	0,0410

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Також були проаналізовані гемодинамічні показники в групах окремо в залежності від наявності інсомнії.

Таблиця 3.7

Гемодинамічні показники в залежності від наявності інсомнії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контрольна) (n=23)
	Інсомнія + (n=39)	Інсомнія - (n=43)	p	Інсомнія + (n=21)	Інсомнія - (n=17)	p	
САТ, мм рт. ст.	138,71±12,25	135,58±10,59	0,244	137,35±14,16	132,35±8,31	0,218	117,87±3,22
ДАТ, мм рт. ст.	88,87±10,62	86,79±9,18	0,371	88,82±10,24	84,71±6,95	0,180	76,65±3,82
ЧСС за 1 хвилину	71,90±7,91	68,37±8,35	0,05	71,82±8,70	67,71±6,84	0,135	64,74±3,78

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Виявлено, що ЧСС була вищою у пацієнтів з симптомами безсоння групи 1 у порівнянні з пацієнтами, що не мали симптомів безсоння цієї ж групи (p=0,05) (табл. 3.7).

Таблиця 3.8

Показники ліпідного та вуглеводного обмінів в залежності від наявності інсомнії в групі в цілому \*

Показник	Інсомнія є (n=60)	Інсомнії немає (n=60)	p
Загальний холестерин, ммоль/л	5,65±1,24	4,50±0,15	0,2067
Триглицериди, ммоль/л	1,82±1,39	1,07±0,22	0,3278
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,95±0,06	1,31±0,31	0,0196
Холестерин, ЛПНЩ, ммоль/л	3,53±1,24	2,28±0,13	0,1823
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	0,82±0,62	0,48±0,10	0,3591
Глюкоза, ммоль/л	6,99±2,98	5,04±0,39	0,7401
Гликозильований гемоглобін, %	6,68±1,04	5,71±0,16	0,4713

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

При оцінці показників ліпідного та вуглеводного обмінів обстежених пацієнтів в залежності від наявності інсомнії в групі в цілому виявлено, що пацієнти з симптомами безсоння мали достовірно нижчий рівень холестерину ЛПВЩ у порівнянні з пацієнтами, які не мали інсомнії ( $p=0,0196$ ) (рис. 3.8).

Було оцінено рівень креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації в залежності від наявності інсомнії. Так, встановлені достовірні відмінності у всіх досліджуваних групах. Креатинін у пацієнтів загальної групи з симптомами інсомнії склав  $77,36 \pm 22,28$  мкмоль/л, тоді як у пацієнтів без симптомів інсомнії –  $74,0 \pm 2,01$  мкмоль/л ( $p=0,048$ ). У пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу з симптомами інсомнії склав  $84,1 \pm 15,91$  мкмоль/л, у пацієнтів цієї ж групи, що не мали безсоння –  $77,9 \pm 27,08$  мкмоль/л ( $p=0,05$ ). Рівень креатиніну у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби з інсомнією –  $86,62 \pm 13,51$

мкмоль/л, у пацієнтів без інсомнії –  $76,39 \pm 9,28$  мкмоль/л ( $p=0,043$ ). Було встановлено достовірні зміни і при детальному аналізі швидкості клубочкової фільтрації в залежності від інсомнії в групах. Так, виявлено, що швидкість клубочкової фільтрації була достовірно нижчою у пацієнтів з симптомами інсомнії у порівнянні з пацієнтами, що інсомнію не мали: в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу –  $74,3 \pm 8,16$  мл/хв/1,73мІ vs  $77,9 \pm 10,01$  мл/хв/1,73мІ ( $p=0,05$ ); в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби -  $81,0 \pm 8,09$  мл/хв/1,73мІ vs  $86,13 \pm 10,76$  мл/хв/1,73мІ ( $p=0,05$ ). Однак, слід зазначити, що всі коливання як креатиніну, так і швидкості клубочкової фільтрації знаходяться у межах референтних значень норми.

Таблиця 3.9

Показники ліпідного обміну в залежності від наявності інсомнії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Інсомнія + (n=39)	Інсомн ія - (n=43)	p	Інсомні я + (n=21)	Інсомні я - (n=17)	p	
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,53 \pm 1,1$ 9	$5,24 \pm 1,25$	0,32 4	$5,86 \pm 1,36$	$5,58 \pm 0,86$	0,47 8	$4,94 \pm 0,40$
Триглицериди, ммоль/л	$1,97 \pm 1,6$ 6	$2,08 \pm 1,71$	0,78 8	$2,42 \pm 1,62$	$1,53 \pm 0,58$	0,04 6	$1,71 \pm 0,73$
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	$1,25 \pm 0,2$ 9	$1,21 \pm 0,49$	0,68 2	$1,20 \pm 0,35$	$1,40 \pm 0,23$	0,05	$1,49 \pm 0,70$
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	$3,38 \pm 1,1$ 9	$3,16 \pm 1,01$	0,38 6	$3,80 \pm 1,32$	$3,30 \pm 1,04$	0,23 1	$2,59 \pm 0,74$
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,90 \pm 0,7$ 4	$0,94 \pm 0,77$	0,81 9	$1,09 \pm 0,73$	$0,69 \pm 0,26$	0,04 6	$0,78 \pm 0,51$

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

В той же час, при аналізі показників ліпідів в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі в залежності від наявності інсомнії встановлені достовірні розбіжності лише в групі 2. Так, виявлено, що пацієнти з симптомами безсоння мали достовірно вищі рівні тригліцеридів ( $p=0,046$ ) та холестерину ЛПДНЩ ( $p=0,046$ ) та нижчий рівень холестерину ЛПВЩ ( $p=0,092$ ) у порівнянні з пацієнтами без симптомів безсоння (табл. 3.9).

Середня тривалість сну в загальній групі складає  $6,42 \pm 1,06$  годин. При порівнянні тривалості сну в залежності від наявності інсомнії виявлено, у пацієнтів з інсомнією тривалість сну була менша ніж у пацієнтів без інсомнії ( $6,14 \pm 0,99$  vs  $6,71 \pm 0,82$ ,  $p=0,06$ ).

Також було проаналізовано тривалість сну в групах спостереження в залежності від кількості годин згідно з рекомендаціями звіту консенсусу Національного фонду сну National Sleep Foundation (NSF).

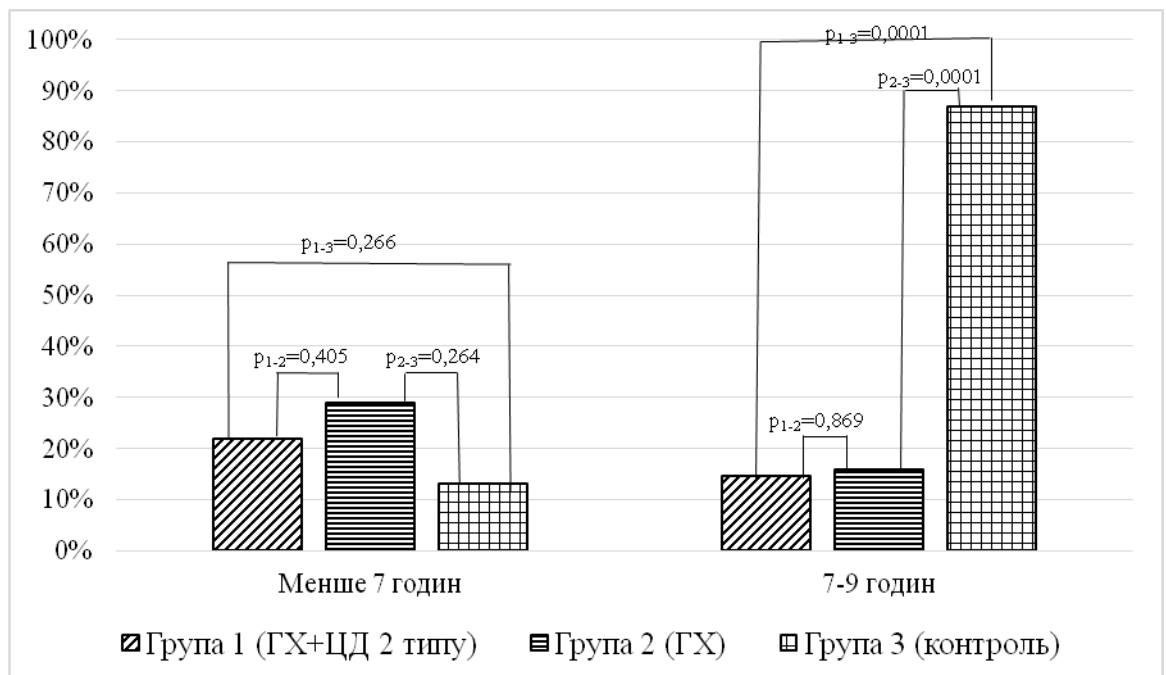


Рис. 3.6 Тривалість сну в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі

Виявлено, що більше 9 годин пацієнти не сплять в жодній з груп.



Встановлено, що рекомендованої норми сну притримуються пацієнти контрольної групи достовірно більше ніж пацієнти на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу ( $p_{1-3}=0,0001$ ,  $p_{2-3}=0,0001$ ).

Проаналізовано антропометричні показники в загальній групі пацієнтів в залежності від тривалості сну.

Таблиця 3.10

Антропометричні показники в залежності від тривалості сну в групі в цілому \*

Показник	Тривалість сну менше 7 годин (n=79)	Тривалість сну більше 7 годин (n=41)	p
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,25±5,40	32,78±6,39	0,870
% підшкірного жиру	41,79±8,95	43,48±6,99	0,569
% м'язової тканини	25,14±3,62	24,84±2,77	0,913
% вісцерального жиру	12,86±4,93	11,28±3,48	0,330
Каліперометрія, мм	29,61±10,19	29,56±8,91	0,375
Динамометрія, кг	27,65±10,93	26,59±4,24	0,759
Окружність талії, см	103,91±15,35	100,66±14,69	0,511
Окружність стегон, см	115,00±9,29	116,50±11,51	0,511

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Не встановлено достовірно достовірних розбіжностей антропометричних показників в загальній групі пацієнтів в залежності від тривалості сну (табл. 3.10).

Проаналізувавши показники ліпідного обміну в загальній групі пацієнтів в залежності від тривалості сну, не виявлено достовірних розбіжностей (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Показники ліпідного обміну в залежності від тривалості сну в групі в цілому \*

Показник	Тривалість сну менше 7 годин (n=79)	Тривалість сну більше 7 годин (n=41)	p
Загальний холестерин, ммоль/л	5,43±1,11	5,54±0,89	0,981
Триглицериди, ммоль/л	1,70±1,45	1,88±1,43	0,427
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,24±0,33	1,34±0,35	0,281
Холестерин, ЛПНЩ, ммоль/л	3,43±1,09	3,36±0,87	0,678
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	0,77±0,65	0,84±0,64	0,455

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Таблиця 3.12

Антропометричні показники в залежності від тривалості сну в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контрольна) (n=23)
	Тривалість сну менше 7 годин (n=55)	Тривалість сну більше 7 годин (n=27)	p	Тривалість сну менше 7 годин (n=24)	Тривалість сну більше 7 годин (n=14)	p	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,66±5,19	34,09±5,85	0,703	31,57±5,92	30,17±7,17	0,688	30,34±2,78
% підшкірного жиру	42,06±8,46	44,72±6,72	0,421	41,36±10,10	41,00±7,44	0,802	37,94±6,46
% м'язової тканини	25,21±3,45	24,54±2,99	0,703	25,03±4,05	25,45±2,39	0,546	28,52±2,17
% вісцерального жиру	1660,33 ± 231,33	1613,67±165,88	0,582	1616,45±220,84	1512,17±180,35	0,269	9,32±1,43
Каліперометрія, мм	13,44±5,51	12,08±3,32	0,582	11,91±3,86	9,67±3,50	0,451	26,44±7,65

## Продовження таблиці 3.12

Динамометрія, кг	29,43±11,26	31,50±9,15	0,688	29,91±8,64	25,67±7,63	0,191	31,89±7,20
Окружність талії, см	28,51±11,08	26,66±4,43	0,657	26,25±11,06	26,47±4,23	0,615	98,33±10,70
Окружність стегон, см	105,75±14,59	103,75±13,88	0,751	100,91±16,79	94,50±15,54	0,366	110,45±7,12

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

При аналізі антропометричних показників в залежності від тривалості сну в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби не виявлено достовірних розбіжностей (табл. 3.12).

## Таблиця 3.13

Показники ліпідного обміну в залежності від тривалості сну в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контрольна) (n=23)
	Тривалість сну менше 7 годин (n=55)	Тривалість сну більше 7 годин (n=27)	p	Тривалість сну менше 7 годин (n=24)	Тривалість сну більше 7 годин (n=14)	p	
Загальний холестерин, ммоль/л	5,17±1,06	5,30±0,78	0,686	5,86±1,11	6,07±0,96	0,955	4,94±0,40
Триглицериди, ммоль/л	1,78±1,71	1,98±1,67	0,621	1,57±0,95	1,65±0,76	0,571	1,71±0,73
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,17±0,30	1,25±0,33	0,406	1,34±0,35	1,53±0,33	0,396	1,49±0,70
Холестерин, ЛПНЩ, ммоль/л	3,18±1,08	3,16±0,81	0,946	3,84±1,01	3,80±0,90	0,610	2,59±0,74
Холестерин ЛПДНЩ, ммоль/л	0,81±0,76	0,89±0,75	0,669	0,71±0,43	0,74±0,34	0,533	0,78±0,51

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

При аналізі показників ліпідного обміну в залежності від тривалості сну в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби не виявлено достовірних розбіжностей (табл. 3.13).

Проаналізовано такий показник, як денна сонливість за опитувальником Епворту. Так, в загальній групі обстежених пацієнтів середній бал за шкалою денної сонливості Епворту складає  $6,17 \pm 3,73$  бали, що відповідає нормі. При аналізі цього показника за групами, виявлено, що в групі 1 (поєднання перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) бал денної сонливості за шкалою Епворту склав  $6,53 \pm 3,57$ , а в групі 2 (ізольований перебіг гіпертонічної хвороби) -  $5,38 \pm 4,02$  бали ( $p=0,047$ ), що на 21,37% менше ніж в групі 1.

Проаналізовано розподіл пацієнтів за шкалою денної сонливості Епворту за ступіннями важкості, де 0 - 6 балів - все в нормі: немає ознак надмірної денної сонливості, 7 - 8 балів - помірна денна сонливість, 9 - 17 балів - значна денна сонливість, 17 балів і більше - різка денна сонливість.

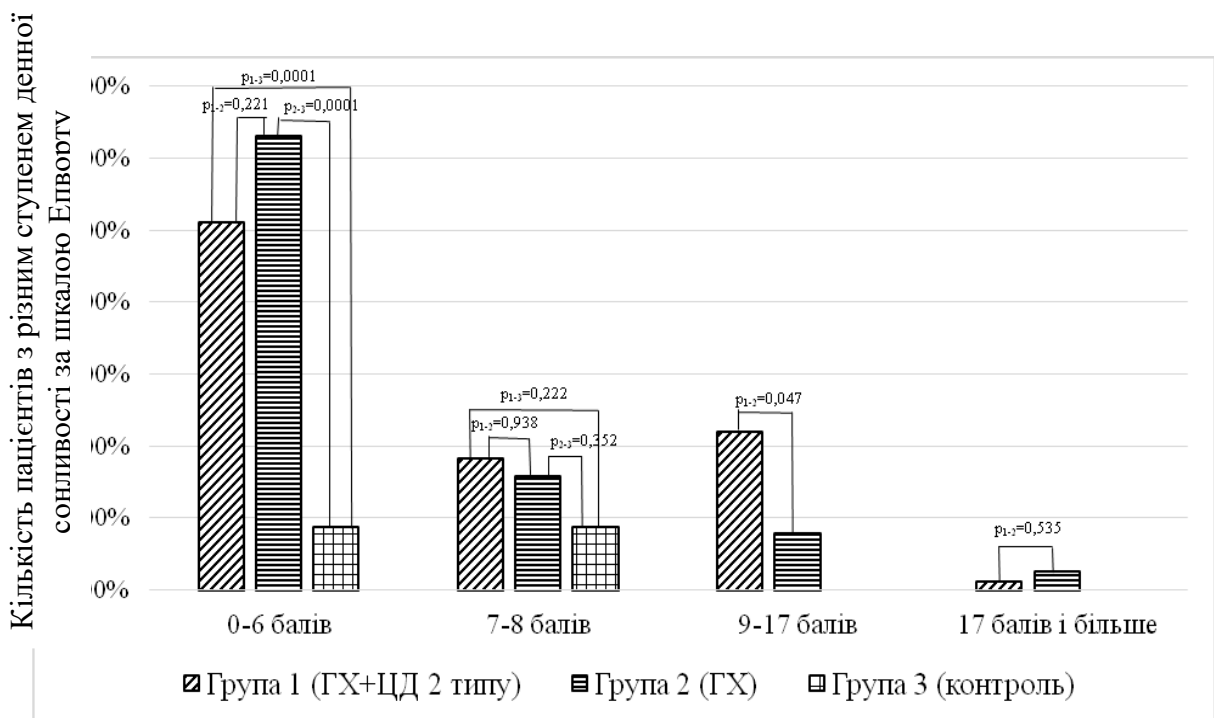


Рис. 3.7 Розподіл денної сонливості (%) за ступінями важкості за шкалою Епворту у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та контрольній групі.

Таким чином, встановлено, що пацієнти з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу мали достовірно більшу значну денну сонливість за шкалою Епворту у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом ГХ ( $p_{1-2}=0,047$ ) та групою контролю ( $p_{1-3}=0,007$ ) (рис. 3.7).

Встановлено, що в залежності від денної сонливості за шкалою Епворту в досліджуваних групах вірогідно відрізнялись рівні САТ, холестерину ЛПВЩ, індекс маси тіла, окружність талії (у жінок). На рисунках 3.8 – 3.11 представлено показники холестерину ЛПВЩ, САТ і ІМТ в залежності від проявів денної сонливості за шкалою Епворту.

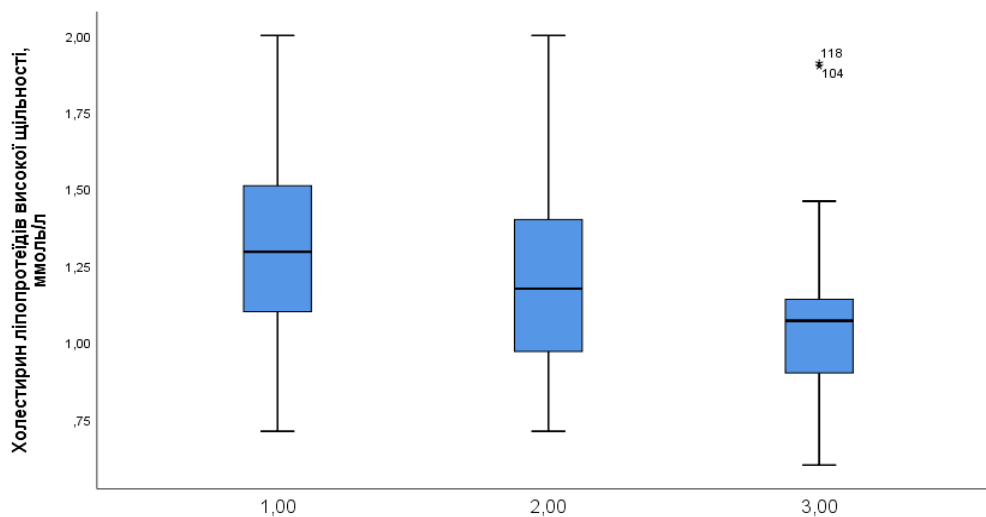


Рис. 3.8 Рівень холестерину ЛПВЩ в залежності від ступеню денної сонливості за шкалою Епворта (1 – не має денної сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 - тяжка денна сонливість), ANOVA тест:  $F=2,897$ ,  $p=0,05$

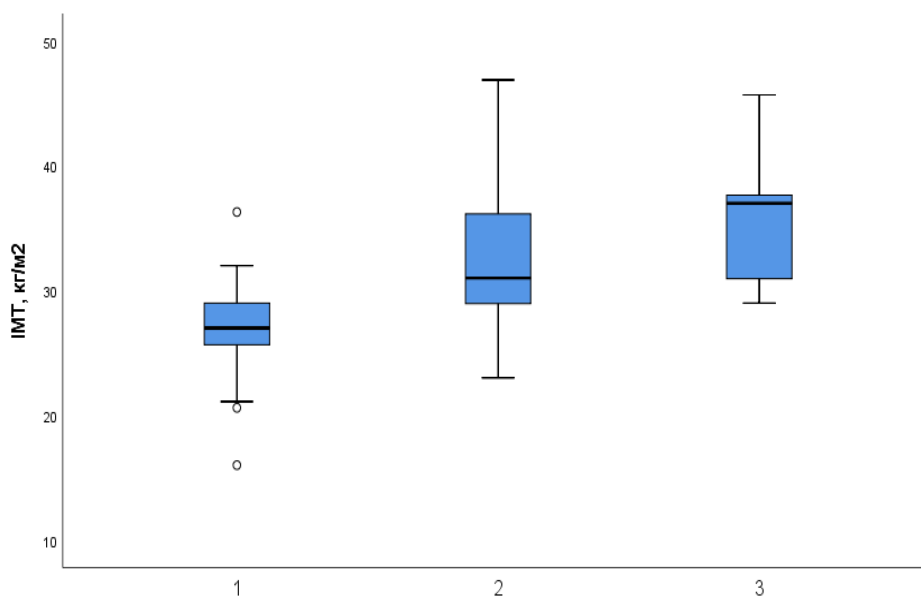


Рис. 3.9 Індекс маси тіла в групах з різним рівнем денної сонливості за шкалою Епворта (1 – не має денної сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 - тяжка денна сонливість), ANOVA тест:  $F=4,894$ ,  $p=0,01$

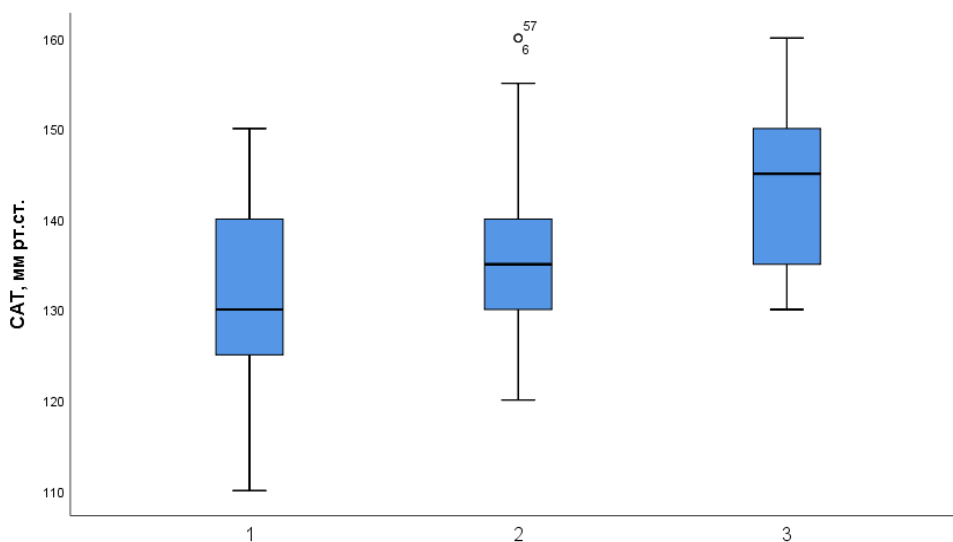


Рис. 3.10 Рівень Систолічного артеріального тиску (САТ) в залежності від ступеню денної сонливості за шкалою Епворта (1 – не має денної

сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 - тяжка денна сонливість),

a

ANOVA тест:  $F=2,646$ ,  $p=0,05$

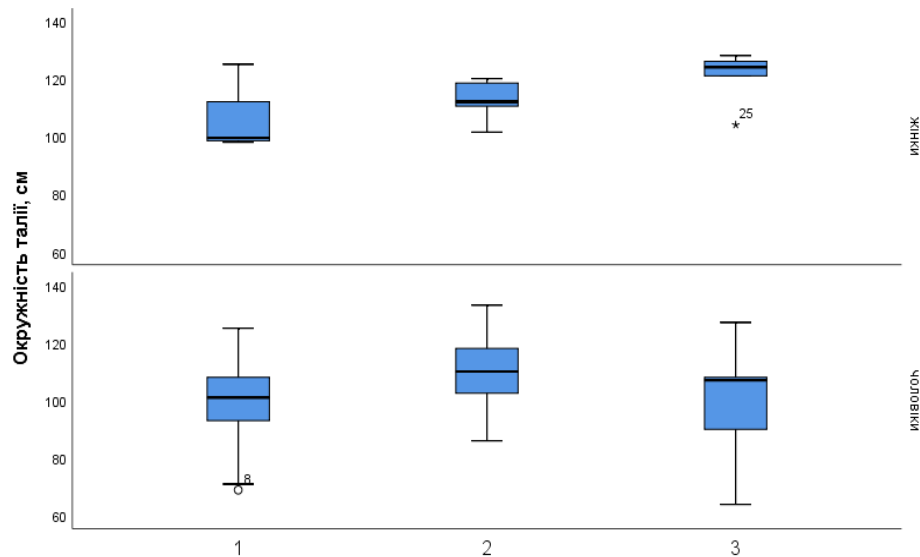


Рис. 3.11 Показники окружности талии у жінок (а) і чоловіків (б) в залежності від проявів денної сонливості за шкалою Епворта група 1 має до 6 балів; в група 2 – 6-9 балів і в групі 3 – більше 9 балів. (1 – не має денної сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 - тяжка денна сонливість), ANOVA тест:  $F=5,408$ ,  $p=0,04$  (рис.а - жінки) і  $F=1,594$ ,  $p=0,209$  (рис.б - чоловіки)

Проведено аналіз рівня серцево-судинного ризику за Фрамінгемською шкалою в залежності від наявності безсоння і ступеню проявів денної сонливості за шкалою Епворту. Не встановлено статистично значних розбіжностей. Так, серцево-судинний ризик в залежності від ступені сонливості, в групах 1, 2 і 3 відповідав наступним показникам – 15,9 [6,5ч21,2]; 15,6 [6,0ч27,5] і 23,1 [6,0ч28,5] ( $F=1,37$ ;  $p=0,25$ ). Рівень серцево-судинного ризику за Фрамінгемською шкалою у хворих з безсонням був 17,7 [8,5ч47,5] і хворих, які не страждали на безсоння – 15,2 [8,0ч31,2] % ( $F=1,026$ ;  $p=0,313$ ). В той же час при аналізі судинного віку, визначеного за

Фрамінгемською шкалою встановлено, що пацієнти з високим ступенем денної сонливості мали старший серцево-судинний вік (ANOVA тест  $F=63,4$ ;  $p=0,001$ ) (рис.3.12). При порівнянні серцево-судинного віку в залежності від наявності безсоння встановлено, що пацієнти з безсонням мали більш значні показники серцево-судинного віку, але відмінності не мали статистичної значущості (ANOVA тест  $F=3,25$ ;  $p=0,074$ ) (рис.3.12).

