

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЖЕМАНЮК СВІТЛАНА ПАВЛІВНА

УДК 616.12-008.331.1-036.81-06:616.839]-005.2/3-005.6-08-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ,
ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ, АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ВИСОКОГО ТА ДУЖЕ
ВИСОКОГО РИЗИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗ

14.01.11 – кардіологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


С.П. Жемапюк

Науковий керівник – **Сиволап Віталій Вікторович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Жеманюк С.П. Особливості системної гемодинаміки, вегетативного забезпечення, агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу високого та дуже високого ризику, лікування та прогноз. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02. Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Робота присвячена удосконаленню методів діагностики і контролю артеріального тиску (АТ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з неконтрольованим АТ та з ускладненим (ішемічним півкульним інсультом) перебігом, а також індивідуалізації антигіпертензивної терапії.

Обстежено 254 особи (60 (54; 70) років). У хворих на ГХ з контрольованим (n=43), неконтрольованим (n=102) АТ, з ускладненим перебігом (n=34) на фоні антигіпертензивної терапії і практично здорових осіб (n=13) досліджено показники добового моніторування АТ (ДМАТ), варіабельності ритму серця, агрегації тромбоцитів (результати 62 особи виключено).

Встановлено фактори, асоційовані з недосягненням цільового АТ (середньогемодинамічний (СрАТ) і пульсовий АТ (ПАТ), індекс площі нормалізований діастолічного АТ (ДАТ)) та пов'язані з ускладненим перебігом (СрАТ, SDNN, площа під кривою першої хвилини адреналін-індукованої агрегації). Доведено, що найбільш ефективною в досягненні цільового АТ у хворих на ГХ є багатокomпонентна антигіпертензивна терапія (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) / блокатор рецептору ангіотензину (БРА), діуретик, β -адреноблокатор). У хворих

на ГХ з ускладненим перебігом в досягненні цільового АТ в короткостроковому періоді однаково ефективні одно- і багатокомпонентна антигіпертензивна терапія.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше з'ясовано закономірності змін системної гемодинаміки за ДМАТ у хворих на ГХ залежно від рівня АТ на фоні прийому антигіпертензивних препаратів, які полягають у переважанні систолічного тиску (САТ), ДАТ, СрАТ і відсутності вірогідних розбіжностей за ПАТ, циркадних ритмів САТ й ДАТ, попри досягнення хворими цільового рівня АТ, проти практично здорових осіб. Вперше визначені зміни системної гемодинаміки за ДМАТ у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, що виявляються в підвищенні рівня ПАТ впродовж доби на фоні збільшення САТ в нічні години і зниження в передранково-вранішній час; у підвищенні добового амбулаторного індексу жорсткості артеріальної стінки, денного СрАТ, у переважанні відсотка осіб із *mild dipping* циркадним профілем ДАТ за відсутності змін з боку САТ, а також у зниженні варіабельності СрАТ за добу та ПАТ за ніч.

Вперше запропоновано незалежні фактори, що асоціюються з підвищеним відношенням шансів недосягнення цільового рівня АТ, скореговані за віком, статтю і наявністю цукрового діабету, у хворих на ГХ, до яких відносяться добові СрАТ та ПАТ, індекс площі нормалізований ДАТ.

Вперше представлено модель підвищеного ризику розвитку ішемічного інсульту у хворих на ГХ і визначено незалежні чинники, що асоціюються з ускладненим ішемічним інсультом перебігом ГХ, скореговані за віком, статтю та наявністю цукрового діабету, до яких належать добові СрАТ та SDNN, площа під кривою за першу хвилину адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Уточнено найбільш ефективну антигіпертензивну терапію, що асоціюється з досягненням цільового рівня АТ у хворих на ГХ II–III стадії, до складу якої входить ІАПФ / БРА, діуретик, β -адреноблокатор. Уточнено,

що застосування однокомпонентної ІАПФ / БРА антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним інсультом перебігом поєднано зі зростанням імовірності досягнення цільового рівня АТ.

Дістала подальшого розвитку концепція змін вегетативного забезпечення на тлі антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ, яка полягає в підвищенні активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, незалежно від досягнення цільового рівня АТ, а у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом – у пригніченні загальної варіабельності ритму серця, збільшенні активності симпатичної на тлі пригнічення парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи.

Доповнено наукові дані щодо змін показників індукованої агрегації тромбоцитів (за турбідиметричною детекцією), які свідчать про недостатній рівень пригнічення активності тромбоцитів за результатами АДФ-індукованої агрегації з одночасною інгібіцією адреналін-залежної у хворих на ГХ з контрольованим АТ проти практично здорових осіб, а у хворих з ускладненим ішемічним півкульним інсультом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ. Доповнено наукові дані стосовно відсутності суттєвого впливу рівня АТ на адреналін-індуковану активність тромбоцитів у хворих на ГХ, на відміну від АДФ-залежної агрегації, що підтверджується незначним збільшенням активності при нижчому рівні АТ.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано на підставі дослідження показників ДМАТ стратифікацію хворих на ГХ залежно від шансів досягнення цільового рівня АТ. Впроваджено алгоритм вибору антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом. Розроблено індивідуальний терапевтичний підхід шляхом прогнозування відповіді на антигіпертензивну терапію у хворих на ГХ високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, артеріальний тиск, варіабельність ритму серця, агрегація тромбоцитів, прогностичні фактори.*

ANNOTATION

Zhemanyuk S.P. Systemic hemodynamic, autonomic nervous regulation, platelet aggregation patterns in essential hypertension patients with high and very high risk, treatment and prognosis. – Qualified scientific work as a manuscript.

Thesis for a degree of a Candidate of Medical Sciences (Ph.D.) on the specialty 14.01.11 – Cardiology. – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The defense will be held at the specialized scientific council D 17.600.02 of Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Thesis is devoted to improvement of blood pressure (BP) diagnostic and control methods in essential hypertension patients (EHs) by studying clinical and pathogenic characteristics as systemic hemodynamic, vegetative balance and platelet induced (epinephrine and ADF) aggregation activity changes associated with uncontrolled BP, acute (ischemic hemispheric) stroke, as well as individualizing antihypertensive therapy considering the components of ambulatory BP monitoring (ABPM).

As the result, 254 individuals (60 (54; 70) years) were inspected. After establishment of accordance to the criteria of including / exception, ABPM, heart rate variability (HRV), platelet analysis and 62 subjects exclusion, four groups were formed: the 1st and 2nd included on antihypertension treatment EHs controlled (n=43) and uncontrolled BP (by ABPM) EHs (n=102), respectively; the 3d group – acute stroke in-treated EHs (verified by tomography) inspected twice (on the 3 (2; 5) and 21 (12; 30) day, n=34); the 4d – healthy persons without arterial hypertension (n=13).

It has been established that systemic hemodynamic by ABPM detecting in controlled EHs was enlarged in morning and daily hours compared with healthy individuals. At the same time, uncontrolled and controlled EHs had no differences in arterial stiffness indexes and BP variability. The systemic hemodynamic in acute

stroke EHs *vs* uncontrolled EHs was increased in night, prewakening-morning hours and decreased in daytime. There was an enhanced parasympathetic activity detecting by long-term HRV in EHs regardless the BP level. There was a reduction of total HRV with an increase of sympathetic activity and decrease of parasympathetic in acute stroke EHs. Platelet ADF-activity in controlled EHs (*vs* healthy individuals) and in acute stroke EHs (*vs* uncontrolled EHs) was elevated, while epinephrine-induced platelet aggregation was suppressed. Uncontrolled and controlled EHs had the epinephrine-induced aggregation's level the same, however, the former had the prominent inhibition of ADF-induced aggregation. Age-, sex- and diabetes-adjusted factors associated with uncontrolled BP in EHs were diurnal mean arterial pressure (MAP) (Wezler-Bögerr formula), pulse pressure (PP), square load normalized diastolic BP (DBP). The prognosis model of acute stroke EHs included diurnal MAP (Wezler-Bögerr formula) and SDNN, the square under the epinephrine-induced platelet aggregation the first minute curve as age-, sex- and diabetes-adjusted model's factors. The most effective antihypertension therapy to control BP in EHs was usage of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors / angiotensin receptor blockers (ARBs), diuretics and β -blockers. As monotherapy, as well as complex antihypertensive therapy showed effectiveness in the short-term lowering BP in acute stroke EHs.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the systemic hemodynamic changes depending on the BP level of ABPM in in-treated EHs was clarified. There was a higher systolic (SBP), DBP and MAP level with no difference in PP, circadian SBP and DBP rhythms in controlled EHs compared to health individuals. And also there was a rise 24h PP with night SBP and a drop prewakening morning SBP in acute stroke EHs compared to uncontrolled EHs. Age-, sex- and diabetes-adjusted factors associated with uncontrolled BP in EHs were 24h MAP, PP and square load normalized DBP, which was announced also in the first time. The prognosis model of ischemic stroke firstly presented for EHs, which included 24h MAP and SDNN, the square under the epinephrine-induced platelet aggregation the 1st min curve as age-, sex- and diabetes-adjusted model's

factors. It was defined the most effective antihypertension therapy to control BP in EHs, which was triple usage ACE-i / ARBs, diuretic and β -blockers. And for initial monotherapy associated with controlled BP in acute ischemic stroke EHs was ACE-i / ARBs. The concept of autonomic support changes in on antihypertensive therapy EHs showed the increase the parasympathetic activity of the autonomic nervous system, regardless the BP level, and in acute stroke EHs there were the total HRV and parasympathetic suppression, sympathetic nervous system activation. There was an inhibition of epinephrine-induced platelet aggregation (detecting by turbidimetric detection) with simultaneous activation of ADP-induced aggregation in controlled EHs compared with healthy individuals, as well as in acute stroke EHs compared with uncontrolled EHs. There was no influence on the epinephrine-induced platelet aggregation the BP level in EHs, however, there was an activation of ADP-induced platelet aggregation in EHs with less BP.

The practical value of the results. The risk of controlled BP stratification EHs was announced based on ABPM, HRV, platelet aggregation factors. The selecting antihypertensive therapy algorithm in acute ischemic hemispheric stroke EHs has been introduced. An individual therapeutic approach has been developed in EHs with high and very high additional risk by predicting the antihypertensive therapy response.

Key words: *essential hypertension, blood pressure, heart rate variability, platelet aggregation, predictors.*

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Вплив антигіпертензивних препаратів на якість контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Запорозж. мед. журн.* 2019. Т. 21, № 3 (114). С. 295–301 (Здобувачем здійснено клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних та статті до друку).

2. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Фактори ризику ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3 (41). С. 330–360 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних).

3. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 6 (105). С. 706–710 (Здобувачем реалізовано клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних).

4. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 5 (104). С. 534–539 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз, статті до друку).

5. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Вплив нормалізації (досягнення цільового рівня) артеріального тиску на зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 3 (102). С. 270–275 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, здійснена статистична обробка та аналіз даних, підготовлено статтю до друку).

6. Жеманюк С. П., Сиволап В. В. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на есенціальну гіпертензію в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту за даними турбідиметричної агрегатометрії. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 1 (39). С. 68–74 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних та статтю до друку).

7. Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Потапенко М. С. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу,

що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Патологія*. 2016. № 3 (38). С. 25–34 (Здобувачем виконано клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних).

8. Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients with acute ischaemic stroke. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 6 (99). С. 25–29.

9. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Хворі на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового артеріального тиску та нормотензивні пацієнти. Чи є відмінності показників добового моніторування? *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 5 (98). С. 4–9 (Здобувачем реалізовано клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних та статті до друку).

10. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Особливості добового профілю артеріального тиску (за даними добового моніторування) у хворих на гіпертонічну хворобу, які не досягли цільового рівня артеріального тиску. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 11–15 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне дослідження, підготовлено базу даних).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

11. Zhemanyuk P., Syvolap V. Ambulatory blood pressure parameters in uncontrolled essential hypertensive patients. *Hypertension. ESH 2019 AbstractBook*. Vol. 37, e-Supplement 1. P. e217 (Здобувачем реалізовано клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

12. Zhemanyuk S., Syvolap V. Blood pressure and heart rate variability in hypertensive in-treated patients. *Hypertension. ESH 2018 AbstractBook*. Vol. 36, e-Supplement 1. P. e212–e213 (Здобувачем здійснено інструментальне та лабораторне дослідження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

13. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Розрахунок систолічного артеріального тиску в ранковій годині за даними добового моніторування артеріального тиску гіпертензивних пацієнтів. *Сучасні стандарти*

діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів : зб. тез наук.-практ. конф. міжнар. участю, (м. Івано-Франківськ, 26–27 квіт. 2018 р.). Івано-Франківськ, 2018. С. 49–50 (Здобувачем втілено клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

14. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Особливості біфункціонального добового моніторингу артеріального тиску та електрокардіограми у хворих з ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, (м. Харків, 3 листоп. 2017 р.). Харків, 2017. С. 152 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовка бази даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

15. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P. Comparison of methods of mean blood pressure calculation using ambulatory blood pressure monitoring results: *Technology transfer: innovative solutions in medicine* : proceedings of the 1st annual conference (Tallinn, Estonia, 26 October 2017). Tallinn, 2017. P. 12–14 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

16. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів у хворих на ускладнену гіпертонічну хворобу. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток № 3, Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 21–23 вер. 2017 р.). К., 2017. С. 35 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

17. Syvolap V. V., Zhemaniuk S. P. Analysis of light transmission aggregometry tracings in treated essential hypertensive patients induced by epinephrine. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : international research and practice conference (Lublin, Republic of Poland, April 28–29, 2017). Lublin, 2017. P. 82–83 (Здобувачем реалізовано

клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

18. Жеманюк С. П. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену ішемічним інсультом. *Хист.* 2017. Вип. 19, Матеріали IV Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2017 (м. Чернівці, 5–7 квіт. 2017 р.). Чернівці, 2017. С. 169.

19. Жеманюк С. П. *Особливості розрахунку площі агрегатограми тромбоцитів. Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 13–14 січня 2017 р.). Дніпро, 2017. С. 38–39.

20. Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring profile in stroke hypertensive patient: death associative parameters. *Proceedings of the 13th European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH.* Vienna, 2017. P. 63–65.

21. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P., Lukashenko L. V. Ambulatory blood pressure monitoring in in-treated hypertensives: what are the target parameters. *Worldscience.* 2017. № 12 (28), Vol. 4. P. 17–19 (Здобувачем реалізовано клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

22. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring indexes in essential hypertensive patients with ischaemic stroke. *Актуальные научные исследования в современном мире* : матеріали XIX міжнар. наук. конф. (м. Переяслав-Хмельницький, листоп. 2016 р.). Переяслав-Хмельницький, 2016. С. 105–108 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

23. Жеманюк С. П. Дискутабельні питання добового моніторингу артеріального тиску: у фокусі денний та нічний періоди. *Актуальні проблеми*

та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук : матеріали V регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених (м. Запоріжжя, 26 листоп. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 96–97.

24. Жеманюк С. П. Добовий моніторинг артеріального тиску: нові індекси. *Сучасна наука: проблеми і перспективи* : матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Київ, 15–16 жовт. 2016 р.). К.: МЦНД, 2016. С. 8.

25. Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Лукашенко Л. В. Залежність амбулаторного індексу жорсткості судинної стінки від критеріїв артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Американської асоціації кардіологів за даними добового моніторингу артеріального тиску. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток № 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 21–23 вер. 2016 р.). К., 2016. С. 63–64 *(Здобувачеві належить ідея тез, проведення клінічного, інструментального обстеження пацієнтів, статистичний аналіз матеріалу та тез до друку).*

Список публікацій здобувача, які додатково відображають наукові результати дисертації:

26. Пат. 113421 Україна, МПК (2016.01) А61В 5/00 G01N 33/483 (2006.01). Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу / В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т № u201607911 ; заявл.18.07.16 ; опубл. 25.01.17, Бюл. № 2 *(Здобувачеві належить проведення патентно-інформаційного пошуку та практична апробація способу діагностики).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	17
Вступ	21
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасний стан проблеми контрольованої, неконтрольованої, ускладненої ішемічним інсультом артеріальної гіпертензії і можливість прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби	30
1.1 Критерії неконтрольованої артеріальної гіпертензії, а також фактори, що асоціюються з недосягненням цільового рівня артеріального тиску і підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу	30
1.2 Системна гемодинаміка за даними добового моніторування артеріального тиску у хворих з контрольованою, неконтрольованою, ускладненою артеріальною гіпертензією і показники, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту	39
1.3 Варіабельність ритму серця у хворих з контрольованою, неконтрольованою, ускладненою артеріальною гіпертензією і параметри, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту	45
1.4 Агрегаційна здатність тромбоцитів у хворих з контрольованою, неконтрольованою, ускладненою артеріальною гіпертензією і величини, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту	49
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження	58
2.1 Клінічна характеристика обстежених осіб	58
2.2 Біфункціональне добове моніторування артеріального тиску й електрокардіограми, аналіз варіабельності ритму серця	64

	14
2.3 Оптична турбідиметрична агрегатометрія	70
2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження	75
Розділ 3 Зміни системної гемодинаміки, вегетативного забезпечення й агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу високого та дуже високого ризику	78
3.1 Аналіз системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу залежно від рівня артеріального тиску, наявності ускладненого перебігу	78
3.1.1 Особливості системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб	78
3.1.2 Показники системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб	88
3.1.3 Зміни системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим і контрольованим артеріальним тиском	98
3.1.4 Параметри системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і практично здорових осіб	108
3.1.5 Особливості системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском	118

- 3.2 Дослідження варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу залежно від рівня артеріального тиску, наявності ускладненого перебігу 125
- 3.2.1 Показники варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб 125
- 3.2.2 Особливості варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб 129
- 3.2.3 Параметри варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим і контрольованим артеріальним тиском 133
- 3.2.4 Варіабельність ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і практично здорових осіб 137
- 3.2.5 Аналіз варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском 141
- 3.3 Оцінка агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу залежно від рівня артеріального тиску, наявності ускладненого перебігу 145
- 3.3.1 Агрегація тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб 145
- 3.3.2 Показники агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб 150
- 3.3.3 Особливості агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим

і контрольованим артеріальним тиском	
3.3.4 Аналіз агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і практично здорових осіб	158
3.3.5 Параметри агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і хворих з неконтрольованим артеріальним тиском	162
Розділ 4 Незалежні фактори, що асоціюються з недосягненням цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та з ускладненим перебігом захворювання	167
4.1 Фактори, що асоціюються з недосягненням цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском	167
4.2 Фактори, що асоціюються з ускладненим перебігом захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу	182
Розділ 5 Вплив терапії на імовірність досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу	200
5.1 Вплив препаратів на імовірність досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу	200
5.2 Вплив препаратів на імовірність досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом захворювання	203
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	211
Висновки	240
Практичні рекомендації	244
Список використаних джерел	245
Додаток А Список наукових праць здобувача за темою дисертації	275
Додаток Б Апробація результатів дослідження	281
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту України на корисну модель	283

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ΔT	– нахил кривої за першу хвилину запису агрегатограми
AASI	– амбулаторний індекс жорсткості артеріальної стінки
AUC	– площа під кривою
avNN	– середнє значення інтервалів «нормальних» кардіоциклів
HF	– потужність коливань у діапазоні високих частот
HF _n	– нормалізована потужність коливань у діапазоні високих частот
K_{desagg}	– коефіцієнт дезагрегації
LF	– потужність коливань у діапазоні низьких частот
NN	– інтервал RR між «нормальними» кардіоциклами
pNN ₅₀	– відсоток пар послідовних інтервалів «нормальних» кардіоциклів, різниця між якими перевищує 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів «нормальних» кардіоциклів
rMSSD	– корінь квадратний зі суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів «нормальних» кардіоциклів
ROC	– аналіз кривих операційних характеристик
RR	– тривалість одного кардіоциклу
SDANN	– стандартне відхилення середніх значень «нормальних» кардіоциклів
SDNN	– стандартне відхилення середніх «нормальних» кардіоциклів
SDNN <i>index</i>	– середнє значення показника стандартного відхилення «нормальних» кардіоциклів
Sym_AASI	– симетричний показник амбулаторного індексу жорсткості артеріальної стінки
Sym_slope	– симетричний показник нахилу
T	– ступінь агрегації

T_{\max}	– максимальний ступінь агрегації тромбоцитів
TP	– загальна спектральна потужність
$t_{T\max}$	– час, що відповідає максимальному ступеню агрегації
VAR	– різниця між максимальним та мінімальним RR
VIF	– фактор аналізу дисперсії
VLF	– потужність коливань у діапазоні дуже низьких частот
АГ	– артеріальна гіпертензія
АДФ	– аденозин-5'-дифосфат
АК	– антагоніст кальцію
АСК	– ацетилсаліцилова кислота
АТ	– артеріальний тиск
ББ	– β -адреноблокатор
БРА	– блокатор рецепторів ангіотензину
Var	– варіабельність
ВНС	– вегетативна нервова система
ВП	– вранішній підйом
ВРС	– варіабельність ритму серця
ВШ	– відношення шансів
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ	– електрокардіограма
ІАПФ	– інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІВ	– індекс вимірювань
ІП	– індекс площі
ІПН	– індекс площі нормалізований
ІЦ	– індекс централізації
ІЧ	– індекс часу
НІ	– нічний індекс

НПЗП	– нестероїдний протизапальний препарат
П САТ _{В/Н}	– підйом систолічного артеріального тиску в ранковій годині з урахуванням нічних
П САТ _В ^{дин}	– динамічний підйом систолічного артеріального тиску у вранішній годині
П САТ _В ^{дин} _{max}	– максимальний підйом систолічного артеріального тиску у вранішній час, що визначається як динамічний показник
П САТ _В ^{ср}	– усереднений підйом систолічного артеріального тиску у вранішній годині
П САТ _Н ^{дин}	– динамічний підйом систолічного артеріального тиску в нічній годині
П САТ _Н ^{дин} _{max}	– максимальний підйом систолічного артеріального тиску в нічній годині, що розраховується як динамічний показник
П САТ _Н ^{ср}	– усереднений підйом систолічного артеріального тиску в нічній годині
П САТ _П	– підйом систолічного артеріального тиску в передранковий час
П САТ _П ^{max}	– максимальний підйом систолічного артеріального тиску в передранковій годині
П САТ _П ^{дин}	– динамічний підйом систолічного артеріального тиску в передранковій годині
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ПД	– подвійний добуток
ПНС	– парасимпатична нервова система
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
САТ _В	– систолічний тиск у вранішній годині

SAT_B^{\min}	– мінімальний показник систолічного артеріального тиску у вранішні години
SAT_B^{\max}	– максимальний показник систолічного артеріального тиску у вранішні години
$SAT_B^{\text{пiк}}$	– піковий показник систолічного артеріального тиску у вранішні години
SAT_H	– систолічний тиск у нічні години
SAT_H^{\max}	– максимальний показник систолічного артеріального тиску в нічні години
SAT_H^{\min}	– мінімальний показник систолічного артеріального тиску в нічні години
$SAT_H^{\text{ниж}}$	– найнижчий показник систолічного артеріального тиску в нічні години
$SAT_H^{\text{пiк}}$	– піковий показник систолічного артеріального тиску в нічні години
$SAT_{II}^{\text{ниж}}$	– найнижчий показник систолічного артеріального тиску в передранкові години
СЗВР	– середньозважена варіація ритмограми
СНС	– симпатична нервова система
$SpAT^{(1/2)}$	– середньогемодинамічний артеріальний тиск (за емпіричною формулою / за Wezler-Bögerr)
ЦД	– цукровий діабет
ЦІ	– циркадний індекс
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШВП	– швидкість вранішнього підйому

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я артеріальна гіпертензія (АГ), зокрема гіпертонічна хвороба (ГХ), розглядається як проблема неінфекційних захворювань, стратегічним напрямком вирішення якої є контроль підвищених показників артеріального тиску (АТ) [1]. За даними популяційних досліджень, високий рівень АТ визначається в 20 – 45 % дорослого населення країн Європи і світу [2; 3], водночас в Україні – у 34 968 хворих на 100 тис. населення [4]. Саме ГХ відіграє провідну роль у визначенні прогнозу захворюваності і смертності населення України від серцево-судинних хвороб [5].

Незважаючи на успіхи сучасної медицини в профілактиці, діагностиці і терапії, кількість осіб з неконтрольованим АТ залишається високою [6]. Неконтрольована гіпертензія – це потужний фактор, що прискорює розвиток інсульту, чисельність якого особливо значуща в країнах із низьким економічним рівнем розвитку [7]. Зокрема, в Україні виявляється найбільший серед країн Європи відсоток смертності від мозкового інсульту, який складає 96,0 на 100 тис. населення, значна частка якої припадає на перші тижні [8]. Одним із невирішених аспектів проблеми недосягнення цільового рівня АТ є встановлення факторів, що визначаються доступними в клінічній практиці методами дослідження й асоціюються з підвищеним ризиком розвитку несприятливих подій [3].

Метод добового моніторингу АТ (ДМАТ) активно впроваджено в практичну діяльність із діагностичною метою, що регламентується міжнародними протоколами [3; 6; 9]. Незважаючи на величезний перелік кількісних параметрів, на сьогодні лише окремі, як систолічний (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), рекомендовані для верифікації патологічного стану.

Проте роль ДМАТ щодо контролю ефективності антигіпертензивної терапії остаточно не визначена [3] і знаходиться в центрі наукових досліджень [10].

Недостатньо вивченими також залишаються скринінгові можливості біфункціонального ДМАТ і електрокардіограми (ЕКГ) з урахуванням параметрів довготривалої варіабельності ритму серця (ВРС) задля аналізу стану вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на ГХ. Дані бази Фремінгемського дослідження нещодавно продемонстрували незалежну від інших чинників здатність величин ВРС за довготривалим аналізом передбачати церебральні події осіб загальної популяції [11]. Отримані нові дані щодо прогностичних можливостей показників ВРС зумовлюють необхідність подальшого визначення стану ВНС й у хворих на ГХ на тлі застосування антигіпертензивної терапії.

Неконтрольована гіпертензія асоціюється з розвитком ішемічного інсульту, провідним патогенетичним механізмом якого є формування тромбу в артеріях головного мозку [12]. Антиагрегантні препарати довели свою ефективність у попередженні розвитку атеротромботичних подій [13]. Проте зміни агрегаційних властивостей тромбоцитів не враховуються в сучасних рекомендаціях, як і не проводиться моніторинг активності тромбоцитів із метою оцінки ризику розвитку ішемічних або геморагічних подій та корекція терапії на підставі аналізу тромбоцитарного гемостазу. Вищезазначені аспекти вважаються перспективними напрямками досліджень у даної когорти хворих [14].

Незважаючи на наявність рекомендацій щодо лікування ГХ [3], відкритими залишаються питання досягнення цільового рівня АТ під впливом антигіпертензивної терапії, тактика менеджменту хворих на ГХ з ускладненим ішемічним інсультом перебігом, які вийшли з періоду гострої гіпертензивної реакції [12] тощо.

Узагальнення наведених фактів свідчить, що визначення клініко-патогенетичної ролі змін системної гемодинаміки, ВРС, агрегації

тромбоцитів у розвитку кардіоваскулярних подій у хворих на ГХ, встановлення незалежних чинників недосягнення цільового АТ на тлі антигіпертензивної терапії, ускладненого інсультом перебігу ГХ є актуальним завданням сучасної кардіології, що зумовило необхідність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом НДР Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) МОЗ України (номер державної реєстрації 0117U006959) і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри на тему «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)». Автором проведено оцінку результатів клініко-інструментального і лабораторного обстеження хворих на ГХ II–III стадії високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, зокрема ДМАТ і добового моніторингу ЕКГ, індукованої агрегації тромбоцитів, та ефективності антигіпертензивного лікування.

Мета дослідження: удосконалення методів діагностики і контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу на підставі визначення клініко-патогенетичних особливостей, змін системної гемодинаміки, вегетативного балансу, агрегаційної активності тромбоцитів, що асоціюються з недосягненням цільового рівня артеріального тиску, з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом захворюванням, та індивідуалізація антигіпертензивної терапії з урахуванням компонентів добового моніторингу артеріального тиску.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати основні закономірності порушення системної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим, неконтрольованим артеріальним тиском і ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом.

2. Виявити особливості вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим, неконтрольованим артеріальним тиском і ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом.

3. Проаналізувати зміни агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим, неконтрольованим артеріальним тиском і ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом.

4. Визначити фактори, що асоціюються з неконтрольованим артеріальним тиском і ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом гіпертонічної хвороби.

5. Провести порівняльний аналіз ефективності й індивідуалізувати стратегію антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском та ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба II–III стадії високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, зокрема з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, показники добового моніторингу артеріального тиску, вегетативна регуляція ритму серця, адреналін- та аденозиндифосфат- (АДФ) індукована агрегація тромбоцитів, фактори, з якими асоціюється недосягнення цільового рівня артеріального тиску на тлі застосування антигіпертензивної терапії, ускладнений ішемічним півкульним інсультом перебіг гіпертонічної хвороби.

Методи дослідження: загальноклінічні (опитування й огляд хворих, заповнення клінічної карти) – з метою вивчення клінічного перебігу захворювання; інструментальні: ДМАТ – для дослідження системної гемодинаміки, добового профілю АТ; добовий моніторинг ЕКГ – з метою аналізу показників ВРС та стану ВНС; лабораторні: оптична турбідиметрична агрегатометрія – для вивчення адреналін- й АДФ- індукованої агрегації тромбоцитів; статистичні – параметричні, непараметричні, бінарний логістичний регресійний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше з'ясовано закономірності змін системної гемодинаміки за ДМАТ у хворих на ГХ залежно від рівня АТ на фоні прийому антигіпертензивних препаратів, які полягають у переважанні САТ, ДАТ, середньогемодинамічного тиску (СрАТ) і відсутності вірогідних розбіжностей за пульсовим АТ (ПАТ), циркадних ритмів САТ й ДАТ, попри досягнення хворими цільового рівня АТ, проти практично здорових осіб. Вперше визначені зміни системної гемодинаміки за ДМАТ у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, що виявляються в підвищенні рівня ПАТ впродовж доби на фоні збільшення САТ в нічні години і зниження в передранково-вранішній час; у збільшенні добового амбулаторного індексу жорсткості артеріальної стінки (ААСІ), денного СрАТ, у переважанні відсотка осіб із *mild dipping* циркадним профілем ДАТ за відсутності змін з боку САТ, а також у зниженні варіабельності СрАТ за добу та ПАТ за ніч.

Вперше запропоновано незалежні фактори, що асоціюються з підвищеним відношенням шансів (ВШ) недосягнення цільового рівня АТ, скореговані за віком, статтю і наявністю цукрового діабету (ЦД), у хворих на ГХ, до яких відносяться добові СрАТ та ПАТ, індекс площі нормалізований (ПН) ДАТ.

Вперше представлено модель підвищеного ризику розвитку ішемічного інсульту у хворих на ГХ і визначено незалежні чинники, що асоціюються з ускладненим ішемічним інсультом перебігом ГХ, скореговані за віком, статтю та наявністю ЦД, до яких належать добові СрАТ та SDNN, площа під кривою (AUC) за першу хвилину адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Уточнено найбільш ефективну антигіпертензивну терапію, що асоціюється з досягненням цільового рівня АТ у хворих на ГХ II–III стадії, до складу якої входить інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ)/блокатор рецептору ангіотензину (БРА), діуретик,

β -адреноблокатор (ББ). Уточнено, що застосування однокомпонентної ІАПФ / БРА антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним інсультом перебігом поєднано зі зростанням імовірності досягнення цільового рівня АТ.

Дістала подальшого розвитку концепція змін вегетативного забезпечення на тлі антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ, яка полягає в підвищенні активності парасимпатичної ланки ВНС, незалежно від досягнення цільового рівня АТ, а у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом – у пригніченні загальної ВРС, збільшенні активності симпатичної на тлі пригнічення парасимпатичної ланки ВНС.

Доповнено наукові дані щодо змін показників індукованої агрегації тромбоцитів (за турбідиметричною детекцією), які свідчать про недостатній рівень пригнічення активності тромбоцитів за результатами АДФ-індукованої агрегації з одночасною інгібіцією адреналін-залежної у хворих на ГХ з контрольованим АТ проти практично здорових осіб, а у хворих з ускладненим ішемічним півкульним інсультом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ. Доповнено наукові дані стосовно відсутності суттєвого впливу рівня АТ на адреналін-індуковану активність тромбоцитів у хворих на ГХ, на відміну від АДФ-залежної агрегації, що підтверджується незначним збільшенням активності при нижчому рівні АТ.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновано на підставі дослідження показників ДМАТ стратифікацію хворих на ГХ залежно від шансів досягнення цільового рівня АТ. Впроваджено алгоритм вибору антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом. Розроблено індивідуальний терапевтичний підхід шляхом прогнозування відповіді на антигіпертензивну терапію у хворих на ГХ високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічного відділення КМУ «Чернівецький обласний клінічний

кардіологічний центр» (м. Чернівці); терапевтичного відділення ТОВ «Клініка Мотор Січ» (м. Запоріжжя); кардіологічного відділення КПН Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги ЛМР (м. Львів); неврологічного відділення ТОВ «Клініка Мотор Січ» (м. Запоріжжя); кардіологічного відділення КНП Центральної міської клінічної лікарні Івано-Франківської міської ради (м. Івано-Франківськ); кардіологічного відділення КНП «Міська лікарня № 10» ЗМР (м. Запоріжжя); кардіологічного та неврологічного відділень КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР; неврологічного відділення КНП Центральної міської клінічної лікарні Івано-Франківської міської ради (м. Івано-Франківськ).

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; кафедри внутрішніх хвороб 3 ЗДМУ МОЗ України; кафедри внутрішніх хвороб 2 ЗДМУ МОЗ України.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом власноруч проведено патентно-ліцензійний пошук, узагальнено світовий досвід досліджень за темою дисертаційної роботи. Здобувачем самостійно здійснено підбір тематичних хворих, проведено клінічне, інструментальне і лабораторне обстеження осіб, зокрема ДМАТ й добовий моніторинг ЕКГ, визначення агрегаційної активності тромбоцитів. Автором систематизовано отримані дані, підготовлено електронну базу для подальших статистичних розрахунків і проведено аналіз результатів дослідження. Дисертантом запропоновано і розроблено моделі прогнозу недосягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ, а також ускладненого ішемічним інсультом перебігу захворювання; удосконалено підходи щодо покращення результатів лікування. Здобувачем написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації, підготовлено матеріали до публікації,

впроваджено наукові розробки в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Матеріали, ідеї або розробки, що належать співавторам публікацій дисертантом не використовувались. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням.

Апробація результатів дисертації

Результати дисертаційного дослідження висвітлені на XVII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2016 р.); II Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна наука: проблеми і перспективи» (м. Київ, 2016 р.); V Регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» (м. Запоріжжя, 2016 р.); XIX Міжнародній науковій конференції «Актуальные научные исследования в современном мире» (м. Переяслав-Хмельницький, 2016 р.); Міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (м. Дніпро, 2017 р.); the 13th European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences (м. Відень, Республіка Австрія, 2017 р.); IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Інновації та перспективи сучасної медицини», BIMCO 2017 (м. Чернівці, 2017 р.); International Research And Practice Conference «Innovative Technology In Medicine: Experience Of Poland And Ukraine» (м. Люблін, Республіка Польща, 2017 р.); XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2017 р.); the 1st Annual conference «Technology Transfer: Innovative Solutions In Medicine» (м. Талін, Естонська Республіка, 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (м. Харків, 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб» (м. Запоріжжя, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань

внутрішніх органів» (м. Івано-Франківськ, 2018 р.); the 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection (м. Барселона, Королівство Іспанія, 2018 р.); the 29th European meeting on hypertension and cardiovascular protection (м. Мілан, Італійська Республіка, 2019 р.).

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному засіданні кафедр мультимодальної діагностики та пропедевтики, внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3 ЗДМУ МОЗ України 25 жовтня 2019 р.

Публікації

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 26 наукових робіт, з них 10 статей – у фахових виданнях, що рекомендовані ДАК України, і в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 15 тез доповідей у матеріалах, збірниках наукових конференцій і конгресів, 6 робіт – без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Матеріали роботи викладено на 297 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 29 таблицями та 27 рисунками. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 281 джерело (52 – кирилицею та 229 – латиницею), додатків. Обсяг основного тексту складає 153 сторінки.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ
КОНТРОЛЬОВАНОЇ, НЕКОНТРОЛЬОВАНОЇ,
УСКЛАДНЕНОЇ ШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ І МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ
ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

1.1 Критерії неконтрольованої артеріальної гіпертензії, а також фактори, що асоціюються з недосягненням цільового рівня артеріального тиску і підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу

Артеріальна гіпертензія, зокрема ГХ, розглядається як хронічне неінфекційне захворювання, що поширено в середньому серед 20 – 50 % дорослого населення розвинутих країн світу [2; 3], а в деяких країнах – до 70 % [15]. Експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я у сфері неінфекційних захворювань розглядається як одна з глобальних проблем, стратегічним напрямком вирішення якої є контроль підвищених величин АТ. Зокрема, Всесвітньою асамблеєю оприлюднені ініціативи щодо зниження на 25 % рівня неконтрольованої гіпертензії до 2025 року [16; 17]. Незважаючи на успіхи сучасної медицини в профілактиці, діагностиці і терапії за останні десятиріччя кількість осіб з неконтрольованим АТ залишається на високому рівні. Проблема високих показників АТ і недосягнення цільового рівня АТ дуже поширена у світі [17; 18]. Відомо, зокрема, що майже 17 – 60 % осіб не знають про наявність у них АГ [7; 19], з яких 20 – 30 % не лікує стан хронічного підвищення АТ [7; 19], а досягають цільового рівня АТ за різними даними від 5 до 69 % осіб [18 – 20]. Неконтрольована гіпертензія є фактором, що прискорює розвиток несприятливих серцево-судинних подій, особливо за умов наявності традиційних кардіоваскулярних [3; 21; 22].

Саме АГ є найвагоміший модифікуючий фактор підвищеного ризику розвитку багатьох захворювань і розвитку атеротромботичних ускладнень, як ішемічного мозкового інсульту й інфаркту міокарда, що асоціюються з високим рівнем смертності та інвалідизації хворих [23; 24]. Зазначається, що майже 54 % розвитку інсультів зумовлено високим АТ [25], а причиною 77 % випадків первинного інсульту є саме хронічне підвищення тиску [26]. Водночас зниження АТ шляхом медикаментозної терапії супроводжується редукцією ризику розвитку інсульту майже на 30 % [27].

Вважається, що в когорті гіпертензивних осіб контроль АТ і рівень смертності від мозкового інсульту має лінійний характер, і більшою мірою асоціюється з економічним розвитком суспільства. Так, серед країн із високим економічним достатком, зокрема в країнах Північної Америки і Західної Європи, визначається значний відсоток осіб з контрольованими показниками АТ і низький рівень смертності від мозкового інсульту. Середньоєвропейський показник контролю АГ сягає 39 % [28] із рівнем смертності від мозкового інсульту – 36,1 випадків на 100 тис. населення [29]. Наведемо досвід Французької республіки, який свідчить про низький рівень смертності від інсульту, що дорівнює 20,1 випадків на 100 тис. населення [8] і є одним з найнижчих серед країн Європи, та високі показники контролю АГ – на рівні 46 – 78 % [28; 30]. На відміну від країн із високим економічним розвитком, у країнах із середнім і низьким рівнем, зокрема Східної Європи, залишається значним кількість гіпертензивних осіб з неконтрольованим АТ [28] та, водночас, реєструється високий відсоток смертності від мозкового інсульту. В Україні за даними обсерваційних досліджень контроль АТ серед осіб гіпертензивної когорти в реальній клінічній практиці є низький [26]. Результати досліджень СИСТЕМА і СИСТЕМА–2 продемонстрували контроль АГ на рівні 7 – 9 % [31; 32]. Натомість, дані окремих робіт демонструють більш оптимістичні показники – на рівні 54 % [33]. Водночас смертність від мозкового інсульту в Україні є однією з найвищих серед країн Європи і складає 96,0 на 100 тис. населення [8].

Враховуючи вищенаведене, зазначимо, що в Україні АГ, зокрема і ГХ, залишається серйозною медико-соціальною проблемою, яка зумовлена значною поширеністю, асоціацією зі захворюваннями з високим ризиком смертності й інвалідизації, а контроль показників АГ є низький, незважаючи на міжнародні та національні ініціативи.

Аспекти недосягнення цільового рівня АГ, що найбільш досліджені в клінічній практиці, є клініко-антропометричні особливості хворих, як вік і стать [34; 35], низька прихильність до лікування та якість технічного визначення АГ, інертність медичного персоналу тощо [3]. Невирішеним напрямком вивчення проблеми недосягнення цільового рівня АГ, на наш погляд, виявляється встановлення особливостей гемодинаміки за даними ДМАТ, визначення факторів, що асоціюються з рівнем тиску у хворих з неконтрольованим і контрольованим тиском, особливо у осіб старшої вікової когорти, та з ускладненим мозковим інсультом перебігом захворювання.

На сьогодні визначення АГ більшою мірою базується на концепції критичних значень АГ з використанням дихотомічного розподілу показників периферійного тиску, точка якого є центром постійної наукової дискусії [3].

Поняття «контролю» АГ є остаточно невизначеним, під яким у гіпертензивних осіб на фоні прийому антигіпертензивної медикаментозної терапії, мають на увазі клінічний стан, при якому гемодинамічні величини знаходяться в межах визначеного коридору [3]. Проте на сьогодні критерії цих меж викликають полеміку у зв'язку з низкою узгоджених методичних аспектів, як-от: критичне значення параметрів, метод визначення АГ, а також оптимальний «цільовий» рівень АГ впродовж лікування, з урахуванням віку, статі, коморбідних станів та ін.

Експертами зазначається невідповідність між епідеміологічними даними й імplementованими клінічними настановами щодо «цільового» рівня тиску, методами його дослідження, зокрема й у хворих на АГ з цереброваскулярними ускладненнями.

Дані епідеміологічних досліджень демонструють підвищення ризику розвитку серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень вже на рівні 115 / 75 мм рт. ст. за «офісним» вимірюванням тиску, відповідно, САТ / ДАТ, зокрема зі збільшенням на 54 % випадків розвитку інсультів [25]. Проте, незважаючи на ряд протиріч і широке обговорення теми «цільового» рівня АТ експертами Американського [6] та Європейського товариств кардіології [3], у світову клінічну практику імplementовано контроль АТ на рівні 140 / 90 мм рт. ст. за «офісними» показниками, зокрема в Україні. Цей рівень розглядається як діагностичний маркер гіпертензії в умовах хронічного підвищення АТ, а у осіб гіпертензивної когорти, що постійного приймають медикаментозну антигіпертензивну терапію, визначається «цільовим» рівнем АТ, принаймні, як перший крок, що має бути досягнуто в стратегії менеджменту гіпертензивних хворих [3].

Альтернативний метод дослідження є визначення АТ шляхом моніторингу як амбулаторного, так і «домашнього». Було продемонстровано переваги окремих параметрів моніторингу АТ проти «офісних» показників прогнозувати несприятливі події. А на думку Е. О'Бrien [36] може вважатися «золотим стандартом» визначення АТ серед осіб загальної популяції. До того ж за допомогою амбулаторного або добового моніторингу АТ, порівнюючи з «офісним» вимірюванням тиску, є можливість ідентифікувати певні стани, як «псевдорезистентність», ефект «білого халату», маскована АГ, а також визначати рівень нічного зниження АТ тощо [3].

Результати клінічних спостережень свідчать про незадовільний контроль АТ в когорті гіпертензивних хворих, які досягли «цільовий» рівень АТ за даними «офісного» вимірювання, порівнюючи з іншими методами аналізу тиску. Наприклад, дослідження М. V. Lehmann і співавторів [30] продемонструвало, що серед гіпертензивних осіб, які добре контролювали рівень «офісного» АТ, близько 66 % мали підвищені показники АТ, що реєструвались за даними ДМАТ.

Критерії діагностики АГ, враховуючи часовий аналіз, за даними ДМАТ виявляються також дискутабельними. Незважаючи на те, що в клінічних рекомендаціях продемонстрована еквівалентна ідентичність добових, денних і нічних періодів, у клінічну практику не імплементовано гіпертензію окремих часових вимірів, як, наприклад, ізольовану форму нічної або денної АГ окремо за САТ або ДАТ. Отже, незважаючи на широке впровадження в клінічну практику поняття «контроль» АГ, сутність остаточно нез'ясована. Останнім часом критерієм контрольованої АГ вважається досягнення «цільового» рівня АГ. Водночас поняття «цільовий» рівень АГ залежить від встановлених національних протоколів, метода аналізу АГ, коморбідної патології хворих. Безумовно, найбільш перспективним методом дослідження тиску у гіпертензивних хворих, які знаходяться на антигіпертензивній терапії, є моніторинг гемодинамічних показників за даними ДМАТ. У клінічній практиці існує потреба в подальшому комплексному вивченні і науковому аналізі гемодинамічних показників при різних коморбідних станах, зокрема при цереброваскулярних ускладненнях.

Іншим невирішеним питанням неконтрольованої гіпертензії залишається встановлення факторів, що асоціюються з недостатнім контролем АГ у гіпертензивних осіб.

Форми АГ, що мають постійно неконтрольовані показники АГ на фоні медикаментозної терапії, є так звана резистентна АГ [3], яка поширена серед гіпертензивних осіб на рівні 5 – 30 % за даними «офісного» вимірювання [3] і асоціюється з підвищенням на 47 % ризиком розвитку кардіоваскулярних подій [37], а також рефрактерна АГ [38]. Відповідно до рекомендацій ESC / ESH [3] під «резистентною» АГ розуміють неконтрольовану гіпертензію за «офісними» показниками САТ чи ДАТ, що підтверджується даними моніторингу як амбулаторного, так і «домашнього», на фоні антигіпертензивної терапії. Аналіз результатів ДМАТ визначає меншу поширеність «резистентної» АГ (8 %), ніж за даними «офісного» вимірювання тиску [39].

На думку деяких науковців [40], цей відсоток має бути ще менший при відокремленні осіб із нечутливістю до певних класів антигіпертензивних препаратів. До факторів, що асоціюються з «резистентною» формою АГ, відносять: вік, стать, расову приналежність, малу кількість амбулаторних візитів, значення АТ на початковому етапі лікування, наявність коморбідних станів (ЦД, ураження органів мішеней) тощо [40]. До того ж «резистентна» АГ так само може включати вторинні форми, що визначаються на рівні 5 – 15 % [41].

На відміну від «резистентної», найбільш поширеною неконтрольованою гіпертензією є так звана псевдорезистента. До причин експерти ESC / ESH відносять низьку прихильність до лікування, «ефект білого халату», зміни в брахіальних судинах, якість технічного визначення АТ, інертність медичного персоналу [3].

Дослідженню факторів, що пов'язані з недосягненням «цільового» рівня АТ серед осіб української популяції, присвячено численні роботи науковців. Зокрема активно вивчалась прихильність до медикаментозного лікування амбулаторних хворих з АГ [31 – 33; 42], аспекти інертності медичного персоналу [32], «ефект білого халату» [42]. Водночас нами не було знайдено робіт, що засновані на аналізі гемодинамічних показників ДМАТ, ВРС та агрегації тромбоцитів як імовірних факторів, що асоційовані із неконтрольованою гіпертензією, дослідженню їх ролі в прогнозі підвищеного ризику ішемічного пошкодження головного мозку гіпертензивних осіб, які приймають антигіпертензивну терапію.

Отже, фактори, що пов'язані з неконтрольованим АТ вельми численні, їх визначення є важливим у менеджменті гіпертензивного хворого задля попередження серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень.

Підвищені показники системної гемодинаміки, як й інші фактори кардіоваскулярного ризику, значно збільшують імовірність судинних катастроф. В українській популяції серед ускладнень гіпертензії суттєве місце займає мозковий інсульт.

Описано десятки факторів, з якими пов'язано виникнення інсульту в загальній популяції [16]. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я визначають: біологічні, як вік і стать; фізіологічні – рівень АТ, холестерину та фібриногену; поведінкові особливості – статус курця, інтенсивність вживання алкоголю, низька фізична активність; соціальні – рівень освіти, етнічна належність; фактори навколишнього середовища – температура, висота над рівнем моря; психологічні й медичні, як попередні серцево-судинні події, наявність фібриляції передсердь [23]. Фактори ризику поєднано в групи, валідовано, стратифіковано й імплементовано в клінічну практику, однак, прогностичне значення їх значно відрізняється.

В дослідженні INTERSTROKE [43] продемонстровано, що десять факторів асоціюється з 90 % ризиком розвитку первинного інсульту. До них належать АГ, низький рівень фізичної активності, підвищений рівень аполіпопротеїнів, дієта, відношення талія-стегно, психологічні чинники, актуальний статус курця, серцеві захворювання, споживання алкоголю, ЦД [43]. Спираючись на зв'язок факторів ризику з імовірністю розвитку інсульту у гіпертензивних хворих, а також серед осіб загальній популяції, розроблено системи і шкали прогнозу, які на сьогодні дуже численні, стосовно системи визначення прогнозу серцево-судинних і судинно-мозкових катастроф. Кожна з них має певні переваги та недоліки.

Доречно навести систему SCORE [44], що впроваджено ESC / ESH в клінічну практику щодо визначення 10-річного ризику розвитку фатальних кардіоваскулярних і цереброваскулярних подій. Систему аналізу стратифіковано за показниками АТ щодо визначення додаткового ризику розвитку несприятливих подій, зокрема інсульту, і рекомендовано для аналізу осіб української популяції як країни з високим ризиком розвитку васкулярних подій. Проте визначається ряд обмежень стосовно клінічного використання. В шкалу включено тільки так звані класичні фактори ризику, як вік, стать, рівень САТ за даними «офісного» вимірювання і загального холестерину, а також статус вживання тютюну. Крім того, SCORE має низку

обмежень. Так, вік хворого має бути в межах 40 – 65 років. Шкала не враховує коморбідні стани, як, наприклад, наявність ішемічної хвороби серця, ЦД. Прогностична здатність моделі визначена лише стосовно розвитку фатальних кардіоваскулярних і цереброваскулярних подій і не включає окремо нефатальні події. Отже, вказані недоліки зумовлюють неможливість використання стратифікаційної шкали у осіб старшої вікової групи щодо визначення ризику розвитку нефатальних подій, наприклад інсульту [45].

Інша прогностична шкала CHA₂DS₂-VASc [46; 47] базується на аналізі когорти дорослого населення з неклапанною фібриляцією передсердь щодо визначення ризику розвитку інсульту і тромбоемболічних подій протягом року. До факторів, що були включені в модель належать вік, стать, наявність ЦД, АГ, хронічної серцевої недостатності, васкулярних захворювань, інсульту й інших тромбоемболічних подій [48; 49]. Водночас серед осіб зі синусовим ритмом було показано можливість використання шкали щодо здатності прогнозувати ішемічні церебральні події, але робота стосувалась виключно когорти хворих із стабільною ішемічною хворобою серця [50].

Шкала SRSRF [51] була розроблена і рекомендована саме для прогнозування ризику інсультних подій для дорослого населення, проте, загальної популяції. Вона являє собою анкету запитань про біологічні, поведінкові, соціальні і медичні показники, а також задля визначення стану власного здоров'я та наявності симптомів інсульту, яка заповнюється особою власноруч. Незважаючи на те, що автори зазначають кращу прогностичну здатність шкали SRSRF передбачати мозковий інсульт, ніж більш класичні, як, наприклад, шкала FSRP [21; 22], все ж таки шкала SRSRF носить суб'єктивний характер. Крім того, шкала зорієнтована на расову неоднорідність населення США, а тому імплементація результатів на українську популяцію є проблематичною.

Стосовно визначання факторів ризику розвитку інсульту більш поширеною є нещодавно модифікована шкала FSRP [21; 22].

Шкала прогнозує 10-ти річний ризик інсультних подій, валідована на різних популяціях, як американській, так і європейській, та рекомендована для використання в клінічній практиці щодо визначення індивідуального ризику, зокрема у старшої вікової когорти осіб загальної популяції. До шкали включено біологічні, медичні, поведінкові, фізіологічні показники, зокрема рівень САТ за «офісними» значеннями, а також терапія. Автори висловлюють думку про можливість впровадження і нових чинників підвищення прогностичної здатності до вже існуючої моделі [21; 22].

Доречно також звернути увагу на інші шкали, як QStroke [52], ARIC [53] і CHS [54]. Зазначається, що модель QStroke пропонується як валідована шкала визначення протягом 10-ти років абсолютного ризику первинного ішемічного інсульту серед осіб загальної популяції. Крім того, QStroke враховує осіб як за наявності, так і відсутності порушення серцевого ритму, та є більш змістовною, ніж шкали FSRP, CHA₂DS₂ й CHA₂DS₂-VASc. Шкала може бути імплементована в практичну діяльність, проте, лише для аналізу осіб британської популяції.

Фактори ризику, асоційовані з виникненням інсульту, представлено в названих вище моделях. Втім, вони стосуються або осіб загальної популяції, або лише хворих із порушеннями серцевого ритму. Окремі моделі, що аналізують фактори ризику хворих гіпертензивної когорти знайдено не було, як і моделей, що описують неконтрольований стан АТ серед осіб на ГХ на фоні прийому антигіпертензивної терапії, а також у хворих на гострий інсульт суто української популяції хворих на ГХ.

Одним з напрямків, що активно досліджується, є пошук нових маркерів діагностики, прогностичних факторів, що асоціюються з несприятливими подіями, а також аналіз оптимальних стратегій лікування, заснованих на підходах «доказової медицини» серед осіб гіпертензивної групи, враховуючи хворих старшої вікової групи, задля зниження ризику розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових подій.

Отже, доцільно вважати перспективним впровадження менеджменту гіпертензивних хворих на підставі результатів моніторингу АТ як найбільш прогностично надійних, зокрема, коли йдеться про контроль ефективності антигіпертензивного лікування. До того ж, потребують подальшого вивчення показники ДМАТ, що асоціюються з неконтрольованою гіпертензією, несприятливим перебігом і виникненням ускладнень, зокрема цереброваскулярних.

1.2 Системна гемодинаміка за даними добового моніторингу артеріального тиску у хворих з контрольованою, неконтрольованою, ускладненою артеріальною гіпертензією і показники, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту

Дані мета-аналізу і рандомізованих досліджень свідчать про лінійний зв'язок зниження САТ із ризиком розвитку інсульту [55], проте, лише для показників, заснованих на «офісному» вимірюванні АТ. Водночас клінічні дослідження демонструють наявність кращої здатності прогнозувати кардіоваскулярні події показників ДМАТ проти «офісних» величин. Описано десятки параметрів, що розраховуються за аналізом ДМАТ. Ряд з них, порівнюючи з «офісними», вважаються більш надійними і такими, що мають більшу прогностичну значущість, принаймні серед осіб старшої вікової групи [56]. До того ж, показники продемонстрували асоціативний, кореляційний і прогностичний зв'язок з рядом станів, зокрема з наявністю: уражень органів-мішеней, васкулярних змін, ускладнень кардіальної і церебральної локації, – а також смертності, як загальної, так і внаслідок судинних подій [57; 58].

Залишаються невизначеними аспекти клінічного використання гемодинамічних показників за даними ДМАТ у гіпертензивних осіб, які приймають медикаментозну терапію, зокрема визначення маркерів ефективною антигіпертензивної терапії.

Також відкритим є питання можливості використання в клінічній практиці показників ДМАТ, що незалежно від рівня АТ, прогнозують кардіоваскулярні і цереброваскулярні ускладнення у хворих на АГ на тлі застосування антигіпертензивних препаратів.

Серед гемодинамічних параметрів ДМАТ середні добові величини САТ і ДАТ почали аналізуватися першими, а тому мають найбільш обширну клінічну доказову базу [3]. Сьогодні вони виступають діагностичними маркерами встановлення АГ серед осіб загальної популяції [3] і мають доведену прогностичну значущість щодо ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у гіпертензивної хворих, які не приймають антигіпертензивну терапію [59].

Останніми роками відбувається активна дискусія стосовно ролі окремих параметрів ДМАТ до контролю ефективності антигіпертензивної терапії [60]. Виявляється, що у гіпертензивних осіб при адекватному контролі АТ на фоні медикаментозного лікування сила прогностичного зв'язку ряду показників суттєво знижується. У зв'язку з цим, у гіпертензивних осіб з контрольованим АТ подальша корекція гемодинамічних порушень імовірно має бути скерована на інші, аніж САТ і ДАТ, показники ДМАТ, що виявляють незалежний від рівня АТ характер, як, наприклад, показники варіабельності тиску [61] – нічний компонент АТ і денно-нічний індекс [60].

Поміж середніх показників ДМАТ варто розглянути окремо ПАТ і СрАТ. Відомо, що пульсовий гемодинамічний компонент, що розраховується як різниця між САТ і ДАТ [3], – доведений незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема смертності [62], більшою мірою має прогностичну здатність щодо розвитку серцевих подій. Водночас показник СрАТ, що є стабільним компонентом АТ, виявляє кращі властивості прогнозування церебральних подій проти пульсового компонента гемодинаміки [63; 64].

У підтвердження цього можна навести результати дослідження PUMA, за яким було визначено, що в когорті гіпертензивних хворих підвищення добової величини СрАТ на кожні 10 мм рт. ст. збільшувало на 42 % ризик розвитку інсульту впродовж 15 років, незалежно від рівня ПАТ [63].

Інша група показників ДМАТ об'єднує параметри варіабельності АТ, що описує динамічні зміни АТ в короткотривалому, циркадному, а також у довготривалому періоді [59; 65]. Параметри варіабельності АТ також продемонстрували високі прогностичні можливості стосовно змін органів-мішеней, розвитку серцево-судинних подій і смертності [65 – 68]. Втім, зазначається, що прогностична здатність показників варіабельності АТ суттєво залежить від рівня АТ, що обмежує їх клінічне використання у гіпертензивних осіб на тлі застосування антигіпертензивної терапії. Крім того, існують певні труднощі зіставлення і аналізу інформації досліджень, у зв'язку з неузгодженістю алгоритму їх розрахунку. Зокрема, параметри короткотривалої і циркадної варіабельності АТ, що розраховуються за ДМАТ, можуть визначатися по-різному, як стандартне відхилення, коефіцієнт варіації, зважений показник стандартного відхилення, середня величина справжньої варіабельності, денно-нічний індекс, вранішній підйом, жорсткість артеріальної стінки тощо [59].

Результати досліджень варіабельності АТ осіб гіпертензивної когорти демонструють доволі суперечливі дані. Зокрема, було визначено наявність кореляційного зв'язку показників варіабельності тиску з активністю симпатичної ланки нервової системи (СНС) [69], змінами в органах, що асоціюються з хронічним підвищенням тиску [70], кардіоваскулярними подіями [71], смертю [71 – 73], проте, відсутній – за даними інших [74]. У роботі P. Palatini і співавторів [71] доведено, що величини варіабельності САТ і ДАТ нічних годин є незалежними факторами ризику розвитку кардіоваскулярних подій й смертності серед осіб гіпертензивної когорти, які не приймали антигіпертензивну терапію.

Серед величин варіабельності АТ, циркадний профіль АТ потрапив у центр активного дослідження через доведений зв'язок з несприятливими подіями, як серед осіб загальної популяції, так і гіпертензивної когорти. Показник, що вперше було описано в 1988 році Е. О'Бrien, продемонстрував прогностичну здатність щодо підвищеного ризику розвитку інсультних подій серед осіб зі зміненими патернами циркадного індексу [59]. На сьогодні за нормальний вважається *dipper* профіль зниження на 10 – 20 % денних величин АТ проти нічних [75].

Відсутність змін, надмірне зниження або підвищення АТ у нічні години розглядаються як несприятливі стани, та, у ряді випадків, асоціюються з цереброваскулярними і кардіоваскулярними ускладненнями [76 – 81].

Останніми роками активно дискутується питання покращення контролю АТ у осіб гіпертензивної когорти, одним з аспектів якого є корекція циркадного ритму [74; 82]. Наукове обговорення зосереджене, зокрема, на вивченні впливу терапії на циркадний профіль АТ у гіпертензивних хворих старшої вікової групи з контрольованим АТ за даними ДМАТ. У дослідженні R. C. Hermida і співавторів [83] було виявлено зміну показників варіабельності АТ, особливо в нічний період, за рахунок стратегії прийому антигіпертензивних препаратів, що знизило ризик розвитку серцево-судинних подій, зокрема інсульту [59]. Зазначається, що максимальне зниження ризику розвитку подій відбулося при використанні БРА або антагоністів кальцію (АК).

Одним із сучасних напрямків вивчення добових змін АТ за даними ДМАТ є аналіз варіабельності тиску у вранішні години. Зацікавленість саме цим періодом зумовлена тим, що на цей час припадає майже половина серцево-судинних і цереброваскулярних подій, зокрема інсультів, проти інших, що фіксуються впродовж дня [84]. Результати клінічних досліджень під керівництвом К. Кагіо свідчать, що у гіпертензивних осіб існує зв'язок між підвищеними величинами ранкового підйому і ризиком розвитку інсульту, незалежно від добових даних АТ і денно-нічного індексу [67; 85].

Автори іншого дослідження [66] також довели незалежну здатність показників вранішнього підйому АТ щодо можливості прогнозування кардіоваскулярних подій. Однак результати PIUMA [74] не підтвердили предикторну здатність високих величин вранішнього і передранкового підйому АТ щодо підвищення рівня смертності у гіпертензивних хворих, які не контролюють медикаментозно тиск, але демонструють здатність щодо передбачення розвитку кардіоваскулярних подій у осіб з нижчими показниками вранішніх підйомів. Отже, не існує згоди використання параметрів у клінічній практиці, незважаючи на доведену здатність окремих величин прогнозувати ризик розвитку кардіоваскулярних подій [66], зокрема через протиріччя алгоритму обчислення, зіставності результатів.

Останнім часом у клінічній практиці використовують також і нові показники, що аналізують варіабельність тиску за даними ДМАТ. Зокрема, AASI, що вперше було описано в 2006 році, розраховується як різниця між одиницею і величиною нахилу, що визначено за допомогою лінійної регресії, між ДАТ і САТ [86 – 88]. Зазначається, що AASI асоціюється з жорсткістю судинної стінки, що також є маркером кардіоваскулярного ризику [89]. Було продемонстровано зв'язок показника з розвитком серцево-судинних ускладнень, зокрема інсульту, серед осіб загальної популяції [90], доведено його прогностичну значущість щодо смертності у осіб гіпертензивної когорти [91]. До того ж, дані мета-аналізу [55] підтвердили прогностичну здатність індексу щодо підвищеного ризику розвитку інсульту, незалежно від інших показників ДМАТ і факторів ризику, як у осіб загальної популяції, так і гіпертензивної когорти, які не приймають медикаментозну терапію. Проте патофізіологічна роль індексу, як і вплив терапії на зміни величини, остаточно не вирішені.

Отже, на сьогодні ряд параметрів варіабельності АТ неімplementовані в клінічну практику, незважаючи на можливість стратифікації хворих із високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, у зв'язку з низкою неузгоджених методичних питань [9].

Проблема прогностичної значущості величин варіабельності АТ, як і алгоритм розрахунку у гіпертензивних хворих, які приймають антигіпертензивні препарати і мають контрольований АТ, залишається питаннями майбутніх досліджень. Оскільки є тісний зв'язок показників варіабельності з абсолютним рівнем АТ, низька відтворюваність і неуніфікований алгоритм розрахунку, то впровадження їх задля скринінгу гіпертензивних осіб з контрольованим АТ є складним [59].

Наприкінці 80-х років запропоновано групу так званих показників навантаження гіпертензією [92], що представлено, зокрема, індексом часу і площі САТ або ДАТ. Деякі з них розглядаються як предиктори змін в органах-мішенях, що модифікуються під впливом хронічного підвищення АТ. Наприклад, визначається асоціативний зв'язок між підвищеними показниками індексів навантаження і розвитком гіпертрофії лівого шлуночка, підвищеного судинного опору й ретинопатією у гіпертензивних осіб, які не приймають антигіпертензивні препарати [92 – 97]. Втім, на сьогодні дані аналізу міжнародних баз ДМАТ свідчать про однакову прогностичну значущість середніх показників тиску та індексів навантаження гіпертензією щодо розвитку серцево-судинних ускладнень серед осіб загальної популяції [98]. Параметри навантаження гіпертензією меншою мірою аналізуються в клінічних роботах, оскільки мають ряд дискусійних питань, зокрема якісний характер результатів і відсутність градацій тяжкості гіпертензії за результатами дослідження [59].

Аналіз клінічних робіт свідчить про активний науковий пошук різних стратегій антигіпертензивного лікування, заснованих на даних ДМАТ. У підтверджені цього, результати MAPES дослідження [83] продемонстрували найкращу здатність показників САТ за нічний період прогнозувати кардіоваскулярні події, порівнюючи з САТ, ДАТ, ПАТ за добовий, денний, а також ДАТ, ПАТ за нічний аналіз, циркадним профілем АТ, AASI у гіпертензивних осіб, які приймали антигіпертензивну терапію. Проте дослідники не аналізували інші гемодинамічні показники,

що мають також високу прогностичну значущість. Не було визначено і параметри, що асоціюються з ризиком розвитку церебральних подій.

Отже, ДМАТ є сучасний метод діагностики АГ і ГХ. Проте методичні аспекти й інтерпретація результатів остаточно не визначені, особливо це стосується окремих показників та їх прогностичної ролі щодо розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій, зокрема інсульту. Залишається дискутабельним питання референтних значень низки величин ДМАТ для різних когорт хворих і встановлення маркерів ефективного контролю АТ на фоні лікування антигіпертензивними засобами.

1.3 Варіабельність ритму серця у хворих з контрольованою, неконтрольованою, ускладненою артеріальною гіпертензією і параметри, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту

Дослідження ВРС розглядається як неінвазійний метод визначення стану модуляції ланок ВНС за рахунок аналізу змін інтервалу RR на ЕКГ, що відображає регуляцію ритму серця [99]. Клінічне застосування базується на припущенні антагоністичного впливу СНС і ПНС на діяльність серцевого ритму. Зміни напрямку активності відбуваються як під дією фізіологічних, так і біологічних процесів, зокрема акту дихання [100], а також при патологічних станах, як ГХ [101], інфаркту міокарда [11], інсульту [102].

Незважаючи на те, що метод розвивається з середини ХХ сторіччя, сьогодні міжнародні клінічні рекомендації визначають прогностичну здатність окремих показників короткотривалого запису ВРС лише стосовно аналізу післяінфарктних і діабетичних хворих [99]. Останнім часом ведеться активний пошук факторів, зокрема і за даними ВРС, що асоціюються з ризиком розвитку несприятливих цереброваскулярних подій. Поява нових підходів вивчення даних ВРС, як дослідження результатів довготривалого запису нелінійним аналізом, надає можливість пошуку нових прогностичних факторів [101; 103].