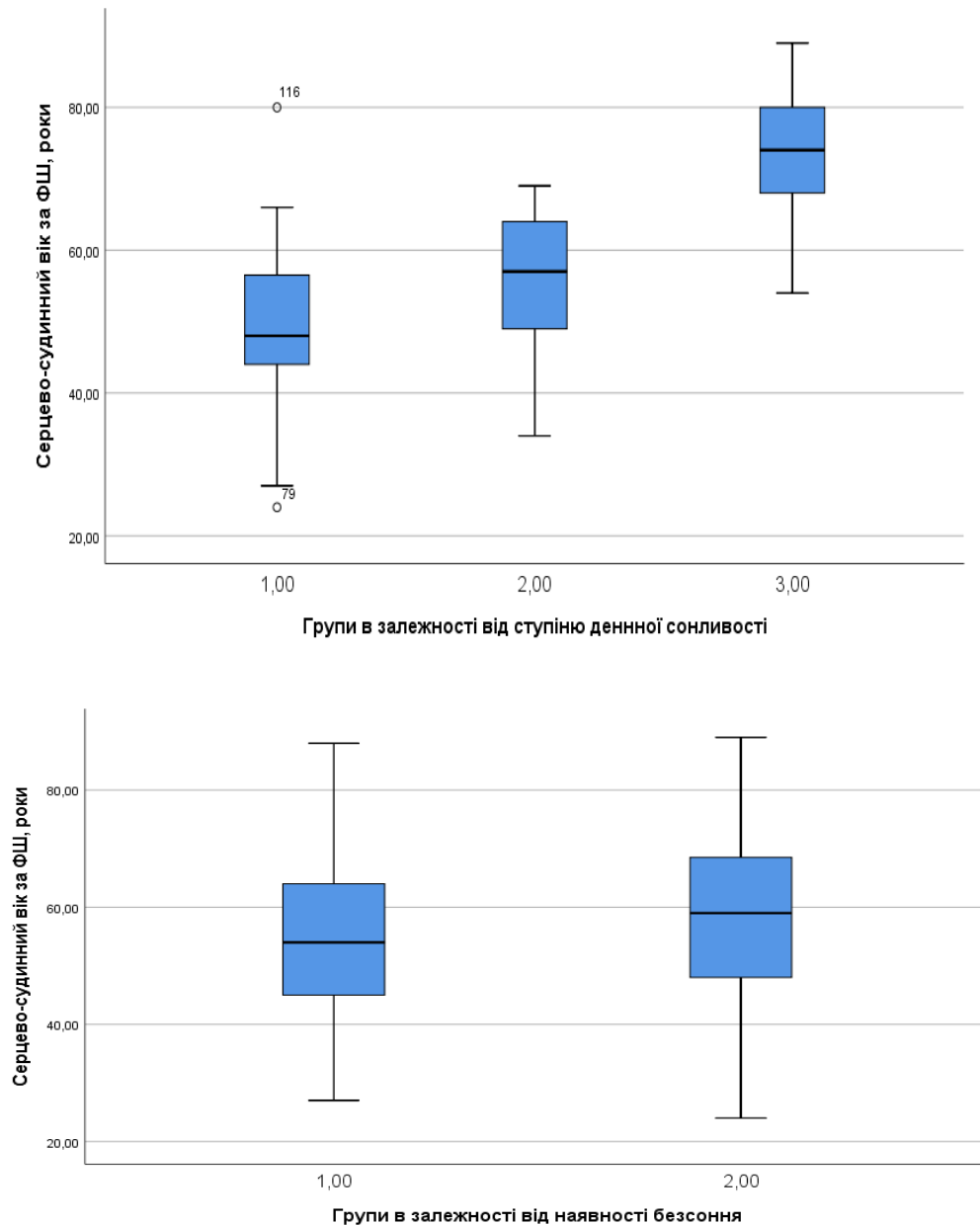


Рис 3.12 А, Б - Серцево-судинний вік в залежності від ступеню денної сонливості за шкалою Епворта (група 1 – до 6 балів за шкалою Епворта; в



група 2 – 6-9 балів за шкалою Епворта і в групі 3 – більше 9 балів), ФШ – Фрамінгемська шкала оцінки серцево-судинного ризику; ANOVA тест  $F=63,4$ ;  $p=0,001$ ; Б – Серцево-судинний вік в залежності від наявності безсоння (група 1 – не мають безсоння; група 2 – мають безсоння); ANOVA тест  $F=3,25$ ;  $p=0,074$ , ФШ – Фрамінгемська шкала оцінки серцево-судинного ризику.

Таким чином, встановлено, що наявність безсоння не пов'язана з рівнем загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПНЩ, показників обміну глюкози, АТ, антропометричними показникам. В той же час, встановлено, що хворі з симптомами безсоння мали достовірно нижчі показники холестерині ЛПВЩ. Також виявлено, що хворі з середніми і важкими проявами денної сонливості мають більш високі рівні САТ, індексу маси тіла, більшу окружність талії та низький рівень холестерину ЛПВЩ. В залежності від ступеню важкості денної сонливості відрізнявся й серцево-судинний вік пацієнтів, оцінений за Фрамінгемською шкалою. Так, пацієнти з більш високим ступенем денної сонливості мають старший серцево-судинний вік за Фрамінгемською шкалою.

Проведено кореляційний аналіз індексу денної сонливості з антропометричними показниками в групах пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. Так, не встановлено кореляційного зв'язку між індексом денної сонливості та ІМТ ( $p=0,56$ ), % підшкірного жиру ( $p=0,76$ ), % м'язової маси ( $p=0,76$ ), % вісцерального жиру ( $p=0,69$ ) в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Також не встановлено кореляційного зв'язку між індексом денної сонливості та ІМТ ( $p=0,98$ ), % підшкірного жиру ( $p=0,58$ ), % м'язової маси ( $p=0,43$ ), % вісцерального жиру ( $p=0,79$ ) в групі ізольованого перебігу ГХ.

Проведено аналіз зв'язків між індексом денної сонливості і показниками ліпідного обміну в групах пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та цукрового діабету 2 типу, з ізольованим перебігом ГХ. Так, не встановлено

кореляційного зв'язку між індексом денної сонливості та загальним холестеринем ( $p=0,38$ ), тригліцеридами ( $p=0,59$ ), холестеринем ЛПВЩ ( $p=0,51$ ), холестеринем ЛПНЩ ( $p=0,94$ ) та холестеринем ЛПДНЩ ( $p=0,64$ ) в групі поєднаного перебігу ГХ та цукрового діабету 2 типу. Також не встановлено кореляційного зв'язку між індексом денної сонливості та загальним холестеринем ( $p=0,97$ ), тригліцеридами ( $p=0,98$ ), холестеринем ЛПВЩ ( $p=0,72$ ), холестеринем ЛПНЩ ( $p=0,77$ ) та холестеринем ЛПДНЩ ( $p=0,98$ ) в групі ізольованого перебігу ГХ.

Таким чином, тривалість сну не мала значного ефекту на формування метаболічних порушень у хворих на ГХ та ЦД2Т. Тоді як, наявність інсомнії асоційована з холестеринем ЛПВЩ, тригліцеридами, ЧСС, м'язовою силою. Особливе значення для оцінки порушень сну має наявність денної сонливості.

Було розраховано відношення шансів, щоб виявити найбільш значущі компоненти інсомнії, що можна розглядати як предиктори її розвитку в групі в цілому. Так, встановлено, що лише три компоненти мали достовірну значущість у формуванні інсомнії в загальній групі: концентрація на незадоволеності своїм сном, важкість при засинанні та важкість підтримувати безперервний сон.

Таблиця 3.14

Мультиваріативний логістичний аналіз впливу предикторів формування інсомнії в групі в цілому

Показники	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Мультиваріативний логістичний аналіз ( $\chi^2=16,2948$ ; $p=0,0383$ )				
Концентрація на незадоволеності своїм сном	0,53946	5,4482	1,8926 - 15,6838	0,0017
Важкість при засинанні	0,52964	6,9501	2,4612 - 19,6257	0,0003
Важкість підтримувати безперервний сон	0,63759	6,8302	1,9575 - 23,8318	0,0026

Відповідно до цього був проаналізований кожен достовірно значущий у формуванні інсомнії предиктор, та за допомогою розрахунку відношення шансів знайдені фактори, що впливають окремо на концентрація на незадоволеності своїм сном, важкість при засинанні та важкість підтримувати безперервний сон в групі в цілому.

Було розраховано відношення шансів, щоб оцінити найбільш значущі фактори, які впливають на розвиток інсомнії. Так, встановлено, що прийом індапаміду ( $p=0,045$ ), вік старше 55 років ( $p=0,044$ ) та індекс якості життя менше 70 балів ( $p=0,037$ ) є найбільш значущими предикторами розвитку інсомнії (рис. 3.13).

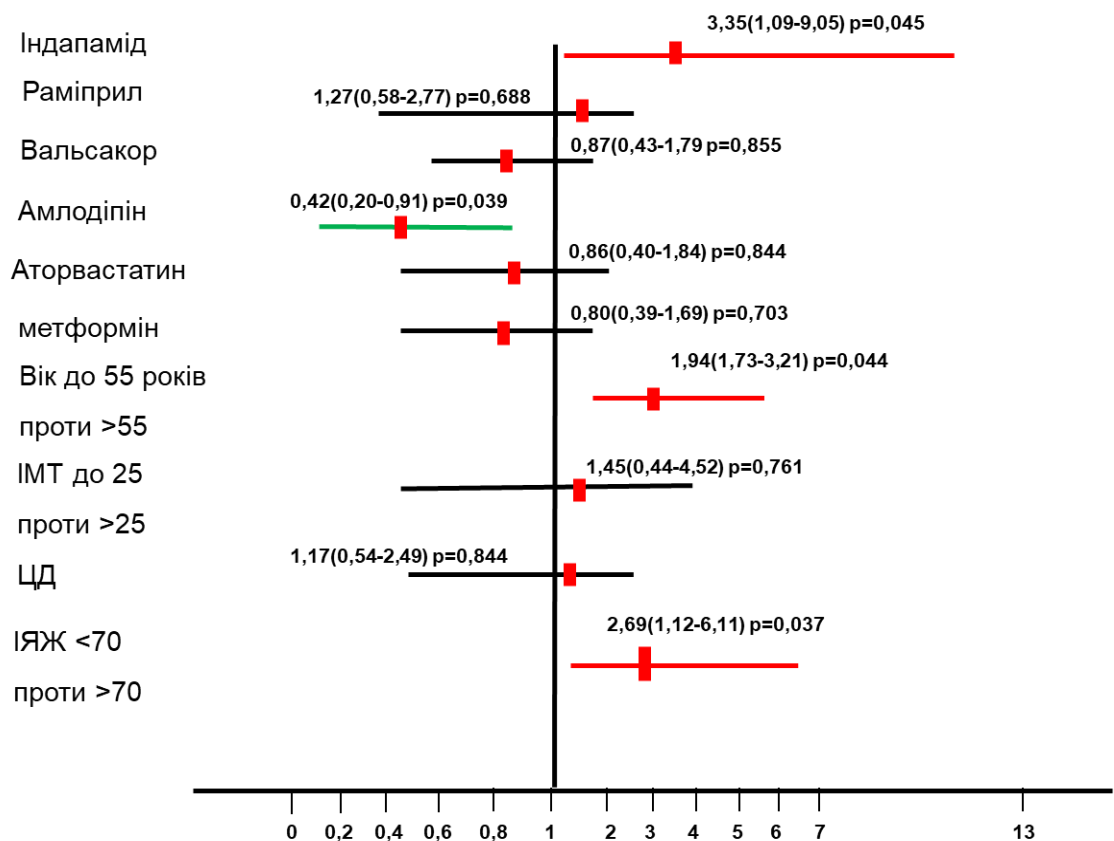


Рис 3.15 Фактори, що впливають на розвиток інсомнії

Таким чином, в загальній групі на формування такої складової інсомнії, як важкість підтримувати безперервний сон, достовірно мали вплив ДАТ ( $p=0,0254$ ) та вміст кортизолу ( $p=0,05$ ). Треба зазначити, що дана кореляція мала позитивну залежність, тобто чим вищими були ЧСС та рівень

кортизолу, тим вищим був ризик розвитку важкості підтримувати безперервний сон (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Впливу предикторів формування важкості підтримування безперервного сну в групі в цілому

Показники	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Мультиваріативний логістичний аналіз ( $\chi^2=28,978$ ; $p=0,0040$ )				
САТ, мм рт.ст.	0,06703	0,8863	0,7772 - 1,0108	0,0719
ДАТ, мм рт.ст	0,08488	1,2089	1,0236 - 1,4277	0,0254
ЧСС, за 1 хвилину	0,042201	1,0788	0,9932 - 1,1719	0,0722
ІМТ, кг/мІ	0,061565	1,1068	0,9810 - 1,2488	0,0992
Кортизол, нмоль/л	0,001722	1,0031	0,9997 - 1,0065	0,05
Пролактин, мМОд/л	0,001283	1,0006	0,9981 - 1,0031	0,6518

Було розраховано відношення шансів, щоб виявити найбільш значущі фактори серед компонентів інсомнії, що можна розглядати, як предиктори її розвитку окремо в групах. Так, встановлено, що в групі поєднаного перебігу ГХ та ЦД2Т два компоненти інсомнії мали достовірну значущість у формуванні: порушення уваги, пам'яті та концентрації, а також труднощі при засинанні згідно звичайному графіку.

Таблиця 3.16

Мультиваріативний логістичний аналіз впливу предикторів формування інсомнії в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу

Показники	$\beta$ - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Мультиваріативний логістичний аналіз ( $\chi^2=14,252$ ; $p=0,0008$ )				
Порушення уваги, пам'яті та концентрації	0,55359	3,4068	1,1511 - 10,0826	0,0268
Труднощі при засинанні згідно звичайному графіку	0,52849	4,1079	1,4580 - 11,5738	0,0075

В групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу встановлені інші предиктори формування інсомнії ніж у групі в цілому - порушення уваги, пам'яті та концентрації та труднощі при засинанні згідно звичайному графіку (табл. 3.16).

Основні положення та результати власних досліджень розділу 3 «Порушення сну у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом» висвітлено в статтях [151-153], підтверджено свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір [154] та апробовані на наукових форумах [155-162].

## РОЗДІЛ 4

### ПОРУШЕННЯ СНУ У ПАЦІЄНТІВ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ПРИ ЇЇ ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА РІВЕНЬ ПРОЛАКТИНУ ТА КОРТИЗОЛУ

Не зважаючи на велику кількість робіт, присвячених порушенням сну, патогенетичні ланки, що пов'язують порушення сну, гіпертонічну хворобу та цукровий діабет не досліджені.

#### *4.1 Оцінка рівня пролактину в залежності від порушень сну.*

Оцінено рівень пролактину в загальній групі обстеження. Так, виявлено, що середнє значення пролактину склало  $401,82 \pm 29,21$  мМОд/л, тоді як в контрольній групі –  $285,12 \pm 34,71$  мМОд/л ( $p=0,05$ ). Таким чином, встановлено, що рівень пролактину достовірно вищий у пацієнтів груп 1 та 2 у порівнянні з контрольною групою.

При порівнянні рівня пролактину в групах встановлено, що у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби рівень пролактину був дещо вищий ніж у пацієнтів з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу ( $462,38 \pm 32,09$  vs  $373,41 \pm 27,178$  мМОд/л),  $p=0,087$ , але різниця не була статистично значною.

Проаналізувавши рівень пролактину в загальній групі в залежності від наявності симптомів безсоння, не встановлено статистичної різниці. Так, рівень пролактину у пацієнтів загальної групи з симптомами безсоння склав  $399,47 \pm 25,41$  мМОд/л, тоді як у цих же пацієнтів без інсомнії –  $227,26 \pm 42,52$  мМОд/л.

Вміст пролактину також було проаналізовано в залежності від наявності інсомнії в групах пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Таблиця 4.1

Рівень пролактину в залежності від наявності інсомнії в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Інсомнія + (n=39)	Інсомн ія - (n=43)	p	Інсомні я + (n=21)	Інсомні я - (n=17)	p	
Пролактин, мМОд/л	392,62±2 8,21	369,78 ±28,81 2	0,889	411,55± 20,29	501,35± 41,09	0,224	285,12±3 4,71

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Таким чином, не встановлено достовірних розбіжностей при порівнянні рівня пролактину в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від наявності інсомнії (табл. 4.1).

Проаналізовано зв'язок рівня пролактину та тривалості сну в загальній групі обстежених пацієнтів. Було оцінено концентрацію пролактину у пацієнтів з тривалістю сну більше 7 годин та менше 7 годин. Так, вміст пролактину у пацієнтів з тривалістю сну менше 7 годин склав  $323,70 \pm 13,91$  мМОд/л, а у пацієнтів з тривалістю сну більше 7 годин -  $319,68 \pm 15,75$  мМОд/л. Не виявлено достовірної різниці між рівнем пролактину в залежності від тривалості сну в групі в цілому ( $p=0,930$ ).

Окремо був проаналізований цей же показник, тривалість сну, та її зв'язок на рівень пролактину в групах окремо. При аналізі рівня пролактину в залежності від тривалості сну в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби не встановлено достовірної різниці між показниками (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Рівень пролактину в залежності від тривалості сну в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Тривалість сну менше 7 годин (n=55)	Тривалість сну більше 7 годин (n=27)	p	Тривалість сну менше 7 годин (n=24)	Тривалість сну більше 7 годин (n=14)	p	
Пролактин, мМОд/л	362,52± 14,929	350,92± 16,352	0,587	260,17± 95,38	257,19± 13,62	0,688	285,12± 34,71

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Рівень пролактину було проаналізовано окремо за гендерним показником в групі в цілому. Так, пролактин в загальній групі у жінок, що мали симптоми безсоння склав 388,34±24,58 мМОд/л, а в групі жінок без симптомів безсоння - 432,34±37,31 мМОд/л, p=0,935. Тобто не було встановлено достовірних розбіжностей між рівнем пролактину жінок з інсомнією та та рівнем пролактину жінок, що не мали симптомів безсоння.

Таблиця 4.3

Рівень пролактину у жінок в залежності від наявності інсомнії в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=60)			Група 2 (ГХ) (n=26)			Група 3 (контроль на) (n=13)
	Інсомнія + (n=27)	Інсомнія - (n=33)	p	Інсомнія + (n=15)	Інсомнія - (n=11)	p	
Пролактин, мМОд/л	371,28± 35,14	389,79± 32,14	0,766	419,05± 19,44	559,98± 49,38	0,938	327,76±1 4,90

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).



Також рівень пролактину було проаналізовано окремо за гендерним показником в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від наявності симптомів безсоння. При аналізі не було встановлено достовірної різниці між рівнем пролактину в досліджуваних групах в залежності від наявності симптомів безсоння.

Встановлено, що рівень пролактину в загальній групі у чоловіків, що мали симптоми безсоння склав  $492 \pm 33,32$  мМОд/л, а в групі чоловіків без симптомів безсоння -  $337,54 \pm 14,35$  мМОд/л,  $p=0,248$ . Не було встановлено достовірних розбіжностей між рівнем пролактину чоловіків з інсомнією та рівнем пролактину чоловіків, що не мали симптомів безсоння.

Також окремо був проаналізований рівень пролактину у чоловіків в досліджуваних групах в залежності від наявності симптомів безсоння.

На відміну від тривалості сну у чоловіків, симптоми інсомнії асоціювалися з більш високим рівнем пролактину.

Таблиця 4.4

Рівень пролактину у чоловіків в залежності від наявності інсомнії в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n= 22)			Група 2 (ГХ) (n= 12)			Група 3 (контроль на) (n=10)
	Інсомнія + (n=12)	Інсомнія - (n=10)	p	Інсомнія + (n=6)	Інсомні я- (n=6)	p	
Пролактин, мМОд/л	$584,64 \pm 1$ 59,64	$303,74 \pm 1$ 1,68	0,04	$355,30 \pm 3$ 5,01	$393,87 \pm$ 17,65	0,73 9	$215,20 \pm 34,$ 17

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Встановлена достовірна різниця між показником пролактину у чоловіків групи 1. Так, рівень пролактину чоловіків з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу з симптомами безсоння достовірно вищий ніж у чоловіків з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового

діабету 2 типу без симптомів безсоння ( $p=0,04$ ). Тоді як, такої відмінності у чоловіків з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби виявлено не було.

Рівень пролактину в групах був проаналізований в залежності від віку. Пацієнти були розділені за віком на дві групи: молодше 60 років та старше 60 років. Так, при аналізі рівня пролактину в залежності від віку в загальній групі не було виявлено достовірних розбіжностей. Пролактин пацієнтів молодше 60 років склав  $431,96 \pm 33,22$  мМОд/л, а пацієнтів старше 60 років -  $362,97 \pm 22,76$  мМОд/л,  $p=0,384$ .

Таблиця 4.5

Рівень пролактину в залежності від віку в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n= 82)			Група 2 (ГХ) (n= 38)			Група 3 (контрольна) (n=23)
	Молодше 60 років (n=41)	Старше 60 років (n=41)	p	Молодше 60 років (n=26)	Старше 60 років (n=12)	p	
Пролактин, мМОд/л	$410,5 \pm 33,96$	$335,37 \pm 17,31$	0,430	$465,80 \pm 2,39$	$454,97 \pm 34,79$	0,950	$285,12 \pm 34,71$

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Також не встановлено різниці між рівнем пролактину в залежності від віку в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби.

Таблиця 4.6

Рівень пролактину в залежності від ступеню денної сонливості в групі в цілому \*

Показник	0-6 балів (n=63)	7-8 балів (n=33)	Більше 9 балів (n=24)	P
Пролактин, мМОд/л	$417,01 \pm 31,54$	$350,21 \pm 21,05$	$430,68 \pm 30,99$	$p_{1-2}=0,536$ $p_{1-3}=0,672$ $p_{2-3}=0,313$

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Рівень пролактину був проаналізований в залежності від ступеню денної сонливості в групі в цілому. Не встановлено різниці між рівнем пролактину в залежності від ступеню денної сонливості в групі в цілому (табл. 4.6).

Таблиця 4.7

Рівень пролактину в залежності від віку в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)				Група 2 (ГХ) (n=38)				Група 3 (контрольна) (n=23)
	0-6 балів (n=43)	7-8 балів (n=20)	Більше 9 балів (n=19)	p	0-6 балів (n=24)	7-8 балів (n=9)	Більше 9 балів (n=5)	p	
Пролактин, мМОд/л	373,62 ±28,05	300,82 ±12,12	454,28 ±34,92	p <sub>1-2</sub> =0,640 p <sub>1-3</sub> =0,243 p <sub>2-3</sub> =0,124	494,75 ±36,32	443,50 ±30,69	341,01 ±12,91	p <sub>1-2</sub> =0,364 p <sub>1-3</sub> =0,356 p <sub>2-3</sub> =0,549	285,12 ±34,71

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Так само не було встановлено достовірної різниці між рівнем пролактину в залежності від ступеню денної сонливості як в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, так і в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби.

Пацієнти були розділені на чотири групи в залежності від рівня пролактину, розділеного відповідно квантилям (таблиця 4.8). Так, група 1 включила 19 пацієнтів, з рівнем пролактину від 97,1 до 211,5 мМОд/л; група 2 включила 23 пацієнтів з рівнем пролактину від 221,6 до 271,2 мМОд/л; до складу групи 3 увійшло 24 пацієнтів з рівнем пролактину від 271,3 до 422,8 мМОд/л, і група 4 складалася з 16 пацієнтів з рівнем пролактину 422,9 - 563,5

мМОд/л. Встановлено, що групи пацієнтів, що мають різний рівень пролактину, достовірно не відрізнялися за антропометричними показниками, рівнем артеріального тиску, ліпідів.

Таблиця 4.8

Показники артеріального тиску, антропометричні характеристики, ліпіди у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в залежності від рівня пролактину

	I 97,1-211,5 мМОд/л N=19	II 211,6-271,2 мМОд/л N=23	III 271,3-422,8 мМОд/л N=24	IV 422,9-563,5 мМОд/л N=16	ANOVA, F; p
Вік, років	61,0 [55,7-63,2]	60,0 [47,5-64,5]	61,0 [52,2-69,0]	61,5 [48,9-69,1]	1,243; 0,33
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0 [29,5-38,9]	31,6 [28,0-36,8]	35,1 [27,9-38,1]	36,7 [25,3-41,2]	0,425; 0,73
М'язова тканина, %	24,3 [21,1-27,8]	26,0 [22,5-30,8]	24,9 [22,8-29,7]	23,9 [21,9-23,3]	0,721; 0,67
Жирова тканина, %	45,0 [37,7-51,1]	41,6 [31,1-46,8]	41,3 [30,9-49,5]	47,8 [31,7-50,1]	0,519; 0,67
Вісцеральни й жир, %	13,0 [10,5-14,5]	11,0 [9,0-13,0]	13,0 [9,7-18,0]	12,0 [10,0-15,0]	0,454; 0,76
САТ, мм рт.ст.	140,0 [123,7- 150,0]	135,0 [128,7-150,0]	135,0 [130,0- 150,0]	140 [125,7- 146,5]	0,174; 0,91
ДАТ мм рт.ст.	85,0 [78,7-100,0]	82,5 [80,0-92,5]	90,0 [80,0-100,0]	85,0 [80,0-95,0]	0,729; 0,53
Глюкоза, ммоль/л	5,19 [4,81-7,97]	6,2 [4,8-8,9]	5,98 [4,95-10,49]	6,2 [4,88-5,98]	1,354; 0,26
ЧСС, за 1 хвилину	73,0 [64,7-76,5]	69,5 [65,5-74,2]	70,0 [64,0-75,0]	76,3 [68,7-77,5]	1,354; 0,26
НьА1С, %	6,87 [6,2-7,18]	6,80 [6,08-7,41]	7,42 [6,71-7,48]	7,6 [6,2-7,79]	0,451; 0,71
Загальний холестерин, ммоль/л	5,18 [4,61-5,97]	5,62 [4,7-6,1]	5,8 [4,71-6,61]	5,05 [4,36-5,88]	0,254; 0,85
Холестерин ЛЛПНЦ, ммоль/л	3,17 [2,35-4,04]	3,6 [3,0-4,1]	3,08 [2,68-3,97]	3,17 [2,49-3,87]	0,307; 0,82
Холестерин ЛЛПВЦ, ммоль/л	1,36 [1,21-1,52]	1,08 [0,94-1,3]	1,13 [0,95-1,36]	1,10 [0,85-1,79]	1,029; 0,38
Тригліцерид и, ммоль/л	1,46 [0,95-1,96]	1,44 [0,98-1,78]	1,97 [1,47-2,91]	1,85 [0,9-2,44]	2,605; 099

## Продовження таблиці 4.8

Пролактин, мМЕд/л	142,8 [120,2-178,2]	228,1 [225,1- 246,6]	353,9 [297,2- 401,1]	534,9 [421,3-589,9]	61,03; 0,001
----------------------	------------------------	----------------------------	----------------------------	------------------------	-----------------

Було проведено аналіз порушень сну в залежності від рівня пролактину. Виявлено, що у пацієнтів з більш низьким рівнем пролактину (групи I-II) частіше відзначаються ранні пробудження в порівнянні з пацієнтами з більш високим рівнем пролактину (III-IV) (рис.4.1). Так, в групі I з 19 пацієнтів 11 мали ранні пробудження, в групі II у 14 пацієнтів з 23 були відзначені ранні пробудження, в групі III тільки 18 пацієнтів з 24 мали ранні пробудження і в IV ранні пробудження відзначили 3 пацієнта з 16 ( $p = 0,003$   $\chi^2$  Пірсона).

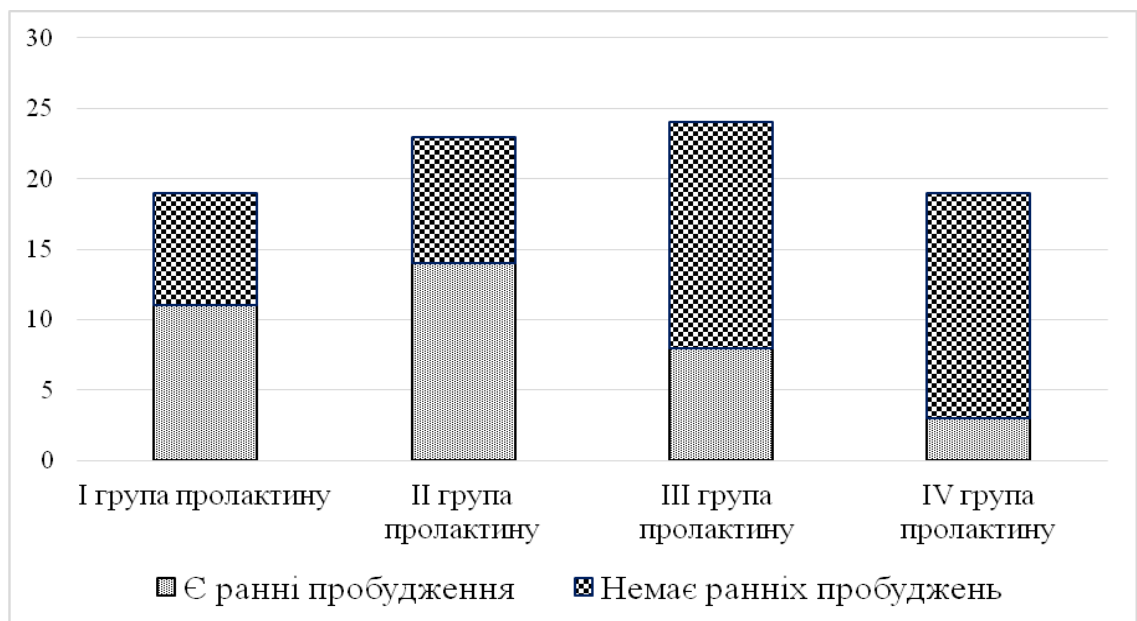


Рис. 4.1 Частота ранніх пробуджень у пацієнтів з різним рівнем пролактину

Також виявлено, що пацієнти з більш високим балом за шкалою Епворту мали більш низький рівень пролактину (рис. 4.2).

Встановлено, що сумарний бал за шкалою Епворту вищий в групах з високим рівнем пролактину.

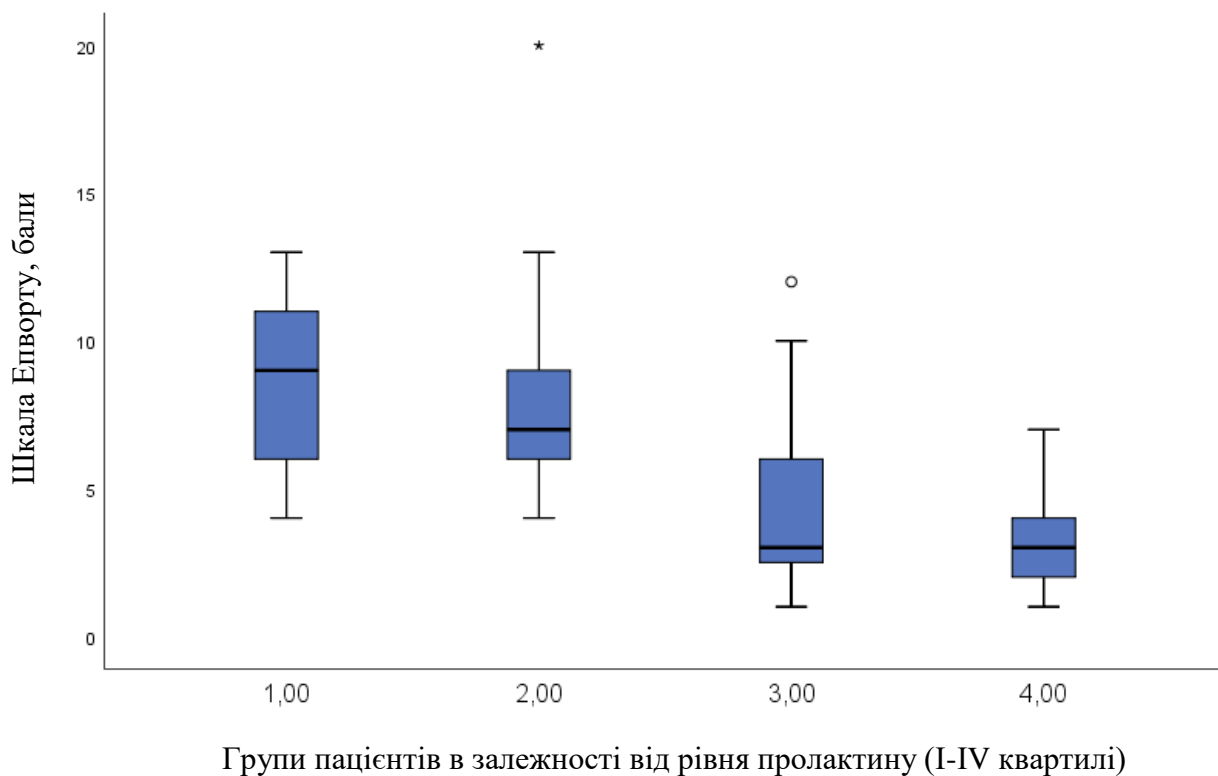


Рис. 4.2 Показники шкали Елворту в групах з різним рівнем пролактину

У той же час встановлена зворотня кореляція між рівнем пролактину і дозою метформіну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: коефіцієнт кореляції Пірсона  $-0,427$ ,  $p = 0,001$  (рис 4.3).

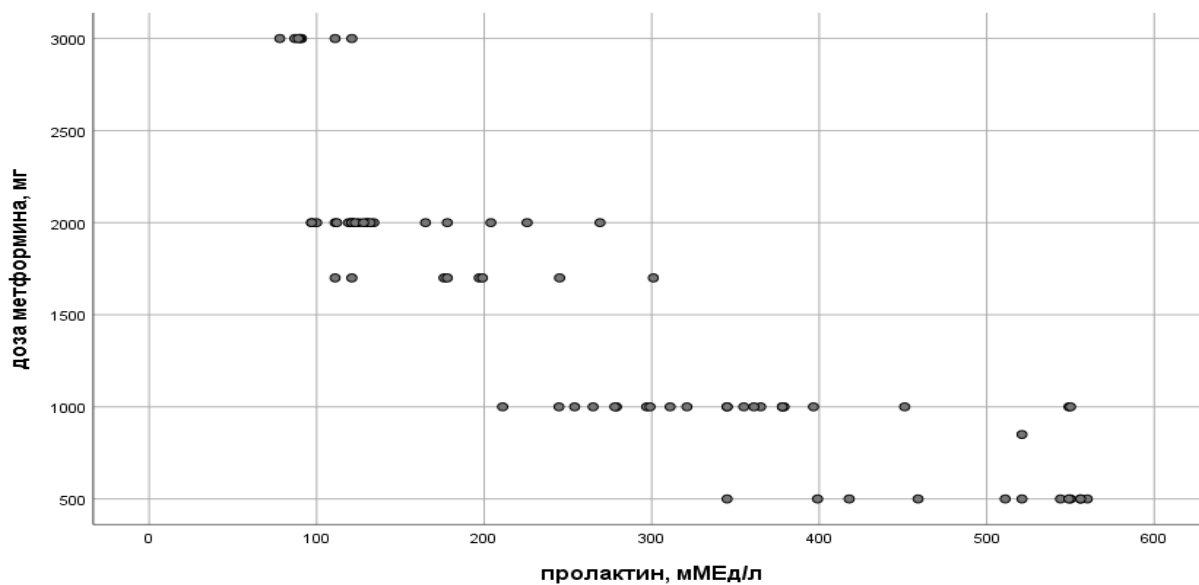


Рис. 4.3 Діаграма розсіювання, що відображає взаємозв'язок між дозою метформіну і рівнем пролактину у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

Таким чином, зв'язок між ранніми пробудженнями, рівнем пролактину, і дозою метформіну. Одним з пояснень чого може бути те, що пацієнти з більш тяжким цукровим діабетом отримували більшу дозу метформіну, і саме в цій групі були частіше встановлені ранні пробудження.

#### *4.2 Оцінка рівня кортизолу в залежності від порушень сну.*

Також було оцінено рівень кортизолу в загальній групі спостереження. Так, виявлено, що середній рівень кортизолу обстежених пацієнтів склав  $490,08 \pm 28,21$  нмоль/л, тоді як в контрольній групі –  $214,56 \pm 45,19$  нмоль/л ( $p=0,05$ ). Таким чином, встановлено, що рівень кортизолу достовірно вищий у пацієнтів груп 1 та 2 у порівнянні з контрольною групою.

При порівнянні рівня кортизолу в групах встановлено, що у пацієнтів з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу рівень кортизолу був вищий ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби ( $502,28 \pm 26,31$  vs  $464,08 \pm 32,09$  нмоль/л),  $p=0,05$ .

Проаналізувавши рівень кортизолу в загальній групі в залежності від наявності симптомів безсоння, не встановлено статистичної різниці. Так, рівень кортизолу у пацієнтів загальної групи з симптомами безсоння склав  $477,14 \pm 25,96$  нмоль/л, тоді як у цих же пацієнтів без інсомнії –  $306,73 \pm 39,96$  нмоль/л.

Рівень кортизолу також було проаналізовано в залежності від наявності інсомнії в групах пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

#### *Таблиця 4.9*

Рівень кортизолу обстежених пацієнтів в залежності від наявності інсомнії в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим

діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Інсомнія + (n=39)	Інсомн ія - (n=43)	p	Інсомні я + (n=21)	Інсомні я - (n=17)	p	
Кортизол, нмоль/л	478,69±2 1,27	511,03 ±29,97	0,732	474,40± 33,42	442,10± 33,73	0,931	214,56±4 5,19

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Таким чином, не встановлено достовірних розбіжностей при порівнянні рівня кортизолу в групах 1 та 2 в залежності від наявності інсомнії.

Також рівень кортизолу був порівняний в залежності від наявності циркадних порушень сну та неспання в загальній групі спостереження. Так, встановлено, що кортизол у пацієнтів, що мали циркадні порушення сну та неспання становив  $480,42 \pm 23,65$  нмоль/л, а у пацієнтів без циркадних порушень сну та неспання -  $496,61 \pm 31,06$  нмоль/л,  $p=0,295$ .

Таблиця 4.10

Рівень кортизолу в залежності від наявності циркадних порушень сну та неспання в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контроль на) (n=23)
	Циркадні порушен ня сну та неспання є (n=40)	Циркадн их порушен ь сну та неспання немає (n=41)	p	Циркад ні поруше ння сну та неспанн я є (n=8)	Циркадн их порушен ь сну та неспання немає (n=30)	p	
Кортизол, нмоль/л	489,44±1 7,93	414,82±32, 68	0,806	435,35±4 4,02	471,74±29 ,05	0,23 7	214,56± 45,19

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).



При аналізі рівня кортизолу в залежності від наявності циркадних порушень сну та неспання в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби не встановлено достовірної різниці (табл. 4.10).

Проаналізовано зв'язок рівня кортизолу та тривалості сну в загальній групі обстежених пацієнтів. Було оцінено концентрацію кортизолу у пацієнтів з тривалістю сну більше 7 годин та менше 7 годин. Так, вміст кортизолу у пацієнтів з тривалістю сну менше 7 годин склав  $413,20 \pm 20,73$  нмоль/л, а у пацієнтів з тривалістю сну більше 7 годин -  $350,28 \pm 12,86$  нмоль/л. Не виявлено достовірної різниці між рівнем кортизолу в залежності від тривалості сну в групі в цілому ( $p=0,599$ ).

Окремо було проаналізовано цей же показник, тривалість сну, та її вплив на рівень кортизолу в групах окремо (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Рівень кортизолу в залежності від тривалості сну в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контрольна) (n=23)
	Тривалість сну менше 7 годин (n=55)	Тривалість сну більше 7 годин (n=27)	p	Тривалість сну менше 7 годин (n=24)	Тривалість сну більше 7 годин (n=14)	p	
Кортизол, нмоль/л	$360,74 \pm 18,85$	$351,83 \pm 19,95$	0,535	$499,05 \pm 19,91$	$347,18 \pm 18,57$	0,191	$214,56 \pm 45,19$

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

При аналізі рівня кортизолу в залежності від тривалості сну в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби не встановлено достовірної різниці між показниками.

Пацієнти групи були розділені на 2 підгрупи за таким показником, як індекс маси тіла. В першу підгрупу увійшли 39 пацієнтів з ІМТ менше 30 кг/м<sup>2</sup>, а в другу – 81 пацієнт з ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>. При порівнянні рівня кортизолу в залежності від ІМТ в групі в цілому не встановлено достовірної різниці. Так рівень кортизолу у пацієнтів з ІМТ менше 30 кг/м<sup>2</sup> склав 477,35±24,26 нмоль/л, а у пацієнтів з ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> - 458,89±26,57 нмоль/л, p= 0,633.

Таблиця 4.12

Рівень кортизолу в залежності від ІМТ в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контрольна) (n=23)
	ІМТ менше 30 кг/м <sup>2</sup> (n=20)	ІМТ більше 30 кг/м <sup>2</sup> (n=62)	p	ІМТ менше 30 кг/м <sup>2</sup> (n=19)	ІМТ більше 30 кг/м <sup>2</sup> (n=19)	p	
Кортизол, нмоль/л	516,80±20,68	486,33±27,71	0,422	430,49±27,95	368,94±20,68	0,679	214,56±45,19

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Так само не виявлено розбіжностей між рівнем кортизолу в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від ІМТ (табл. 4.12).

Було проаналізовано такий показник, як окружність талії, та рівень кортизолу в залежності від того чи окружність талії менше або більше 85 см в загальній групі. Так рівень кортизолу в загальній групі у пацієнтів з окружністю талії менше 85 см склав 437,50±25,49 нмоль/л, а у пацієнтів з окружністю талії більше 85 см - 464,65±25,86 нмоль/л, p=0,768.

При аналізі рівня кортизолу в залежності від окружності талії в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби не встановлено достовірних розбіжностей (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Рівень кортизолу в залежності від окружності талії в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу, ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби та контрольній групі \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) (n=82)			Група 2 (ГХ) (n=38)			Група 3 (контрольна) (n=23)
	Окружність талії менше 85 см (n=9)	Окружність талії більше 85 см (n=73)	p	Окружність талії менше 85 см (n=14)	Окружність талії більше 85 см (n=24)	p	
Кортизол, нмоль/л	529,49±3,63	491,31±25,79	0,807	371,80±17,87	383,57±25,04	0,705	214,56±45,19

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Во всій групі при аналізі показників кортизолу, глюкози, гликозильованого гемоглобіну, артеріального тиску та ЧСС в залежності від ранніх пробуджень, достовірних відмінностей за рівнем денної сонливості за шкалою Епворту виявлено не було. У той же час встановлено, що ранні пробудження достовірно частіше зустрічаються при високому рівні кортизолу.

Таблиця 4.14

Наявність ранніх пробуджень і рівень кортизолу у пацієнтів у всій групі спостереження

Показник	Ранні пробудження є (n=74) Медіана [25%÷75%]	Ранніх пробуджень немає (n=46) Медіана [25%÷75%]	P
Кортизол, нмоль/л	557,23 [461,74÷655,70]	534,90 [435,80÷648,40]	0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,56 [4,98÷8,36]	5,99 [5,10÷8,65]	0,33
Гликозильований гемоглобін, %	6,68 [5,86÷7,10]	6,77 [5,97÷7,57]	0,63
САТ, мм рт. ст.	135,00 [130,00÷145,00]	137,50 [130,0÷146,20]	0,20
ДАТ, мм рт. ст.	85,00 [80,00÷100,00]	88,50 [80,00÷96,25]	0,77

Проаналізовано окремо дані пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу та з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби в залежності від наявності ранніх пробуджень і їх зв'язок з рівнем кортизолу. Дані представлені в таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

Наявність ранніх пробуджень і рівень кортизолу в групах поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби

Показник	Група 1 ЦД+ГХ (n=82) Медіана [25%÷75%]			Група 2 ГХ (n=38) Медіана [25%÷75%]		
	Ранні пробудження є (n= 49)	Ранніх пробуджень немає (n=32)	P	Ранні пробудження є (n= 25)	Ранніх пробуджень немає (n=14)	P
Кортизол, нмоль/л	551, 13 [452,53÷728,36]	495,79 [407,82÷557,96]	0,05	535,4 [356,50÷631,67]	497,93 [448,84÷80,23]	0,90
Глюкоза, ммоль/л	6,31 [5,28÷9,10]	6,80 [5,23÷10,34]	0,40	5,11 [4,89÷5,67]	5,38 [4,85÷5,96]	0,67
Гликозильований гемоглобін, %	6,87 [6,44÷7,46]	6,87 [6,20÷7,60]	0,83	5,40 [5,17÷5,84]	5,21 [4,47÷6,23]	0,27
САТ, мм рт.ст.	135,00 [130,00÷146,25]	135,00 [130,00÷145,00]	0,96	130,00 [128,75÷136,25]	130,00 [135,00÷150,00]	0,41
ДАТ, мм рт.ст.	90,00 [80,00÷100,00]	85,00 [80,00÷90,00]	0,45	82,50 [80,00÷90,00]	90,00 [82,50÷100,00]	0,08

Отримані дані демонструють, що у всій групі пацієнтів ранні пробудження відмічались при більш високому рівні кортизолу. Не було виявлено достовірних відмінностей між рівнем кортизолу і ранніми пробудженнями в групі пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. Таким чином, в групі з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу наявність ранніх пробуджень асоційована з

підвищенням рівня кортизолу. Тоді як в групі з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби такої асоціації не встановлено.

Основні положення та результати власних досліджень розділу 4 «Порушення сну у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом та рівень пролактину та кортизолу» висвітлено в статтях [163,164] та апробовані на наукових форумах [165].

## РОЗДІЛ 5

### ЕФЕКТИВНІСТЬ НАВЧАЛЬНИХ ПРОГРАМ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

Всім пацієнтами, у яких були виявлені порушення сну, проводились «школи здоров'я» з метою посилення обізнаності пацієнтів щодо фаз сну; факторів, що сприяють порушенням сну; правилам відходу до сну та пробудження. Обсяг групового навчання передбачав 9 занять із частотою 1 раз на місяць. Тривалість навчання – 3 місяці. Кожне заняття складалося з лекції (близько 45 хвилин) та було присвячено особливостям фаз сну, порушень сну та немедикаментозним методам корекції порушень сну. Темі порушення сну були присвячені окремі заняття. Крім того пацієнтам пропонувалось вести щоденник для оцінки часу відходу до сну та пробудження. Детально обговорювались теми гігієни сну, циркадних біоритмів сон-бадьорість. Особливу увагу приділяли основним факторам ризику порушень сну.

В групу пацієнтів, що відвідували «школи здоров'я» увійшло 109 пацієнтів. З них 60 пацієнтів страждали на інсомнію та 49 – циркадними порушеннями сну. Серед пацієнтів з інсомнією та поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу було 39 осіб, з ізольованим перебігом ГХ – 21 особа. Серед пацієнтів з циркадними порушеннями циклу «сон-бадьорість» було 41 особа з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу та 8 осіб з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби.

Всім пацієнтам, що були залучені до навчання в «школах здоров'я» визначались антропометричні, гемодинамічні, біохімічні показники, також проводили опитування щодо наявності порушень сну та якості життя на початку дослідження та після завершення навчання в «школах здоров'я».

В групі навчання встановлено вірогідне зниження рівнів артеріального тиску. Також встановлено збільшення хворих з цільовими показниками артеріального тиску наприкінці навчання в «школах здоров'я». Рівні САТ і ДАТ знизились на 10,18% ( $p=0,001$ ) і 12,12% ( $p=0,004$ ) у хворих групи 1 і на 10,23 % ( $p=0,002$ ) і 11,51% ( $p=0,001$ ) у хворих групи 2 (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка гемодинамічних показників в групі пацієнтів, що проходили навчання в «школах здоров'я» \*

Показник	До	Після	P
Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) n=39			
САТ, мм рт.ст.	138,71±12,25	124,6±9,5	p=0,010
ДАТ, мм рт.ст.	88,87±10,62	78,1±7,7	p=0,012
Група 2 (ГХ) n=21			
САТ, мм рт.ст.	137,35±14,16	123,3±11,8	0,006
ДАТ, мм рт.ст.	88,82±10,24	78,6±7,8	0,005

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \Sigma$ ).