Гіпертонічна хвороба є хронічне захворювання з дискусійним питанням розвитку і прогресування гемодинамічних розладів. Одним з невизначених аспектів є вплив дисбалансу ВНС на центральну і периферійну гемодинаміку. Ряд робіт підтверджує гіпотезу про асоціацію змін ВНС з появою і прогресуванням хвороби. Зокрема, предиктори гіпертензивного стану дорослого населення за даними ВРС в довготривалому періоді представлена результатами низки популяційних досліджень, як, наприклад, The Framingham [103] і ARIC [101]. Найбільш змістовні роботи проведено дослідницькими групами під керівництвом E. B. Schroeder [101], J. P. Singh [103], D. Liao [104], J. S. Wu [105] й ін. Було продемонстровано, що дисбаланс ВНС зі зниженням активності ВРС є незалежним предиктором хронічного гіпертензивного стану [11; 103 – 105]. Зниження тонузу парасимпатичної активності за показниками HF і LF / HF [105], SDNN й відношення LF / HF [104] мало незалежну асоціативну здатність щодо виникнення гіпертензивного стану у нормотензивних осіб у майбутньому [105]. Однак у роботах, що представлено вище, висновки, засновані на даних ВРС за короткотривалим записом, які, на думку опонентів, не можливо екстраполювати на результати довготривалого аналізу.

Встановлено також зміни балансу ВНС відповідно до стадії розвитку хронічного гіпертензивного стану. Про це свідчать, зокрема теоретичні роботи J. Philip, M. Esler [99]. Доведено, що на ранній стадії підвищення АТ спостерігається зниження активності ПНС і підвищення СНС, що призводить, зокрема, і до розвитку гіперкінетичного типу гемодинаміки за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень [99]. Згодом відбувається стабілізація стану зниження активності ПНС, проте, діяльність СНС зазнає подальшого підвищення, водночас, додатковий вплив на роботу серця не спостерігається, що висвітлюється, зокрема в роботах G. Grassi [106], P. A. Smith і співавторів [107]. Імовірно, на цьому етапі вже активно залучені

інші ланки, зокрема ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) [99]. Гіпертензивні хворі, які не приймали антигіпертензивну терапію виявляють антагоністичний взаємозв'язок між частинами ВНС, що зазначається підвищенням тонуусу СНС у стані спокою і зниженням вагальної модуляції серцевого ритму.

Підвищена активність СНС асоціюється з рядом факторів, зокрема, з пошкодженням органів-мішеней, що в свою чергу запускає і підтримує хронічне підвищення АТ. За даними ретроспективного дослідження, у гіпертензивних осіб виявлено асоціацію більш низьких значень показників довготривалого запису ВРС з пошкодженням органів-мішеней [108].

Сучасна концепція боротьби з АГ передбачає ряд заходів, які виявляються недостатньо успішні, оскільки тільки в третині випадків досягається задовільний результат [109]. Один з напрямків контролю АТ полягає в стратегії, що спрямована на покращення функціонального стану гіпертензивних осіб за рахунок досягнення балансу активності ВНС поруч з контролем гемодинамічних показників [99]. Виявляється, що антигіпертензивні препарати по-різному впливають на ВРС. Результати ARIC дослідження [101] свідчать, що ББ підвищують або призводять до стабілізації показників ВРС, порівнюючи з величинами гіпертензивних хворих, які не приймають антигіпертензивну терапію взагалі, а в разі застосування діуретичної терапії або ІАПФ – спостерігається зниження параметрів ВРС. Зазначається, що на тлі застосування антигіпертензивних препаратів, показники rMSSD були нижчі проти аналогічних результатів осіб, які не приймали антигіпертензивну терапію. Водночас не було виявлено вірогідної статистичної різниці за SDNN.

Найбільш перспективним прогностичним напрямком вважається модуль аналізу ВРС, що базується на даних добового моніторингу ЕКГ, що нині активно використовується в клінічній практиці. Втім, аналіз даних потребує подальшого вдосконалення у зв'язку з низкою неузгоджених аспектів методичного характеру.

З появою нових алгоритмів дослідження даних ВРС проводиться перегляд результатів вже завершених крупних клінічних робіт і включення показників ВРС до відомих прогностичних шкал визначення ризику розвитку несприятливі серцево-судинні і судинно-мозкові події у хворих на АГ. Наприклад, у 2017 році було представлено аналіз бази даних, що була зібрана ще у 90-х роках, щодо прогностичних можливостей показників ВРС у визначенні підвищеного ризику інсульту [110].

Наведемо результати іншого дослідження [11], у якому спостерігали впродовж 8 років за когортою осіб старшої вікової групи загальної популяції без значних порушень ритму серця ($n=884$; віком $75,3 \pm 4,6$ років). Було побудовано прогностичні моделі зі залученням багатьох факторів ризику розвитку інсульту, зокрема показників добового аналізу ВРС із лінійним, геометричним і нелінійним алгоритмом розрахунку даних. Групи гіпертензивних хворих з ускладненим і неускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом розрізнялись лише за двома параметрами ВРС: величинами лінійного і нелінійного аналізу (CV % і Slope, відповідно). Після введення зазначених параметрів до регресійних моделей пропорціональних ризиків Коксу, було отримано моделі прогнозу, що перевищували за своєю потужністю вихідні прогностичні алгоритми. Однак, робота мала певні обмеження: бракувало інформації щодо клінічної характеристики осіб, залучених до спостереження, і лише половина хворих приймала антигіпертензивну терапію, що вимагає проведення подібних досліджень з аналізом когорти гіпертензивних хворих.

Отже, вищенаведені результати переконливо довели необхідність подальшого комплексного вивчення показників довготривалої ВРС в клінічних умовах.

Крім того, окремі показники ВРС виявили предикторну здатність підвищеного ризику розвитку інсульту. Аналіз Е. Watanabe і співавторів [111] довів властивості величин MeanEnVLF, MeanEnVF2 передбачити ішемічний інсульт, проте, серед осіб з фібриляцією передсердь.

У невеликій за обсягом роботі G. D'Addio і співавторів [112] було представлено β експонентний аналіз ВРС і доведено предикторну здатність фрактальних показників (за Higuchi аналізом). У дослідженні Z. Binici і співавторів [113] проведено пошук чинників ВРС виникнення первинного інсульту. Найбільш потужним фактором виявився нічний SDNN, який продемонстрував незалежні від віку, статі, тютюнопаління, показників АГ, рівня холестерину і тригліцеридів тощо предикторні властивості.

Отже, ведеться активний пошук нових предикторів розвитку інсульту у гіпертензивних осіб, заснованих на аналізі величин ВРС, як короткотривалого, так й довготривалого запису ЕКГ. Підвищена увага клініцистів зосереджена на методиці реєстрації й аналізі довготривалих записів, оскільки в клінічну практику доволі широко впроваджено моніторування ЕКГ. Найбільша увага приділяється переважно серцево-судинним ускладненням гіпертензії, як інфаркту міокарда. Однак бракує даних щодо змін ВРС у хворих з АГ, перебіг якої ускладнився судинно-мозковими катастрофами, насамперед ішемічним інсультом. Недостатньо висвітлено питання прогностичної потужності ВРС в передбаченні інсульту у хворих з контрольованою і неконтрольованою гіпертензією на тлі застосування антигіпертензивної терапії. Врахування параметрів, що характеризують показники гемодинаміки і функціональної активності ВНС в прогностичних моделях допоможе краще розуміти зміни діяльності ВНС у гіпертензивних осіб з контрольованим й ускладненим перебігом гіпертензії.

1.4 Агрегаційна здатність тромбоцитів у хворих з контрольованою, неконтрольованою, ускладненою артеріальною гіпертензією і величини, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ішемічного інсульту

Визначається, що ГХ є незалежний фактор ризику розвитку ішемічних атеротромботичних ускладнень [3], провідною ланкою яких розглядається порушення системи гемостазу і формування артеріальних

тромбів за рахунок активації тромбоцитів й утворення агрегатів [14]. Вважається, що крім гострих тромботичних станів, підвищена активність тромбоцитарної ланки гемостазу є одним з провідних механізмів прогресування атеросклеротичного процесу у гіпертензивних осіб зі стабільним клінічним перебігом захворювання [114].

Тромбоцити реагують універсально на велику кількість агентів активацією, звільненням речовин із гранул та їх експресією на поверхні тромбоцитів [14]. Під впливом різноманітних агентів, зокрема субендотеліальних субстанцій, а також аутоактивації за рахунок звільнення вмісту тромбоцитарних гранул [115], запускається каскад біохімічних процесів, що визначають у подальшому зміни ендота екзоскелета тромбоцитів. Створюються умови задля їх подальшої адгезії, агрегації та участі у формуванні тромбів у місці реологічних змін [14; 114 – 116]. Для стабільних станів, зокрема ГХ з неускладненим перебігом, описано десятки показників тромбоцитарного гемостазу, що характеризують структурні, функціональні зміни і визначають внутрішньосудинну активацію тромбоцитів, як, наприклад, Р-селектин, CD₄₀ ліганд, тромбоцитарні мікрочастинки [116].

Незважаючи на великий перелік маркерів внутрішньосудинної активації тромбоцитів, питання здатності даних факторів передбачати несприятливі атеротромботичні події залишається відкритим.

Останніми роками ведеться активний науковий пошук показників гемостазу, за якими може бути спрогнозовано ризики розвитку несприятливих судинних подій [116]. Так, результати популяційного дослідження М. К. Puurunen і співавторів [117] довели можливість прогнозування атеротромботичних подій і смертності за агрегаційною здатністю тромбоцитів, що визначена *ex vivo* у дорослих осіб загальної популяції. Проте якою мірою агрегаційна активність тромбоцитів асоціюється з можливістю передбачити тромботичні судинні події у гіпертензивних осіб достеменно невизначено і підлягають подальшому

аналізу. Зокрема, невирішеним аспектом залишається вплив рівня АТ на агрегаційну здатність тромбоцитів.

До методів визначення функціональної активності тромбоцитів *ex vivo* відноситься дослідження спонтанної й індукованої агрегації, показники якої вважаються маркерами активації тромбоцитів [116].

Незважаючи на активне впровадження нових методів дослідження, «золотим стандартом» визначення агрегаційної здатності тромбоцитів в реальній клінічній практиці залишається оптична турбідиметрична агрегатометрія [116; 118; 119], яка запропонована в 60-годах двадцятого сторіччя незалежно G. V. Born [120] і J. R. O'Brien [121]. Метод, що імітує біологічний активаційний процес, визначає агрегаційну активність тромбоцитів *in vitro* під дією різноманітних індукторів. Спосіб широко використовується в клінічній практиці щодо визначення вроджених і набутих вад тромбоцитарного гемостазу, зокрема за рахунок впливу медикаментозної терапії [118].

Втім, відсутність уніфікованої методики визначення агрегаційної здатності тромбоцитів до недавнього часу залишалась одним з обмежень активного впровадження моніторингу активності тромбоцитів зі скринінговою метою. Водночас зацікавленість міжнародної медичної спільноти стандартизацією метода визначення агрегаційної активності тромбоцитів [64; 122; 123], з одного боку, а також результати останніх популяційних досліджень [117] – з іншого, розкривають нові можливості аналізу агрегаційної здатності тромбоцитів.

Критерії клінічного моніторингу функціональної активності тромбоцитів із метою оцінки прогностичної здатності розвитку атеротромботичних подій, як інсульту й інфаркту, а також індивідуальної корекції антиагрегантної терапії, з урахуванням ризику розвитку геморагічних ускладнень або ішемічних подій, не розроблені і знаходяться у стані активного наукового вивчення.

Нез'ясованим залишається також визначення найбільш інформативних параметрів агрегації, що використовують задля аналізу агрегаційного процесу *ex vivo*. Згідно з рекомендаціями пропонується досліджувати такі величини агрегаційної кривої, як присутність зміни тренду, тривалість лаг-фази, нахил агрегаційної кривої, максимальна амплітуда протягом аналізу і наприкінці запису, рівень дезагрегації, візуальна оцінка агрегаційної кривої [64; 123]. Однак відсутність уніфікованих алгоритмів розрахунку наведених величин призводить до проблеми аналізу і зіставлення результатів досліджень.

Показник, що найбільш часто вивчають в клінічних роботах, є максимальний ступінь агрегації тромбоцитів. Проте тривалість запису в переважній більшості комерційних апаратів, варіює в широкому діапазоні (від п'яти до десяти хвилин) [124 – 126], і залишається незгодженою, як для клінічних, так і наукових досліджень. У той же час, аналіз за величиною, розрахованою за п'ятихвилинний період, максимального ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів виявив найбільшу здатність щодо прогнозу ішемічних подій [117].

Решта зазначених вище параметрів агрегації тромбоцитів хоча і вивчалась останніми роками, як, наприклад, величина амплітуди наприкінці запису агрегації [127], нахил агрегаційної кривої [128], зміни форми [129], але лише в поодиноких клінічних роботах.

Проблема клінічного дослідження функціональної активності тромбоцитів визначається відсутністю встановленого переліку показників, як і критичних значень, що уніфіковані для аналізу тромбоцитарного гемостазу серед осіб гіпертензивної когорти, що приймають антигіпертензивні препарати.

Отже, з публікацією документу, у якому зазначено основні принципи стандартизації метода дослідження [64], продемонстровані майбутні напрямки аналізу, що передбачають визначення оптимальної стратегії впливу на тромбоцитарний гемостаз певних когорт хворих задля

попередження тромботичних і геморагічних подій. У даному аспекті клінічний інтерес являє собою аналіз маркерів тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ стосовно прогнозу розвитку несприятливих атеротромботичних подій, зокрема церебральних, а також індивідуалізація підходу призначення антитромботичних препаратів.

Інтенсивне вивчення функціональної активності тромбоцитів методом оптичної турбідиметричної агрегатометрії когорти гіпертензивних осіб науковою спільнотою припадає на період 70 – 90-х років [129 – 133]. Особам з неконтрольованими показниками АТ, у переважній більшості клінічних робіт, властиві зміни агрегаційної здатності тромбоцитів *ex vivo* [134]. Але результати суперечливі і залежать від когорти осіб, які увійшли в дослідження, особливостей методу аналізу функціональної активності тромбоцитів, зокрема індукторів агрегації тромбоцитів та її концентрації, тощо. У гіпертензивних хворих, порівнюючи з нормотензивною когортою практично здорових осіб, визначаються здебільшого підвищені показники функціональної активності тромбоцитів. Наприклад, М. В. Moss і співавтори [130] отримали достовірне збільшення величин колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. За результатами АДФ-залежної агрегації тромбоцитів спостерігався недостовірний ріст значень, порівнюючи з показниками нормотензивної групи. Натомість С. Lechi і співавтори продемонстрували посилення чутливості тромбоцитів до АДФ й арахідонової кислоти [135]. Результати іншого дослідження [129] свідчать про активацію адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Отже, більшість робіт демонструють інтенсифікацію індукованої агрегаційної активності тромбоцитів у гіпертензивних хворих.

Однією з умов активації тромбоцитів розглядається високий АТ, що призводить до змін умов циркуляції. Зокрема, підвищений рівень зсувної сили є фактором збільшення тромбоцитарної секреції мікрочасточок у лабораторних умовах [136].

Стратегія менеджменту хворих на ГХ вимагає корекції підвищеного АТ за рахунок тривалого прийому антигіпертензивних препаратів задля досягнення цільового рівня тиску [3]. Результати досліджень свідчать про вплив антигіпертензивних препаратів також і на функціональну активність тромбоцитів, проте, з різними даними, підчас, суперечливими.

Клінічні роботи, присвячені аналізу агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на ГХ, невід'ємні від механізму контролю АТ. Як показано в огляді [114], більшість антигіпертензивних препаратів знижують агрегаційну здатність тромбоцитів [131; 136 – 143]. Показники функціональної активності тромбоцитів вивчались здебільшого в площині порівняння різних концентрацій антигіпертензивних препаратів, окремих препаратів між собою тощо.

Виникає питання, якою мірою комбінація антигіпертензивних, антиагрегантних препаратів і статинотерапія впливає на агрегаційну активність тромбоцитів, що вимагає подальшого аналізу.

Останні дослідження українських вчених стосуються вивченню агрегаційної здатності тромбоцитів серед осіб гіпертензивної когорти зі коморбідними захворюваннями. У роботі А. І. Пастушиної вивчалась когорта хворих із супутньою ішемічною хворобою серця за АДФ-, колаген- й арахідонат-індукованою агрегацією тромбоцитів [144]. Було встановлено збереження високої функціональної активності тромбоцитів на фоні лікування, що характерно для хворих на ГХ як II, так і III стадії. Дані свідчать, що вплив на рівень оксиду азоту при застосуванні його донатора (L-аргініну) проти стандартного антигіпертензивного лікування супроводжувався подовженням часу АДФ- й адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ в поєднанні з ЦД 2-го типу, а також зниженню ступеня АДФ- і колаген-індукованої агрегації. Крім того, агрегаційна здатність тромбоцитів у гіпертензивних осіб вивчалась у хворих із хронічною обструктивною хворобою легень [145].

Описана велика кількість речовин, що можуть впливати на функціональну активність тромбоцитів, частина з яких призначається гіпертензивним хворим [14]. Доцільно навести антиагрегантні препарати, як ацетилсаліцилова кислота (АСК) і клопідогрель, що довели свою високу ефективність стосовно зниження атеротромботичних подій. Аналіз чотирьох рандомізованих клінічних досліджень виявив [146], що у хворих з ішемічним інсультом задля вторинної профілактики найбільш ефективною стратегією зниження майбутніх ішемічних атеротромботичних подій і смертності вважається прийом антиагрегантних препаратів як монотерапія клопідогрелем, так і комбінація АСК з дипіридамолом. Вищезазначена стратегія впроваджена, зокрема, у американських рекомендаціях вторинної профілактики ішемічного інсульту, проте, без визначення особливостей щодо гіпертензивної когорти хворих і стану гемодинаміки на момент прийому ангиагрегантної терапії [147]. Водночас Кокранівський огляд показав значне зниження абсолютного ризику інсульту й інших ішемічних несприятливих подій у гіпертензивних хворих з неконтрольованими показниками АТ і супутніми серцево-судинними захворюваннями при застосуванні АСК, порівняно з плацебо. Натомість у гіпертензивних осіб за відсутності серцево-судинних захворювань використання АСК не виявило суттєвих переваг [3; 147; 148].

Антиагрегаційні препарати впливають на різні ланки активації тромбоцитів. Циклооксигеназний шлях, наприклад, призводить до синтезу вазоактивного тромбоксану A_2 , блокується АСК за рахунок незворотної інгібіції COX_1 ферменту. У разі прийому клопідогреля – інгібіція агрегаційної здатності відбувається за рахунок незворотної блокади рецепторів на поверхні тромбоцитів, що активуються за допомогою АДФ. Також АДФ розглядається як первинний агоніст, що секретується тромбоцитами зі щільних гранул [14], а також звільнюється з пошкоджених клітин й інших елементів крові. Зв'язок АДФ

з поверхневими G протеїновими рецепторами (P2Y₁ і P2Y₁₂) призводить до синтезу тромбоксану A₂, збільшенню концентрації цитозольного Ca²⁺ та подальшої зміни форми тромбоцитів [149].

Роль тромбоцитів у розвитку і прогресуванні артеріального тромбогенезу остаточно невизначена. Встановлення шляхів активації й агрегації тромбоцитів у процесі тромбоутворення надасть можливість визначити оптимальну стратегію лікування, а також знизити рівень смертності гіпертензивних хворих від кардіоваскулярних ускладнень [115]. Майбутні наукові дослідження, імовірно, мають бути спрямовані на індивідуалізацію корекції гемостазу, зокрема тромбоцитарного, особливо у осіб із високим ризиком розвитку несприятливих подій як атеротромботичного, так і геморагічного характеру. Не останню роль у цьому має бути відведено методам лабораторної діагностики. На сьогодні не існує рекомендацій індивідуальної стратегії призначення антитромботичної терапії, які ґрунтуються на вивченні агрегаційної здатності тромбоцитів, проте, вважаються ефективними задля зниження ризику розвитку ішемічного інсульту [150].

Отже, неоднорідність гіпертензивної популяції, наявність коморбідних станів, вибір методу аналізу агрегаційної здатності тромбоцитів, призначене медикаментозне лікування – значно впливають на результати клінічних досліджень [114; 136]. Робіт, що аналізували б асоціацію рівня контролю АТ з агрегаційною здатністю тромбоцитів у гіпертензивних хворих української популяції, а також містили оцінку показників функціональної активності тромбоцитів з погляду на можливість прогнозу несприятливих ішемічних церебральних подій не було знайдено, як і робіт, присвячених аналізу асоціативного зв'язку рівня активації тромбоцитів із показниками системної гемодинаміки, стадією ГХ, а також відповіддю на антигіпертензивну терапію, що залишається предметом подальших наукових досліджень [136].

Результати останніх клінічних робіт вимагають по-новому поглянути на роль маркерів активності тромбоцитів в аспекті прогноза розвитку несприятливих васкулярних подій гіпертензивних осіб у сукупності зі стратегією впливу на рівень АТ. Своєчасна діагностика, а також корекція порушень тромбоцитарного гемостазу може, імовірно, стати запорукою поліпшення результатів профілактики і ефективності лікування життєвозагрозливих станів і, як наслідок, зменшення рівня кардіоваскулярної смертності хворих.

Аналізуючи дані наукової літератури, можна зробити висновок, що АГ, як і ГХ, як у світі, так і в Україні залишається серйозною медико-соціальною проблемою у зв'язку зі значною поширеністю, асоціацією з розвитком загрозливих життю ускладнень, із високим ризиком смертності й інвалідації хворих. Незважаючи на імплементацію міжнародних і національних ініціатив щодо АГ, контроль АТ залишається вкрай низький у даної когорти осіб. Одним з напрямків зниження показників смертності й інвалідації внаслідок розвитку ускладнень гіпертензії може вважатися перегляд критеріїв цільового рівня АТ з урахуванням показників ВРС й агрегації тромбоцитів, а також встановлення предикторів найкращої відповіді на антигіпертензивну терапію. Отже, невизначеними аспектами проблеми, що розглядається, є критерії системної гемодинаміки, вегетативного забезпечення, агрегаційної здатності тромбоцитів, що асоціюються з недосягненням цільового рівня АТ за даними ДМАТ, і удосконалення стратегії оптимальної антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику, зокрема з ускладненим ішемічним інсультом перебігом.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених осіб

Дослідження було проведено на базі КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя (клінічна база кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії ЗДМУ МОЗ України) у 2008 – 2016 рр. Обстежено 254 особи (віком 60 (54; 70) років; 46 % осіб жіночої статі).

Критерії включення: документально оформлена добровільна згода на участь у дослідженні, вік понад 45 років, дані анамнезу і медичної документації, що підтверджують діагноз ГХ, синусовий ритм.

Критерії виключення: відмова від участі в дослідженні, порушення ритму серця на момент обстеження осіб (фібриляція, тріпотіння передсердь, часта екстрасистолія), документована симптоматична АГ, тромбофлебіт, геморагічний інсульт, онкологічні та автоімунні захворювання, туберкульоз.

Клінічне обстеження. Після роз'яснення основних етапів клінічного дослідження і підписання інформованої згоди, особи були залучені у дослідження, протокол якого відповідає Гельсінській декларації прав пацієнтів та затверджено Етичним комітетом ЗДМУ МОЗ України. За дизайном дослідження, передбачалось клінічне обстеження, реєстрація показників ДМАТ з одночасним моніторингом ЕКГ, подальшим аналізом довготривалої ВРС, проведення індукованої агрегації тромбоцитів.

Скринінг та розподіл хворих на групи. Після встановлення відповідності критеріям включення / виключення, аналізу показників ДМАТ, ВРС та індукованої (адреналін, АДФ) агрегаційної активності тромбоцитів із подальшого аналізу виключено результати 62 осіб, решту було розподілено на групи (рис. 2.1, рис. 2.2).

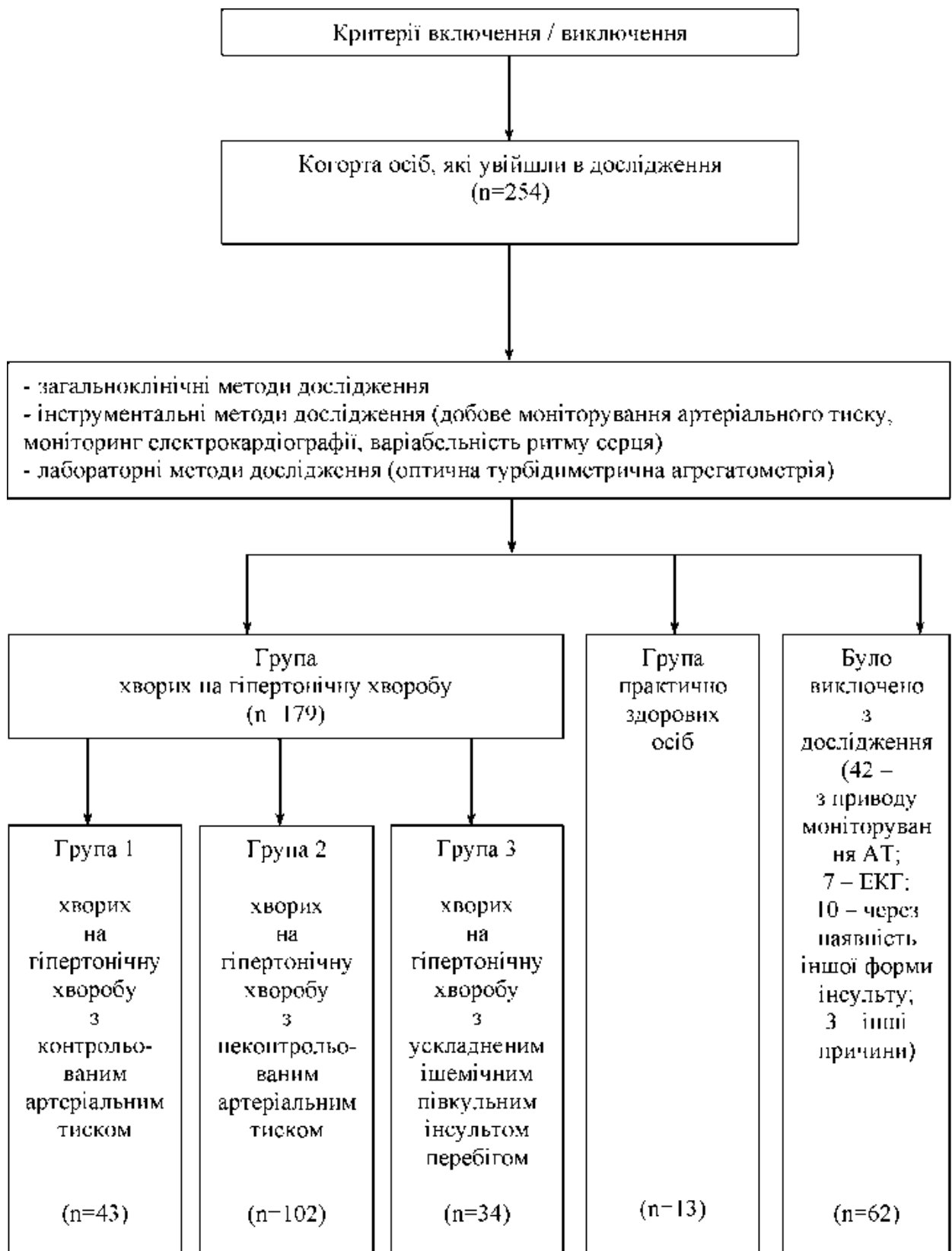


Рис. 2.1 Дизайн дослідження (одномоментний етап)

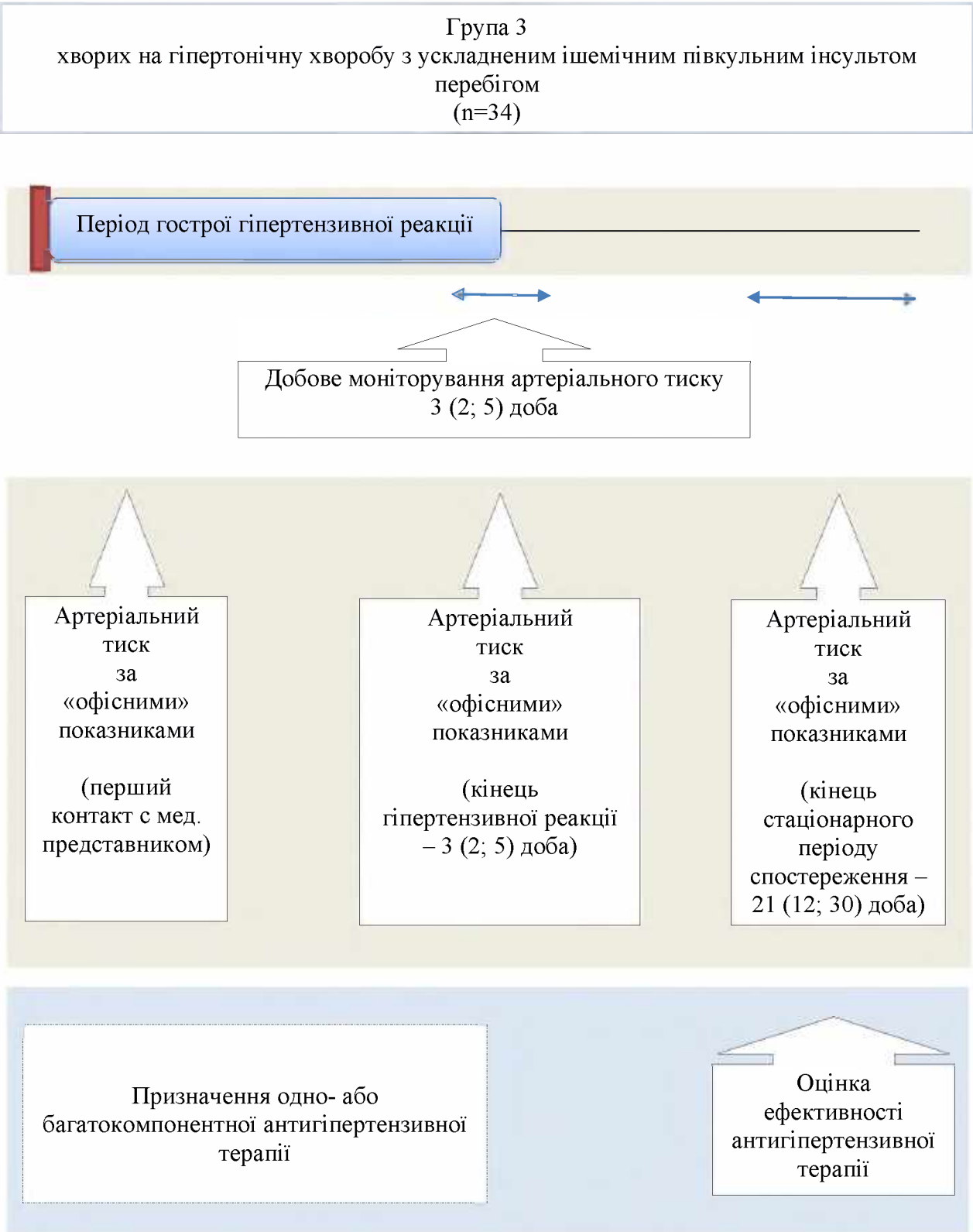


Рис. 2.2 – Дизайн дослідження (проспективний етап)

- до першої групи увійшло 43 хворих на ГХ (віком 62 (56; 65) років, 53 % жіночої статі) з контрольованим АТ (за добовими показниками САТ і ДАТ, відповідно, 130 / 80 мм рт. ст.) на тлі застосування антигіпертензивних препаратів;

- до другої групи включено 102 хворих (віком 59 (53; 70) років, 39 % жіночої статі) на ГХ з неконтрольованим АТ (за добовими показниками САТ і ДАТ, відповідно, 130 / 80 мм рт. ст.) на тлі застосування антигіпертензивних препаратів;

- до третьої групи залучено 34 хворих (віком 62 (56; 71) років, 41 % жіночої статі) на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом; хворих на гостре порушення мозкового кровообігу було обстежено на 3 (2; 5) добу; діагноз підлягав верифікації за допомогою даних комп'ютерної / магнітно-резонансної томографії; час спостереження за хворими в госпітальних умовах склав 21 (12; 30) добу; на тлі застосування антигіпертензивних препаратів;

- до четвертої групи долучено 13 осіб зіваного віку (56 (56; 59) років, 77 % жіночої статі) у яких не виявлено АГ в анамнезі і на момент включення в дослідження.

Дизайн дослідження: відкрите, одноцентрове, що складалося з двох частин (одномоментного – для встановлення предикторів неконтрольованого АТ й ускладненого ішемічним півкульним інсультом перебігу ГХ; проспективного – з метою з'ясування найкращої стратегії антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом), проведеного на базі КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР, м. Запоріжжя; дизайн дослідження погоджено з комісією з питань біоетики ЗДМУ МОЗ України.

Групи осіб були зіванні за віком (табл. 2.1). Призначена медикаментозна терапія наведена в табл. 2.2. У групі хворих, які досягли цільового рівня АТ, вірогідно частіше було застосовано ББ, ніж у групі хворих з неконтрольованим АТ.

Таблиця 2.1 – Зіставлення дослідних груп за клініко-антропометричними даними

Показник, одиниці вимірювань	Група 1 (n=43)	Група 2 (n=102)	Група 3 (n=34)	Група 4 (n=13)	Зіставлення між групами, p					
					p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 2-3	p 2-4	p 3-4
Вік, роки	62 (56; 65)	59 (53; 70)	62 (56; 71)	56 (56; 59)	0,562	0,441	0,057	0,289	0,455	0,061
Стать					0,162	0,399	0,237	0,999	0,022	0,062
Чоловіча, n (%)	20 (47)	62 (61)	20 (59)	3 (23)						
Жіноча, n (%)	23 (53)	40 (39)	14 (41)	10 (77)						
Цукровий діабет, n (%)	2 (5)	10 (10)	8 (24)	0	0,485	0,035	0,951	0,080	0,510	0,137
Анамнестично документований інсульт, транзиторна ішемічна атака, n (%)	1 (2)	3 (3)	0	0	0,728	0,906	0,522	0,736	0,766	–
Анамнестично документований інфаркт міокарда, n (%)	2 (5)	0	0	0	0,157	0,580	0,951	–	–	–

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих у групах залежно від базисної терапії

Показник, одиниці вимірювань	Група 1 (n=43)	Група 2 (n=102)	Група 3 (n=34)	Група 4 (n=13)
Антигіпертензивна терапія першої лінії				
ІАПФ, n (%)	22 (51)	44 (43)	26 (77)	0
БРА, n (%)	11 (26)	13 (13)	5 (15)	0
ББ, n (%)	26 (61)	33 (32)	2 (6)	0
АК, n (%)	12 (28)	36 (35)	3 (9)	0
Діуретики, n (%)	25 (58)	45 (44)	9 (27)	0
Антигіпертензивна терапія другої лінії				
Антигіпертензивний препарат другої лінії, n (%)	3 (7)	7 (7)	4 (12)	0
Антиагрегантна терапія				
АСК, n (%)	18 (42)	51 (50)	21 (62)	0
Клопідогрель, n (%)	2 (5)	3 (3)	2 (6)	0
Інша медикаментозна терапія				
НПЗП, n (%)	3 (7)	5 (5)	6 (18)	0
Глюкокортикостероїди, n (%)	0	1 (1)	5 (15)	0

2.2 Біфункціональне добове моніторування артеріального тиску й електрокардіограми, аналіз варіабельності ритму серця

Добовий моніторинг визначення АТ зі синхронною реєстрацією ЕКГ проводили за допомогою апарат-програмного портативного комплексу з цифровим записом АТ й ЕКГ (за Холтером) з подальшою обробкою даних за допомогою ліцензованої версії програмного забезпечення («Кардіотехніка-04», ЗАТ «ИНКАР», версії «Експерт» Російська Федерація, м. Санкт-Петербург).

Перед встановленням реєстратора було проведено інструктаж осіб і / або близьких із наданням щоденника; вимірювання АТ аускультативним методом за допомогою сфігмоманометру; підбір індивідуального розміру манжетки; програмування реєстратора (7.00 до 22.59 апарат вимірював АТ кожні 15 хвилин і з 23.00 по 6.59 – кожні 30 хвилин). У роботі використовувався триканальний тип кабелю зі сьома електродами. Тривалість запису дорівнювала 24 – 28 годин. Моніторування АТ й ЕКГ проводилось на фоні прийому медикаментозної терапії в разі необхідності (див. табл. 2.2).

Отримана цифрова інформація підлягала первинному автоматичному аналізу з подальшою обробкою сертифікованим оператором. Було виділено денний і нічний часові періоди. Денним проміжком часу вважали фіксований період з 6.01 до 00.00, нічним – з 00.01 до 6.00. Аналіз результатів ДМАТ здійснювався за осцилометричним записом АТ. Валідним вважався запис АТ такий, що включав щонайменше 20 показників на денному етапі моніторування і 7 – на нічному; проміжок між записами не перевищував двох годин [9; 151]. Аналізу підлягали показники, що розраховувались в автоматичному режимі за допомогою програмного забезпечення, а також оператором окремо. Показники ДМАТ, що аналізувались у роботі, представлені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Показники добового моніторингу артеріального тиску, аналізовані в роботі

Показник, скорочена назва	Показник, повна назва, принцип розрахунку
1	2
САТ _{доба/день/ніч}	Середньоінтегральний показник систолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період [152]
ДАТ _{доба/день/ніч}	Середньоінтегральний показник діастолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період [152]
ПАТ _{доба/день/ніч}	Показник пульсового артеріального тиску, що розраховувався як різниця середньоінтегрального систолічного і діастолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний проміжок часу [152]
СрАТ ^{1/2} _{доба/день/ніч}	Показник середньогемодинамічного артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску, що розраховувався за емпіричною формулою [153] / за алгоритмом Wezler-Böger [148] за добу / день / ніч
ІВ САТ _{доба/день/ніч}	Індекс вимірювань систолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний час, що розраховувався як відсоток вимірювань від загальної кількості, при яких показники тиску були більші за нормативні [152]
ІВ ДАТ _{доба/день/ніч}	Індекс вимірювань діастолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період, що розраховувався як відсоток вимірювань від загальної кількості, при яких показники тиску були більші за нормативні [152]
ІЧ САТ _{доба/день/ніч}	Індекс часу систолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період, що розраховувався як сумарний період (у відсотках), протягом якого показники тиску були більші за нормативні [152]
ІЧ ДАТ _{доба/день/ніч}	Індекс часу діастолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період, що розраховувався як сумарний період (у відсотках), протягом якого показники тиску були більші за нормативні [152]
ІП САТ _{доба/день/ніч}	Індекс площі систолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період, що розраховувався як «площа під кривою» профілю тиску, протягом якого показники тиску були більші за нормативні [152]
ІП ДАТ _{доба/день/ніч}	Індекс площі діастолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період, що розраховувався як «площа під

Продовження таблиці 2.3

1	2
	кривою» профілю тиску, протягом якого показники тиску були більші за нормативні [152]
ПІН САТ _{доба/день/ніч}	Нормалізований індекс площі систолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період, що розраховувався як відношення індексу площі за відповідний проміжок часу до даного проміжку часу [152]
ПІН ДАТ _{доба/день/ніч}	Нормалізований індекс площі діастолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період, що розраховувався як відношення індексу площі за відповідний проміжок часу до проміжку часу [152]
ВП САТ	Показник вранішнього підйому систолічного артеріального тиску, що визначався як різниця між максимальним і мінімальним значенням за період з 4 до 10 години ранку [152]
ВП ДАТ	Показник вранішнього підйому діастолічного артеріального тиску, що визначався як різниця між максимальним і мінімальним значенням за період з 4 до 10 години ранку [152]
ШВП САТ	Швидкість вранішнього підйому систолічного артеріального тиску, що визначалась як відношення величини вранішнього підйому до різниці часу між максимальними і мінімальними показниками [152]
ШВП ДАТ	Швидкість вранішнього підйому діастолічного артеріального тиску, що визначалась як відношення величини вранішнього підйому до різниці часу між максимальними і мінімальними показниками [152]
AASI	[від англ. «ambulatory arterial stiffness index»] – показник амбулаторного індексу жорсткості артеріальної стінки [82]
Sym_AASI _{доба/день/ніч}	[від англ. «symmetric ambulatory arterial stiffness index»] – симетричний показник амбулаторного індексу жорсткості артеріальної стінки [86] за добовий / денний / нічний період
Sym_slope _{доба/день/ніч}	[від англ. «symmetric slope»] – симетричний нахил [86] за добовий / денний / нічний період
Var САТ _{доба/день/ніч}	Варіабельність систолічного артеріального тиску, що розраховувалась як стандартне відхилення показників систолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період [59]

Продовження таблиці 2.3

1	2
Вар ДАТ _{доба/день/ніч}	Варіабельність діастолічного артеріального тиску, що розраховувалась як стандартне відхилення показників діастолічного артеріального тиску за добовий / денний / нічний період [59]
Вар ПАТ _{доба/день/ніч}	Варіабельність пульсового артеріального тиску, що розраховувалась як стандартне відхилення від показників пульсового артеріального тиску за добовий / денний / нічний період [59]
ЦІ САТ	Циркадний індекс, або ступінь нічного зниження систолічного артеріального тиску, що розраховувався як відношення різниці середньоденного і середньонічного тиску до його середньоденного показника (у відсотках) [9]
ЦІ ДАТ	Циркадний індекс, або ступінь нічного зниження діастолічного артеріального тиску, що розраховувався як відношення різниці середньоденного і середньонічного тиску до його середньоденного показника (у відсотках) [9]
НІ САТ	Нічний індекс, або індекс «ніч / день», систолічного артеріального тиску, що розраховувався як відношення середньонічного до середньоденного артеріального тиску [9]
НІ ДАТ	Нічний індекс, або індекс «ніч / день», діастолічного артеріального тиску, що розраховувався як відношення середньонічного до середньоденного артеріального тиску [9]
САТ _в	Систолічний артеріальний тиск у вранішній час (середньоарифметичний показник з 7.00 до 9.00) [154]
САТ _в ^{пiк}	Піковий показник систолічного артеріального тиску вранішніх годин, що визначався як усереднений показник систолічного артеріального тиску з 6.00 до 10.00 години [154]
САТ _в ^{маx}	Максимальний показник систолічного артеріального тиску вранішніх годин, що реєструвався як максимальний показник систолічного артеріального тиску з 6.00 до 10.00 години [154]
САТ _в ^{мін}	Мінімальний показник систолічного артеріального тиску вранішніх годин, що реєструвався як мінімальний показник систолічного артеріального тиску з 6.00 до 10.00 години [154]

Продовження таблиці 2.3

1	2
САТ _н ^{ниж}	Найнижчий рівень систолічного артеріального тиску передранкових годин, що визначався як усереднений показник систолічного артеріального тиску з 5.00 до 9.00 години [154]
САТ _н	Систолічний артеріальний тиск за ніч (з 1.00 до 6.00), що розраховувався як середньоарифметична величина [154]
САТ _н ^{пік}	Піковий показник систолічного артеріального тиску нічних годин, що визначався як середньоарифметичний показник трьох максимальних величин систолічного артеріального тиску нічних годин з 1.00 до 6.00 години [154]
САТ _н ^{max}	Максимальний показник систолічного артеріального тиску нічних годин, що реєструвався як максимальний параметр систолічного артеріального тиску з 6.00 до 10.00 години [154]
САТ _н ^{min}	Мінімальний показник систолічного артеріального тиску нічних годин, що реєструвався як мінімальна величина систолічного артеріального тиску з 6.00 до 10.00 години [154]
САТ _н ^{ниж}	Найнижчий рівень систолічного артеріального тиску нічних годин, що визначався як усереднений показник систолічного артеріального тиску з 1.00 до 6.00 години [154]
П САТ _в ^{ср}	Усереднений підйом систолічного артеріального тиску у вранішні години, що розраховувався як різниця між показником систолічного артеріального тиску у вранішні і нічні години [154]
П САТ _в ^{дин}	Динамічний підйом систолічного артеріального тиску у вранішні години, що розраховувався як різниця між піковими показниками систолічного артеріального тиску у вранішні і нічні години [154]
П САТ _н ^{дин}	Динамічний підйом систолічного артеріального тиску в передранкові години, що розраховувався як різниця між піковим показником тиску у вранішні години і рухливим найнижчим показником у передранкові години [154]
П САТ _в ^{дин} _{max}	Максимальний підйом систолічного артеріального тиску у вранішні години, що розраховувався як різниця між максимальним і мінімальним показником систолічного артеріального тиску у вранішні години систолічного

Продовження таблиці 2.3

1	2
	артеріального тиску в нічні години [154]
П САТ _п ^{max}	Максимальний підйом систолічного артеріального тиску в передранкові години, що визначався як різниця між максимальним і мінімальним показниками систолічного артеріального тиску у вранішні години [154]
П САТ _п ^{ср}	Усереднений підйом систолічного артеріального тиску в нічний час, що розраховувався як різниця між піковим показником тиску в нічні години і показником систолічного артеріального тиску у нічні години [154]
П САТ _п ^{дин}	Динамічний підйом систолічного артеріального тиску в нічні години, що розраховувався як різниця між піковим показником і рухливим найнижчим показником систолічного артеріального тиску в нічні години [154]
П САТ _п ^{динmax}	Максимальний підйом систолічного артеріального тиску в нічні години, що розраховувався як динамічний показник, як різниця між максимальним і мінімальним показниками систолічного артеріального тиску в нічні години [154]
П САТ _п	Підйом систолічного артеріального тиску в передранкові години, що визначався як різниця між показником систолічного артеріального тиску у вранішні години і мінімальним показником у вранішні години [154]
П САТ _{в/н}	Підйом систолічного артеріального тиску в ранкові години з урахуванням нічних годин, що визначався як різниця між показником систолічного артеріального тиску у вранішні години і рухливим найнижчим показником систолічного артеріального тиску в нічні години [154]
ЧСС _{доба/день/ніч}	Усереднений показник частоти серцевих скорочень за добовий / денний / нічний період [152]
ПД _{доба/день/ніч}	Індекс подвійного добутку [155]

Особи були попереджені про необхідність відмови від тютюнопаління, прийому алкоголю і кофеїн-вмісних сполук за 12 годин до початку обстеження. Діагноз ГХ верифікували на підставі наказів МОЗ України, відповідно до національних стандартів діагностики і лікування АГ з урахуванням рекомендацій ESH / ESC [3; 156 – 159].

Аналіз даних моніторингу проводили відповідно до запропонованих ESC / ESH критеріїв: верхня межа умовної норми АТ визначалась на рівні 130 / 80 мм рт. ст. добових величин [3; 157].

Крім кількісних показників ДМАТ, у роботі визначали циркадний профіль САТ і ДАТ з категоризацією хворих на *dipping, mild dipping, extreme dipping, rising / absent of dipping* [59].

Одночасно з реєстрацією ДМАТ здійснювалось моніторування ЕКГ. Аналізу підлягали виключно записи синусового походження. За довготривалими кардіоритмограмами, було здійснено аналіз довготривалої ВРС в автоматичному режиму добових, денних і нічних годин. Розрахунок показників всього запису проводився фрагментами по 300 с.

Інтерпретацію результатів ВРС було проведено в режимах часового (time-domain) і частотно-спектрального (frequency-domain) аналізу, відповідно до міжнародних стандартів [99] за алгоритмом програмного забезпечення пристрою в автоматизованому режимі. Низка показників розраховувалась окремо. Показники ВРС, що аналізувалися, представлено в табл. 2.4.

2.3 Оптична турбідиметрична агрегатометрія

Для визначення функціональної активності тромбоцитів використовувався метод оптичної турбідиметричної детекції (за методом G. Born) з автоматичною реєстрацією *in vitro* зміни оптичної щільності плазми крові осіб, збагаченої тромбоцитами, до і після додавання до неї індуктора агрегації [64; 123; 160 – 165].

Таблиця 2.4 – Показники варіабельності ритму серця, що представлено в роботі

Показник, скорочена назва	Показник, повна назва, характеристика
SDNN _{доба/день/ніч}	Стандартне відхилення середніх NN інтервалів за кожні 300 мс за добовий / денний / нічний період [152]
SDANN _{доба/день/ніч}	Стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN за кожні 300 с за добовий / денний / нічний період [152]
SDNN <i>index</i> _{доба/день/ніч}	Середнє значення стандартного відхилення NN-інтервалів за 300 с за добовий / денний / нічний період [152]
rMSSD _{доба/день/ніч}	Корінь квадратний зі суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN за добу / день / ніч [152]
pNN ₅₀ _{доба/день/ніч}	Відсоток пар послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів NN [152] за добовий / денний / нічний період
VAR _{доба/день/ніч}	Різниця між максимальним і мінімальним RR [152] за добовий / денний / нічний період
avNN _{доба/день/ніч}	Середнє значення інтервалів NN [152] за добовий / денний / нічний проміжок часу
СЗВР _{доба/день/ніч}	Середньозважена варіація ритмограми [152] за добовий / денний / нічний період
VLF _{доба/день/ніч}	Потужність коливань у діапазоні дуже низьких частот [155] за добовий / денний / нічний проміжок
LF _{доба/день/ніч}	Потужність коливань у діапазоні низьких частот [152] за добовий / денний / нічний час
HF _{доба/день/ніч}	Потужність коливань у діапазоні високих частот [152] за добовий / денний / нічний час
HF _n _{доба/день/ніч}	Нормалізована потужність коливань у діапазоні високих частот [152] за добовий / денний / нічний проміжок часу
LF/HF _{доба/день/ніч}	Індекс вагоспастичного взаємозв'язку: відношення показника LF до HF [155] за добовий / денний / нічний період
Щ _{доба/день/ніч}	Індекс централізації [155], розрахований за добовий / денний / нічний період
TP _{доба/день/ніч}	Загальна спектральна потужність [155] за добовий / денний / нічний періоди

Біологічну рідину осіб в об'ємі 20,0 мл отримували з кубітальної вени одноразовою сухою стерильною силіконовою голкою. Повільно переносили в суху пластикову центрифужну пробірку, що мала змогу закриватися і вміщувала стабілізуючу рідину, додану до пробірки. Рідину було 3,8 %-ї водний розчин лимоннокислого 3-заміщеного натрію 0,1 моль / л у співвідношенні 1 частина стабілізуючої рідини до 9 частин біологічної. Надалі вміст пробірки ретельно повільно перемішували. Згодом кров зберігалась до центрифугування щонайбільше одну годину за кімнатної температури в лабораторних умовах.

Центрифугування стабілізованої крові з попередньо зрівноваженими пробірками проводили в режимі 1000 об./хв. (100 g) протягом 6 хвилин задля отримання багатой на тромбоцити плазми крові. Надосадна рідина вважалась плазмою, що багата на тромбоцити, яку згодом переносили за допомогою піпеткового дозатора з пластиковими одноразовими наконечниками в полістиролові кювети в об'ємі 0,4 мл і зберігали в термостаті (37 °C). Надалі для отримання плазми крові, бідної на тромбоцити, проводили повторне центрифугування пробірок, що були попередньо зрівноважені, зі залишковим біологічним матеріалом стабілізованої крові, на 3000 об./хв. (1200 – 1400 g) протягом 15 хвилин. Отриману в такий спосіб надосадну рідину вважали бідною на тромбоцити плазмою, яку акуратно відбирали піпетковим дозатором з пластиковим одноразовим наконечником в об'ємі 0,5 мл в полістиролові кювети задля дослідження агрегації. Кювети з бідною на тромбоцити плазмою залишали в термостаті (37 °C) до початку реєстрації.

Запис й обробку результатів проводили за допомогою аналізатора та програмного забезпечення для аналізу агрегаційних властивостей тромбоцитів (виробник AP 2110, ЗАТ «Спектроскопия, оптика и лазеры – авангардные разработки (SOLAR)», Республіка Білорусь, м. Мінськ).

З метою калібрування в кюветне відділення аналізатора встановлювали кювети плазми крові, бідної на тромбоцити. У таким способом реєструвався

рівень світлопропускання, прийнятий за 100 %. Після калібрування проводили встановлення кювети з попереднім додаванням магнітного одноразового якоря для перемішування плазми, багатой на тромбоцити, функціональну активність яких було оцінено. Впродовж 20 – 40 с автоматично розраховувалась кількість тромбоцитів. За умов наявності спонтанної агрегації, реєстрацію призупиняли і процес проводили спочатку. У разі необхідності здійснювали корекцію кількості тромбоцитів у межах 200 – 250 тис. / мл.

Надалі домішували індуктор агрегації тромбоцитів, у об'ємі 0,05 мл відповідної концентрації, до кювети із плазмою. В одну кювету додавали один індуктор агрегації тромбоцитів відповідної концентрації. Запис агрегації одного зразка плазми тривав 10 хвилин в автоматичному режимі.

Результат аналізу оптичної щільності плазми крові, яка змінювалась завдяки створенню агрегатів під впливом індуктора агрегації тромбоцитів, є агрегатограма – графічне відображення зміни коефіцієнту світлопропускання дослідженого розчину в часі. Для кожного зразка плазми процедуру повторювали, відповідно до кількості індукторів. Термін зберігання тромбоцитарної плазми за кімнатних умов при 37 °C був не більше трьох годин після отримання проби крові. У роботі було використано пластмасовий і силіконовий посуд.

Кількісні показники, що визначалися автоматично: максимальний ступінь агрегації ($T_{\max,10\min}$) і час ($t_{T_{\max,10\min}}$), що відповідає максимальному ступеню агрегації тромбоцитів впродовж 10 хвилин запису; нахил кривої за першу хвилину запису агрегатограми (ΔT). Величини, що розраховувались додатково: максимальний ступінь ($T_{\max,5\min}$) і час, що відповідає максимальному ступеню агрегації тромбоцитів ($t_{T_{\max,5\min}}$) впродовж 5 хвилин запису; ступінь агрегації тромбоцитів наприкінці 1 хв., 2 хв., 3 хв., 5 хв., 10 хв. запису ($T_{1\min}$, $T_{2\min}$, $T_{3\min}$, $T_{5\min}$, $T_{10\min}$, відповідно); площа під кривою (визначена чисельним інтегруванням методом трапеції [166]) за 1 хв., 2 хв., 5 хв. та 10 хв. запису ($AUC_{1\min}$, $AUC_{2\min}$, $AUC_{5\min}$

та AUC_{10min} , відповідно); коефіцієнти дезагрегації за 5 хв. і 10 хв. запису ($K_{desagg,5min}$ і $K_{desagg,10min}$, відповідно). Коефіцієнт дезагрегації є відношення різниці T_{max} і ступеня агрегації тромбоцитів наприкінці відповідного періоду розрахунку до T_{max} (представлено у відсотках) [127].

З якісних показників аналізувався вид агрегаційної кривої (рис. 2.3).

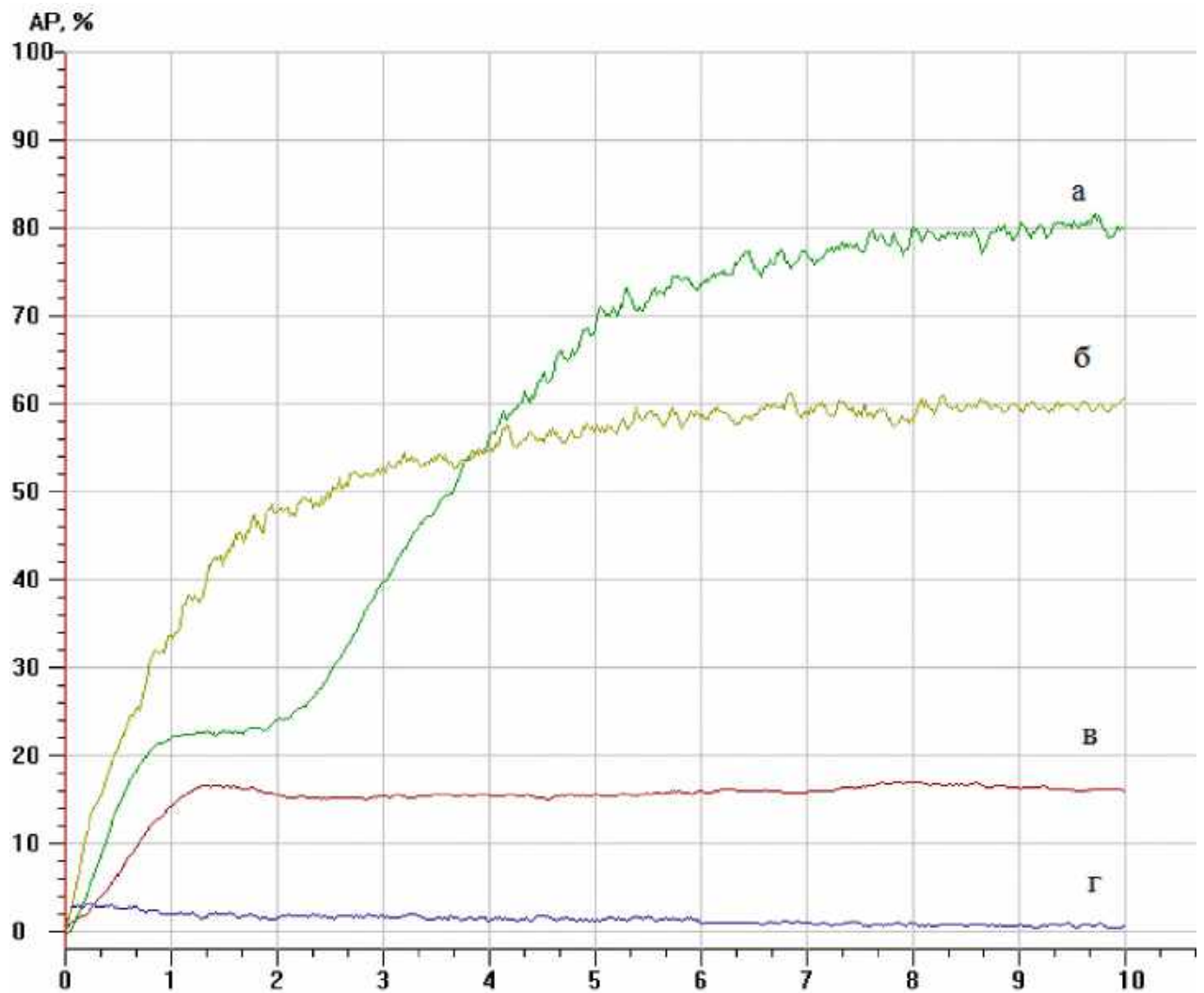


Рис. 2.3 – Вид агрегаційних кривих, відповідно до обраної візуальної класифікації: а – незворотній двофазний без зниження другої хвили агрегації (*двофазний*); б – незворотній без чіткої візуалізації першої і другої хвили агрегації, без пригнічення другої хвили (*зливний*); в – незворотній двофазний / зливний зі зниженою другою хвилею агрегації (*пригнічений*); г – хвиля повного пригнічення агрегації (*відсутній*).

Увагу приділено наявності і кількості хвиль агрегації, а також положенню агрегаційної хвилі наприкінці 10-хвилинного запису. Результатом візуальної інтерпретації даних став їх розподіл на чотири види агрегаційних кривих: незворотній двофазний без зниження другої хвилі агрегації (*двофазний*); незворотній без чіткої візуалізації першої і другої хвилі агрегації та без пригнічення другої хвилі агрегація (*зливний*); незворотній двофазний / зливний зі зниженою другою хвилею агрегації (*пригнічений*); хвиля повного пригнічення агрегації (*відсутній*), що вважалася такою за умов визначення максимального ступеня агрегації, меншого за п'ять відсотків.

Індуктором агрегації тромбоцитів виступали наступні реагенти:

- водний розчин адреналіну гідротартрата, у кінцевій концентрації $5,0 \times 10^{-6}$ моль / л, який готували *ex tempore* з ампульного розчину адреналіну гідротартрата (розчин для ін'єкцій 0,18 % епінефрину гідротартрату, фірма-виробник «Здоров'я», Україна); для цього ампульний розчин адреналіну в об'ємі 0,1 мл було внесено в пробірку з 0,9 % розчином натрію хлориду в об'ємі 9,9 мл і ретельно перемішано;
- водний розчин аденозин-5'-дифосфат динатрієвої солі в кінцевій концентрації розчину $10,0 \times 10^{-6}$ моль / л (ORIENTAL YEAST CO., LTD, Японія); концентрацію розчину перевіряли за допомогою спектрофотометра (СФ-46, ЛОМО, 1992) шляхом визначення величини поглинання.

Далі пробірки з робочим розчином АДФ зберігали в прохолодному місці до початку реєстрації агрегації тромбоцитів. Результати досліджень фіксували в реєстраційному журналі, історії хвороби або амбулаторній карті пацієнта, і на електронних носіях.

2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження було проведено за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» (StatSoft, Tulsa, OK, США, № AXXR712D833214FAN5); «Stata 15» (Stats Corp LLC, TX, США,

№ 301506315475) i MedCalc Statistical Software version 18.6 (Medcalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Гіпотезу стосовно розподілу кількісних показників, що відповідає нормальному закону, перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні показники представлено як середнє арифметичне і стандартне відхилення $[M \pm SD]$, а також як медіана та міжквартильний розмах із зазначенням показників 25-го й 75-го перцентиля $[Me (Q_{25}; Q_{75})]$, враховуючи характер розподілу; якісні показники – як абсолютні та відносні частоти $[n (\%)]$.

Порівняння середніх кількісних показників в незалежних групах проводили методом параметричної статистики за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента з наведеним двобічним показником тесту; методом непараметричної статистики – з використанням U-критерію Манна-Уїтні (дані статистичної значущості представлено двобічним показником в разі великої кількості вибірки та однобічним – малої). Різницю за якісними ознаками в незалежних групах оцінювали за критерієм хі-квадрат (χ^2) Пірсона, із поправкою Йетса (у разі малої кількості виборки) і представленням точного критерію Фішера (у разі меншої за п'ять кількості явища, що очікувалось) [167].

З метою визначення асоціації між показниками і встановлення прогностичної значущості факторів, методом бінарного логістичного регресійного аналізу шляхом покрокового введення показників розраховувались ВШ та 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Кінцеві точки були випадки недосягнення цільового рівня АТ добових показників САТ і ДАТ (130 / 80 мм рт. ст., відповідно) та наявність гострого ішемічного півкульного інсульту. Методом уніваріантного логістичного регресійного аналізу було визначено клініко-анамнестичні фактори, показники ДМАТ, ВРС й агрегації тромбоцитів, що мали достовірну відмінність та які, згодом, були введені до моделей мультиваріантного логістичного регресійного аналізу [168].

Задля покращення мультиваріантних регресійних моделей було визначено точку розподілу для низки показників ДМАТ, довготривалої ВРС, індукованої агрегації тромбоцитів методом аналізу кривих операційних характеристик (від англ. «receiver operating characteristic curve analysis»), ROC) методом Е. Р. DeLong і співавторів [169].

Для перевірки мультиколінеарності показників проводили дослідження фактору аналізу дисперсії (від англ. «variance inflation factor», VIF) і залишали ті моделі, що мали чинники, значення VIF яких були менші за 10 одиниць [170].

З метою порівняння отриманих мультиваріантних регресійних моделей між собою, нами були використані: C-statistic [171], аналіз величин log likelihood і результату дослідження класифікаційних таблиц [172].

Відмінність вважали достовірною на рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Формули, що представлено в дисертаційній роботі, були написані за допомогою редактора формул MathType version 7.4.4.516 (WIRIS America, DesignScience, Inc.).

РОЗДІЛ 3
ЗМІНИ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ,
ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ Й АГРЕГАЦІЇ ТРОМБОЦИТІВ
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ВИСОКОГО
ТА ДУЖЕ ВИСОКОГО РИЗИКУ

3.1 Аналіз системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу залежно від рівня артеріального тиску, наявності ускладненого перебігу

3.1.1 Особливості системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика показників ДМАТ у хворих на ГХ з контрольованим АТ на тлі застосування антигіпертензивної терапії і практично здорових осіб наведено в табл. 3.1.

За переважною більшістю величин хворі на ГХ з контрольованим АТ і практично здорові особи не відрізнялися між собою. Проте серед середньодобових результатів АТ статистично вищі значення, а саме: величини САТ за добові на 4,2 % ($p=0,047$) і денні години на 6,8 % ($p=0,035$) спостереження – були виявлені у хворих на ГХ з контрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Крім того, у хворих на ГХ з контрольованим АТ за денний період спостереження були виявлені вищі на 29,4 % ($p<0,001$) параметри СрАТ за емпіричним розрахунком і на 29,6 % ($p<0,001$) результати СрАТ за аналізом Wezler-Böger, порівнюючи з практично здоровими особами.