Показники ліпідного обміну на початку спостереження статистично не відрізнявся в групах 1 та 2. Так в групі 1 холестерин ЛПНЩ дорівнював  $3,38 \pm 1,19$  ммоль/л, а в групі 2 -  $3,80 \pm 1,32$  ммоль/л ( $p=0,937$ ). У групі 1 середні показники ліпідного обміну вірогідно не змінилися (табл. 6.2). У той же час в групі 2 встановлено статистичне значне зниження рівня загального холестерину на 24,75% ( $p=0,031$ ), холестерину ЛПНЩ на 29,5% ( $p=0,030$ ) та збільшення рівню холестерину ЛПВЩ на 19,5% ( $p=0,03$ ).

Таблиця 5.2

Динаміка показників ліпідного і вуглеводного обміну у групі пацієнтів, що проходили навчання в «школах здоров'я» \*

Показник	До	Після	P
Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) n=39			
ЗХС, ммоль/л	5,53±1,19	5,62±1,27	0,088
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25±0,29	1,36±1,15	0,316
ТГ, ммоль/л	1,97±1,66	1,81±0,67	0,769

## Продовження таблиці 5.2

ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,38±1,19	3,43±0,67	0,410
Глюкоза, ммоль/л	6,99±2,98	5,04±1,5	0,048
Гликозильований гемоглобін, %	6,68±1,04	5,71±0,16	0,05
Група 2 (ГХ) n=21			
ЗХС, ммоль/л	5,86±1,36	4,41±1,4	0,002
ХС ЛПВЩ, ммоль/л)	1,20±0,35	1,49±0,24	0,03
ТГ, ммоль/л	2,42±1,62	1,60±0,70	0,231
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,80±1,32	2,68±0,81	0,005
Глюкоза, ммоль/л	5,34±1,1	5,27±0,9	0,78
Гликозильований гемоглобін, %	5,27±0,65	5,19±0,54	0,865

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

Рівень глюкози крові та гликозильованого гемоглобіну до та після навчання в «школах здоров'я» був у межах норми в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби. При цьому у першій групі рівень глюкози вірогідно знизився на 27,9%, а рівень гликозильованого гемоглобіну – на 14,53% (табл. 5.2).

До початку навчання групи 1 і 2 статистично значно ні розрізнялись за антропометричними показниками між собою. Антропометричні показники пацієнтів першої групи, а також показники, які характеризують склад тіла, вірогідно не змінились. У той же час в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби встановлено зниження ІМТ на 3,9% (p=0,081), вмісту жирової тканини на 16,36% (p=0,033) (табл.5.3).

## Таблиця 5.3

Динаміка антропометричних показників пацієнтів, що проходили навчання в «Школах здоров'я» \*

Показник	До	Після	P
Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) n=39			
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	34,01±7,61	33,6±6,3	0,837
Жирова тканина, %	42,64±10,37	42,0±8,2	0,976
Вісцеральний жир, %	12,45±4,84	12,6±4,7	0,989
М'язова тканина, %	25,05±3,98	25,4±3,3	0,965



## Продовження таблиці 5.3

Група 2 (ГХ) n=21			
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,00±6,43	29,8±4,1	0,081
Жирова тканина, %	42,21±7,78	35,3±6,1	0,033
Вісцеральний жир, %	10,81±3,39	10,7±3,8	0,920
М'язова тканина, %	25,00±3,17	24,9±6,9	0,805

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

В першій групі показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 «Health Status Survey», вірогідно не змінився (57,83±15,51 та 62,54±16,39, p=0,062), в другій групі вірогідно збільшився - з 60,11±15,74 до 67,21±14,34 (p=0,04).

Окремо був проведений аналіз інсомнії серед досліджуваних пацієнтів на початку дослідження та після завершення навчання в «школах здоров'я». Так, у дослідження, що включало підвищення рівня обізнаності, було залучено 39 пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, що страждали на безсоння. Після завершення навчання в «школах здоров'я» інсомнія була діагностована у 36 пацієнтів групи 1, що складає 92,3%. В групі пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби на початку проведення «шкіл здоров'я» було 21 пацієнт з симптомами безсоння. Тоді як після завершення навчання в «школах здоров'я» інсомнія була виявлена у 20 (95,2%) пацієнтів.

При аналізі проявів інсомнії за Міжнародною класифікацією розладів сну -3 до та після навчання в «Школах здоров'я» виявлена тенденція до зменшення активності денних симптомів безсоння після завершення навчання. Так, встановлено зменшення поведінкових розладів на 53,85% (p=0,05) та схильності до помилок на 11% (p=0,05) в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД 2 типу (табл. 5.4).

Тоді як в групі 2 змінився на краще інші показники – неможливість заснути згідно звичному графіку на 35% (p=0,05) та концентрація на незадоволеності своїм сном на 38,1% (p=0,05) (табл. 5.5).

Таблиця 5.4

Динаміка проявів інсомнії пацієнтів, що проходили навчання в «школах здоров'я» групи поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу

Показник	До	Після	P
Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) n=39			
Важко заснути	39 (100%)	34 (87,17%)	0,329
Важко підтримувати безперервний сон	39 (100%)	39 (100%)	1,0
Пробудження раніше запланованого часу	38 (97,43%)	38 (100%)	1,0
Неможливість заснути згідно зі звичним графіком	36 (92,3%)	35 (89,74%)	0,965
Нудота/блювота, як прояв порушення сну	4 (10,25%)	4 (10,25%)	1,0
Порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті	39 (100%)	34 (87,17%)	0,329
Порушення в соціальних, сімейних відносинах, наявність труднощів в роботі або навчанні	30 (76,92%)	27 (69,23%)	0,478
Порушення настрою, дратівливість	31 (79,48%)	28 (71,79%)	0,431
Денна сонливість	27 (69,23%)	28 (71,79%)	0,986
Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія)	13 (33,33)	6 (15,38%)	0,05
Зниження мотивації, енергії, ініціативності	38 (97,43%)	32 (82,05%)	0,562
Схильність до помилок	30 (76,92%)	21 (53,84%)	0,05
Концентрація на незадоволеності своїм сном	30 (76,92%)	20 (51,28%)	0,047

Таблиця 5.5

Динаміка проявів інсомнії пацієнтів, що проходили навчання в «Школах здоров'я» групи ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби

Показник	До	Після	P
Важко заснути	19 (95%)	18 (85,7%)	0,976
Важко підтримувати безперервний сон	21 (100%)	20 (95,23%)	0,897
Пробудження раніше запланованого часу	20 (95,23%)	17 (80,95%)	0,678

## Продовження таблиці 5.5

Неможливість заснути згідно зі звичним графіком	20 (95,23%)	13 (61,9%)	0,05
Нудота/блювота, як прояв порушення сну	3 (14,28%)	2 (9,52%)	0,865
Порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті	18 (85,71%)	14 (66,66%)	0,654
Порушення в соціальних, сімейних відносинах, наявність труднощів в роботі або навчанні	10 (47,61%)	10 (47,61%)	1,0
Порушення настрою, дратівливість	16 (76,19%)	13 (61,9%)	0,097
Денна сонливість	15 (71,42%)	13 (61,9%)	0,149
Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія)	15 (71,42%)	13 (61,9%)	0,149
Зниження мотивації, енергії, ініціативності	21 (100%)	20 (95,23%)	0,880
Схильність до помилок	19 (95%)	20 (95,23%)	0,897
Концентрація на незадоволеності своїм сном	21 (100%)	13 (61,9%)	0,05

Також були проаналізовані циркадні порушення сну на бадьорості після проходження навчання в «школах здоров'я». Так, встановлено достовірне зниження кількості пацієнтів, що страждають на циркадні порушення циклу сон-бадьорість після завершення навчання. В групі 1 відбулося зниження зустрічаємості циркадних порушень на 20,74% ( $p < 0,05$ ), а в групі 2 – на 10,5% ( $p = 0,05$ ).

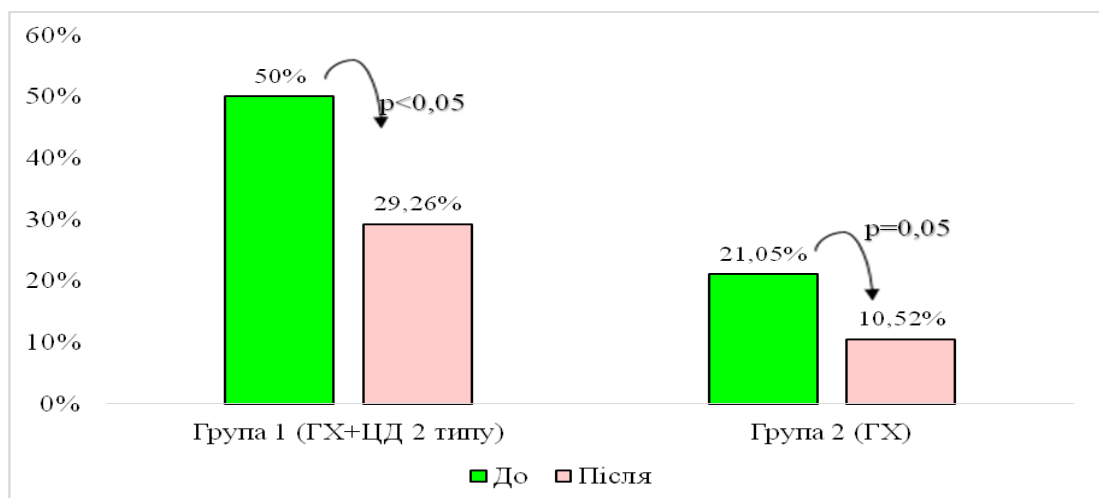


Рис. 5.1 Динаміка циркадних порушень сну на бадьорості серед пацієнтів, що проходили навчання в «школах здоров'я»

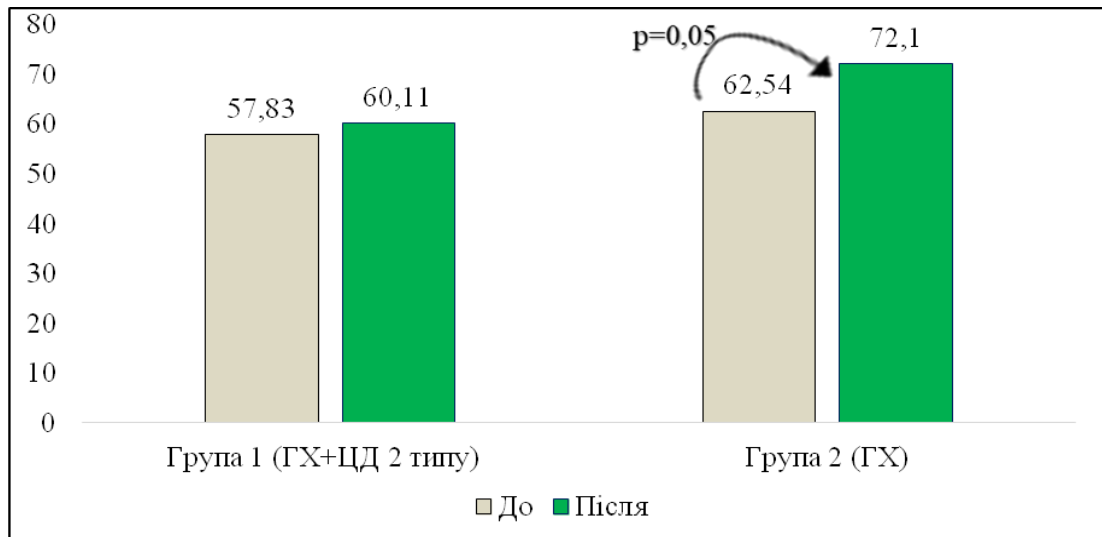


Рис. 5.2 Динаміка індексу якості життя серед пацієнтів, що проходили навчання в «Школах здоров'я»

Таким чином, результати дослідження свідчать про недостатню високу ефективність групового навчання в «Школах здоров'я» для пацієнтів. Так, освітній цикл «Основи здорового способу життя» сприяє поліпшенню контролю артеріального тиску, рівня холестерину та деяких антропометричних показників, підвищенню якості життя. Але не в достатній мірі зменшує захворюваність інсомнією, хоча декілька знижує активність її проявів. В той же час навчання в «Школах здоров'я» значно зменшує кількість циркадних порушень сну та бадьорості у досліджуваних пацієнтів.

Основні положення та результати власних досліджень розділу 5 «Ефективність навчальних програм для пацієнтів» висвітлено в статтях [166,167] та апробовані на наукових форумах [168-170].

## РОЗДІЛ 6

### ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІНСОМНІЄЮ

Після завершення навчання в «Школах здоров'я» пацієнтів з симптомами інсомнії було 50% (n=60) в загальній групі, з них серед пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – 39, а з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби – 21. Антигіпертензивна терапія була проаналізована в досліджуваних групах окремо в залежності від наявності інсомнії. Встановлено, що серед пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, що отримували амлодипін, рідше діагностувалась інсомнія (p=0,04) (рис. 6.1).

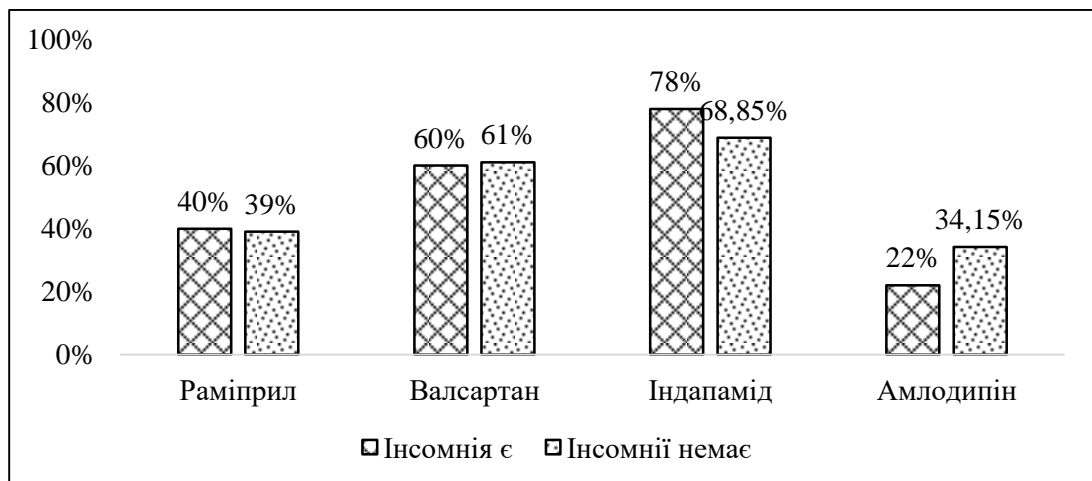


Рис. 6.1 Розподіл прийому антигіпертензивної терапії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в залежності від наявності інсомнії

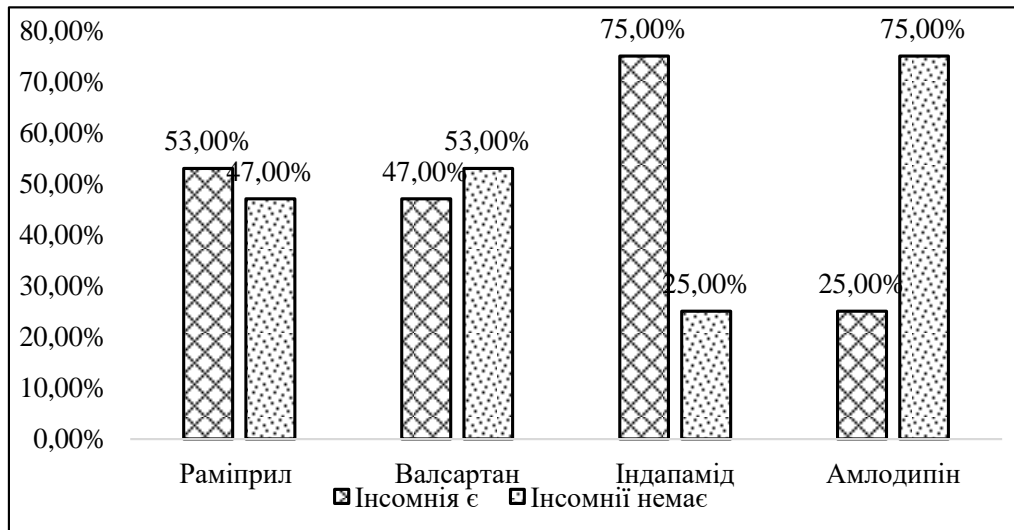


Рис. 6.2 Розподіл прийому антигіпертензивної терапії в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від наявності інсомнії

Проаналізувавши розподіл прийому антигіпертензивної терапії в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від наявності інсомнії, встановлено, що пацієнти з симптомами безсоння достовірно більше приймали раміприл ( $p=0,05$ ). Також виявлено, що серед пацієнтів на ізольовану гіпертонічну хворобу, що отримували амлодипін ( $p=0,05$ ) та валсартан ( $p=0,04$ ), рідше була діагностована інсомнія (рис. 6.2).

Було розраховано відношення шансів з метою встановлення впливу терапії на формування найбільш значущих компонентів інсомнії. Так, при аналізі впливу базисної терапії, що отримували пацієнти загальної групи, на формування розвитку пробуджень раніше запланованого часу встановлений достовірний вплив антагоністів кальцію, аторвастатину та діуретиків.

Встановлено, що ризик ранніх пробуджень був достовірно нижчий в групі, що отримувала амлодипін (рис. 6.3).

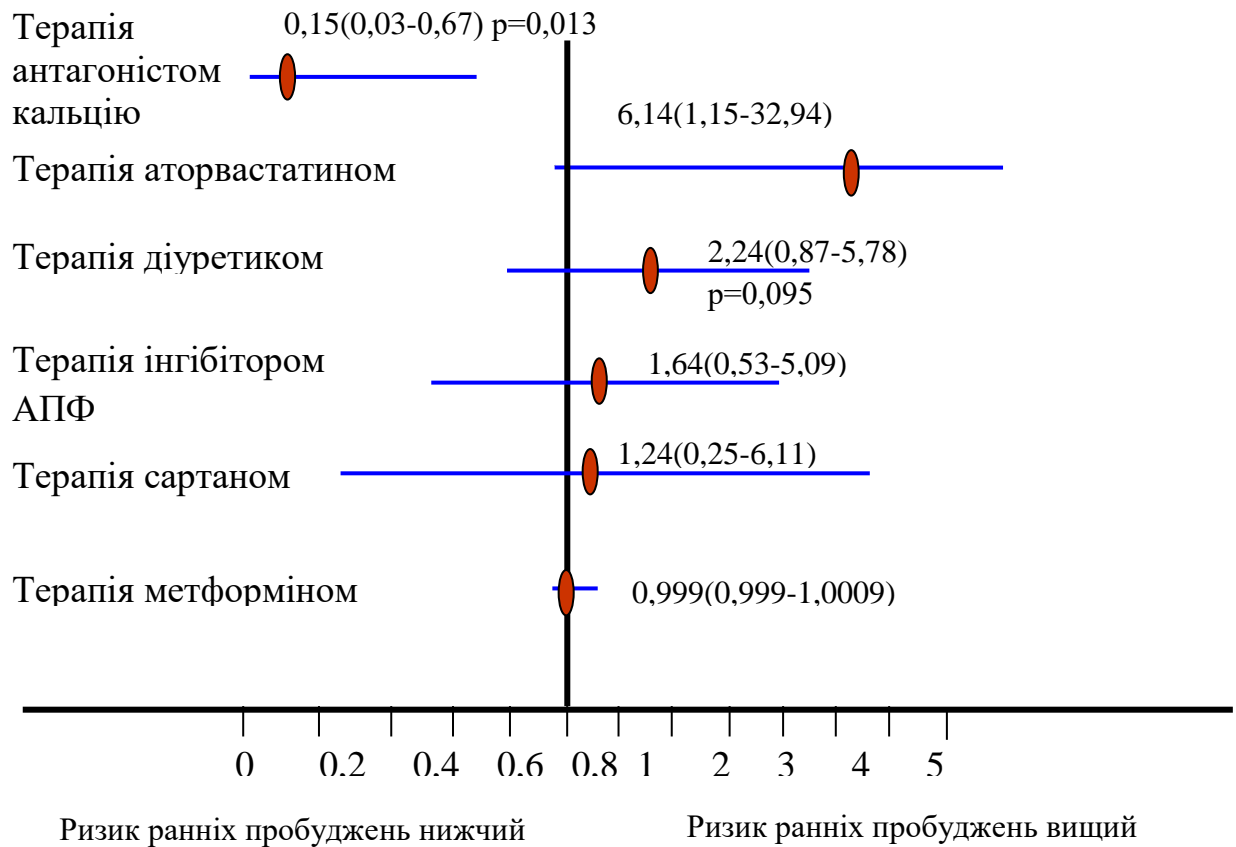
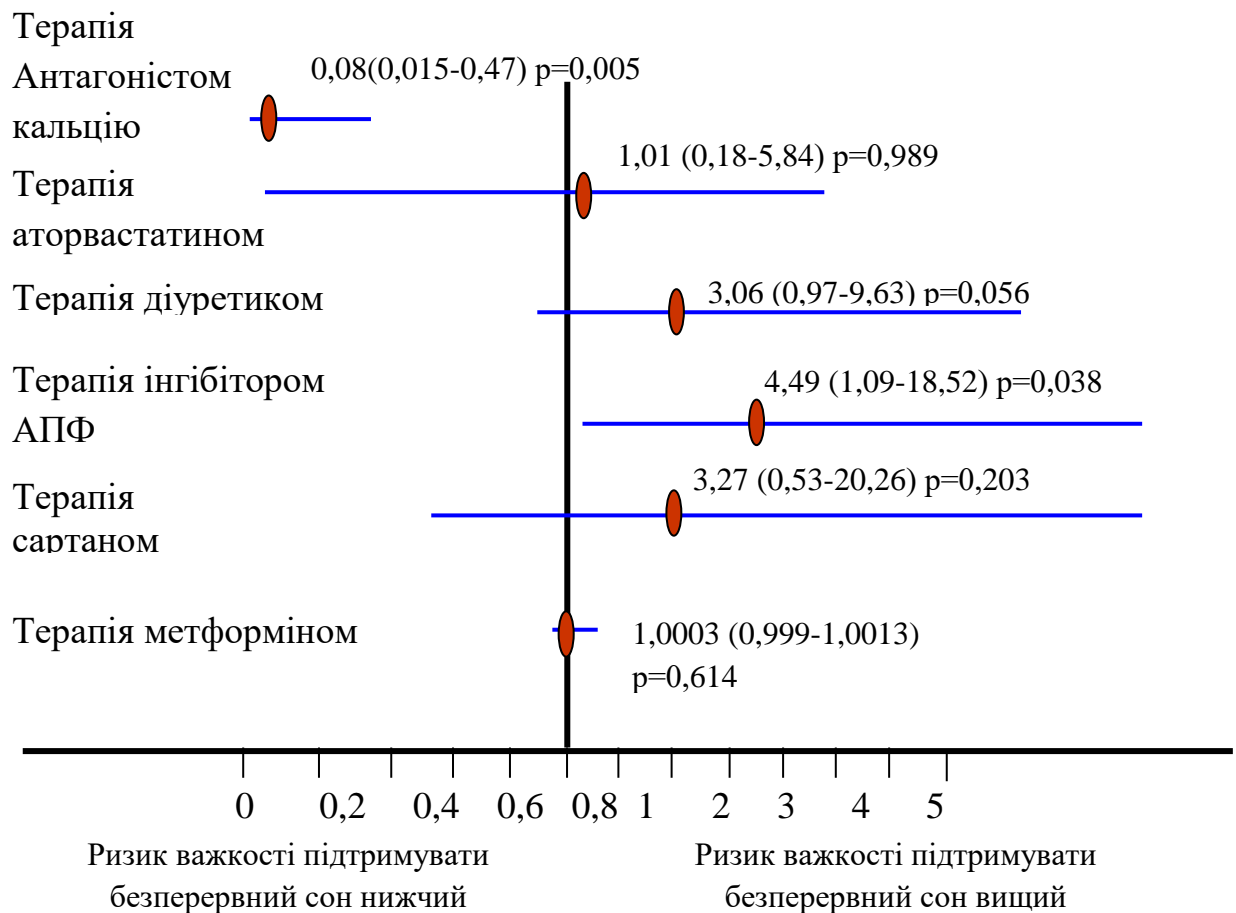


Рис. 6.3 Вплив антигіпертензивної терапії на частоту зустрічаємості пробуджень раніше запланованого часу

Було проаналізовано такий показник, як важкість підтримування безперервного сну. Встановлено, що терапія антагоністами кальцію позитивно впливала на здібність підтримувати безперервний сон у пацієнтів загальної групи ( $p=0,005$ ). Тоді як, терапія діуретиками ( $p=0,0559$ ) та інгібіторами АПФ ( $p=0,0380$ ) мали достовірно негативний вплив на формування важкості підтримувати безперервний сон (рис. 6.4).



*Рис. 6.4 Вплив антигіпертензивної терапії на частоту зустрічаємості важкості підтримувати безперервний сон*

Таким чином встановлено, що прийом амлодипіну асоційований з меншою частотою розвитку ранніх пробуджень та здібністю підтримувати безперервний сон.

#### *6.1 Антигіпертензивна терапія на початку включення в дослідження*

На початку включення в дослідження антигіпертензивна терапія була проаналізована в досліджуваних групах (рис. 7.1). Встановлено, що в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу раміприл отримували 40% (n=14) пацієнтів, валсартан – 60% (n=22), індапамід – 78% (n=28), амлодипін – 22% (n=8). В групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби антигіпертензивна терапія розподілилась таким чином:



раміприл отримували 53% пацієнтів (n=11), валсартан – 47% (n=9), індапамід – 75% (n=15), амлодипін – 25% пацієнтів (n=5) (рис. 6.5).