Низка індексів навантаження гіпертензією була достовірно вищою у хворих на ГХ з контрольованим АТ за добовий проміжок часу проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Таблиця 3.1 – Показники добового профілю артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб

Показник, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском (n=43)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Середні показники АТ				
САТ _{доба} , мм рт. ст.	118 (112; 122)	123 (118; 126)	0,047	4,2
САТ _{день} , мм рт. ст.	117 (114; 125)	125 (120; 129)	0,035	6,8
САТ _{ніч} , мм рт. ст.	111 ± 11	112 ± 11	0,808	–
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	69 ± 4	70 ± 6	0,468	–
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	70 ± 5	73 ± 8	0,181	–
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	63 ± 6	64 ± 9	0,889	–
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	49 ± 6	51 ± 5	0,298	–
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	49 ± 6	52 ± 6	0,142	–
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	48 ± 7	49 ± 7	0,533	–
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	84 (83; 89)	88 (84; 91)	0,226	–
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	68 (65; 68)	88 (82; 93)	<0,001	29,4
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	79 ± 7	80 ± 9	0,724	–
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	89 (87; 93)	93 (89; 95)	0,153	–
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	71 (68; 72)	92 (87; 97)	<0,001	29,6

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
СрАТ ² _{ніч} , мм рт. ст.	80 ± 7	84 ± 9	0,708	–
Показники навантаження гіпертензією				
ІВ САТ _{доба} , %	10,5 (4,9; 21,5)	23,4 (10,9; 33,6)	0,077	–
ІВ САТ _{день} , %	7,3 (3,4; 14,8)	21,0 (10,0; 29,4)	0,024	187,7
ІВ САТ _{ніч} , %	16,7 (0; 50,0)	22,2 (4,9; 45,5)	0,398	–
ІВ ДАТ _{доба} , %	7,4 (3,2; 13,0)	15,6 (6,3; 25,5)	0,084	–
ІВ ДАТ _{день} , %	4,9 (0; 10,0)	11,1 (5,0; 17,5)	0,052	–
ІВ ДАТ _{ніч} , %	8,3 (0; 18,2)	25,0 (0; 46,2)	0,081	–
ІЧ САТ _{доба} , %	9,0 (3,0; 16,5)	23,9 (7,5; 32,9)	0,022	165,6
ІЧ САТ _{день} , %	5,5 (2,3; 13,5)	22,4 (8,9; 32,4)	0,005	307,3
ІЧ САТ _{ніч} , %	8,0 (0; 42,7)	16,7 (4,8; 46,5)	0,308	–
ІЧ ДАТ _{доба} , %	5,8 (1,6; 12,8)	16,4 (5,4; 28,8)	0,062	–
ІЧ ДАТ _{день} , %	2,3 (0; 8,7)	10,3 (2,9; 19,5)	0,024	347,8
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	6,0 (0; 16,7)	22,9 (0; 50,5)	0,081	–
ІІІ САТ _{доба} , мм · ГОД.	8,7 (2,2; 41,0)	37,6 (13,9; 64,4)	0,059	–
ІІІ САТ _{день} , мм · ГОД.	4,5 (1,0; 10,1)	25,2 (8,1; 40,7)	0,009	460,0
ІІІ САТ _{ніч} , мм · ГОД.	0,4 (0; 18,5)	5,8 (0,1; 20,6)	0,240	–
ІІІ ДАТ _{доба} , мм · ГОД.	3,1 (0,6; 15,0)	20,4 (4,3; 45,6)	0,024	558,1
ІІІ ДАТ _{день} , мм · ГОД.	1,5 (0; 6,3)	8,5 (2,1; 25,0)	0,009	466,7

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Ш ДАТ _{ніч} , мм · год.	0,5 (0; 3,4)	6,6 (0; 17,9)	0,084	–
ПН САТ _{доба} , мм рт. ст.	0,4 (0,1; 1,8)	1,6 (0,6; 3,2)	0,057	–
ПН САТ _{день} , мм рт. ст.	0,2 (0,1; 0,6)	1,5 (0,6; 2,6)	0,007	650,0
ПН САТ _{ніч} , мм рт. ст.	0,1 (0; 3,4)	1,0 (0; 3,9)	0,217	–
ПН ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,7)	1,0 (0,2; 2,0)	0,017	900,0
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,5)	0,5 (0,1; 1,5)	0,010	400,0
ПН ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,6)	1,2 (0; 3,3)	0,068	–
Показники варіабельності АТ				
Вар САТ _{доба} , мм рт. ст.	12,0 (11,2; 13,9)	14,6 (12,8; 17,6)	0,019	21,7
Вар САТ _{день} , мм рт. ст.	12,0 (11,4; 13,4)	13,8 (11,4; 16,7)	0,250	–
Вар САТ _{ніч} , мм рт. ст.	8,6 ± 3,3	11,0 ± 4,2	0,051	–
Вар ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,4 (8,5; 12,4)	12,0 (9,9; 14,4)	0,043	27,7
Вар ДАТ _{день} , мм рт. ст.	9,5 (8,8; 12,2)	11,4 (9,3; 14,2)	0,204	–
Вар ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	6,7 ± 1,6	8,6 ± 3,5	0,010	28,4
Вар ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,5 (8,1; 10,5)	10,3 (8,5; 12,4)	0,416	–
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	10,1 (8,7; 11,9)	9,9 (8,3; 12,5)	0,883	–
Вар ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	5,3 (4,5; 6,9)	6,7 (5,5; 8,2)	0,080	–
Вар СрАТ _{доба} , мм рт. ст.	10,6 ± 3,6	12,4 ± 2,9	0,116	–
Вар СрАТ _{день} , мм рт. ст.	9,5 (8,5; 10,8)	11,2 (9,1; 13,8)	0,116	–

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Вар $SrAT_{ніч}$, мм рт. ст.	$6,8 \pm 1,9$	$8,6 \pm 3,5$	0,020	26,5
$AASI_{доба}$	$0,50 \pm 0,17$	$0,39 \pm 0,14$	0,050	–
$AASI_{день}$	$0,56 \pm 0,18$	$0,41 \pm 0,17$	0,017	-26,8
$AASI_{ніч}$	0,49 (0,33; 0,58)	0,37 (0,23; 0,58)	0,618	–
$Sym_AASI_{доба}$	0,28 (0,17; 0,32)	0,21 (0,03; 0,30)	0,258	–
$Sym_slope_{доба}$	$1,33 \pm 0,20$	$1,25 \pm 0,24$	0,240	–
ЦІ САТ, %	7,14 (1,77; 11,81)	9,52 (5,43; 13,85)	0,356	–
НІ САТ	$0,93 \pm 0,09$	$0,91 \pm 0,07$	0,357	–
ЦІ ДАТ, %	10,0 (3,13; 15,49)	12,99 (8,33; 17,57)	0,290	–
НІ ДАТ	$0,90 \pm 0,10$	$0,87 \pm 0,09$	0,358	–
ВП САТ, мм рт. ст.	$36,6 \pm 10,7$	$44,7 \pm 15,9$	0,061	–
ШВП САТ, мм рт. ст. / год.	11,0 (8,0; 18,0)	17,0 (8,5; 26,5)	0,313	–
ВП ДАТ, мм рт. ст.	29,0 (21,0; 42,0)	31,0 (25,0; 42,5)	0,396	–
ШВП ДАТ, мм рт. ст. / год.	14,0 (8,0; 16,0)	14,5 (9,0; 26,5)	0,693	–
$САТ_{в}$, мм рт. ст.	121 ± 8	127 ± 23	0,041	5,0
$САТ_{в}^{пик}$, мм рт. ст.	124 ± 9	131 ± 11	0,032	5,7
$САТ_{в}^{max}$, мм рт. ст.	133 ± 10	143 ± 15	0,007	7,5
$САТ_{в}^{min}$, мм рт. ст.	104 (96; 117)	108 (100; 112)	0,646	–
$САТ_{п}^{низк}$, мм рт. ст.	111 ± 14	117 ± 17	0,552	–

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
SAT_H , мм рт. ст.	112 ± 11	112 ± 13	0,738	–
$SAT_H^{пик}$, мм рт. ст.	115 ± 13	119 ± 15	0,271	–
SAT_H^{max} , мм рт. ст.	125 ± 13	129 ± 17	0,333	–
SAT_H^{min} , мм рт. ст.	100 ± 12	99 ± 14	0,461	–
$SAT_H^{низ}$, мм рт. ст.	105 ± 8	104 ± 21	0,724	–
П $SAT_{в}^{cp}$, мм рт. ст.	10,7 (2,4; 16,3)	19,0 (12,3; 26,3)	0,012	77,6
П $SAT_{в}^{дин}$, мм рт. ст.	18,7 (12,3; 30,8)	24,6 (18,0; 33,3)	0,141	–
П $SAT_{п}^{дин}$, мм рт. ст.	17,3 (5,3; 22,8)	13,6 (7,9; 22,3)	0,977	–
П $SAT_{в}^{динmax}$, мм рт. ст.	33,0 (23,0; 45,0)	42,5 (35,0; 56,0)	0,043	28,8
П $SAT_{п}^{max}$, мм рт. ст.	28,0 (20,0; 36,0)	35,0 (24,0; 48,0)	0,087	–
П SAT_H^{cp} , мм рт. ст.	8,4 (5,4; 9,9)	9,2 (7,0; 13,2)	0,275	–
П $SAT_H^{дин}$, мм рт. ст.	12,0 (9,3; 16,0)	13,7 (10,0; 22,0)	0,487	–
П $SAT_H^{динmax}$, мм рт. ст.	26,0 (15,0; 31,0)	27,5 (21,0; 40,0)	0,293	–
П $SAT_{п}$, мм рт. ст.	$15,7 \pm 10,2$	$23,4 \pm 29,4$	0,154	–
П $SAT_{в/н}$, мм рт. ст.	16,4 (6,0; 22,0)	21,1 (12,3; 28,6)	0,091	–
Інші показники				
ПД _{доба}	$83,23 \pm 9,64$	$80,07 \pm 13,28$	0,356	–
ПД _{день}	85,60 (83,60; 88,79)	82,77 (75,24; 92,37)	0,351	–
ПД _{ніч}	$68,75 \pm 9,12$	$66,61 \pm 12,43$	0,506	–

Зокрема, було виявлено достовірне збільшення окремих величин навантаження гіпертензією як за САТ, так і ДАТ за добовий період, а саме: у 1,7 раза – ІЧ САТ ($p=0,022$); у 5,6 раза – ІП ДАТ ($p=0,024$); у 9,0 раза – ІПН ДАТ ($p=0,017$), – за денний період аналізу: у 1,9 раза – ІВ САТ ($p=0,024$); у 3,1 раза – ІЧ САТ ($p=0,005$); у 4,6 раза – ІП САТ ($p=0,009$); у 6,5 раза – ІПН САТ ($p=0,007$); у 3,5 раза – ІЧ ДАТ ($p=0,024$); у 4,7 раза – ІП ДАТ ($p=0,009$); у 4,0 раза – ІПН ДАТ ($p=0,010$).

За показниками варіабельності тиску мало місце статистичне збільшення величин САТ і ДАТ за добові години аналізу на 21,7 % ($p=0,019$) та на 27,7 % ($p=0,043$), відповідно; підвищення на 28,4 % ($p=0,010$) варіабельності ДАТ та на 26,5 % ($p=0,020$) варіабельності СрАТ за нічний час у хворих на ГХ з контрольованим АТ проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Була виявлена менша на 26,8 % ($p=0,017$) величина денного ААСІ у хворих на ГХ з контрольованим АТ проти результату індексу практично здорових осіб.

Більш детальний аналіз величин нічного періода, а також передранкових годин продемонстрував зіставність груп за багатьма показниками. Проте у хворих на ГХ з контрольованим АТ визначалися більші параметри САТ вранішніх годин (на 5,0 % – САТ_в; на 5,7 % – САТ_в^{пік}; на 7,5 % – САТ_в^{макс}; на 77,6 % – І САТ_в^{ср}; на 28,8 % – І САТ), порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Аналіз розподілу за циркадним ритмом САТ практично здорових осіб представлено на рис. 3.1, а у хворих на ГХ з контрольованим АТ – на рис. 3.2.

Параметри циркадного ритму ДАТ практично здорових осіб продемонстровано на рис. 3.3 та у хворих на ГХ контрольованим АТ зазначено на рис. 3.4.

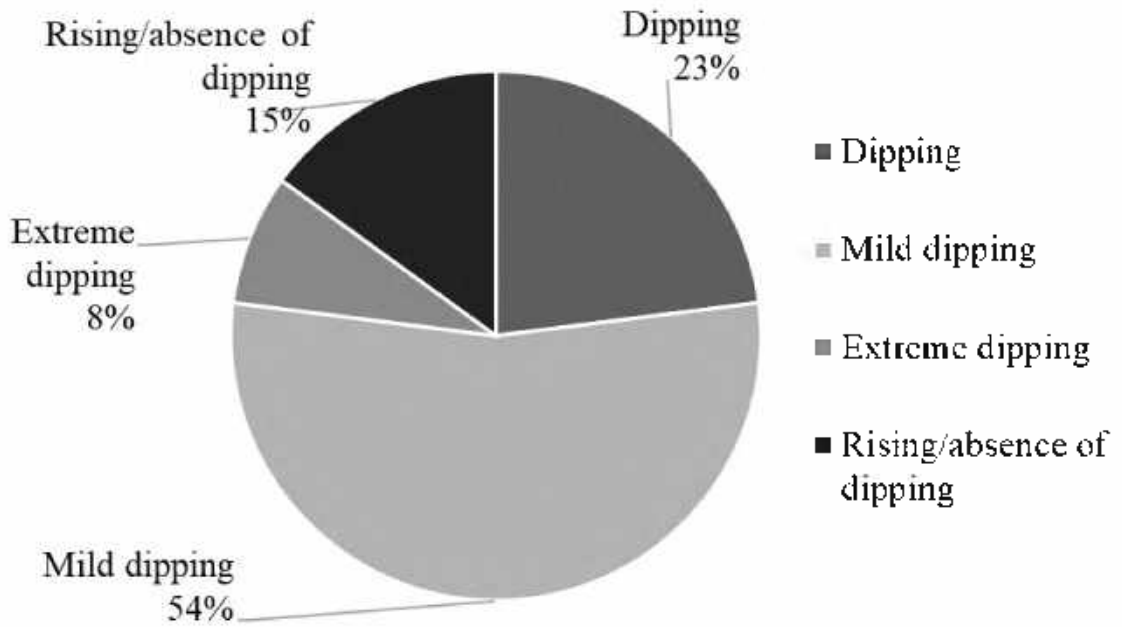


Рис. 3.1 – Типи зміни систолічного артеріального тиску денно-нічного періоду практично здорових осіб

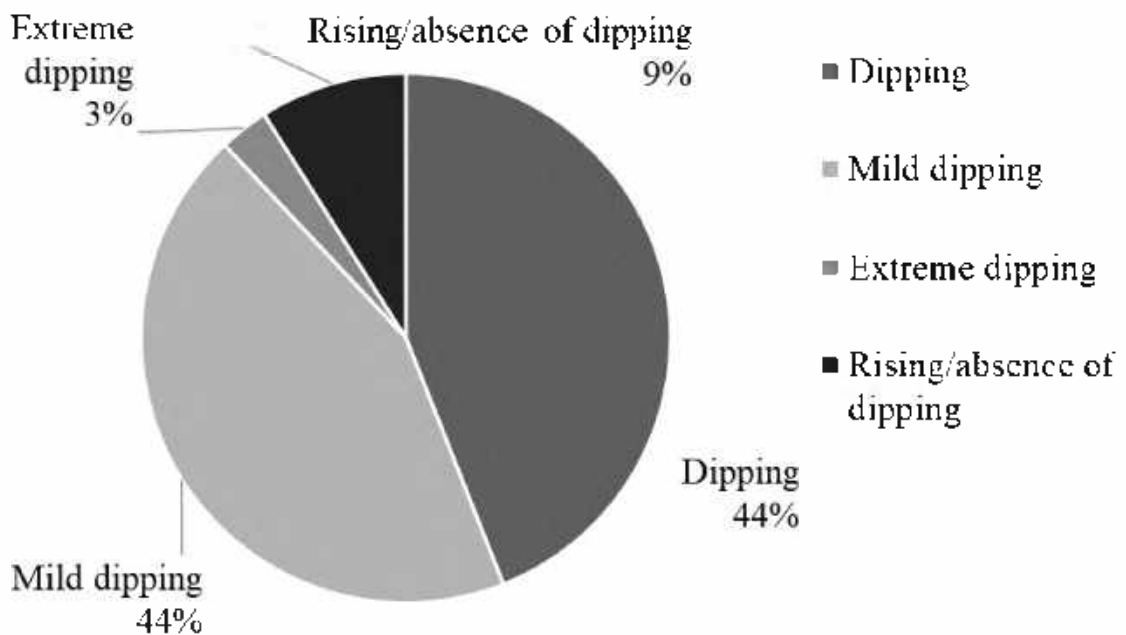


Рис. 3.2 – Типи зміни систолічного артеріального тиску денно-нічного періоду хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском

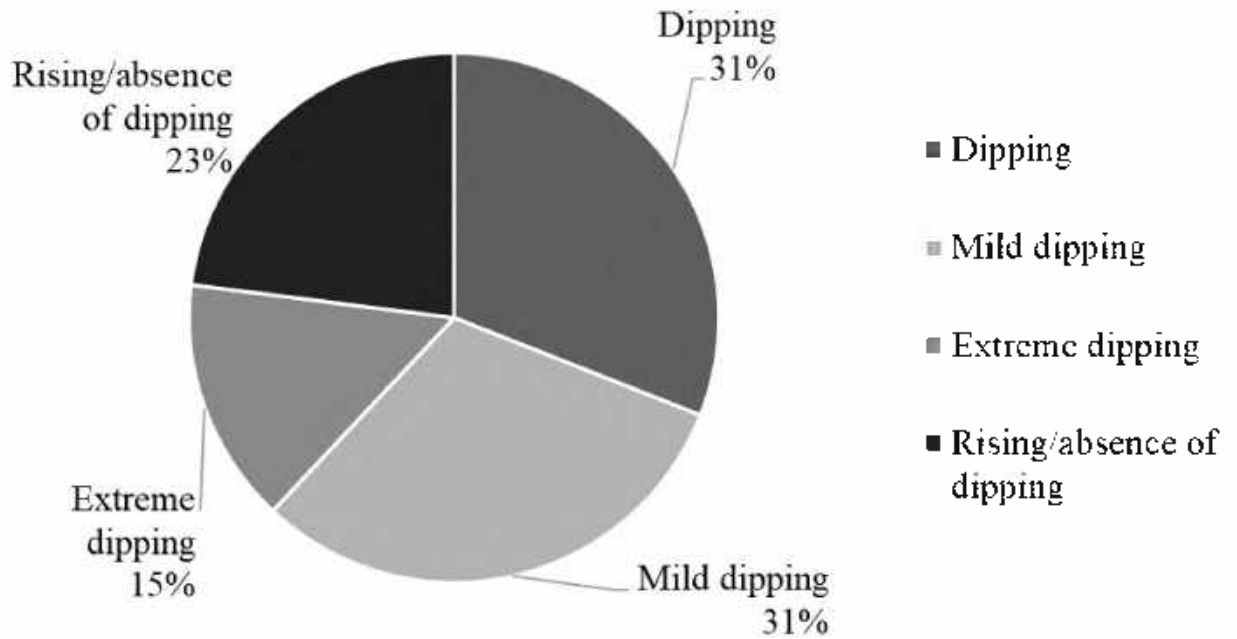


Рис. 3.3 Типи зміни діастолічного артеріального тиску денно-нічного періоду практично здорових осіб

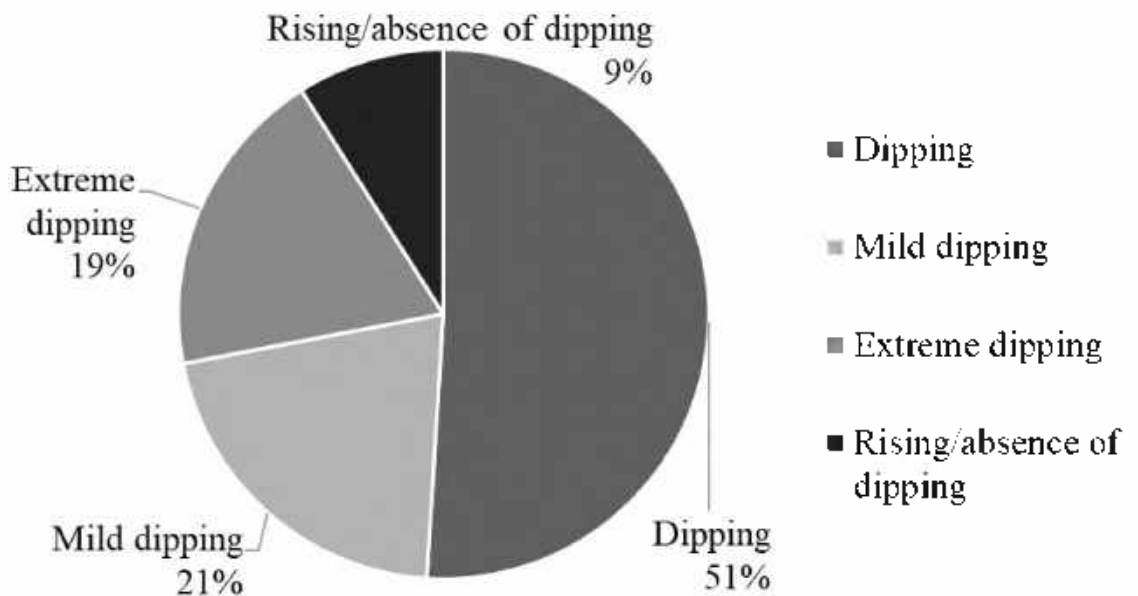


Рис. 3.4 – Типи зміни діастолічного артеріального тиску денно-нічного періоду хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском

Було продемонстровано, що достовірної різниці за циркадним профілем САТ не спостерігалось ($p=0,479$). При детальному аналізі визначалось, що хворі на ГХ з контрольованим АТ і практично здорові особи не розрізнялись між собою за *dipping* ($p=0,298$), *mild dipping* ($p=0,263$), *extreme dipping* ($p=0,951$) та *rising / absence of dipping* ($p=0,913$) змінами денно-нічного періоду САТ. Групи були зіставні також і за індексами зниження ДАТ ($p=0,410$). Зокрема, визначалось, що хворі на ГХ з контрольованим АТ і практично здорові особи були тотожні за *dipping* ($p=0,330$), *mild dipping* ($p=0,718$), *extreme dipping* ($p=0,883$) та *rising / absence of dipping* ($p=0,402$) патернами циркадних змін ДАТ.

Спостерігалось, що хворі на ГХ з контрольованим АТ за параметрами циркадного ритму як САТ, так і ДАТ виявили зіставність даних, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Отже, незважаючи на досягнення цільового рівня АТ хворі на ГХ виявили достовірно більші параметри САТ: середнього за добовий (на 4,2 %) і денний аналіз (на 6,8 %), індексу вимірювання (ІВ) за денні години (у 1,9 рази), часу (ІЧ) за добу (у 1,7 рази) та денне (у 3,1 рази) спостереження, площі (ІП) (у 4,6 рази) й ІПН (у 6,5 рази) за денний час, а також величини варіабельності САТ за добу (на 21,7 %); продемонстрували більші величини окремих показників вранішнього часу САТ (на 5,0 % – $САТ_{\text{в}}$; на 5,7 % – $САТ_{\text{в}}^{\text{пік}}$; на 7,5 % – $САТ_{\text{в}}^{\text{макс}}$) та низки параметрів вранішнього підйому (на 77,6 % – $П\text{ }САТ_{\text{в}}^{\text{ср}}$; на 28,8 % – $П\text{ }САТ_{\text{в}}^{\text{дин}_{\text{макс}}}$), – достовірно більші величини ДАТ: ІЧ за денні години (у 3,5 рази), а індекси ІП й ІПН – за добовий (у 5,6 рази й в 9,0 рази, відповідно) та денний аналіз (у 4,7 рази й в 4,0 рази, відповідно); варіабельності ДАТ за добу (на 27,7 %) і ніч (28,4 %), – вірогідно вищі величини $СрАТ$ за денне спостереження (на 29,4 % за емпіричним алгоритмом розрахунку і на 29,6 % за формулою Wezler-Böger), варіабельності $СрАТ$ за нічний час (на 26,5 %), – проте, менше (на 26,8 %) значення ААSІ за денні години проти аналогічних показників практично здорових осіб.

3.1.2 Показники системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика показників ДМАТ хворих на ГХ з неконтрольованим АТ на тлі антигіпертензивної терапії і практично здорових осіб представлена в табл. 3.2.

У хворих на ГХ з неконтрольованим АТ мала місце статистична розбіжність за багатьма показниками АТ, порівнюючи з аналогічними параметрами групи практично здорових осіб. Спостерігалось достовірне підвищення рівня середнього САТ за добовий (на 20,3 %), денний (на 23,9 %) і нічний (на 21,6 %) аналіз; середнього ДАТ за добовий (на 20,3 %), денний (на 21,4 %) і нічний (на 20,6 %) час; середнього ПАТ за добу (на 28,6 %), денне (на 30,6 %) і нічне (на 29,8 %) спостереження над аналогічними показниками практично здорових осіб.

Величини СрАТ емпіричного алгоритму розрахунку і Wezler-Bögerг аналізом продемонстрували достовірне підвищення даних за добовий період (на 21,4 % та 20,2 %, відповідно), денний (на 52,9 % та 54,9 %, відповідно) і нічний час (на 20,3 % та 20,5 %, відповідно) у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Аналіз індексів навантаження гіпертензією у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ виявив значне збільшення їх величин, порівнюючи з показниками практично здорових осіб. Зокрема, у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ величини ІВ САТ перевищували в 5,9 раза ($p < 0,001$) за добу, у 8,6 раза ($p < 0,001$) – за день і в 4,3 раза ($p < 0,001$) – за ніч аналогічні величини ДМАТ практично здорових осіб.

Подібні результати отримано при аналізі даних ІВ ДАТ, що були достовірно більші в 5,3 раза за добовий, у 7,5 раза – денний і в 6,8 раза – нічний час проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Таблиця 3.2 – Показники добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб

Показник, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Середні показники АТ				
САТ _{доба} , мм рт. ст.	118 (112; 122)	142 (136; 154)	<0,001	20,3
САТ _{день} , мм рт. ст.	117 (114; 125)	145 (138; 158)	<0,001	23,9
САТ _{ніч} , мм рт. ст.	111 (104; 121)	135 (124; 147)	<0,001	21,6
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	69 ± 4	83 ± 10	<0,001	20,3
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	70 ± 5	85 ± 11	<0,001	21,4
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	63 ± 6	76 ± 12	<0,001	20,6
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	49 ± 6	63 ± 12	<0,001	28,6
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	49 ± 6	64 ± 12	<0,001	30,6
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	47 (42; 51)	61 (51; 70)	<0,001	29,8
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	84 (83; 89)	102 (97; 109)	<0,001	21,4
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	68 (65; 68)	104 (99; 111)	<0,001	52,9
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	79 (74; 84)	95 (88; 103)	<0,001	20,3
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	89 (87; 93)	107 (102; 114)	<0,001	20,2
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	71 (68; 72)	110 (104; 117)	<0,001	54,9

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
СрАТ ² _{ніч} , мм рт. ст.	83 (78; 88)	100 (92; 108)	<0,001	20,5
Показники навантаження гіпертензією				
ІВ САТ _{доба} , %	10,5 (4,9; 21,5)	72,5 (56,0; 90,2)	<0,001	590,5
ІВ САТ _{день} , %	7,3 (3,4; 14,8)	69,7 (54,3; 90,5)	<0,001	854,8
ІВ САТ _{ніч} , %	16,7 (0; 50,0)	87,9 (56,3; 100,0)	<0,001	426,3
ІВ ДАТ _{доба} , %	7,4 (3,2; 13,0)	46,9 (26,5; 73,3)	<0,001	533,8
ІВ ДАТ _{день} , %	4,9 (0; 10,0)	41,6 (21,1; 70,5)	<0,001	749,0
ІВ ДАТ _{ніч} , %	8,3 (0; 18,2)	64,3 (38,5; 90,9)	<0,001	674,7
ІЧ САТ _{доба} , %	9,0 (3,0; 16,5)	74,6 (63,8; 93,6)	<0,001	728,9
ІЧ САТ _{день} , %	5,5 (2,3; 13,5)	73,9 (59,6; 93,1)	<0,001	1243,6
ІЧ САТ _{ніч} , %	8,0 (0; 42,7)	93,6 (62,6; 100,0)	<0,001	1070,0
ІЧ ДАТ _{доба} , %	5,8 (1,6; 12,8)	48,9 (30,6; 77,3)	<0,001	743,1
ІЧ ДАТ _{день} , %	2,3 (0; 8,7)	46,2 (22,2; 73,9)	<0,001	1908,7
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	6,0 (0; 16,7)	73,4 (40,0; 98,6)	<0,001	1123,3
ІІ САТ _{доба} , мм · ГОД.	8,7 (2,2; 41,0)	297,1 (184,0; 484,8)	<0,001	3314,9
ІІ САТ _{день} , мм · ГОД.	4,5 (1,0; 10,1)	219,0 (131,9; 397,3)	<0,001	4766,7
ІІ САТ _{ніч} , мм · ГОД.	0,4 (0; 18,5)	82,6 (30,8; 143,1)	<0,001	20550,0
ІІ ДАТ _{доба} , мм · ГОД.	3,1 (0,6; 15,0)	107,2 (53,7; 204,8)	<0,001	3358,1
ІІ ДАТ _{день} , мм · ГОД.	1,5 (0; 6,3)	64,5 (22,9; 153,0)	<0,001	4200,0

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
П ДАТ _{ніч} , мм · год.	0,5 (0; 3,4)	34,8 (12,9; 62,4)	<0,001	6860,0
ПН САТ _{доба} , мм рт. ст.	0,4 (0,1; 1,8)	13,1 (8,0; 23,5)	<0,001	3175,0
ПН САТ _{день} , мм рт. ст.	0,2 (0,1; 0,6)	12,2 (7,4; 23,5)	<0,001	6000,0
ПН САТ _{ніч} , мм рт. ст.	0,1 (0; 3,4)	16,1 (6,3; 26,7)	<0,001	16000,0
ПН ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,7)	4,6 (2,4; 10,0)	<0,001	4500,0
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,5)	3,6 (1,3; 8,8)	<0,001	3500,0
ПН ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,6)	6,4 (2,5; 12,8)	<0,001	6300,0
Показники варіабельності АТ				
Вар САТ _{доба} , мм рт. ст.	12,0 (11,2; 13,9)	17,6 (13,7; 20,7)	0,001	46,7
Вар САТ _{день} , мм рт. ст.	12,0 (11,4; 13,4)	16,5 (13,3; 18,9)	0,004	37,5
Вар САТ _{ніч} , мм рт. ст.	8,8 (6,4; 10,1)	12,0 (9,8; 15,8)	0,001	36,4
Вар ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,4 (8,5; 12,4)	12,3 (10,3; 16,0)	0,032	30,9
Вар ДАТ _{день} , мм рт. ст.	9,5 (8,8; 12,2)	12,1 (9,5; 15,0)	0,089	–
Вар ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	6,5 (5,4; 7,7)	9,2 (6,7; 11,4)	0,002	41,5
Вар ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,5 (8,1; 10,5)	11,6 (9,3; 14,2)	0,016	22,1
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	10,1 (8,7; 11,9)	11,7 (9,4; 14,9)	0,120	–
Вар ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	5,3 (4,5; 6,9)	8,4 (6,5; 10,9)	0,002	58,5
Вар СрАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,4 (8,3; 11,5)	13,3 (11,2; 15,9)	0,005	41,5
Вар СрАТ _{день} , мм рт. ст.	9,5 (8,5; 10,8)	12,6 (10,5; 14,9)	0,012	32,6

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Вар СрАТ _{ніч} , мм рт. ст.	6,5 (5,2; 8,6)	9,2 (6,7; 11,4)	0,001	41,5
AASI _{доба}	0,50 ± 0,17	0,46 ± 0,15	0,436	–
AASI _{день}	0,56 ± 0,18	0,49 ± 0,17	0,205	–
AASI _{ніч}	0,49 (0,33; 0,58)	0,43 (0,25; 0,59)	0,834	–
Sym_AASI _{доба}	0,28 (0,17; 0,32)	0,27 (0,15; 0,35)	0,679	–
Sym_slope _{доба}	1,40 (1,21; 1,48)	1,37 (1,17; 1,55)	0,679	–
ЦІ САТ, %	7,14 (1,77; 11,81)	8,23 (1,86; 14,19)	0,724	–
НІ САТ	0,93 ± 0,09	0,93 ± 0,09	0,716	–
ЦІ ДАТ, %	10,0 (3,13; 15,49)	12,58 (5,0; 17,53)	0,579	–
НІ ДАТ	0,90 (0,85; 0,97)	0,87 (0,83; 0,95)	0,579	–
ВП САТ, мм рт. ст.	36,0 (27,0; 46,0)	52,0 (42,0; 66,0)	0,001	44,4
ШВП САТ, мм рт. ст. / год.	11,0 (8,0; 18,0)	17,0 (10,0; 33,0)	0,083	–
ВП ДАТ, мм рт. ст.	29,0 (21,0; 42,0)	38,5 (29,0; 48,0)	0,069	–
ШВП ДАТ, мм рт. ст. / год.	14,0 (8,0; 16,0)	15,0 (9,0; 26,0)	0,472	–
САТ _в , мм рт. ст.	122 (118; 126)	151 (142; 164)	<0,001	23,8
САТ _в ^{пик} , мм рт. ст.	123 (122; 129)	157 (149; 173)	<0,001	27,6
САТ _в ^{max} , мм рт. ст.	132 (125; 140)	170 (158; 186)	<0,001	28,8
САТ _в ^{min} , мм рт. ст.	107 ± 13	130 ± 19	<0,001	21,5
САТ _п ^{ниж} , мм рт. ст.	111 ± 14	140 ± 19	<0,001	26,1

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
SAT _н , мм рт. ст.	109 (105; 122)	135 (125; 148)	<0,001	23,9
SAT _н ^{пик} , мм рт. ст.	116 (113; 128)	148 (134; 162)	<0,001	27,6
SAT _н ^{max} , мм рт. ст.	122 (116; 130)	158 (140; 169)	<0,001	29,5
SAT _н ^{min} , мм рт. ст.	99 (93; 104)	120 (107; 134)	<0,001	21,2
SAT _н ^{ниж} , мм рт. ст.	106 (104; 109)	127 (116; 141)	<0,001	19,8
П SAT _в ^{ср} , мм рт. ст.	10,7 (2,4; 16,3)	17,5 (6,6; 24,4)	0,059	–
П SAT _в ^{дин} , мм рт. ст.	18,7 (12,3; 30,8)	32,7 (21,3; 42,0)	0,005	74,9
П SAT _п ^{дин} , мм рт. ст.	17,3 (5,3; 22,8)	19,3 (12,0; 29,7)	0,145	–
П SAT _в ^{динmax} , мм рт. ст.	33,0 (23,0; 45,0)	53,0 (39,0; 62,0)	0,001	60,6
П SAT _п ^{max} , мм рт. ст.	28,0 (20,0; 36,0)	40,5 (30,0; 54,0)	0,001	44,6
П SAT _н ^{ср} , мм рт. ст.	8,4 (5,4; 9,9)	11,4 (7,6; 16,2)	0,028	35,7
П SAT _н ^{дин} , мм рт. ст.	12,0 (9,3; 16,0)	18,8 (12,7; 24,3)	0,036	56,7
П SAT _н ^{динmax} , мм рт. ст.	26,0 (15,0; 31,0)	33,5 (25,0; 43,0)	0,014	28,8
П SAT _п , мм рт. ст.	15,7 ± 10,2	25,0 ± 15,1	0,009	59,2
П SAT _{в/н} , мм рт. ст.	13,8 ± 11,2	24,2 ± 15,9	0,008	75,4
Інші показники				
ПД _{доба}	82, 50 (80,55; 84,57)	100,45 (88,79; 111,79)	<0,001	21,8
ПД _{день}	85,60 (83,60; 88,79)	105,59 (91,88; 117,87)	<0,001	23,4
ПД _{ніч}	68,04 (63,68; 74,91)	81,28 (73,19; 92,51)	<0,001	19,5

Розбір за величинами індексу часу продемонстрував достовірну різницю за всіма параметрами у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти практично здорових осіб. Зокрема, показники ІЧ САТ достовірно перевищували в 7,3 раза добові, у 12,4 раза – денні і в 10,7 раза – нічні величини, а також ІЧ ДАТ – за добовий (у 7,4 раза), денний (у 19,1 раза) і нічний (у 11,2 раза) час у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, аніж аналогічні показники практично здорових осіб.

Величини ІІ САТ хворих на ГХ з неконтрольованим АТ були більші в 33,2 раза ($p < 0,001$) за добовий, у 47,7 раза ($p < 0,001$) – денний і в 205,5 раза ($p < 0,001$) – нічний час, порівнюючи з аналогічними результатами практично здорових осіб. Величини ІІ ДАТ значно переважали у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ та були більші у 33,6 раза ($p < 0,001$) за добу, у 42,0 раза ($p < 0,001$) – день й у 68,6 раза ($p < 0,001$) – ніч, ніж аналогічні показники практично здорових осіб.

Мало місце також вірогідне збільшення ІІІ САТ в 31,8 раза ($p < 0,001$) за добовий, у 60,0 раза ($p < 0,001$) – денний, у 160,0 раза ($p < 0,001$) – нічний період у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Крім того, було отримано переважання індексу ІІІ ДАТ у 45,0 раза ($p < 0,001$) за добовий, у 35,0 раза ($p < 0,001$) – денний і на 63,0 раза ($p < 0,001$) – нічний аналіз у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників практично здорових.

Виявлено достовірне підвищення величин варіабельності САТ на 46,7 % ($p = 0,001$) за добу; на 37,5 % ($p = 0,004$) – за день і на 36,4 % ($p = 0,001$) – за ніч у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Було визначено підвищення параметрів варіабельності ДАТ на 30,9 % ($p = 0,032$) за добовий і на 41,5 % ($p = 0,002$) за нічний період над аналогічними показниками практично здорових осіб.

Також мало місце підвищення на 22,1 % ($p=0,016$) добових і на 58,5 % ($p=0,002$) нічних величин варіабельності ПАТ проти аналогічних показників практично здорових осіб.

У хворих на ГХ з неконтрольованим АТ виявлено підвищення на 41,5 % ($p=0,005$) добових, на 32,6 % ($p=0,012$) – денних і на 41,5 % ($p=0,001$) – нічних параметрів варіабельності СрАТ проти аналогічних даних практично здорових осіб.

Більшість показників аналізу окремих часових проміжків були достовірно підвищені у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними результатами практично здорових осіб.

Зокрема, у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти практично здорових осіб достовірно переважали величини вранішнього періоду: на 44,4 % – ВП САТ; на 23,8 % – САТ_в; на 27,6 % – САТ_в^{пік}; на 28,8 % – САТ_в^{макс}; на 21,5 % – САТ_в^{мін}, – а також показники швидкості вранішнього підйому, а саме: П САТ_в^{дін} (на 74,9 %) і П САТ_в^{дін}_{макс} (на 60,6 %).

Аналогічна закономірність визначалась і за величинами передранкових та нічних годин, що були достовірно підвищені у хворих ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників практично здорових осіб, а саме: на 26,1 % – САТ_п^{ниж}; на 23,9 % – САТ_н; на 27,6 % – САТ_н^{пік}; на 29,5 % – САТ_н^{макс}; на 21,2 % – САТ_н^{мін}; на 19,8 % – САТ_н^{ниж}, а також на 44,6 % – П САТ_п^{макс}; на 35,7 % – П САТ_н^{сп}; на 56,7 % – П САТ_н^{дін}; на 28,8 % – П САТ_н^{дін}_{макс}; на 59,2 % – П САТ_п; на 75,4 % – П САТ_{в/н}.

Аналіз циркадного ритму САТ у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ наведено на рис. 3.5.

Результати дослідження циркадного ритму САТ практично здорових осіб представлено в попередньому підрозділі (див. рис. 3.1).

Дані свідчить, що групи не розрізнялись між собою за питомою вагою *dipping* ($p=0,528$), *mild dipping* ($p=0,138$), *extreme dipping* ($p=0,813$) і *rising / absence of dipping* ($p=0,923$) циркадним ритмом САТ.

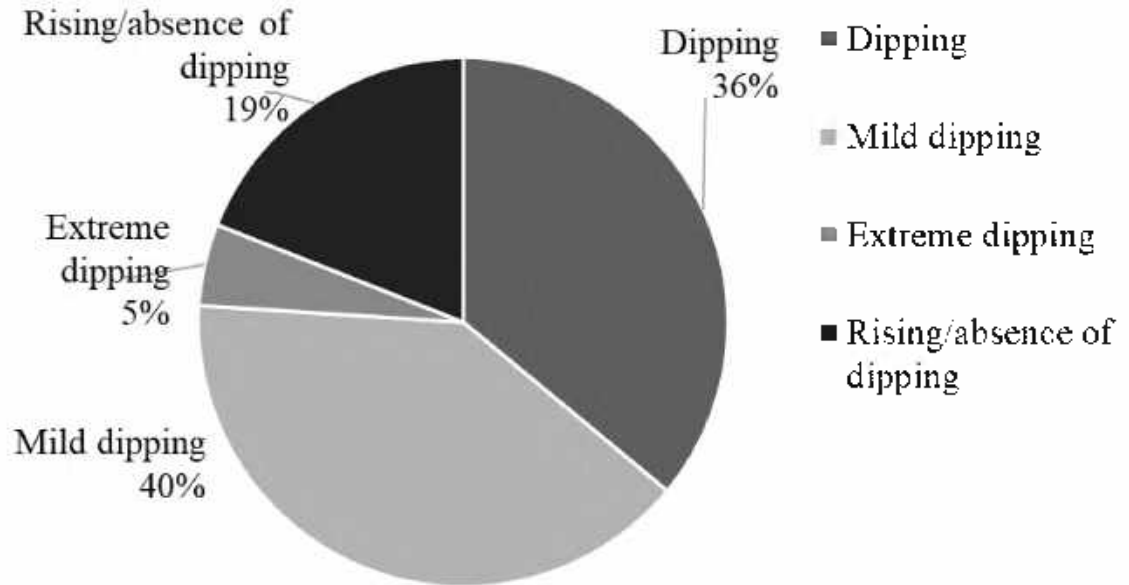


Рис. 3.5 – Типи зміни систолічного артеріального тиску денно-нічного періоду хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

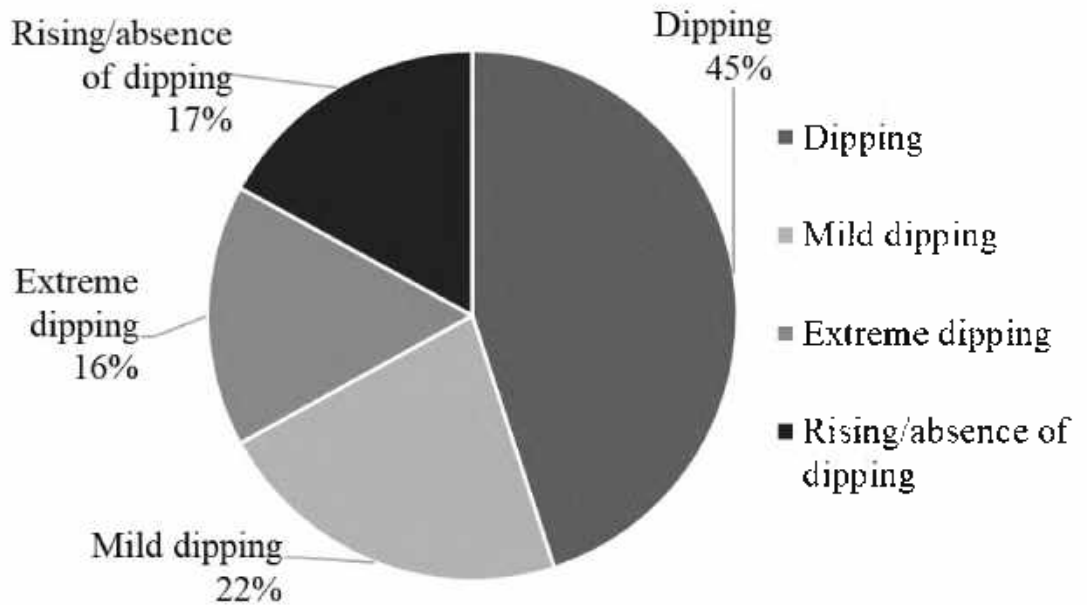


Рис. 3.6 – Типи зміни діастолічного артеріального тиску денно-нічного періоду хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

Циркадні зміни ДАТ у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ зазначені на рис. 3.6.

Дані циркадного ритму практично здорових осіб представлено в попередньому підрозділі (див. рис. 3.3).

Результати аналізу циркадного ритму ДАТ також не виявили достовірну відмінність: *dipping* ($p=0,494$), *mild dipping* ($p=0,756$), *extreme dipping* ($p=0,706$) і *rising / absence of dipping* ($p=0,853$).

Отже, різниці груп в відсотковому розподілі осіб за аналізом циркадного профілю САТ і ДАТ не спостерігалось ($p=0,722$ і $p=0,765$, відповідно).

Підсумовуючи вищезазначені результати, варто зауважити, що хворі на ГХ з неконтрольованим АТ на фоні прийому антигіпертензивних препаратів проти практично здорових осіб, характеризувалися достовірною розбіжністю за переважною більшістю показників ДМАТ. Виявлено вірогідне переважання за добовий, денний і нічний періоди середніх показників САТ (на 20,3 %; на 23,9 %; на 21,6 %, відповідно), ДАТ (на 20,3 %; на 21,4 %; на 20,6 %, відповідно), ПАТ (на 28,6 %; на 30,6 %; на 29,8 %, відповідно) та СрАТ (за емпіричним алгоритмом розрахунку й формулою Wezler-Böger, відповідно, на 21,4 % й на 20,2 %; на 52,9 % й на 54,9 %; на 20,3 % й на 20,5 %); параметрів САТ вранішнього (ВП САТ на 44,4 %; САТ_в на 23,8 %; САТ_в^{пiк} на 27,6 %; САТ_в^{маx} на 28,8 %; САТ_в^{мін} на 21,5 %), передранкового (САТ_п^{ниж} на 26,1 %) і нічного аналізу (САТ_н на 23,9 %; САТ_н^{пiк} на 27,6 %; САТ_н^{маx} на 29,5 %; САТ_н^{мін} на 21,2 %; САТ_н^{ниж} на 19,8 %), а також збільшення значень підйому САТ вранішнього (П САТ_в^{дин} на 74,9 %; П САТ_в^{дин}_{маx} на 60,6 %; П САТ_{в/н} на 75,4 %); передранкового (П САТ_п^{маx} на 44,6 %) та нічного періодів (П САТ_н^{ср} на 35,7 %; П САТ_н^{дин} на 56,7 %; П САТ_н^{дин}_{маx} на 28,8 %; П САТ_п на 59,2 %); індексів навантаження тиском: індексу вимірювання САТ і ДАТ за добу (у 5,9 раза і в 5,3 раза, відповідно), день (у 8,6 раза і в 7,5 раза, відповідно), ніч (у 4,3 раза і в 6,8 раза, відповідно); індексу часу САТ і ДАТ за добу (у 7,3 раза

і в 7,4 рази, відповідно), день (у 12,4 рази і в 19,1 рази, відповідно), ніч (у 10,7 рази і в 11,2 рази, відповідно); індексу площі САТ і ДАТ за добу у 33,2 рази і в 33,6 рази, відповідно), день (у 47,7 рази і в 42,0 рази, відповідно), ніч (у 205,5 рази і в 68,6 рази, відповідно); індексу площі нормалізованого САТ і ДАТ за добу (у 31,8 рази і в 45,0 рази, відповідно), день (у 60,0 рази і в 35,0 рази, відповідно), ніч (у 160,0 рази і в 63,0 рази, відповідно), – параметрів за добу, день, ніч варіабельності САТ (на 46,7 %; на 37,5 %; на 36,4 %, відповідно) та СрАТ (на 41,5 %; на 32,6 %; на 41,5 %, відповідно), індексу подвійного добутку (на 21,8 %; на 23,4 %; на 19,5 %, відповідно); крім того, збільшення величин варіабельності ДАТ за добу і ніч (на 30,9 % і на 41,5 %, відповідно), варіабельності ПАТ (на 22,1 % і на 58,5 %, відповідно).

Хворі на ГХ з неконтрольованим АТ і практично здорові особи продемонстрували тотожність за окремими показниками підйому САТ (ШВП САТ, П САТ_в^{ср}, П САТ_п^{дин}) та ДАТ (ВП ДАТ, ШВП ДАТ) вранішніх та передранкових годин; величинами варіабельності ДАТ і ПАТ денного періоду; даними ААСІ та його похідними, а також індексами циркадного ритму, добовим профілем як САТ, так і ДАТ.

3.1.3 Зміни системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим і контрольованим артеріальним тиском

Порівняльна характеристика даних ДМАТ у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ і хворих на ГХ з контрольованим АТ на тлі застосування антигіпертензивної терапії наведена в табл. 3.3.

Було виявлено розбіжність за значною більшістю показників. У хворих на ГХ з неконтрольованим АТ величини середнього САТ були вищі на 15,5 % ($p < 0,001$) за добу, на 16,0 % ($p < 0,001$) – день і на 20,5 % ($p < 0,001$) – ніч проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Таблиця 3.3 – Показники добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском (n=43)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Середні показники АТ				
САТ _{доба} , мм рт. ст.	123 (118; 126)	142 (136; 154)	<0,001	15,5
САТ _{день} , мм рт. ст.	125 (120; 129)	145 (138; 158)	<0,001	16,0
САТ _{ніч} , мм рт. ст.	112 (106; 119)	135 (124; 147)	<0,001	20,5
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	70 ± 6	83 ± 10	<0,001	18,6
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	73 ± 8	85 ± 11	<0,001	16,4
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	64 ± 9	76 ± 12	<0,001	18,8
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	51 ± 5	63 ± 12	<0,001	23,5
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	52 ± 6	64 ± 12	<0,001	23,1
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	50 (43; 55)	61 (51; 70)	<0,001	22,0
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	88 (84; 91)	102 (97; 109)	<0,001	15,9
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	88 (82; 93)	104 (99; 111)	<0,001	18,2
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	82 (74; 85)	95 (88; 103)	<0,001	15,9
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	93 (89; 95)	107 (102; 114)	<0,001	15,1
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	92 (87; 97)	110 (104; 117)	<0,001	19,6

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
СрАТ ² _{ніч} , мм рт. ст.	85 (79; 89)	100 (92; 108)	<0,001	17,7
Показники навантаження гіпертензією				
ІВ САТ _{доба} , %	23,4 (10,9; 33,6)	72,5 (56,0; 90,2)	<0,001	209,8
ІВ САТ _{день} , %	21,0 (10,0; 29,4)	69,7 (54,3; 90,5)	<0,001	231,9
ІВ САТ _{ніч} , %	22,2 (4,9; 45,5)	87,9 (56,3; 100,0)	<0,001	296,0
ІВ ДАТ _{доба} , %	15,6 (6,3; 25,5)	46,9 (26,5; 73,3)	<0,001	200,6
ІВ ДАТ _{день} , %	11,1 (5,0; 17,5)	41,6 (21,1; 70,5)	<0,001	274,8
ІВ ДАТ _{ніч} , %	25,0 (0; 46,2)	64,3 (38,5; 90,9)	<0,001	157,2
ІЧ САТ _{доба} , %	23,9 (7,5; 32,9)	74,6 (63,8; 93,6)	<0,001	212,1
ІЧ САТ _{день} , %	22,4 (8,9; 32,4)	73,9 (59,6; 93,1)	<0,001	229,9
ІЧ САТ _{ніч} , %	16,7 (4,8; 46,5)	93,6 (62,6; 100,0)	<0,001	460,5
ІЧ ДАТ _{доба} , %	16,4 (5,4; 28,8)	48,9 (30,6; 77,3)	<0,001	198,2
ІЧ ДАТ _{день} , %	10,3 (2,9; 19,5)	46,2 (22,2; 73,9)	<0,001	348,5
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	22,9 (0; 50,5)	73,4 (40,0; 98,6)	<0,001	220,5
ІІ САТ _{доба} , мм · ГОД.	37,6 (13,9; 64,4)	297,1 (184,0; 484,8)	<0,001	690,2
ІІ САТ _{день} , мм · ГОД.	25,2 (8,1; 40,7)	219,0 (131,9; 397,3)	<0,001	769,1
ІІ САТ _{ніч} , мм · ГОД.	5,8 (0,1; 20,6)	82,6 (30,8; 143,1)	<0,001	1324,1
ІІ ДАТ _{доба} , мм · ГОД.	20,4 (4,3; 45,6)	107,2 (53,7; 204,8)	<0,001	425,5
ІІ ДАТ _{день} , мм · ГОД.	8,5 (2,1; 25,0)	64,5 (22,9; 153,0)	<0,001	658,8

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
П ДАТ _{ніч} , мм · год.	6,6 (0,0; 17,9)	34,8 (12,9; 62,4)	<0,001	427,3
ПН САТ _{доба} , мм рт. ст.	1,6 (0,6; 3,2)	13,1 (8,0; 23,5)	<0,001	718,8
ПН САТ _{день} , мм рт. ст.	1,5 (0,6; 2,6)	12,2 (7,4; 23,5)	<0,001	713,3
ПН САТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,0 (0; 3,9)	16,1 (6,3; 26,7)	<0,001	1510,0
ПН ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,0 (0,2; 2,0)	4,6 (2,4; 10,0)	<0,001	360,0
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	0,5 (0,1; 1,5)	3,6 (1,3; 8,8)	<0,001	620,0
ПН ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,2 (0; 3,3)	6,4 (2,5; 12,8)	<0,001	433,3
Показники варіабельності АТ				
Вар САТ _{доба} , мм рт. ст.	15,2 ± 4,7	17,6 ± 3,3	0,003	15,8
Вар САТ _{день} , мм рт. ст.	13,8 (11,4; 16,7)	16,5 (13,3; 18,9)	0,004	19,6
Вар САТ _{ніч} , мм рт. ст.	9,7 (7,6; 13,9)	12,0 (9,8; 15,8)	0,001	23,7
Вар ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	12,0 (9,9; 14,4)	12,3 (10,3; 16,0)	0,032	2,5
Вар ДАТ _{день} , мм рт. ст.	11,4 (9,3; 14,2)	12,1 (9,5; 15,0)	0,089	–
Вар ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	7,3 (6,3; 10,7)	9,2 (6,7; 11,4)	0,002	26,0
Вар ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	10,3 (8,5; 12,4)	11,6 (9,3; 14,2)	0,016	12,6
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	9,9 (8,3; 12,5)	11,7 (9,4; 14,9)	0,120	–
Вар ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	6,7 (5,5; 8,2)	8,4 (6,5; 10,9)	0,002	25,4
Вар СрАТ _{доба} , мм рт. ст.	12,2 (10,3; 13,9)	13,3 (11,2; 15,9)	0,005	9,0
Вар СрАТ _{день} , мм рт. ст.	11,2 (9,1; 13,8)	12,6 (10,5; 14,9)	0,012	12,5

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Вар СрАТ _{ніч} , мм рт. ст.	8,1 (5,8; 11,0)	9,2 (6,7; 11,4)	0,001	13,6
ААSI _{доба}	0,39 ± 0,14	0,46 ± 0,15	0,013	18,0
ААSI _{день}	0,41 ± 0,17	0,49 ± 0,17	0,016	19,5
ААSI _{ніч}	0,37 (0,23; 0,58)	0,43 (0,25; 0,59)	0,834	–
Сум_ААSI _{доба}	0,21 (0,03; 0,30)	0,27 (0,15; 0,35)	0,679	–
Сум_slope _{доба}	1,27 (1,03; 1,43)	1,37 (1,17; 1,55)	<0,001	7,9
ЦІ САТ, %	9,52 (5,43; 13,85)	8,23 (1,86; 14,19)	0,724	–
НІ САТ	0,91 ± 0,07	0,93 ± 0,09	0,250	–
ЦІ ДАТ, %	12,99 (8,33; 17,57)	12,58 (5,0; 17,53)	0,579	–
НІ ДАТ	0,87 (0,82; 0,92)	0,87 (0,83; 0,95)	0,579	–
ВП САТ, мм рт. ст.	45,5 (30,5; 56,0)	52,0 (42,0; 66,0)	0,001	14,3
ШВП САТ, мм рт. ст. / год.	17,0 (8,5; 26,5)	17,0 (10,0; 33,0)	0,083	–
ВП ДАТ, мм рт. ст.	31,0 (25,0; 42,5)	38,5 (29,0; 48,0)	0,069	–
ШВП ДАТ, мм рт. ст. / год.	14,5 (9,0; 26,5)	15,0 (9,0; 26,0)	0,472	–
САТ _в , мм рт. ст.	130 (122; 136)	151 (142; 164)	<0,001	16,2
САТ _в ^{пик} , мм рт. ст.	130 (125; 137)	157 (149; 173)	<0,001	20,8
САТ _в ^{max} , мм рт. ст.	142 (134; 152)	170 (158; 186)	<0,001	19,7
САТ _в ^{min} , мм рт. ст.	109 ± 16	130 ± 19	<0,001	19,3
САТ _п ^{ниж} , мм рт. ст.	117 ± 17	140 ± 19	<0,001	19,7

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
SAT _н , мм рт. ст.	112 (107; 120)	135 (125; 148)	<0,001	20,5
SAT _н ^{пик} , мм рт. ст.	122 (112; 130)	148 (134; 162)	<0,001	21,3
SAT _н ^{max} , мм рт. ст.	129 (118; 138)	158 (140; 169)	<0,001	22,5
SAT _н ^{min} , мм рт. ст.	96 (91; 105)	120 (107; 134)	<0,001	25,0
SAT _н ^{ниж} , мм рт. ст.	106 (98; 114)	127 (116; 141)	<0,001	19,8
П SAT _в ^{ср} , мм рт. ст.	19,0 (12,3; 26,3)	17,5 (6,6; 24,4)	0,577	–
П SAT _в ^{дин} , мм рт. ст.	24,6 (18,0; 33,3)	32,7 (21,3; 42,0)	0,034	32,9
П SAT _п ^{дин} , мм рт. ст.	13,6 (7,9; 22,3)	19,3 (12,0; 29,7)	0,012	41,9
П SAT _в ^{дин max} , мм рт. ст.	42,5 (35,0; 56,0)	53,0 (39,0; 62,0)	0,028	24,7
П SAT _п ^{max} , мм рт. ст.	35,0 (24,0; 48,0)	40,5 (30,0; 54,0)	0,027	15,7
П SAT _н ^{ср} , мм рт. ст.	9,2 (7,0; 13,2)	11,4 (7,6; 16,2)	0,069	–
П SAT _н ^{дин} , мм рт. ст.	13,7 (10,0; 22,0)	18,8 (12,7; 24,3)	0,044	–
П SAT _н ^{дин max} , мм рт. ст.	27,5 (21,0; 40,0)	33,5 (25,0; 43,0)	0,061	–
П SAT _п , мм рт. ст.	26,1 (16,1; 31,5)	24,6 (15,3; 34,5)	0,887	–
П SAT _{в/н} , мм рт. ст.	21,1 (12,3; 28,6)	24,3 (12,0; 34,3)	0,282	–
Інші показники				
ПД _{доба}	78,65 (72,09; 89,02)	100,45 (88,79; 111,79)	<0,001	27,7
ПД _{день}	82,77 (75,24; 92,37)	105,59 (91,88; 117,87)	<0,001	27,6
ПД _{ніч}	65,24 (59,32; 72,40)	81,28 (73,19; 92,51)	<0,001	24,6

Крім того, хворі з неконтрольованим АТ мали вищі на 18,6 % ($p < 0,001$) середні показники ДАТ за добу; на 16,4 % ($p < 0,001$) – день, на 18,8 % ($p < 0,001$) – ніч, а також вищі на 23,5 % ($p < 0,001$) параметри середнього ПАТ за добу, на 23,1 % ($p < 0,001$) – день і на 22,0 % ($p < 0,001$) – ніч проти аналогічних величин ДМАТ хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Аналіз даних СрАТ за емпіричним алгоритмом розрахунку і формулою Wezler-Bögerг хворих на ГХ з неконтрольованим АТ виявив вищі на 15,9 % ($p < 0,001$) і на 15,1 % ($p < 0,001$), відповідно, значення добового спостереження; на 18,2 % ($p < 0,001$) і на 19,6 % ($p < 0,001$), відповідно, – денного; на 15,9 % ($p < 0,001$) і на 17,7 % ($p < 0,001$), відповідно, – нічного проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Групи достовірно розрізнялись за багатьма індексами навантаження гіпертензією. Зокрема, величини ІВ САТ й ІВ ДАТ добового аналізу виявилися достовірно вищими в 2,1 рази ($p < 0,001$) і в 2,0 рази ($p < 0,001$), відповідно, денного – у 2,3 рази ($p < 0,001$) і в 2,8 рази ($p < 0,001$), відповідно; нічного – у 3,0 рази ($p < 0,001$) і в 1,6 рази ($p < 0,001$), відповідно, у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Індекси часу САТ і ДАТ були статистично вищі за добу (у 2,1 рази і в 2,0 рази, відповідно), за день (у 2,3 рази і в 3,5 рази, відповідно), за ніч (у 4,6 рази і в 2,2 рази, відповідно) у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Індекси площі САТ і ДАТ були також достовірно вищі у 6,9 рази ($p < 0,001$) і в 4,3 рази ($p < 0,001$), відповідно, за добу; у 7,7 рази ($p < 0,001$) і в 6,6 рази ($p < 0,001$), відповідно, – за день; у 13,2 рази ($p < 0,001$) і в 4,3 рази ($p < 0,001$), відповідно, – за ніч у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічні індекси хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Крім того, індекси площі нормалізовані САТ і ДАТ були достовірно вищі у 7,2 рази ($p < 0,001$) і в 3,6 рази ($p < 0,001$), відповідно, за добу; у 7,1 рази ($p < 0,001$) і в 6,2 рази ($p < 0,001$), відповідно, – за день; у 15,1 рази ($p < 0,001$)

і в 4,3 раза ($p < 0,001$), відповідно, – за ніч у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Параметри варіабельності САТ у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ були статистично вищі на 15,8 % ($p = 0,003$) за добовий, на 19,6 % ($p = 0,004$) – денний і на 23,7 % ($p = 0,001$) – нічний час проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ. Параметри варіабельності ДАТ продемонстрували достовірно вищі на 2,5 % ($p = 0,032$) і на 26,0 % ($p = 0,002$) результати лише за добуве і нічне спостереження, відповідно, у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ. Величини варіабельності ПАТ були достовірно вищі на 12,6 % ($p = 0,016$) за добовий і на 25,4 % ($p = 0,002$) за нічний період у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ за аналогічні дані хворих на ГХ з контрольованим АТ. Дослідження показників варіабельності СрАТ у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ виявило статистично вищі результати за добовий на 9,0 % ($p = 0,005$), денний – на 12,5 % ($p = 0,012$) і нічний час – на 13,6 % ($p = 0,001$), порівнюючи з аналогічними результатами хворих на ГХ з контрольованим АТ. Дані ААСІ у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з хворими на ГХ з контрольованим АТ, були вищі на 18,0 % ($p = 0,013$) за добу і на 19,5 % ($p = 0,016$) за день, проте, за ніч індекс був зіставний ($p = 0,834$). Разом з тим, показник *Sym_slope* був достовірно вищий на 7,9 % ($p < 0,001$) у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічного параметра хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Аналіз показників окремих часових проміжків (вранішнього, передранкового і нічного часу) за САТ й ДАТ виявив достовірну розбіжність між дослідними групами. Зокрема, у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ було виявлено статистичне підвищення показників вранішнього аналізу: ВП САТ – на 14,3 % ($p = 0,001$); САТ_в – на 16,2 % ($p < 0,001$); САТ_в^{пик} – на 20,8 % ($p < 0,001$); САТ_в^{max} – на 19,7 % ($p < 0,001$); САТ_в^{min} – на 19,3 % ($p < 0,001$). Також визначалось достовірне підвищення величин передранкових і нічних годин: САТ_п^{ниж} – на 19,7 % ($p < 0,001$); САТ_п – на 20,5 % ($p < 0,001$);

SAT_H^{min} – на 21,3 % ($p < 0,001$); SAT_H^{max} – на 22,5 % ($p < 0,001$); SAT_H^{min} – на 25,0 % ($p < 0,001$); $SAT_H^{ниж}$ – на 19,8 % ($p < 0,001$).

Дослідження параметрів АТ підйому вранішнього, передранкового періоду продемонструвало достовірне підвищення результатів, як-от: П $SAT_{в}^{днн}$ – на 32,9 % ($p = 0,034$); П $SAT_{п}^{днн}$ – на 41,9 % ($p = 0,012$); П $SAT_{в}^{днн\ max}$ – на 24,7 % ($p = 0,028$); П $SAT_{п}^{max}$ – на 15,7 % ($p = 0,027$) – у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними показниками хворих з контрольованим АТ.

Індекс подвійного добутку (ПД) хворих на ГХ з неконтрольованим АТ був статистично більший на 27,7 % ($p < 0,001$) за добовий, на 27,6 % ($p < 0,001$) – денний і на 24,6 % ($p < 0,001$) – нічний час, аніж аналогічні показники хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Зміни циркадного ритма САТ хворих на ГХ з контрольованим і неконтрольованим АТ представлено в попередніх розділах (див. рис. 3.2, рис. 3.5, відповідно). Групи були тотожні за циркадним профілем САТ ($p = 0,769$). При детальному зіставленні типу добових змін САТ не було виявлено статистичної відмінності за *dipping* ($p = 0,480$), *mild dipping* ($p = 0,794$), *extreme dipping* ($p = 0,799$) і *rising / absence of dipping* ($p = 0,248$) профілем. Результати розподілу хворих на ГХ з контрольованим і неконтрольованим АТ за циркадним ритмом ДАТ представлено в попередніх розділах (див. рис. 3.4, рис. 3.6, відповідно). Групи були тотожні і за циркадним профілем ДАТ ($p = 0,895$). Не було виявлено суттєвої розбіжності за *dipping* ($p = 0,627$), *mild dipping* ($p = 0,996$), *extreme dipping* ($p = 0,852$) і *rising / absence of dipping* ($p = 0,372$) циркадним профілем ДАТ.

У результаті проведеного аналізу можна зробити певні висновки, які свідчать про те, що хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з хворими на ГХ з контрольованим АТ, мали вірогідне переважання більшості показників ДМАТ проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ за добу, день, ніч, а саме: середніх показників САТ (на 15,5 %; на 16,0 %; на 20,5 %, відповідно), ДАТ (на 18,6 %; на 16,4 %;

на 18,8 %, відповідно), ПАТ (на 23,5 %; на 23,1 %; на 22,0 %, відповідно) і СрАТ за емпіричною формулою (на 15,9 %; на 18,2 %; на 15,9 %, відповідно) та Wezler-Bögerг формулою розрахунку (на 15,1 %; на 19,6 %; на 17,7 %, відповідно); показників навантаження гіпертензією: індексу вимірювання за добу, день і ніч САТ (у 2,1 раза; у 2,3 раза; у 3,0 раза, відповідно) і ДАТ (у 2,0 раза; у 2,8 раза; у 1,6 раза, відповідно); індексу часу САТ (у 2,1 раза; у 2,3 раза; у 4,6 раза, відповідно) та ДАТ (у 2,0 раза; у 3,5 раза; у 2,2 раза, відповідно); індексу площі САТ (у 6,9 раза; у 7,7 раза; у 13,2 раза, відповідно) і ДАТ (у 4,3 раза; у 6,6 раза; у 4,3 раза, відповідно); індексу площі нормалізованого САТ (у 7,2 раза; у 7,1 раза; у 15,1 раза, відповідно) та ДАТ (у 3,6 раза; у 6,2 раза; у 4,3 раза, відповідно), – варіабельності САТ (на 15,8 %; на 19,6 %; на 23,7 %, відповідно), СрАТ (на 9,0 %; на 12,5 %; на 13,6 %, відповідно); переважання більшості показників САТ вранішніх (ВП САТ на 14,3 %; САТ_в на 16,2 %; САТ_в^{пік} на 20,8 %; САТ_в^{max} на 19,7 %; САТ_в^{min} на 19,3 %), передранкових (САТ_п^{ниж} на 19,7 %) і нічних (САТ_н на 20,5 %; САТ_н^{пік} 21,3 %; САТ_н^{max} на 22,5 %; САТ_н^{min} 25,0 %; САТ_н^{ниж} на 19,8 %) годин, величин підйому САТ вранішнього (П САТ_в^{дин} на 32,9 %; П САТ_в^{дин}_{max} на 24,7 %) та передранкового (П САТ_п^{дин} на 41,9 %; П САТ_п^{max} на 15,7 %) аналізу; індексу ПД (на 27,7 %; на 27,6 %; на 24,6 %, відповідно), а також переважання за добовий і денний час рівня ААСІ (на 18,0 %; на 19,5 %, відповідно), – за добу і ніч: величин варіабельності ДАТ (на 2,5 %; на 26,0 %, відповідно) і варіабельності ПАТ (на 12,6 %; на 25,4 %, відповідно), – а за добу: показника Sum_slope (на 7,9 %).