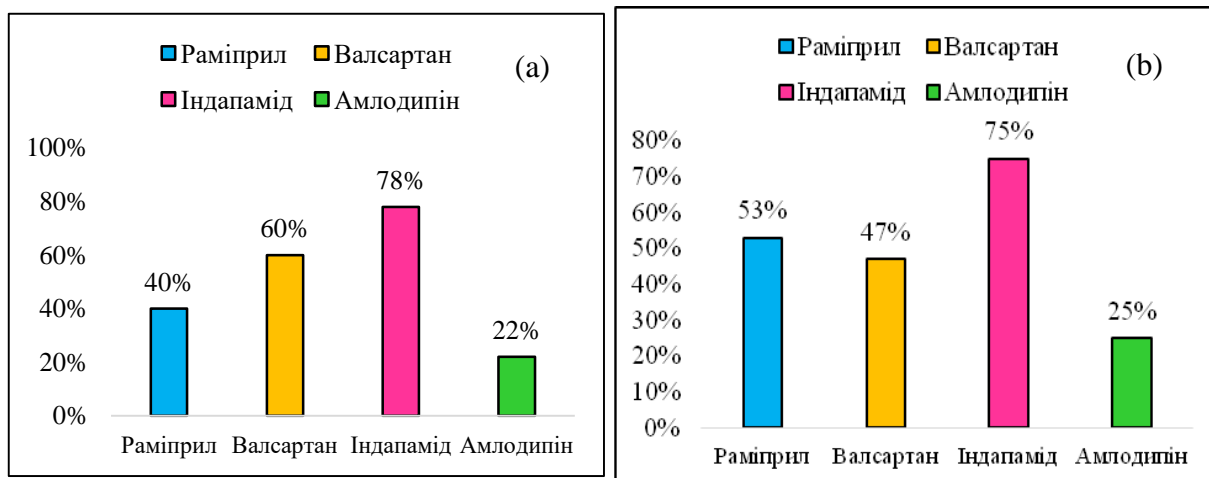


Рис. 6.5 Розподіл прийому антигіпертензивної терапії в групах ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби (b) та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (a) з симптомами інсомнії

Враховуючи позитивний вплив амлодипіну на якість сну проведено заміну індапаміду на амлодипін.

### 6.2 Антигіпертензивна терапія після зміни індапаміду на амлодипін

Після корекції терапії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу 40% пацієнтів (n=14) отримували комбінацію раміприлу та амлодипіну, та 60% пацієнтів (n=22) – комбінацію валсартану та амлодипіну. А в групі ізольованої гіпертонічної хвороби 53% пацієнтів (n=11) отримували комбінацію раміприлу та амлодипіну та 47% пацієнтів (n=9) отримували комбінацію валсартану та амлодипіну (рис. 6.6).

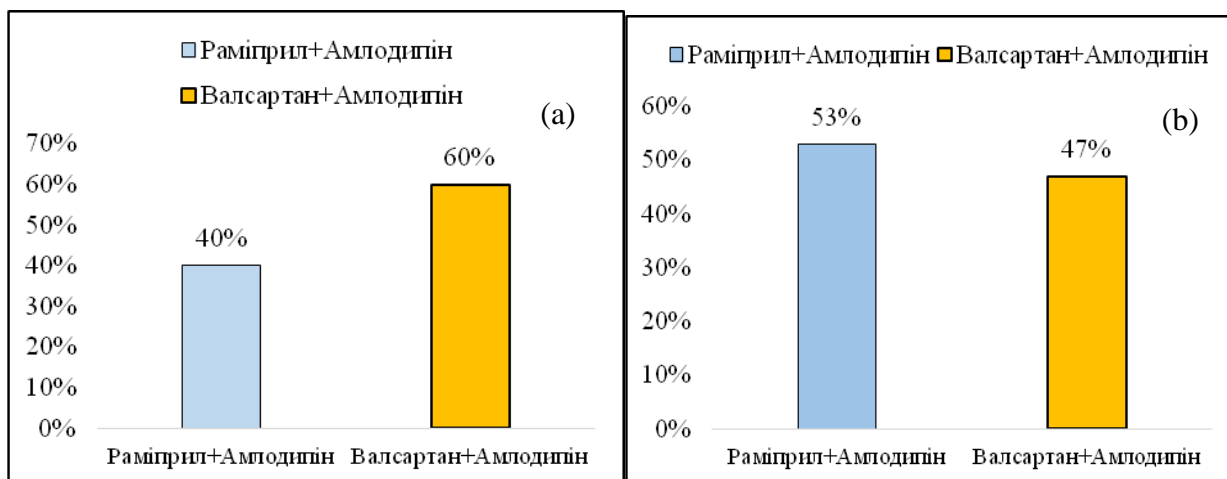


Рис. 6.6 Розподіл прийому антигіпертензивної терапії в групах ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби (b) та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (a) з симптомами інсомнії після корекції

### 6.3 Гемодинамічні показники через 12 місяців після зміни індапаміду на амлодипін

При аналізі гемодинамічних показників на всіх трьох етапах дослідження встановлено, що у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу САТ та ДАТ достовірно знизився на 3 етапі дослідження відносно 1 та 2. Аналогічна тенденція спостерігалася і у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. ЧСС достовірно не відрізнялась в обох групах до та після заміни антигіпертензивної терапії (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка гемодинамічних показників пацієнтів поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби з симптомами інсомнії до та після корекції терапії \*

Показник	Група 1 (ГХ+ЦД 2 типу) n=36				Група 2 (ГХ) n=20			
	1 точка	2 точка	3 точка	p	1 точка	2 точка	3 точка	p
САТ, мм рт.ст.	142,14 ±12,25	138,71 ±7,25	129,16 ±4,35	p1-2=0,136 p1-3=0,001 p2-3=0,001	140,75 ±7,46	137,35 ±14,16	128,76 ±6,16	p1-2=0,336 p1-3=0,001 p2-3=0,014
ДАТ, мм рт.ст.	92,87±8,72	88,87±7,62	85,07±7,12	p1-2=0,342 p1-3=0,001 p2-3=0,027	88,52±10,17	85,72±7,36	78,67±5,43	p1-2=0,272 p1-3=0,003 p2-3=0,001
ЧСС, за 1 хвилину	77,62±7,03	74,90±7,91	75,12±5,75	p1-2=0,116 p1-3=0,087 p2-3=0,886	71,82±8,70	68,62±6,13	70,17±4,76	p1-2=0,175 p1-3=0,536 p2-3=0,140

\* дані представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (M±Σ).

6.4 Відсоток досягнення цільових цифр АТ через 12 місяців після зміни  
індапаміду на амлодипін

Якщо на початку дослідження кількість пацієнтів в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу з цільовими рівнями САТ склала 33%, на 2 етапі спостереження – 54%, то наприкінці дослідження цей показник вірогідно збільшився до 71,95% ( $p=0,0001$ ); та кількість пацієнтів цієї ж групи з цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 6% на початку дослідження до 13% на 2 етапі спостереження та до 47,59% наприкінці дослідження ( $p=0,001$ ) (рис. 6.7).

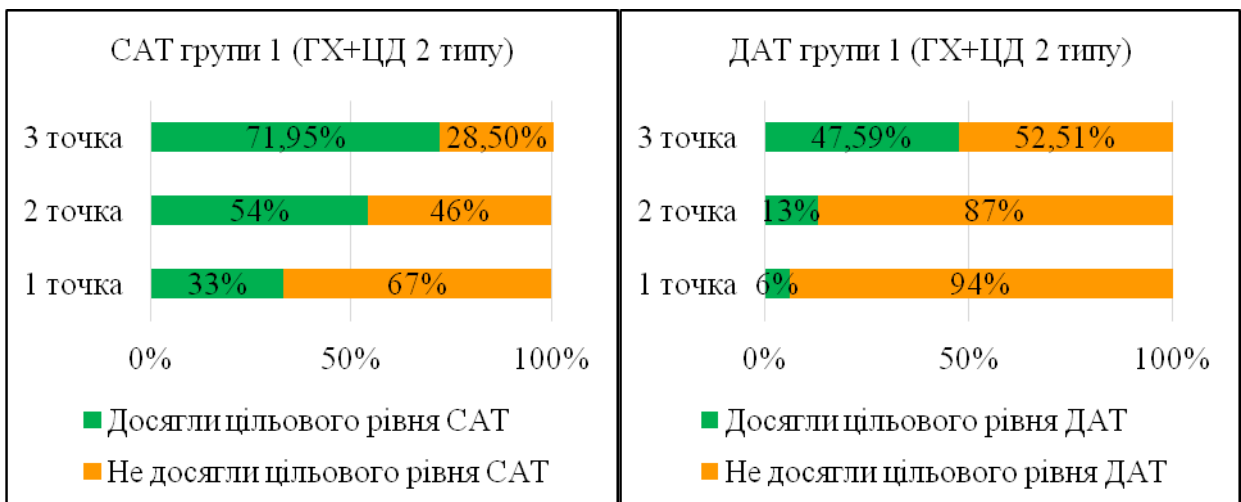


Рис. 6.7 Динаміка досягнення цільового АТ у пацієнтів поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу

В групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби на початку дослідження кількість пацієнтів з цільовими рівнями САТ склала 42%, на 2 етапі спостереження – 47%, то наприкінці дослідження цей показник вірогідно збільшився до 52,63% ( $p=0,05$ ); та кількість пацієнтів цієї ж групи з цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 11% на початку дослідження до 19% на 1 точці спостереження та до 55,26% наприкінці дослідження ( $p=0,03$ ) (рис. 6.8).

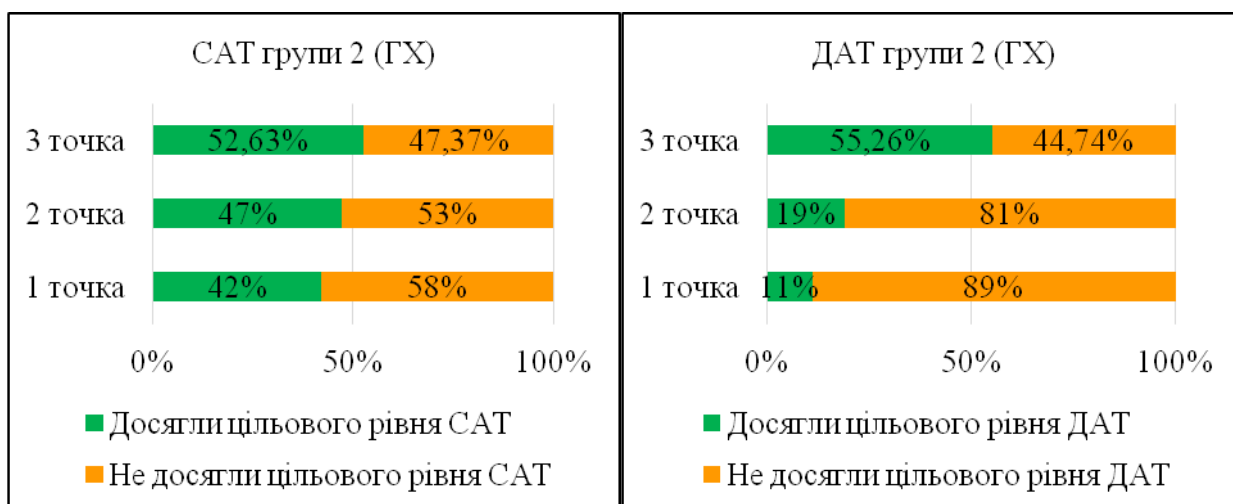


Рис. 6.8 Динаміка досягнення цільового АТ у пацієнтів ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби

### 6.5 Якість життя через 12 місяців після зміни індапаміду на амлодипін

Через 12 місяців терапії в групі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 «Health Status Survey», вірогідно підвищився з  $62,54 \pm 16,39$  до  $70,9 \pm 7,43$ ,  $p=0,05$ ), в групі ізольованої гіпертонічної хвороби цей показник також вірогідно збільшився - з  $67,21 \pm 14,34$  до  $75,7 \pm 6,39$  ( $p=0,05$ ) (рис. 6.9).

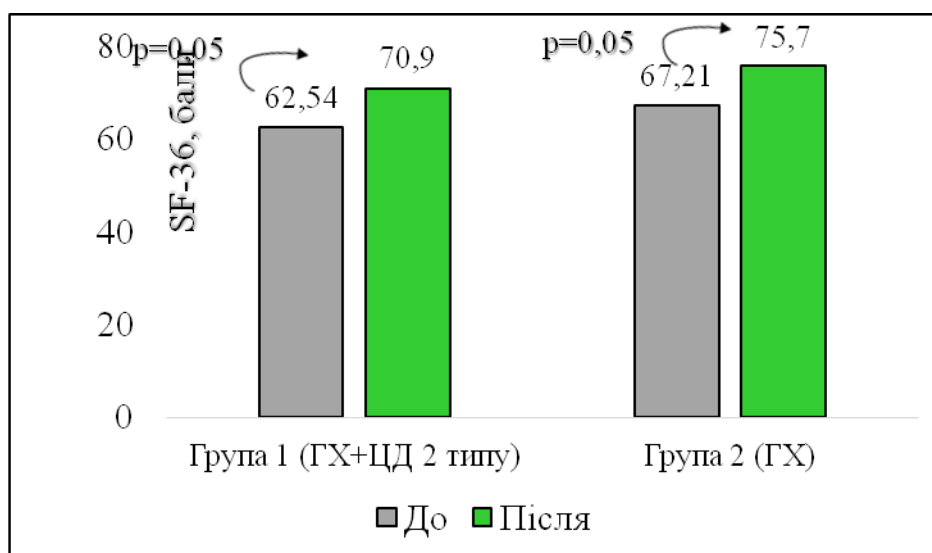


Рис. 6.9 Динаміка якості життя у пацієнтів поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби з симптомами інсомнії після корекції терапії

### 6.6 Динаміка інсомнії через 12 місяців після зміни індапаміду на амлодипін

Після корекції гіпотензивної терапії через 12 місяців всім досліджуваним пацієнтам були оцінені порушення сну. Було встановлено, що частота інсомнії достовірно знизилась в обох групах ( $p=0,05$ ) (рис. 6.10).

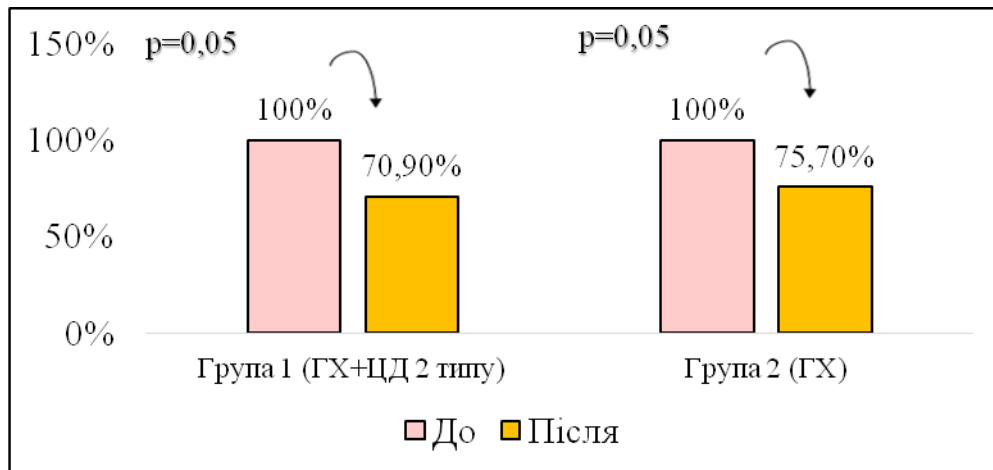


Рис. 6.10 Доля хворих з інсомнії в групах поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби з цукровим діабетом 2 типу та ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби після корекції терапії

Було розраховано відношення шансів з метою встановлення впливу різноманітних факторів на формування інсомнії в загальній групі. Так, при аналізі впливу на формування інсомнії встановлено, що прийом амлодипіну ( $p=0,039$ ) був асоційований з нижчим ризиком інсомнії, тоді як прийом індапаміду ( $p=0,045$ ), вік старше 55 років ( $p=0,034$ ), холестерин ЛПВП нижче 1,5 ммоль/л ( $p=0,046$ ) навпаки були асоційовані з вищим ризиком інсомнії (рис. 6.11, табл 6.2).

Таблиця 6.2

Мультиваріативний логістичний аналіз впливу предикторів формування інсомнії в групі в цілому

Показники	Інсомнія є (n=60)	Інсомнії немає (n=60)	OR	P
Індапамід	43	17	3,35 (1,09-9,05)	0,045
Раміприл	25	35	1,27(0,58-2,77)	0,688
Вальсакор	35	25	0,87 (0,43-1,79)	0,855

## Продовження таблиці 6.2

Амлодіпін	17	43	0,42 (0,20-0,91)	0,039
Аторвастатин	60	60	0,86 (0,40-1,84)	0,844
Метформін	36	48	0,80 (0,39-1,69)	0,703
45-55 років	25	19	1,54 (0,73-3,21)	0,344
55-65 років	35	41		
ІМТ <25	7	5	1,45 (0,44-4,52)	0,761
ІМТ >25	53	55		
ЦД	36	48	1,17 (0,54-2,49)	0,844
ХСЛПВП >1.5	18	8	2,79 (1,09-6,66)	0,046
ХСЛПВП <1.5	42	52		
ІЯЖ <70	50	39	2,69 (1,12-6,11)	0,037
ІЯЖ >70	10	21		

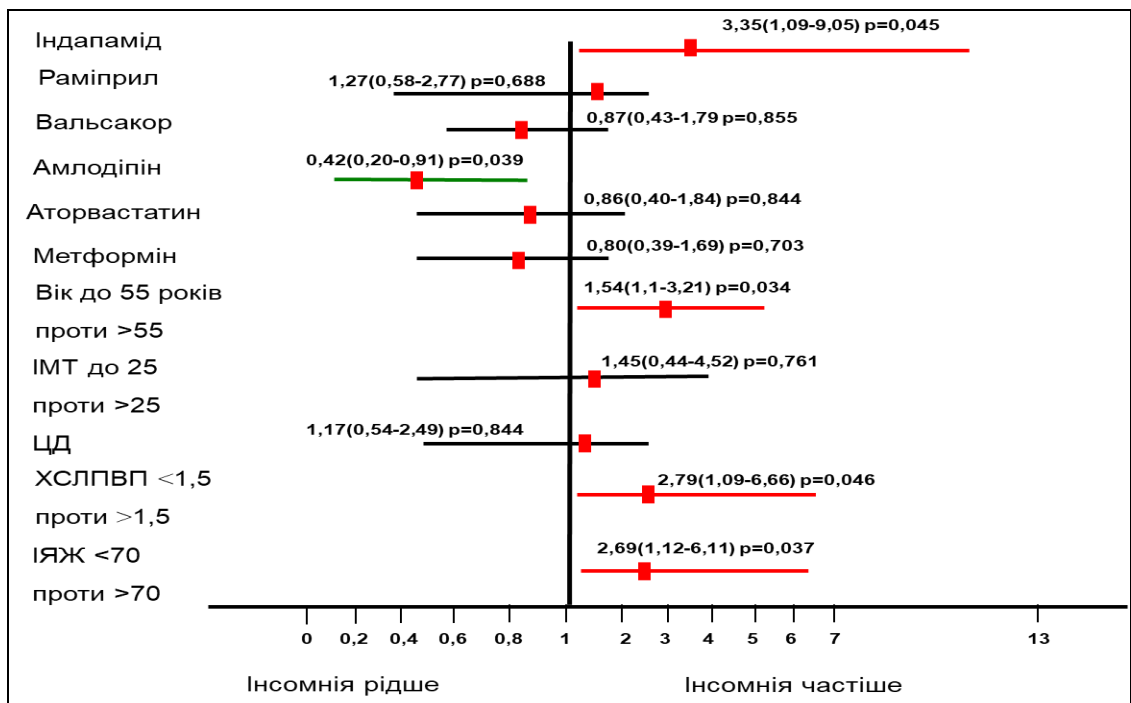


Рис. 6.11 Вплив предикторів на частоту зустрічаємості інсомнії

Таким чином, корекція антигіпертензивної терапії, а саме заміна індапаміду на амлодіпін, сприяє покращенню артеріального тиску, якості життя та зменшенню долі хворих з інсомнією.

### 6.7 Аналіз перебігу захворювання в залежності від наявності порушень сну

У всіх пацієнтів через 12 місяців було проведено аналіз перебігу захворюваності. Оцінювали такі події, як госпіталізація з приводу

загострення серцевої недостатності або гіпертензивного кризу, інфаркту, інсульту або смерті.

Шляхом побудови кривих Каплана-Мейєра встановлено, що хворі з інсомнією мали меншу вірогідність розвитку несприятливих подій у порівнянні з пацієнтами без симптомів інсомнії (Рис. 6.12).

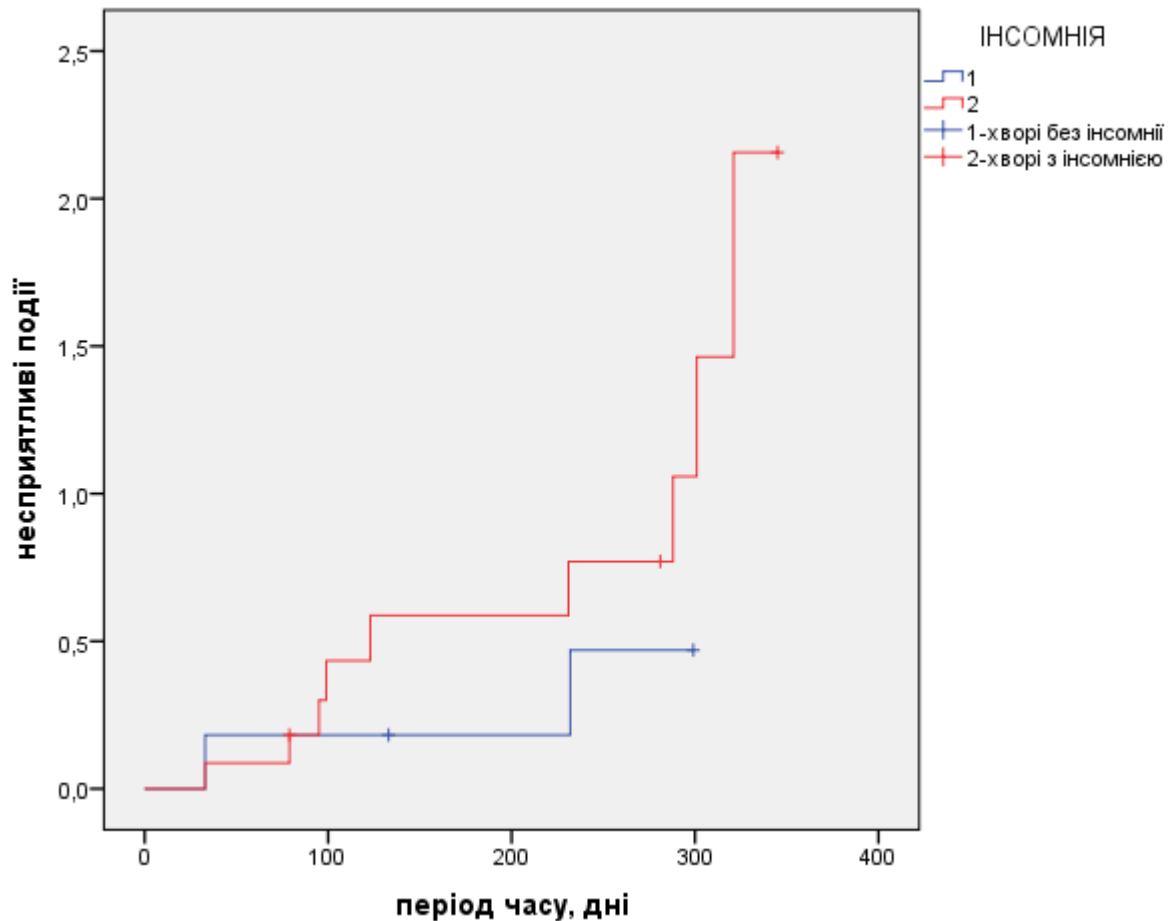


Рис. 6.12 Перебіг захворювання (госпіталізації з приводу загострення СН, гіпертензивних кризів, інфаркту, інсульту або смерті) у пацієнтів з інсомнією або без за період 12 місяців ( $p=0,03$ ).

Шляхом побудови кривих Каплана-Мейєра не встановлено достовірних розбіжностей у пацієнтів з ГХ та ЦД у розвитку несприятливих подій в залежності від наявності циркадних порушень сну та бадьорості (Рис. 6.13).