Втім, групи були зіставні за показниками вранішнього підйому (ВП ДАТ, ШВП САТ, П САТ_в^{ср}, П САТ_{в/н}, ШВП ДАТ), передранкового (П САТ_п) і нічного (П САТ_н^{дин}, П САТ_н^{дин}_{max}, П САТ_н^{ср}) періодів, даними циркадного профілю САТ і ДАТ, а також за денними показниками варіабельності ДАТ і ПАТ, окремими показниками ААСІ.

3.1.4 Параметри системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика даних ДМАТ хворих на ГХ з ускладненим перебігом і практично здорових осіб наведена в табл. 3.4.

За більшістю величин дослідні групи виявили статистичну розбіжність. Зокрема, у хворих на ГХ з ускладненим перебігом спостерігалось достовірне збільшення показників середнього САТ за добовий (на 32,5 %), денний (на 31,1 %) і нічний час (на 34,2 %) проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Подібна закономірність була отримана під час аналізу величин середнього ДАТ, що були достовірно підвищені за добові (на 17,4 %), денні (на 18,6 %) і нічні (на 22,2 %) години; за показниками середнього ПАТ добове (на 46,9 %), денне (на 51,0 %) і нічне (на 47,9 %) спостереження.

Дослідження показників $CrAT^1$ і $CrAT^2$ хворих на ГХ з ускладненим перебігом продемонструвало підвищення даних на 23,5 % ($p < 0,001$) і на 25,8 % ($p < 0,001$), відповідно, за добу; на 40,3 % ($p < 0,001$) і на 42,9 % ($p < 0,001$), відповідно, – за день, а також на 27,8 % ($p < 0,001$) і на 33,8 % ($p < 0,001$), відповідно, – за ніч проти аналогічних показників практично здорових осіб. Аналіз індексів навантаження САТ і ДАТ виявив достовірно більші величини у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних індексів практично здорових осіб. Зокрема, у хворих на ГХ з ускладненим перебігом, ІВ САТ перевищував у 7,1 раза ($p < 0,001$) за добове; у 10,4 раза ($p < 0,001$) – денне і в 4,7 раза ($p < 0,001$) – нічне спостереження аналогічні показники практично здорових осіб.

Також у хворих на ГХ з ускладненим перебігом виявилось збільшення рівня ІВ ДАТ у 3,7 раза ($p = 0,001$) за добу; у 3,6 раза ($p = 0,004$) – день і в 7,7 раза ($p < 0,001$) – ніч, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Таблиця 3.4 – Показники добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб

Показник, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом (n=34)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Середні показники АТ				
САТ _{доба} , мм рт. ст.	117 ± 6	155 ± 28	<0,001	32,5
САТ _{день} , мм рт. ст.	119 ± 27	156 ± 27	<0,001	31,1
САТ _{ніч} , мм рт. ст.	111 ± 11	149 ± 29	<0,001	34,2
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	69 ± 4	81 ± 4	<0,001	17,4
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	70 ± 5	83 ± 5	<0,001	18,6
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	63 ± 6	77 ± 6	<0,001	22,2
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	49 ± 6	72 ± 18	<0,001	46,9
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	49 ± 6	74 ± 19	<0,001	51,0
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	48 ± 7	71 ± 24	<0,001	47,9
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	85 ± 4	105 ± 16	<0,001	23,5
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	67 ± 6	94 ± 22	<0,001	40,3
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	79 ± 7	101 ± 18	<0,001	27,8
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	89 ± 4	112 ± 17	<0,001	25,8
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	70 ± 6	100 ± 24	<0,001	42,9

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Показники навантаження гіпертензією				
СрАТ ² _{ніч} , мм рт. ст.	80 ± 7	107 ± 19	<0,001	33,8
ІВ САТ _{доба} , %	10,5 (4,9; 21,5)	85,2 (57,1; 98,2)	<0,001	711,4
ІВ САТ _{день} , %	7,3 (3,4; 14,8)	82,9 (47,6; 97,9)	<0,001	1035,6
ІВ САТ _{ніч} , %	16,7 (0; 50,0)	95,4 (59,2; 100,0)	<0,001	471,3
ІВ ДАТ _{доба} , %	7,4 (3,2; 13,0)	34,4 (15,2; 75,7)	0,001	364,9
ІВ ДАТ _{день} , %	4,9 (0; 10,0)	22,3 (7,3; 71,9)	0,004	355,1
ІВ ДАТ _{ніч} , %	8,3 (0; 18,2)	72,1 (26,2; 98,1)	<0,001	768,7
ІЧ САТ _{доба} , %	9,0 (3,0; 16,5)	88,3 (63,1; 99,8)	<0,001	881,1
ІЧ САТ _{день} , %	5,5 (2,3; 13,5)	86,6 (55,9; 99,8)	<0,001	1474,6
ІЧ САТ _{ніч} , %	8,0 (0; 42,7)	98,8 (67,1; 100,0)	<0,001	1135,0
ІЧ ДАТ _{доба} , %	5,8 (1,6; 12,8)	38,7 (15,4; 83,6)	<0,001	567,2
ІЧ ДАТ _{день} , %	2,3 (0; 8,7)	26,1 (7,7; 78,3)	0,002	1034,8
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	6,0 (0; 16,7)	79,1 (26,6; 100,0)	<0,001	1218,3
ІІ САТ _{доба} , мм · ГОД.	8,7 (2,2; 41,0)	517,4 (122,9; 931,0)	<0,001	5847,1
ІІ САТ _{день} , мм · ГОД.	4,5 (1,0; 10,1)	349,8 (98,4; 678,2)	<0,001	7673,3
ІІ САТ _{ніч} , мм · ГОД.	0,4 (0; 18,5)	138,3 (39,5; 239,5)	<0,001	34475,0
ІІ ДАТ _{доба} , мм · ГОД.	3,1 (0,6; 15,0)	84,1 (20,3; 246,6)	<0,001	2612,9
ІІ ДАТ _{день} , мм · ГОД.	1,5 (0; 6,3)	58,7 (4,6; 177,3)	<0,001	3813,3

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
П ДАТ _{ніч} , мм · год.	0,5 (0; 3,4)	33,4 (2,8; 99,7)	0,001	6580,0
ПН САТ _{доба} , мм рт. ст.	0,4 (0,1; 1,8)	23,1 (7,2; 43,7)	<0,001	5675,0
ПН САТ _{день} , мм рт. ст.	0,2 (0,1; 0,6)	18,8 (7,0; 42,7)	<0,001	9300,0
ПН САТ _{ніч} , мм рт. ст.	0,1 (0; 3,4)	26,2 (7,1; 43,1)	<0,001	26100,0
ПН ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,7)	4,8 (0,9; 11,8)	<0,001	4700,0
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,5)	3,0 (0,3; 9,8)	0,001	2900,0
ПН ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	0,1 (0; 0,6)	5,9 (0,5; 21,2)	0,001	5800,0
Показники варіабельності АТ				
Вар САТ _{доба} , мм рт. ст.	12,0 (11,2; 13,9)	16,3 (14,1; 21,3)	0,002	35,8
Вар САТ _{день} , мм рт. ст.	12,0 (11,4; 13,4)	16,5 (14,5; 19,3)	0,011	37,5
Вар САТ _{ніч} , мм рт. ст.	8,8 (6,4; 10,1)	12,6 (10,6; 16,2)	0,001	43,2
Вар ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,4 (8,5; 12,4)	11,1 (7,8; 16,5)	0,473	–
Вар ДАТ _{день} , мм рт. ст.	9,5 (8,8; 12,2)	11,2 (7,6; 14,6)	0,647	–
Вар ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	6,5 (5,4; 7,7)	8,7 (6,1; 11,6)	0,036	33,9
Вар ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,5 (8,1; 10,5)	13,2 (10,1; 16,5)	0,003	39,0
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	10,1 (8,7; 11,9)	12,9 (9,9; 15,7)	0,032	27,7
Вар ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	5,3 (4,5; 6,9)	11,5 (8,7; 14,8)	<0,001	117,0
Вар СрАТ _{доба} , мм рт. ст.	9,4 (8,3; 11,5)	10,7 (9,2; 14,7)	0,198	–
Вар СрАТ _{день} , мм рт. ст.	9,5 (8,5; 10,8)	10,6 (8,6; 14,0)	0,294	–

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Вар СрАТ _{ніч} , мм рт. ст.	6,5 (5,2; 8,6)	8,7 (6,1; 11,4)	0,090	–
ААSI _{доба}	0,50 ± 0,17	0,54 ± 0,22	0,693	–
ААSI _{день}	0,57 (0,48; 0,64)	0,53 (0,41; 0,66)	0,563	–
ААSI _{ніч}	0,49 (0,33; 0,58)	0,58 (0,36; 0,80)	0,130	–
Сум_ААSI _{доба}	0,28 (0,17; 0,32)	0,34 (0,06; 0,43)	0,251	–
Сум_slope _{доба}	1,33 ± 0,20	1,50 ± 0,53	0,120	–
ЦІ САТ, %	7,14 (1,77; 11,81)	5,22 (0; 7,97)	0,359	–
НІ САТ	0,93 ± 0,09	0,96 ± 0,07	0,268	–
ЦІ ДАТ, %	10,0 (3,13; 15,49)	6,49 (0; 10,77)	0,308	–
НІ ДАТ	0,90 ± 0,10	0,94 ± 0,08	0,268	–
ВП САТ, мм рт. ст.	36,0 (27,0; 46,0)	50,0 (45,0; 61,5)	0,006	38,9
ШВП САТ, мм рт. ст. / год.	11,0 (8,0; 18,0)	20,0 (13,0; 31,5)	0,018	81,8
ВП ДАТ, мм рт. ст.	29,0 (21,0; 42,0)	30,0 (24,5; 65,5)	0,396	–
ШВП ДАТ, мм рт. ст. / год.	14,0 (8,0; 16,0)	12,0 (8,5; 30,0)	0,866	–
САТ _в , мм рт. ст.	121 ± 8	150 ± 31	<0,001	24,0
САТ _в ^{пik} , мм рт. ст.	124 ± 9	159 ± 28	<0,001	28,2
САТ _в ^{max} , мм рт. ст.	133 ± 10	172 ± 31	<0,001	29,3
САТ _в ^{min} , мм рт. ст.	107 ± 14	136 ± 35	<0,001	27,1
САТ _п ^{ниж} , мм рт. ст.	111 ± 14	146 ± 14	<0,001	31,5

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
SAT _н , мм рт. ст.	109 (105; 122)	139 (122; 169)	<0,001	27,5
SAT _н ^{пик} , мм рт. ст.	115 ± 13	160 ± 31	<0,001	39,1
SAT _н ^{max} , мм рт. ст.	125 ± 13	164 ± 30	<0,001	31,2
SAT _н ^{min} , мм рт. ст.	99 (93; 104)	121 (108; 144)	0,002	22,2
SAT _н ^{ниж} , мм рт. ст.	105 ± 8	138 ± 32	<0,001	31,4
П SAT _в ^{ср} , мм рт. ст.	10,7 (2,4; 16,3)	6,5 (-4,1; 14,5)	0,332	–
П SAT _в ^{дин} , мм рт. ст.	18,7 (12,3; 30,8)	16,0 (8,0; 36,2)	0,893	–
П SAT _п ^{дин} , мм рт. ст.	17,3 (5,3; 22,8)	9,5 (3,0; 25,2)	0,747	–
П SAT _в ^{дин} _{max} , мм рт. ст.	33,0 (23,0; 45,0)	42,0 (28,0; 58,0)	0,185	–
П SAT _п ^{max} , мм рт. ст.	28,0 (20,0; 36,0)	28,0 (19,0; 56,0)	0,451	–
П SAT _н ^{ср} , мм рт. ст.	8,4 (5,4; 9,9)	9,9 (5,0; 20,8)	0,318	–
П SAT _н ^{дин} , мм рт. ст.	12,0 (9,3; 16,0)	18,0 (8,4; 30,3)	0,280	–
П SAT _н ^{дин} _{max} , мм рт. ст.	26,0 (15,0; 31,0)	36,0 (19,0; 49,0)	0,082	–
П SAT _п , мм рт. ст.	17,9 (7,3; 22,3)	8,3 (-8,0; 24,0)	0,492	–
П SAT _{в/н} , мм рт. ст.	16,4 (6,0; 22,0)	11,9 (3,7; 33,0)	0,999	–
Інші показники				
ПД _{доба}	83,23 ± 9,64	103,1 ± 24,44	<0,001	23,9
ПД _{день}	85,60 (83,60; 88,79)	104,64 (83,62; 117,77)	0,032	22,2
ПД _{ніч}	68,75 ± 9,12	93,7 ± 25,21	<0,001	36,2

Аналіз значень індексу часу виявив суттєву достовірну різницю. Зокрема, показник ІЧ САТ у хворих на ГХ з ускладненим перебігом перевищував показники практично здорових осіб в 8,8 раза ($p < 0,001$) за добу, у 14,8 раза ($p < 0,001$) – день і в 11,4 раза ($p < 0,001$) – ніч. Крім того, у хворих на ГХ з ускладненим перебігом було переважання ІЧ ДАТ у 5,7 раза ($p < 0,001$) за добу, у 10,4 раза ($p = 0,002$) – день і в 12,2 раза ($p < 0,001$) – ніч аналогічні величини практично здорових осіб.

У хворих на ГХ з ускладненим перебігом ІІ САТ перевищував в 58,5 раза ($p < 0,001$) за добу, у 76,7 раза ($p < 0,001$) – день та в 344,8 раза ($p < 0,001$) – ніч аналогічні показники практично здорових осіб. До того ж у хворих на ГХ з ускладненим перебігом ІІ ДАТ перевищував у 26,1 раза ($p < 0,001$) за добовий, у 38,1 раза ($p < 0,001$) – денний і в 65,8 раза ($p = 0,001$) – нічний час аналогічні показники практично здорових осіб. У хворих на ГХ з ускладненим перебігом мало місце підвищення у 56,8 раза ($p < 0,001$) за добу, у 93,0 раза ($p < 0,001$) – день і у 261,0 раза ($p < 0,001$) – ніч значення ІІІ САТ, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб. Крім того, було визначено достовірне збільшення у 47,0 раза ($p < 0,001$) величини ІІІ ДАТ за добу, у 29,0 раза ($p = 0,001$) – день і в 58,0 раза ($p = 0,001$) – ніч серед хворих на ГХ з ускладненим перебігом над аналогічними показниками практично здорових осіб.

Було виявлено також переважання на 35,8 % ($p = 0,002$) значень варіабельності (Var) САТ за добовий, на 37,5 % ($p = 0,011$) – денний і на 43,2 % ($p = 0,001$) – нічний час, а також збільшення на 33,9 % ($p = 0,036$) величини Вар ДАТ за ніч у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних показників практично здорових осіб. Аналіз за показником Вар ДАТ за добовий і денний періоди не виявив достовірної відмінності серед груп порівняння ($p = 0,473$ і $p = 0,647$, відповідно). Хворі на ГХ з ускладненим перебігом виявили достовірне збільшення на 39,0 % ($p = 0,003$) Вар ПАТ за добу, на 27,7 % ($p = 0,032$) – день і на 117,0 % ($p < 0,001$) – ніч, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Дослідження продемонструвало достовірне переважання величин ранкових годин хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних даних практично здорових осіб, а саме: на 38,9 % – ВП САТ; на 81,8 % – ШВП САТ; на 24,0 % – САТ_в; на 28,2 % – САТ_в^{мік}; на 29,3 % – САТ_в^{макс}; на 27,1 % – САТ_в^{мін}.

Подібна закономірність мала місце за окремими величинами нічного і передранкового часу, що були вищі, аніж величини практично здорових осіб: на 27,5 % – САТ_н ($p < 0,001$); на 33,3 % – САТ_н^{мік} ($p < 0,001$); на 31,2 % – САТ_н^{макс} ($p < 0,001$); на 22,2 % – САТ_н^{мін} ($p = 0,002$); на 31,4 % – САТ_н^{ниж} ($p < 0,001$) і на 31,5 % – САТ_н^{ниж} ($p < 0,001$). Водночас аналіз індексу ПД виявив достовірне збільшення показника на 23,9 % ($p < 0,001$) за добовий, на 22,2 % ($p = 0,032$) – денний і на 36,2 % ($p < 0,001$) – нічний період у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Достовірної різниці між групами за циркадним профілем САТ і ДАТ не спостерігалось ($p = 0,756$ і $p = 0,337$, відповідно). Аналіз циркадного ритму САТ і ДАТ хворих на ГХ з ускладненим перебігом наведено на рис. 3.7 і рис. 3.8, відповідно. Інформація щодо показників циркадного ритму САТ і ДАТ практично здорових осіб представлено вище (див. рис. 3.1, рис. 3.3, відповідно).

Детальне вивчення циркадного патерну САТ хворих на ГХ з ускладненим перебігом і практично здорових осіб не виявило достовірну відмінність за *dipping* ($p = 0,993$), *mild dipping* ($p = 0,359$), *extreme dipping* ($p = 0,932$), *rising / absence of dipping* ($p = 0,424$). Величини ДАТ циркадного профілю також не продемонстрували достовірної відмінності, а саме *dipping* ($p = 0,892$), *mild dipping* ($p = 0,496$), *extreme dipping* ($p = 0,371$) і *rising / absence of dipping* були подібні ($p = 0,892$).

Отже, хворим на ГХ з ускладненим перебігом проти практично здорових осіб була притаманна достовірна розбіжність за більшістю показників ДМАТ.

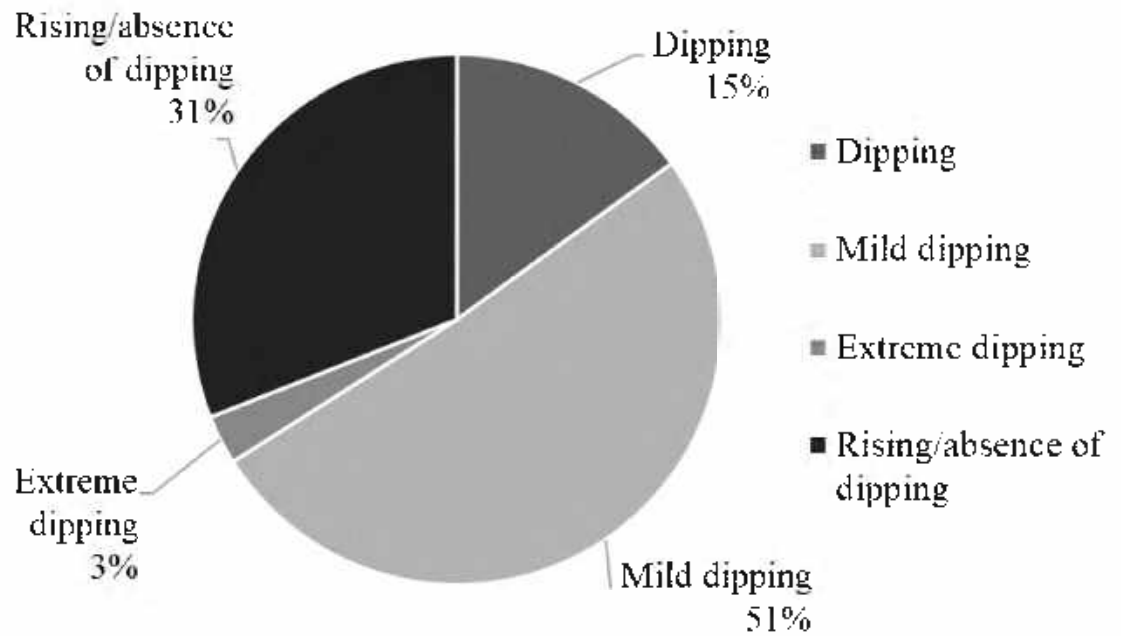


Рис. 3.7 Типи зміни систолічного артеріального тиску денно-нічного періоду хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом

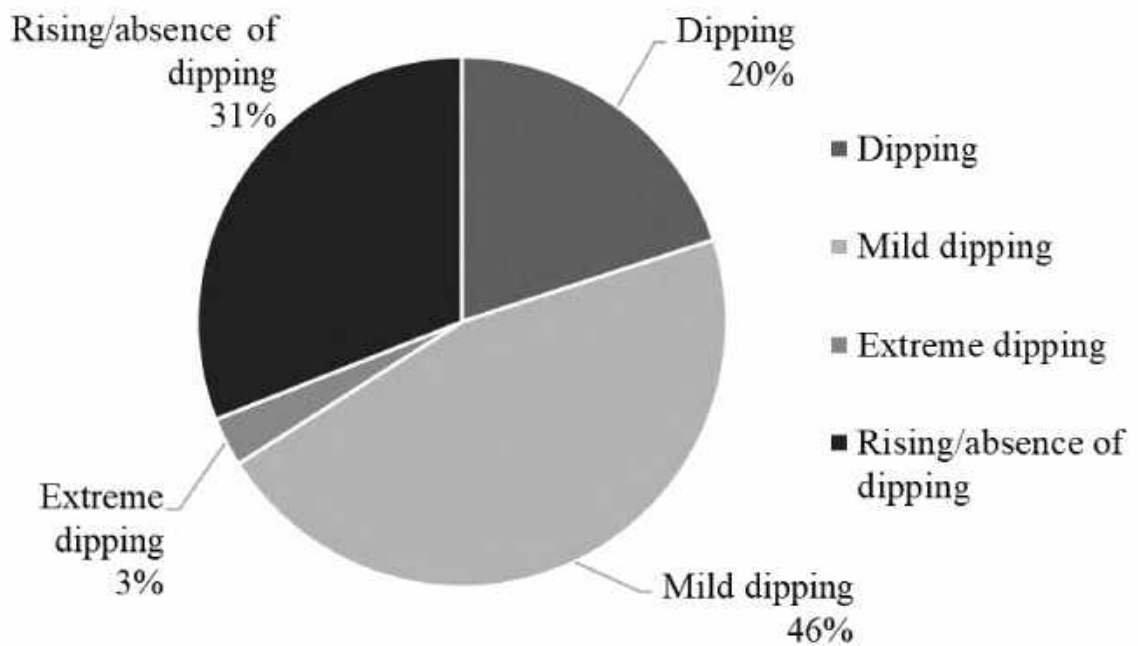


Рис. 3.8 – Типи зміни діастолічного артеріального тиску денно-нічного періоду хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом

Виявлені вірогідно більші добові, денні, нічні середні величини САТ (на 32,5 %; на 31,1 %; на 34,2 %, відповідно), ДАТ (на 17,4 %; на 18,6 %; на 22,2 %, відповідно), ПАТ (на 46,9 %; на 51,0 %; на 47,9 %, відповідно) і СрАТ за емпіричним алгоритмом (на 23,5 %; на 40,3 %; на 27,8 %, відповідно) та за Wezler-Bögerг формулою (на 25,8 %; на 42,9 %; на 33,8 %, відповідно); більші окремі показники САТ нічного (на 27,5 % – САТ_н; на 39,1 % – САТ_н^{пік}; на 31,2 % – САТ_н^{max}; на 22,2 % – САТ_н^{min}; на 31,4 % – САТ_н^{ниж}); вранішнього (на 38,9 % – ВП САТ; на 81,8 % – ШВП САТ; на 24,0 % – САТ_в; на 28,2 % – САТ_в^{пік}; на 29,3 % – САТ_в^{max}; на 27,1 % – САТ_в^{min}), передранкового (на 31,5 % – САТ_п^{ниж}) часу; більші величини навантаження гіпертензією, як індекс вимірювання САТ і ДАТ (у 7,1 раза і в 3,7 раза; у 10,4 раза і в 3,6 раза; у 4,7 раза і в 7,7 раза, відповідно); індекс часу САТ (у 8,8 раза; у 14,8 раза; у 11,4 раза, відповідно) і ДАТ (у 5,7 раза; у 10,4 раза; у 12,2 раза, відповідно); індекс площі САТ (у 58,5 раза; у 76,7 раза; у 344,8 раза, відповідно) і ДАТ (у 26,1 раза; у 38,1 раза; у 65,8 раза, відповідно); ППН САТ (у 56,8 раза; у 93,0 раза; у 261,0 раза, відповідно) і ДАТ (у 47,0 раза; у 29,0 раза; у 58,0 раза, відповідно); більші результати варіабельності САТ (на 35,8 %; на 37,5 %; на 43,2 %, відповідно), ПАТ (на 39,0 %; на 27,7 %; на 117,0 %, відповідно) й подвійного добутку (на 23,9 %; на 22,2 %; на 36,2 %, відповідно), а також варіабельності ДАТ за нічний період спостереження (на 33,9 %).

Крім того, можна зазначити, що групи мали тотожні дані за окремими показниками САТ нічного (П САТ_н^{ср}, П САТ_н^{дин}, П САТ_н^{дин max}), вранішнього (П САТ_в^{ср}, П САТ_в^{дин}, П САТ_п^{дин}, П САТ_в^{дин max}, П САТ_{в/п}), передранкового (П САТ_п^{max}, П САТ_п), спостереження; за величинами ДАТ вранішніх (ВП ДАТ, ШВП ДАТ) годин, а також за показниками варіабельності ДАТ добового і денного періоду; за СрАТ добового, денного і нічного часу; за результатами ААСІ та його похідними; за циркадним й нічним індексами САТ і ДАТ, циркадним профілем САТ і ДАТ.

3.1.5 Особливості системної гемодинаміки за даними добового моніторування артеріального тиску хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

Порівняльна характеристика показників ДМАТ у хворих на ГХ з ускладненим перебігом і у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ на тлі застосування антигіпертензивної терапії наведена в табл. 3.5.

Аналіз дослідних груп не виявив статистичної розбіжності за значною більшістю показників ДМАТ. Проте були виявлені вірогідно більші величини ПАТ за добові (на 14,3 %), денні (на 15,6 %) і нічні (на 13,1 %) години у хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, натомість статистично нижчі значення $СрАТ^1$ (на 9,6 %) та $СрАТ^2$ (на 9,1 %) лише за денний час.

Серед індексів навантаження гіпертензією тільки ІПН САТ за добу був вірогідно більший на 76,3 % ($p=0,047$) у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічного індексу хворих на ГХ з неконтрольованим АТ.

Вивчення показників варіабельності АТ виявило достовірно нижчий рівень Вар ПАТ за ніч (на 18,6 %) і Вар $СрАТ$ за добу (на 19,6 %) у хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з неконтрольованим АТ.

Надалі було проведено аналіз циркадного ритму САТ і ДАТ хворих на ГХ з ускладненим перебігом (див. рис. 3.7, рис. 3.8, відповідно), порівнюючи з циркадним ритмом САТ і ДАТ хворих на ГХ з неконтрольованим АТ (див. рис. 3.5, рис. 3.6, відповідно). При докладному вивченні результатів циркадного профілю САТ хворі на ГХ з ускладненим перебігом та хворі на ГХ з неконтрольованим АТ не розрізнялись між собою за питомою вагою *dipping* ($p=0,070$), *mild dipping* ($p=0,616$), *extreme dipping* ($p=0,999$), *rising / absence of dipping* ($p=0,152$) патернами.

Таблиця 3.5 – Показники добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

Показники, одиниці вимірювання	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом (n=34)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Середні показники АТ				
САТ _{доба} , мм рт. ст.	142 (136; 154)	152 (136; 170)	0,095	–
САТ _{день} , мм рт. ст.	145 (138; 158)	152 (138; 178)	0,120	–
САТ _{ніч} , мм рт. ст.	135 (124; 147)	147 (127; 163)	0,047	8,9
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	83 ± 10	81 ± 4	0,539	–
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	85 ± 11	83 ± 5	0,318	–
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	76 ± 12	77 ± 6	0,573	–
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	63 ± 12	72 ± 18	0,007	14,3
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	64 ± 12	74 ± 19	0,006	15,6
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	61 (51; 70)	69 (57; 81)	0,044	13,1
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	102 (97; 109)	104 (92; 118)	0,695	–
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	104 (99; 111)	94 (76; 111)	0,002	-9,6
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	95 (88; 103)	100 (86; 112)	0,266	–
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	107 (102; 114)	111 (98; 123)	0,550	–
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	110 (104; 117)	100 (80; 118)	0,003	-9,1

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
СрАТ ² _{ніч} , мм рт. ст.	100 (92; 108)	105 (89; 119)	0,238	–
Показники навантаження гіпертензією				
ІВ САТ _{доба} , %	72,5 (56,0; 90,2)	85,2 (57,1; 98,2)	0,129	–
ІВ САТ _{день} , %	69,7 (54,3; 90,5)	82,9 (47,6; 97,9)	0,204	–
ІВ САТ _{ніч} , %	87,9 (56,3; 100,0)	95,4 (59,2; 100,0)	0,573	–
ІВ ДАТ _{доба} , %	46,9 (26,5; 73,3)	34,4 (15,2; 75,7)	0,170	–
ІВ ДАТ _{день} , %	41,6 (21,1; 70,5)	22,3 (7,3; 71,9)	0,105	–
ІВ ДАТ _{ніч} , %	64,3 (38,5; 90,9)	72,1 (26,2; 98,1)	0,842	–
ІЧ САТ _{доба} , %	74,6 (63,8; 93,6)	88,3 (63,1; 99,8)	0,186	–
ІЧ САТ _{день} , %	73,9 (59,6; 93,1)	86,6 (55,9; 99,8)	0,246	–
ІЧ САТ _{ніч} , %	93,6 (62,6; 100,0)	98,8 (67,1; 100,0)	0,742	–
ІЧ ДАТ _{доба} , %	48,9 (30,6; 77,3)	38,7 (15,4; 83,6)	0,234	–
ІЧ ДАТ _{день} , %	46,2 (22,2; 73,9)	26,1 (7,7; 78,3)	0,124	–
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	73,4 (40,0; 98,6)	79,1 (26,6; 100,0)	0,858	–
ІІ САТ _{доба} , мм · ГОД.	297,1 (184,0; 484,8)	517,4 (122,9; 931,0)	0,135	–
ІІ САТ _{день} , мм · ГОД.	219,0 (131,9; 397,3)	349,8 (98,4; 678,2)	0,134	–
ІІ САТ _{ніч} , мм · ГОД.	82,6 (30,8; 143,1)	138,3 (39,5; 239,5)	0,063	–
ІІ ДАТ _{доба} , мм · ГОД.	107,2 (53,7; 204,8)	84,1 (20,3; 246,6)	0,570	–
ІІ ДАТ _{день} , мм · ГОД.	64,5 (22,9; 153,0)	58,7 (4,6; 177,3)	0,533	–

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
П ДАТ _{ніч} , мм · год.	34,8 (12,9; 62,4)	33,4 (2,8; 99,7)	0,981	–
ПН САТ _{доба} , мм рт. ст.	13,1 (8,0; 23,5)	23,1 (7,2; 43,7)	0,047	76,3
ПН САТ _{день} , мм рт. ст.	12,2 (7,4; 23,5)	18,8 (7,0; 42,7)	0,151	–
ПН САТ _{ніч} , мм рт. ст.	16,1 (6,3; 26,7)	26,2 (7,1; 43,1)	0,112	–
ПН ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	4,6 (2,4; 10,0)	4,8 (0,9; 11,8)	0,851	–
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	3,6 (1,3; 8,8)	3,0 (0,3; 9,8)	0,404	–
ПН ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	6,4 (2,5; 12,8)	5,9 (0,5; 21,2)	0,940	–
Показники варіабельності АТ				
Вар САТ _{доба} , мм рт. ст.	17,6 (13,7; 20,7)	16,3 (14,1; 21,3)	0,695	–
Вар САТ _{день} , мм рт. ст.	16,5 (13,3; 18,9)	16,5 (14,5; 19,3)	0,954	–
Вар САТ _{ніч} , мм рт. ст.	12,0 (9,8; 15,8)	12,6 (10,6; 16,2)	0,312	–
Вар ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	12,3 (10,3; 16,0)	11,1 (7,8; 16,5)	0,098	–
Вар ДАТ _{день} , мм рт. ст.	12,1 (9,5; 15,0)	11,2 (7,6; 14,6)	0,236	–
Вар ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	9,2 (6,7; 11,4)	8,7 (6,1; 11,6)	0,628	–
Вар ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	11,6 (9,3; 14,2)	13,2 (10,1; 16,5)	0,060	–
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	11,7 (9,4; 14,9)	12,9 (9,9; 15,7)	0,180	–
Вар ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	8,4 (6,5; 10,9)	11,5 (8,7; 14,8)	<0,001	-18,6
Вар СрАТ _{доба} , мм рт. ст.	13,3 (11,2; 15,9)	10,7 (9,2; 14,7)	0,045	-19,6
Вар СрАТ _{день} , мм рт. ст.	12,6 (10,5; 14,9)	10,6 (8,6; 14,0)	0,120	–

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
Вар СрАТ _{ніч} , мм рт. ст.	9,2 (6,7; 11,4)	8,7 (6,1; 11,4)	0,180	–
ААSI _{доба}	0,46 ± 0,15	0,54 ± 0,22	0,051	–
ААSI _{день}	0,51 (0,36; 0,61)	0,53 (0,41; 0,66)	0,402	–
ААSI _{ніч}	0,43 (0,25; 0,59)	0,58 (0,36; 0,80)	0,017	34,9
Сум_ААSI _{доба}	0,27 (0,15; 0,35)	0,34 (0,06; 0,43)	0,300	–
Сум_slope _{доба}	1,37 (1,17; 1,55)	1,52 (1,06; 1,74)	0,300	–
ЦІ САТ, %	8,23 (1,86; 14,19)	5,22 (0; 7,97)	0,021	-36,6
НІ САТ	0,93 ± 0,09	0,96 ± 0,07	0,013	3,2
ЦІ ДАТ, %	12,58 (5,0; 17,53)	6,49 (0; 10,77)	0,005	-48,4
НІ ДАТ	0,87 (0,83; 0,95)	0,94 (0,89; 1,0)	0,005	8,0
ВП САТ, мм рт. ст.	52,0 (42,0; 66,0)	50,0 (45,0; 61,5)	0,809	–
ШВП САТ, мм рт. ст. / год.	17,0 (10,0; 33,0)	20,0 (13,0; 31,5)	0,304	–
ВП ДАТ, мм рт. ст.	38,5 (29,0; 48,0)	30,0 (24,5; 65,5)	0,345	–
ШВП ДАТ, мм рт. ст. / год.	15,0 (9,0; 26,0)	12,0 (8,5; 30,0)	0,761	–
САТ _в , мм рт. ст.	151 (142; 164)	145 (134; 166)	0,185	–
САТ _в ^{пик} , мм рт. ст.	157 (149; 173)	155 (140; 180)	0,595	–
САТ _в ^{max} , мм рт. ст.	170 (158; 186)	167 (154; 196)	0,677	–
САТ _в ^{min} , мм рт. ст.	130 ± 19	136 ± 35	0,401	–
САТ _п ^{ниж} , мм рт. ст.	140 ± 19	146 ± 14	0,285	–

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
SAT _н , мм рт. ст.	135 (125; 148)	139 (122; 169)	0,268	–
SAT _н ^{пик} , мм рт. ст.	148 (134; 162)	160 (133; 189)	0,187	–
SAT _н ^{max} , мм рт. ст.	158 (140; 169)	164 (137; 183)	0,313	–
SAT _н ^{min} , мм рт. ст.	120 (107; 134)	121 (108; 144)	0,693	–
SAT _н ^{ниж} , мм рт. ст.	127 (116; 141)	134 (114; 154)	0,268	–
П SAT _в ^{ср} , мм рт. ст.	17,5 (6,6; 24,4)	6,5 (-4,1; 14,5)	<0,001	-62,9
П SAT _в ^{дин} , мм рт. ст.	32,7 (21,3; 42,0)	16,0 (8,0; 36,2)	0,008	-51,1
П SAT _п ^{дин} , мм рт. ст.	19,3 (12,0; 29,7)	9,5 (3,0; 25,2)	0,012	-50,8
П SAT _в ^{дин max} , мм рт. ст.	53,0 (39,0; 62,0)	42,0 (28,0; 58,0)	0,060	–
П SAT _п ^{max} , мм рт. ст.	40,5 (30,0; 54,0)	28,0 (19,0; 56,0)	0,057	–
П SAT _н ^{ср} , мм рт. ст.	11,4 (7,6; 16,2)	9,9 (5,0; 20,8)	0,657	–
П SAT _н ^{дин} , мм рт. ст.	18,8 (12,7; 24,3)	18,0 (8,4; 30,3)	0,936	–
П SAT _н ^{дин max} , мм рт. ст.	33,5 (25,0; 43,0)	36,0 (19,0; 49,0)	0,945	–
П SAT _п , мм рт. ст.	24,6 (15,3; 34,5)	8,3 (-8,0; 24,0)	<0,001	-66,3
П SAT _{в/н} , мм рт. ст.	24,3 (12,0; 34,3)	11,9 (3,7; 33,0)	0,014	-51,0
Інші показники				
ПД _{доба}	100,45 (88,79; 111,79)	103,10 (81,30; 114,23)	0,970	–
ПД _{день}	105,59 (91,88; 117,87)	104,64 (83,62; 117,77)	0,629	–
ПД _{ніч}	81,28 (73,19; 92,51)	93,47 (74,51; 116,77)	0,121	–

Натомість за характером ДАТ мала місце вірогідна різниця ($p < 0,001$). Аналіз виявив розбіжність між групами за *dipping* ($p = 0,043$) і *mild dipping* ($p = 0,012$) циркадним профілем. У хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ була виявлена дворазова відмінність (на 55,6 % – відносно зниження; на 25 % – абсолютна різниця) питомої ваги поширення *dipping* профіля ДАТ і двократна (на 109,1 % – відносна зміна; на 24 % – абсолютна) – *mild dipping* ритму. Проте групи були зіставні за *extreme dipping* ($p = 0,099$) і *rising / absence of dipping* ($p = 0,314$).

Групи не розрізнялись за середніми показниками САТ за добу і день; ДАТ за добу, день та ніч; СрАТ за емпіричним алгоритмом й формулою Wezler-Bögerl за добу та ніч; за переважною більшістю величин САТ і ДАТ вранішнього, передранкового та нічного аналізу; за величинами навантаження гіпертензією САТ і ДАТ за добу, день і ніч; показниками варіабельності САТ і ДАТ за добу, день, ніч; варіабельності ПАТ за добу і день; варіабельності СрАТ за день і ніч; ААСІ за добу і день, та його похідними за добу, а також ПД за добу, день, ніч. Проте хворі на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, мали достовірно вищі показники середнього САТ за ніч (на 8,9 %); середнього ПАТ – за добу (на 14,3 %), день (на 15,6 %), ніч (на 13,1 %); ПН САТ – за добу (на 76,3 %); ААСІ – за ніч (на 34,9 %); нічного індексу САТ і ДАТ (на 3,2 % і на 8,0 %, відповідно), а також вірогідно нижчі величини СрАТ за емпіричним алгоритмом та формулою Wezler-Bögerl за день (на 9,6 % та на 9,1 %, відповідно); показники САТ вранішнього ($П\text{САТ}_{\text{в}^{\text{CP}}}$ на 62,9 %; $П\text{САТ}_{\text{в}^{\text{днн}}}$ на 51,1 %; $П\text{САТ}_{\text{в/н}}$ на 51,0 %), передранкового ($П\text{САТ}_{\text{п}^{\text{днн}}}$ на 50,8 %; $П\text{САТ}_{\text{п}}$ на 66,3 %) періоду; варіабельності ПАТ за ніч (на 18,6 %) і варіабельності СрАТ за добу (на 19,6 %); циркадного індексу САТ (на 36,6 %) і ДАТ (на 48,4 %). Крім того, серед хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ була виявлена нижча питома вага осіб з *dipping* циркадним профілем ДАТ і вища – осіб, які мали *mild dipping* ритм.

3.2 Дослідження варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу залежно від рівня артеріального тиску, наявності ускладненого перебігу

3.2.1 Показники варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика показників ВРС хворих на ГХ з контрольованим АТ і практично здорових осіб наведена в табл. 3.6.

За переважною більшістю величин часового і спектрального аналізу довготривалого ВРС хворі на ГХ з контрольованим АТ та практично здорові особи не відрізнялися між собою. Не було виявлено достовірної відмінності за часовим аналізом ВРС добового, денного і нічного часу. Дослідження спектральних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ і практично здорових осіб виявив зіставність значної більшості показників. Натомість статистична відмінність була отримана між окремими величинами часового аналізу ВРС. Зокрема, показник pNN_{50} мав більші у 1,5 раза ($p=0,008$) значення за добу у хворих на ГХ з контрольованим АТ проти аналогічного показника практично здорових осіб. Крім того, статистична відмінність була отримана за високочастотними показниками спектрального аналізу ВРС. Так, хворі на ГХ з контрольованим АТ мали достовірно більші за добовий і нічний час значення відносного HF (на 51,0 % і на 64,0 %, відповідно), а також відносного показника HFn (на 35,3 % та на 62,5 %, відповідно).

Хворі на ГХ з контрольованим АТ мали статистично нижче значення індексу LF / HF за добові (на 29,8 %) і нічні (на 46,4 %) години проти аналогічних величин практично здорових осіб.

Отже, хворі на ГХ з контрольованим АТ на фоні прийому антигіпертензивних препаратів мали здебільшого тотожні показники довготривалої ВРС, порівнюючи з аналогічними параметрами практично здорових осіб.

Таблиця 3.6 – Часові і спектральні показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб

Показники, одниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском (n=43)	p	Δ %
1	2	3	4	5
SDNN _{доба} , мс	141 ± 28	135 ± 33	0,562	–
SDNN _{день} , мс	128 (114; 141)	115 (99; 126)	0,100	–
SDNN _{ніч} , мс	85 (71; 98)	84 (66; 103)	0,665	
pNN _{50 доба} , %	2,0 (1,0; 3,0)	5,0 (1,0; 8,0)	0,008	150,0
pNN _{50 день} , %	2,0 (1,0; 2,0)	4,0 (1,0; 5,0)	0,077	
pNN _{50 ніч} , %	3,0 (1,5; 7,0)	7,0 (2,0; 13,0)	0,081	–
rMSSD _{доба} , мс	21 (19; 22)	26 (20; 30)	0,112	–
rMSSD _{день} , мс	20 (20; 21)	24 (17; 29)	0,217	–
rMSSD _{ніч} , мс	24 (18; 28)	30 (23; 35)	0,059	–
SDNN <i>index</i> _{доба} , мс	48 ± 6	49 ± 13	0,666	–
SDNN <i>index</i> _{день} , мс	46 (43; 51)	46 (39; 53)	0,744	–
SDNN <i>index</i> _{ніч} , мс	48 (43; 60)	52 (39; 60)	0,928	–
SDANN _{доба} , мс	127 ± 29	121 ± 32	0,547	–
SDANN _{день} , мс	108 (100; 130)	101 (84; 117)	0,177	–
SDANN _{ніч} , мс	61 (52; 72)	52 (43; 72)	0,414	–
VAR _{доба} , мс	880 (786; 1070)	1024 (817; 1218)	0,604	–

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
VAR _{день, мс}	798 (771; 973)	891 (723; 1218)	0,954	–
VAR _{ніч, мс}	703 (620; 763)	727 (584; 872)	0,622	–
avNN _{доба, мс}	826 (773; 846)	890 (776; 976)	0,117	–
avNN _{день, мс}	7771 (740; 821)	842 (745; 910)	0,170	–
avNN _{ніч, мс}	948 (905; 1017)	1024 (921; 1078)	0,298	–
СЗВР _{доба, мс}	835 (725; 1008)	967 (885; 1140)	0,126	–
СЗВР _{день, мс}	892 (735; 1041)	998 (875; 1142)	0,210	–
СЗВР _{ніч, мс}	760 (603; 903)	865 (721; 1164)	0,065	–
VLF _{доба, мс²}	1780 (1487; 2121)	1777 (1284; 2362)	0,818	–
VLF _{день, мс²}	1684 (1390; 2050)	1570 (1161; 2097)	0,431	–
VLF _{ніч, мс²}	2175 (1550; 2907)	2509 (1533; 3150)	0,651	–
VLF _{доба, %}	67,3 ± 6,2	68,1 ± 7,2	0,693	–
VLF _{день, %}	67,5 ± 6,9	67,9 ± 6,7	0,852	–
VLF _{ніч, %}	67,2 ± 8,1	68,5 ± 9,2	0,624	–
LF _{доба, мс²}	686 (549; 988)	614 (358; 893)	0,336	–
LF _{день, мс²}	626 (486; 818)	590 (331; 828)	0,317	–
LF _{ніч, мс²}	879 (586; 995)	689 (437; 1124)	0,438	–
LF _{доба, %}	26,8 (23,4; 30,7)	24,9 (19,9; 27,1)	0,095	–
LF _{день, %}	26,1 (23,9; 30,4)	25,8 (20,8; 27,8)	0,366	–

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
LF _{ніч} , %	26,1 (21,6; 33,3)	21,4 (17,8; 27,8)	0,085	–
HF _{доба} , мс ²	149 (104; 155)	181 (115; 285)	0,147	–
HF _{день} , мс ²	125 (103; 141)	150 (85; 202)	0,409	–
HF _{ніч} , мс ²	193 (108; 252)	245 (151; 427)	0,085	–
HF _{доба} , %	5,1 (4,3; 6,5)	7,7 (4,9; 9,6)	0,045	51,0
HF _{день} , %	4,7 (4,4; 6,6)	6,5 (4,3; 8,8)	0,164	–
HF _{ніч} , %	5,0 (4,2; 6,0)	8,2 (4,7; 10,8)	0,023	64,0
HF _{пдоба} , н.в.	17 (13; 20)	23 (16; 29)	0,007	35,3
HF _{пдень} , н.в.	17 (13; 21)	20 (15; 26)	0,074	–
HF _{пніч} , н.в.	16 (11; 24)	26 (19; 30)	0,005	62,5
LF / HF _{доба}	4,80 (3,94; 6,50)	3,37 (2,41; 5,27)	0,007	-29,8
LF / HF _{день}	4,83 (3,77; 6,90)	4,0 (2,91; 5,59)	0,084	–
LF / HF _{ніч}	5,34 (3,20; 8,74)	2,86 (2,28; 4,30)	0,005	-46,4
Щ _{доба}	0,51 (0,39; 0,57)	0,44 (0,37; 0,55)	0,632	–
Щ _{день}	0,47 (0,44; 0,56)	0,44 (0,40; 0,56)	0,604	–
Щ _{ніч}	0,50 (0,36; 0,59)	0,45 (0,33; 0,55)	0,526	–
TP _{доба} , мс ²	2640 (2191; 3261)	2548 (1802; 3497)	0,716	–
TP _{день} , мс ²	2418 (2154; 2743)	2257 (1688; 3138)	0,565	–
TP _{ніч} , мс ²	3199 (2391; 4227)	3711 (2150; 4532)	0,802	–

Натомість у хворих на ГХ з контрольованим АТ, порівнюючи з практично здоровими особами, зазначалось достовірне збільшення часового показника pNN_{50} за добовий період (у 1,5 раза), спектральних величин HF і HFn за добовий (на 51,0 % й на 35,3 %, відповідно), нічний час (на 64,0 % та на 62,5 %, відповідно), але визначалось статистичне зменшення симпатовагального індексу за добовий (на 29,8 %) й нічний аналіз (на 46,4 %), що свідчить про активацію ПНС та відсутність змін з боку симпатичної ланки.

3.2.2 Особливості варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика показників ВРС хворих на ГХ з неконтрольованим АТ на тлі застосування антигіпертензивної терапії і практично здорових осіб наведена в табл. 3.7.

За значною більшістю показників ВРС, зокрема за часовими показниками, хворі на ГХ з неконтрольованим АТ і практично здорові особи не відрізнялися між собою. Проте показники $rMSSD$ і середньозважена варіація ритмограми (СЗВР) нічних годин у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ були статистично більші на 29,2 % ($p=0,028$) й на 25,4 % ($p=0,028$), відповідно, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб. Разом з тим, за аналізом pNN_{50} було виявлено достовірне ($p=0,045$) двократне підвищення показника у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних параметрів практично здорових осіб за добу з одночасною відсутністю достовірних змін даних за день і ніч.

Статистична розбіжність визначалась за низкою величин і спектрального аналізу ВРС. Зокрема, достовірна відмінність мала місце між відносними показниками HF і HFn, що були більші на 49,0 % й на 41,2 % за добу, відповідно; на 48,9 % та на 29,4 % за день, відповідно; на 68,0 % і на 62,5 % за ніч, відповідно, у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних параметрів практично здорових осіб.

Таблиця 3.7 Часові і спектральні показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб

Показники, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	p	Δ %
1	2	3	4	5
SDNN _{доба} , мс	140 (119; 164)	131 (111; 152)	0,462	–
SDNN _{день} , мс	128 (114; 141)	115 (95; 132)	0,212	–
SDNN _{ніч} , мс	85 (71; 98)	87 (72; 105)	0,777	
pNN _{50 доба} , %	2,0 (1,0; 3,0)	4,0 (1,0; 8,0)	0,045	100
pNN _{50 день} , %	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (1,0; 7,0)	0,164	
pNN _{50 ніч} , %	3,0 (1,5; 7,0)	6,5 (2,0; 18,0)	0,064	–
rMSSD _{доба} , мс	21 (19; 22)	25 (18; 35)	0,212	–
rMSSD _{день} , мс	20 (20; 21)	23 (18; 32)	0,302	–
rMSSD _{ніч} , мс	24 (18; 28)	31 (21; 43)	0,028	29,2
SDNN <i>index</i> _{доба} , мс	48 ± 6	47 ± 13	0,641	–
SDNN <i>index</i> _{день} , мс	47 ± 6	45 ± 13	0,206	–
SDNN <i>index</i> _{ніч} , мс	48 (43; 60)	50 (41; 66)	0,586	–
SDANN _{доба} , мс	127 ± 29	120 ± 35	0,407	–
SDANN _{день} , мс	108 (100; 130)	102 (86; 120)	0,274	–
SDANN _{ніч} , мс	61 (52; 72)	58 (44; 79)	0,645	–
VAR _{доба} , мс	880 (786; 1070)	938 (767; 1105)	0,836	–

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
VAR _{день, мс}	798 (771; 973)	873 (732; 1034)	0,912	–
VAR _{ніч, мс}	703 (620; 763)	687 (588; 832)	0,967	–
avNN _{доба, мс}	826 (773; 846)	849 (775; 934)	0,351	–
avNN _{день, мс}	7771 (740; 821)	817 (752; 917)	0,286	–
avNN _{ніч, мс}	948 (905; 1017)	979 (900; 1059)	0,626	–
СЗВР _{доба, мс}	835 (725; 1008)	940 (726; 1202)	0,451	–
СЗВР _{день, мс}	892 (735; 1041)	932 (744; 1211)	0,603	–
СЗВР _{ніч, мс}	760 (603; 903)	953 (726; 1249)	0,028	25,4
VLF _{доба, мс²}	1780 (1487; 2121)	1555 (1096; 2324)	0,278	–
VLF _{день, мс²}	1684 (1390; 2050)	1383 (926; 1923)	0,097	–
VLF _{ніч, мс²}	2175 (1550; 2907)	2045 (1424; 3484)	0,806	–
VLF _{доба, %}	66,4 (63,6; 71,8)	68,0 (61,8; 72,1)	0,773	–
VLF _{день, %}	68,0 (64,0; 69,6)	66,9 (61,3; 71,8)	0,657	–
VLF _{ніч, %}	66,8 (62,8; 73,3)	68,1 (60,7; 72,3)	0,908	–
LF _{доба, мс²}	686 (549; 988)	608 (404; 952)	0,435	–
LF _{день, мс²}	626 (486; 818)	551 (341; 839)	0,255	–
LF _{ніч, мс²}	879 (586; 995)	712 (519; 1211)	0,721	–
LF _{доба, %}	26,8 (23,4; 30,7)	24,7 (21,2; 28,9)	0,155	–
LF _{день, %}	26,1 (23,9; 30,4)	25,5 (21,5; 29,2)	0,484	–

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
LF _{ніч} , %	26,1 (21,6; 33,3)	23,3 (19,2; 27,4)	0,137	–
HF _{доба} , мс ²	149 (104; 155)	218 (113; 347)	0,087	–
HF _{день} , мс ²	125 (103; 141)	166 (81; 263)	0,324	–
HF _{ніч} , мс ²	193 (108; 252)	276 (146; 510)	0,022	43,0
HF _{доба} , %	5,1 (4,3; 6,5)	7,6 (5,7; 11,2)	0,002	49,0
HF _{день} , %	4,7 (4,4; 6,6)	7,0 (5,2; 10,7)	0,018	48,9
HF _{ніч} , %	5,0 (4,2; 6,0)	8,4 (5,8; 12,4)	0,001	68,0
HF _n _{доба} , н.в.	17 (13; 20)	24 (19; 33)	0,001	41,2
HF _n _{день} , н.в.	17 (13; 21)	22 (17; 30)	0,012	29,4
HF _n _{ніч} , н.в.	16 (11; 24)	26 (20; 35)	0,002	62,5
LF / HF _{доба}	4,80 (3,94; 6,50)	3,14 (2,14; 4,36)	0,001	-34,6
LF / HF _{день}	4,83 (3,77; 6,90)	3,63 (2,42; 4,91)	0,015	-24,9
LF / HF _{ніч}	5,34 (3,20; 8,74)	2,80 (1,91; 4,19)	0,002	-47,6
Щ _{доба}	0,51 (0,39; 0,57)	0,47 (0,39; 0,62)	0,773	–
Щ _{день}	0,47 (0,44; 0,56)	0,50 (0,39; 0,63)	0,647	–
Щ _{ніч}	0,50 (0,36; 0,59)	0,47 (0,38; 0,65)	0,908	–
TP _{доба} , мс ²	2640 (2191; 3261)	2444 (1736; 3636)	0,501	–
TP _{день} , мс ²	2418 (2154; 2743)	2081 (1445; 3129)	0,175	–
TP _{ніч} , мс ²	3199 (2391; 4227)	3231 (2210; 5132)	0,707	–

Значення індексу LF / HF було достовірно нижче за добовий на 34,6 % ($p=0,001$), денний на 24,9 % ($p=0,015$) і нічний аналіз на 47,6 % ($p=0,002$) у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Водночас тотожними виявились як абсолютні, так і відносні параметри VLF та LF за добові ($p=0,278$; $p=0,773$ та $p=0,435$; $p=0,155$, відповідно), денні ($p=0,097$; $p=0,657$ та $p=0,255$; $p=0,484$, відповідно), нічні ($p=0,806$; $p=0,908$ та $p=0,721$; $p=0,137$, відповідно) години. Також не було виявлено достовірної відмінності за дослідженням значень абсолютних показників HF за добовий ($p=0,087$) та денний ($p=0,324$) час.

Підсумовуючи вищезазначене, варто зауважити, що хворі на ГХ з неконтрольованим АТ й хворі на ГХ з контрольованим АТ на фоні прийому антигіпертензивних препаратів мали подібний профіль даних довготривалого дослідження ВРС за показниками часового і спектрального аналізу проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Проте у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з групою практично здорових осіб, виявились вірогідно вищі часові показники: добовий pNN_{50} (на 100 %), нічний $rMSSD$ (на 29,2 %) і СЗВР (на 25,4 %), – а також спектральні показники: абсолютний HF за ніч (на 43,0 %); відносний HF за добу (на 49,0 %), день (на 48,9 %) й ніч (на 68,0 %); HF_n за добу (на 41,2 %), день (на 29,4 %) і ніч (на 62,5 %); симпато-вагальний індекс за добу (на 34,6 %), день (на 24,9 %) і ніч (на 47,6 %).

3.2.3 Параметри варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим і контрольованим артеріальним тиском

Порівняльна характеристика показників ВРС хворих на ГХ з неконтрольованим АТ й хворих на ГХ з контрольованим АТ на тлі антигіпертензивної терапії наведена в табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Часові і спектральні показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском

Показники, одиниці вимірювання	Група хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском (n=43)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	p	Δ %
1	2	3	4	5
SDNN _{доба} , мс	135 (108; 156)	131 (111; 152)	0,870	–
SDNN _{день} , мс	115 (99; 126)	115 (95; 132)	0,887	–
SDNN _{ніч} , мс	84 (66; 103)	87 (72; 105)	0,295	–
pNN _{50 доба} , %	5,0 (1,0; 8,0)	4,0 (1,0; 8,0)	0,866	–
pNN _{50 день} , %	4,0 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 7,0)	0,842	–
pNN _{50 ніч} , %	7,0 (2,0; 13,0)	6,5 (2,0; 18,0)	0,637	–
rMSSD _{доба} , мс	26 (20; 30)	25 (18; 35)	0,967	–
rMSSD _{день} , мс	24 (17; 29)	23 (18; 32)	0,935	–
rMSSD _{ніч} , мс	30 (23; 35)	31 (21; 43)	0,413	–
SDNN <i>index</i> _{доба} , мс	49 ± 13	47 ± 13	0,373	–
SDNN <i>index</i> _{день} , мс	46 (39; 53)	44 (35; 53)	0,316	–
SDNN <i>index</i> _{ніч} , мс	52 (39; 60)	50 (41; 66)	0,529	–
SDANN _{доба} , мс	121 ± 32	120 ± 35	0,775	–
SDANN _{день} , мс	101 (84; 117)	102 (86; 120)	0,653	–
SDANN _{ніч} , мс	52 (43; 72)	58 (44; 79)	0,538	–
VAR _{доба} , мс	1024 (817; 1218)	938 (767; 1105)	0,237	–

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
VAR _{день} , мс	891 (723; 1218)	873 (732; 1034)	0,659	–
VAR _{ніч} , мс	727 (584; 872)	687 (588; 832)	0,523	–
avNN _{доба} , мс	890 (776; 976)	849 (775; 934)	0,260	–
avNN _{день} , мс	837 ± 104	830 ± 128	0,726	–
avNN _{ніч} , мс	1010 ± 117	989 ± 140	0,341	–
СЗВР _{доба} , мс	967 (885; 1140)	940 (726; 1202)	0,462	–
СЗВР _{день} , мс	998 (875; 1142)	932 (744; 1211)	0,303	–
СЗВР _{ніч} , мс	865 (721; 1164)	953 (726; 1249)	0,532	–
VLF _{доба} , мс ²	1777 (1284; 2362)	1555 (1096; 2324)	0,301	–
VLF _{день} , мс ²	1570 (1161; 2097)	1383 (926; 1923)	0,216	–
VLF _{ніч} , мс ²	2509 (1533; 3150)	2045 (1424; 3484)	0,777	–
VLF _{доба} , %	69,3 (64,7; 72,9)	68,0 (61,8; 72,1)	0,260	–
VLF _{день} , %	66,9 (61,3; 71,8)	66,9 (61,3; 71,8)	0,247	–
VLF _{ніч} , %	68,0 (60,7; 72,3)	68,1 (60,7; 72,3)	0,188	–
LF _{доба} , мс ²	614 (358; 893)	608 (404; 952)	0,939	–
LF _{день} , мс ²	590 (331; 828)	551 (341; 839)	0,815	–
LF _{ніч} , мс ²	689 (437; 1124)	712 (519; 1211)	0,591	–
LF _{доба} , %	24,9 (19,9; 27,1)	24,7 (21,2; 28,9)	0,606	–
LF _{день} , %	25,8 (20,8; 27,8)	25,5 (21,5; 29,2)	0,711	–

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
LF _{ніч} , %	21,4 (17,8; 27,8)	23,3 (19,2; 27,4)	0,379	–
HF _{доба} , мс ²	181 (115; 285)	218 (113; 347)	0,353	–
HF _{день} , мс ²	150 (85; 202)	166 (81; 263)	0,573	–
HF _{ніч} , мс ²	245 (151; 427)	276 (146; 510)	0,398	–
HF _{доба} , %	7,7 (4,9; 9,6)	7,6 (5,7; 11,2)	0,152	–
HF _{день} , %	6,5 (4,3; 8,8)	7,0 (5,2; 10,7)	0,181	–
HF _{ніч} , %	8,2 (4,7; 10,8)	8,4 (5,8; 12,4)	0,247	–
HF _{пдоба} , н.в.	23 (16; 29)	24 (19; 33)	0,154	–
HF _{пдень} , н.в.	20 (15; 26)	22 (17; 30)	0,188	–
HF _{пніч} , н.в.	26 (19; 30)	26 (20; 35)	0,538	–
LF / HF _{доба}	3,37 (2,41; 5,27)	3,14 (2,14; 4,36)	0,216	–
LF / HF _{день}	4,0 (2,91; 5,59)	3,63 (2,42; 4,91)	0,178	–
LF / HF _{ніч}	2,86 (2,28; 4,30)	2,80 (1,91; 4,19)	0,535	–
Щ _{доба}	0,44 (0,37; 0,55)	0,47 (0,39; 0,62)	0,260	–
Щ _{день}	0,44 (0,40; 0,56)	0,50 (0,39; 0,63)	0,247	–
Щ _{ніч}	0,45 (0,33; 0,55)	0,47 (0,38; 0,65)	0,188	–
TP _{доба} , мс ²	2548 (1802; 3497)	2444 (1736; 3636)	0,691	–
TP _{день} , мс ²	2257 (1688; 3138)	2081 (1445; 3129)	0,431	–
TP _{ніч} , мс ²	3711 (2150; 4532)	3231 (2210; 5132)	0,894	–

Групи хворих були зіставні за показниками часового і спектрального аналізу ВРС. Зокрема, була виявлена достовірна тотожність абсолютних і відносних показників LF та HF добового ($p=0,939$; $p=0,606$ та $p=0,353$; $p=0,152$, відповідно), денного ($p=0,815$; $p=0,711$ та $p=0,573$; $p=0,181$, відповідно), нічного ($p=0,591$; $p=0,379$ та $p=0,398$; $p=0,247$, відповідно) часу. Дослідні групи були також подібні і за показником HFn за добові ($p=0,154$), денні ($p=0,188$) та нічні ($p=0,538$) години. Групи були статистично однорідні за значеннями індексу LF / HF добового ($p=0,216$), денного ($p=0,178$) і нічного ($p=0,535$) спостереження. Крім того, дослідні групи суттєво не відрізнялись і за показниками індексу централізації (ІЦ) і TP за добовий ($p=0,260$ і $p=0,691$, відповідно), денний ($p=0,247$ і $p=0,431$, відповідно) та нічний ($p=0,188$ і $p=0,894$, відповідно) період.

Отже, проведене дослідження підтверджує, що хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з хворими на ГХ з контрольованим АТ, мали абсолютно зіставні величини довготривалої ВРС як за часовим, так і спектральним аналізом.

3.2.4 Варіабельність ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика показників ВРС хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти практично здорових осіб продемонструвала зіставність за більшістю параметрів. Значна кількість часових величин ВРС за добовий, денний і нічний періоди була подібна (табл. 3.9).

Аналіз спектральних параметрів ВРС також не виявив достовірної різниці. Проте привертає увагу низка часових величин ВРС, які мали достовірну статистичну відмінність. Зокрема, SDNN і SDANN були статистично нижчі на 27,9 % і 27,5 %, відповідно, за добовий, а також на 28,9 % і 29,6 %, відповідно, за денний час у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних показників практично здорових.

Таблиця 3.9 – Часові і спектральні показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб

Показники, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом (n=34)	p	Δ %
1	2	3	4	5
SDN _{доба} , мс	140 (119; 164)	101 (66; 127)	0,010	-27,9
SDNN _{день} , мс	128 (114; 141)	91 (69; 121)	0,011	-28,9
SDNN _{ніч} , мс	85 (71; 98)	87 (66; 119)	0,565	
pNN _{50 доба} , %	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (1,0; 12,0)	0,130	–
pNN _{50 день} , %	2,0 (1,0; 2,0)	3,0 (1,0; 10,0)	0,106	
pNN _{50 ніч} , %	3,0 (1,5; 7,0)	4,0 (1,0; 17,0)	0,328	–
rMSSD _{доба} , мс	21 (19; 22)	27 (18; 39)	0,220	–
rMSSD _{день} , мс	20 (20; 21)	26 (16; 38)	0,210	–
rMSSD _{ніч} , мс	24 (18; 28)	30 (22; 45)	0,102	–
SDNN <i>index</i> _{доба} , мс	48 (44; 53)	49 (33; 64)	0,939	–
SDNN <i>index</i> _{день} , мс	46 (43; 51)	45 (33; 62)	0,542	–
SDNN <i>index</i> _{ніч} , мс	48 (43; 60)	57 (36; 70)	0,462	–
SDANN _{доба} , мс	120 (105; 153)	87 (55; 121)	0,003	-27,5
SDANN _{день} , мс	108 (100; 130)	76 (49; 108)	0,003	-29,6
SDANN _{ніч} , мс	61 (52; 72)	60 (45; 91)	0,968	–
VAR _{доба} , мс	880 (786; 1070)	804 (677; 1127)	0,291	–

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
VAR _{день, мс}	798 (771; 973)	747 (615; 1136)	0,251	–
VAR _{ніч, мс}	703 (620; 763)	715 (591; 907)	0,462	–
avNN _{доба, мс}	826 (773; 846)	859 (772; 989)	0,333	–
avNN _{день, мс}	7771 (740; 821)	825 (765; 976)	0,144	–
avNN _{ніч, мс}	948 (905; 1017)	920 (813; 1030)	0,328	–
СЗВР _{доба, мс}	835 (725; 1008)	996 (677; 1591)	0,273	–
СЗВР _{день, мс}	892 (735; 1041)	971 (678; 1588)	0,445	–
СЗВР _{ніч, мс}	760 (603; 903)	1057 (701; 1532)	0,032	39,1
VLF _{доба, мс²}	1780 (1487; 2121)	1573 (935; 3088)	0,780	–
VLF _{день, мс²}	1684 (1390; 2050)	1531 (815; 2634)	0,461	–
VLF _{ніч, мс²}	2175 (1550; 2907)	2067 (1163; 4532)	0,718	–
VLF _{доба, %}	66,4 (63,6; 71,8)	64,4 (56,3; 71,4)	0,272	–
VLF _{день, %}	68,0 (64,0; 69,6)	63,5 (54,6; 70,0)	0,151	–
VLF _{ніч, %}	66,8 (62,8; 73,3)	69,0 (59,2; 74,4)	0,841	–
LF _{доба, мс²}	686 (549; 988)	755 (376; 1506)	0,939	–
LF _{день, мс²}	626 (486; 818)	678 (348; 1391)	0,899	–
LF _{ніч, мс²}	879 (586; 995)	826 (448; 1748)	0,947	–
LF _{доба, %}	27,2 ± 5,3	27,9 ± 7,3	0,709	–
LF _{день, %}	27,0 ± 5,9	29,0 ± 7,7	0,358	–

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
LF _{ніч} , %	27,6 ± 8,6	24,7 ± 7,5	0,328	–
HF _{доба} , мс ²	149 (104; 155)	167 (78; 339)	0,576	–
HF _{день} , мс ²	125 (103; 141)	147 (73; 299)	0,684	–
HF _{ніч} , мс ²	193 (108; 252)	179 (76; 481)	0,446	–
HF _{доба} , %	5,1 (4,3; 6,5)	6,2 (3,6; 10,5)	0,296	–
HF _{день} , %	4,7 (4,4; 6,6)	5,8 (3,7; 11,1)	0,296	–
HF _{ніч} , %	5,0 (4,2; 6,0)	6,6 (3,1; 11,9)	0,165	–
HF _{пдоба} , н.в.	17 (13; 20)	18 (13; 27)	0,359	–
HF _{пдень} , н.в.	17 (13; 21)	18 (12; 27)	0,415	–
HF _{пніч} , н.в.	16 (11; 24)	20 (12; 35)	0,254	–
LF / HF _{доба}	4,80 (3,94; 6,50)	4,44 (2,69; 6,89)	0,401	–
LF / HF _{день}	5,56 ± 2,34	5,17 ± 3,25	0,659	–
LF / HF _{ніч}	5,34 (3,20; 8,74)	4,0 (1,82; 7,15)	0,277	–
Щ _{доба}	0,51 (0,39; 0,57)	0,55 (0,40; 0,78)	0,272	–
Щ _{день}	0,47 (0,44; 0,56)	0,58 (0,43; 0,83)	0,151	–
Щ _{ніч}	0,50 (0,36; 0,59)	0,45 (0,35; 0,69)	0,841	–
TP _{доба} , мс ²	2640 (2191; 3261)	2765 (1451; 5510)	0,980	–
TP _{день} , мс ²	2418 (2154; 2743)	2375 (1392; 4443)	0,819	–
TP _{ніч} , мс ²	3199 (2391; 4227)	3938 (1862; 6049)	0,584	–

Крім того, у хворих на ГХ з ускладненим перебігом показник СЗВР був достовірно більший на 39,1 % ($p=0,032$) нічного періоду у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти величин практично здорових осіб.

Підбиваючи підсумки, хворі на ГХ з ускладненим перебігом мали зіставні результати порівняння з групою практично здорових осіб за абсолютною більшістю спектральних показників довготривалої ВРС. Водночас хворим на ГХ з ускладненим перебігом характерні достовірно нижчі часові показники SDNN і SDANN за добу (на 27,9 % і 27,5 %, відповідно) та день (на 28,9 % і 29,6 %, відповідно), а також вірогідно більший СЗВР – за ніч (на 39,1 %) проти аналогічних величин практично здорових осіб.

3.2.5 Аналіз варіабельності ритму серця хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

Дослідження показників ВРС хворих на ГХ з ускладненим перебігом і хворих на ГХ з неконтрольованим АТ виявило зіставність часових величин ВРС за добу, день та ніч. Аналіз даних представлено в табл. 3.10.

У хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, була виявлена достовірна відмінність за низкою часових показників аналізу ВРС: нижчий на 22,9 % ($p=0,001$) SDNN за добу та на 20,9 % ($p=0,001$) – за день.

Аналогічна закономірність була виявлена за SDANN, що був достовірно нижчий на 26,9 % ($p<0,001$) за добу і на 25,5 % ($p=0,001$) за день у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних показників хворих на ГХ з неконтрольованим АТ. Хворі на ГХ з ускладненим перебігом також мали вищий на 12,6 % ($p=0,047$) рівень LF за добу і на 7,5 % ($p=0,036$) за день, проте, достовірно нижчі HF ν за добу (на 25,0 %) й ніч (на 23,1 %).

Таблиця 3.10 – Показники варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

Показники, одиниці вимірювання	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом (n=34)	p	Δ %
1	2	3	4	5
SDNN _{доба} , мс	131 (111; 152)	101 (66; 127)	0,001	-22,9
SDNN _{день} , мс	115 (95; 132)	91 (69; 121)	0,001	-20,9
SDNN _{ніч} , мс	87 (72; 105)	87 (66; 119)	0,672	–
pNN _{50 доба} , %	4,0 (1,0; 8,0)	3,0 (1,0; 12,0)	0,704	–
pNN _{50 день} , %	3,0 (1,0; 7,0)	3,0 (1,0; 10,0)	0,381	–
pNN _{50 ніч} , %	6,5 (2,0; 18,0)	4,0 (1,0; 17,0)	0,472	–
rMSSD _{доба} , мс	25 (18; 35)	27 (18; 39)	0,455	–
rMSSD _{день} , мс	23 (18; 32)	26 (16; 38)	0,358	–
rMSSD _{ніч} , мс	31 (21; 43)	30 (22; 45)	0,964	–
SDNN <i>index</i> _{доба} , мс	45 (37; 56)	49 (33; 64)	0,748	–
SDNN <i>index</i> _{день} , мс	44 (35; 53)	45 (33; 62)	0,904	–
SDNN <i>index</i> _{ніч} , мс	50 (41; 66)	57 (36; 70)	0,577	–
SDANN _{доба} , мс	119 (97; 142)	87 (55; 121)	<0,001	-26,9
SDANN _{день} , мс	102 (86; 120)	76 (49; 108)	0,001	-25,5
SDANN _{ніч} , мс	58 (44; 79)	60 (45; 91)	0,506	–
VAR _{доба} , мс	938 (767; 1105)	804 (677; 1127)	0,199	–

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4	5
VAR _{день, мс}	873 (732; 1034)	747 (615; 1136)	0,279	–
VAR _{ніч, мс}	687 (588; 832)	715 (591; 907)	0,502	–
avNN _{доба, мс}	849 (775; 934)	859 (772; 989)	0,592	–
avNN _{день, мс}	830 ± 128	862 ± 126	0,219	–
avNN _{ніч, мс}	989 ± 140	943 ± 147	0,135	–
СЗВР _{доба, мс}	940 (726; 1202)	996 (677; 1591)	0,433	–
СЗВР _{день, мс}	932 (744; 1211)	971 (678; 1588)	0,645	–
СЗВР _{ніч, мс}	953 (726; 1249)	1057 (701; 1532)	0,307	–
VLF _{доба, мс²}	1555 (1096; 2324)	1573 (935; 3088)	0,732	–
VLF _{день, мс²}	1383 (926; 1923)	1531 (815; 2634)	0,672	–
VLF _{ніч, мс²}	2045 (1424; 3484)	2067 (1163; 4532)	0,874	–
VLF _{доба, %}	68,0 (61,8; 72,1)	64,4 (56,3; 71,4)	0,234	–
VLF _{день, %}	66,9 (61,3; 71,8)	63,5 (54,6; 70,0)	0,106	–
VLF _{ніч, %}	68,1 (60,7; 72,3)	69,0 (59,2; 74,4)	0,680	–
LF _{доба, мс²}	608 (404; 952)	755 (376; 1506)	0,393	–
LF _{день, мс²}	551 (341; 839)	678 (348; 1391)	0,203	–
LF _{ніч, мс²}	712 (519; 1211)	826 (448; 1748)	0,689	–
LF _{доба, %}	24,7 (21,2; 28,9)	27,8 (22,5; 32,9)	0,047	12,6
LF _{день, %}	25,5 (21,5; 29,3)	27,4 (23,3; 32,3)	0,036	7,5

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4	5
LF _{ніч} , %	23,3 (19,2; 27,4)	23,7 (20,0; 27,5)	0,592	–
HF _{доба} , мс ²	218 (113; 347)	167 (78; 339)	0,420	–
HF _{день} , мс ²	166 (81; 263)	147 (73; 299)	0,989	–
HF _{ніч} , мс ²	276 (146; 510)	179 (76; 481)	0,217	–
HF _{доба} , %	7,6 (5,7; 11,2)	6,2 (3,6; 10,5)	0,162	–
HF _{день} , %	7,0 (5,2; 10,7)	5,8 (3,7; 11,1)	0,485	–
HF _{ніч} , %	8,4 (5,8; 12,4)	6,6 (3,1; 11,9)	0,144	–
HF _{пдоба} , н.в.	24 (19; 33)	18 (13; 27)	0,011	-25,0
HF _{пдень} , н.в.	22 (17; 30)	18 (12; 27)	0,090	–
HF _{пніч} , н.в.	26 (20; 35)	20 (12; 35)	0,031	-23,1
LF / HF _{доба}	3,14 (2,14; 4,36)	4,44 (2,69; 6,89)	0,015	41,4
LF / HF _{день}	3,63 (2,42; 4,91)	4,71 (2,74; 7,48)	0,101	–
LF / HF _{ніч}	2,80 (1,91; 4,19)	4,0 (1,82; 7,15)	0,031	–
Щ _{доба}	0,47 (0,39; 0,62)	0,55 (0,40; 0,78)	0,234	–
Щ _{день}	0,50 (0,39; 0,63)	0,58 (0,43; 0,83)	0,106	–
Щ _{ніч}	0,47 (0,38; 0,65)	0,45 (0,35; 0,69)	0,680	–
TR _{доба} , мс ²	2444 (1736; 3636)	2765 (1451; 5510)	0,506	–
TR _{день} , мс ²	2081 (1445; 3129)	2375 (1392; 4443)	0,304	–
TR _{ніч} , мс ²	3231 (2210; 5132)	3938 (1862; 6049)	0,716	–

Значення індексу LF / HF хворих на ГХ з ускладненим перебігом був статистично вищий на 41,4 % ($p=0,015$) за день проти аналогічного показника хворих з неконтрольованим АТ.

Підсумовуючи, хворим на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, були властиві зіставні у значній кількості показники часового і спектрального аналізу довготривалої ВРС. Проте хворі з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, виявили достовірно нижчі часові показники SDNN і SDANN за добу (на 22,9 % і на 26,9 %, відповідно) й день (на 20,9 % і на 25,5 %, відповідно), а також спектральні показники HF ν за добовий (на 25,0 %) й нічний (на 23,1 %) періоди, проте, вірогідно вищий рівень LF за добу (на 12,6 %), день (на 7,5 %) та значення LF / HF за добу (на 41,4 %), що свідчить про зниження ВРС й активацію СНС.

3.3 Оцінка агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу залежно від рівня артеріального тиску, наявності ускладненого перебігу

3.3.1 Агрегація тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ з контрольованим АТ і практично здорових осіб представлена в табл. 3.11.

За значною більшістю кількісних величин групи не відрізнялись між собою.

Водночас у хворих на ГХ з контрольованим АТ параметри: ступеня агрегації наприкінці десятої хвилини запису і часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації та визначався наприкінці п'ятихвилинного запису, – були достовірно нижчі на 72,6 % та на 41,8 %, відповідно, проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Таблиця 3.11 – Показники агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними величинами практично здоровими осіб

Показник, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском (n=43)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	16 (10; 27)	13 (3; 24)	0,443	–
T _{2min} , %	22 (13; 41)	13 (5; 36)	0,225	–
T _{3min} , %	36 (13; 59)	14 (4; 38)	0,160	–
T _{5min} , %	58 (14; 78)	16 (6; 56)	0,083	–
T _{10min} , %	73 (23; 88)	20 (5; 72)	0,046	-72,6
T _{max,10min} , %	73 (25; 89)	22 (10; 75)	0,054	–
t _{Tmax,10min} , с	555 (381; 592)	379 (77; 579)	0,119	–
ΔT, % / ХВ.	15,9 (12,8; 31,4)	17,0 (8,4; 24,6)	0,714	–
T _{max,5min} , %	58 (18; 81)	19 (6; 55)	0,053	–
t _{Tmax,5 min} , с	297 (261; 299)	173 (29; 294)	0,011	-41,8
AUC _{1min} , 10 %·ХВ.	6,5 (2,6; 14,5)	5,6 (1,3; 10,5)	0,637	–
AUC _{2min} , 10 %·ХВ.	24,1 (12,6; 48,8)	17,0 (5,0; 39,7)	0,682	–
AUC _{3min} , 10 %·ХВ.	54,2 (21,9; 98,7)	32,2 (10,8; 84,3)	0,443	–
AUC _{5min} , 10 %·ХВ.	159,0 (41,8; 234,1)	65,6 (20,6; 163,3)	0,250	–
AUC _{10min} , 10 %·ХВ.	481,1 (112,1; 668,1)	165,9 (57,4; 476,9)	0,120	–
K _{desagg,5min} , %	0,97 (0,53; 46,52)	6,09 (2,51; 23,61)	0,224	–
K _{desagg,10min} , %	1,31 (0,76; 14,82)	14,07 (1,57; 52,54)	0,074	–
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	41 ± 10	53 ± 16	0,007	29,3
T _{2min} , %	57 ± 12	69 ± 17	0,012	21,1
T _{3min} , %	63 ± 13	75 ± 19	0,031	19,1
T _{5min} , %	68 ± 13	77 ± 20	0,104	–
T _{10min} , %	66 (59; 83)	71 (54; 95)	0,433	–

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
$T_{\max,10\min}, \%$	71 ± 13	79 ± 22	0,167	–
$t_{T_{\max,10\min}}, \text{с}$	457 ± 128	382 ± 143	0,112	–
$\Delta T, \% / \text{хв.}$	$55,6 \pm 16,6$	$69,6 \pm 21,2$	0,031	25,2
$T_{\max,5\min}, \%$	66 (62; 80)	77 (61; 93)	0,179	–
$t_{T_{\max,5\min}}, \text{с}$	287 (264; 294)	274 (241; 283)	0,104	–
$AUC_{1\min}, 10\% \cdot \text{хв.}$	$21,2 \pm 7,1$	$28,1 \pm 9,6$	0,016	32,6
$AUC_{2\min}, 10\% \cdot \text{хв.}$	$69,9 \pm 17,4$	$87,4 \pm 25,0$	0,016	25,0
$AUC_{3\min}, 10\% \cdot \text{хв.}$	$129,7 \pm 29,4$	$156,4 \pm 45,0$	0,031	20,6
$AUC_{5\min}, 10\% \cdot \text{хв.}$	$262,5 \pm 54,5$	$302,2 \pm 90,6$	0,091	–
$AUC_{10\min}, 10\% \cdot \text{хв.}$	$592,3 \pm 143,3$	$667,2 \pm 213,3$	0,197	–
$K_{\text{desagg},5\min}, \%$	1,75 (0,73; 2,20)	3,44 (1,94; 5,94)	0,068	–
$K_{\text{desagg},10\min}, \%$	1,53 (-0,05; 3,79)	3,06 (2,59; 11,22)	0,064	–

Оскільки дослідження адреналін-індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів за кількісними показниками хворих на ГХ з контрольованим АТ і практично здорових осіб не виявило суттєвих відмінностей, доцільно розглянути тренди агрегатограм з метою їх оцінки та зіставлення.

Аналіз таблиці кростабуляції виявив достовірну відмінність ($p=0,049$) між групами за видами агрегаційних кривих.

При детальному співставленні групи не розрізнялись між собою за питомою вагою *зливного* ($p=0,612$), *пригніченого* ($p=0,369$) і *відсутнього* ($p=0,612$) виду агрегатограм.

Зіставлення даних візуальної інтерпретації кривих агрегатограм практично здорових осіб, що представлено на рис. 3.9, і хворих на ГХ з контрольованим АТ – на рис. 3.10, продемонструвало статистичну відмінність за *двофазним* видом ($p=0,014$) агрегатограми. Зокрема, у хворих з контрольованим АТ триразова відмінність питомої ваги (на 65,5 % – відносне зниження; на 40 % – абсолютна різниця) поширення *двофазного* виду агрегатограм проти аналогічної кривої практично здорових.

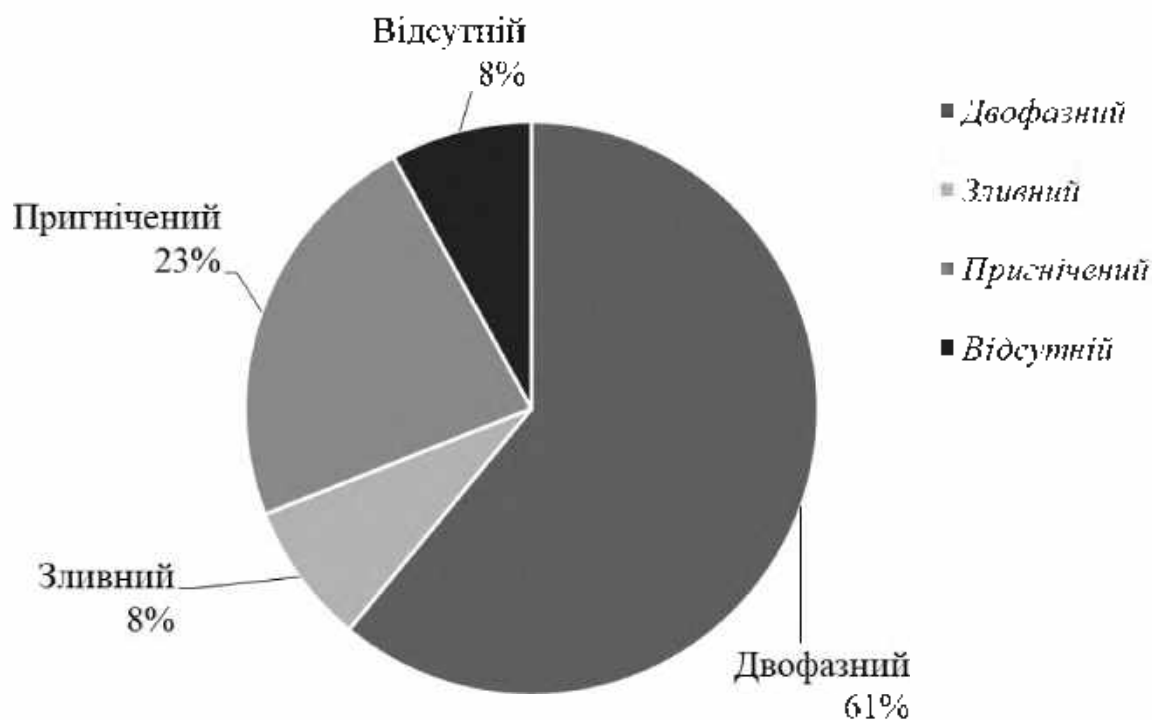


Рис. 3.9 – Розподіл адреналін-індукованих агрегатограм залежно від виду кривої практично здорових осіб

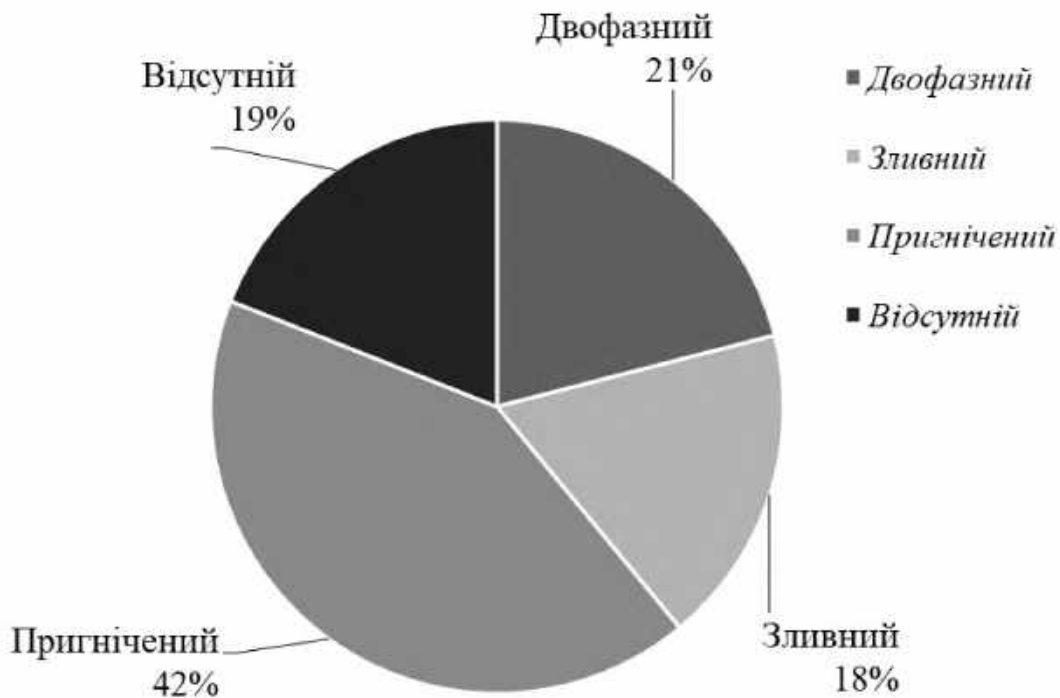


Рис. 3.10 – Розподіл адреналін-індукованих агрегатограм залежно від виду кривої у хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим тиском

Надалі було проведено порівняльний аналіз даних АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ з контрольованим АТ і практично здорових осіб (див. табл. 3.11). Значна більшість показників були зіставні. Водночас хворі на ГХ з контрольованим АТ мали достовірно вищі на 29,3 % ($p=0,007$) величини ступеня агрегації наприкінці першої хвилини запису; на 21,1 % ($p=0,012$) – наприкінці другої; на 19,1 % ($p=0,031$) – наприкінці третьої хвилини проти аналогічних параметрів практично здорових осіб. Крім того, серед хворих на ГХ з контрольованим АТ були достовірно вищі значення швидкості агрегації (на 25,2 %); площі під агрегаційною кривою наприкінці першої (на 32,6 %), другої (на 25,0 %) і третьої (на 20,6 %) хвилини агрегації проти аналогічних показників практично здорових осіб.

Отже, попри статистично вірогідну зіставність більшості кількісних даних агрегації тромбоцитів, хворі на ГХ з контрольованим АТ, порівнюючи з практично здоровими особами, виявили достовірно нижчі дані адреналін-індукованої агрегації наприкінці запису: ступеня агрегації протягом десятихвилинного аналізу (на 72,6 %); часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації протягом п'ятихвилинного дослідження (на 41,8 %); питомої ваги «незворотного двофазного без зниження другої хвили агрегації» адреналін-індукованих агрегатограм десятихвилинного запису.

Натомість параметри АДФ-залежної агрегації тромбоцитів хворих на ГХ з контрольованим АТ продемонстрували збільшення інтенсивності агрегації на початку запису за даними швидкості (на 25,2 %); ступеня (на 29,3 % – наприкінці першої хвилини; на 21,1 % – наприкінці другої і на 19,1 % – наприкінці третьої); площі під кривою (на 32,6 % – за першу; на 25,0 % – за другу; на 20,6 % – за третю хвилини) проти аналогічних показників практично здорових осіб. Тобто спостерігалось пригнічення адреналін-індукованої агрегації наприкінці десятої хвилини аналізу і збільшення швидкості, ступеня АДФ-індукованої – на початку запису кривої агрегації.

3.3.2 Показники агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском і практично здорових осіб

Порівняльна характеристика кількісних параметрів адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ з неконтрольованим АТ і практично здорових осіб представлена в табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Показники агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними величинами практично здорових осіб

Показник, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	16 (10; 27)	12 (6; 18)	0,191	–
T _{2min} , %	22 (13; 41)	14 (7; 23)	0,092	–
T _{3min} , %	36 (13; 59)	15 (7; 30)	0,056	–
T _{5min} , %	58 (14; 78)	17 (8; 44)	0,044	-70,7
T _{10min} , %	73 (23; 88)	18 (6; 56)	0,015	-75,3
T _{max,10min} , %	73 (25; 89)	20 (12; 61)	0,018	-72,6
t _{Tmax,10min} , с	555 (381; 592)	490 (105; 581)	0,200	–
ΔT, % / хв.	15,9 (12,8; 31,4)	11,9 (5,6; 21,2)	0,112	–
T _{max,5min} , %	58 (18; 81)	17 (9; 44)	0,029	-70,7
t _{Tmax,5 min} , с	297 (261; 299)	251 (34; 295)	0,022	-15,5
AUC _{1min} , 10 %·хв.	6,5 (2,6; 14,5)	4,9 (2,2; 7,2)	0,408	–
AUC _{2min} , 10 %·хв.	24,1 (12,6; 48,8)	17,3 (8,6; 28,0)	0,393	–
AUC _{3min} , 10 %·хв.	54,2 (21,9; 98,7)	31,8 (15,9; 55,5)	0,200	–
AUC _{5min} , 10 %·хв.	159,0 (41,8; 234,1)	62,3 (30,0; 140,6)	0,110	–
AUC _{10min} , 10 %·хв.	481,1 (112,1; 668,1)	153,4 (75,9; 410,5)	0,084	–
K _{desagg,5min} , %	0,97 (0,53; 46,52)	2,58 (0; 11,91)	0,941	–

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4	5
K _{desagg,10min} , %	1,31 (0,76; 14,82)	7,74 (0,71; 38,19)	0,211	–
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	42 (33; 46)	45 (36; 54)	0,275	–
T _{2min} , %	53 (49; 63)	58 (49; 70)	0,437	–
T _{3min} , %	58 (56; 72)	62 (53; 77)	0,872	–
T _{5min} , %	66 (60; 76)	63 (54; 80)	0,581	–
T _{10min} , %	66 (59; 83)	63 (49; 79)	0,473	–
T _{max,10min} , %	69 (63; 83)	66 (57; 84)	0,602	–
t _{Tmax,10min} , с	475 (347; 582)	332 (233; 483)	0,023	-30,1
ΔT, % / хв.	53,5 (43,1; 60,9)	60,4 (48,6; 72,8)	0,250	–
T _{max,5min} , %	66 (62; 80)	66 (57; 82)	0,700	–
t _{Tmax,5 min} , с	287 (264; 294)	269 (223; 286)	0,044	-6,3
AUC _{1min} , 10 %·хв.	21,0 (15,7; 25,3)	23,0 (18,7; 28,0)	0,403	–
AUC _{2min} , 10 %·хв.	68,6 (56,8; 79,5)	73,6 (61,4; 91,1)	0,400	–
AUC _{3min} , 10 %·хв.	125,3 (1008,9; 146,6)	133,5 (108,2; 165,6)	0,485	–
AUC _{5min} , 10 %·хв.	245,4 (227,5; 296,7)	259,6 (218,7; 321,8)	0,842	–
AUC _{10min} , 10 %·хв.	574,0 (534,5; 705,7)	563,5 (475,6; 721,1)	0,834	–
K _{desagg,5min} , %	1,75 (0,73; 2,20)	3,37 (1,92; 5,25)	0,025	92,6
K _{desagg,10min} , %	1,53 (-0,05; 3,79)	7,42 (1,66; 15,58)	0,001	385,0

Дослідні групи були зіставні за низкою кількісних даних, як ступенем агрегації наприкінці першої, другої, третьої хвилини запису; часом, що відповідав максимальному ступеню агрегації десятихвилинного запису. Водночас хворі на ГХ з неконтрольованим АТ мали достовірно нижчі на 70,7 % (p=0,044) значення ступеня агрегації тромбоцитів наприкінці п'ятої хвилини запису і на 75,3 % (p=0,015) наприкінці десятої хвилини агрегації тромбоцитів проти аналогічних величин практично здорових осіб. Також були продемонстровані достовірно нижчі на 70,7 % (p=0,029) і на 72,6 % (p=0,018) параметри максимального ступеня агрегації, відповідно, п'ятихвилинного і десятихвилинного записів хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних результатів практично здорових.

Значення показнику часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації п'ятихвилинного запису був нижчий на 15,5 % ($p=0,022$) у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ за аналогічну величину практично здорових.

Аналіз за видами агрегаційних кривих серед хворих на ГХ з неконтрольованим АТ – на рис. 3.11; практично здорових – див. рис. 3.9.

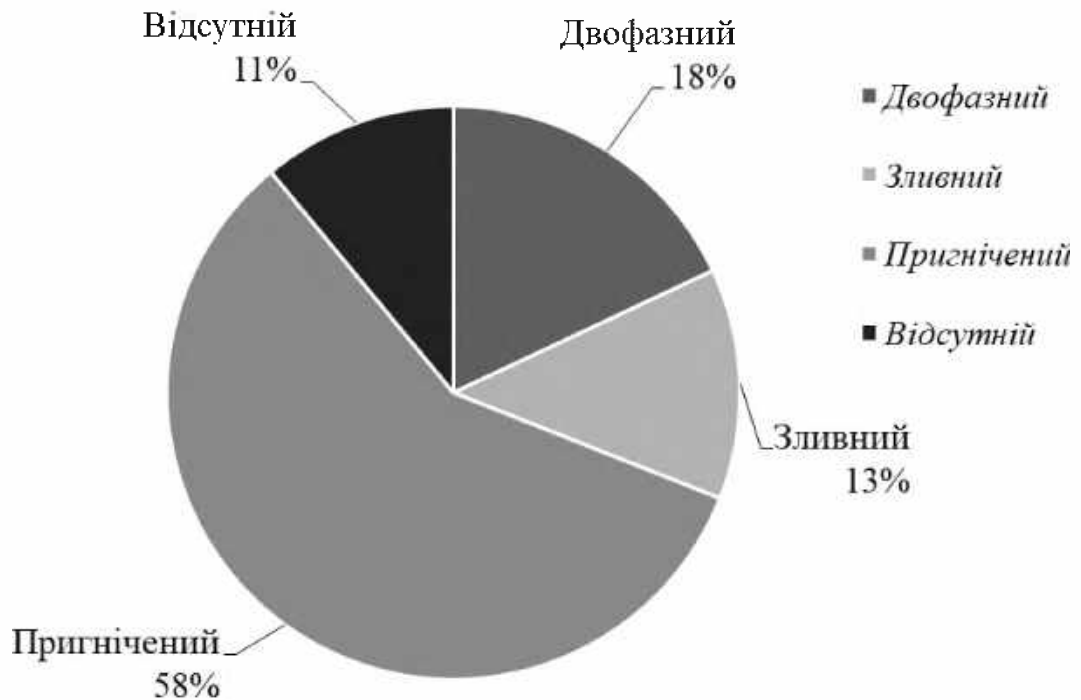


Рис. 3.11 – Розподіл адреналін-індукованих агрегатограм залежно від виду кривої у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

Аналіз таблиці кростабуляції виявив достовірну різницю між групами ($p=0,008$). Зокрема, у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ визначалась трикратна відмінність (на 70,5 % – відносне зниження; на 43,0 % – абсолютна різниця) питомої ваги поширення *двофазного* виду агрегатограм ($p=0,002$), натомість – двополовинна відмінність (на 152,2 % – відносне збільшення; на 35,0 % – абсолютна різниця) *пригніченого* ($p=0,038$), порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб. Проте

хворі на ГХ з неконтрольованим тиском і здорові особи не розрізнялись між собою за *зливним* ($p=0,941$) та *відсутнім* ($p=0,890$) видами.

Підсумовуючи вищенаведені результати аналізу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів за кількісними й якісними даними, доцільно зазначити, що хворі на ГХ з неконтрольованим АТ проти практично здорових осіб продемонстрували достовірну тотожність за низкою показників. Проте розбіжність між дослідними групами мала місце за агрегатограмами зі зниженою другою фазою у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними результатами практично здорових осіб. Виявляється менша питома вага «незворотніх двофазних без зниження другої хвили» агрегатограм тромбоцитів і збільшення «незворотніх двофазних / зливних зі зниженою другою хвилиєю агрегації» агрегатограм, що зумовило загальне зниження кількісних показників.

Хворі на ГХ з неконтрольованим АТ проти аналогічних показників практично здорових осіб продемонстрували достовірне зниження як ступеня агрегації (на 70,7 % – наприкінці п'ятої хвилини; на 75,3 % – наприкінці десятої, а також на 72,6 % і на 70,7 % – максимального ступеня наприкінці, відповідно, десятої і п'ятої хвилини запису), так і часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації п'ятихвилинного запису (на 15,5 %).

Наступним етапом дослідження було проведено порівняння дослідних груп за результатами аналізу АДФ-індукованої агрегації (див. табл. 3.12).

За переважною більшістю величин дослідні групи були зіставні. Водночас хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, ніж практично здорові особи, мали достовірно нижчі на 30,1 % значення часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації десятихвилинного запису ($p=0,023$) і на 6,3 % – п'ятихвилинного періоду ($p=0,044$). Натомість у хворих на ГХ з неконтрольованим АТ проти практично здорових осіб були виявлені достовірно вищі значення коефіцієнтів дезагрегації наприкінці п'яти- і десятихвилинного періоду агрегації тромбоцитів на 92,6 % ($p=0,025$) і в 3,9 рази ($p=0,001$), відповідно.

Результати проведеного аналізу хворих на ГХ з неконтрольованим АТ і практично здорових осіб продемонстрували достовірну тотожність за переважною більшістю кількісних показників адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

В той же час, хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, ніж практично здорові особи, мали статистично менші величини ступеня агрегації у середині і наприкінці запису (на 70,7 % – наприкінці п'ятої хвилини; на 75,3 % – наприкінці десятої хвилини, а також на 72,6 % та на 70,7 % максимального ступеня агрегації наприкінці, відповідно, десяти- та п'ятихвилинного періоду) і часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації п'ятихвилинного запису (на 15,5 %), а також менший (у 3,0 раза) відсоток «незворотніх двофазних без зниження другої хвили» агрегатограм тромбоцитів й збільшення питомої ваги «незворотнього двофазного / зливного зі зниженою другою хвилею агрегації» виду агрегатограм адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Крім того, за показниками АДФ-залежної агрегації тромбоцитів хворі на ГХ з неконтрольованим АТ проти практично здорових осіб продемонстрували прискорення фази досягнення максимального ступеня агрегації тромбоцитів п'ятихвилинного і десятихвилинного дослідження, достовірно вищий рівень часткової дезагрегації. Тобто відбулось зниження адреналін-залежної агрегації тромбоцитів у середині і наприкінці запису, а також прискорення фази досягнення максимального ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

3.3.3 Особливості агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим і контрольованим артеріальним тиском

Порівняльна характеристика показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ з неконтрольованим АТ і хворих на ГХ з контрольованим АТ представлена в табл. 3.13.

Таблиця 3.13 – Показники агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском, порівнюючи з аналогічними величинами хворих з контрольованим артеріальним тиском

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на гіпертонічну хворобу з контрольованим артеріальним тиском (n=43)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	13 (3; 24)	12 (6; 18)	0,684	–
T _{2min} , %	13 (5; 36)	14 (7; 23)	0,868	–
T _{3min} , %	14 (4; 38)	15 (7; 30)	0,829	–
T _{5min} , %	16 (6; 56)	17 (8; 44)	0,903	–
T _{10min} , %	20 (5; 72)	18 (6; 56)	0,791	–
T _{max,10min} , %	22 (10; 75)	20 (12; 61)	0,847	–
t _{Tmax,10min} , c	379 (77; 579)	490 (105; 581)	0,375	–
ΔT, % / ХВ.	17,0 (8,4; 24,6)	11,9 (5,6; 21,2)	0,112	–
T _{max,5min} , %	19 (6; 55)	17 (9; 44)	0,848	–
t _{Tmax,5 min} , c	173 (29; 294)	251 (34; 295)	0,362	–
AUC _{1min} , 10 %·ХВ.	5,6 (1,3; 10,5)	4,9 (2,2; 7,2)	0,486	–
AUC _{2min} , 10 %·ХВ.	17,0 (5,0; 39,7)	17,3 (8,6; 28,0)	0,764	–
AUC _{3min} , 10 %·ХВ.	32,2 (10,8; 84,3)	31,8 (15,9; 55,5)	0,809	–
AUC _{5min} , 10 %·ХВ.	65,6 (20,6; 163,3)	62,3 (30,0; 140,6)	0,840	–
AUC _{10min} , 10 %·ХВ.	165,9 (57,4; 476,9)	153,4 (75,9; 410,5)	0,972	–
K _{desagg,5min} , %	6,09 (2,51; 23,61)	2,58 (0; 11,91)	0,031	-57,7
K _{desagg,10min} , %	14,07 (1,57; 52,54)	7,74 (0,71; 38,19)	0,344	–
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	51 (41; 66)	45 (36; 54)	0,037	-11,8
T _{2min} , %	70 (57; 81)	58 (49; 70)	0,010	-17,1
T _{3min} , %	74 (57; 93)	62 (53; 77)	0,026	-16,2
T _{5min} , %	73 (60; 94)	63 (54; 80)	0,030	-13,7

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5
T _{10min} , %	71 (54; 95)	63 (49; 79)	0,039	-11,3
T _{max,10min} , %	77 (62; 93)	66 (57; 84)	0,049	-14,3
t _{Tmax,10min} , с	420 (251; 498)	332 (233; 483)	0,349	–
ΔT, % / хв.	66,0 (60,6; 80,6)	60,4 (48,6; 72,8)	0,023	-8,5
T _{max,5min} , %	77 (61; 93)	66 (57; 82)	0,021	-14,3
t _{Tmax,5 min} , с	274 (241; 283)	269 (223; 286)	0,902	–
AUC _{1min} , 10 %·хв.	27,1 (22,2; 35,5)	23,0 (18,7; 28,0)	0,013	-15,1
AUC _{2min} , 10 %·хв.	85,8 (70,1; 103,5)	73,6 (61,4; 91,1)	0,030	-14,2
AUC _{3min} , 10 %·хв.	155,3 (124,7; 185,0)	133,5 (108,2; 165,6)	0,043	-14,0
AUC _{5min} , 10 %·хв.	305,8 (239,0; 376,2)	259,6 (218,7; 321,8)	0,051	–
AUC _{10min} , 10 %·хв.	656,5 (528,6; 823,5)	563,5 (475,6; 721,1)	0,075	–
K _{desagg,5min} , %	3,44 (1,94; 5,94)	3,37 (1,92; 5,25)	0,906	–
K _{desagg,10min} , %	3,06 (2,59; 11,22)	7,42 (1,66; 15,58)	0,285	–

За значною більшістю показників агрегації тромбоцитів дослідні групи були зіставні. Проте хворі на ГХ з неконтрольованим АТ мали достовірно нижчий на 57,7 % ($p=0,031$) коефіцієнт дезагрегації наприкінці п'ятої хвилини запису проти аналогічного показника хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Аналіз адреналін-індукованих агрегаційних кривих серед хворих на ГХ з неконтрольованим тиском й хворих на ГХ з контрольованим АТ представлено в попередніх розділах роботи (див. рис. 3.11, рис. 3.10, відповідно).

Дослідження таблиці кростабуляції показав, що за видами агрегаційних кривих дослідні групи були аналогічні ($p=0,314$). Детальне вивчення свідчить про те, що хворі дослідних груп не розрізнялись між собою за питомою вагою *двофазного* ($p=0,928$), *зливного* ($p=0,511$), *пригніченого* ($p=0,114$) і *відсутнього* ($p=0,315$) видів агрегатограм.

Надалі було проведено аналіз показників АДФ-індукованої агрегації. Було виявлено відмінність за значною більшістю параметрів (див. табл. 3.13).

Зокрема, хворі на ГХ з неконтрольованим АТ мали статистично нижчі на 11,8 % величини ступеня агрегації тромбоцитів наприкінці першої хвилини ($p=0,037$); на 17,1 % – наприкінці другої ($p=0,010$); на 16,2 % – наприкінці третьої ($p=0,026$); на 13,7 % – наприкінці п'ятої ($p=0,030$); на 11,3 % – наприкінці десятої хвилини агрегації ($p=0,039$) проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Крім того, хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з контрольованим АТ, мали статистично нижчі на 14,3 % величини максимального показника ступеня агрегації наприкінці п'ятої ($p=0,021$) і на 14,3 % наприкінці десятої хвилини запису ($p=0,049$), а також на 8,5 % – швидкості агрегації тромбоцитів ($p=0,023$). Хворі на ГХ з неконтрольованим АТ виявили також достовірно нижчі на 15,1 % показники площі під агрегаційною кривою за першу хвилину ($p=0,013$); на 14,2 % – за другу хвилину запису ($p=0,030$); на 14,0 % – за третю хвилину дослідження ($p=0,043$) проти аналогічних показників хворих на ГХ з контрольованим АТ.

Проте групи були зіставні за низкою показників: часом, що відповідав максимальному ступеню агрегації наприкінці десятої і п'ятої хвилини запису ($t_{Tmax,10min}$, $p=0,349$ і $t_{Tmax,5min}$, $p=0,902$, відповідно); площею під кривою (AUC_{10min} , $p=0,075$ і AUC_{5min} , $p=0,051$, відповідно); коефіцієнтом дезагрегації ($K_{desagg,10min}$, $p=0,285$ і $K_{desagg,5min}$, $p=0,906$, відповідно).

Отже, хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з хворими на ГХ з контрольованим АТ, мали різноспрямовану агрегаційну здатність залежно від індуктора.

За абсолютною більшістю кількісних показників і видів агрегатограм десятихвилинного запису адреналін-індукованої агрегації (окрім коефіцієнта наприкінці п'ятої хвилини запису), а також за показниками АДФ-залежної, як часом, що відповідав максимальному ступеню агрегації, площею під агрегаційною кривою та коефіцієнта дезагрегації п'яти- й десятихвилинного періодів запису, групи були зіставні.

Водночас хворі на ГХ з неконтрольованим АТ, порівнюючи з хворими на ГХ з контрольованим АТ мали достовірно нижчий (на 57,7 %) коефіцієнт адреналін-індукованої дезагрегації за п'ятихвилинний період спостереження, а також нижчий рівень переважної більшості показників АДФ-залежної агрегації: ступеня (на 11,8 % – наприкінці першої хвилини; на 17,1 % – другої; на 16,2 % – третьої; на 13,7 % – п'ятої; на 11,3 % – десятої), зокрема і максимального ступеня агрегації протягом як десяти- (на 14,3 %), так і п'ятихвилинного запису (на 14,3 %); швидкості (на 8,5 %); площі під агрегатограмою (на 15,1 % – за першу хвилину; на 14,2 % – за другу; на 14,0 % – за третю). Тобто, у хворих на ГХ з неконтрольованим тиском визначався більший ступінь пригнічення як адреналін, так і АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, ніж у хворих на ГХ з контрольованим АТ.

3.3.4 Аналіз агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і практично здорових осіб

Характеристика показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ з ускладненим перебігом і практично здорових осіб представлена в табл. 3.14.

Дослідні групи відрізнялись між собою за багатьма показниками. Зокрема, величина ступеня агрегації була достовірно нижча на 81,3 % ($p=0,001$) наприкінці першої хвилини; на 81,8 % ($p<0,001$) – другої; на 88,9 % ($p=0,001$) – третьої; на 93,1 % ($p=0,001$) – п'ятої і на 94,5 % ($p=0,001$) – десятої хвилини запису хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних показників практично здорових осіб. У хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти практично здорових осіб значення максимального ступеня агрегації на п'яти- і десятихвилинному запису були достовірно нижчі на 90,4 % та на 93,1 %, відповідно. Проте не було виявлено відмінності за показником часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації і визначався на десятихвилинному періоді ($p=0,160$).

Таблиця 3.14 – Показники агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб

Показник, одиниці вимірювання	Група практично здорових осіб (n=13)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом (n=34)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	16 (10; 27)	3 (0; 10)	0,001	-81,3
T _{2min} , %	22 (13; 41)	4 (1; 10)	<0,001	-81,8
T _{3min} , %	36 (13; 59)	4 (0; 14)	0,001	-88,9
T _{5min} , %	58 (14; 78)	4 (1; 27)	0,001	-93,1
T _{10min} , %	73 (23; 88)	4 (0; 59)	0,001	-94,5
T _{max,10min} , %	73 (25; 89)	7 (3; 63)	0,001	-90,4
tT _{max,10min} , с	555 (381; 592)	457 (78; 587)	0,160	–
ΔT, % / ХВ.	15,9 (12,8; 31,4)	5,7 (1,8; 15,6)	0,007	-64,2
T _{max,5min} , %	58 (18; 81)	4 (2; 29)	0,001	-93,1
tT _{max,5 min} , с	297 (261; 299)	156 (4; 296)	0,010	-47,5
AUC _{1min} , 10 %·ХВ.	6,5 (2,6; 14,5)	0,5 (0; 3,8)	0,009	-92,3
AUC _{2min} , 10 %·ХВ.	24,1 (12,6; 48,8)	3,7 (0,5; 13,3)	0,007	-84,7
AUC _{3min} , 10 %·ХВ.	54,2 (21,9; 98,7)	8,5 (1,5; 25,3)	0,005	-84,3
AUC _{5min} , 10 %·ХВ.	159,0 (41,8; 234,1)	16,7 (3,0; 66,1)	0,006	-89,5
AUC _{10min} , 10 %·ХВ.	481,1 (112,1; 668,1)	35,2 (7,5; 379,6)	0,010	-92,7
K _{desagg,5min} , %	0,97 (0,53; 46,52)	9,11 (3,59; 42,86)	0,098	–
K _{desagg,10min} , %	1,31 (0,76; 14,82)	21,82 (1,33; 76,92)	0,059	–
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	42 (33; 46)	50 (43; 53)	0,059	–
T _{2min} , %	57 ± 12	67 ± 17	0,081	–
T _{3min} , %	63 ± 13	72 ± 19	0,128	–
T _{5min} , %	68 ± 13	78 ± 21	0,130	–
T _{10min} , %	66 (59; 83)	69 (64; 97)	0,325	–

Продовження таблиці 3.14

1	2	3	4	5
$T_{\max,10\min}, \%$	71 ± 13	85 ± 23	0,061	–
$t_{T_{\max,10\min}}, \text{с}$	457 ± 128	447 ± 109	0,820	–
$\Delta T, \%$ / хв.	$55,6 \pm 16,6$	$66,4 \pm 19,0$	0,118	–
$T_{\max,5\min}, \%$	70 ± 14	82 ± 20	0,063	–
$t_{T_{\max,5\min}}, \text{с}$	287 (264; 294)	278 (224; 288)	0,211	–
$AUC_{1\min}, 10 \%$ ·хв.	$21,2 \pm 7,1$	$24,9 \pm 6,3$	0,061	–
$AUC_{2\min}, 10 \%$ ·хв.	68,6 (56,8; 79,5)	81,5 (72,3; 87,6)	0,080	–
$AUC_{3\min}, 10 \%$ ·хв.	$129,7 \pm 29,4$	$152,5 \pm 38,3$	0,081	–
$AUC_{5\min}, 10 \%$ ·хв.	$262,5 \pm 143,3$	$303,1 \pm 77,2$	0,108	–
$AUC_{10\min}, 10 \%$ ·хв.	$592,3 \pm 29,4$	$700,5 \pm 192,7$	0,095	–
$K_{\text{desagg},5\min}, \%$	1,75 (0,73; 2,20)	2,73 (1,31; 5,04)	0,283	–
$K_{\text{desagg},10\min}, \%$	1,53 (-0,05; 3,79)	4,15 (2,62; 6,78)	0,166	–

Разом з тим, у хворих на ГХ з ускладненим перебігом була достовірно нижча на 47,5 % ($p=0,010$) величина часу, що відповідала максимальному ступеню агрегації і визначалась на п'ятихвилинному запису; на 64,2 % ($p=0,007$) – величина швидкості проти аналогічних показників практично здорових осіб. У хворих на ГХ з ускладненим перебігом виявили нижчий рівень площі під кривою агрегації тромбоцитів за першу хвилину запису на 92,3 % ($p=0,009$); за другу – на 84,7 % ($p=0,007$); за третю – на 84,3 % ($p=0,005$); за п'яту – на 89,5 % ($p=0,006$) і десяту – на 92,7 % ($p=0,010$), порівнюючи з аналогічними параметрами практично здорових.

Отже, хворі на ГХ з ускладненим перебігом мали нижчі показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, порівнюючи з аналогічними величинами практично здорових осіб, що вимагало подальшого вивчення загального тренду протягом десятихвилинного запису.

Аналіз таблиці кростабуляції не виявив статистичну відмінність ($p=0,126$) між дослідними групами за видами агрегаційних кривих.

Результат дослідження агрегатограм у хворих на ГХ з ускладненим перебігом представлено на рис. 3.12.

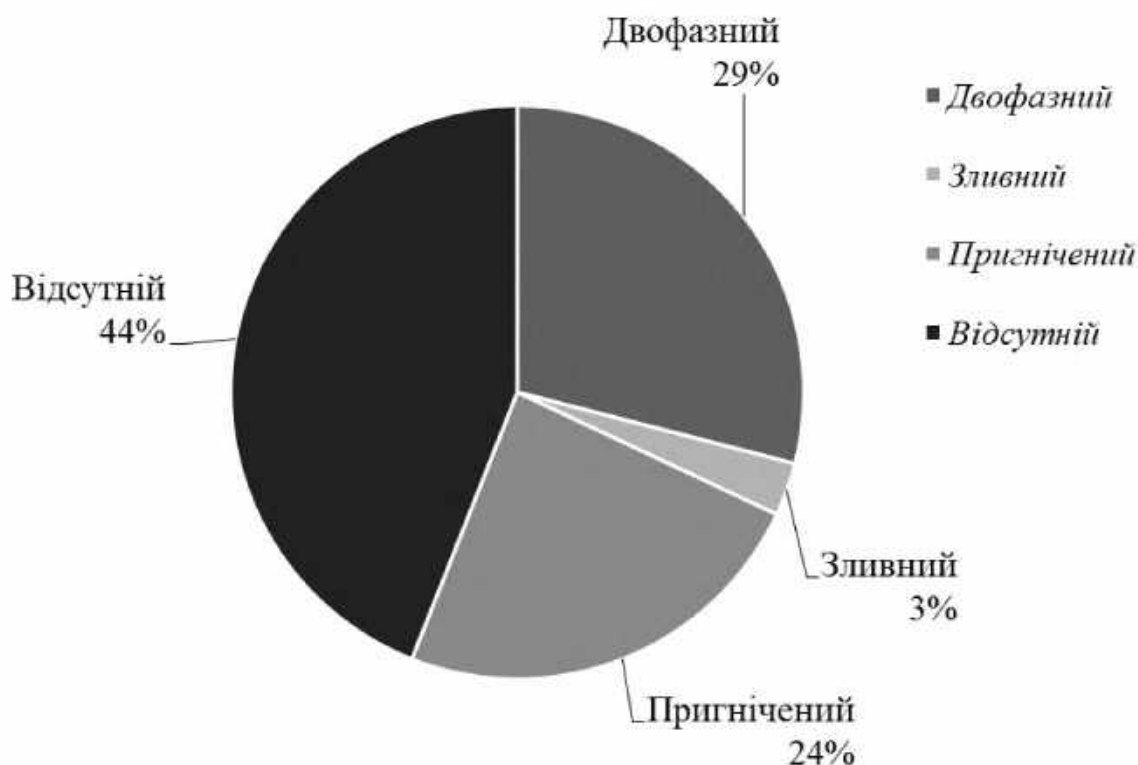


Рис. 3.12 – Розподіл адреналін-індукованих агрегатограм залежно від виду кривої у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом

При поглибленому аналізі групи були зіставні за двофазним ($p=0,091$), зливним ($p=0,932$) і пригніченим ($p=0,725$) видами агрегатограм, проте, мала місце достовірна різниця за відсутнім ($p=0,044$). Зокрема, у хворих на ГХ з ускладненим перебігом визначалась п'ятиполовинна відмінність (на 450,0 % – відносне збільшення; на 36 % – абсолютна різниця) питомої ваги поширення відсутнього виду агрегатограми проти аналогічних даних практично здорових осіб.

Надалі було визначено особливості АДФ-індукованої агрегації хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти аналогічних показників практично здорових осіб (див. табл. 3.14). Хворі за величинами АДФ-індукованої агрегації статистично не розрізнялись.

Отже, отримані результати дозволяють констатувати факт пригнічення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів за абсолютною більшістю кількісних показників: ступенем агрегації (на 81,3 % – за першу хвилину;

на 81,8 % – за другу; на 88,9 % – за третю; на 93,1 % – за п'яту; на 94,5 % – за десяту; на 90,4 % і на 93,1 % – за максимальним ступенем агрегації протягом десяти- та п'ятихвилинного запису); за часом (на 47,5 % п'ятихвилинного аналізу); за швидкістю агрегації (на 64,2 %); площею під агрегатограмою (на 92,3 % – за першу хвилину; на 84,7 % – за другу; на 84,3 % – за третю; на 89,5 % – за п'яту; на 92,7 % – за десяту), – а крім того збільшення відсотка осіб із повним пригніченням адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками практично здорових осіб.

Водночас за кількісними величинами АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів дослідні групи були подібні. Тобто, попри пригнічення адреналін-індукованої агрегації, АДФ-залежна залишається на рівні активності практично здорових осіб.

3.3.5 Параметри агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом і хворих з неконтрольованим артеріальним тиском

Показники адреналін-індукованої агрегації хворих на ГХ з ускладненим перебігом і хворих на ГХ з неконтрольованим АТ наведена в табл. 3.15. За більшістю показників виявлена відмінність між групами. Зокрема, за величинами агрегації хворі на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими з неконтрольованим АТ, мали достовірне зниження ступеня агрегації наприкінці першої хвилини (на 75,0 %); наприкінці другої (на 71,4 %); наприкінці третьої (на 73,3 %); наприкінці п'ятої (на 76,5 %); наприкінці десятої хвилини (на 77,8 %) і зниження максимального ступеня агрегації протягом десятихвилинного запису (на 65,0 %) та п'ятихвилинного аналізу (на 76,5 %). Крім того, у хворих з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими з неконтрольованим АТ, була нижча на 52,1 % ($p=0,006$) швидкість адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Таблиця 3.15 – Показники агрегації тромбоцитів хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском (n=102)	Група хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом (n=34)	p	Δ %
1	2	3	4	5
Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	12 (6; 18)	3 (0; 10)	<0,001	-75,0
T _{2min} , %	14 (7; 23)	4 (1; 10)	<0,001	-71,4
T _{3min} , %	15 (7; 30)	4 (0; 14)	<0,001	-73,3
T _{5min} , %	17 (8; 44)	4 (1; 27)	<0,001	-76,5
T _{10min} , %	18 (6; 56)	4 (0; 59)	0,024	-77,8
T _{max,10min} , %	20 (12; 61)	7 (3; 63)	0,017	-65,0
t _{Tmax,10min} , с	490 (105; 581)	457 (78; 587)	0,501	–
ΔT, % / ХВ.	11,9 (5,6; 21,2)	5,7 (1,8; 15,6)	0,006	-52,1
T _{max,5min} , %	17 (9; 44)	4 (2; 29)	<0,001	-76,5
t _{Tmax,5 min} , с	251 (34; 295)	156 (4; 296)	0,175	–
AUC _{1min} , 10 %·ХВ.	4,9 (2,2; 7,2)	0,5 (0; 3,8)	<0,001	-89,8
AUC _{2min} , 10 %·ХВ.	17,3 (8,6; 28,0)	3,7 (0,5; 13,3)	<0,001	-78,6
AUC _{3min} , 10 %·ХВ.	31,8 (15,9; 55,5)	8,5 (1,5; 25,3)	<0,001	-73,3
AUC _{5min} , 10 %·ХВ.	62,3 (30,0; 140,6)	16,7 (3,0; 66,1)	<0,001	-73,2
AUC _{10min} , 10 %·ХВ.	153,4 (75,9; 410,5)	35,2 (7,5; 379,6)	0,001	-77,1
K _{desagg,5min} , %	2,58 (0; 11,91)	9,11 (3,59; 42,86)	0,002	253,1
K _{desagg,10min} , %	7,74 (0,71; 38,19)	21,82 (1,33; 76,92)	0,093	–
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів				
T _{1min} , %	45 (36; 54)	50 (43; 53)	0,242	–
T _{2min} , %	58 (49; 70)	63 (57; 69)	0,155	–
T _{3min} , %	62 (53; 77)	67 (62; 81)	0,150	–

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5
T _{5min} , %	63 (54; 80)	74 (67; 89)	0,058	–
T _{10min} , %	63 (49; 79)	69 (64; 97)	0,037	9,5
T _{max,10min} , %	66 (57; 84)	79 (71; 100)	0,020	19,7
t _{Tmax,10min} , с	332 (233; 483)	471 (374; 533)	0,012	41,9
ΔT, % / хв.	60,4 (48,6; 72,8)	67,0 (54,8; 75,8)	0,314	–
T _{max,5min} , %	66 (57; 82)	77 (72; 92)	0,023	16,7
t _{Tmax,5 min} , с	269 (222; 286)	278 (224; 288)	0,536	–
AUC _{1min} , 10 %·хв.	23,1 ± 8,1	24,9 ± 6,3	0,389	–
AUC _{2min} , 10 %·хв.	73,6 (61,4; 91,1)	81,5 (72,3; 87,6)	0,217	–
AUC _{3min} , 10 %·хв.	133,5 (108,2; 165,6)	145,7 (130,0; 160,2)	0,188	–
AUC _{5min} , 10 %·хв.	259,6 (218,7; 321,8)	284,1 (263,9; 328,3)	0,122	–
AUC _{10min} , 10 %·хв.	563,5 (475,6; 721,1)	643,1 (607,7; 793,8)	0,053	–
K _{desagg,5min} , %	3,37 (1,92; 5,25)	2,73 (1,31; 5,04)	0,530	–
K _{desagg,10min} , %	7,42 (1,66; 15,58)	4,15 (2,62; 6,78)	0,165	–

Виявляється достовірне зниження показників площі під агрегаційною кривою за першу (на 89,8 %), другу (на 78,6 %), третю (на 73,3 %), п'яту (на 73,2 %), десятю (на 77,1 %) хвилину у хворих на ГХ з ускладненим перебігом проти показників хворих на ГХ з неконтрольованим АТ.

За величиною коефіцієнта дезагрегації наприкінці п'ятої хвилини запису, було виявлено підвищення результату в 2,5 раза ($p=0,002$) у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом проти аналогічного показника хворих на ГХ з неконтрольованим АТ.

На наступному етапі було проведено зіставлення агрегаційних кривих хворих на ГХ з неконтрольованим АТ (див. рис. 3.11) й ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом (див. рис. 3.12).

Аналіз таблиці кростабуляції за видом агрегаційних кривих виявив, що групи достовірно розрізнялись між собою ($p<0,001$).

Статистична різниця була виявлена за *пригніченим* ($p=0,001$) і *відсутнім* ($p<0,001$) видом агрегаційних кривих. Зокрема, у хворих на ГХ

з ускладненим перебігом була дворазова відмінність (на 58,6 % – відносне зниження; на 34 % – абсолютна різниця) питомої ваги поширення *пригніченого* виду агрегатограм, а також чотирьохкратна (на 300,0 % – відносне збільшення; на 33 % – абсолютна різниця) – *відсутнього* проти аналогічних показників хворих на ГХ з неконтрольованим АТ. Проте при детальному вивченні хворі на ГХ з ускладненим перебігом і хворі на ГХ з неконтрольованим АТ не розрізнялись між собою за питомою вагою *двофазної* ($p=0,277$) та *зливної* ($p=0,193$) агрегатограми.

Надалі було проведено порівняння кількісних показників АДФ-індукованої агрегації (див. табл. 3.15). Групи були тотожні за рядом параметрів. Втім, хворі на ГХ з ускладненим перебігом мали достовірно вищі окремі величини: ступеня агрегації наприкінці десятої хвилини (на 9,5 %); максимального ступеня протягом десяти- (на 19,7 %) і п'ятихвилинного (на 16,7 %) аналізу; часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації (на 41,9 %), порівнюючи з аналогічними показниками хворих з неконтрольованим АТ.

Отже, дослідження адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з неконтрольованим АТ, продемонструвало достовірно нижчі кількісні показники: швидкості (на 52,1 %); ступеня протягом всього запису (наприкінці першої – на 75,0 %; другої – на 71,4 %; третьої – на 73,3 %; п'ятої – на 76,5 %; десятої хвилини – на 77,8 %; максимального ступеня агрегації наприкінці п'ятої і десятої хвилини – на 76,5 % та на 65,0 %, відповідно); площі (наприкінці першої хвилини на 89,8 %; другої – на 78,6 %; третьої – а 73,3 %, п'ятої – на 73,2 %; десятої – на 77,1 %) – достовірно більші значення коефіцієнта дезагрегації наприкінці п'ятихвилинного запису (у 2,5 раза), збільшення відсотка осіб, які продемонстрували повне пригнічення агрегаційного процесу, а також зниження відсотка осіб, які мали «незворотню двофазну / зливну зі зниженою другою хвилею» криву.

Водночас за низкою показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, визначались достовірно більші показники у кінці запису агрегаційного процесу: ступеня агрегації тромбоцитів наприкінці десятої хвилини (на 9,5 %), максимального ступеня агрегації тромбоцитів протягом п'яти- (на 16,7 %) і десятихвилинного запису (на 19,7 %) та часу, що відповідав максимальному ступеню агрегації тромбоцитів наприкінці десятої хвилини аналізу агрегаційної кривої (на 41,9 %).

Підсумовуючи вищенаведене зазначимо, що у хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом відбувалось пригнічення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів й активація АДФ-залежної агрегації, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з неконтрольованим тиском, що розраховано методом оптичної турбідиметричної агрегатометрії.

Матеріали розділу опубліковані в наукових працях [173 – 193].

РОЗДІЛ 4

НЕЗАЛЕЖНІ ФАКТОРИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З НЕДОСЯГНЕННЯМ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1 Фактори, що асоціюються з недосягненням цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з неконтрольованим артеріальним тиском

З метою визначення факторів, що асоціюються з імовірністю недосягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ, було проведено бінарний логістичний регресійний аналіз шляхом побудови уніваріантних моделей, результати якого наведено в таблиці 4.1.

Достовірні значення були виявлені для абсолютної більшості середніх показників ДМАТ. Зокрема, вірогідно більші показники ВШ отримано щодо САТ за добу (ВШ: 1,97, [ДІ: 1,42 – 2,73], $p < 0,001$), день (ВШ: 1,60, [ДІ: 1,32 – 1,95], $p < 0,001$) і ніч (ВШ: 1,17, [ДІ: 1,11 – 1,23], $p < 0,001$); стосовно ДАТ за добу (ВШ: 1,22, [ДІ: 1,13 – 1,31], $p < 0,001$), день (ВШ: 1,16, [ДІ: 1,10 – 1,22], $p < 0,001$) і ніч (ВШ: 1,13, [ДІ: 1,08 – 1,19], $p < 0,001$). Результат аналізу ПАТ продемонстрував збільшення ВШ за добу (ВШ: 1,16, [ДІ: 1,09 – 1,23], $p < 0,001$), день (ВШ: 1,16, [ДІ: 1,09 – 1,23], $p < 0,001$) і ніч (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,08 – 1,20], $p < 0,001$). Середньогемодинамічні показники, що визначались за емпіричним алгоритмом і формулою Wezler-Böger, також виявили достовірне зростання ВШ за добу (СрАТ¹ ВШ: 1,41, [ДІ: 1,24 – 1,60], $p < 0,001$; СрАТ² ВШ: 1,50, [ДІ: 1,28 – 1,76], $p < 0,001$), день (СрАТ¹ ВШ: 1,29, [ДІ: 1,18 – 1,41], $p < 0,001$; СрАТ² ВШ: 1,30, [ДІ: 1,20 – 1,49], $p < 0,001$) та ніч (СрАТ¹ ВШ: 1,19, [ДІ: 1,12 – 1,27], $p < 0,001$; СрАТ² ВШ: 1,20, [ДІ: 1,12 – 1,29], $p < 0,001$). Усі показники навантаження гіпертензією САТ і ДАТ продемонстрували достовірний статистичний рівень ВШ.