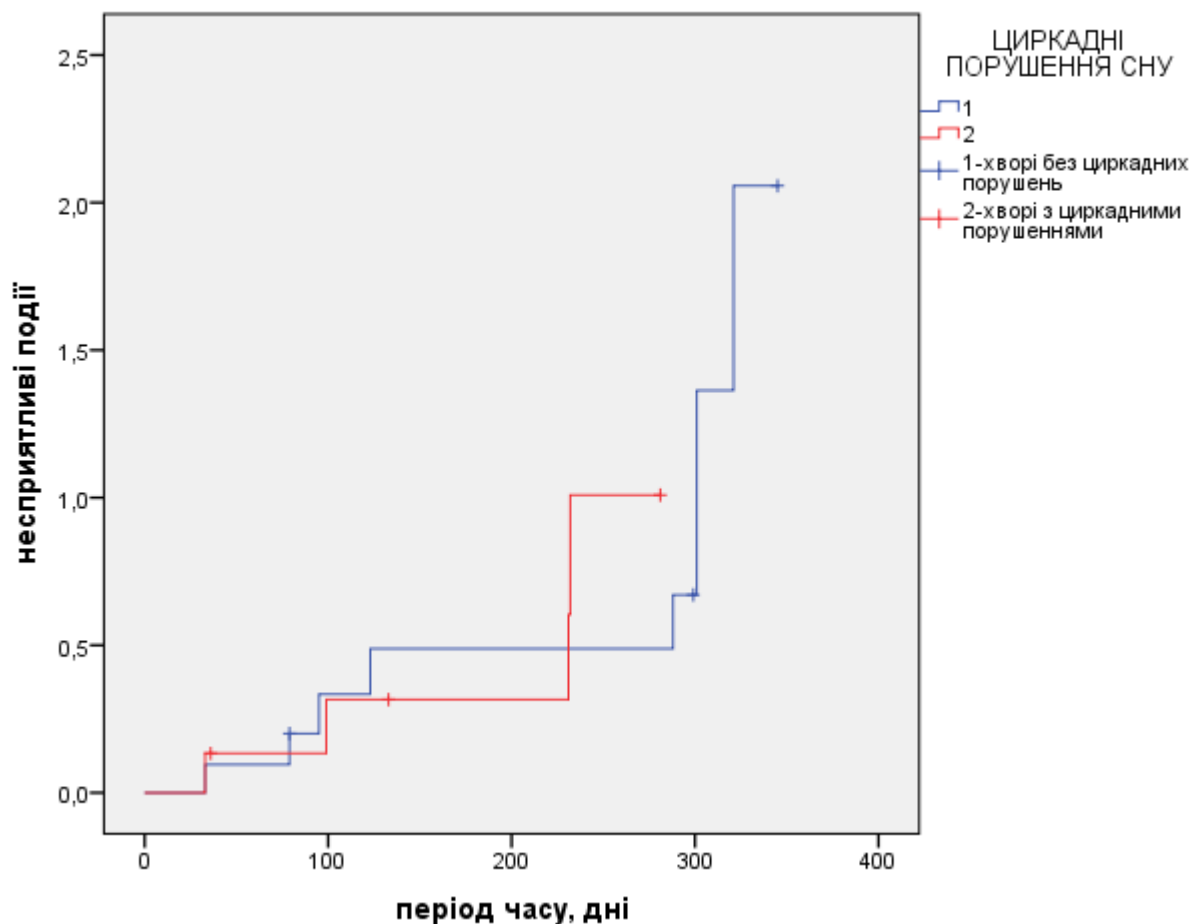


Рис. 6.13 Перебіг захворювання (госпіталізації з приводу загострення СН, гіпертензивних кризів, інфаркту, інсульту або смерті) у пацієнтів з циркадними порушеннями сну та бадьорості або без за період 12 місяців ( $p=0,18$ ).

Основні положення та результати власних досліджень розділу 6 «Індивідуалізований підхід до корекції антигіпертензивної терапії у пацієнтів з інсомнією» висвітлено в статті [171], підтверджено свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір [172].



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет 2 типу та гіпертонічна хвороба є одними з найпоширенішими захворювань як в Україні, так і у світі, хронічними неінфекційними захворюваннями, які призводять до ранньої інвалідизації, погіршення якості та тривалості життя або навіть до смерті [173]. Поєднання з цукровим діабетом 2 типу спостерігається у 70-80 % всіх випадків гіпертонічної хвороби, і стає причиною летальності близько 50% таких хворих [174].

Третім станом, що об'єднує ГХ та ЦД 2 типу є порушення сну, патологія, що досить часто спостерігається як при ГХ, так і при ЦД 2 типу. В основі розвитку ГХ та ЦД 2 типу лежить багато спільних патогенетичних механізмів: активація симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем, системи запалення, підвищення контрінсулярних гормонів, порушення харчової поведінки. Порушення сну є одним з факторів ризику формування серцево-судинних захворювань, у тому числі, як ГХ, так і ЦД 2 типу [175]. З іншого боку, більше 40% пацієнтів з встановленими захворюваннями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну [2]. В літературі достатньо даних щодо впливу порушення тривалості сну на ризик та перебіг як ГХ, так і ЦД 2 типу. Доведено, що зниження тривалості сну менше ніж 6 годин асоційовано не тільки з розвитком та прогресуванням соматичних захворювань, але й з психо-соціальними та поведінковими порушеннями такими, як зростання шкідливих звичок (паління та зловживання алкоголем), нічні переїдання, схильність до депресій та суїцидальних випадків [44,45]. Але одним з найбільш загрозливих станів, що є наслідком зниження тривалості сну є ризик передчасної смерті. За даними Hafner M. та ін. показано, що скорочення сну суттєво збільшує ризик передчасної смертності. З'ясовано, що люди, які спали менше 6 годин мали в

10 разів більш високий ризик передчасної смертності, ніж ті, хто мав сім-дев'ять годинний сон [51].

В той же час тривалість сну генетично детермінована і не завжди є патологічним станом. Особливе значення мають порушення якості сну, які є досить гетерогенною групою захворювань і включає в себе депривацію сну; інсомнію; рухові розлади, асоційовані зі сном; циркадні порушення сну та бадьорості, парасомнії, центральні порушення сну, обструктивне апное сну. Найбільш вивченим є обструктивне апное сну, тому ми сконцентрували дослідження на інших порушеннях сну. Також доведено негативний вплив і депривації сну на організм людини. Так, в дослідженнях продемонстровано асоціацію між депривацією сну та збільшенням САТ, ДАТ та ЧСС [105,106,107] та значного збільшення норадреналіну в плазмі рівні [107].

Щодо впливу інсомнії та циркадних порушень сну та бадьорості на серцево-судинні захворювання не так багато даних в сучасній літературі. Хоча саме ці два види патології сну є найбільш розповсюдженими [176]. Особливої уваги і вивчення потребує антигіпертензивна терапія та її вплив на порушення сну. Так, відомо, що альфа- та бета-блокатори мають негативний вплив на якість сну [177]. Winkelman J.W. продемонстрував, що терапія петлевими діуретиками може негативно впливати на якість сну [178]. У сучасній літературі не достатньо публікацій, які вивчають вплив антигіпертензивних препаратів першої лінії на якість сну, не зважаючи на безумовну важливість даної теми.

Вищеописане, обумовлює необхідність вивчення розповсюдження різних порушень сну, особливостей їх перебігу, а також ефективності їх корекції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. Таким чином, метою даної роботи стало підвищити ефективність лікування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу шляхом корекції порушень сну.

Відповідно до мети було поставлено наступні завдання: виявити частоту та особливості порушень сну, а також оцінити зв'язок між

порушеннями сну та рівнем артеріального тиску, а також показниками ліпідного обміну у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу; вивчити зв'язок між порушенням сну та антигіпертензивною терапією у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу; дослідити зв'язок між порушенням сну та гормональним статусом у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу; оцінити ефективність немедикаментозної корекції порушень сну та підвищення рівня обізнаності у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу; оптимізувати антигіпертензивну терапію в залежності від наявності порушень сну у хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Обстеження тематичних хворих та їх лікування було проведено в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» в період з 2017 по 2020 роки. Всього було обстежено 143 амбулаторних пацієнта. До першої групи увійшли 82 хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, до другої групи - 38 хворих з ізольованою гіпертонічною хворобою без цукрового діабету 2 типу та контрольну групу склали 23 практично здорові особи відповідного віку. Середній вік пацієнтів в загальній групі спостереження склав  $57,93 \pm 10,66$  років. Вік пацієнтів в групі поєданого перебігу ГХ та ЦД 2 типу склав  $59,15 \pm 10,86$  років, в групі з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби -  $57,05 \pm 9,57$  ( $p=0,17$ ). В контрольній групі середній вік -  $53,96 \pm 9,06$  ( $p=0,572$ ).

Дослідження складалось з 3 етапів: 1 етап – включення у дослідження, оцінка відповідності критеріям включення та виключення, аналіз порушення сну та якості життя, гемодинамічних та біохімічних показників, а також склад терапії за препаратами та дозами.

При порівнянні досліджуваних груп хворих на першому етапі дослідження встановлено, що інсомнія та циркадні порушення сну та

неспання зустрічались найчастіше, як в групі дослідження, так і в групі контролю. Так, у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу достовірно превалювали циркадні порушення сну та бадьорості (50%), тоді як в групі з ізольованою ГХ – інсомнія (44,7%). Аналогічні дані було отримано у дослідженні, проведеному в Новій Зеландії, на 22 389 здорових добровольцях 16-84 років, встановлено частоту таких порушень сну, як безсоння, обструктивне апное сну, денна сонливість за шкалою Епворта. Так, безсоння спостерігалось у 20% пацієнтів, обструктивне апное сну - у 6%, а важкі симптоми денної сонливості - у 8,8% респондентів [179].

При аналізі показника денної сонливості за шкалою Епворту виявлено, що в групі 1 бал денної сонливості за шкалою Епворту склав  $6,53 \pm 3,57$ , а в групі 2 -  $5,38 \pm 4,02$  бали, що на 21,37% менше ніж в групі 1. При оцінці денної сонливості за ступенями важкості, де 0 - 6 балів - все в нормі, 7 - 8 балів - помірна денна сонливість, 9 - 17 балів - значна денна сонливість, 17 балів і більше - різка денна сонливість, встановлено, що в групах достовірно відрізнялася лише доля пацієнтів з важкою денною сонливістю. Так, у 22% пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу виявлено значну денну сонливість проти 7,9% з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби ( $p=0,047$ ). У більшості досліджень, як і в нашому, денну сонливість оцінювали за допомогою шкали Епворту. Grandner M.A. et al. встановили, що найбільш поширеною була легка денна сонливість, яка спостерігалась у 17,8% респондентів, помірні та важкі симптоми - у 5,8%, важкі - у 10,9% респондентів. Дані збігаються з нашими результатами: легка денна сонливість за шкалою Епворту домінувала у всіх досліджуваних групах [180].

Обстежені пацієнти груп 1 та 2 не мали достовірних відмінностей за антропометричними та гемодинамічними показниками. Також не було знайдено відмінностей серед антропометричних та гемодинамічних показників в залежності від наявності інсомнії в усіх досліджуваних групах. Особливо важливим фактом є те, що окреме суттєве значення мала денна

сонливість, як наслідок безсоння. З важкими проявами денної сонливості асоційовані більш високі значення САТ ( $F=2,646$ ,  $p=0,05$ ), індексу маси тіла ( $F=4,894$ ,  $p=0,01$ ), більшу окружність талії ( $F=5,408$ ,  $p=0,04$ ) та значно нижчий рівень холестерину ЛПВЩ ( $F=2,897$ ,  $p=0,05$ ). В нашій роботі вперше описано, що значення має не тривалість та якість сну, а саме денна сонливість, на антропометричні, гемодинамічні та біохімічні показники. Але в 2020 році журнал SLEEP опублікував дані, які підтверджують кореляційний зв'язок між важкістю денної сонливості та зниження рівня ХЛВЩ у школярів [181]. Доведеним є вплив денної сонливості на антропометричні показники та харчові звички. Так, у 9-річному проспективному дослідженні доведено, що висока денна сонливість асоційована з нічними та денними переїданнями, що призводить до зростання ІМТ [182]. Денна сонливість є окремим фактором ризику гіпертонічної хвороби та обтяжує перебіг існуючої гіпертонії [183].

Велике значення мають гормональні чинники в формуванні порушень сну. Так, серед основних предикторів, що мають безумовний вплив, є рівень кортизолу та пролактину. Пролактин пов'язаний з циркадним ритмом, та його синтез напряму залежить від фаз та якості сну. Так, пролактин виробляється сплесками, кількість сплесків залежить від кількості нічних пробуджень, тобто він напряму залежить від здатності пацієнта підтримувати безперервний сон [184]. В нашому дослідженні не було встановлено достовірної різниці рівня пролактину та тривалостю сну або інсомнією в загальній групі. Але після розподілу пацієнтів за гендерним фактором виявлено достовірну різницю у чоловіків в залежності від наявності інсомнії. Так, рівень пролактину у чоловіків з симптомами безсоння склав  $584,64 \pm 159,64$  мМОд/л, тоді як без симптомів безсоння -  $303,74 \pm 116,81$  мМОд/л ( $p=0,04$ ).

Кортизол є предранковим гормоном, та його синтез залежить від хронотипу людини. Так, у жайворонків пік його активності приходить на 4-5 годину ранку, а у сов – на 5-6 годину ранку. Порушення синтезу кортизолу

може пояснюватись з його сплесками, ще називається «синдром ранкової зорі», який може приводити до підвищення АТ та рівня глікемії [185]. Тривалий вплив підвищеного рівня кортизолу було пов'язано з багатьма несприятливими фізіологічними ефектами, серед яких: збільшення ваги, розвиток абдомінального ожиріння, зниження мінеральної щільності кісток, порушення короткострокової пам'яті, підвищений ризик серцево-судинних захворювань, зростання артеріального тиску та глюкози. Багато досліджень виявили негативний зв'язок кортизолу з низькою якістю сну або короткочасним сном [56]. Крім того, у деяких дослідженнях виявлено що помірно підвищений рівень ранкового кортизолу натще також пов'язаний з наявністю серцево-судинних факторів ризику у дорослих [57]. В нашому дослідженні виявлено, що середній рівень кортизолу обстежених пацієнтів склав  $490,08 \pm 282,09$  нмоль/л, тоді як в контрольній групі –  $214,56 \pm 45,19$  нмоль/л ( $p=0,05$ ). Також встановлена достовірна різниця рівня кортизолу в залежності від наявності ранніх пробуджень серед пацієнтів з поєднанням ГХ та ЦД 2 типу. Так, у пацієнтів з наявними ранніми пробудженнями рівень кортизолу склав  $551,13$  [ $452,53$ ч $728,36$ ] нмоль/л, у пацієнтів без ранніх пробуджень -  $495,79$  [ $407,82$ ч $557,96$ ] нмоль/л,  $p=0,05$ . Окремо треба зазначити, що всі значення кортизолу знаходилися у референтних значеннях норми.

До другого етапу включались тільки пацієнти, у яких були діагностовані порушення сну. Вони були залучені до навчання в «Школах здоров'я» на протязі 3 місяців з метою посилення обізнаності пацієнтів щодо фаз сну; факторів, що сприяють порушенням сну; правилам відходу до сну та пробудження. Крім того пацієнтам пропонувалось вести щоденник для оцінки часу відходу до сну та пробудження. Детально обговорювались теми гігієни сну, циркадних біоритмів сон-бадьорість. Особливу увагу приділяли основним факторам ризику порушень сну. В групу пацієнтів, що відвідували «школи здоров'я» увійшло 109 пацієнтів. З них 60 пацієнтів страждали на інсомнію та 49 – циркадними порушеннями сну. Серед пацієнтів з інсомнією

та поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу було 39 осіб, з ізольованим перебігом ГХ – 21 особа. Серед пацієнтів з циркадними порушеннями циклу «сон-бадьорість» було 41 особи з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу та 8 осіб з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби. Всім пацієнтам, що були залучені до навчання в «школах здоров'я» визначались антропометричні, гемодинамічні, біохімічні показники, також проводили опитування щодо наявності порушень сну та якості життя на початку дослідження та після завершення навчання в «школах здоров'я». Терапія залишалась без змін. В групі навчання встановлено вірогідне зниження рівнів АТ. Також встановлено збільшення хворих з цільовими показниками АТ наприкінці навчання в «школах здоров'я». Рівні САТ і ДАТ знизились на 10,18% ( $p=0,001$ ) і 12,12% ( $p=0,004$ ) у хворих групи 1 і на 10,23% ( $p=0,002$ ) і 11,51% ( $p=0,001$ ) у хворих групи 2. У пацієнтів з ізольованою ГХ встановлено статистичне значне зниження рівня загального холестерину на 24,75% ( $p=0,031$ ), холестерину ЛПНЩ на 29,5% ( $p=0,030$ ) та збільшення рівню холестерину ЛПВЩ на 19,5% ( $p=0,03$ ). Показник якості життя за SF-36 «Health Status Survey», в другій групі вірогідно збільшився - з  $60,11 \pm 15,74$  до  $72,21 \pm 14,34$  ( $p=0,04$ ). Ці дані співставні зі світовими сучасними дослідженнями. Lee E. та Park E. показали, що навчання пацієнтів разом з підтримкою родини сприяє вищій ефективності контролю АТ [186]. Ефективність активного залучення пацієнта у процес лікування продемонстровано Cartieux M. та співавторами при веденні хворих на цукровий діабет 2-го типу [187]. Підвищення базисного рівня медичних знань є одним із основних кроків до залучення пацієнта у процес контролю захворювання. Навчання у школах здоров'я з артеріальної гіпертензії сприяло не тільки поліпшенню контролю рівня АТ [188] і холестерину в крові, а й приводило до корекції основних поведінкових факторів ризику – зменшувалася кількість курців з  $(52,9 \pm 3,2)$  до  $(37,0 \pm 3,1)$  % ( $p < 0,05$ ), кількість осіб з ожирінням – з  $(38,2 \pm 3,2)$  до  $(22,7 \pm 2,7)$  % ( $p < 0,05$ ), у 29 % ( $p < 0,05$ ) учасників дослідження збільшувалася фізична активність [189].

При аналізі динаміки порушень сну після завершення навчання в «Школах здоров'я» встановлено достовірне зниження кількості пацієнтів, що страждають на циркадні порушення циклу сон-бадьорість після завершення навчання. В групі 1 відбулося зниження зустрічаємості циркадних порушень на 20,74% ( $p < 0,05$ ), а в групі 2 – на 10,5% ( $p = 0,05$ ). Тоді як, кількість пацієнтів з інсомнією через 3 місяці навчання в школах для пацієнтів вірогідно не зменшилась, що може говорити про більш глибокі патогенетичні механізми їх розвитку.

Після завершення навчання в «Школах здоров'я» пацієнтів з симптомами інсомнії було 56 в загальній групі, з них серед пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу – 36, а з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби – 20. При детальному аналізі антигіпертензивної терапії виявлено, що в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету з симптомами безсоння індапамід отримували 78% пацієнтів, а амлодипін – 22% ( $p = 0,05$ ). Та сама тенденція простежувалась і в групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби з інсомнією: індапамід отримували 75% пацієнтів, а амлодипін – 25% ( $p = 0,05$ ). На підставі того, що серед пацієнтів обох груп, що отримували амлодипін, рідше зустрічалась інсомнія, терапія індапамідом була замінена на амлодипін. Дану терапію пацієнти отримували 12 місяців. Після чого повторно були оцінені порушення сну, індекс якості життя, гемодинамічні показники та було розраховано відсоток пацієнтів, які досягли цільового артеріального тиску. Ряд авторів вже описував зв'язок між антигіпертензивною терапією та порушеннями сну. Дослідження Kieibasa G. et al. демонструє зв'язок між симптомами безсоння і терапією петлевими й тiazидними діуретиками [190]. Хоча це дослідження ні є достатньо потужним (всього 261 пацієнт), факт впливу антигіпертинзивної терапії на ризик розвитку безсоння досить важливий [190]. Робот де вивчався би зв'язок між антигіпертензивною терапією та інсомнією досить мало, а такі ефекти терапії повністю виключити неможливо. Зв'язок між ризиком розвитку безсоння і



антигіпертензивною терапією вивчено також в роботі Tanabe N. et al. Автори показали, що через 5 тижнів від початку антигіпертензивної терапії майже 50,2% пацієнтів мають проблеми із засинанням. Так, продемонстровано, що в найбільшій мірі розвиток порушень сну пов'язаний з прийомом  $\alpha$ -блокаторів (2,38; 95% довірчий інтервал, 1,14-4,98),  $\beta$ -блокаторів (1,54; 95% ДІ, 0,99-2,39) та блокаторів кальцієвих каналів (0,62; 95% ДІ, 0,43-0,90) [116].

Якщо на початку дослідження кількість пацієнтів в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу з цільовими рівнями САТ склала 33,0%, на 2 етапі спостереження – 54,0%, то наприкінці дослідження цей показник вірогідно збільшився до 71,95% ( $p=0,0001$ ); та кількість пацієнтів цієї ж групи з цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 6,0% на початку дослідження до 13,0% на 2 етапі спостереження та до 47,59% наприкінці дослідження ( $p=0,001$ ). В групі ізольованого перебігу гіпертонічної хвороби на початку дослідження кількість пацієнтів з цільовими рівнями САТ склала 42,0%, на 2 етапі спостереження – 47,0%, то наприкінці дослідження цей показник вірогідно збільшився до 52,63% ( $p=0,05$ ); та кількість пацієнтів цієї ж групи з цільовими рівнями ДАТ також вірогідно збільшилась з 11,0% на початку дослідження до 19,0% на 1 точці спостереження та до 55,26% наприкінці дослідження ( $p=0,03$ ).

Через 12 місяців терапії в групі поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 «Health Status Survey», вірогідно підвищився з  $62,54 \pm 16,39$  до  $70,9 \pm 7,43$ , ( $p=0,05$ ), в групі ізольованої гіпертонічної хвороби цей показник також вірогідно збільшився - з  $67,21 \pm 14,34$  до  $75,7 \pm 6,39$  ( $p=0,05$ ).

Після корекції гіпотензивної терапії через 12 місяців всім досліджуваним пацієнтам були оцінені порушення сну. Було встановлено, що частота інсомнії достовірно знизилась в обох групах: в групі 1 зі 100% до 70,9% ( $p=0,05$ ), в групі 2 – зі 100% до 75,7% ( $p=0,05$ ). На наш погляд заміна

індапаміду на амлодипін призводить до покращення якості сну. Безумовно, необхідно проводити більш розширений та тривалий аналіз. Але ідея впливу антигіпертензивної терапії на якість сну дуже важлива. Який біологічний механізм лежить в основі цієї взаємодії достовірно не відомо. Але можна припустити, що за рахунок того, що амлодипін є потужним вазодилататором, він покращує мозговий кровообіг та покращує когнітивну функцію центральної нервової системи [191]. Ще один з можливих механізмів позитивного впливу амлодипіну на якість сну представлено в роботі G. Escames et al.: амлодипін і дилтіазем здатні викликати значне ослаблення збудливої реакції у понад 50% зареєстрованих нейронів. Ефект подібний до дії мелатоніну. Іонофорез блокаторів  $Ca^{2+}$  каналів L-типу (амлодипін та дилтіазем) показав інгібуючий вплив на збуджувальну реакцію смугастого тіла, які були подібні до тих, що отримували з мелатоніном [192].

Отримані результати дослідження свідчать про ефективність навчання в «Школах здоров'я» з метою корекції деяких антропометричних, біохімічних та гемодинамічних показників, а також циркадних порушень сну та бадьорості. Однак для ведення пацієнта з інсомнією на тлі гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу необхідно диференційовано обирати антигіпертензивну стратегію на користь комбінації раміприлу/валсартану та амлодипіну.

Було розроблено алгоритм корекції найбільш поширених порушень сну, який представлено у рисунку 7.1. Так, пацієнтам з циркадними порушеннями сну та бадьорості рекомендовано навчання у «Школах здоров'я» для пацієнтів з метою підвищення рівня обізнаності, пацієнтам з інсомнією рекомендовано починати антигіпертензивну терапію з комбінації іАПФ/БРА та амлодипіну. Тоді як, пацієнтам з обструктивним апное сну - діяти згідно зі стандартного протоколу: знижувати вагу та використовувати CPAP-терапію за потреби.



Рис. 7.1 Алгоритм корекції порушень сну.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі вирішено актуальну медичну проблему, а саме підвищення ефективності лікування гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу на підставі корекції порушень сну.
2. Виявлена частота порушень сну у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу та ізольованим перебігом ГХ у порівнянні з контрольною групою. У пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу інсомнія зустрічалась у 37,8% пацієнтів, обструктивне апное сну – у 18,3%, циркадні порушення сну та неспання – у 50%, рухові розлади, асоційовані зі сном – у 6,1%. В групі пацієнтів з ізольованим перебігом ГХ інсомнія зустрічалась у 44,7% пацієнтів, обструктивне апное сну – у 7,9%, циркадні порушення сну та неспання – у 21,1%, парасомнії – у 2,6% пацієнтів. Підвищення рівню ЧСС було асоційовано з симптомами безсоння групи поєданого перебігу ГХ та ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами, що не мали безсоння цієї ж групи ( $p=0,05$ ). Встановлено, що хворі на ГХ та при її поєднанні з ЦД 2 типу з симптомами безсоння мали достовірно нижчі показники холестерині ЛПВЩ ( $p=0,02$ ). Також виявлена асоціація між показниками денної сонливості за шкалою Епворту та САТ ( $p=0,05$ ), холестерином ЛПВЩ ( $p=0,05$ ), ІМТ ( $p=0,01$ ) та окружністю талії ( $p=0,04$ ).
3. Терапія амлодипіном позитивно впливала на здібність підтримувати безперервний сон у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу ( $p=0,005$ , OR, 0,08; 95% ДІ, 0,015-0,47). Терапія індапамідом ( $p=0,005$ , OR, 3,06; 95% ДІ, 0,97-9,63) мала достовірно негативний вплив на якість сну у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу.
4. Рівень пролактину у чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу з симптомами безсоння достовірно вищий у порівнянні з чоловіками без симптомів безсоння ( $p=0,04$ ). Пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу, що страждали ранніми пробудженнями, мали достовірно більш високий рівень кортизолу ( $p=0,05$ ).