Таблиця 4.1 – Предиктори недосягнення цільового рівня артеріального тиску (уніваріантні моделі логістичної регресії)

Показник, одиниці вимірювання	ВШ	ДІ	p
1	2	3	4
Показники ДМАТ: середні показники АТ			
САТ _{доба} , мм рт. ст.	1,97	1,42 – 2,73	<0,001
САТ _{день} , мм рт. ст.	1,60	1,32 – 1,95	<0,001
САТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,17	1,11 – 1,23	<0,001
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,22	1,13 – 1,31	<0,001
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,10 – 1,22	<0,001
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,13	1,08 – 1,19	<0,001
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,14	1,08 – 1,20	<0,001
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,41	1,24 – 1,60	<0,001
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	1,29	1,18 – 1,41	<0,001
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	1,19	1,12 – 1,27	<0,001
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	1,50	1,28 – 1,76	<0,001
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	1,30	1,20 – 1,49	<0,001
СрАТ ² _{ніч} , мм рт. ст.	1,20	1,12 – 1,29	<0,001
Показники ДМАТ: навантаження гіпертензією			
ІВ САТ _{доба} , %	1,17	1,10 – 1,24	<0,001

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
ІВ САТ _{день} , %	1,15	1,09 – 1,20	<0,001
ІВ САТ _{ніч} , %	1,05	1,03 – 1,06	<0,001
ІВ ДАТ _{доба} , %	1,08	1,05 – 1,18	<0,001
ІВ ДАТ _{день} , %	1,08	1,05 – 1,12	<0,001
ІВ ДАТ _{ніч} , %	1,04	1,02 – 1,05	<0,001
ІЧ САТ _{доба} , %	1,14	1,09 – 1,20	<0,001
ІЧ САТ _{день} , %	1,13	1,08 – 1,17	<0,001
ІЧ САТ _{ніч} , %	1,05	1,03 – 1,06	<0,001
ІЧ ДАТ _{доба} , %	1,07	1,05 – 1,10	<0,001
ІЧ ДАТ _{день} , %	1,08	1,05 – 1,11	<0,001
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	1,03	1,02 – 1,05	<0,001
ІІ САТ _{доба} , мм · ГОД.	1,03	1,02 – 1,05	<0,001
ІІ САТ _{день} , мм · ГОД.	1,04	1,03 – 1,06	<0,001
ІІ САТ _{ніч} , мм · ГОД.	1,05	1,03 – 1,07	<0,001
ІІ ДАТ _{доба} , мм · ГОД.	1,04	1,02 – 1,05	<0,001
ІІ ДАТ _{день} , мм · ГОД.	1,04	1,02 – 1,06	<0,001
ІІ ДАТ _{ніч} , мм · ГОД.	1,07	1,04 – 1,10	<0,001
ІІІ САТ _{доба} , мм рт. ст.	2,12	1,57 – 2,86	<0,001
ІІІ САТ _{день} , мм рт. ст.	2,12	1,58 – 2,83	<0,001

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
ПН САТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,27	1,15 – 1,40	<0,001
ПН ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	2,29	1,63 – 3,23	<0,001
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	2,05	1,46 – 2,86	<0,001
ПН ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,41	1,20 – 1,65	<0,001
Показники ДМАТ: варіабельності АТ			
Вар САТ _{доба} , мм рт. ст.	1,17	1,06 – 1,29	0,002
Вар САТ _{день} , мм рт. ст.	1,14	1,04 – 1,25	0,004
Вар САТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,13	1,03 – 1,24	0,009
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,13	1,01 – 1,26	0,038
Вар СрАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,12	1,0 – 1,25	0,049
Вар СрАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,12	1,01 – 1,24	0,027
ААSI _{доба}	22,08	1,79 – 273,09	0,016
ААSI _{день}	15,49	1,65 – 145,43	0,016
Sym_AASI _{доба}	10,11	1,33 – 76,69	0,025
Sym_slope _{доба}	6,12	1,54 – 24,31	0,010
ВП САТ, мм рт. ст.	1,03	1,01 – 1,06	0,007
САТ _в , мм рт. ст.	1,14	1,09 – 1,20	<0,001
САТ _в ^{пік} , мм рт. ст.	1,18	1,12 – 1,26	<0,001
САТ _в ^{max} , мм рт. ст.	1,13	1,08 – 1,18	<0,001

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
$САТ_{\alpha}^{min}$, мм рт. ст.	1,08	1,05 – 1,11	<0,001
$САТ_{\alpha}^{max}$, мм рт. ст.	1,09	1,05 – 1,12	<0,001
$САТ_{\alpha}$, мм рт. ст.	1,14	1,09 – 1,20	<0,001
$САТ_{\alpha}^{min}$, мм рт. ст.	1,10	1,07 – 1,14	<0,001
$САТ_{\alpha}^{max}$, мм рт. ст.	1,09	1,06 – 1,13	<0,001
$САТ_{\alpha}^{min}$, мм рт. ст.	1,10	1,06 – 1,14	<0,001
$САТ_{\alpha}^{max}$, мм рт. ст.	1,12	1,07 – 1,17	<0,001
Інші показники ДМАТ: ПД_{тоба}	1,09	1,06 – 1,13	<0,001
ПД _{чеп.}	1,08	1,05 – 1,12	<0,001
ПД _{віт.}	1,10	1,06 – 1,14	<0,001
Показники ВРС: спектральні показники: НЕ_{тоба}, %	1,09	1,0 – 1,19	0,047
Показники адреналін-індукованої агрегації: K_{desagg, 5min}	0,99	0,97 – 1,0	0,043
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів: T_{1min}, %	0,97	0,95 – 1,0	0,040
T _{2min} , %	0,98	0,95 – 1,0	0,029
ΔT , % / хв.	0,98	0,96 – 1,0	0,039
T _{max, 5min} , %	0,98	0,97 – 1,0	0,041
AUC _{1min} , %	0,94	0,89 – 0,98	0,008
AUC _{2min} , %	0,98	0,97 – 1,0	0,034

Зокрема, індекси визначення САТ і ДАТ за добу (ВШ: 1,17, [ДІ: 1,10 – 1,24], $p < 0,001$ і ВШ: 1,08, [ДІ: 1,05 – 1,18], $p < 0,001$, відповідно), день (ВШ: 1,15, [ДІ: 1,09 – 1,20], $p < 0,001$ і ВШ: 1,08, [ДІ: 1,05 – 1,12], $p < 0,001$, відповідно) та ніч (ВШ: 1,05, [ДІ: 1,03 – 1,06], $p < 0,001$ і ВШ: 1,04, [ДІ: 1,02 – 1,05], $p < 0,001$, відповідно); індекси часу САТ і ДАТ за добу (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,09 – 1,20], $p < 0,001$ і ВШ: 1,07, [ДІ: 1,05 – 1,10], $p < 0,001$, відповідно); день (ВШ: 1,13, [ДІ: 1,08 – 1,17], $p < 0,001$ і ВШ: 1,08, [ДІ: 1,05 – 1,11], $p < 0,001$, відповідно) й ніч (ВШ: 1,05, [ДІ: 1,03 – 1,06], $p < 0,001$ і ВШ: 1,03, [ДІ: 1,02 – 1,05], $p < 0,001$, відповідно) асоціювалися з високою ймовірністю недосягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ. Крім того, індекси площі САТ і ДАТ за добу (ВШ: 1,03, [ДІ: 1,02 – 1,05], $p < 0,001$ і ВШ: 1,04, [ДІ: 1,02 – 1,05], $p < 0,001$, відповідно), день (ВШ: 1,04, [ДІ: 1,03 – 1,06], $p < 0,001$ і ВШ: 1,04, [ДІ: 1,02 – 1,06], $p < 0,001$, відповідно) та ніч (ВШ: 1,05, [ДІ: 1,03 – 1,07], $p < 0,001$ і ВШ: 1,07, [ДІ: 1,04 – 1,10], $p < 0,001$, відповідно) були визначені факторами, асоційованими з імовірністю недосягнення цільового рівня АТ.

Аналогічна закономірність визначалась за ПІН САТ й ПІН ДАТ за добу (ВШ: 2,12, [ДІ: 1,57 – 2,86], $p < 0,001$ і ВШ: 2,29, [ДІ: 1,63 – 3,23], $p < 0,001$, відповідно), день (ВШ: 2,12, [ДІ: 1,58 – 2,83], $p < 0,001$ і ВШ: 2,05, [ДІ: 1,46 – 2,86], $p < 0,001$, відповідно) та ніч (ВШ: 1,27, [ДІ: 1,15 – 1,40], $p < 0,001$ і ВШ: 1,41, [ДІ: 1,20 – 1,65], $p < 0,001$, відповідно). Серед показників варіабельності АТ статистично достовірними були САТ за добу (ВШ: 1,17, [ДІ: 1,06 – 1,29], $p = 0,002$), день (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,04 – 1,25], $p = 0,004$) і ніч (ВШ: 1,13, [ДІ: 1,03 – 1,24], $p = 0,009$), а також показник ПАТ за день (ВШ: 1,13, [ДІ: 1,01 – 1,26], $p = 0,038$); СрАТ за добу (ВШ: 1,12, [ДІ: 1,0 – 1,25], $p = 0,049$) та ніч (ВШ: 1,12, [ДІ: 1,01 – 1,24], $p = 0,027$).

До факторів ризику недосягнення цільового рівня АТ, згідно з аналізом, увійшли параметри ААСІ та його похідні, зокрема за добу: ААСІ (ВШ: 22,08, ДІ: [1,79 – 273,09], $p = 0,016$), Sym_AASI (ВШ: 10,11, [ДІ: 1,33 – 76,69], $p = 0,025$), Sym_slope (ВШ: 6,12, [ДІ: 1,54 – 24,31], $p = 0,010$) – і день: ААСІ (ВШ: 15,49, [ДІ: 1,65 – 145,43], $p = 0,016$).

Серед інших величин ДМАТ, що асоціювалися зі збільшенням імовірності недосягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ, визначалась низка параметрів вранішніх, передранкових і нічних годин.

Аналіз даних вранішніх годин продемонстрував достовірне зростання ВШ показників САТ: ВП САТ (ВШ: 1,03, [ДІ: 1,01 – 1,06], $p=0,007$); САТ_В (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,09 – 1,20], $p<0,001$); САТ_В^{мік} (ВШ: 1,18, [ДІ: 1,12 – 1,26], $p<0,001$); САТ_В^{мак} (ВШ: 1,13, [ДІ: 1,08 – 1,18], $p<0,001$); САТ_В^{мін} (ВШ: 1,08, [ДІ: 1,05 – 1,11], $p<0,001$). Дослідження передранкового часу виявило статистичну відмінність лише за САТ_П^{ниж} (ВШ: 1,09, [ДІ: 1,05 – 1,12], $p<0,001$). Натомість аналіз нічного періоду продемонстрував предикторні властивості за такими показниками: САТ_Н (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,09 – 1,20], $p<0,001$); САТ_Н^{мік} (ВШ: 1,10, [ДІ: 1,07 – 1,14], $p<0,001$); САТ_Н^{мак} (ВШ: 1,09, [ДІ: 1,06 – 1,13], $p<0,001$); САТ_Н^{мін} (ВШ: 1,10, [ДІ: 1,06 – 1,14], $p<0,001$); САТ_Н^{ниж} (ВШ: 1,12, [ДІ: 1,07 – 1,17], $p<0,001$).

Також ПД підвищував ВШ недосягнення цільового рівня АТ за добу (ВШ: 1,09, [ДІ: 1,06 – 1,13], $p<0,001$), день (ВШ: 1,08, [ДІ: 1,05 – 1,12], $p<0,001$) і ніч (ВШ: 1,10, [ДІ: 1,06 – 1,14], $p<0,001$).

Серед даних ВРС лише HF за добу увійшов до уніваріантної моделі з достовірним рівнем значущості ($p=0,047$), ВШ на рівні 1,09 [ДІ: 1,0 – 1,19].

Окремі величини АДФ-індукованої активності тромбоцитів також увійшли до переліку факторів ризику недосягнення цільового рівня АТ: коефіцієнт дезагрегації п'ятихвилинного запису адреналін-індукованої агрегації (ВШ: 0,99, [ДІ: 0,97 – 1,0], $p=0,043$), ступінь (T_{1min} ВШ: 0,97, [ДІ: 0,95 – 1,0], $p=0,040$; T_{2min} ВШ: 0,98, [ДІ: 0,95 – 1,0], $p=0,029$; $T_{max,5min}$ ВШ: 0,98, [ДІ: 0,97 – 1,0], $p=0,041$), швидкість (ВШ: 0,98, [ДІ: 0,96 – 1,0], $p=0,039$), площа (AUC_{1min} ВШ: 0,94, [ДІ: 0,89 – 0,98], $p=0,008$; AUC_{2min} ВШ: 0,98, [ДІ: 0,97 – 1,0], $p=0,034$). Отже, значна кількість показників визначені факторами, асоційованими з недосягненням цільового рівня АТ.

Надалі на підставі даних уніваріантних моделей проводили мультиваріантний аналіз. Побудовані моделі представлено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Незалежні предиктори недосягнення цільового рівня артеріального тиску (уніваріантні і мультиваріантні моделі)

Показник, одиниці вимірювання	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель (скорегована за віком, статтю і наявністю цукрового діабету)			
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p	VIF
1	2	3	4	5	6	7	8
Мультиваріантна модель 1 (ROC AUC 0,9946; log likelihood=-12,69; p=<0,001; correctly classified 95,86 %)							
САТ _{доба} , мм рт. ст.	1,97	1,42 – 2,73	<0,001	2,44	1,42 – 4,19	0,001	2,15
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,22	1,13 – 1,31	<0,001	1,29	1,03 – 1,61	0,030	2,15
Мультиваріантна модель 2 (ROC AUC 0,9928; log likelihood=-14,64; p=<0,001; correctly classified 94,44 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	1,71	1,24 – 2,36	0,001	1,24
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,41	1,24 – 1,60	<0,001	2,48	1,49 – 4,12	<0,001	1,24
Мультиваріантна модель 3 (ROC AUC 0,9921; log likelihood=-14,56; p=<0,001; correctly classified 94,44 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	1,58	1,19 – 2,09	0,001	1,34
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	1,50	1,28 – 1,76	<0,001	2,44	1,48 – 4,01	<0,001	1,34
Мультиваріантна модель 4 (ROC AUC 0,9981; log likelihood=-6,67; p=<0,001; correctly classified 97,22 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	2,81	1,21 – 6,53	0,016	1,47
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,41	1,24 – 1,60	<0,001	3,18	1,34 – 7,53	0,009	5,49
ІНП ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	2,29	1,63 – 3,23	<0,001	12,0	1,17 – 123,0	0,036	4,60
Мультиваріантна модель 5 (ROC AUC 0,9981; log likelihood=-6,50; p=<0,001; correctly classified 97,92 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	2,63	1,15 – 6,00	0,022	1,75
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	1,50	1,28 – 1,76	<0,001	3,30	1,33 – 8,22	0,010	5,86
ІНП ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	2,29	1,63 – 3,23	<0,001	12,47	1,11 – 140,00	0,041	4,56

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Мультиваріантна модель 6 (ROC AUC 0,9958; log likelihood=-8,98; p<0,001; correctly classified 94,44 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	2,11	1,21 – 3,67	0,008	1,27
ІНП ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	2,29	1,63 – 3,23	<0,001	23,02	1,86 – 284,21	0,014	2,97
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	1,29	1,18 – 1,41	<0,001	1,73	1,09 – 2,73	0,020	3,42
Мультиваріантна модель 7 (ROC AUC 0,9970; log likelihood=-8,15; p<0,001; correctly classified 95,83 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	2,17	1,16 – 4,09	0,016	1,40
ІНП ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	2,29	1,63 – 3,23	<0,001	29,78	1,63 – 545,52	0,022	2,89
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	1,20	1,12 – 1,29	<0,001	1,92	1,07 – 3,45	0,030	3,54
Мультиваріантна модель 8 (ROC AUC 0,9979; log likelihood=-7,85; p<0,001; correctly classified 97,22 %)							
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	2,56	1,23 – 5,33	0,012	1,27
ІНП ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	2,29	1,63 – 3,23	<0,001	45,29	2,39 – 856,70	0,011	3,01
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	1,29	1,18 – 1,41	<0,001	2,19	1,16 – 4,17	0,016	3,45
Мультиваріантна модель 9 (ROC AUC 0,9979; log likelihood=-7,85; p<0,001; correctly classified 97,22 %)							
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	2,39	1,21 – 4,75	0,013	1,41
ІНП ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	2,29	1,63 – 3,23	<0,001	45,29	2,39 – 856,71	0,011	2,94
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	1,20	1,12 – 1,29	<0,001	2,19	1,16 – 4,17	0,016	3,59
Мультиваріантна модель 10 (ROC AUC 0,9953; log likelihood=-11,98; p<0,001; correctly classified 98,61 %)							
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	1,95	1,23 – 3,10	0,005	1,21
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,41	1,24 – 1,60	<0,001	2,09	1,24 – 3,51	0,005	4,28
ІН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	2,05	1,46 – 2,86	<0,001	6,27	1,61 – 24,37	0,008	3,57

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Мультиваріантна модель 11 (ROC AUC 0,9916; log likelihood=-15,18; p<0,001; correctly classified 95,14 %)							
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,09 – 1,23	<0,001	1,55	1,23 – 1,97	<0,001	1,32
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	1,29	1,18 – 1,41	<0,001	1,46	1,14 – 1,89	0,003	3,40
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	2,05	1,46 – 2,86	<0,001	4,60	1,68 – 12,59	0,003	2,92

Спочатку було побудовано прогностичні моделі, до яких увійшли компоненти ДМАТ. До факторів, асоційованих з імовірністю недосягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ за даними ДМАТ, скорегованих за віком, статтю і наявністю ЦД, належали, крім середніх добових САТ і ДАТ, ще й ПАТ і СрАТ за добовий і денний аналіз (незалежно від методів розрахунку), а також добовий і денний ІПН ДАТ.

Задля пошуку найбільш оптимальної прогностичної моделі було визначено показники AUC ROC кожної отриманої моделі, результати аналізу наведено на рис. 4.1.

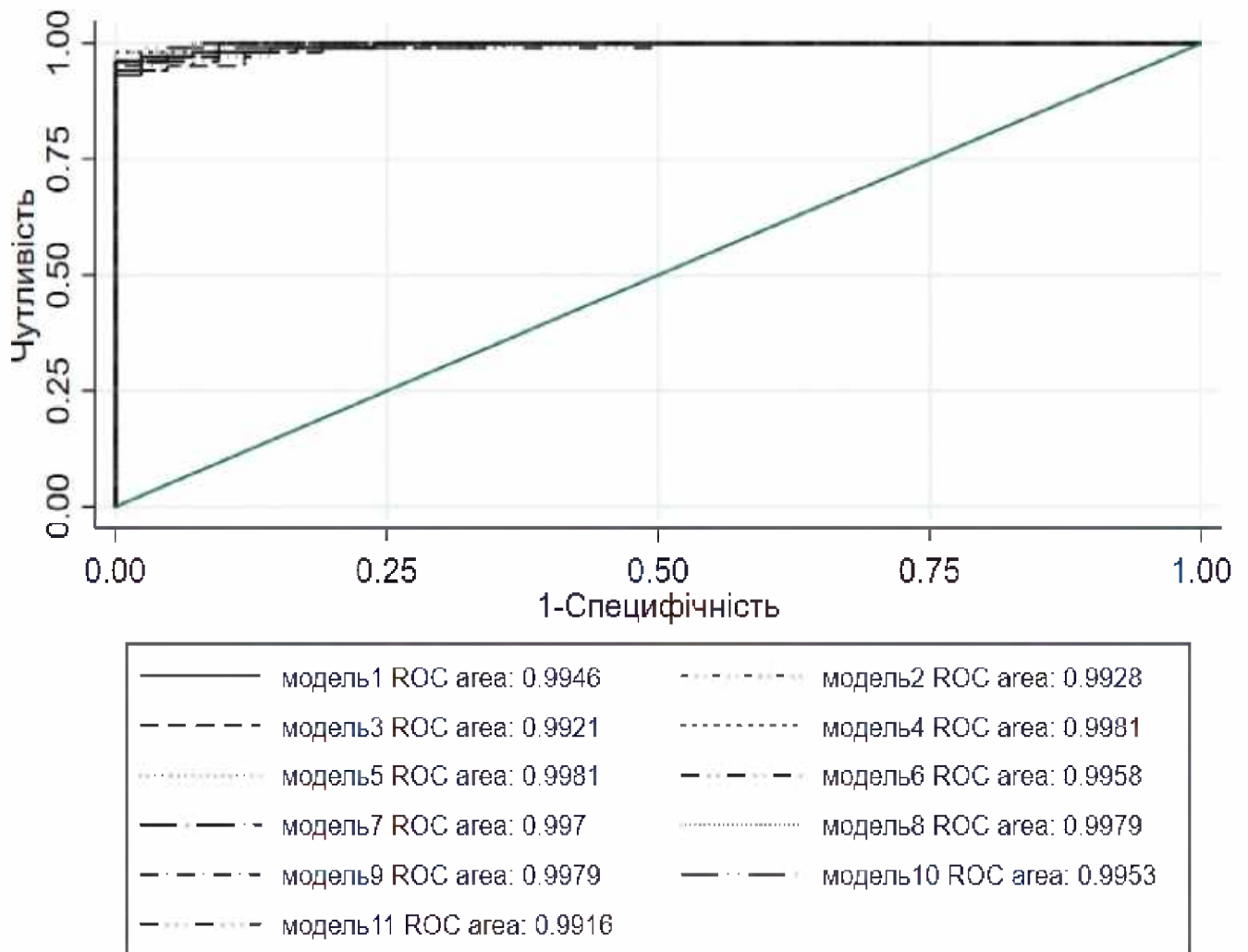


Рис. 4.1 – Показники площі під кривою ROC-аналізу побудованих моделей

Було проведено порівняння отриманих площин, керуючись критерієм χ^2 Пірсона, що представлено в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Порівняльний аналіз площі під ROC-кривою побудованих моделей за показниками добового моніторингу артеріального тиску, що представлено значенням p

Модель	Модель											
	–	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	–											
2	0,5377	–										
3	0,4598	0,4795	–									
4	0,1217	0,0999	0,0982	–								
5	0,1217	0,0999	0,0982	>0,999	–							
6	0,6624	0,4014	0,3507	0,2512	0,2512	–						
7	0,3025	0,2010	0,1850	0,3588	0,3588	0,2027	–					
8	0,2181	0,1551	0,1404	0,8563	0,8563	0,2698	0,5057	–				
9	0,2181	0,1551	0,1404	0,8563	0,8563	0,2698	0,5057	>0,999	–			
10	0,8312	0,3994	0,3276	0,3445	0,3445	0,8914	0,5982	0,4070	0,4070	–		
11	0,5194	0,7855	0,9194	0,1680	0,1680	0,4007	0,2636	0,1983	0,1983	0,1491	–	

Оскільки результати порівняння не виявили достовірної відмінності, було здійснено пошук оптимальної моделі, керуючись показниками порівняння інших методів, як даними класифікаційних таблиць (див. табл. 4.2). За найвищим рівнем показника класифікаційних таблиць (97,92 %) було отримано лише одну найкращу прогностичну модель. Такою виявилася п'ята, до якої увійшли добові показники ПАТ і СрАТ (за Wezler-Bögerr), ІПН ДАТ. Згідно з даною моделлю, ВШ недосягнення цільового рівня АТ, незалежно від віку, статі і наявності ЦД, зростало з підвищенням ПАТ (ВШ: 2,63, [ДІ: 1,15 – 6,00], $p=0,022$), СрАТ² (ВШ: 3,30, [ДІ: 1,33 – 8,22], $p=0,010$) та ІПН ДАТ (ВШ: 12,47, [ДІ: 1,11 – 140,0], $p=0,041$). До того ж отримана модель визначила також найоптимальніші параметри і за іншим критерієм співставлення, а саме за найменшим значенням логарифму правдоподібності (log likelihood, -6,50).

Крім того, нами було проведено аналіз прогностичних моделей, до складу яких було включено показники денного і нічного періоду. Результати дослідження продемонстрували неоднозначні дані якості моделей. Так, десята модель за даними класифікаційних таблиць показала найвищий рівень значення (98,61 %) (див. табл. 4.2). Водночас восьма і дев'ята моделі виявили найнижчу величину логарифму правдоподібності з однаковими показниками (log likelihood, -7,85). Було прийнято рішення визначити оптимальну прогностичну модель, десятую, згідно з якою, ВШ недосягнення цільового рівня АТ підвищувалось зі збільшенням ПАТ (ВШ: 1,95, [ДІ: 1,23 – 3,10], $p=0,005$), СрАТ¹ (ВШ: 2,09, [ДІ: 1,24 – 3,51], $p=0,005$) й ІПН ДАТ (ВШ: 6,27, [ДІ: 1,61 – 24,37], $p=0,008$) за добу.

Окремо, було визначено також точки розподілу показників, що увійшли в прогностичні моделі (рис. 4.2 – 4.4). А саме: ПАТ_{доба} >57,3 мм рт. ст. (AUC: 0,825; чутливість 70,6 %; специфічність 88,1 %; $p<0,001$); СрАТ²_{доба} >99,4 мм рт. ст. (AUC: 0,964; чутливість 84,3 %; специфічність 100,0 %; $p<0,001$); ІПН ДАТ_{доба} >2,6 мм рт. ст. (AUC: 0,867; чутливість 71,6 %; специфічність 93,0 %; $p<0,001$).

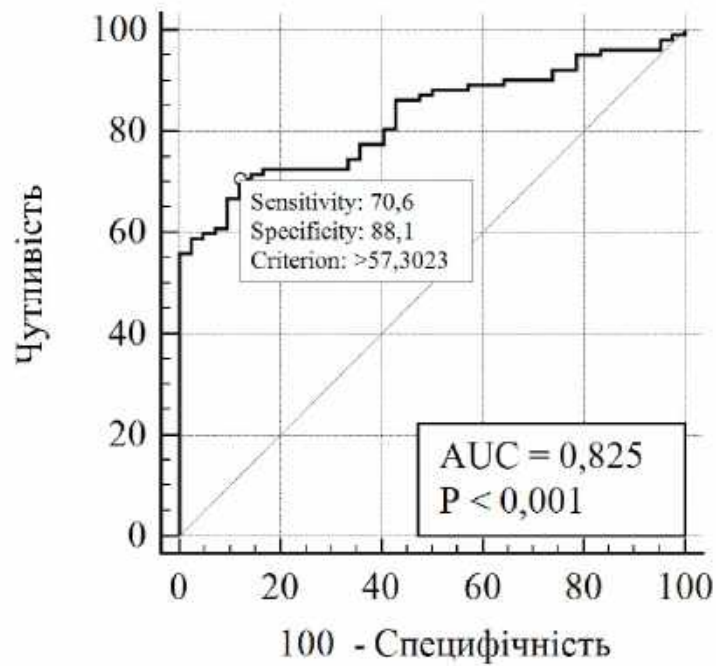


Рис. 4.2 – Показники ROC-аналізу і дані Youden index
пульсового артеріального тиску

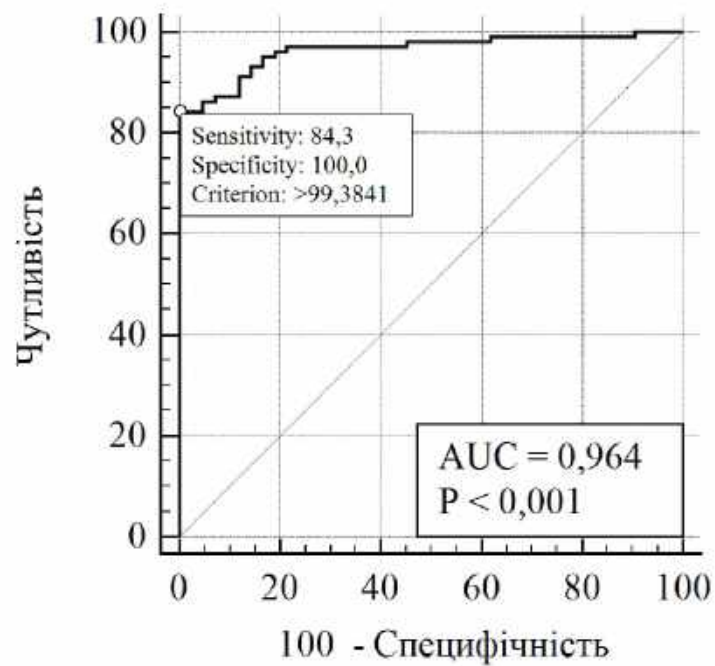


Рис. 4.3 – Показники ROC-аналізу і дані Youden index
середньогемодинамічного артеріального тиску за алгоритмом Wezler-Bögett

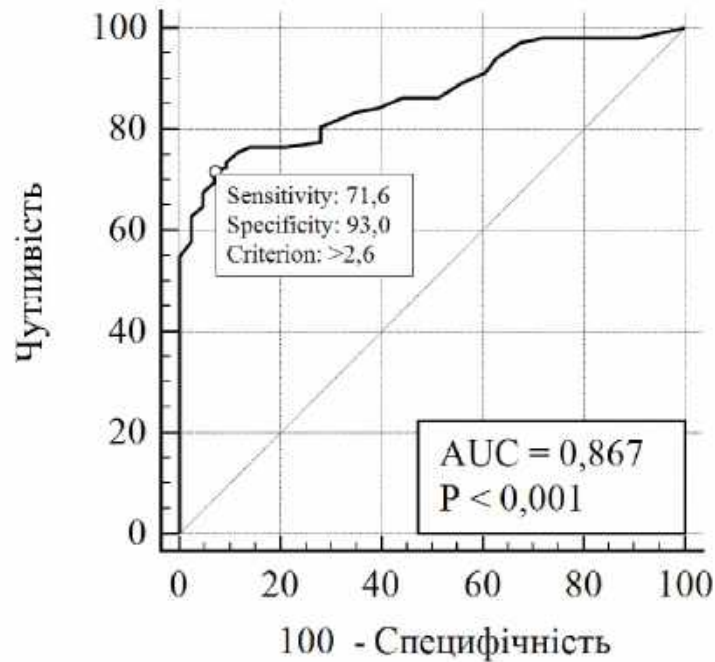


Рис. 4.4 – Показники ROC-аналізу і дані Youden index
індексу площі нормалізованого діастолічного артеріального тиску

Згідно з розрахованих коефіцієнтів, загальна формула оптимальної прогностичної моделі за показниками добових величин ДМАТ мала вигляд:

$$\log \frac{p}{1-p} = 165,94 + 1,19 \times \text{СрАТ}_{\text{доба}}^2 - 0,97 \times \text{ІПАТ}_{\text{доба}} + 2,52 \times \text{ІН ДАТ}_{\text{доба}} - 0,12 \times \text{вік} - 0,43 \times \text{стать} + 12,15 \times \text{ЦД}.$$

Отже, до незалежних, скорегованих за віком, статтю, наявністю ЦД, факторів, асоційованих з імовірністю недосягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ було віднесено середні добові показники САТ, ДАТ, ІПАТ, СрАТ, індекс площі нормалізований за ДАТ і денні значення СрАТ, ІН ДАТ.

Надалі було введено показники ВРС та агрегації тромбоцитів до вищезазначених моделей, проте, не було виявлено моделі, що виявили високу якість.

Підбиваючи підсумки, дані здійсненого аналізу дозволяють зробити висновок про наявність незалежних факторів на підставі дослідження клініко-анамнестичних показників, величин ДМАТ, довготривалого аналізу ВРС й індукованої агрегації тромбоцитів щодо асоціативного зв'язку з недосягненням цільового рівня АТ у хворих на ГХ II–III стадії.

Згідно з оптимальною прогностичною моделлю, що визначена за даними добового періоду аналізу, незалежно від віку, статі і наявності ЦД, ВШ недосягнення цільового рівня АТ, підвищувалось зі зростанням добових показників ПАТ (ВШ: 2,63, [ДІ: 1,15 – 6,00], $p=0,022$), СрАТ² (ВШ: 3,30, [ДІ: 1,33 – 8,22], $p=0,010$) й ІНП ДАТ (ВШ: 12,47, [ДІ: 1,11 – 140,0], $p=0,041$).

Відповідно до прогностичної моделі, що виявлена найкращою за аналізом денного періоду показників ДМАТ і ВРС, індукованої агрегації тромбоцитів, ВШ недосягнення цільового рівня АТ підвищувалось зі збільшенням денного ПАТ (ВШ: 1,95, [ДІ: 1,23 – 3,10], $p=0,005$), добового СрАТ¹ (ВШ: 2,09, [ДІ: 1,24 – 3,51], $p=0,005$) та денного ІНП ДАТ (ВШ: 6,27, [ДІ: 1,61 – 24,37], $p=0,008$).

4.2 Фактори, що асоціюються з ускладненим перебігом захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу

З метою визначення факторів, що асоціюються з ускладненим перебігом ГХ було проведено бінарний логістичних регресійних аналіз шляхом побудови уніваріантних моделей (табл. 4.4).

Достовірні значення було виявлено за абсолютною більшістю середніх показників ДМАТ: величинами САТ за добу (ВШ: 1,16, [ДІ: 1,07 – 1,25]), день (ВШ: 1,16, [ДІ: 1,08 – 1,25]) і ніч (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,07 – 1,21]); ДАТ – за добу (ВШ: 1,13, [ДІ: 1,06 – 1,21]), день (ВШ: 1,10, [ДІ: 1,04 – 1,16]) і ніч (ВШ: 1,12, [ДІ: 1,05 – 1,19]); ПАТ – за добу (ВШ: 1,28, [ДІ: 1,13 – 1,44]), день (ВШ: 1,19, [ДІ: 1,09 – 1,29]) і ніч (ВШ: 1,22, [ДІ: 1,10 – 1,35]).

Таблиця 4.4 – Предиктори ускладненого ішемічним півкульним інсультом перебігу гіпертонічної хвороби за даними добового моніторингу артеріального тиску, варіабельності ритму серця й агрегації тромбоцитів (уніваріантні моделі логістичної регресії)

Показник, одиниці вимірювання	ВШ	ДІ	р
1	2	3	4
Показники ДМАТ: середні показники АТ			
САТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,07 – 1,25	<0,001
САТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,08 – 1,25	<0,001
САТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,14	1,07 – 1,21	<0,001
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,13	1,06 – 1,21	<0,001
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	1,10	1,04 – 1,16	0,001
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,12	1,05 – 1,19	<0,001
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,28	1,13 – 1,44	<0,001
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,29	<0,001
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,22	1,10 – 1,35	<0,001
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,30	<0,001
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	1,03	1,0 – 1,07	0,035
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	1,15	1,08 – 1,23	<0,001
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,31	<0,001
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	1,03	1,01 – 1,07	0,023
СрАТ ² _{ніч} , мм рт. ст.	1,15	1,08 – 1,23	<0,001
Показники ДМАТ: навантаження гіпертензією			

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
ІВ САТ _{доба} , %	1,08	1,05 – 1,12	<0,001
ІВ САТ _{день} , %	1,08	1,04 – 1,12	<0,001
ІВ САТ _{ніч} , %	1,04	1,03 – 1,06	<0,001
ІВ ДАТ _{доба} , %	1,05	1,02 – 1,08	<0,001
ІВ ДАТ _{день} , %	1,05	1,02 – 1,08	0,001
ІВ ДАТ _{ніч} , %	1,03	1,01 – 1,04	0,001
ІЧ САТ _{доба} , %	1,08	1,04 – 1,11	<0,001
ІЧ САТ _{день} , %	1,07	1,04 – 1,10	<0,001
ІЧ САТ _{ніч} , %	1,05	1,03 – 1,07	<0,001
ІЧ ДАТ _{доба} , %	1,05	1,02 – 1,07	<0,001
ІЧ ДАТ _{день} , %	1,05	1,02 – 1,07	0,001
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	1,03	1,01 – 1,04	0,001
ІІ САТ _{доба} , мм · ГОД.	1,02	1,01 – 1,03	0,004
ІІ САТ _{день} , мм · ГОД.	1,02	1,01 – 1,04	0,001
ІІ САТ _{ніч} , мм · ГОД.	1,04	1,02 – 1,06	<0,001
ІІ ДАТ _{доба} , мм · ГОД.	1,02	1,01 – 1,04	0,004
ІІ ДАТ _{день} , мм · ГОД.	1,03	1,01 – 1,04	0,004
ІІ ДАТ _{ніч} , мм · ГОД.	1,05	1,02 – 1,07	0,002
ІІІ САТ _{доба} , мм рт. ст.	1,48	1,15 – 1,90	0,002

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
ПН САТ _{день} , мм рт. ст.	1,58	1,22 – 2,05	0,001
ПН САТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,21	1,08 – 1,35	0,001
ПН ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,62	1,19 – 2,21	0,002
ПН ДАТ _{день} , мм рт. ст.	1,59	1,16 – 2,18	0,004
ПН ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,25	1,08 – 1,44	0,003
Показники ДМАТ: варіабельності АТ			
Вар САТ _{доба} , мм рт. ст.	1,13	1,01 – 1,26	0,028
Вар САТ _{день} , мм рт. ст.	1,14	1,02 – 1,26	0,018
Вар САТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,14	1,03 – 1,26	0,011
Вар ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,16	1,04 – 1,30	0,008
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	1,16	1,04 – 1,30	0,010
Вар ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	1,24	1,09 – 1,42	0,001
AASI _{доба}	48,42	2,86 – 819,28	0,007
Sym_slope _{доба}	5,78	1,42 – 23,51	0,014
ЦІ САТ	0,90	0,84 – 0,97	0,008
ЦІ ДАТ	0,92	0,86 – 0,97	0,005
САТ _в , мм рт. ст.	1,05	1,02 – 1,08	0,003
САТ _в ^{пік} , мм рт. ст.	1,09	1,04 – 1,14	<0,001
САТ _в ^{макс} , мм рт. ст.	1,06	1,03 – 1,10	<0,001

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
$САТ_{н}^{min}$, мм рт. ст.	1,05	1,02 – 1,08	0,001
$САТ_{н}^{max}$, мм рт. ст.	1,07	1,04 – 1,12	<0,001
$САТ_{д}$, мм рт. ст.	1,10	1,05 – 1,16	<0,001
$САТ_{н}^{min}$, мм рт. ст.	1,08	1,04 – 1,12	<0,001
$САТ_{н}^{max}$, мм рт. ст.	1,07	1,04 – 1,11	<0,001
$САТ_{н}^{min}$, мм рт. ст.	1,07	1,03 – 1,11	<0,001
$САТ_{н}^{max}$, мм рт. ст.	1,07	1,03 – 1,11	<0,001
Показники ДМАТ: інші показники			
$ПД_{доба}$	1,07	1,03 – 1,11	<0,001
$ПД_{день}$	1,06	1,03 – 1,10	<0,001
$ПД_{ніч}$	1,09	1,05 – 1,14	<0,001
$САТ dipping$, («так» vs «ні»)	0,27	0,09 – 0,79	0,016
$САТ rising : absence of dipping$, («так» vs «ні»)	4,66	1,33 – 16,36	0,016
$ДАТ dipping$, («так» vs «ні»)	0,29	0,11 – 0,79	0,016
$ДАТ mild dipping$, («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017
ВРС: часові показники: $SDNN_{доба}$, мс	0,98	0,97 – 1,0	0,006
$SDNN_{день}$, мс	0,99	0,97 – 1,0	0,044
$SDANN_{доба}$, мс	0,97	0,96 – 1,0	0,001
$SDANN_{день}$, мс	0,98	0,96 – 1,0	0,009

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
$\Delta VNN_{\text{ліц}}, \text{мс}$	1,0	0,99 – 1,0	0,037
ВРС: спектральні показники			
$VLF_{\text{доба}}, \%$	0,95	0,90 – 1,0	0,043
$LF_{\text{доба}}, \%$	1,09	1,01 – 1,17	0,033
$LF_{\text{день}}, \%$	1,10	1,01 – 1,18	0,023
$HF_{\text{день}}$	13,10	1,38 – 124,34	0,025
Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів			
$T_{1\text{min}}, \%$	0,92	0,86 – 0,97	0,002
$T_{2\text{min}}, \%$	0,95	0,91 – 0,98	0,005
$T_{3\text{min}}, \%$	0,96	0,94 – 0,99	0,007
$T_{5\text{min}}, \%$	0,98	0,96 – 1,0	0,024
$\Delta T, \%$ / хв.	0,92	0,88 – 0,97	0,002
$T_{\text{max.5min}}, \%$	0,98	0,96 – 1,0	0,035
$AUC_{1\text{min}}, 10 \%$ ·хв.	0,83	0,74 – 0,94	0,002
$AUC_{2\text{min}}, 10 \%$ ·хв.	0,95	0,92 – 0,98	0,002
$AUC_{3\text{min}}, 10 \%$ ·хв.	0,98	0,96 – 0,99	0,003
$AUC_{5\text{min}}, 10 \%$ ·хв.	0,99	0,98 – 1,0	0,007
$AUC_{10\text{min}}, 10 \%$ ·хв.	1,0	1,0 – 1,0	0,040

А за середньогемодинамічними величинами – за добу (СрАТ¹ ВШ: 1,19, [ДІ: 1,09 – 1,30], $p < 0,001$; СрАТ² ВШ: 1,19, [ДІ: 1,09 – 1,31], $p < 0,001$), день (СрАТ¹ ВШ: 1,03, [ДІ: 1,0 – 1,07], $p = 0,035$; СрАТ² ВШ: 1,03, [ДІ: 1,01 – 1,07], $p = 0,023$) і ніч (СрАТ¹ ВШ: 1,15, [ДІ: 1,08 – 1,23], $p < 0,001$; СрАТ² ВШ: 1,15, [ДІ: 1,08 – 1,23], $p < 0,001$).

Усі показники навантаження гіпертензією за САТ і ДАТ продемонстрували достовірне збільшення показників ВШ. Зокрема, індекси визначення САТ і ДАТ за добу (ВШ: 1,08, [ДІ: 1,05 – 1,12], $p < 0,001$ та ВШ: 1,05, [ДІ: 1,02 – 1,08], $p < 0,001$), день (ВШ: 1,08, [ДІ: 1,04 – 1,12], $p < 0,001$ та ВШ: 1,05, [ДІ: 1,02 – 1,08], $p < 0,001$) та ніч (ВШ: 1,04, [ДІ: 1,03 – 1,06], $p < 0,001$ та ВШ: 1,03, [ДІ: 1,01 – 1,04], $p = 0,001$), а також індекси часу САТ і ДАТ за добу (ВШ: 1,08, [ДІ: 1,04 – 1,11], $p < 0,001$ та ВШ: 1,05, [ДІ: 1,02 – 1,07], $p < 0,001$), день (ВШ: 1,07, [ДІ: 1,04 – 1,10], $p < 0,001$ та ВШ: 1,05, [ДІ: 1,02 – 1,07], $p = 0,001$) та ніч (ВШ: 1,05, [ДІ: 1,03 – 1,07], $p < 0,001$ та ВШ: 1,03, [ДІ: 1,01 – 1,04], $p = 0,001$) визначені факторами, що асоціюються з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ. Крім того, аналогічні результати було отримано під час аналізу значень ВШ індексу площі САТ і ДАТ за добу (ВШ: 1,02, [ДІ: 1,01 – 1,03], $p = 0,004$ і ВШ: 1,02, [ДІ: 1,01 – 1,04], $p = 0,004$, відповідно), день (ВШ: 1,02, [ДІ: 1,01 – 1,04], $p = 0,001$ і ВШ: 1,03, [ДІ: 1,01 – 1,04], $p = 0,004$, відповідно) і ніч (ВШ: 1,04, [ДІ: 1,02 – 1,06], $p < 0,001$ і ВШ: 1,05, [ДІ: 1,02 – 1,07], $p = 0,002$, відповідно). Подібна закономірність визначалась і за індексом площі нормалізованим за САТ та ДАТ за добу (ВШ: 1,48, [ДІ: 1,15 – 1,90], $p = 0,002$ та ВШ: 1,62, [ДІ: 1,19 – 2,21], $p = 0,002$, відповідно), день (ВШ: 1,58, [ДІ: 1,22 – 2,05], $p = 0,001$ і ВШ: 1,59, [ДІ: 1,16 – 2,18], $p = 0,004$, відповідно) та ніч (ВШ: 1,21, [ДІ: 1,08 – 1,35], $p = 0,001$ і ВШ: 1,25, [ДІ: 1,08 – 1,44], $p = 0,003$, відповідно).

Серед показників варіабельності тиску ВШ з достовірним рівнем значущості було отримано лише для САТ за добу (ВШ: 1,13, [ДІ: 1,01 – 1,26], $p = 0,028$), день (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,02 – 1,26], $p = 0,018$) та ніч (ВШ: 1,14, [ДІ: 1,03 – 1,26], $p = 0,011$), а також для ПАТ за добу (ВШ: 1,16, [ДІ: 1,04 – 1,30],

$p=0,008$), день (ВШ: 1,16, [ДІ: 1,04 – 1,30], $p=0,010$) та ніч (ВШ: 1,24, [ДІ: 1,09 – 1,42], $p=0,001$).

Згідно з аналізом, до факторів, асоційованих з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ відносяться також ААСІ (ВШ: 48,42, ДІ: [2,86 – 819,28], $p=0,007$) та *Sym_slope* (ВШ: 5,78, [ДІ: 1,42 – 23,51], $p=0,014$) за добу. Аналіз індексів нічного зниження як САТ, так і ДАТ довів достовірне зниження ВШ наявності ускладненого перебігу ГХ (ВШ: 0,90, ДІ: [0,84 – 0,97], $p=0,008$ і ВШ: 0,92, ДІ: [0,86 – 0,97], $p=0,005$, відповідно).

Показники, що характеризують окремі часові проміжки, як-от вранішній, передранковий і нічний періоди, продемонстрували також предикторні властивості.

Зокрема, за аналізом величин вранішніх годин достовірний рівень ВШ було отримано лише за показниками САТ, а саме: САТ_в (ВШ: 1,05, [ДІ: 1,02 – 1,08], $p=0,003$); САТ_в^{мік} (ВШ: 1,09, [ДІ: 1,04 – 1,14], $p<0,001$); САТ_в^{макс} (ВШ: 1,06, [ДІ: 1,03 – 1,10], $p<0,001$); САТ_в^{мін} (ВШ: 1,05, [ДІ: 1,02 – 1,08], $p=0,001$). Дослідження даних передранкового часу виявило статистичну відмінність лише за величиною САТ_п^{ниж} (ВШ: 1,07, [ДІ: 1,04 – 1,12], $p<0,001$).

Достовірні результати були також виявлені за даними нічного аналізу: САТ_н (ВШ: 1,10, [ДІ: 1,05 – 1,16], $p<0,001$); САТ_н^{мік} (ВШ: 1,08, [ДІ: 1,04 – 1,12], $p<0,001$); САТ_н^{макс} (ВШ: 1,07, [ДІ: 1,04 – 1,11], $p<0,001$); САТ_н^{мін} (ВШ: 1,07, [ДІ: 1,03 – 1,11], $p<0,001$); САТ_н^{ниж} (ВШ: 1,07, [ДІ: 1,03 – 1,11], $p<0,001$). Вивчення циркадного ритму САТ продемонструвало, що найбільші величини ВШ були у осіб із *rising / absence of dipping* (ВШ: 4,66, [ДІ: 1,33 – 16,36], $p=0,016$). Водночас за ДАТ, найбільші показники ВШ було виявлено за *mild dipping* циркадним профілем (ВШ: 3,36, [ДІ: 1,24 – 9,10], $p=0,017$).

Подвійний добуток підвищував ВШ ускладненого перебігу за добу (ВШ: 1,07, [ДІ: 1,03 – 1,11], $p<0,001$), день (ВШ: 1,06, [ДІ: 1,03 – 1,10], $p<0,001$) і ніч (ВШ: 1,09, [ДІ: 1,05 – 1,14], $p<0,001$).

Часові і спектральні показники довготривалого аналізу даних ВРС також виявили достовірний рівень значень ВШ.

Серед параметрів часового аналізу ВРС, що мали ВШ менший за одиницю, визначали SDNN і SDANN за добу (ВШ: 0,98, [ДІ: 0,97 – 1,0], $p=0,006$ і ВШ: 0,97, [ДІ: 0,96 – 1,0], $p=0,001$, відповідно) і день (ВШ: 0,99, [ДІ: 0,97 – 1,0], $p=0,044$ і ВШ: 0,98, [ДІ: 0,96 – 1,0], $p=0,009$, відповідно). Серед показників спектрального аналізу ВРС до величин, що підвищували ВШ ускладненого перебігу ГХ, були відносні результати VLF (ВШ: 0,95, [ДІ: 0,90 – 1,0], $p=0,043$) і LF (ВШ: 1,09, [ДІ: 1,01 – 1,17], $p=0,033$) за добу, а також параметри LF (ВШ: 1,10, [ДІ: 1,01 – 1,18], $p=0,023$) та ІЦ (ВШ: 13,10, [ДІ: 1,38 – 124,34], $p=0,025$) за день.

Окремі величини індукованої адреналіном агрегації тромбоцитів виявлені факторами, ускладненого перебігу ГХ. Уніваріантні моделі з достовірним результатом ВШ було отримано для ступеня агрегації наприкінці першої хвилини (ВШ: 0,92, [ДІ: 0,86 – 0,97], $p=0,002$), другої (ВШ: 0,95, [ДІ: 0,91 – 0,98], $p=0,005$), третьої (ВШ: 0,96, [ДІ: 0,94 – 0,99], $p=0,007$) і п'ятої (ВШ: 0,98, [ДІ: 0,96 – 1,0], $p=0,024$) хвилини, а також для максимального показника п'ятихвилинного запису (ВШ: 0,98, [ДІ: 0,96 – 1,0], $p=0,035$). До того ж ВШ з достовірним результатом визначались стосовно швидкості зміни агрегаційної кривої (ВШ: 0,92, [ДІ: 0,88 – 0,97], $p=0,002$) і площі під кривою за першу (ВШ: 0,83, [ДІ: 0,74 – 0,94], $p=0,002$), другу (ВШ: 0,95, [ДІ: 0,92 – 0,98], $p=0,002$), третю (ВШ: 0,98, [ДІ: 0,96 – 0,99], $p=0,003$), п'яту (ВШ: 0,99, [ДІ: 0,98 – 1,0], $p=0,007$) та десятю (ВШ: 1,0, [ДІ: 1,0 – 1,0], $p=0,040$) хвилини аналізу.

Отже, у ході проведеного уніваріантного аналізу визначено значну кількість показників ДМАТ, аналізу довготривалої ВРС, а також адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, що можуть бути розглянуті як фактори, асоційовані з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ під час проведення мультivarіантного дослідження.

Надалі за допомогою бінарного аналізу було побудовано мультivarіантні моделі за даними показників ДМАТ і скореговані за віком, статтю і наявністю ЦД, найбільш вдалі з яких, представлено в табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Незалежні предиктори ускладненого ішемічним півкульним інсультом перебігу гіпертонічної хвороби за даними добового моніторування артеріального тиску (уніваріантні і мультиваріантні моделі)

Показник, одиниці вимірювання	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель (скорегована за віком, статтю, наявністю цукрового діабету)			
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p	VIF
Мультиваріантна модель 1 (AUC ROC (0,9639), log likelihood=-16,400; p=<0,001; correctly classified 93,24 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,28	1,13 – 1,44	<0,001	1,34	1,12 – 1,61	0,001	1,97
ДАТ, <i>mild dipping</i> , («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017	15,45	1,38 – 172,66	0,026	1,04
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,30	<0,001	1,61	1,02 – 1,32	0,025	2,01
Мультиваріантна модель 2 (AUC ROC (0,9647), log likelihood=-16,201; p=<0,001; correctly classified 93,24 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,28	1,13 – 1,44	<0,001	1,33	1,12 – 1,60	0,002	2,26
ДАТ, <i>mild dipping</i> , («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017	16,20	1,40 – 187,69	0,026	1,04
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,31	<0,001	1,61	1,02 – 1,32	0,022	2,31
Мультиваріантна модель 3 (AUC ROC (0,9685), log likelihood=-16,310; p=<0,001; correctly classified 95,89 %)							
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	1,28	1,13 – 1,44	<0,001	1,37	1,25 – 1,67	0,002	1,77
ДАТ, <i>mild dipping</i> , («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017	14,39	1,26 – 163,59	0,032	1,81
СрАТ ¹ _{ніч} , мм рт. ст.	1,15	1,08 – 1,23	<0,001	1,13	1,02 – 1,25	0,024	1,03

Серед побудованих моделей, що продемонстрували достовірний рівень значущості, низьке значення $\log \text{likelihood}$ і високий показник площі ROC-аналізу, виявлено три, до яких увійшли дані ДМАТ, а саме: ПАТ за добовий період; СрАТ за добовий і нічний час та *mild dipping* профіль ДАТ.

З метою зіставлення отриманих вище моделей було проведено вивчення ROC-площ (рис. 4.5) методом χ^2 .

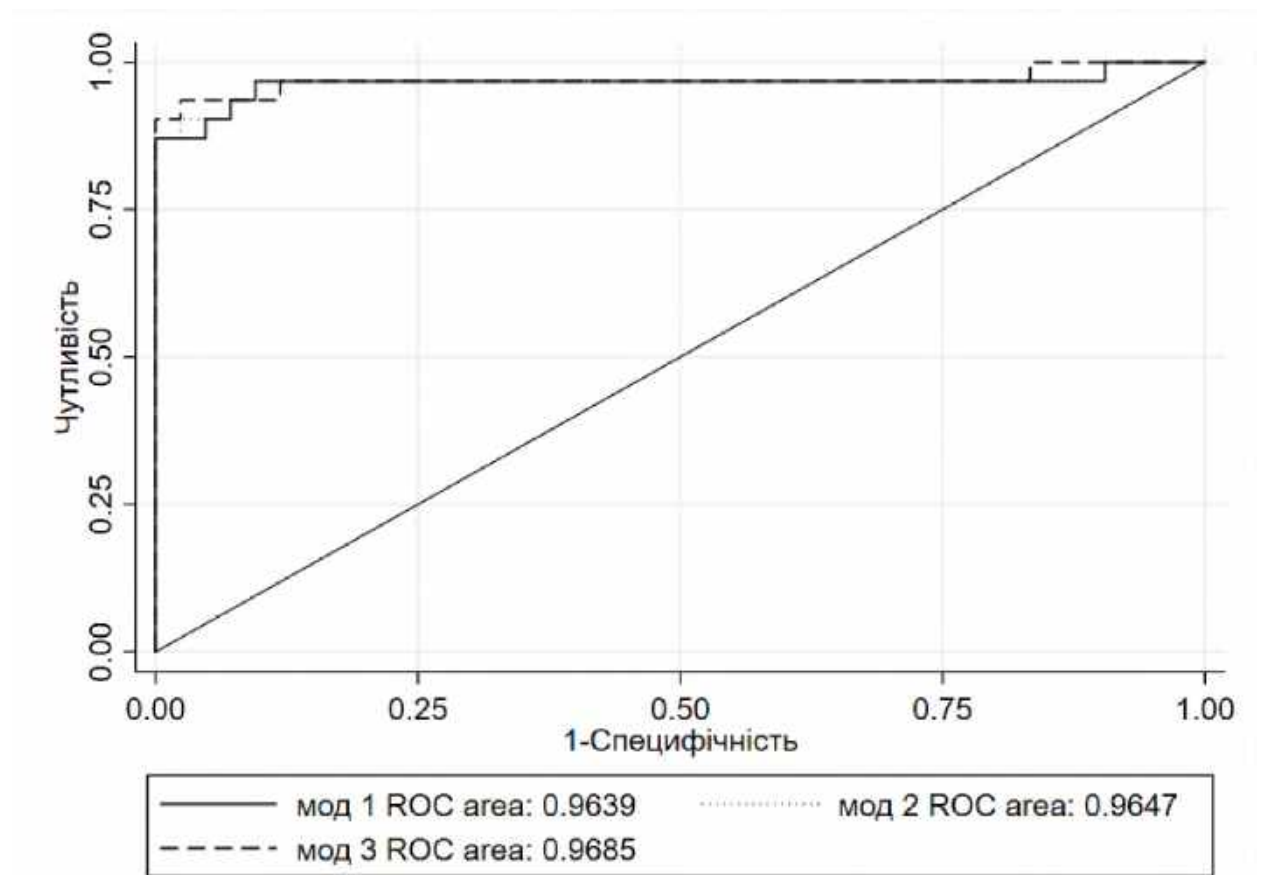


Рис. 4.5 – Показники площ під кривими ROC-аналізу побудованих моделей

Аналіз проведеного дослідження виявив відсутність достовірної статистичної відмінності серед представлених моделей.

Надалі, було побудовано мультिवаріантні прогностичні моделі, скореговані за віком, статтю, наявністю ЦД, за показниками ДМАТ, ВРС, агрегації тромбоцитів, що представлено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Незалежні предиктори ускладненого ішемічним півкульним інсультом перебігу гіпертонічної хвороби за даними добового моніторування артеріального тиску, варіабельності ритму серця й агрегації тромбоцитів (уніваріантні і мультиваріантні моделі)

Показник, одиниці вимірювання	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель (скорегована за віком, статтю, наявністю цукрового діабету)			
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p	VIF
1	2	3	4	5	6	7	8
Мультиваріантна модель 1 (AUC ROC (0,9098), log likelihood=-24,40; p<0,001; correctly classified 88,0 %)							
AUC _{1min} (≤ точки розподілу)	7,03	2,38 – 20,80	<0,001	8,55	1,68 – 40,34	0,008	1,09
ДАТ, <i>mild dipping</i> («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017	7,92	1,40 – 44,89	0,020	1,06
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,30	<0,001	1,22	1,10 – 1,35	<0,001	1,13
Мультиваріантна модель 2 (AUC ROC (0,9170), log likelihood=-22,84; p<0,001; correctly classified 88,0 %)							
AUC _{1min} (≤ точки розподілу)	7,03	2,38 – 20,80	<0,001	8,92	1,69 – 47,03	0,010	1,09
ДАТ, <i>mild dipping</i> («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017	8,77	1,42 – 54,14	0,019	1,05
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,31	<0,001	1,23	1,10 – 1,37	<0,001	1,13
Мультиваріантна модель 3 (AUC ROC (0,8647), log likelihood=-34,42; p<0,001; correctly classified 82,67 %)							
AUC _{1min} (≤ точки розподілу)	7,03	2,38 – 20,80	<0,001	7,85	2,18 – 28,23	0,002	1,03
ДАТ, <i>mild dipping</i> («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017	4,23	1,11 – 16,19	0,035	1,02
Вар ПАТ _{доба} (> точки розподілу)	5,0	1,86 – 13,45	0,001	6,87	1,97 – 23,95	0,002	1,01

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Мультиваріантна модель 4 (AUC ROC (0,9741), log likelihood=-21,14; p=<0,001; correctly classified 90,54 %)							
ДАТ, <i>mild dipping</i> («так» vs «ні»)	3,36	1,24 – 9,10	0,017	21,06	2,50 – 177,53	0,005	1,01
AUC _{1min} (≤ точки розподілу)	7,03	2,38 – 20,80	<0,001	10,84	1,71 – 69,03	0,012	1,11
ПАТ _{доба} (> точки розподілу)	35,56	8,76 – 144,36	<0,001	181,81	16,61 – 1990,30	<0,001	1,10
Мультиваріантна модель 5 (AUC ROC (0,9509), log likelihood=-19,25; p=<0,001; correctly classified 93,06 %)							
AUC _{1min} , (≤ точки розподілу)	7,03	2,38 – 20,80	<0,001	7,78	1,39 – 43,71	0,020	1,10
SDNN _{доба} (≤ точки розподілу)	5,78	1,90 – 17,61	0,002	34,63	3,20 – 360,76	0,003	1,04
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,30	<0,001	1,21	1,09 – 1,36	<0,001	1,10
Мультиваріантна модель 6 (AUC ROC (0,9509), log likelihood=-17,95; p=<0,001; correctly classified 93,06 %)							
AUC _{1min} (≤ точки розподілу)	7,03	2,38 – 20,80	<0,001	7,52	1,27 – 44,63	0,026	1,10
SDNN _{доба} (< точки розподілу)	5,78	1,90 – 17,61	0,002	36,88	3,26 – 416,89	0,004	1,05
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	1,19	1,09 – 1,31	<0,001	1,22	1,09 – 1,35	<0,001	1,11
Мультиваріантна модель 7 (AUC ROC (0,8973), log likelihood=-28,55; p=<0,001; correctly classified 82,19 %)							
AUC _{1min} (≤ точки розподілу)	7,03	2,38 – 20,80	<0,001	25,44	3,69 – 175,87	0,001	1,07
САТ <i>rising / absence of dipping</i> («так» vs «ні»)	4,66	1,33 – 16,36	0,016	11,21	1,16 – 108,38	0,037	1,06
ААСІ _{доба} (> точки розподілу)	10,04	3,14 – 32,08	<0,001	11,72	2,39 – 57,47	0,002	1,12

Було розраховано критичні значення окремих показників ДМАГ, ВРС, агрегації тромбоцитів, що увійшли у вищезазначені мультиваріантні моделі, точки розподілу яких продемонстровані на рис. 4.6 – 4.9.

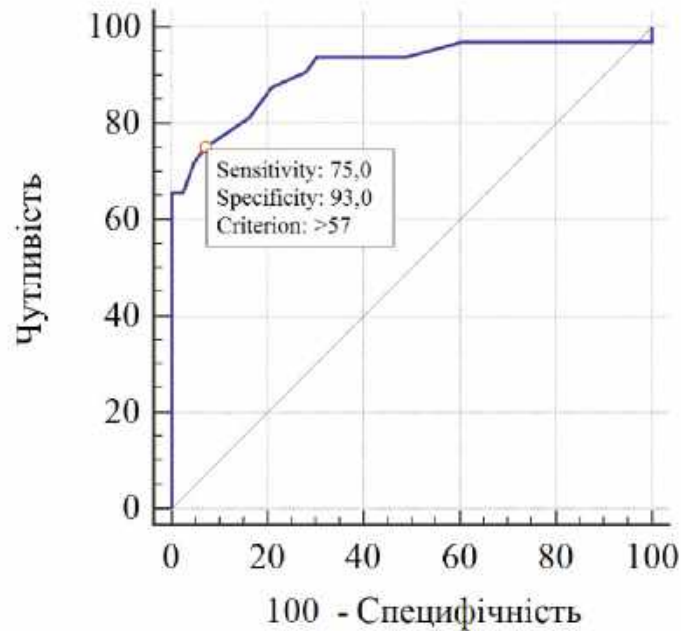


Рис. 4.6 Показники ROC-аналізу і дані Youden index пульсового артеріального тиску за добовий період

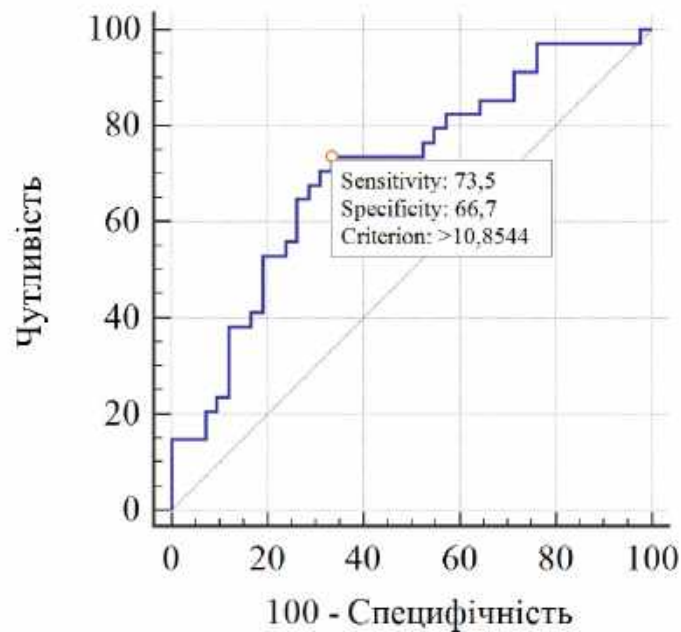


Рис. 4.7 – Показники ROC-аналізу і дані Youden index варіабельності пульсового артеріального тиску за добовий період аналізу

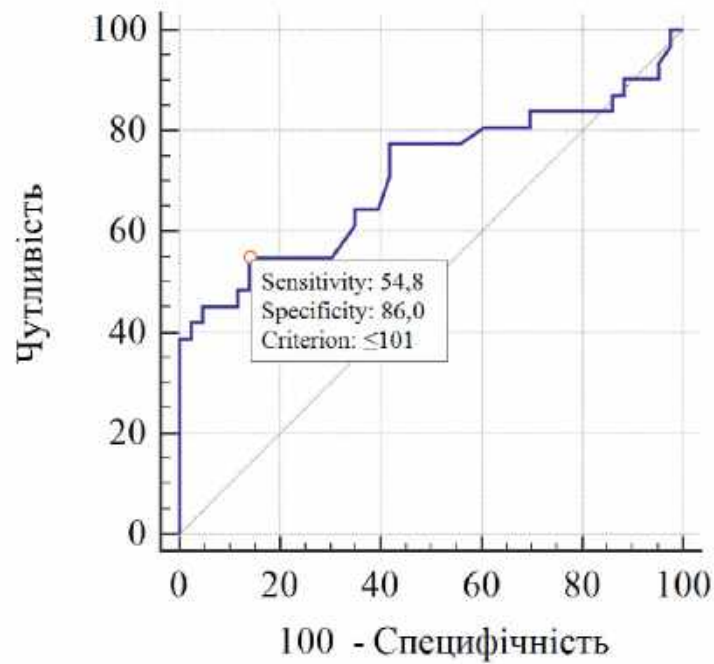


Рис. 4.8 – Показники ROC-аналізу і дані Youden index SDNN за добовий період дослідження

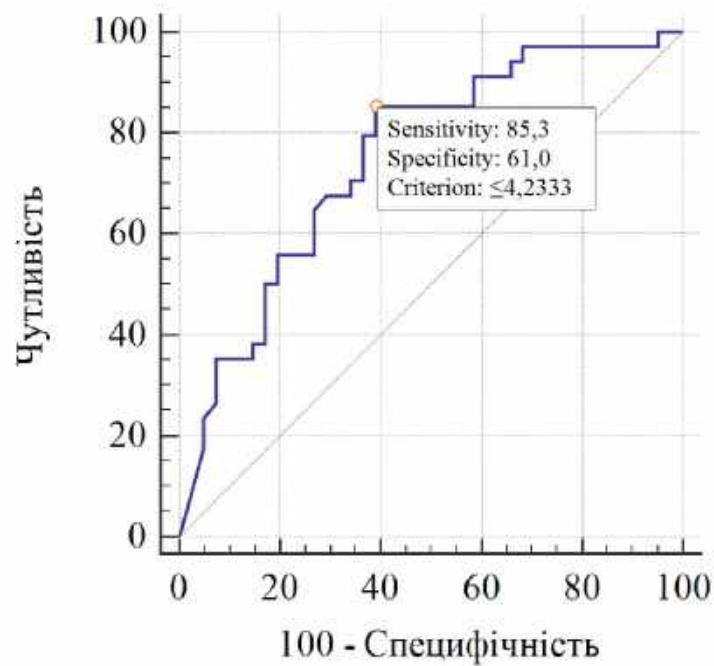


Рис. 4.9 – Показники ROC-аналізу і дані Youden index площі під кривою за першу хвилину агрегатометрії тромбоцитів

Для ПАТ_{доба} критичне значення визначалось на рівні >57 мм рт. ст. (AUC: 0,912; чутливість 75,0 %; специфічність 93,0 %; $p < 0,001$); для Вар ПАТ_{доба} – $>10,9$ мм рт. ст. (AUC: 0,708; чутливість 73,5 %; специфічність 66,7 %; $p = 0,001$); для SDNN_{доба} – ≤ 101 мс (AUC: 0,709; чутливість 54,8 %; специфічність 86,0 %; $p = 0,002$); для AUC_{1min} – $\leq 4,23$ 10 %·хв. (AUC: 0,750; чутливість 85,3 %; специфічність 61,0 %; $p < 0,001$). Крім того, за даними ROC-аналізу було розраховано точки розподілу і для AASI_{доба} із значенням величини $>0,51$ (AUC: 0,715; чутливість 60,6 %; специфічність 88,1 %; $p = 0,001$); для СрАТ¹ – >95 мм рт. ст. (AUC: 0,852; чутливість 73,5 %; специфічність 97,6 %; $p < 0,001$) і СрАТ² – >99 мм рт. ст. (AUC: 0,866; чутливість 73,5 %; специфічність 100 %; $p < 0,001$).

Було отримано сім моделей, асоційованих з ускладненим перебігом ГХ, незалежно від віку, статі і ЦД, що виявили високу достовірну значущість, до яких увійшли показники ДМАТ, ВРС, адреналін-індукованої агрегації. З метою визначення оптимальної моделі було побудовано ROC-площі (рис. 4.10) та проведено порівняння моделей за допомогою C-statistic.

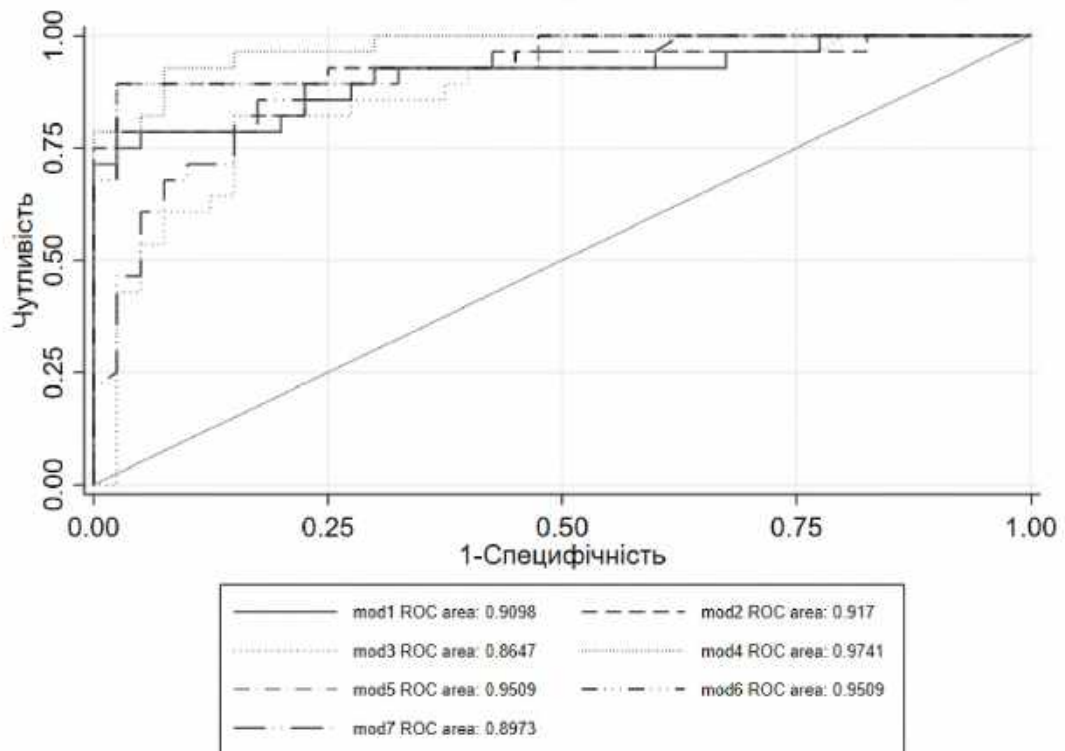


Рис. 4.10 – Показники площ під кривими ROC-аналізу моделей

В ході аналізу було визначено, що четверта модель мала найбільші показники площі під кривою ROC-аналізу (0,9741), що включала окрім показника AUC_{1min} (з точкою розподілу в 4,23 10 %·хв.), ще й ПАТ за добу (з точкою розподілу 57 мм рт. ст.) та *mild dipping* профіль ДАТ. Достовірна різниця за даними зіставлення ROC кривих була встановлена для третьої моделі (при зіставленні з четвертою, п'ятою і шостою) та сьомої (при зіставленні з четвертою). Ряд моделей, а саме: перша, друга, четверта, п'ята й шоста – продемонстрували відсутність статистичної різниці за даними зіставлення площ ROC-кривих.

Отримані результати свідчать, що моделі, які мають сильний асоціативний зв'язок з ускладненим перебігом ГХ і скореговані за віком, статтю та наявністю ЦД, вміщують наступні показники: нижчу 4,23 10 %·хв. AUC_{1min} ; більший 57 мм рт. ст. ПАТ за добовий період; *mild dipping* циркадний профіль ДАТ; менший 101 мс добовий SDNN, а також СрАТ. Крім того, до незалежних факторів, що визначають підвищений рівень ВШ ускладненого перебігу ГХ було віднесено також показник варіабельності ПАТ, більший 10,9 мм рт. ст.; добовий ААСІ, більший 0,51 10 %·хв. і *rising / absence of dipping* профіль САТ. За результатами аналізу класифікаційних таблиць, до моделей, що продемонстрували найбільший результат з ідентичними показниками (93,06 %), були п'ята та шоста. Водночас, за аналізом показників log likelihood, найкращою виявилась шоста модель (зі значенням величини -17,95), що містила AUC_{1min} , SDNN (із точкою розподілу на рівні 101 мс) та СрАТ за Wezler-Bögerг алгоритмом розрахунку за добовий період спостереження.

Задля отримання рівняння за коефіцієнтами логістичного регресійного аналізу було побудовано формулу оптимальної прогностичної моделі ускладненого ішемічним півкульним інсультом перебігу ГХ, яка мала вигляд:

$$\log \frac{p}{1-p} = -21,47 + 2,02 \times AUC_{1\min} + 0,20 \times CpAT_{\text{доба}}^2 + 3,61 \times SDNN_{\text{доба}} - 0,02 \times \text{вік} + 1,50 \times \text{стать} - 1,52 \times \text{ЦД}.$$

Отже, згідно з найкращою моделлю, керуючись аналізом величин добового періоду ДМАТ, ВРС й агрегації тромбоцитів, предикторами, асоційованими з недосягненням цільового рівня АТ у хворих на ГХ з ускладненим перебігом, незалежно від віку, статі і наявності ЦД, можуть вважатися CpAT за добовий період, що визначено за алгоритмом Wezler-Böger (ВШ: 1,22, [ДІ: 1,09 – 1,35], $p < 0,001$), нижчий за 4,23 10 %·хв рівень показника $AUC_{1\min}$ (ВШ: 7,52, [ДІ: 1,27 – 44,63], $p = 0,026$) та нижчий 101 мс добовий SDNN за довготривалим аналізом ВРС (ВШ: 36,88, [ДІ: 3,26 – 416,89], $p = 0,004$).

Підсумовуючи результати розділу: згідно з оптимальною моделлю, незалежно від віку, статі і наявності ЦД, що виявлена за аналізом величин добового періоду ДМАТ, ВРС та агрегації тромбоцитів, ВШ недосягнення цільового рівня АТ підвищувався зі зростанням значення ПАТ (ВШ: 2,63, [ДІ: 1,15 – 6,00], $p = 0,022$), CpAT за Wezler-Böger (ВШ: 3,30, [ДІ: 1,33 – 8,22], $p = 0,010$) та ІНП ДАТ (ВШ: 12,47, [ДІ: 1,11 – 140,0], $p = 0,041$). Згідно з оптимальною моделлю за аналізом величин ДМАТ, ВРС, агрегації тромбоцитів до предикторів, асоційованих з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ, незалежно від віку, статі і наявності ЦД, визначались: добовий параметр CpAT за Wezler-Böger алгоритмом розрахунку (ВШ: 1,22, [ДІ: 1,09 – 1,35], $p < 0,001$), нижчий за 4,23 10 %·хв. показник $AUC_{1\min}$ адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (ВШ: 7,52, [ДІ: 1,27 – 44,63], $p = 0,026$) та нижча за 101 мс величина SDNN довготривалої ВРС (ВШ: 36,88, [ДІ: 3,26 – 416,89], $p = 0,004$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [194 – 197].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ НА ІМОВІРНІСТЬ ДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

5.1 Вплив препаратів на імовірність досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу

Задля визначення моделей, асоційованих з досягненням цільового рівня АТ у хворих на ГХ, було побудовано уніваріантні і мультиваріантні рівняння бінарного логістичного регресійного аналізу. Кінцевою точкою вважали досягнення цільового рівня АТ за даними добових показників ДМАТ.

З метою уніфікації підходу до оцінки впливу антигіпертензивних препаратів останні були розподілені за класами [3]: препарати першої лінії (ІАПФ, БРА, діуретики, ББ, АК) і другої лінії (агоністи імідазолінових рецепторів, центральні альфа-адреноміметики, блокатори периферійних альфа-рецепторів). З антиагрегантних засобів аналізувався вплив АСК і клопідогрель.

Відповідно до уніваріантної моделі (табл. 5.1), ББ вірогідно підвищували ВШ досягнення цільового рівня АТ в 3,2 раза (ВШ: 3,20, [ДІ: 1,53 – 6,69], $p=0,002$). Натомість інші засоби виявили лише тенденцію. Препарати ІАПФ продемонстрували підвищення шансів досягнення цільового рівня АТ на 38 % (ВШ: 1,38, [ДІ: 0,68 – 2,82], $p=0,376$), проте, невірогідно. Препарати групи БРА підвищували ВШ досягнення цільового тиску в 2,4 раза (ВШ: 2,35, [ДІ: 0,96 – 5,78], $p=0,062$), але, як й ІАПФ, невірогідно. Препарати групи діуретиків також продемонстрували тенденцію до збільшення ВШ досягнення цільового рівня АТ на 76 % (ВШ: 1,76, [ДІ: 0,86 – 3,62], $p=0,125$). Препарати АК знижували на 29 % ВШ досягнення цільового рівня тиску, але невірогідно (ВШ: 0,71, [ДІ: 0,33 – 1,55], $p=0,389$).

Таблиця 5.1 – Уніваріантні моделі впливу препаратів на відношення шансів досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу

Клас препаратів	ВШ	95 % ДІ	p
Антигіпертензивні препарати першої лінії			
ББ	3,20	1,53 – 6,69	0,002
ІАПФ	1,38	0,68 – 2,82	0,376
БРА	2,35	0,96 – 5,78	0,062
Діуретики	1,76	0,86 – 3,62	0,125
АК	0,71	0,33 – 1,55	0,389
Антигіпертензивні препарати другої лінії			
Препарати другої лінії	0,88	0,22 – 3,49	0,857
Препарати інших класів			
Статини	1,22	0,56 – 2,62	0,619
АСК	0,72	0,35 – 1,48	0,371
Клопідогрель	1,61	0,26 – 9,99	0,609

Антигіпертензивні препарати другої лінії не довели здатності підвищувати ВШ досягнення цільового рівня АТ (ВШ: 0,88, [ДІ: 0,22 – 3,49], $p=0,857$). Статини розглядались як препарати, що здатні потенційно вплинути на рівень АТ через їх плейотропні ефекти, насамперед – спроможність відновлювати функцію ендотелію. В уніваріантній моделі ми отримали лише тенденцію до збільшення ВШ досягнення цільового рівня тиску на 22 % під впливом статинів (ВШ: 1,22, [ДІ: 0,56 – 2,62], $p=0,619$). Крім того, було отримано тенденцію до зниження на 28 % ВШ досягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ, які приймали АСК (ВШ: 0,72, [ДІ: 0,35 – 1,48], $p=0,371$). В уніваріантній моделі клопідогрель продемонстрував тенденцію до збільшення на 61 % ВШ досягнення цільового рівня тиску (ВШ: 1,61, [ДІ: 0,26 – 9,99], $p=0,609$).

Отже, отримані дані свідчать про переваги окремих класів антигіпертензивних препаратів щодо досягнення цільового рівня АТ в когорті обстежених нами хворих на ГХ за даними уніваріантних моделей.

Препарати групи ББ вірогідно асоціювались із досягненням цільового тиску, підвищуючи в 3,2 раза ($p=0,002$) ВШ досягнення цільового рівня тиску. Препарати групи ІАПФ менш суттєво, але збільшували на 38 % ($p=0,376$) ВШ і поступалися діуретикам у досягненні цільового рівня АТ, а АК продемонстрували тенденцію до збільшення на 29 % ($p=0,389$) ВШ недосягнення цільового рівня тиску.

При побудові мультиваріантних моделей, що були скореговані за віком, статтю і наявністю ЦД, отримано лише одну, з якою пов'язана ймовірність досягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ, що представлена в табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Моделі впливу антигіпертензивних препаратів на імовірність досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу

Фактори	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель			
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p	VIF
Мультиваріантна модель (скорегована за віком, статтю і наявністю цукрового діабету): AUC ROC (0,6788), log likelihood=-79,66; $p=0,005$; correctly classified 72,41 %							
БРА, («так» vs «ні»)	2,35	0,96 – 5,78	0,062	2,76	1,04 – 7,32	0,042	1,0
ББ, («так» vs «ні»)	3,20	1,53 – 6,69	0,002	3,49	1,61 – 7,56	0,002	1,0
Мультиваріантна модель (скорегована за віком, статтю і наявністю цукрового діабету): AUC ROC (0,6295), log likelihood=-82,79; $p=0,030$; correctly classified 73,10 %							
Трикомпонентний прийом (ІАПФ / БРА, діуретик, ББ), («так» vs «ні»)	5,60	1,59 – 19,76	0,007	5,43	1,51 – 19,48	0,009	1,07
Вік, роки	1,0	0,97 – 1,04	0,872	0,99	0,96 – 1,03	0,738	1,05
Стать, («чоловік» vs «жінка»)	0,56	0,27 – 1,15	0,115	0,58	0,27 – 1,23	0,156	1,08
ЦД, («так» vs «ні»)	0,32	0,39 – 2,76	0,298	0,45	0,53 – 3,89	0,469	1,03

Ефективною виявилась модель, до якої одночасно увійшли препарати групи ББ і БРА. У цій комбінації, ББ та БРА вірогідно збільшували в 3,5 раза ($p=0,002$) та в 2,8 раза ($p=0,042$), відповідно, ВШ досягнення цільового АТ.

Було також аналізовано окремо схеми прийому антигіпертензивних засобів, згідно з рекомендаціями ESC / ESH 2018 р. [3], а саме: монокомпонентна терапія (ІАПФ / БРА, АК, діуретик, ББ), двокомпонентна (ІАПФ / БРА в комбінації з АК; ІАПФ / БРА в комбінації з діуретиками; ІАПФ / БРА в комбінації з ББ; ІАПФ / БРА в комбінації з АК; АК в комбінації з ББ; діуретик у комбінації з ББ; діуретик у комбінації з АК); трикомпонентна (ІАПФ / БРА в поєднанні з АК і діуретиком; ІАПФ / БРА в поєднанні з АК й ББ; ІАПФ / БРА в поєднанні з діуретиком і ББ; ІАПФ / БРА в поєднанні з АК, діуретиками) та чотирьохкомпонентна терапія (ІАПФ / БРА в поєднанні з АК, діуретиками і ББ).

Серед отриманих моделей, скорегованих за віком, статтю і наявністю ЦД, трикомпонентна схема прийому антигіпертензивних препаратів, до якої входили ІАПФ або БРА в поєднанні з діуретиком та ББ, виявилась єдиною (див. табл. 5.2), що достовірно підвищувала в 5,4 раза ВШ досягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ.

5.2 Вплив препаратів на імовірність досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом захворювання

З метою побудови прогностичних моделей, що асоціювались з імовірністю досягнення цільового рівня за «офісним» АТ у хворих на ГХ наприкінці госпітального періоду інсульту, було використано бінарний логістичний регресійний аналіз.

Як і в попередній частині, аналізу підлягали п'ять класів антигіпертензивних препаратів першої і другої лінії, а також статини й антиагрегантні засоби.

В дослідження було включено 34 хворих на ГХ з ішемічним півкульним інсультом. Наприкінці гострої гіпертензивної реакції, згідно з класифікацією [198], у 2 (6 %) осіб «офісні» показники АТ знизилися спонтанно без антигіпертензивних препаратів; у 14 (41 %) хворих показники залишалися високими або підвищувались на фоні прийому препаратів; у решті осіб на тлі застосування препаратів параметри тиску знизилися, а саме: у 11 (32 %) хворих показники АТ зазнали помірних змін (на 10 – 15 % від початкових значень), а у 7 (21 %) – значних (понад 20 %).

Отже, подальшому спостереженню підлягали 32 хворих із підвищеними цифрами АТ, які приймали антигіпертензивні препарати. Клінічна характеристика осіб наведена в табл. 5.3.

Хворих було розподілено на дві групи, у залежності від схеми прийому антигіпертензивних препаратів (одно- і багатокомпонентна).

У роботі вивчали показники тиску, зареєстровані за «офісними» даними під час першого огляду медичним працівником (САТо_1, ДАТо_1, ПАТо_1, СрАТ¹о_1, СрАТ²о_1), на третю добу перебування у стаціонарних умовах (САТо_2, ДАТо_2, ПАТо_2, СрАТ¹о_2, СрАТ²о_2) і наприкінці госпітального періоду (САТо_3, ДАТо_3, ПАТо_3, СрАТ¹о_3, СрАТ²о_3).

Аналіз встановив відсутність достовірної розбіжності між групами за дослідженням «офісних» показників тиску. Зокрема, параметри САТ першого контакту з медичним працівником, третьої доби перебування у стаціонарних умовах, а також наприкінці періоду спостереження були подібні ($p=0,298$; $p=0,953$; $p=0,724$), як і ДАТ ($p=0,625$; $p=0,518$; $p=0,579$), ПАТ ($p=0,215$; $p=0,984$; $p=0,710$), СрАТ¹ ($p=0,571$; $p=0,799$; $p=0,468$) і СрАТ² ($p=0,468$; $p=0,830$; $p=0,421$).

Дослідження показників ДМАТ встановило, що розбіжність за аналізом добових величин САТ, ДАТ, ПАТ, СрАТ¹, СрАТ² в групі хворих, які приймали багатокомпонентну антигіпертензивну терапію, виявилась статистично недостовірною ($p=0,262$; $p=0,356$; $p=0,880$; $p=0,262$; $p=0,279$, відповідно), незважаючи на те, що параметри були дещо вищі.

Таблиця 5.3 – Показники віку, статі, артеріального тиску і частоти серцевих скорочень хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом

Показник, одиниці вимірювання	Разом хворі на гіпертонічну хворобу з ускладненим перебігом на антигіпертензивній терапії (n=32)	Група (1) хворих, до яких застосовано однокомпонентну антигіпертензивну терапію (n=18)	Група (2) хворих, до яких застосовано багатокомпонентну антигіпертензивну терапію (n=14)	p 1-2
1	2	3	4	5
Вік, роки	63 ± 10	65 (59; 69)	61 (56; 71)	0,587
Стать, чоловіки, n (%)	19 (59)	11 (61)	8 (57)	0,821
Показники «офісного» вимірювання АТ				
САТо_1, мм рт. ст.	180 (160; 210)	180 (160; 190)	185 (160; 210)	0,298
ДАТо_1, мм рт. ст.	100 (90; 120)	100 (100; 120)	90 (90; 130)	0,625
ПАТо_1, мм рт. ст.	80 (70; 90)	70 (60; 90)	80 (70; 90)	0,215
СрАТ ¹ _1, мм рт. ст.	127 (113; 146)	127 (113; 143)	128 (116; 156)	0,571
СрАТ ² _1, мм рт. ст.	134 (120; 155)	134 (117; 149)	136 (124; 164)	0,468
САТо_2, мм рт. ст.	163 ± 31	150 (150; 180)	160 (130; 180)	0,953
ДАТо_2, мм рт. ст.	90 (80; 100)	90 (80; 100)	90 (80; 100)	0,518
ПАТо_2, мм рт. ст.	70 ± 21	70 (60; 80)	70 (50; 80)	0,984
СрАТ ¹ _2, мм рт. ст.	116 ± 18	110 (60; 80)	113 (97; 130)	0,799
СрАТ ² _2, мм рт. ст.	119 ± 20	115 (111; 134)	119 (101; 139)	0,830

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5
САТо_3, мм рт. ст.	140 (130; 150)	140 (130; 140)	140 (130; 150)	0,724
ДАТо_3, мм рт. ст.	88 (80; 90)	80 (80; 90)	80 (80; 90)	0,579
ПАТо_3, мм рт. ст.	50 (50; 60)	50 (50; 60)	50 (50; 60)	0,710
СрАТ ¹ _3, мм рт. ст.	102 ± 10	100 (97; 107)	105 (97; 110)	0,468
СрАТ ² _3, мм рт. ст.	107 ± 10	105 (101; 11)	110 (101; 115)	0,421
Показники ДМАТ та ЕКГ				
САТ _{доба} , мм рт. ст.	157 ± 27	150 (136; 167)	162 (137; 179)	0,262
САТ _{день} , мм рт. ст.	159 ± 26	150 (138; 169)	165 (142; 179)	0,329
ДАТ _{доба} , мм рт. ст.	83 ± 13	76 (74; 91)	86 (75; 95)	0,356
ДАТ _{день} , мм рт. ст.	84 ± 13	80 (74; 91)	87 (78; 93)	0,536
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	73 ± 20	70 (62; 82)	75 (58; 83)	0,880
СрАТ ¹ _{доба} , мм рт. ст.	107 ± 16	102 (90; 112)	105 (102; 121)	0,262
СрАТ ² _{доба} , мм рт. ст.	113 ± 17	108 (98; 121)	113 (106; 128)	0,279
СрАТ ¹ _{день} , мм рт. ст.	97 ± 21	89 (75; 97)	105 (94; 120)	0,032
СрАТ ² _{день} , мм рт. ст.	103 ± 22	96 (80; 105)	111 (99; 127)	0,040
ЧСС _{доба} , уд. / хв.	70 ± 10	69 (61; 77)	70 (60; 78)	0,619

Проте вивчення денних показників СрАТ¹ і СрАТ² продемонструвало достовірну відмінність ($p=0,032$ і $p=0,040$, відповідно), що, на нашу думку, може бути використано як диференціальний критерій призначення одно- або багатокомпонентної антигіпертензивної терапії хворим на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом наприкінці гострої гіпертензивної реакції.

Надалі з метою пошуку точки розподілу для вищезазначених показників СрАТ¹ і СрАТ² денного періоду спостереження було проведено ROC-аналіз даних, результати якого представлені на рис. 5.1 і 5.2, відповідно.

Так, асоційовані критерії денних показників СрАТ¹ і СрАТ² в групі хворих ГХ, що отримали багатокомпонентну антигіпертензивну терапію, було визначено, на рівні понад 102,4 мм рт. ст. та 104,9 мм рт. ст., відповідно.

Подальший аналіз виявив, що наприкінці госпітального періоду 63 % хворих на ГХ (20 / 32) досягли цільовий рівень АТ, а саме: 61 % хворих (11 / 18) – на однокомпонентній антигіпертензивній терапії і 64 % осіб (9 / 14) – на багатокомпонентній, проте, різниця виявилась недостовірною за даними порівняння ($p=0,854$).

Було побудовано мультиваріантні моделі, асоційовані з ускладненим перебігом ГХ. Серед схем лікування, що було призначено хворим, переважали класи препаратів, які вплинули на РААС.

Серед моделей, скорегованих за віком, статтю і наявністю ЦД, отримано оптимальну, асоційовану з ускладненим перебігом ГХ, являє собою однокомпонентну терапію антигіпертензивними препаратами ІАПФ або БРА (ВШ: 18,61, (ДІ: 3,36 – 103,14), $p=0,001$).

Варто зауважити, що аналіз даних ДМАТ наприкінці гострої гіпертензивної реакції у хворих дослідних груп, що знаходились на одно- або багатокомпонентній терапії, не виявив достовірної різниці за показниками «офісного» вимірювання АТ.

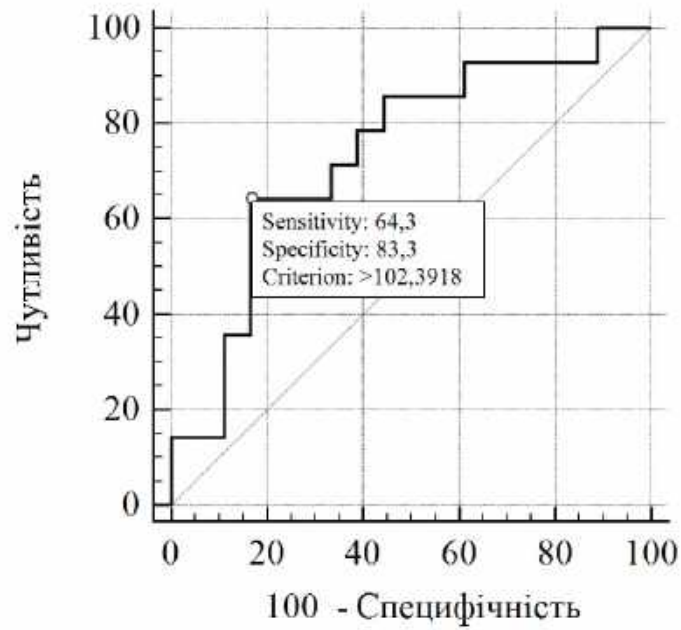


Рис. 5.1 – Точка розподілу середньогемодинамічного артеріального тиску, що розраховано емпіричною формулою (дані ROC-аналізу)

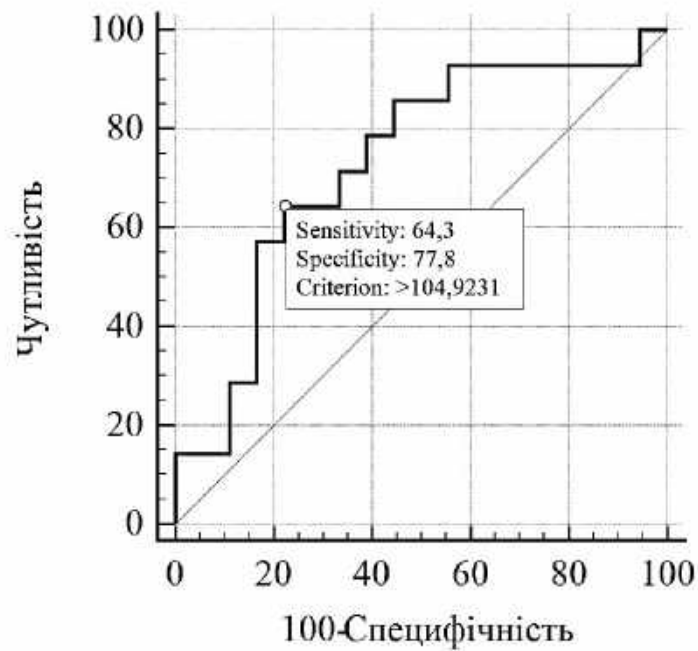


Рис. 5.2 – Точка розподілу середньогемодинамічного артеріального тиску, що розраховано алгоритмом Wezler-Bögeft (дані ROC-аналізу)

Результати проведеного дослідження, в якому визначено оптимальну мультіваріантну схему призначення антигіпертензивних препаратів, представлено в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Моделі, асоційовані з ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби, впливу антигіпертензивних препаратів

Фактори	Уніваріантна модель			Мультіваріантна модель			
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p	VIF
Мультіваріантна модель:							
AUC ROC (0,7648); log likelihood=-35,32; p<0,001; correctly classified 78,26 %							
Однокомпонентна терапія ІАПФ / БРА, («так» vs «ні»)	20,5	4,08 – 102,98	<0,001	18,61	3,36 – 103,14	0,001	1,57
Вік, роки	1,0	0,94 – 1,07	0,923	1,02	0,94 – 1,10	0,647	1,10
Стать, («чоловік» vs «жінка»)	2,17	0,79 – 5,94	0,131	1,63	0,49 – 5,45	0,425	1,08
ЦД, («так» vs «ні»)	3,73	0,63 – 21,98	0,146	1,12	0,09 – 13,64	0,930	1,18

Дані аналізу свідчать, що достовірна різниця впливу схеми призначення (одно- або багатокомпонентна) антигіпертензивних препаратів на досягнення цільового рівня тиску наприкінці госпітального періоду хворим на ГХ в гострому періоді ішемічного інсульту відсутня. Терапія була однаково ефективною (p=0,854) в досягненні цільового рівня тиску за даними «офісного» вимірювання на другому-четвертому тижні спостереження. Схемою, скорегованою за віком, статтю і наявністю ЦД, що достовірно підвищувала у 18,6 раза ВШ досягнення цільового рівня АТ, виявилась однокомпонентна терапія, що пригнічує активність РААС (ІАПФ / БРА).

Найбільш чутливим й інформативним показником щодо вибору одно- або багатокомпонентної антигіпертензивної терапії був СрАТ за денний період, а рівень показника, більший 102,4 мм рт. ст., що розраховувався

за емпіричною формулою розрахунку, або більший 104,9 мм рт. ст. – за алгоритмом Wezler-Böger, може бути критерієм призначення багатокомпонентної антигіпертензивної терапії хворим на ГХ з ускладненим перебігом у короткостроковому періоді.

Підсумовуючи результати аналізу п'ятого розділу доречно зазначити, що оптимальна корекція гемодинамічного стану, яка асоціювалась з імовірністю контролю тиску у хворих на ГХ, визначалась трикомпонентним прийомом антигіпертензивних препаратів, до схеми якого включено ІАПФ або БРА з додаванням діуретиків і ББ, що підвищувало в 5,4 раза ВШ досягнення цільового рівня тиску. Хворі на ГХ, ускладнену ішемічним півкульним інсультом, які отримали одно- або багатокомпонентну антигіпертензивну терапію, не розрізнялись за переважною більшістю показників АТ, як за «офісним» вимірюванням, так і за ДМАТ аналізом наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції, за винятком СрАТ денних годин, який був достовірно більший в групі хворих, яким була призначена багатокомпонентна антигіпертензивна терапія. Досягнення цільового рівня АТ за «офісними» показниками хворими на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом на 21 (12; 30) добу не залежало від обраної стратегії лікування (одно- або багатокомпонентної). Однак однокомпонентна антигіпертензивна терапія ІАПФ або БРА, що була призначена хворим на ГХ наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції ішемічного півкульного інсульту, підвищувала ВШ досягнення цільового рівня тиску в 18,6 раза, незалежно від віку, статі і наявності ЦД.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [199].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіпертонічна хвороба залишається найпоширеною хворобою серцево-судинної системи в світі, яка має тяжкі наслідки через значну питому вагу інвалідизації і смертності хворих від розвитку ускладнень (інсульту й інфаркту) [3; 5; 16; 17]. Попри значні досягнення в діагностиці і лікуванні, проблема контролю АТ остаточно не вирішена, а питання неконтрольованої гіпертензії на тлі антигіпертензивної терапії, можливостей передбачення успішного лікування залишаються актуальними й потребують подальшого вивчення. Переважно у хворих з неконтрольованим тиском виникають життєвозагрозливі ускладнення [3]. Зокрема, розвиток 54 % всіх інсультів у світі зумовлен саме хронічним підвищенням АТ [25]. Увага дослідників зосереджена на таких аспектах проблеми неконтрольованої гіпертензії як прихильність хворих до систематичного прийому антигіпертензивних препаратів, резистентна гіпертензія, наявність коморбідних станів, які значною мірою впливають на перебіг ГХ, відсоток повторних госпіталізацій з приводу її ускладнень і загальне виживання хворих [3; 31; 32; 35]. Серед причин недосягнення цільового тиску, незалежно від віку, розглядається більший початковий рівень АТ та інші чинники [34], але бракує даних щодо виявлення, аналізу тих компонентів, що, з одного боку, асоціюються з недосягненням цільового АТ, а з іншого – мають високу прогностичну значущість. Отримані нові дані можуть бути корисними в плані підвищення якості моніторингу гіпертензивного стану, а також слугувати критеріями ефективного лікування, враховуючи динаміку змін показників, які досі не підлягали ретельному аналізу.

Незважаючи на наявність вельми численних методів діагностики і лікування ГХ, критерії прогнозу, що дозволили б передбачати імовірність недосягнення цільового рівня АТ на тлі застосування антигіпертензивної терапії, не розроблені.

Метод ДМАТ активно впроваджено в практичну діяльність з діагностичною метою, що регламентується міжнародними клінічними протоколами [3; 9]. Незважаючи на величезний перелік кількісних параметрів, на сьогодні лише окремі, як САТ і ДАТ, рекомендовані міжнародною спільнотою задля верифікації патологічних станів [3]. Останнім часом ведеться пошук нових факторів, які нададуть додаткову інформацію щодо стану гемодинаміки, а також такі, що мають прогностичну цінність стосовно розвитку серцево-судинних подій і смертельних випадків, визначаються за допомогою доступних інструментальних чи лабораторних методів дослідження. Проте залишається відкритим питання контролю тиску серед когорти осіб старшої вікової групи, якій притаманне зростання поширеності АГ, особливо ізольованої і маскованої, неадекватний контроль АТ при застосуванні антигіпертензивних препаратів й розвиток асоційованих із гіпертензією коморбідних станів та ускладнень.

Із впровадженням біфункціонального аналізу з одночасною реєстрацією АТ й ЕКГ, з'явилась перспектива аналізу ВНС за допомогою дослідження ВРС. Доведення прогностичної здатності окремих показників довготривалої ВРС щодо розвитку несприятливих подій серед осіб загальної популяції, зумовлює необхідність подальшого аналізу стану ВНС й у хворих на ГХ з метою прогнозування розвитку кардіоваскулярних подій. У даному аспекті, недостатньо дослідженим залишається питання додаткових скринінгових можливостей моніторингу АТ й ЕКГ у хворих на ГХ з різним рівнем тиску. Попри те, що переважна більшість серцево-судинних ускладнень АГ має атеротромботичну природу, зміни агрегаційних властивостей тромбоцитів досі не враховуються, незважаючи на доведену здатність прогнозувати розвиток ускладнень гіперагрегантного стану. Крім того, незважаючи на наявність сучасних рекомендацій щодо лікування АГ, відкритим залишається питання досягнення цільового рівня АТ, а також тактика менеджменту хворих на ГХ з ускладненим перебігом, які вийшли з періоду гострої гіпертензивної реакції.

Отже, хворі на ГХ з неконтрольованим АТ є особливою когортою осіб з підвищеним ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Невирішеними аспектами проблеми досягнення цільового рівня АТ залишаються встановлення прогностичних факторів, що визначаються сучасними доступними в клінічній практиці методами діагностики, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку несприятливих подій і дозволяють обрати найефективнішу стратегію медикаментозного впливу.

Метою дослідження було визначено удосконалення методів діагностики і контролю АТ у хворих на ГХ на підставі встановлення клініко-патогенетичних особливостей, змін системної гемодинаміки за ДМАТ, вегетативного балансу за даними довготривалої ВРС, адреналін- та АДФ-індукованої агрегаційної активності тромбоцитів за даними оптичної турбідиметричної агрегатометрії, що асоціюються з недосягненням цільового рівня тиску, ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом захворювання, та індивідуалізація антигіпертензивної терапії з урахуванням компонентів ДМАТ. Обстежено 254 особи (віком 60 (54; 70) років, 46 % жіночої статі). Задля визначення стану системної гемодинаміки і вегетативного забезпечення було проведено одночасний запис ДМАТ й ЕКГ з подальшим аналізом результатів ВРС. Для оцінки тромбоцитарного гемостазу визначали *ex vivo* індуковану (адреналін й АДФ) агрегацію. Після встановлення відповідності критеріям включення / виключення, наявності ГХ, гострого періоду ішемічного півкульного інсульту, отриманих результатів інструментальних і лабораторних методів дослідження, виключення з подальшого аналізу даних 62 осіб, решту осіб було розподілено на чотири групи. До першої і другої групи увійшли хворі на ГХ з контрольованим (n=43) та неконтрольованим АТ (за ДМАТ) на тлі застосування антигіпертензивних препаратів (n=102); до третьої – 34 хворих на ГХ з ускладненим перебігом, обстежених на 3 (2; 5) добу від початку розвитку інсульту та наприкінці госпітального періоду (на 21 (12; 30) добу) на тлі антигіпертензивної терапії; до четвертої – 13 практично здорових осіб.

Неконтрольована АГ і фактори, що асоціюються з недосягненням цільового рівня АТ, були метою аналізу і в ряді інших клінічних роботах, проте, аспекти, що вивчалися були дещо іншими, аніж у нашому дослідженні. Зокрема, аналіз клінічних даних під керівництвом N. K. C. Lima стосується питанню ефективності контролю АГ за даними ДМАТ, вивчено маркери і фактори, з якими асоціюються недостатній контроль АТ на тлі застосування антигіпертензивних препаратів серед осіб старшої вікової групи [200]. Було продемонстровано низький рівень (36 %) досягнення цільового рівня тиску за аналізом добових величин ДМАТ. Дані, що отримано в нашій роботі, збігаються з результатами роботи N. K. C. Lima і співавторів щодо низької питомої ваги хворих з *dipping* профілем САТ і ДАТ (21 % і 38 %, відповідно), проте, з дещо вищими показниками у хворих з контрольованим АТ. Нами було виявлено, що в групі хворих на ГХ з контрольованим тиском відсоток осіб з профілем *dipping* САТ і ДАТ був на рівні 44 % і 51 %, відповідно, та в групі хворих на ГХ з неконтрольованим тиском – 36 % і 45 %, відповідно. Результати проведеного дослідження підтверджують гіпотезу про те, що добовий профіль АТ більшою мірою асоціюється з віком обстежених, аніж наявність ГХ і рівень АТ. Водночас результати аналізу ПАТ за даними ДМАТ виявили нижчі значення тиску у обстежених нами хворих на ГХ з контрольованим АТ, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ з неконтрольованим АТ. Рівень добового ПАТ хворих на ГХ з контрольованим тиском був зіставний з результатами роботи [200], проте, вищий у осіб з неконтрольованим АТ.

Аналіз даних клінічного дослідження під керівництвом Г. Д. Радченко, свідчить про вікові і гендерні відмінності, а також вплив вихідного рівня АТ на досягнення цільового рівня АТ. Зокрема, показники тиску були вищі на початку спостереження у осіб, які не досягли цільовий рівень АТ як серед чоловіків, так і жінок, впродовж 3 місяців спостереження, проте, за даними «офісних» показників АТ [34]. На відміну від результатів наведеного дослідження, у якому аналіз було проведено у осіб молодше і старше

65 років, а також окремо для чоловіків та жінок [34], у нашій роботі представлено дані, незалежно від віку й статі. Крім того, критерієм досягнення цільового рівня АТ було обрано рівень 130 та 80 мм рт. ст. значень добових показників САТ і ДАТ, відповідно, що розглядається сучасним стандартом діагностики АГ за ESC/ESH [3], на відміну від критерія недосягнення тиску, який визначався за результатами «офісного» САТ (160 мм рт. ст.) і ДАТ (100 мм рт. ст.), що представлено в вищезазначеній роботі [34].

Результати дослідження К. М. Амосової, Ю. В. Руденко [35], у якому також вивчались вікові і гендерні особливості ймовірності досягнення цільового рівня тиску, проте, за величинами домашнього моніторингу АТ, свідчать про низький рівень визначення контрольованого АТ, незалежно від статі, у осіб старшої вікової групи (понад 60 років), порівнюючи з молодшими. Отримані результати пов'язані з «маскованою» неконтрольованою АГ за умов однакової прихильності до лікування. Дані проведенного нами дослідження демонструють підвищений рівень більшості показників АТ у хворих з контрольованим тиском, порівнюючи з практично здоровими особами зіставного віку і статі, у вранішній і денний години, що створює передумови для перегляду критеріїв цільового рівня АТ у хворих на ГХ, а також інтенсифікацію терапії з урахуванням хронометричного підходу щодо призначення антигіпертензивних препаратів.

Сучасна концепція цільового АТ, як за даними «офісних» показників, так і за ДМАТ, залежить від позиції національних організацій. Так, настанови Американського товариства АСС / АНА демонструють доцільність зниження рівня цільового АТ [6], проте, Європейського ESC/ESH – залишають питання перегляду умовної норми відкритим та критерії цільового рівня незмінюваними [3]. У хворих на контрольовану гіпертензію проти хворих на ГХ з неконтрольованим тиском, попри суттєве зниження майже всіх показників системної гемодинаміки, ми отримали тотожні окремі показники, асоційовані з жорсткістю артеріальної стінки і варіабельністю АТ,

що, імовірно, свідчить про їх залежність від інших, аніж рівень АТ чинників, як, наприклад, віку, та не можуть бути рекомендовані для оцінки ефективності терапії, принаймні у хворих літнього віку.

Стан вегетативної регуляції, за аналізом даних довготривалої ВРС з одночасною реєстрацією ДМАТ, характеризується підвищенням активності ПНС у хворих на ГХ, незалежно від рівня тиску. Нами було зроблено припущення, що зміни ВНС асоціюються більшою мірою з добовим профілем тиску. Так, дослідження К. Karjo і співавторів [201] показало, що у хворих на АГ з *extreme dipping* циркадним профілем переважала парасимпатична активність за рахунок гіпофункції СНС в нічні години, що робить цих хворих подібними до осіб з *dipping* профілем, у яких в нічні години превалює активність ПНС. Разом з тим, особи з *mild dipping* ритмом мають зниження діяльності СНС в денний час з одночасною гіпофункцією ПНС в нічний. Оскільки серед обстежених хворих перевищував відсоток осіб із *dipping* і *mild dipping* циркадним ритмом, то зміни вегетативного балансу характеризувалися активацією ПНС на тлі зниження активності СНС. До того ж результати проведеного дослідження свідчать, що групи хворих на ГХ, незалежно від рівня тиску, як, втім, і практично здорові особи, достовірно не відрізнялись між собою за показниками циркадного профілю з переважанням прогностично несприятливих патернів. Так, наприклад, серед практично здорових осіб 54 % мали *mild dipping* профіль САТ, серед хворих з контрольованим тиском – 44 % і неконтрольованим – 40 %, що дає нам змогу припустити існування залежності стану ВРС за довготривалим аналізом від циркадного ритму АТ.

Досить висока поширеність несприятливих ритмів САТ і ДАТ, що виявлена серед обстежених осіб, збігається з результатами й інших клінічних робіт. Так, *non-dipping* профіль виявляється у 25 – 35 % хворих на АГ, і відсоток збільшується з віком [59; 202]. У роботі R. C. Hermida і співавторів зазначається, що 63 % хворих мали *non-dipping* ритм [203]. Дані клінічних досліджень свідчать, що зниження відсотка осіб із *dipping*

профілем, асоціюється з підвищенням ризику розвитку кардіоваскулярних подій [204; 205]. Показано, що *non-dipping* ритм САТ пов'язан з пошкодженням органів-мішеней, а саме з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, альбумінурією, ураженням судин мозку, підвищеним ризиком розвитку інсульту, ниркової недостатності тощо [59]. Серед гіпертензивних хворих старшої вікової групи з *non-dipping* профілем кардіоваскулярний прогноз гірший, ніж із *dipping* ритмом. Також встановлено зв'язок між *non-dipping* патерном і фатальними / нефатальними подіями [59].

Доречно зазначити, що в науковій літературі крім терміну «*non-dipping*» також використовується більш коректний, на наш погляд, «*mild dipping*», що і було застосовано в аналізі результатів проведеної роботи. Оскільки до категорії *non-dipping* можна віднести усі профілі циркадного ритму, які відрізняються від *dipping* патерну. Проте в літературних джерелах більш поширеним «*non-dipping*», що вносить певну плутанину в зіставленні клінічних даних.

Результати проведеного аналізу демонструють, що циркадний ритм АТ хворих на ГХ і практично здорових осіб є ідентичним, незалежно від рівня тиску, попри низький відсоток так званої умовної норми (*dipping* профілю), що вимагає прискіпливого ставлення до аналізу циркадного ритму осіб. Також було визначено зв'язок показників ВРС із циркадним ритмом не тільки САТ, але і ДАТ, що аналізується не так часто. У літературних джерелах розглядається, крім того, профіль і за СрАТ [201].

Інший аспект нашої роботи – виявлення особливостей функціональних змін тромбоцитів у хворих на ГХ. Отримані нами дані продемонстрували різноспрямований зсув активності тромбоцитів. Показано, що у хворих з контрольованим тиском на відміну від практично здорових, а також у хворих з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими з неконтрольованим АТ, пригнічується лише адреналін-індукована агрегація. Водночас у хворих на ГХ, незалежно від рівня АТ, показники адреналін-залежної активності тотожні, а значення АТ асоціюється з більш вагомим

підвищенням діяльності АДФ-індукованої агрегації, що потребує подальших досліджень з метою підтвердження даних.

Стратегія зниження ризику атеротромботичних подій спрямована в переважній більшості на інгібіцію тромбоксанового шляху активації тромбоцитів, що досягається призначенням АСК. Відомо, що застосування засобу супроводжується пригніченням не лише адреналін-індукованої агрегації, а й АДФ-залежної, проте, на низьких концентраціях індуктора за даними турбідиметричної агрегатометрії [206]. Результати нашого дослідження свідчать, що АДФ-індукована агрегація на високих концентраціях індуктора залишається підвищеною. Дані багатоцентрового дослідження [117] демонструють наявність асоціативного зв'язку АДФ-індукованої гіперагрегації за методом турбідиметричної агрегатометрії з розвитком інсульту.

Отримані висновки створюють підґрунтя для розгляду питання доцільності використання подвійної антитромбоцитарної терапії серед хворих на ГХ української популяції з метою попередження мозкових атеротромботичних ускладнень. Комбінований прийом антиагрегантних препаратів вже розглядається окремими школами для ранньої профілактики несприятливих подій у хворих на гострий ішемічний інсульт. Так, застосування АСК з клопідогрелем або з дипіридамолом рекомендується призначати особам на ішемічний півкульний інсульт високого ризику розвитку ускладнень, починаючи з перших 12 годин на період близько трьох тижнів, і вважається більш ефективною схемою призначення антиагрегантної терапії проти монотерапії АСК [206 – 210].

Водночас значне пригнічення агрегаційної здатності тромбоцитів супроводжується підвищенням ризику розвитку геморагічних ускладнень, що, на жаль, не монітується на достатньому рівні в клінічних умовах.

Серед особливостей представленого нами дослідження, варто навести розрахунки показників, що неінтегровані в програмне забезпечення апаратів ДМАТ й ЕКГ, аналізатора агрегації тромбоцитів, проте, можуть

розглядатися потенційно корисними в аспекті прогностичної здатності аналізу розвитку несприятливих подій. Зокрема, у роботі представлено обчислення даних за алгоритмом фіксованих годин, продемонстровано детальне вивчення величин САТ нічного, передранкового і вранішнього часу, що асоціюються з розвитком ускладнень, алгоритм якого наведено в роботах К. Kario [154], та може бути корисним при аналізі даних ДМАТ за умов відсутності достовірної інформації щодо активно-пасивного періоду моніторингування.

Крім порівняльного аналізу результатів ДМАТ, ВРС й агрегації тромбоцитів, одним із напрямків роботи був пошук прогностичних моделей і факторів, що асоціюються з неконтрольованим АТ у хворих на ГХ, незалежно від віку, гендерної приналежності і ЦД. Низка величин, які отримані нами в моделях, має важливе прогностичне значення відносно розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій. Зокрема, згідно з найкращою моделлю, до незалежних факторів, які асоціюються з імовірністю недосягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ, належать середньодобові показники пульсового і стабільного компонентів тиску, що представлено показниками ПАТ і СрАТ, відповідно, а також ІПН ДАТ.

За даними літературних джерел, підвищений рівень ПАТ асоціюється, зокрема, із віком, рівнем жорсткості артеріальної стінки, ізольованою систолічною АГ, прогресуванням атеросклеротичного пошкодження судин тощо; припускають також зв'язок ПАТ з неврогенними механізмами [65; 211 – 213]. Крім того, зазначається, що з віком показники ПАТ підвищуються переважно за рахунок збільшення САТ (приблизно з 50 років) і з паралельним незначним зниженням рівня ДАТ [62]. Також ПАТ визначається як сурогатний індикатор жорсткості стінки крупних судин, особливо у осіб старшої вікової групи, яка є незалежним предиктором фатальних інсультів у хворих на ГХ [213; 214]. Саме аналізу васкулярних змін останнім часом приділяється особлива увага [215]. Проте ПАТ, на думку окремих дослідників, не може визначати ефективність терапії [216].

В клінічних протоколах розглядається прогностичне значення ПАТ, розрахованого виключно за «офісними» показниками, щодо передбачення розвитку кардіоваскулярних подій. Втім, активне впровадження ДМАТ в клінічну практику задля інструментального методу верифікації заключного діагнозу АГ і контролю ефективності антигіпертензивної терапії, створює основу для використання ПАТ як більш надійного прогностичного маркера майбутніх кардіоваскулярних подій. Підтвердження цього є висновки ряду клінічних робіт останніх років. За даними міжнародних рекомендацій [3] встановлено, що ПАТ є не тільки маркером асимптомного пошкодження органів-мішеней у гіпертензивних хворих, а й незалежним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Результати Фремінгемського дослідження [217] свідчать, що збільшений добовий рівень ПАТ виявляється одним із факторів ДМАТ, асоційований із підвищеним ризиком розвитку першого інсульту впродовж 10 років. За даними P. Verdecchia, показник ПАТ, розрахований осцилометричним методом ДМАТ, продемонстрував здатність щодо розвитку майбутніх несприятливих кардіальних подій гіпертензивних хворих [63]. Автори пояснюють отримані дані збільшенням із віком жорсткості стінок крупних судин еластичного типу, проте, припускають вплив на трансформацію центрального аніж брахіального ПАТ. У роботі ми досліджували значення ПАТ, розрахованого за аналізом осцилометричного методу, і довели його здатність прогнозувати ймовірність недосягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ, а також ускладненого перебігу, що дозволяє проводити стратифікацію осіб саме за даними ПАТ.

Крім пульсового компоненту до отриманих нами моделей увійшов так званий стабільний компонент тиску, представлений СрАТ. Показник, який визначався алгоритмом Wezler-Böger, показав високу асоціацію з недосягненням АТ, а також з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом. Дані клінічних спостережень свідчать про переваги аналізу величин СрАТ над САТ і ДАТ як у діагностиці АГ, так і прогнозуванні несприятливих подій.

Результати окремих досліджень, як, наприклад, робота D. H. Sesso і співавторів [218], зазначають, що СрАТ більш точно, ніж САТ і ДАТ, відображає стан гемодинаміки за даними ДМАТ, отриманими осцилометричним методом. На думку A. M. Birkenhäger і співавторів [219], контроль зниження тиску коректніше проводити саме за СрАТ. Крім того, СрАТ вважається одним із головних гемодинамічних показників, що характеризує тканинну перфузію, окремо від рівня ПАТ, і є ключовим параметром, який характеризує функцію серця та стану крупних судин. З одного боку, підвищений рівень СрАТ асоціюється з кардіоваскулярними подіями і пошкодженням органів-мішеней, з іншого – низький СрАТ є маркером гемодинамічної нестабільності [153; 220].

Проте алгоритм розрахунку СрАТ не уніфіковано, а вибір методу активно обговорюється, стосовно одноразових вимірів тиску, що зумовлює необхідність вивчення і за багаторазовими значеннями. Слід зауважити, що формула СрАТ, яка найчастіше використовується в клінічній практиці, має ряд недоліків, суттєвий з яких є невідповідність отриманих даних показникам центрального тиску [221], що вимагає активного впровадження інших принципів обчислення даних.

Прогностична роль СрАТ була продемонстрована в ряді клінічних досліджень. У роботі C. H. Nsu і співавторів [220] доведені переваги аналізу СрАТ над іншими показниками тиску стосовно здатності прогнозувати імовірність виникнення метаболічного синдрому практично здорових осіб. Аналіз під керівництвом P. Verdecchia [63] продемонстрував роль СрАТ передбачати несприятливі церебральні судинні події. Було зроблено припущення, що підвищення периферійної васкулярної ригідності за рахунок стабільного компоненту тиску, незалежно від пульсового, впливає на розвиток церебральних катастроф. Результати пов'язані більшою мірою зі впливом підвищеного системного тиску на артерії, що живлять медіальні і базальні структури мозку. Дані мета-аналізу [222] виявили, що СрАТ і САТ

мають найбільшу здатність передбачати розвиток кардіоваскулярних подій, таких, як інсульт й інфаркт міокарду, проти ПАТ і ДАТ впродовж 8 років спостереження за 48 224 особами. Проте аналіз спирався на дані «офісних» показників, що зумовлює перспективність проведення наукових досліджень і за величинами ДМАТ. Зокрема, ризик розвитку всіх випадків інсульту зростає найбільше з підвищенням зазначених параметрів, незалежно від статі, до того ж найбільшу потужність продемонстрували СрАТ і САТ. Імовірно, роль СрАТ в клінічній практиці вимагає подальшого аналізу й серед осіб старшої вікової групи, зокрема як маркер ефективності лікування антигіпертензивними препаратами.

Неочікувано, у найкращу прогностичну модель, проведеного дослідження, увійшов один з показників навантаження гіпертензією – нормалізований індекс площі ДАТ.

Донедавна клінічними протоколами не регламентувалась визначення ступеню підвищення АТ на підставі аналізу величин ДМАТ. Проте було опубліковано нові настанови аналізу даних моніторингу, за якими передбачається стратифікація тяжкості гіпертензії за показниками середніх САТ і ДАТ [223]. Місце інших параметрів ДМАТ, зокрема й індексів навантаження тиском, залишається невстановленим. Окремими авторами пропонується визначення ступеню підвищення АТ і за індексами навантаження гіпертензією САТ і ДАТ, як і проводити аналіз добового профілю АТ за величинами навантаження тиском, зокрема для динамічного спостереження за ефективністю антигіпертензивного лікування.

Вперше параметри навантаження гіпертензією введено в клінічну практику завдяки дослідженням W. B. White, P. K. Zachariah, які, починаючи з 80-х років, пропонували розрахунок індексів: вимірювання, часу, площі під кривою – з метою детального аналізу стану перевищення критичного значення тиску [92; 224]. Згодом індекс площі нормалізований було активно впроваджено в клінічну практику групою вчених під керівництвом А. М. Рогози [225].

Зазначається, що ІПН є інтегральною, стандартизованою за часом величиною, яка характеризує гіпертензивний стан впродовж певного періоду, що залежить від ступеня і тривалості перевищення критичного рівня тиску. Індекс було запропоновано з метою усунення помилок розрахунку активного і пасивного періодів, які демонструє індекс площі, та представлено заради динамічного спостереження за ефективністю терапевтичних впливів на системну гемодинаміку. Автори відзначають також переваги аналізу цього показника над індексом часу через відсутність так званого ефекту насичення при високому рівні АТ у хворого. Суть даного стану полягає у зникненні інформативності даних в разі високих середніх цифр тиску і наближення індексу часу до 100 % [226]. Водночас при помірному збільшенні – індекси навантаження доповнюють інформацію підвищеного рівня АТ, що може бути особливо корисним при динамічній оцінці ефективності антигіпертензивної терапії [226]. Проте загальноприйнятий рівень показника не впроваджено в клінічну практику, що, імовірно, пов'язано з обмеженою кількістю проведених клінічних досліджень. До того ж, аналіз індексу не представлено в національних рекомендаціях, а існуючі клінічні роботи, в яких представлено дані розрахунку індексу, нечисленні [227; 228]. У проведеному нами дослідженні ІПН ДАТ продемонстрував незалежну асоціацію з недосягненням цільового рівня АТ.

Незважаючи на те, що показник ДАТ було досліджено одним із перших, його клінічне значення залишається достеменно нез'ясованим [229; 230]. Історично накопичено доказову базу щодо його прогностичної здатності передбачати несприятливі події.

Показник ДАТ на рівні зі САТ вважається на сьогодні не тільки критерієм діагнозу АГ, а й маркером досягнення цільового рівня тиску у хворих, незалежно від віку і статі, як за «офісним», так і «амбулаторним» визначенням тиску [3]. Проте останнім часом ставиться під сумнів клінічна роль ДАТ у старшої вікової групи проти інших показників, як, наприклад, САТ і ПАТ. Відомо, що з віком відбувається трансформація крупних судин

еластичного типу, перш за все аорти, підвищується жорсткість судинної стінки, що змінює властивості системного кровотоку, що клінічно проявляється, з одного боку, підвищенням САТ, а з іншого – зниженням ДАТ. Саме зі збільшеним рівнем САТ проти показників ДАТ пов'язаний гірший кардіоваскулярний прогноз пацієнтів, про що свідчать, зокрема, дані дослідження MRFIT [231], а ізольована гіпертензія ДАТ взагалі не розглядається окремими дослідниками як стан, з яким асоціюється летальний прогноз пацієнтів. Підвищення ризику розвитку несприятливих подій визначається при одночасному збільшенні САТ і ДАТ. Високий рівень ДАТ відіграє важливу, проте менш потужну, ніж САТ, роль у розвитку клінічних форм ішемічних подій: стенокардії напруження, інфаркту міокарда, – а також субарахноїдального крововиливу. Саме ДАТ є кращим індикатором ризику розвитку аневризми абдомінальної аорти.

Крім показників середнього ДАТ, прогностичну здатність демонструють також величини, що розраховуються як його похідні. Так, варіабельність ДАТ асоціюється з пошкодженням органів-мішеней і серцево-судинними ускладненнями [232]. У клінічних дослідженнях асоціативний зв'язок індексу навантаження АТ із пошкодженням органів-мішеней виявлено кращим, аніж із середніми результатами ДАТ [233], а також зазначається наявність зв'язу із рівнем функціональної активності нирок [234] та ЦД [235].

Клінічна роль ДАТ не обмежується діагностичною і прогностичною роллю. Показники ДАТ можуть бути також критерієм контролю ефективності антигіпертензивного лікування.

Сучасна стратегія лікування гіпертензивних хворих передбачає одночасне зниження САТ і ДАТ, що може підвищувати ризик смертельних наслідків серед хворих окремих когорт, зокрема на ізольовану систолічну АГ, із маніфестними формами ішемічної хвороби серця тощо, за рахунок надмірного зниження ДАТ. Водночас дані J.-H. Park у співавторстві з B. Ovbigele [236] продемонстрували несприятливу прогностичну здатність

низького (нижчого за 70 мм рт. ст.) рівня ДАТ «офісного» аналізу у сукупності з підвищеним (вищим за 60 мм рт. ст.) ПАТ у хворих на ішемічний інсульт некардіоеMBOLІчного типу щодо розвитку у найближчі два роки несприятливих судинних подій.

Наступне питання, на якому ми зупинили увагу, стосувалось пошуку прогностичних моделей і факторів, що асоціюються з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ, незалежно від віку, гендерної приналежності та наявності ЦД.

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу свідчать про асоціацію значної кількості показників ДМАТ, довготривалої ВРС, індукованої агрегації тромбоцитів з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ. Мультиваріантний логістичний аналіз, продемонстрував наявність чинників, які мали незалежний асоціативний зв'язок з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ.

Серед таких факторів, скорегованих за віком, статтю і наявністю ЦД, представлених у роботі, були: ПАТ, СрАТ, ААСІ, варіабельність ПАТ, наявність *mild dipping* ДАТ й *rising / absence of dipping* профілю за САТ, SDNN і площа під кривою за першу хвилину адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Нами було побудовано окремо модель, у яку входили тільки добові показники САТ і ДАТ, проте, вона визнана ненайкращою. Разом з тим, до оптимальної предикторної моделі увійшли добові показники СрАТ за алгоритмом Wezler-Böger, низький рівень SDNN довготривалої ВРС і площа під кривою за першу хвилину адреналін-індукованої агрегації.

Результати отриманого аналізу збігаються з даними інших клінічних робіт, згідно з якими у значного відсотка хворих на ГХ після розвитку інсульту наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції зберігається гіпертензивний стан. Підвищений рівень АТ від початку інсульту вважається необхідним задля підтримання церебральної перфузії на належному рівні [237] й асоціюється з кращим прогнозом; найчастіше не потребує

активного медикаментозного втручання. За даними J. Leonardi-Bee і співавторів [238], як вкрай високий, так й низький рівень САТ виявляється прогностично несприятливим серед осіб на ішемічний інсульт, оскільки збільшує ризик повторних церебральних подій [239]. За показниками моніторингу, у гіпертензивних пацієнтів із нижчим за 120 мм рт. ст. рівнем САТ виявляється підвищений ризик повторного інсульту [240]. Підтримання АТ в межах умовних значень є необхідним задля попередження розвитку ускладнень, пов'язаних із порушенням перфузії мозку.

Виникає питання адекватної підтримки системної гемодинаміки, оскільки відома можливість спонтанного зниження тиску впродовж першого тижня від початку інсульту. Зокрема, рівень САТ, ДАТ і ПАТ в середньому знижується на 22 мм рт. ст., на 12 мм рт. ст., на 10 мм рт. ст., відповідно, що, імовірно, потребує обережного ставлення до призначення антигіпертензивного лікування у зв'язку з підвищеним ризиком гіперперфузії тканин, яка асоціюється з розвитком несприятливих подій, як-от ішемічним інсультом [241; 242]. Проте у гіпертензивних хворих на ГХ офіційні настанови регламентують прийом антигіпертензивних препаратів після першої доби з метою вторинної профілактики ускладнень без визначення схеми ініціації антигіпертензивного лікування [243].

Дискусія, на наш погляд, виникає також при виборі методу визначення тиску у хворих на гострий ішемічний інсульт з метою прогнозування несприятливих наслідків. На сьогодні найбільш точним показником оцінки стану гемодинаміки від якої залежить перфузія внутрішніх органів і з якою асоціюється виникнення ускладнень АГ, є центральний тиск. Проте виникають певні обмеження широкого використання даних, заснованих на аналізі показників центрального тиску, через складність і недоступність методу його дослідження широкому колу лікарів.

Незважаючи на ряд недоліків визначення периферійного тиску, як: низька відповідність до центрального тиску окремих величин, нерівнозначність змін під впливом терапії тощо – все ж дослідження

периферійного тиску методом ДМАТ визначається перспективним напрямком кардіології не тільки як інструментальний метод верифікації заключного діагнозу АГ, а й контролю ефективності антигіпертензивної терапії [244]. Саме показники периферійного САТ і ДАТ за даними моніторингу у хворих на гострий інсульт мають кращі прогностичні можливості на відміну від «офісних», проте, у перші 24 години від початку розвитку інсульту. Аналіз N. Kakaletsis і співавторів [245] показав, що вищий рівень тиску за результатами ДМАТ, на противагу «офісним», під час госпіталізації асоціюється з несприятливим прогнозом інсультних хворих. У зв'язку з неспецифічною варіабельністю величин тиску в період гострої гіпертензивної реакції ішемічного інсульту, стан гемодинаміки хворих на АГ надійніше аналізувати методом ДМАТ, оскільки оцінка системної гемодинаміки за «офісними» даними може бути оманливою. Така позиція відображена в експертному документі Working Group on Hypertension and the Brain [246] щодо ведення пацієнтів з інсультом, у якому зазначається, що реєстрація АТ має бути проведена саме методом моніторингу. До того ж добові величини тиску виявляють більш тісний кореляційний зв'язок, аніж «офісні», з пошкодженням органів-мішеней, кардіоваскулярними подіями, зокрема, з розвитком набряку мозку в гострому періоді ішемічного інсульту.

Актуальним, на наш погляд, залишається і пошук показників моніторингу, за якими найоптимальніше проводити дослідження системної гемодинаміки, що розпочате в найближчі тижні ішемічного інсульту у хворих на ГХ, а також аналізувати динаміку змін величин моніторингу під впливом антигіпертензивної терапії [245].

У зв'язку з тим, що СрАТ має високий кореляційний зв'язок із перфузійним тиском внутрішніх органів і церебральною васкулярною авторегуляцією [247; 248], найоптимальнішу відповідність до рівня центрального тиску (на відміну від САТ і ПАТ), пропонується проводити моніторингу змін гемодинаміки саме за величиною СрАТ [249; 250].

У дослідженні J. E. Bager і співавторів [251] серед хворих на гострий ішемічний інсульт при моніторингу «офісних» показників на першому тижні було виявлено асоціацію між зниженням СрАТ (за емпіричною формулою розрахунку), САТ і зменшенням рівня смертності наприкінці 3 та 12 місяця, порівнюючи з аналізом початкових величин. Публікації останніх років свідчать про зростання наукової зацікавленості алгоритмом розрахунку й аналізом даних СрАТ [153; 221; 252]. Постає ряд невирішених питань, одне з яких є визначення алгоритму розрахунку СрАТ «офісних» показників і величин ДМАТ. Запропоновано понад десятка формул, проте, загальноприйнята – емпірична, яка не відповідає реальним показникам СрАТ за даними аналітичних розрахунків [221], через що зіставлення клінічних результатів, заснованих на цьому алгоритмі, виявляється проблематичним. Середньогемодинамічний АТ, обчислений за іншими формулами за даними ДМАТ [153], зокрема Wezler-Bögerr, найбільш точно відповідає сучасним вимогам, а калькуляція величин СрАТ є перспективним напрямком подальших досліджень, особливо когорта хворих на ГХ з ураженням центральної нервової системи.

Результати нашої роботи також демонструють важливість оцінки показників СрАТ, розрахованих Wezler-Bögerr алгоритмом, за даними ДМАТ наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції, і можуть бути корисними у визначенні подальшої короткотривалої стратегії призначення антигіпертензивної терапії задля підтримання оптимального рівня тиску.

В існуючих документах не розглядається схема антигіпертензивного лікування залежно від вихідного рівня АТ [3], а питання контролю антигіпертензивної терапії за показниками моніторингу залишається відкритим, як і антигіпертензивна терапія серед гіпертензивних хворих на гострий ішемічний інсульт [60].

Крім стабільного параметра ДМАТ, до низки моделей у нашому дослідженні потрапив пульсовий компонент АТ, який також асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих з ускладненим перебігом ГХ.

Аналіз S. C. Tang і співавторів [253], продемонстрував J-криву залежності несприятливих судинних подій після ішемічного інсульту як від ДАТ, так і ПАТ. Зокрема, як нижчий 30 мм рт. ст. рівень ПАТ за «офісними» показниками при госпіталізації серед осіб у гострий період ішемічного інсульту, так і вищий 50 мм рт. ст., проте, з меншим рівнем ВШ, асоціюється з несприятливими подіями впродовж 3 місяців. Результати іншого дослідження також продемонстрували асоціацію підвищеного ПАТ впродовж 60 годин від початку інсульту з несприятливим прогнозом у подальші 3 місяця спостереження, незалежно від вихідного рівня САТ і ДАТ [241].

Відомо, що в перші дні від початку розвитку ішемічного інсульту підвищується варіабельність АТ [254; 255]. У проведеній нами роботі один з показників варіабельності, а саме варіабельність ПАТ за добовий період, увійшов в мультिवаріантну модель. Дані нещодавно опублікованої роботи [256] свідчать, що підвищена варіабельність ПАТ у хворих на ішемічний інсульт (середній вік $66,9 \pm 15,2$ років, 59,2 % осіб на АГ) під час проведення механічної тромбектомії асоціюється з несприятливим прогнозом, проте, не з рівнем смертності або інтракраніальних геморагічних подій, наприкінці 3 місяців спостереження. Прогностична здатність варіабельності ПАТ названа авторами кращою проти величин варіабельності САТ. Імовірно, результати цього дослідження підтверджують дані стосовно здатності ПАТ виступати сурогатним маркером жорсткості судинної стінки, принаймні серед хворих старшої вікової групи.

За результатами проведеного нами дослідження інші маркери артеріальної жорсткості, що розраховані за аналізом ДМАТ, як-от AASI, також потрапили до мультिवаріантних моделей прогнозу. Обчислений за даними моніторингу індекс – є незалежний предиктор майбутніх кардіоваскулярних подій, особливо інсульту, серед осіб загальної популяції [90], що асоціюється з добовим ПАТ, швидкістю поширення пульсової хвилі, а зміни за показником вказують на порушення властивостей судинної стінки й ураження органів-мішеней у хворих [256 – 258].