5. Немедикаментозна терапія, а саме навчання в «Школах здоров'я» для пацієнтів достовірно знижувала частоту циркадних порушень сну з 50% до 29,26% у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ЦД 2 типу ( $p=0,05$ ) та з 21,05% до 10,52% у пацієнтів з ізольованою ГХ ( $p=0,05$ ).
6. Заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження проявів інсомнії зі 100% до 70,9% в групі ГХ та зі 100% до 75,7% в групі ГХ та ЦД 2 типу. Також заміна індапаміду на амлодипін призводила до зниження артеріального тиску та якості життя в обох досліджуваних групах.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано проводити виявлення порушень сну за критеріями Міжнародної класифікації порушень сну, випуск 3, яка була розроблена Міжнародною Академією порушень сну, 2014 та денної сонливості за шкалою Епворту у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу.
2. Для корекції циркадних порушень сну рекомендовано використовувати навчання пацієнтів гігієні сну в «Школах здоров'я».
3. У хворих з ГХ та ЦД 2 типу, що мають симптоми інсомнії, для контролю артеріального тиску рекомендовано використовувати комбінацію амлодипіну з інгібітором АПФ або сартаном.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 224 p.
2. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence H H, Riedel BW, Bush A J. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007;30(7):213-8. doi: 10.1093/sleep/30.2.213
3. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60:929e35.
4. Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, Short Sleep Duration, and High Blood Pressure: Recent Evidence and Future Directions for the Prevention and Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(6):52. doi: 10.1007/s11906-018-0850-6.
5. Lin P, Chang KT, Lin YA, Tzeng IS, Chuang HH, Chen JY. Association between self-reported sleep duration and serum lipid profile in a middle-aged and elderly population in Taiwan: a community-based, cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(10):e015964. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015964.
6. Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2012;35:1012e8.
7. Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD. Insomnia Patients With Objective Short Sleep Duration Have a Blunted Response to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep*. 2017;40(1):zsw012. doi: 10.1093/sleep/zsw012.
8. Mansukhani MP, Covassin N, Somers VK. Apneic Sleep, Insufficient Sleep, and Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(4):744-756. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11780.
9. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:702–715. doi: 10.1038/s41577-019-0190-z.

10. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens*. 2017;2017:1848375. doi: 10.1155/2017/1848375.
11. Ackermann K, Plomp R, Lao O, Middleton B, Revell VL, Skene DJ, Kayser M. Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiol Int*. 2013;30(7):901-9. doi: 10.3109/07420528.2013.784773.
12. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *Journal of Human Hypertension*. 2015;29:705–712.
13. Silva-Costa A, Griep RH, Rotenberg L. Associations of a short sleep duration, insufficient sleep, and insomnia with self-rated health among nurses. *PLoS ONE*. 2015;10:e0126844.
14. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA., Buysse DJ, Bazzano LA, Gottlieb DJ, Redline S. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2018;41:zsy047.
15. Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med*. 2001;2:417–22.
16. Nilsson PM, Riiust M, Engström G, Hedblad B, Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care* 2004;27:2464–9.
17. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:657–61.
18. Toi N, Inaba M, Kurajoh M, Morioka T, Hayashi N, Hirota T, et al. Improvement of glycemic control by treatment for insomnia with suvorexant in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Transl Endocrinol*. 2018;15:37-44. doi: 10.1016/j.jcte.2018.12.006. Erratum in: *J Clin Transl Endocrinol*. 2020 Dec 17;23:100246.



19. Dahl RE. The consequences of insufficient sleep for adolescents: Links between sleep and emotional regulation. *Phi Delta Kappan*. 1999;80:354–359.
20. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic Insomnia. *Lancet Neurol*. 2015;14:547-58.
21. Статистичні дані за 2018 рік. Центр медичної статистики МОЗ України.
22. Global Burden of Disease Study 2015. Global burden of disease study 2015 (GBD 2015) results. Seattle: Institute for HealthMetrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2016. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accessed 9 Aug 2018.
23. IDF DIABETES ATLAS. Eighth edition. 2017. Available from: <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2018/03/IDF-2017.pdf/>.
24. National Center for Health Statistics. Mortality multiple cause micro-data files, 2015: public-use data file and documentation: NHLBI tabulations. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality\\_public\\_use\\_data.htm](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_public_use_data.htm). Accessed 23 Dec 2018.
25. Legramante JM, Galante A. Sleep and hypertension: a challenge for the autonomic regulation of the cardiovascular system. *Circulation*. 2005;112: 786e8.
26. Lombardi F, Parati G. An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res*. 2000;45:200e11.
27. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013;309(7):706-16. doi: 10.1001/jama.2013.193.
28. Lindberg E, Janson C, Johannessen A, Svanes C, Real FG, Malinovschi A, et al. Sleep time and sleep-related symptoms across two generations - results of the community-based RHINE and RHINESSA studies. *Sleep Med*. 2020;69:8-13. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.017.
29. Huang T, Redline S. Cross-sectional and Prospective Associations of Actigraphy-Assessed Sleep Regularity With Metabolic Abnormalities: The Multi-

Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1422-1429. doi: 10.2337/dc19-0596.

30. The International Classification of Sleep Disorders — Third Edition. American Academy of sleep medicine, 2014. Available from: <http://www.aasmnet.org/store/product.aspx?pid=849>.

31. Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ, Гехт АБ. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 1035 р.

32. Полуэктов МГ. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011;(9):2.

33. Dean GE, Weiss C, Morris JL, Chasens ER. Impaired sleep: A multifaceted geriatric syndrome. *Nurs Clin N Am*. 2017;52(3): 387-404.

34. Cirelli C, Benca R, Eichler AF. Insufficient Sleep: Definition, Epidemiology, and Adverse Outcomes. 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/insufficient-sleep-definition-epidemiology-andadverse-outcomes> (accessed on 21 November 2018).

35. Weyerer S, Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: Results from the Upper Bavarian field study. *Sleep*. 1991;14:392-8.

36. Leger D, Guilleminault C, Bader G, Ljvy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*. 2002;25:625-9.

37. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med*. 2002;3:115- 280.

38. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262:1479-84.

39. Quera-salva MA, Orluc A, Goldenberg F, Guilleminault C. Insomnia and use of hypnotics: study of a French population. *Sleep*. 1991;14:386-91.

40. Johnson EO. Epidemiology of insomnia: from adolescence to old age. *Sleep Medicine Clinics*. 2006; 1(3):305-317. doi: 10.1016/j.jsmc.2006.06.006.

41. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Gregoire J-P, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep*. 2009;32:55–64.

42. Khan MS, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin.* 2017;12(2):167-177. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.01.005.
43. Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep.* 2009;32: 760e6.
44. Magee CA, Iverson DC, Caputi P. Factors associated with short and long sleep. *Prev. Med.* 2009;49:461–7.
45. Krueger PM, Friedman EM. Sleep duration in the United States: A cross-sectional population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 2009;169:1052–63.
46. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare (Basel).* 2018;7(1):1. doi: 10.3390/healthcare7010001.
47. Kronholm E, Hdrmd M, Hublin C, Aro AR, Partonen T. Self-reported sleep duration in Finnish general population. *J. Sleep Res.* 2006;15:276–90.
48. Nishitani N, Sakakibara H, Akiyama I. Short sleeping time and job stress in Japanese white-collar workers. *Open Sleep J.* 2013;6:104–9.
49. Heo Y-S, Chang S-J, Park S –G, Leem J-H, Jeon S –H, Lee B-J, Kim H –C. Association between workplace risk factor exposure and sleep disturbance: Analysis of the 2nd Korean working conditions survey. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2013;25:41.
50. Park JB, Nakata A, Swanson NG, Chun H. Organizational factors associated with work-related sleep problems in a nationally representative sample of Korean workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2013;86:211–22.
51. Hafner M, Stepanek M, Taylor J, Troxel WM, van Stolk C. Why Sleep Matters-The Economic Costs of Insufficient Sleep: A Cross-Country Comparative Analysis. *Rand Health Q.* 2017;6(4):11.
52. Ayada C, Toru B, Korkut Y. The relationship of stress and blood pressure effectors *Hippokratia.* 2015;19(2):99-108.

53. Müller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabiljo R, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013;110(12):E1132–41. doi: 10.1073/pnas.1217154110.
54. Kirschbaum C, Hellhammer D. Salivary Cortisol. *Encycl Stress.* 2018;3:379-83.
55. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem.* 2013;20 (Pt 6):329-35.
56. Morgan E, Schumm LP, McClintock M, Waite L, Lauderdale DS. Sleep Characteristics and Daytime Cortisol Levels in Older Adults. *Sleep.* 2017;40(5):zsx043. doi: 10.1093/sleep/zsx043.
57. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A, Pagotto U. Sex-dependent role of glucocorticoids and androgens in the pathophysiology of human obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1764-79.
58. Reinehr T, Andler W. Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res.* 2004;62:107-12.
59. Adam TC, Hasson RE, Ventura EE, Toledo-Corral C, Le KA, Mahurkar S, et al. Cortisol is negatively associated with insulin sensitivity in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4729-35.
60. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1372-8.
61. Born J, Muth S, Fehm HL. The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology.* 1988;13(3):233-43. doi: 10.1016/0306-4530(88)90021-2.
62. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;81(7):2468-2473.

63. Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991;29(6):575-84. doi:10.1016/0006-3223(91)90093-2.
64. Guyon A, Balbo M, Morselli LL, Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, et al. Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2861-8. doi:10.1210/jc.2013-4254.
65. Rao MN, Blackwell T, Redline S, Punjabi NM, Barrett-Connor E, Neylan TC, Stone KL; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association between sleep duration and 24-hour urine free cortisol in the MrOS Sleep Study. *PLoS One*. 2013;8(9):e75205. doi:10.1371/journal.pone.0075205.
66. Abell JG, Shipley MJ, Ferrie JE, Kivimäki M, Kumari M. Recurrent short sleep, chronic insomnia symptoms and salivary cortisol: A 10-year follow-up in the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:91-99. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.02.021.
67. Pulopulos MM, Hidalgo V, Almela M, Puig-Perez S, Villada C, Salvador A. Hair cortisol and cognitive performance in healthy older people. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;44:100–11. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.03.002.
68. MacLulich AMJ, Deary IJ, Starr JM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Seckl JR. Plasma cortisol levels, brain volumes and cognition in healthy elderly men. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:505–15.
69. Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Garcia ME, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*. 2015;85(11):976–83. doi:10.1212/WNL.0000000000001931.
70. Cox SR, MacPherson SE, Ferguson KJ, Royle NA, Maniega SM, Hernandez MC, et al. Does white matter structure or hippocampal volume mediate associations between cortisol and cognitive ageing? *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:129–37. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.08.005.

71. Echouffo-Tcheugui JB, Conner SC, Himali JJ, Maillard P, DeCarli CS, Beiser AS, et al. Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: The Framingham Heart Study. *Neurology*. 2018;91(21):e1961-e1970. doi: 10.1212/WNL.0000000000006549.
72. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(6):356-365. doi: 10.1038/s41574-019-0194-6.
73. Bugge K, Papaleo E., Haxholm GW, Hopper JT, Robinson CV, Olsen JG, et al. A combined computational and structural model of the full-length human prolactin receptor. *Nat. Commun*. 2016; 7:11578. doi:10.1038/ncomms11578.
74. Popovic V, Korbonits M (eds): *Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders*. Front Horm Res. Base: Karger; 2018; 49: 29–47. doi: 10.1159/000486000.
75. Chan V, Wang C, Yeung RT. Effects of heroin addiction on thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin secretion in men. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 1979;10:557–5.
76. Bart G, Borg L, Schluger JH, Green M, Ho A, Kreek MJ. Suppressed prolactin response to dynorphin A1–13 in methadone-maintained versus control subjects. *J PharmacolExpTher*. 2003;306:581–7.
77. Pfeiffer A, Braun S, Mann K, Meyer HD, Brantl V. Anterior pituitary hormone responses to a kappa-opioid agonist in man. *J ClinEndocrinolMetab*. 1986;62:181–5.
78. Leadem CA, Yagenova SV. Effects of specific activation of mu-, delta- and kappa-opioid receptors on the secretion of luteinizing hormone and prolactin in the ovariectomized rat. *Neuroendocrinology*. 1987;45:109–17.
79. Al-Chalabi M, Bass AN, Alsalman I. *Physiology, Prolactin*. Information Last Update: April 16, 2019.
80. Nilsson L, Binart N, Bohlooly-Y M, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor

expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 331:1120-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.04.026.

81. Petryk A, Fleenor D, Driscoll P, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. *J Endocrinology.* 2000;164:277-86.

82. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med.* 2010; 16:804-8. doi: 10.1038/nm.2173.

83. Berinder K, Nystroïm T, Hoïybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary.* 2011; 14:199-207. doi: 10.1007/s11102-010-0277-9.

84. Lamos EM, Levitt DL, Munir KM. A review of dopamine agonist therapy in type 2 diabetes and effects on cardio-metabolic parameters. *Prim Care Diabetes.* 2016;10:60-5. doi: 10.1016/j.pcd.2015.10.008.

85. Ruiz-Herrera X, de Los Rios EA, Diaz JM, Lerma-Alvarado RM, Martınez de la Escalera L, et al. Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology.* 2017;158(1):56–68. doi: 10.1210/en.2016-1444.

86. Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, e al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1974-80. doi: 10.2337/dc12-1893.

87. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens.* 2010;28:1400-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f254.

88. Georgiopoulos GA, Stamatelopoulos KS, Lambrinoudaki I, Lykka M, Kyrkou K, Rizos D, et al. Prolactin and preclinical atherosclerosis in menopausal women with cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2009; 54:98-105. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.132100.

89. Haring R, Friedrich N, Vülzke H, Vasani RS, Felix SB, Dürr M, et al. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2014; 35:1215-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehs233.
90. Friedrich N, Roskopf D, Brabant G, Vülzke H, Nauck M, Wallaschofski H. Associations of anthropometric parameters with serum TSH, prolactin, IGF-I, and testosterone levels: results of the study of health in Pomerania (SHIP). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:266-73. doi:10.1055/s-0029-1225616.
91. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev*. 2008;29:1-41. doi:10.1210/er.2007-0017.
92. Reis FM, Reis AM, Coimbra CC. Effects of hyperprolactinaemia on glucose tolerance and insulin release in male and female rats. *J Endocrinol*. 1997;153:423-8.
93. Haring R, Vülzke H, Vasani RS, Felix SB, Nauck M, Dürr M, et al. Sex-specific associations of serum prolactin concentrations with cardiac remodeling: Longitudinal results from the Study of Health Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis*. 2012; 221: 570-6 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.017.
94. Balbach L, Wallaschofski H, Vülzke H, Nauck M, Dürr M, Haring R. Serum prolactin concentrations as risk factor of metabolic syndrome or type 2 diabetes? *BMC Endocr Disord*. 2013;13:12. doi: 10.1186/1472-6823-13-12.
95. Daimon M, Kamba A, Murakami H, Mizushiri S, Osonoi S, Yamaichi M, et al. Association between serum prolactin levels and insulin resistance in non-diabetic men. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175204. doi: 10.1371/journal.pone.0175204.
96. Sayk F, Teckentrup C, Becker C, Heutling D, Wellhoner P, Lehnert H, et al. Effects of selective slow-wave sleep deprivation on nocturnal blood pressure dipping and daytime blood pressure regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R191e7.
97. Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, Peltonen M, Harma M, Hublin C, et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in



Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res.* 2008;17:54e62.

98. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2006;29:1009e14.

99. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833e9.

100. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med.* 2009;169:1055e61.

101. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res.* 1999;8:175e83.

102. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II study. *Hypertension.* 2007;50: 693e700.

103. Guo X, Zheng L, Wang J, Zhang X, Li J, Sun Y. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2013;14:324e32.

104. Haack M, Serrador J, Cohen D, Simpson N, Meier-Ewert H, Mullington JM. Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study. *J Sleep Res.* 2013;22(3):295e304.

105. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. *Am J Hypertens.* 1996;9:503e5.

106. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension.* 1996;27:1318e24.

107. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol.* 2012;113(2):232e6. doi: 10.1152/jappphysiol.01604.2011.
108. Innes KE, Selfe TK, Agarwal P. Restless legs syndrome and conditions associated with metabolic dysregulation, sympathoadrenal dysfunction, and cardiovascular disease risk: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2012;16:309e39.
109. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord.* 2001;16:1159e63.
110. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med.* 2006;7: 545e52.
111. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, et al. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res.* 2012;21:297e307.
112. Mirza M, Shen WK, Sofi A, Jahangir A, Mori N, Tajik AJ. Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26: 783e90.
113. Banegas JR, Navarro-Vidal B, Ruilope LM, de la Cruz JJ, Lyppez-Garcna E, Rodriguez-Artalejo F, Graciani A. Trends in hypertension control among the older population of Spain from 2000 to 2001 to 2008 to 2010: role of frequency and intensity of drug treatment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015; 8(1): 67–76. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001191.
114. Petrov ME, Howard VJ, Kleindorfer D, Grandner MA, Molano JR, Howard G. Over-the-counter and prescription sleep medication and incident stroke: the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:2110–6.
115. Hernandez-Aceituno A, Guallar-Castillyn P, Garcia-Esquinas E, Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR. Association between sleep characteristics and

antihypertensive treatment in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(6):537-540. doi: 10.1111/ggi.13660.

116. Tanabe N, Fujita T, Fujii Y, Orii T. Investigation of the factors that contribute to the onset of insomnia in hypertensive patients by using a post-marketing surveillance database, *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.* 2011;131(5):669-77. doi: 10.1248/yakushi.131.669.

117. Samizo K, Kawabe E, Hinotsu S, Sato T, Kageyama S, Hamada C, et al. Comparison of losartan with ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonists: a pilot study of prescription-event monitoring in Japan. *Drug Saf.* 2002;25(11):811-21. doi: 10.2165/00002018-200225110-00005.

118. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016; 30:11–24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.

119. Narisawa H, Komada Y, Miwa T, Shikuma J, Sakurai M, Odawara M, Inoue Y. Prevalence, symptomatic features, and factors associated with sleep disturbance/insomnia in Japanese patients with type-2 diabetes. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1873– 80.

120. Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J Biol Rhythms.* 2011;26(5):423-33. doi: 10.1177/0748730411416341.

121. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care.* 2003;26:380–4.

122. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, et al. Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2013;36:611–7. doi: 10.2337/dc12-0904.

123. Yoda K, Inaba M, Hamamoto K, Yoda M, Tsuda A, Mori K, et al. Association between poor glycemic control, impaired sleep quality, and increased arterial thickening in type 2 diabetic. *PLoS One*. 2015;10:e0122521. doi: 10.1371/journal.pone.0122521.
124. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2963–8. doi: 10.1210/jc.2009-2430.
125. Engeda J, Mezuk B, Ratliff S, Ning Y. Association between duration and quality of sleep and the risk of pre-diabetes: evidence from NHANES. *Diabet Med*. 2013;30:676–80.
126. Liu J, Hay J, Faught BE. The association of sleep disorder, obesity status, and diabetes mellitus among US adult—the NHANES 2009–2010 survey results. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:234129.
127. Zhang J, Lam SP, Li SX, Yu MW, Li AM, Ma RC, et al. Long-term outcomes and predictors of chronic insomnia: a prospective study in Hong Kong Chinese adult. *Sleep Med*. 2012;13:455–62.
128. von Ruesten A, Weikert C, Fietze I, Boeing H. Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *PLoS One*. 2012;7:e30972.
129. Cespedes EM, Dudley KA, Sotres-Alvarez D, Zee PC, Daviglius ML, Shah NA, et al. Joint associations of insomnia and sleep duration with prevalent diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *J Diabetes*. 2016;8:387–97.
130. Green MJ, Espie CA, Popham F, Robertson T, Benzeval M. Insomnia symptoms as a cause of type 2 diabetes incidence: a 20 year cohort study. *BMC Psychiatry*. 2017;17:94.
131. Lin CL, Chien WC, Chung CH, Wu FL. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: a population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1). doi: 10.1002/dmrr.2930.

132. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32:1980–5.
133. Broussard J, Brady MJ. The impact of sleep disturbances on adipocyte function and lipid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:763–73.
134. Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Sleep symptoms associated with intake of specific dietary nutrients. *J Sleep Res*. 2014;23(1):22–34. doi: 10.1111/jsr.12084.
135. Araghi MH, Thomas GN, Taheri S. The potential impact of sleep duration on lipid biomarkers of cardiovascular disease. *Clin Lipidol*. 2012;7:443–53.
136. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(5):475–89. doi: 10.5664/jcsm.3690.
137. Kruisbrink M, Robertson W, Ji C, Miller MA, Geleijnse JM, Cappuccio FP. Association of sleep duration and quality with blood lipids: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2017;7(12):e018585. doi:10.1136/bmjopen-2017-018585.
138. Deng H.B., Tam T., Zee B.C., Chung RY, Su X, Jin L, et al. Short Sleep Duration Increases Metabolic Impact in Healthy Adults: A Population-Based Cohort Study. *Sleep*. 2017;40(10). doi: 10.1093/sleep/zsx130.
139. Okamura T., Hashimoto Y., Hamaguchi M., Obora A, Kojima T, Fukui M. Short sleep duration is a risk of incident nonalcoholic fatty liver disease: a population-based longitudinal study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(1):73-81. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281.alc.
140. Smiley A, King D, Harezlak J, Dinh P, Bidulescu A. The association between sleep duration and lipid profiles: the NHANES 2013-2014. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(2):315-322. doi: 10.1007/s40200-019-00415-0.
141. Vozoris NT. Insomnia Symptoms Are Not Associated with Dyslipidemia: A Population-Based Study. *Sleep*. 2016;39(3):551-8. doi: 10.5665/sleep.5524.

142. Makarem N, St-Onge MP, Liao M, Lloyd-Jones DM, Aggarwal B. Association of sleep characteristics with cardiovascular health among women and differences by race/ethnicity and menopausal status: findings from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *Sleep Health*. 2019;5(5):501-8. doi: 10.1016/j.sleh.2019.05.005.
143. Rouleau CR, Toivonen K, Aggarwal S, Arena R, Campbell TS. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation. *Sleep Med*. 2017;32:201-207. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.005.
144. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
145. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»: наказ МОЗ України № 384 від 24 05. 2012 р.
146. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу»: наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.
147. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.

148. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
149. Zucconi M, Ferri R. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. *Eur Sleep Res Soc*. 2014;23: 95-110.
150. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
151. Буряковська ОО. Порушення сну, що супроводжується денною сонливістю у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу. *Медицина сьогодні і завтра*. 2018;(3):15-20.
152. Buriakovska OO, Isayeva GS. Sleep disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus. *The European Science Review*. 2019;2(1–2):113-118.
153. Буряковська ОО, Ісаєва Г.С. Зв'язок між тяжкістю порушень сну, показниками ліпідного обміну і антропометричними характеристиками у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом. *Український кардіологічний журнал*. 2020;27(2):23–31.
154. Буряковська ОО, Ісаєва ГС, винахідники; Особливості порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 84520 від 18.01.2019р.
155. Буряковская АА, Исаева АС, Вовченко МН, Исакова ЕА. Нарушение сна как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний у врачей. В: *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність»*; 2017 лист. 3; Харків, Україна. Харків;2017. с . 22.
156. Буряковская АА, Вовченко МН, Исаева АС, Резник ЛА. Нарушение сна у больных с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. В: *Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань –*

пріоритет сучасної науки та профілактики; 2018 квіт. 20; Харків, Україна. Харків;2018. с. 29.

157. Буряковская АА, Вовченко МН. Особенности нарушенный сна у больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. В: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів; 2018 травень 24; Харків, Україна. Харків;2018. с. 13.

158. Буряковская АА, Исаева АС. Нарушение сна и течение гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом второго типа. В: XIX конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2018;25(Дод. 1). с.10.

159. Буряковская АА, Исаева АС. Методы оценки качества сна в современной клинической практике. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні системи та технології в медицині»; 2018 лист. 28-30; Харків, Україна. Харків, 2018. с.148-149.

160. Buriakovska OO, Isayeva GS. Sleep quality and plasma lipid in patients with hypertension and diabetes mellitus. In: 87th EAS Congress; 2019 May 26-29; Maastrich, Netherlands. Atherosclerosis. 2019;287:e186.

161. Буряковська АА, Исаева АС. Особенности состава тела у пациентов с дневной сонливостью на фоне течения гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків, Україна. Харків;2019. с.90.

162. Буряковська ОО, Исаева ГС. Вплив порушень сну в пацієнтів з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу на перебіг захворювання. В: XX конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2019;26(Дод. 1). с. 13.



163. Буряковская АА, Исаева АС. Связь между уровнем пролактина, нарушениями сна и эффективностью коррекции гликемии у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. *Український терапевтичний журнал*. 2019;(3):28-33.
164. Буряковська ОО. Вплив кортизолу на порушення сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2019;(4):63-68.
165. Буряковская АА, Исаева АС. Стресс как фактор риска инсомнии у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки; 2019 трав. 23; Харків, Україна. Харків;2019. с. 6.
166. Buriakovska O, Isayeva A, Ryznik L, Vovchenko M. The role of group educational programs in modification of the cardiovascular risk main factors. «EUREKA: Health Sciences». 2018;(4):42-47.
167. Buriakovska O, Isayeva G, Ryznik L, Vovchenko M, Emelyanova N, Shalimova A. The impact of group and individual training on hemodynamics, lipid metabolism, physical activity and quality of life in patients with high and very high cardiovascular risk. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;LXXII(12):2315-2323.
168. Буряковська ОО, Ісаєва ГС, Резнік ЛА, Вовченко ММ. Поведінкові фактори серцево-судинного ризику та досягнення цільових рівнів артеріального тиску і холестерину. В: XVIII Національний конгрес кардіологів України; 2017 верес. 20-22; Київ, Україна. *Український кардіологічний журнал*. 2017;24(Дод. 1). с. 51.
169. Buriakovska A, Isayeva G, Reznik L, Vovchenko M, Patient education and efficacy of blood pressure and cholesterol control in high and very high risk population. In: 86th EAS Congress; 2018. Lisbon, Portugal. *Atherosclerosis*. 2018;76(7):41.

170. Buriakovska OO, Isayeva GS, Vovchenko MM, Shalimova AS, Yemelianova NY. The Effects of Patients Trainings of the Fundamentals of Medical Knowledge on the Effectiveness of Controlling of Cardiovascular risk Factors. In: Abstracts ESC Congress; 2020 Aug. 29-Sept. 1. Eur Heart J. 2020; 41(Suppl 1):ehaa946.3102.
171. Буряковська ОО. Зв'язок між антигіпертензивною терапією та порушеннями сну у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(4):124-130. doi: 10.26693/jmbs05.04.124.
172. Буряковська О О, Ісаєва ГС, Рєзнік ЛА, Вовченко ММ, винахідники; Ефективність двох стратегій вторинної кардіоваскулярної профілактики: групове та індивідуальне навчання. Свідectvo про реєстрацію авторського права на твір № 84585 від 18.01.2019р.
173. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
174. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до наказу Міністерства охорони здоров'я від 24 травня 2012 року № 384.
175. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. Curr Cardiol Rep. 2017;19(11):110. doi:10.1007/s11886-017-0916-0.
176. Vgontzas A, Pavlovic JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. Headache. 2018;58(7):1030-1039. doi: 10.1111/head.13358.
177. Yamada Y, Shibuya F, Hamada J, Sawada Y, Iga T. Prediction of sleep disorders induced by beta-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy. J Pharmacokinet Biopharm. 1995;23(2):131-45. doi: 10.1007/BF02354268.

178. Winkelman JW, Benca R, Eichler AF. Overview of the treatment of insomnia in adults. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults>
179. Wilsmore BR, Grunstein RR, Fransen M, Woodward M, Norton R, Ameratunga S. Sleep habits, insomnia, and daytime sleepiness in a large and healthy community-based sample of New Zealanders. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(6):559-66. doi: 10.5664/jcsm.2750.
180. Grandner MA, Petrov ME, Rattanaumpawan P, Jackson N, Platt A, Patel NP. Sleep symptoms, race/ethnicity, and socioeconomic position. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):897-905; 905A-905D. doi: 10.5664/jcsm.2990.
181. Sung M, Rhie S, Kim JH, Lee SW, Ha EK, Jee HM, et al. Assessment of vitamin D, exercise, and lipid profile associated with excessive daytime sleepiness in school children. *Sleep Med*. 2021;77:51-57. doi: 10.1016/j.sleep.2020.11.017.
182. Laberge L, Gallais B, Auclair J, Dauvilliers Y, Mathieu J, Gagnon C. Predicting daytime sleepiness and fatigue: a 9-year prospective study in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. 2020;267(2):461-468. doi: 10.1007/s00415-019-09592-7.
183. Du LN, Ren R, Tan L, Li TM, Lei F, Tang XD, Yang LH. [Association between daytime sleepiness and hypertension among patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Nov 15;96(42):3370-3374. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.42.003.
184. Bernard V, Young J, Binart N. Prolactin - a pleiotropic factor in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(6):356-365. doi:10.1038/s41574-019-0194-6.
185. Pulopulos MM, Baeken C, De Raedt R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Horm Behav*. 2020;117:104587. doi: 10.1016/j.yhbeh.2019.104587.
186. Lee E, Park E. Self-care behavior and related factors in older patients with uncontrolled hypertension. *Contemp Nurse*. 2017; 53 (6):607–621. doi: 10.1080/10376178.2017.1368401.

187. Captieux M, Pearce G, Parke HL, Epiphaniou E, Wild S, Taylor SJC, Pinnock H. Supported self-management for people with type 2 diabetes: a meta-review of quantitative systematic reviews. *BMJ Open*. 2018;8(12):e024262. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024262.
188. Шеметова ГН, Рябошапко АИ, Губанова ГВ. Роль школ для пациентов во вторичной профилактике артериальной гипертензии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(3):481–3.
189. Ли ВВ, Каусова ГК, Свитич ТН, Каражанова ЛК. Результаты образовательной деятельности школы здоровья для пациентов с артериальной гипертензией – опыт 10 лет работы. *Наука и здравоохранение*. 2014;(1):31–34.
190. Kieibasa G, Stolarz-Skrzypek K, Pawlik A, JNotka M, Droidi T, Olszewska M, et al. Assessment of sleep disorders among patients with hypertension and coexisting metabolic syndrome. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):261-268. doi: 10.1016/j.advms.2016.03.005.
191. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, Gallacher J, Lovestone S. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
192. Escames G, Macnas M, Leyn J, Garcia J, Khaldy H, Martn M, et al. Calcium-dependent effects of melatonin inhibition of glutamatergic response in rat striatum. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(5):459-66. doi: 10.1046/j.1365-2826.2001.00656.x.

## ДОДАТКИ

### ДОДАТОК А

#### Список публікацій за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Buriakovska O, Isayeva A, Ryeznik L, Vovchenko M. The role of group educational programs in modification of the cardiovascular risk main factors. «EUREKA: Health Sciences». 2018;(4):42-47. *(Здобувач сформувала групи хворих, здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*
2. Буряковська ОО. Порухення сну, що супроводжується денною сонливістю у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу. Медицина сьогодні і завтра. 2018;(3):15-20. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*
3. Buriakovska OO, Isayeva GS. Sleep disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus. The European Science Review. 2019;2(1–2):113-118. *(Здобувач сформувала групи хворих, здійснила аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*
4. Буряковская АА, Исаева АС. Связь между уровнем пролактина, нарушениями сна и эффективностью коррекции гликемии у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. Український терапевтичний журнал. 2019;(3):28-33. *(Особисто здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*
5. Буряковська ОО. Вплив кортизолу на порушення сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу. Український терапевтичний журнал. 2019;(4):63-68. *(Здобувачем проведено*

*обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*

6. Буряковська ОО, Ісаєва Г.С. Зв'язок між тяжкістю порушень сну, показниками ліпідного обміну і антропометричними характеристиками у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом. Український кардіологічний журнал. 2020;27(2):23–31. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних).*
7. Buriakovska O, Isayeva G, Rieznik L, Vovchenko M, Emelyanova N, Shalimova A. The impact of group and individual training on hemodynamics, lipid metabolism, physical activity and quality of life in patients with high and very high cardiovascular risk. Wiadomości Lekarskie. 2019;LXXII(12):2315-2323. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних).*
8. Буряковська ОО. Зв'язок між антигіпертензивною терапією та порушеннями сну у пацієнтів на гіпертонічну хворобу та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(4):124-130. doi: 10.26693/jmbs05.04.124 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, інтерпретація та аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Буряковська ОО, Ісаєва ГС, Рєзнік ЛА, Вовченко ММ. Поведінкові фактори серцево-судинного ризику та досягнення цільових рівнів артеріального тиску і холестерину. В: XVIII Національний конгрес кардіологів України; 2017 верес. 20-22; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2017;24(Дод. 1). с. 51.
10. Буряковская АА, Исаева АС, Вовченко МН, Исакова ЕА. Нарушение сна как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний у врачей. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю

- «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність»; 2017 лист. 3; Харків, Україна. Харків;2017. с . 22.
11. Буряковская АА, Вовченко МН, Исаева АС, Резник ЛА. Нарушение сна у больных с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та профілактики; 2018 квіт. 20; Харків, Україна. Харків;2018. с. 29.
  12. Buriakovska A, Isayeva G, Reznik L, Vovchenko M, Patient education and efficacy of blood pressure and cholesterol control in high and very high risk population. In: 86th EAS Congress; 2018. Lisbon, Portugal. Atherosclerosis. 2018;76(7):41.
  13. Буряковская АА, Вовченко МН. Особенности нарушений сна у больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. В: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів; 2018 травень 24; Харків, Україна. Харків;2018. с. 13.
  14. Буряковская АА, Исаева АС. Нарушение сна и течение гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом второго типа. В: XIX конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2018;25(Дод. 1). с.10.
  15. Буряковская АА, Исаева АС. Методы оценки качества сна в современной клинической практике. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні системи та технології в медицині»; 2018 лист. 28-30; Харків, Україна. Харків, 2018. с.148-149.
  16. Buriakovska OO, Isayeva GS. Sleep quality and plasma lipid in patients with hypertension and diabetes mellitus. In: 87th EAS Congress; 2019 May 26-29; Maastrich, Netherlands. Atherosclerosis. 2019;287:e186.
  17. Буряковська АА, Исаева АС. Особенности состава тела у пациентов с дневной сонливостью на фоне течения гипертонической болезни и

- сахарного діабета 2 типу. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків, Україна. Харків;2019. с.90.
18. Буряковская АА, Исаева АС. Стресс как фактор риска инсомнии у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и сахарного диабета. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки; 2019 трав. 23; Харків, Україна. Харків;2019. с. 6.
19. Буряковська ОО, Ісаєва ГС. Вплив порушень сну в пацієнтів з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу на перебіг захворювання. В: XX конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2019;26(Дод. 1). с. 13.
20. Buriakovska OO, Isayeva GS, Vovchenko MM, Shalimova AS, Yemelianova NY. The Effects of Patients Trainings of the Fundamentals of Medical Knowledge on the Effectiveness of Controlling of Cardiovascular risk Factors. In: Abstracts ESC Congress; 2020 Aug. 29-Sept. 1. Eur Heart J. 2020; 41(Suppl 1):ehaa946.3102.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

21. Буряковська ОО, Ісаєва ГС, винахідники; Особливості порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 84520 від 18.01.2019р.



22.Буряковська О О, Ісаєва ГС, Рєзнік ЛА, Вовченко ММ, винахідники;  
Ефективність двох стратегій вторинної кардіоваскулярної профілактики:  
групове та індивідуальне навчання. Свідоцтво про реєстрацію  
авторського права на твір № 84585 від 18.01.2019р.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на наступних конференціях:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» 3 листопада 2017 року, м. Харків з постерною доповіддю «Порушення сну як фактор ризику хронічних неінфекційних захворювань»;
2. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів», присвячена 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки 24 травня 2018 року, м. Харків з постерною доповіддю «Особливості порушень сну у хворих з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу»;
3. XIX Національний конгрес кардіологів України 26-28 вересня 2018 року, м. Київ з постерною доповіддю «Нарушение сна и течение гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом 2 типа»;
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від Дня Народження академіка Л.Т. Малої 11-12 квітня 2019 року, м. Харків з постерною доповіддю «Особливості складу тіла у пацієнтів з денною сонливістю на тлі перебігу гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу»;
5. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» 23 травня 2019 року, м. Харків з усною доповіддю «Особливості впливу групових та індивідуальних форм

- навчання пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком»);
6. European Atherosclerosis Society: 87th EAS Congress 26-29 May 2019, Maastricht, Netherlands з постерною доповіддю «Sleep quality and plasma lipids in patients with hypertension and diabetes mellitus»;
  7. XX Національний конгрес кардіологів України 25-27 вересня 2019 року, м. Київ з постерною доповіддю «Вплив порушень сну у пацієнтів з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу на перебіг захворювання»;
  8. Українська школа з атеросклерозу XIII щорічне засідання Українського Товариства з атеросклерозу «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС» 20 листопада 2019 року, м. Київ з усною доповіддю «Порушення сну і ліпідний обмін – чи існує зв'язок?»);
  9. European Society of Cardiology Congress 28 August 2020, Gaage, Netherlands з постерною доповіддю «The Effects of Patients Trainings of the Fundamentals of Medical Knowledge on the Effectiveness of Controlling of Cardiovascular risk Factors»;
  - 10.34-а річна наукова сесія присвячена підсумкам заключних та перехідних етапів науково-дослідних робіт в ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» 06 лютого 2020 року, м. Харків з усною доповіддю «Зв'язок між порушеннями сну у хворих на гіпертонічну хворобу і цукровий діабет другого типу і антигіпертензивною терапією»;
  11. Науково-практична онлайн-конференція молодих вчених з міжнародною участю «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвячена Дню Науки 22 травня 2020 року, м. Харків з усною доповіддю «Порушення сну у пацієнтів з ізольованим перебігом гіпертонічної хвороби та при її поєднанні з цукровим діабетом 2 типу»

Апробація дисертації відбулася на фаховому семінарі структурного підрозділу відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» 22 вересня 2020 року.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження, КПКВ 6561040  
«Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

2. Ким і коли запропонований: Ісаєва Г.С., Резнік Л.А., Вовченко М.М., Бураковська О.О., Ємельянова Н.Ю. т.д.у «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

3. Джерело інформації: нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8924 від. Оpubліковане 20.11.2018р «Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

4. Де і коли впроваджено 13 червня 2019 року  
обласна лікарня серця  
(назва лікувального закладу)

(дата початку впровадження)

6. Результати застосування за період з	<u>11.12.18</u>	по	<u>21.05.2019</u>
Загальна кількість спостережень	<u>46</u>	( <u>100%</u> )	
кількість позитивних результатів	<u>45</u>	( <u>97,83%</u> )	
кількість невизначених результатів	<u>2</u>	( <u>4,35%</u> )	
кількість негативних результатів	<u>1</u>	( <u>2,17%</u> )	

7. Ефективність впровадження:  
впровадження методу профілактики  
за допомогою лікарських засобів  
зменшує частоту ускладнень  
та смертності пацієнтів  
серця.

(скорочення строку стаціонарного лікування, зниження частоти ускладнень, зниження частоти рецидивів захворювання, суттєвий економічний ефект та інш.)

8. Зауваження та пропозиції: немає.

« 21 » червня 2019 р. (підписаний за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 керівник закладу (або його заступник) впровадження  
 « 21 » *листопада* 2019 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження, КПКВ 6561040  
 «Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу».
2. Ким і коли запропонований: Ісасва Г. С., Буряковська О. О. ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.
3. Джерело інформації: нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8290 від, опубліковане 20.11.2018р «Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу»

4. Де і коли впроваджено 13 листопада 2019 року  
Державна лікарня ветеринарної медицини  
 \_\_\_\_\_  
 (назва лікувального закладу)

\_\_\_\_\_ (дата початку впровадження)

6. Результати застосування за період з 11.12.2018 по 21.05.2019

Загальна кількість спостережень	<u>46 (100%)</u>
кількість позитивних результатів	<u>40 (86,9%)</u>
кількість невизначених результатів	<u>1 (2,17%)</u>
кількість негативних результатів	<u>1 (2,17%)</u>

7. Ефективність впровадження:  
Проведення досліджень дозволило  
встановити особливості порушень сну  
пацієнтів з гіпертонічною хворобою та  
цукровим діабетом другого типу  
що дозволило скоротити строк лікування  
та знизити частоту ускладнень.

(скорочення строку стаціонарного лікування, зниження частоти ускладнень, зниження частоти рецидивів захворювання, суттєвий економічний ефект та інш.)

8. Зауваження та пропозиції: немає

« 21 » *листопада* 2019 р. \_\_\_\_\_  
 (відповідальний за впровадження)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

керівник закладу, в якому проведено впровадження

2019 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження, КПКВ 6561040  
«Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

2. Ким і коли запропонований: Ісаєва Г.С., Резнік Л.А, Вовченко М.М., Буряковська О.О., Смелянова Н.Ю. тДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

3. Джерело інформації: нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8924 від. Опубліковане 20.11.2018р «Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

4. Де і коли впроваджено КПД, КОР, Львівська обласна лікарня, розпочато 14.03.19  
(назва лікувального закладу)

(дата початку впровадження)

6. Результати застосування за період з <u>14/03/19</u> по <u>10/09/19</u>	
Загальна кількість спостережень	<u>52</u>
кількість позитивних результатів	<u>48 (92,3%)</u>
кількість невизначених результатів	<u>3 (5,7%)</u>
кількість негативних результатів	<u>1 (2%)</u>

7. Ефективність впровадження:  
Впровадження зробило позитивний вплив на результати лікування пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями у пацієнтів високого та дуже високого ССР.

(скорочення строку стаціонарного лікування, зниження частоти ускладнень, зниження частоти рецидивів захворювання, суттєвий економічний ефект та інш.)

8. Зауваження та пропозиції: немає

« 10 » 29 2019 р.

Горин І.В.  
(відповідальний за впровадження)  
Зак. Зіфеєва  
КОСР РЗН



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

керівник закладу, в якому проведено впровадження  
2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження, КПКВ 6561040  
«Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу».
2. Ким і коли запропонований: Ісаєва Г. С., Буряковська О. О. ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМІ України», м. Харків.
3. Джерело інформації: нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8290 від, опубліковане 20.11.2018р «Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу»

4. Де і коли впроваджено УМП МДР Львівського обласного центру радіологічного діагностичного центру  
(назва лікувального закладу)

(дати початку впровадження)

6. Результати застосування за період з	<u>12/03-2019</u>	по	<u>10/09-2019</u>
Загальна кількість спостережень	<u>110</u>		
кількість позитивних результатів	<u>87 (79,5%)</u>		
кількість невизначених результатів	<u>2 (1,8%)</u>		
кількість негативних результатів	<u>7 (6,5%)</u>		

7. Ефективність впровадження:  
Використання методу дозволило отримувати більш точні результати діагностичного процесу щодо оцінки порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу. Також скоротилися терміни лікування та зменшилася частота ускладнень та рецидивів захворювання.

(скорочення строку стаціонарного лікування, зниження частоти ускладнень, зниження частоти рецидивів захворювання, суттєвий економічний ефект та інш.)

8. Зауваження та пропозиції: Немає

« 10 » 09 2019 р.

Ісаєва Г. С.  
(відповідальний за впровадження)  
Зас. директора  
НОУ РЗН





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження, КПКВ 6561040  
**«Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».**

2. Ким і коли запропонований: Ісаєва Г.С., Резнік Л.А., Вовченко М.М., Буряковська О.О., Ємельянова Н.Ю. ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Г. Малої НАМН України», м. Харків.

3. Джерело інформації: нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8924 від, Опубліковане 20.11.2018р «Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

4. Де і коли впроваджено: МАУ «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської області  
 (назва лікувального закладу)

(дата початку впровадження)

6. Результати застосування за період з 18.04.2019 по 21.10.2019

Загальна кількість спостережень	<u>51 (100%)</u>
кількість позитивних результатів	<u>48 (94,1%)</u>
кількість невизначених результатів	<u>2 (3,9%)</u>
кількість негативних результатів	<u>1 (2%)</u>

7. Ефективність впровадження:

впровадженням кардиомоніторингу з використанням портативних пристроїв досягнуто покращення результату на 7%

(скорочення строку стаціонарного лікування, зниження частоти ускладнень, зниження частоти рецидивів захворювання, суттєвий економічний ефект та інші.)

8. Зауваження та пропозиції: немає

« 22 » листопада 2019 р. [Підпис]  
 (відповідальна за впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
керівник з питань науково-технічної провідності  
« 22 » листопада 2019 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження, КПКВ 6561040  
«Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу».
2. Ким і коли запропонований: Ісаєва Г. С., Буряковська О. О. ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.
3. Джерело інформації: нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8290 від, опубліковане 20.11.2018р «Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу»

4. Де і коли впроваджено: УНУ ім. І.П. Пирогова Харківського національного університету імені Шевченка  
м. Харків  
Обласної лікарні № 1 Харківської області  
(назва лікувального закладу)

(дата початку впровадження)

6. Результати застосування за період з 18.04.2019 по 21.10.2019
- |                                    |                   |
|------------------------------------|-------------------|
| Загальна кількість спостережень    | <u>77 (100%)</u>  |
| кількість позитивних результатів   | <u>75 (95,8%)</u> |
| кількість невизначених результатів | <u>1 (2,1%)</u>   |
| кількість негативних результатів   | <u>1 (2,1%)</u>   |

7. Ефективність впровадження:  
нововведення дозволило оптимізувати лікування найбільш поширеної патології порушень сну та скоротити літально-інвалідизуючий вплив

(скорочення строку стаціонарного лікування, зниження частоти ускладнень, зниження частоти рецидивів захворювання, суттєвий економічний ефект та інш.)

8. Зауваження та пропозиції: немає

« 22 » листопада 2019 р.

В.К.  
(відповідальний за впровадження)

  
 керівник закладу, в якому проведено  
 впровадження  
 " 16 " грудня 2019р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження КПКВ КПКВ 6561040  
«Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

2. Ким і коли запропонований  
Ісаєва Г.С., Резнік Л.А., Вовченко М.М., Буряковська О.О., Ємельянова Н.Ю., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

3. Джерело інформації  
нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8924 від, Опубліковане 20.11.2018р «Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

4. Де і коли впроваджено  
Відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

Загальна кількість спостережень

5. Результати застосування за період з 09.09.2019 по 16.12.2019

кількість позитивних результатів	<u>49</u>
кількість невизначених результатів	<u>2</u>
кількість негативних результатів	<u>2</u>

6. Ефективність впровадження  
Висновки: ефективність впровадження методу згідно з метою дослідження досягнута

7. Зауваження та пропозиції  
немає  
" 16 " грудня 2019р.  
А.В. Черненко  
(відповідальний за впровадження)

“Затверджую”



*[Signature]*

керівник закладу, в якому проведено впровадження  
 “ 14 ” грудня 2019р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження КПКВ КПКВ 6561040  
**«Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».**

2. Ким і коли запропонований  
Ісаєва Г.С., Резнік Л.А., Вовченко М.М., Буряковська О.О., Ємсльянова Н.Ю.  
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

3. Джерело інформації  
іновипедення, свідоцтво про авторське право України № 8924 від.  
Опубліковане 20.11.2018р «Метод підвищення ефективності вторинної кардіоваскулярної профілактики у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР)».

4. Де і коли впроваджено  
 поліклініка ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

Загальна кількість спостережень 53  
 5. Результати застосування за період з 09.09.2019 по 16.12.2019  
 кількість позитивних результатів 49 / 92,45%  
 кількість невизначених результатів 2 / 3,77%  
 кількість негативних результатів 2 / 3,77%

6. Ефективність впровадження  
впровадження розробки  
результативність впровадження  
на 3% та результати інтегровано  
дані

7. Зауваження та пропозиції  
немає “ 14 ” грудня 2019р.  
*[Signature]*  
 (відповідальний за впровадження)

"Затверджую"

керівник закладу, в якому проведено  
впровадження

" 23 " *[підпис]* 2019р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження, КПКВ 6561040  
**«Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу».**

2. Ким і коли запропонований  
 Ісаєва Г. С., Буряковська О. О. ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

3. Джерело інформації  
нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8290 від опубліковане 20.11.2018р «Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу»

4. Де і коли впроваджено  
Відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

Загальна кількість спостережень 50

5. Результати застосування за період з 01.09.2019 по 31.11.2019

кількість позитивних результатів	<u>48 (96%)</u>
кількість невизначених результатів	<u>1 (2%)</u>
кількість негативних результатів	<u>1 (2%)</u>

6. Ефективність впровадження впровадження розвинуто  
у відділенні гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

7. Зсудження та пропозиції немає

" 23 " *[підпис]* 2019р.  
 (відповідальний за впровадження)



керівник закладу, в якому проведено  
впровадження

" 13 " березня 2020р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження , КПКВ 6561040  
«Метод оцінки особливостей порушень сну у пацієнтів з гіпертонічною  
хворобою та цукровим діабетом другого типу».

2. Ким і коли запропонований  
Ісаєва Г. С., Буряковська О. О. ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.  
Малої НАМН України»

3. Джерело інформації  
нововведення, свідоцтво про авторське право України № 8290 від  
опубліковане 20.11.2018р «Метод оцінки особливостей порушень сну у  
пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу»

4. Де і коли впроваджено  
Відділення гастроентерології та терапії ДУ «Національний інститут терапії  
імені Л.Т. Малої НАМН України»

Загальна кількість спостережень

5. Результати застосування за період з  
кількість позитивних результатів  
кількість невизначених результатів  
кількість негативних результатів

20 (100%)  
13.01.20 - 13.03.20  
17 (85%)  
3 (15%)

6. Ефективність впровадження

*у 80% випадків впровадження методу дозволило виявити порушення сну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом другого типу, що дозволило вжити заходів з лікування цих порушень.*

7. Зауваження та пропозиції

*Малої Г.С.* " 13 " березня 2020р.

(відповідальний за впровадження)