Величини, що характеризують пружно-еластичні властивості судин артеріального русла, сьогодні визнані високоінформативними прогностичними маркерами несприятливих серцево-судинних подій, про що свідчить, зокрема, аналіз клінічних даних баз Фремінгемського дослідження [258]. Водночас проводиться подальший аналіз виявлення інших асоціативних зв'язків, зокрема серед хворих у гострій фазі інсульту. Визначається, що серед осіб на атеротромботичний інсульт підвищена жорсткість судинної стінки, маркерами якої слугували показники ПАТ і ААСІ, асоціювалась з гіршим колатеральним кровообігом головного мозку, на підставі чого автори зробили припущення, що саме структурні зміни головного мозку призвели до недостатньої ефективності призначеного антигіпертензивного лікування у даної когорти хворих [259]. Крім того, за результатами аналізу ДМАТ було встановлено наявність асоціативного зв'язку високих величин ПАТ і ААСІ з підвищеною варіабельністю ПАТ, САТ, ДАТ, а також із *non-dipping* циркадним профілем САТ. Було продемонстровано, що у хворих на ішемічний інсульт, яким було проведено тромболізис, більший рівень ААСІ асоціювався з вищим ризиком геморагічної трансформації і кровотечі [260].

Проте на сьогодні показники ДМАТ, що асоціюються з жорсткістю стінки судин, не впроваджено в клінічну практику задля аналізу змін, стратифікації ризику, контролю ефективності антигіпертензивної терапії тощо.

Отриманий нами результат збігається зі заявленим незалежним від інших показників, як САТ і ДАТ, характером ААСІ. У зв'язку з тим, що індекс розглядається як прогностичний маркер розвитку ускладнень, наголошуємо на актуальності і перспективності аналізу індексів й інших параметрів жорсткості судинної стінки в подальших роботах.

Також дані проведеного нами регресійного аналізу свідчать, що в мультиваріантні моделі увійшли величини і циркадного профілю, а саме *rising / absence of dipping* та *mild dipping*. Результати співставлення

даних продемонстрували наявність низкого відсотка осіб хворих на ГХ з ішемічним інсультом наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції з *dipping* профілем, порівнюючи з аналогічними показниками хворих на ГХ, незалежно від рівня АТ, і з практично здоровими особами. Так, *dipping* циркадний профіль САТ і ДАТ було виявлено, відповідно, у 15 % і 20 % хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом, порівнюючи з хворими ГХ з неконтрольованим АТ (36 % і 45 %, відповідно) і в групі хворих ГХ з контрольованим АТ (44 % і 51 %, відповідно). Зниження відсотка осіб з *dipping* профілем АТ супроводжувалось підвищенням відсотка хворих із патологічними ритмами АТ. Саме серед хворих на ГХ з ускладненим перебігом був найбільший відсоток осіб з *mild dipping* САТ і ДАТ (51 % і 46 %, відповідно), а також *rising / absence of dipping* профілем САТ і ДАТ (31 % і 31 %, відповідно).

Результати проведеного нами дослідження збігаються з клінічними даними, які свідчать про зміни циркадного профілю тиску хворих на гострий ішемічний інсульт у 75 % [261]. Подібні цифри було отримано і за даними нашого дослідження: 85 % осіб мали відмінний від *dipping* циркадний профіль ритми САТ та 80 % – ДАТ. Як і в роботах J. Sun та співавторів [262], G. Tsivgoulis й співавторів [263], найбільш поширеними патернами циркадного ритму АТ серед хворих на ішемічний інсульт є саме *non-dipping* й *rising / absence of dipping*, що були виявлені, відповідно, у 30 % і 58 % хворих [255]. Дані частково відображають результати, що отримано і в нашому дослідженні, проте, з дещо іншими відсотками, імовірно, у зв'язку з тим, що в наведеному вище аналізі моніторингу АТ проводили в першу добу розвитку інсульту, на противагу нашому, із терміном спостереження – перший тиждень.

Підвищення АТ в нічні години асоціюється зі зростанням ризику кардіоваскулярних подій [264; 265]. Доведено, що крім *mild dipping* профілю несприятливим доцільно вважати також і *rising / absence of dipping*, що, імовірно, зумовлено збільшенням рівня тиску в ранковій годині.

Дані К. Kario і співавторів [266] демонструють несприятливий прогноз у хворих на ішемічний інсульт із *rising / absence of dipping* профілем АТ, як і з *extreme dipping*. Вважається, що хронометричне призначення антигіпертензивних препаратів, може покращити добовий профіль тиску, проте, вищезазначена стратегія лікування не розглядається в сучасних клінічних протоколах.

Особливістю проведеного нами дослідження можна вважати також визначення добового профілю як САТ, що найбільш часто аналізується в науковій літературі, так і ДАТ. Таке супутнє вивчення ДАТ може вносити вклад в більш комплексний аналіз визначення прогнозу осіб. Нами було підтверджено, що у хворих на ГХ з ускладненим перебігом визначаються зміни циркадного профілю не лише САТ, а також й ДАТ. Модифікація циркадних патернів пов'язують із госпіталізацією, активацією невроендокринної системи, ураженням центрів, які відповідальні за модуляцію автономного контролю АТ, змінами кардіального викиду і відповіддю на зниження перфузії ішемічної пенумбри [267]. Крім того, погіршення функціонального відновлення інсультних хворих виявляється серед осіб, які мають інший від *dipping* профіль циркадний ритм [267].

Отже, результати проведеного нами дослідження підтверджують дані стосовно того, що і наприкінці гострої гіпертензивної реакції у хворих на ГХ з ішемічним півкульним інсультом визначаються зміни циркадного профілю як САТ, так і ДАТ із переважанням відсотка осіб із *rising / absence of dipping* та *mild dipping* патернами. Отримані дані можуть бути підставою для оптимізації антигіпертензивної терапії з урахуванням хронологічних ритмів з метою покращення профілю не тільки за показниками САТ, а також й за величинами ДАТ.

Аналіз даних довготривалої ВРС свідчить про суттєві зміни вегетативного балансу хворих на ішемічний інсульт. Ми отримали значне зниження загальної варіабельності за добовий і денний періоди у хворих на ГХ з інсультом проти хворих на ГХ як з контрольованим,

так і неконтрольованим АТ, та практично здорових, водночас, відсутність змін за переважною більшістю спектральних показників. Вищезазначені результати частково співпадають з аналізом J. T. Korpelainen і співавторів [268]. Також підтвердженно зниження часових показників ВРС хворих у післяінсультному періоді [99; 101; 269]. Отримано пригнічення SDNN за добу у хворих на ГХ як з неконтрольованим, так і з контрольованим АТ, а також з ускладненим перебігом. При цьому найнижчі величини продемонстрували хворі на ГХ з неконтрольованим тиском і з ускладненим перебігом, хоча різниця була статистично недостовірною.

Часові показники ВРС демонструють прогностичні можливості щодо визначення ризику смертності, у той час як спектральні – не підтверджують предикторну здатність за даними довготривалого аналізу. На думку експертів добові величини SDNN є «золотим стандартом» стратифікації хворих стосовно кардіального ризику захворюваності і смертності [270]. Зниження рівня SDNN і rMSSD було виявлено серед інсультних хворих, які померли, порівнюючи з тими, хто вижив впродовж 12 місяців після розвитку інсульту. Вважається, що низький рівень SDNN (менший за 100 мс) виявляє асоціативний зв'язок зі збільшенням у три рази рівня смертності [271], а також із вірогідно гіршим станом функціональної активності нервової системи [272]. Крім того, було продемонстровано предикторну здатність SDNN, що розраховано за нічний період, щодо ризику розвитку інсульту [273]. Отже, SDNN за довготривалим аналізом розглядається як біомаркер інсульту, післяінсультних ускладнень, зокрема смертності [273].

В наступній частині звернемо увагу на показники індукованої агрегації тромбоцитів у хворих з ускладненим перебігом ГХ. Результати мультиваріантного регресійного аналізу зазначили оптимальний зв'язок показників ДМАТ, ВРС лише з площею за першу хвилину адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, що увійшла в найкращу модель прогнозу ускладненого ішемічним півкульним інсультом перебігу ГХ. Дані дослідження свідчать про пригнічення активності тромбоцитів

у хворих на ГХ, перебіг якої ускладнився ішемічним півкульним інсультом. Це проявлялося зниженням практично всіх показників агрегації (швидкості, ступеня, площі кривої), особливо на початковому етапі процесу (з 1 до 5 хвилини). Результати якісного аналізу кривих адреналін-індукованої агрегації виявили переважання відсотка осіб із пригніченими видами агрегатограм. Зокрема, серед хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, виявлено достовірне переважання осіб з *пригніченим* і *відсутнім* видами агрегатограм (68 %).

Інгібіцію початкового етапу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, перебіг якої ускладнився ішемічним півкульним інсультом, ми пояснюємо, насамперед, впливом медикаментозних препаратів. Крім того, не можна виключити і наявності ймовірної патології тромбоцитів. За даними літературних джерел значне пригнічення агрегаційної активності може бути проявом вад тромбоцитів, так званої малої патології, що активно обговорюється міжнародною науковою спільнотою [274]. Інформації щодо набутих змін агрегаційних властивостей тромбоцитів у клінічній практиці накопичено недостатньо, особливо у хворих на ГХ. Це питання потребує подальшого вивчення, передусім у хворих високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику у зв'язку зі значною поширеністю й високою смертністю хворих [275]. Залишаються остаточно невизначені критерії змін тромбоцитарного гемостазу, що пов'язані з підвищеним ризиком атеротромбоза та розвитком геморагічних ускладнень, а також принцип аналізу даних агрегатограм [64].

На сьогодні описано майже сто чинників, що викликають зміни агрегаційної здатності тромбоцитів [14]. Протокол менеджменту хворих на ішемічний інсульт передбачає призначення низки препаратів, що потенційно впливають на їх активність. Так, НПЗП і глюкокортикостероїди викликають зниження агрегаційної здатності тромбоцитів майже до повного пригнічення, як і АСК, що призначається особам на гострий ішемічний інсульт, починаючи з 24 – 48 години [243; 276].

У зв'язку з тим, що ризик розвитку церебральних катастроф підвищується з прийомом НПЗП [277], рутинне вживання антиагрегаційних препаратів хворими на ГХ в ранньому періоді інсульту без урахування функціональної активності тромбоцитів за даними лабораторного тестування, на нашу думку, може сприяти підвищенню рівня геморагічних ускладнень. Проте на сьогодні монітування активності тромбоцитів лабораторними методами неінтегроване в рутину клінічну практику, а прийняття антиагрегантних засобів, здебільшого АСК, відбувається без аналізу супутньої терапії, що може впливати на тромбоцитарний гемостаз, як і активності тромбоцитів.

Отримані нами дані додатково обґрунтовують положення сучасних настанов із менеджменту хворих на ішемічний інсульт щодо недоцільності рутинного призначення антиагрегантних препаратів у ранньому періоді гострого ішемічного інсульту хворим на ГХ без врахування лабораторної активності тромбоцитів.

Незважаючи на довготривале і широке інтегрування в практичну медицину методу агрегаційного дослідження тромбоцитів низка методичних аспектів турбідиметричної агрегатометрії дотепер не вирішена. Зокрема, нез'ясованим залишається оптимальний алгоритм розрахунку показників, що мають бути застосовані в клінічній практиці [64; 118; 123].

Нами було запропоновано визначати показники площі агрегаційної кривої окремих проміжків часу і представлено алгоритм їх розрахунку. Отримані результати свідчать про додаткові можливості методу оптичної турбідиметричної агрегатометрії вирішувати діагностичні завдання (виявляти схильність до кровотечі) впродовж першої хвилини дослідження, а не чекати закінчення десятихвилинної реєстрації. Також методика розрахунку площі агрегаційної кривої не поступається показникам швидкості, ступеня і часу агрегації, коли мова йде про використання методу задля скринінгового. Що стосується вибору індуктора з метою аналізу агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, перебіг якої ускладнився інсультом, то, безсумнівно, адреналін-індукована агрегація дозволяє краще

діагностувати зростання ризику геморагічних подій, а АДФ-залежна агрегація більш спрямована на виявлення гіперагрегантних станів і схильності до атеротромботичних подій. Представлений алгоритм аналізу може бути інтегровано в клінічну практику задля скринінгового дослідження за допомогою визначення функціональної активності тромбоцитів і ймовірної корекції призначеної антиагрегантної терапії.

Отримані результати свідчать, що найбільш ефективний контроль АТ у хворих на ГХ, залучених до нашого дослідження, було досягнуто при застосуванні багатокомпонентної антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії. Відповідно до результатів регресійного аналізу, найбільш висока ймовірність досягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ асоціюється з прийомом ІАПФ / БРА в поєднанні з діуретиками і ББ. У такому разі ВШ досягнення цільового рівня АТ зростає в 5,4 раза.

Відомо, що задля досягнення цільового рівня тиску рекомендовано довготривале застосування антигіпертензивних препаратів першої лінії [3]. Оптимальним і раціональним вважається використання комбінованих антигіпертензивних засобів. Багатокомпонентна стратегія тривалого призначення антигіпертензивних препаратів регламентується і в українських настановах [243]. Переважна більшість нормативних документів щодо лікування АГ розглядає комбінацію ІАПФ / БРА з ББ як нераціональну через існування перехресної дії препаратів цих класів. Добре відомо, що ІАПФ / БРА переважно блокують ланки РААС, а також додатково пригнічують симпато-адреналову систему. Аналогічна закономірність стосується й ББ, яким притаманне дія не лише на симпато-адреналову систему, а й компонентів РААС. Цей факт є ключовим аргументом, що доводить нераціональність одночасного застосування ІАПФ / БРА з ББ у хворих на ГХ з неускладненим перебігом захворювання і / або як перший крок при виборі комбінації антигіпертензивних препаратів. Проте на сьогодні ББ рекомендовані окремим когортам хворих на ГХ, зокрема за умов наявності супутньої ішемічної хвороби серця. До того ж, комбінація

ІАПФ / БРА з ББ є «наріжним каменем» у лікуванні хворих на хронічну серцеву недостатність. Результати нашої роботи цілком очікувано підтвердили достовірне зростання шансів досягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ при застосуванні ІАПФ / БРА з ББ і діуретиками.

Особливої уваги заслуговують результати дослідження ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з ускладненим перебігом. За прогностичну модель, нами було обрано хворі на ГХ, перебіг якої ускладнився розвитком гострого ішемічного півкульного інсульту. На думку окремих дослідників, питання ініціації антигіпертензивної терапії має вирішуватися наприкінці періоду гострої гіпертензивної реакції від початку розвитку інсульту [198]. Така тактика обумовлена низкою причин. По-перше, активне зниження тиску до цільового рівня підвищує ризик гіпоперфузії мозку. По-друге, у реальній клінічній практиці вихід кожного хворого із періоду гіпертензивної реакції непередбачуваний. Дані літературних джерел свідчать, що стан гемодинаміки наприкінці триденного гострого періоду інсульту визначається декількома можливими варіантами: відсутністю змін АТ, зниженням або підвищенням тиску.

Гіпертонічна хвороба з ускладненим перебігом, зокрема, ішемічним інсультом, для лікаря терапевтичного профілю виявляє певні труднощі щодо початку тривалої антигіпертензивної терапії задля вторинної профілактики несприятливих кардіоваскулярних подій, що остаточно неузгоджено міжнародними настановами. Відповідно до американських рекомендацій АСС / АНА [276], а також діючого наказу МОЗ України [243], контроль показників АГ, незалежно від попереднього стану гемодинаміки, має бути скерований не вище 220 / 120 мм рт. ст. при відсутності можливості проведення тромболізису і ускладнень, починаючи з перших діб від початку розвитку інсульту.

Проте менеджмент пацієнтів, зокрема хворих на ГХ після гострої гіпертензивної реакції, що триває 72 години [278], нерегламентовано і є у фокусі наукової дискусії.

Невирішеною залишається також тактика призначення оптимальної антигіпертензивної терапії впродовж перших тижнів розвитку інсульту, як одно- або багатокомпонентних засобів з метою контролю АТ. Постає питання відновлення антигіпертензивного лікування хворими на ГХ, які приймали препарати до виникнення ішемічного інсульту, темпи зниження тиску, критичний рівень АТ, якого доречно досягти, і оптимальна схема призначення антигіпертензивної терапії у хворих, яким не проведено тромболітичну терапію. Згідно з наказом [243], хворим на АГ в анамнезі призначення антигіпертензивних препаратів у нашому дослідженні було ініційовано впродовж 48 годин від початку захворювання.

У рекомендаціях ESC / ESH [3] від 2018 року щодо менеджменту АГ, остаточно не вирішене питання оптимальної схеми призначення антигіпертензивних засобів у гіпертензивних хворих на гострий ішемічний інсульт, терміну їх початку тощо. Хворим з АГ пропонують комбінований прийом низькодозованих антигіпертензивних засобів, проте, яким чином відновлювати терапію при інсульті, ініціювати антигіпертензивну терапію з урахуванням розвитку ішемічного інсульту не встановлено [3]. Зазначається, що для стабільних пацієнтів із гіпертензивним станом після 3 доби від початку розвитку гострого ішемічного інсульту може розглядатися питання призначення антигіпертензивних препаратів [3], але найбільш раціональну схему прийому і комбінацію препаратів не встановлено. Цільовим визначається рівень 130 / 80 мм рт. ст. за «офісними» показниками АТ [3], а термін призначення пероральних антигіпертензивних препаратів, ймовірно, має припадати на проміжок 48 – 72 години від початку гострого ішемічного інсульту [198].

Нами було виявлено високий рівень досягнення цільового рівня АТ наприкінці госпітального періоду як на тлі застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, так і монотерапії, що співпадає з результатами інших клінічних робіт. Зокрема, у дослідженні CATIS [279] показано, що раннє призначення антигіпертензивних препаратів призводить

до кращого контролю АТ наприкінці другого тижня спостереження. Незважаючи на відносну безпеку, автори констатували відсутність зниження рівня смертності і поліпшення неврологічного стану. В іншому дослідженні COSSACS [280] отримали подібні результати щодо кращого контролю рівня тиску при ранній тактиці призначення антигіпертензивних препаратів хворим на АГ, що вже отримували антигіпертензивні препарати напередодні розвитку ішемічного інсульту. Дані мета-аналізу [281] визначають нейтральний ефект впливу ранньої стратегії призначення пероральних антигіпертензивних препаратів на рівень смертності і ступінь неврологічного дефіциту серед гіпертензивних осіб з гострим ішемічним інсультом. Отримані нами дані свідчать, що багатокомпонентна антигіпертензивна терапія, що призначена хворим у гострий період інсульту не має достовірних переваг над однокомпонентною щодо досягнення цільового рівня АТ.

Враховуючи вищевикладене, перспективним спрямуванням подальших наукових досліджень слід вважати поглиблене вивчення окремих патогенетичних ланок ГХ, що відображають вікові аспекти змін пружно-еластичних властивостей судин, системної гемодинаміки, ВНС та тромбоцитарного гемостазу, під впливом різних комбінацій антигіпертензивних препаратів.

Особливої уваги заслуговує когорта хворих на ГХ, ускладнену інсультом, з ретельним аналізом перших тижнів та місяців від початку церебрального ураження, з акцентом на дослідження прогностичних факторів та маркерів несприятливого перебігу – гемодинамічних, вегетативних, тромбоцитарних – з метою аналізу ризиків кардіоваскулярних подій та антигіпертензивної і антиагрегаційної терапії, та задля мінімізації соціально-економічних наслідків захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Гіпертонічна хвороба в Україні залишається провідною медико-соціальною проблемою через негативний вплив на основні показники здоров'я нації: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя. Невирішеним питанням менеджменту ГХ є досягнення хворими цільового рівня АТ, оскільки на сьогодні в Україні відсоток хворих, які досягли контрольованого рівня АТ, є низьким. У роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної кардіології – оптимізація діагностики і прогнозування ефективності лікування хворих на ГХ високого та дуже високого ризику на підставі вивчення змін системної гемодинаміки, ВРС, індукованої агрегації тромбоцитів.

2. У хворих на ГХ з контрольованим АТ на тлі антигіпертензивної терапії на відміну від практично здорових осіб є збільшені добові величини САТ (на 4,2 % середнього; у 1,7 раза ІЧ; на 21,7 % варіабельності), ДАТ (у 5,6 раза ІІ; у 9,0 раза ІІІ; на 27,7 % варіабельності); денні САТ (на 6,8 % середнього; у 1,9 раза ІВ; у 3,1 раза ІЧ; у 4,6 раза ІІ; у 6,5 раза ІІІ), ДАТ (у 3,5 раза ІЧ; у 4,7 раза ІІ; у 4,0 раза ІІІ), СрАТ (на 29,4 % середнього за емпіричним; на 29,6 % за Wezler-Böger алгоритмом); вранішні САТ (на 5,0 % САТ_В; на 5,7 % САТ_В^{пк}; на 7,5 % САТ_В^{мак}; на 77,6 % П САТ_В^{ср}; на 28,8 % П САТ_В^{дин}); нічні ДАТ і СрАТ (на 28,4 % та на 26,5 % варіабельності, відповідно).

3. У хворих на ГХ з неконтрольованим АТ на тлі антигіпертензивної терапії на відміну від хворих із контрольованим АТ значно підвищені практично всі показники ДМАТ, найбільш суттєво індекси навантаження гіпертензією САТ за добу (у 2,1 раза ІВ; у 2,1 раза ІЧ; у 6,9 раза ІІ; у 7,2 раза ІІІ), ДАТ (у 2,0 раза ІВ; у 2,0 раза ІЧ; у 4,3 раза ІІ; у 3,6 раза ІІІ); за день САТ (у 2,3 раза ІВ; у 2,3 раза ІЧ; у 7,7 раза ІІ; у 7,1 раза ІІІ), ДАТ (у 2,8 раза ІВ; у 3,5 раза ІЧ; у 6,6 раза ІІ; у 6,2 раза ІІІ); за ніч САТ

(у 3,0 рази ІВ; у 4,6 рази ІЧ; у 13,2 рази ІІ; у 15,1 рази ІІІ), ДАТ (у 1,6 рази ІВ; у 2,2 рази ІЧ; у 4,3 рази ІІ; у 4,3 рази ІІІ).

4. У хворих на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом на відміну від хворих на ГХ з неконтрольованим АТ спостерігаються нижчі добові величини СрАТ (на 19,6 % варіабельності) і денні (на 9,6 % та на 9,1 % середнього за емпіричним алгоритмом та за Wezler-Bögegg, відповідно); вранішньо-передранкові показники САТ (на 62,9 % П САТ_{в^{CP}}; на 51,1 % П САТ_{в^{днн}}; на 51,0 % П САТ_{в/н}; на 50,8 % П САТ_{п^{днн}}; на 66,3 % П САТ_п); нічні результати ПАТ (на 18,6 % варіабельності); циркадного індексу САТ (на 36,6 %) та ДАТ (на 48,4 %), відсоток осіб із *dipping* циркадним профілем ДАТ (на 55,6 %).

5. За аналізом довготривалої ВРС у хворих на ГХ, незалежно від досягнення цільового рівня (неконтрольований і контрольований) АТ на тлі антигіпертензивної терапії, порівнюючи зі здоровими особами, спостерігаються односпрямовані в бік збільшення тонуусу парасимпатичної ланки ВНС зміни, що підтверджуються даними добових спектральних параметрів, зокрема, нижчим рівнем LF / HF (на 34,6 % і на 29,8 %, відповідно) та вищим HF (на 49,0 % і на 51,0 %, відповідно). У хворих на ГХ з ускладненим перебігом, порівнюючи з хворими на ГХ з неконтрольованим АТ, суттєво збільшений симпатичний тонус, пригнічені загальна ВРС й активність парасимпатичної ланки ВНС, про що свідчить підвищення спектральних величин за добовий (на 41,4 % LF / HF; на 12,6 % LF) та денний (на 7,5 % LF) час; зниження часових і спектральних результатів за добові (на 22,9 % SDNN; на 26,9 % SDANN; на 25,0 % HFn) та денні години (на 20,9 % SDNN; на 25,5 % SDANN; на 23,1 % HFn).

6. За даними турбідиметричної агрегатометрії у хворих на ГХ з контрольованим АТ на тлі застосування антигіпертензивних препаратів на відміну від практично здорових осіб відбуваються різноспрямовані зміни агрегаційної здатності тромбоцитів – пригнічення адреналін-індукованої наприкінці запису (на 72,6 % T_{10min}; на 41,8 % t_{Tmax5min}) і збільшення

АДФ-залежної на початку аналізу (на 25,2 % ΔT ; на 29,3 % T_{1min} ; на 21,1 % T_{2min} ; на 19,1 % T_{3min} ; на 32,6 % AUC_{1min} ; на 25,0 % AUC_{2min} ; на 20,6 % AUC_{3min}). У хворих на ГХ з неконтрольованим тиском (проти хворих із контрольованим АТ) більший на 57,7 % показник стійкості сформованих агрегатів наприкінці п'ятої хвилини адреналін-індукованої агрегації і суттєво пригнічена активність АДФ-залежної впродовж всього періоду аналізу (на 11,8 % T_{1min} ; на 17,1 % T_{2min} ; на 16,2 % T_{3min} ; на 13,7 % T_{5min} ; на 11,3 % T_{10min} ; на 14,3 % $T_{max,10min}$; на 14,3 % $T_{max,5min}$; на 8,5 % ΔT ; на 15,1 % AUC_{1min} ; на 14,2 % AUC_{2min} ; на 14,0 % AUC_{3min}). Хворі на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом проти хворих на ГХ з неконтрольованим АТ є пригнічена адреналін-індукована агрегація (на 52,1 % ΔT ; на 75,0 % T_{1min} ; на 71,4 % T_{2min} ; на 73,3 % T_{3min} ; на 76,5 % T_{5min} ; на 77,8 % T_{10min} ; на 76,5 % $T_{max,5min}$; на 65,0 % $T_{max,10min}$; на 73,2 % AUC_{5min} ; на 77,1 % AUC_{10min} ; у 2,5 рази $K_{desagg,5min}$) та підвищена активність АДФ-залежної наприкінці аналізу (на 9,5 % T_{10min} ; на 19,7 % $T_{max,10min}$; на 41,9 % $t_{Tmax,10min}$).

7. Згідно з оптимальною прогностичною моделлю (за аналізом параметрів добового періоду ДМАТ і ВРС, агрегації тромбоцитів), ВШ недосягнення цільового рівня АТ, незалежно від віку, статі та наявності ЦД, підвищується зі зростанням ПАТ (ВШ: 2,63, [ДІ: 1,15 – 6,0], $p=0,022$); СрАТ, що визначено за алгоритмом Wezler-Böger (ВШ: 3,30, [ДІ: 1,33 – 8,22], $p=0,010$) та ІНП ДАТ (ВШ: 12,47, [ДІ: 1,11 – 140,0], $p=0,041$). Відповідно до оптимальної прогностичної моделі (за аналізом показників добового періоду ДМАТ і ВРС, агрегації тромбоцитів), до предикторів, що асоціюються з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом ГХ, незалежно від віку, статі та наявності ЦД, належать СрАТ за Wezler-Böger (ВШ: 1,22, [ДІ: 1,09 – 1,35], $p<0,001$), AUC_{1min} з низьким ($< 4,23 \cdot 10^{-2}$) значенням (ВШ: 7,52, [ДІ: 1,27 – 44,63], $p=0,026$) та наявність низької (< 101 мс) величини SDNN (ВШ: 36,88, [ДІ: 3,26 – 416,89], $p=0,004$).

8. У хворих на ГХ високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику застосування трьохкомпонентної антигіпертензивної терапії (ІАПФ / БРА, діуретик, ББ) асоціюється з підвищенням у 5,4 рази ВШ досягнення цільового рівня АТ, незалежно від віку, статі, наявності ЦД. Призначення наприкінці гострої гіпертензивної реакції хворим на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом перебігом однокомпонентної (ІАПФ / БРА) терапії однаково ефективно в досягненні цільового рівня АТ (за даними «офісного» вимірювання) проти багатоконпонентної стратегії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування недостатньої відповіді на антигіпертензивну терапію хворим на ГХ, незалежно від віку, статі, наявності ЦД, доречно враховувати значення низки показників ДМАТ: ПАТ (критичне значення понад 57 мм рт. ст.), СрАТ (за алгоритмом Wezler-Bögerг критичне значення понад 99 мм рт. ст.) й ІПН ДАТ (критичне значення понад 2,6 мм рт. ст.).

2. З метою покращення контролю ефективності антигіпертензивної терапії пропонується проводити моніторування АТ з оцінкою добових і денних параметрів САТ, ДАТ, ПАТ та СрАТ. У разі перевищення позначки в 102,4 мм рт. ст. рівня СрАТ (за емпіричною формулою розрахунку) або 104,9 мм рт. ст. (за алгоритмом Wezler-Bögerг), хворим на ГХ з ускладненим ішемічним півкульним інсультом доцільно призначати багатокомпонентну антигіпертензивну терапію, у решти пацієнтів високо ефективна однокомпонентна антигіпертензивна терапія ІАПФ або БРА.

3. Призначення хворим на ГХ високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику потрібної антигіпертензивної терапії (ІАПФ / БРА, діуретик, ББ) в середніх терапевтичних дозах підвищує шанси досягнення цільового рівня АТ, незалежно від віку, статі, наявності ЦД.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hearts : technical package for cardiovascular disease management in primary health care / World Health Organization, 2016. URL : https://www.who.int/cardiovascular_diseases/hearts/en.
2. The Burden of Stroke in Europe / E. Stevens, C. McKeivitt, E. Emmett et al. Stroke Alliance for Europe, 2017. 131 p.
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39 (33). P. 3021–3104.
4. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ, 2019. 223 с.
5. Особливості показників ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу / І. М. Фуштей, О. М. Байдужа, Є. В. Сідь та ін. *Укр. журн. медицини, біології та спорту.* 2019. Т. 4, № 4 (20). С. 152–157.
6. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow et al. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2018. Vol. 12 (8). P. 579–e1.
7. James J. E. Hypertension control and cardiovascular disease. *Lancet.* 2017. Vol. 389 (10065). P. 154.
8. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ, 2018. 214 с.
9. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32 (7). P. 1359–1366.

10. Курята О. В., Сіренко О. Ю. Добовий профіль артеріального тиску та жорсткість каротидних артерій у хворих з офісно контрольованою артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом / *Артериальная гипертензия*. 2016. № 6 (50). С. 21–29.

11. Addition of 24-hour heart rate variability parameters to the cardiovascular health study stroke risk score and prediction of incident stroke: the cardiovascular health study / K. R. Bodapati, J. R. Kizer, W. J. Kop et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6 (7). P. 1–9.

12. Wajngarten M., Silva G. S. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur. Cardiol.* 2019. Vol. 14 (2). P. 111–115.

13. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis / P. P. Niu, Z. N. Guo, H. Jin et al. *BMJ Open*. 2016. Vol. 6. P. e009013.

14. Platelets / ed by A. D. Michelson et al. San Diego : Elsevier ; Academic Press, 2019. 1268 p.

15. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. *J. Hypertens.* 2004. Vol. 22 (1). P. 11–19.

16. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020 / World Health Organization. Geneva, 2013. URL : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1.

17. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 г. / Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2014. URL : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/WHO_NMH_NVI_15?sequence=6.

18. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier, R. S. Cooper, J. R. Banegas et al. *JAMA*. 2003. Vol. 289 (18). P. 2363–2369.

19. Blood pressure in Canadian adults / K. Wilkins, N. R. C. Campbell, M. R. Joffres et al. ; Statistics Canada, Catalogue no. 82-003-XPE. *Health Reports*. 2010. Vol. 21 (1). P. 1–10.

20. Epidemiology of hypertension in Canada: an update / R. S. Padwal, A. Bienek, F. A. McAlister et al. *Can. J. Cardiol.* 2016. Vol. 32 (5). P. 687–694.

21. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, A. J. Belanger et al. *Stroke*. 1991. Vol. 22 (3). P. 312–318.

22. Revised Framingham Stroke Risk Profile to reflect temporal trends / C. Dufouil, A. Beiser, L. A. McLure et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135 (12). P. 1145–1159.

23. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2017. Vol. 389 (10064). P. 37–55.

24. Comparative risk assessment collaborative group: selected major risk factors and global and regional burden of disease / M. Ezzati, A. D. Lopez, A. Rodgers et al. *Lancet*. 2002. Vol. 360 (9343). P. 1347–1360.

25. Global burden of blood-pressure-related disease / C. M. Lawes, H. S. Vander, A. Rodgers et al. *Lancet*. 2008. Vol. 371 (9623). P. 1513–1518.

26. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones et al. *Circulation*. 2012. Vol. 125 (1). P. e2–e220.

27. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews / C. M. Lawes, D. A. Bennett, V. L. Feigin et al. *Stroke*. 2004. Vol. 35 (4). P. 1024.

28. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study / J. R. Banegas, E. Lopez-Garcia, J. Dallongeville et al. *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32 (17). P. 2143–2152.

29. Trends in mortality rates, 2000 to 2013. Statistics Canada. URL : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2017001/article/14775-eng.htm>.

30. Ambulatory blood pressure monitoring: Is it mandatory for blood pressure control in treated hypertensive patients? Prospective observational study / M. V. Lehmann, U. Zeymer, R. Dechend et al. *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 168 (3). P. 2255–2263.

31. Целуйко В. И. Реалии лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты когортного исследования СИСТЕМА-2. *Укр. кардіол. журн.* 2018. № 1. С. 13–20.

32. Целуйко В. И. Систолическая артериальная гипертензия в Украине: реалии клинической практики по данным исследования Система. *Артериальная гипертензия.* 2016. № 2 (46). С. 69–75.

33. Чинники, які впливають на контроль артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку / Г. Д. Радченко, Т. Г. Слащева, Ю. М. Сіренко та ін. *Укр. кардіол. журн.* 2015. № 5. С. 19–30.

34. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Г. Д. Радченко, Т. Г. Слащева, Ю. М. Сіренко та ін. *Укр. кардіол. журн.* 2015. № 4. С. 34–44.

35. Амосова К. М., Руденко Ю. В. Гендерні та вікові особливості контролю офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в реальній клінічній практиці. *Медичні перспективи.* 2016. Т. 21, № 2. С. 31–38.

36. O'Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring: the 'gold standard' for the diagnosis and management of hypertension in general practice. *Артеріальна Упέρταση.* 2018. Vol. 27 (1). P. 10–14.

37. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S. L. Daugherty, J. D. Powers, D. J. Magid et al. *Circulation.* 2012. Vol. 125 (13). P. 1635–1642.

38. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению / А. В. Аксенова,

Т. Е. Есаулова, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова и др. *Системные гипертензии*. 2018. Т. 15 (3). С. 11–13.

39. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring / A. de la Sierra, J. Segura, J. R. Banegas et al. *Hypertension*. 2011. Vol. 57 (5). P. 898–902.

40. Resistant hypertension / A. Myat, S. R. Redwood, A. C. Qureshi et al. *BMJ*. 2012. Vol. 345. P. e7473.

41. Rimoldi S. F., Scherrer U., Messerli F. H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35 (19). P. 1245–1254.

42. Амосова К. М., Руденко Ю. В. Співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці. *Укр. кардіол. журн.* 2016. № 4. С. 29–39.

43. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study / M. J. O'Donnell, S. L. Chin, S. Rangarajan et al. *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10046). P. 761–775.

44. SCORE Risk Charts: The European cardiovascular disease risk assessment model / European Society of Cardiology. URL : <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>.

45. Mortensen M. B., Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (29). P. 2259–2263.

46. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon et al. *JAMA*. 2001. Vol. 285 (22). P. 2864–2870.

47. CHA₂DS₂-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk. URL : <https://www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-atrial-fibrillation-stroke-risk>.

48. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip et al. *Europace*. 2010. Vol. 12 (10). P. 1360–1420.

49. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm, G. Y. Lip, R. De Caterina et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33 (21). P. 2719–2747.

50. The CHADS₂ Score Predicts Ischemic Stroke in the Absence of Atrial Fibrillation Among Patients with Coronary Heart Disease: Data from the Heart and Soul Study / C. C. Welles, M. A. Whooley, B. Na et al. *Am. Heart J.* 2011. Vol. 162 (3). P. 555–561.

51. Self-reported stroke risk stratification reasons for geographic and racial differences in stroke study / G. Howard, L. A. McClure, C. S. Moy et al. *Stroke*. 2017. Vol. 48 (7). P. 1737–1743.

52. Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2013. Vol. 346. P. f2573.

53. Prediction of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. E. Chambless, G. Heiss, E. Shahar et al. *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160 (3). P. 259–269.

54. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study / T. A. Manolio, R. A. Kronmal, G. L. Burke et al. *Stroke*. 1996. Vol. 27 (9). P. 1479–1486.

55. Ambulatory arterial stiffness index: a systematic review and meta-analysis / A. Kollias, G. S. Stergiou, E. Dolan et al. *Atherosclerosis*.

2012. Vol. 224 (2). P. 291–301.

56. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension / J. A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard et al. *JAMA*. 1999. Vol. 283 (6). P. 539–546.

57. Mancia G., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000. Vol. 36 (5). P. 894–900.

58. Impact of age on the association between 24-h ambulatory blood pressure measurements and target organ damage / T. B. Olesen, M. Pareek, J. V. Stidsen et al. *J. Hypertens*. 2018. Vol. 36 (9). P. 1895–1901.

59. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / ed. by W. B. White. 3rd ed. N. Y. : Humana Press, 2016. 418 p.

60. O'Brien E., Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring for the effective management of antihypertensive drug treatment. *Clin. Ther*. 2016. Vol. 38 (10). P. 2142–2151.

61. Assessment and management of blood-pressure variability / G. Parati, J. E. Ochoa, C. Lombardi et al. *Nat. Rev. Cardiol*. 2013. Vol. 10 (3). P. 143–155.

62. Verdecchia P., Angeli F. Does brachial pulse pressure predict coronary events? *Adv. Cardiol*. 2007. Vol. 44. P. 150–159.

63. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. Reboldi et al. *Circulation*. 2001. Vol. 103 (21). P. 2579–2584.

64. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison et al. *J. Thromb. Haemost*. 2013. Vol. 11 (6). P. 1183–1189.

65. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes / G. Parati, J. E. Ochoa, P. Salvi et al. *Diabetes care*. 2013. Vol. 36 (suppl. 2). P. S312–S324.

66. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations / Y. Li, L. Thijs, T. W. Hansen et al. *Hypertension*. 2010. Vol. 55 (4). P. 1040–1048.

67. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system / K. Kario, T. G. Pickering, S. Hoshida et al. *Am. J. Hypertens.* 2004. Vol. 17 (8). P. 668–675.

68. Effect of antihypertensive treatment on 24-h blood pressure variability: pooled individual data analysis of ambulatory blood pressure monitoring studies based on olmesartan mono or combination treatment / S. Omboni, K. Kario, G. Bakris et al. *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36 (4). P. 720–733.

69. Is blood pressure variability related to activity of the sympathetic system? / D. L. Clement, M. M. Mussche, G. Vanhoutte et al. *Clin. Sci.* 1979. Vol. 57 (Suppl. 5). P. 217s–219s.

70. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension / G. Parati, G. Pomidossi, F. Albinì et al. *J. Hypertens.* 1987. Vol. 5 (1). P. 93–98.

71. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study / P. Palatini, G. Reboldi, L. J. Beilin et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 64 (3). P. 487–493.

72. Höcht C. Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications. *Int. Sch. Res. Notices*. 2013. Vol. 2013. P. 1–16.

73. Parati G., Ochoa J. E., Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr. Hypertens. Rep.* 2012. Vol. 14 (5). P. 421–431.

74. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Mazzotta et al. *Hypertension*. 2012. Vol. 60 (1). P. 34–42.

75. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database / J. A. N. Staessen, L. Bieniaszewski, E. O'Brien et al. *Hypertension*. 1997. Vol. 29 (1). P. 30–39.

76. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, M. Guerrieri et al. *Circulation*. 1990. Vol. 81 (2). P. 528–536.

77. Kawauchi D., Hoshida S., Kario K. Morning Home Blood Pressure and Cardiovascular Events in a Japanese General Practice Population Over 80 Years Old: The J-HOP Study. *Am. J. Hypertens*. 2018. Vol. 31 (11). P. 1190–1196.

78. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review / C. Cuspidi, V. Giudici, F. Negri et al. *Exp. Rev. Cardiovas. Ther*. 2010. Vol. 8 (6). P. 781–792.

79. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study / T. Ohkubo, A. Hozawa, J. Yamaguchi et al. *J. Hypertens*. 2002. Vol. 20 (11). P. 2183–2189.

80. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? / A. de la Sierra, M. Gorostidi, J. R. Banegas et al. *Am. J. Hypertens*. 2014. Vol. 27 (5). P. 680–687.

81. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis / G. F. Salles, G. Reboldi, R. H. Fagard et al. *Hypertension*. 2016. Vol. 67 (4). P. 693–700.

82. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms / F. Fabbian, M. H. Smolensky, R. Tiseo et al. *Chronobiol. Int*. 2013. Vol. 30 (1-2). P. 17–30.

83. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk / R. C. Hermida, D. E. Ayala, A. Mojón et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011. Vol. 58 (11). P. 1165–1173.

84. Elliott W. J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*. 1998. Vol. 29 (5). P. 992–996.

85. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study / K. Kario, T. G. Pickering, Y. Umeda et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107 (10). P. 1401–1406.

86. Schillaci G., Pucci G. The relationship between systolic and diastolic blood pressure: a clinically meaningful slope? *Hypertens. Res.* 2011. Vol. 34 (11). P. 1175–1178.

87. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology / E. Dolan, Y. Li, L. Thijs et al. *Blood Press. Monit.* 2006. Vol. 11 (2). P. 103–105.

88. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / Y. Li, J. G. Wang, E. Dolan et al. *Hypertension*. 2006. Vol. 47 (3). P. 359–364.

89. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27 (21). P. 2588–2605.

90. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population / T. W. Hansen, J. A. Staessen, C. Torp-Pedersen et al. *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24 (11). P. 2247–2253.

91. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the dublin outcome study / E. Dolan, L. Thijs, Y. Li et al. *Hypertension*. 2006. Vol. 47 (3). P. 365–370.

92. White W. B., Dey H. M., Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am. Heart J.* 1989. Vol. 118 (4). P. 782–795.

93. Blood pressure load determines left ventricular mass in essential hypertension / F. Bauwens, D. Duprez, M. De Buyzere et al. *Int. J. Cardiol.* 1992. Vol. 34 (3). P. 335–338.

94. Left ventricular mass in hypertension: correlation with casual, exercise

and ambulatory blood pressure / E. Grossman, Y. Alster, J. Shemesh et al. *J. Hum. Hypertens.* 1994. Vol. 8 (10). P. 741–746.

95. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension / G. Mulè, E. Nardi, G. Andronico et al. *Blood Press. Monit.* 2001. Vol. 6 (3). P. 115–123.

96. Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension / F. Viazzi, G. Leoncini, E. Ratto et al. *Am. J. Hypertens.* 2006. Vol. 19 (11). P. 1183–1189.

97. Blood pressure load - a better determinant of hypertension / P. K. Zachariah, S. G. Sheps, D. M. Ilstrup et al. *Mayo Clinic. Protocol.* 1988. Vol. 63 (11). P. 1085–1091.

98. Blood pressure load does not add to ambulatory blood pressure level for cardiovascular risk stratification / Y. Li, L. Thijs, J. Boggia et al. *Hypertension.* 2014. Vol. 63 (5). P. 925–933.

99. Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis: Clinical Applications / eds. : M. V. Kamath, M. Watanabe, A. Upton. London : CRC Press, 2012. 532 p.

100. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory / P. Nicolini, M. M. Ciulla, C. De Asmundis et al. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012. Vol. 35 (5). P. 622–638.

101. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / E. B. Schroeder, D. Liao, L. E. Chambless et al. *Hypertension.* 2003. Vol. 42 (6). P. 1106–1111.

102. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction / R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger et al. *Am. J. Cardiol.* 1987. Vol. 59 (4). P. 256–262.

103. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study / J. P. Singh, M. G. Larson, H. Tsuji et al. *Hypertension.* 1998. Vol. 32 (2). P. 293–297.

104. Association of cardiac autonomic function and the development

of hypertension: the ARIC study / D. Liao, J. Cai, R. W. Barnes et al. *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9 (12, pt. 1). P. 1147–1156.

105. Cardiac autonomic function and insulin resistance for the development of hypertension: A six-year epidemiological follow-up study / J. S. Wu, Y. C. Yang, F. H. Lu et al. *Nutr. Metab. Cardiovas. Dis.* 2013. Vol. 23 (12). P. 1216–1222.

106. Grassi G. Autonomic nervous system in arterial hypertension. *Ital. Heart J. Suppl.* 2001. Vol. 2 (8). P. 850–856.

107. Relationship of neurovascular compression to central sympathetic discharge and essential hypertension / P. A. Smith, J. F. M. Meaney, L. N. Graham et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43 (8). P. 1453–1458.

108. Heart rate variability and target organ damage in hypertensive patients / P. Melillo, R. Izzo, N. De Luca et al. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012. Vol. 12. P. 105.

109. Persell S. Prevalence of resistant hypertension in the United States. *Hypertension.* 2011. Vol. 57 (6). P. 1076–1080.

110. A stroke prediction score in the elderly: validation and Web-based application / T. Lumley, R. A. Kronmal, M. Cushman et al. *J. Clin. Epidemiol.* 2002. Vol. 55 (2). P. 129–136.

111. Multiscale entropy of the heart rate variability for the prediction of an ischemic stroke in patients with permanent atrial fibrillation / E. Watanabe, K. Kiyono, J. Hayano et al. *PLoSOne.* 2015. Vol. 10 (9). P. e0137144.

112. Fractal behaviour of heart rate variability reflects severity in stroke patients / G. D'Addio, G. Corbi, A. Accardo et al. *Stud. Health Technol. Inform.* 2009. Vol. 150. P. 794–798.

113. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk / Z. Binici, M. R. Mouridsen, L. Køber et al. *Stroke.* 2011. Vol. 42 (11). P. 3196–3201.

114. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment / E. Gkaliagkousi, G. Passacquale, S. Douma et al. 2010.

Am. J. Hypertens. Vol. 23 (3). P. 229–236.

115. Platelets in hematologic and cardiovascular disorders / eds. : P. Gresele, V. Fuster, J. A. Lopez et al. N. Y. : Cambridge University Press, 2008. 526 p.

116. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. Москва : Литтерра, 2011. 482 с.

117. ADP platelet hyperreactivity predicts cardiovascular disease in the FHS (Framingham Heart Study) / M. K. Puurunen, S.-J. Hwang, M. G. Larson et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7 (5). P. e008522.

118. Platelet aggregometry testing: molecular mechanisms, techniques and clinical implications / K. Koltai, G. Kesmarky, G. Feher et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18 (8). P. E1803.

119. Sibbing D. A., Byrne R. A., Kastrati A. Role of platelet function testing in clinical practice: current concepts and future perspectives. *Curr. Drug Targets.* 2011. Vol. 12 (12). P. 1836–1847.

120. Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine and reversal. *Nature.* 1962. Vol. 194. P. 927–929.

121. O'Brien J. R. The adhesiveness of native platelets and its prevention. *J. Clin. Pathol.* 1961. Vol. 14. P. 140–149.

122. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH / M. Cattaneo, C. P. Hayward, K. A. Moffat et al. *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7 (6). P. 1029.

123. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry / C. P. M. Hayward, K. A. Moffat, A. Raby et al. *Am. J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 134 (6). P. 955–963.

124. The effect of losartan on platelet aggregation and hematological parameters in patients with newly diagnosed hypertension / M. Ünübol, İ. Yavaşoğlu, B. Acar et al. *Meandros Med. Dent. J.* 2015. Vol. 16 (3). P. 91–96.

125. Hayes C., Kitahara S., Tcherniantchouk O. Decreased threshold of aggregation to low-dose epinephrine is evidence of platelet hyperaggregability in patients with thrombosis. *Thrombosis Res.* 2014. Vol. 6 (3). P. 5326.

126. A prospective cohort study of light transmission platelet aggregometry for bleeding disorders: Is testing native platelet-rich plasma non-inferior to testing platelet count adjusted samples? / J. F. Castilloux, K. A. Moffat, Y. Liu et al. *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106 (4). P. 675–682.

127. Disaggregation following agonist-induced platelet activation in patients on dual antiplatelet therapy / P. P. Wadowski, B. Eichelberger, C. W. Kopp et al. *J. Cardiovas. Transl. Res.* 2017. Vol. 10 (4). P. 359–367.

128. Islim I. F., Bareford D., Beevers D. G. A single (investigator)-blind randomised control trial comparing the effects of quinapril and nifedipine on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. *Platelets.* 2001. Vol. 12 (5). P. 274–278.

129. Platelet aggregation in young men with contrasting predisposition to high blood pressure / M. E. Dockrell, B. R. Walker, J. P. Noon et al. *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 12 (2, pt 1). P. 115–119.

130. Platelet aggregation in arterial hypertension: Is there a nitric oxide-urea connection? / M. B. Moss, M. A. Siqueira, G. E. Mann et al. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2010. Vol. 37 (2). P. 167–172.

131. Glerup G., Winther K. Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension. Possible influence of calcium antagonism. *Am. J. Hypertens.* 1991. Vol. 4 (2, pt 2). P. 168S–171S.

132. Platelets in essential hypertension / S. Nityanand, I. Pande, V. K. Bajpai et al. *Thromb. Res.* 1993. Vol. 72 (5). P. 447–454.

133. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death / G. H. Tofler, D. Brezinski, A. I. Schafer et al. *New Engl. J. Med.* 1987. Vol. 316 (24). P. 1514–1518.

134. Platelet activation in hypertension associated with hypercholesterolemia: effects of irbesartan / N. Alexandru, D. Popov, E. Dragan

et al. 2011. *J. Thromb. Haemost.* Vol. 9 (1). P. 173–184.

135. Increased platelet aggregation and intracellular calcium in hypertensive patients: effect of cyclooxygenase blockade / C. Lechi, E. Arosio, P. Minuz et al. *J. Hyperten.* 1989. Vol. 7 (6). P. S160–S161.

136. Blann A. D., Nadar S., Lip G. Y. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension.* 2003. Vol. 42 (1). P. 1–7.

137. Winther K., Gleerup G., Hedner T. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers. *J. Cardiovas. Pharmacol.* 1991. Vol. 18 (suppl. 9). P. 41s–44s.

138. Pechán J., Okrucká A. Diltiazem inhibits the spontaneous platelet aggregation in essential hypertension. *Cardiology.* 1991. Vol. 79 (2). P. 116–119.

139. Inhibition of human platelet function by verapamil / V. P. Addonizio, C. A. Fisher, J. F. 3rd Strauss et al. *Thromb. Res.* 1982. Vol. 28 (4). P. 545–556.

140. Suppressive effect of captopril on platelet aggregation in essential hypertension / N. Someya, Y. Morotomi, K. Kodama et al. *J. Cardiovas. Pharmacol.* 1984. Vol. 6 (5). P. 840–843.

141. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release / L. Kalinowski, T. Matys, E. Chabielska et al. *Hypertension.* 2002. Vol. 40 (4). P. 521–527.

142. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension / P. J. Levy, C. Yunis, J. Owen et al. *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86 (11). P. 1188–1192.

143. Platelet aggregability in patients with hypertension treated with angiotensin II type 1 receptor blockers / Y. Sato, S. Fujii, S. Imagawa et al. *J. Atheroscler. Thromb.* 2007. Vol. 14 (1). P. 31–35.

144. Пастушина А. І. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднання з ішемічною хворобою серця. *ScienceRise. Medical science.* 2016. № 7. С. 29–33.

145. Самойлова С. О. Вплив супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на процеси згортання крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії. *Семейная медицина*. 2016. № 4. С. 146-149.

146. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis / J. Greenhalgh, A. Bagust, A. Boland et al. *Health Technol. Assess.* 2011. Vol. 15 (31). P. 1–178.

147. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association / J. F. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala et al. *Stroke*. 2014. Vol. 45 (12). P. 3754–3832.

148. Lip G. Y., Felmeden D. C., Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 7 (12). P. CD003186.

149. Endogenous mechanisms of inhibition of platelet function / R. C. Jin, B. Voetsch, J. Loscalzo. *Microcirculation*. 2005. Vol. 12 (3). P. 247–258.

150. Uesugi T., Baba Y., Kohara S. et al. Clinical Utility of Platelet Function Testing Following Non-Cardioembolic Stroke. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2015. Vol. 40 (4). P. 178–184.

151. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O’Briend, G. Parati, G. Stergiou et al. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31 (9). P. 1731–1768.

152. Программа обработки холтеровских записей KTResult2. Методика по применению в медицинской практике / Ин-т Кардиологической Техники ИНКАРТ. СПб., 2008. 86 с.

153. Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals / T. G. Papaioannou, A. D. Protogerou, D. Vrachatis et al. *Hypertens. Res.* 2016. Vol. 39 (9). P. 640–647.

154. Kario K. Essential Manual of 24 Hour Blood Pressure Management:

From morning to nocturnal hypertension. Wiley-Blackwell, 2015. 150 p.

155. Новые методы электрокардиографии / под ред. С. В. Грачева, Г. Г. Иванова, А. Л. Сыркина. Москва : Техносфера, 2007. 552 с.

156. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32 (7). P. 1359–1366.

157. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Hypertension Society (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.

158. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» : наказ МОЗ України від 24 травня 2012 р. № 384. 2012. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12>.

159. Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги : наказ МОЗ України № 507 від 28.12.2002 р. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/ru/v0507282-02>.

160. Инструкция по определению агрегационной активности тромбоцитов на анализаторе AP 2110 / под ред. М. А. Чещевик. Минск, 1995. 22 с.

161. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва : Ньюдиамед, 2008. 292 с.

162. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов / А. Л. Берковский, С. А. Васильев, Л. В. Жердева и др. Москва, 2000. 31 с.

163. Зубовская Е. Т., Светлицкая С. Г. Методы исследования системы гемостаза. Минск : БелМАПО, 2005. 365 с.

164. Аналитические и диагностические аспекты практической коагулологии / Ю. М. Кисилевский, В. М. Борец, В. В. Лелевич и др. Гродно, 1997. 80 с.

165. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная диагностика заболеваний внутренних органов. Москва : Бинон, 1999. 622 с.

166. Ляшенко Б. М., Кривонос О. М., Вакалюк Т. А. Методи обчислень: навчально-методичний посібник для студентів фізико-математичного факультету. Житомир : Вид-во ЖДУ, 2014. 224 с.

167. Халафян А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятности. Москва : Бинон, 2010. 496 с.

168. Hosmer D. W., Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. N. Y. : John Wiley & Sons. 2000. 375 p.

169. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988. Vol. 44 (3). P. 837–845.

170. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance / C. F. Dormann, J. Elith, S. Bacher et al. *Ecography*. 2013. Vol. 36. P. 027–046.

171. Logan B. ROC Curves and the C statistic. *Datum*. 2013. Vol. 19 (4). P. 1883–1889.

172. Bagley S. C., White H., Golomb B. A. Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J. Clin. Epidemiol.* 2001. Vol. 54 (10). P. 979–985.

173. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Особливості добового профілю артеріального тиску (за даними добового моніторингу) у хворих на гіпертонічну хворобу, які не досягли цільового рівня артеріального тиску. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 11–15.

174. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Хворі на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового артеріального тиску та нормотензивні пацієнти. Чи є відмінності показників добового моніторингу? *Запорозж. мед. журн.*

2016. № 5 (98). С. 4–9.

175. Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients with acute ischaemic stroke. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 6 (99). С. 25–29.

176. Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Потапенко М. С. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Патологія.* 2016. № 3 (38). С. 25–34.

177. Жеманюк С. П., Сиволап В. В. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на есенціальну гіпертензію в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту за даними турбідиметричної агрегатометрії. *Патологія.* 2017. Т. 14, № 1 (39). С. 68–74.

178. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Вплив нормалізації (досягнення цільового рівня) артеріального тиску на зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 3 (102). С. 270–275.

179. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 5 (104). С. 534–539.

180. Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Лукашенко Л. В. Залежність амбулаторного індексу жорсткості судинної стінки від критеріїв артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Американської асоціації кардіологів за даними добового моніторингу артеріального тиску. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток № 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 21-23 вер. 2016 р.). С. 63–64.

181. Жеманюк С. П. Добовий моніторинг артеріального тиску: нові індекси. *Сучасна наука: проблеми і перспективи* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Київ, 15-16 жовт. 2016 р.). К., 2016. Ч. 2. С. 8.

182. Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring profile

in stroke hypertensive patient: death associative parameters. *Proceedings of the 13th European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH*. Vienna, 2017. P. 63–65.

183. Жеманюк С. П. Дискутабельні питання добового моніторингу артеріального тиску: у фокусі денний та нічний періоди. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : матеріали V регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених (м. Запоріжжя, 26 листоп. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 96–97.

184. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring indexes in essential hypertensive patients with ischaemic stroke. *Актуальные научные исследования в современном мире* : матеріали XIX междунар. науч. конф. (м. Переяслав-Хмельницький, листоп. 2016 р.). С. 105–108.

185. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Розрахунок систолічного артеріального тиску в ранковій годині за даними добового моніторингу артеріального тиску гіпертензивних пацієнтів. *Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів* : збірка тез наук.-практ. конф. міжнар. участю (26-27 квіт. 2018 р.). Івано-Франківськ, 2018. С. 49–50.

186. Жеманюк С. П. Особливості розрахунку площі агрегатограми тромбоцитів. *Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності: Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності* : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 13-14 січня 2017 р.). Дніпро, 2017. С. 38–39.

187. Жеманюк С. П. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену ішемічним інсультом. *Хист.* 2017. Вип. 19 : матеріали IV Міжнар. медико-фармац. конгресу студентів і молодих вчених «Інновації та перспективи сучасної медицини» (м. Чернівці, 5-7 квіт. 2017 р.). С. 169.

188. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P. Comparison of methods of mean

blood pressure calculation using ambulatory blood pressure monitoring results: *Technology transfer: innovative solutions in medicine* : proceedings of the 1st annual conference (Tallinn, Estonia, 26 October 2017). Tallinn, 2017. P. 12–14.

189. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Особливості біфункціонального добового моніторингу артеріального тиску та електрокардіограми у хворих з ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, 3 листоп. 2017 р.). Харків, 2017. С. 152.

190. Zhemanyuk S., Syvolap V. Blood pressure and heart rate variability in hypertensive in-treated patients. *Hypertension. ESH 2018 Abstract Book*. Vol. 36, e-Supplement 1. P. e212–e213.

191. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P. Analysis of light transmission aggregometry tracings in treated essential hypertensive patients induced by epinephrine. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : International research and practice conference. April 28-29, 2017. Lublin, 2017. P. 82–83.

192. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів у хворих на ускладнену гіпертонічну хворобу. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток № 3 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України, (м. Київ, 21-23 вер. 2017 р.). С. 35.

193. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P., Lukashenko L. V. Ambulatory blood pressure monitoring in in-treated hypertensives: what are the target parameters. *Worldscience*. 2017. № 12 (28), Vol. 4. P. 17–19.

194. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недостиження цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запороз. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 6 (105). С. 706–710.

195. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Фактори ризику ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3 (41).

C. 330–360.

196. Zhemanyuk P., Syvolap V. Ambulatory blood pressure parameters in uncontrolled essential hypertensive patients. *Hypertension. ESH 2019 Abstract Book*. Vol. 37, e-Supplement 1. P. e217.

197. Пат. 113421 Україна, МПК (2016.01) А61В 5/00 G01N 33/483 (2006.01). Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу / В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u201607911 ; заявл.18.07.16 ; опубл. 25.01.17, Бюл. № 2.

198. AlSibai A., Qureshi A. I. Management of acute hypertensive response in patients with ischemic stroke. *Neurohospitalist*. 2016. Vol. 6 (3). P. 122–129.

199. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Вплив антигіпертензивних препаратів на якість контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Запорозж. мед. журн.* 2019. Т. 21, № 3 (114). С. 295–301.

200. Lima N. K. C., Moriguti J. C., Ferriolli E. Uncontrolled hypertension in older patients: markers and associated factors to masked and white-coat effect. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016. Vol. 13 (8). P. 672–678.

201. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease / K. Kario, K. Motai, T. Mitsuhashi et al. *Hypertension*. 1997. Vol. 30 (6). P. 1504–1510.

202. Nocturnal blood pressure epidemiology, determinants, and effects of antihypertensive therapy / W. B. White, G. A. Mansoor, B. E. Tandler et al. *Blood Press. Monit.* 1998. Vol. 3 (1). P. 43–51.

203. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients / R. C. Hermida, D. E. Ayala, J. J. Crespo et al. *Chronobiol. Int.* 2013. Vol. 30 (1-2). P. 176–191.

204. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000. Vol. 35 (3). P. 844–851.

205. Echocardiographic indices of left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertensive patients with preserved LVEF classified as dippers and non-dippers / M. Mozdżan, K. Wierzbowska-Drabik, M. Kurpesa et al. *Arch. Med. Sci.* 2013. Vol. 9 (2). P. 268–275.

206. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препаратов кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (результаты клинического исследования ИКАР / С. Ю. Марцевич, С. Н. Толпыгина, Ю. В. Лукина и др. *Кардиология*. 2012. Т. 52, № 1. С. 74–82.

207. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke / R. L. Sacco, H. C. Diener, S. Yusuf. Et al. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359 (12). P. 1238–1251.

208. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA / S. C. Johnston, J. D. Easton, M. Farrant et al. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379 (3). P. 215–225.

209. Time course for benefit and risk of clopidogrel and aspirin after acute transient ischemic attack and minor ischemic stroke / S. C. Johnston, J. J. Elm, J. D. Easton et al. *Circulation*. 2019. Vol. 140. P. 658–664.

210. Ischaemic stroke / B. C. V. Campbell, D. A. De Silva, M. R. Macleod et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5 (1). P. 1–22.

211. Prediction of treatment-induced changes in target-organ damage using changes in clinic, home and ambulatory blood pressure / N. Karpettas, A. Destouni, A. Kollias et al. *Hypertens. Res.* 2014. Vol. 37 (6). P. 543–547.

212. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study / A. W. Haider, M. G. Larson, S. S. Franklin et al. *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138 (1). P. 10–16.

213. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study / S. S. Franklin, I. V. W. Gustin, N. D. Wong et al. *Circulation*. 1997. Vol. 96 (1). P. 308–315.

214. Mitchell G. F. Pulse pressure, arterial compliance and cardiovascular morbidity and mortality. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999. Vol. 8 (3). P. 335–342.

215. Concept of extremes in vascular aging from early vascular aging to supernormal vascular aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. G. Cunha. *Hypertension.* 2019. Vol. 74 (2). P. 218–228.

216. Dart A. M. Should pulse pressure influence prescribing? *Aust. Prescr.* 2017. Vol. 40 (1). P. 26–29.

217. Association of ambulatory blood pressure monitoring parameters with the Framingham Stroke Risk Profile / G. Tsivgoulis, M. Pikilidou, A. H. Katsanos et al. *J. Neurol. Sci.* 2017. Vol. 380. P. 106–111.

218. Systolic and Diastolic Blood Pressure, Pulse Pressure, and Mean Arterial Pressure as Predictors of Cardiovascular Disease Risk in Men / D. H. Sesso, M. J. Stampfer, B. Rosner et al. *Hypertension.* 2000. Vol. 36. P. 801–807.

219. Birkenhäger A. M., van den Meiracker A. H. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth. J. Med.* 2007. Vol. 65 (4). P. 127–131.

220. Mean arterial pressure is better at predicting future metabolic syndrome in the normotensive elderly: a prospective cohort study in Taiwan / C. H. Hsu, J. B. Chang, I. C. Liu et al. *Prev. Med.* 2015. Vol. 72. P.76–82.

221. How to assess mean blood pressure properly at the brachial artery level / W. J. Bos, E. Verrij, H. H. Vincent et al. *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25 (4). P. 751–755.

222. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies / K. Miura, H. Nakagawa, Y. Ohashi et al. *Circulation.* 2009. Vol. 119 (14). P. 1892–1898.

223. Outcome-driven thresholds for ambulatory blood pressure based on the new American College of Cardiology/American Heart Association classification of

hypertension / Y. B. Cheng, L. Thijs, Z. Y. Zhang et al. *Hypertension*. 2019. Vol. 74. P. 741–750.

224. Blood pressure load - a better determinant of hypertension / P. K. Zachariah, S. G. Sheps, D. M. Ilstrup et al. *Mayo Clinic Proc.* 1988. Vol. 63. P. 1085–1091.

225. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы) / А. Н. Рогоза, В. П. Никольский, Е. В. Ощепкова и др. Москва : Рос. кардиол. науч.-производ. Комплекс МЗ РФ, 1997. 44 с.

226. Пшеницин А. И., Мазур Н. А. Суточное мониторирование артериального давления. Москва : Медпрактика-М, 2015. 335 с.

227. Применение суточного мониторирования артериального давления и кардиоритмографии для дифференциальной диагностики гипертонической болезни I стадии и нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу / О. Ю. Ратовская, С. Ю. Никулина, Г. В. Матюшин и др. *Сиб. мед. журн.* 2010. Т. 25, № 4, вып. 1. С. 102–105.

228. Курумлиду Е. Г. Характер суточного повышения артериального давления у больных первичной артериальной гипертензией с лекарственной резистентностью : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016. 109 с.

229. Strandberg T. E., Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003. Vol. 12. P. 293–297.

230. Leonetti G., Cuspidi C. Recent knowledge on the role of diastolic blood pressure in hypertensive patients on treatment. *Recenti progr. Med.* 2008. Vol. 99 (4). P. 191–199.

231. Neaton J. D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1992. Vol. 152. P. 56–64.

232. Blood pressure variability and organ damage in a general population:

results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) / R. Sega, G. Corrao, M. Bombelli et al. *Hypertension*. 2002. Vol. 39 (2). P. 710–714.

233. Суточный профиль артериального давления, гипертрофия миокарда у больных нефрогенной артериальной гипертензией / Э. Х. Ахметзянова, Г. Р. Алтынбаева, А. С. Ахметзянов и др. *Рос. кардиол. журн.* 2007. № 1 (63). С. 16–20.

234. Blood Pressure Characteristics in Moderate to Severe Renal Insufficiency / Z. Wu, X. Wu, F. Xing et al. *Kidney Blood Press. Res.* 2015. Vol. 40. P. 478–489.

235. Гура Е. Ю. Особливості змін добового моніторингу артеріального тиску та його варіабельність у пацієнтів із гіпертонічною хворобою в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. № 6 (62). С. 109–116.

236. Park J.-H., Ovbiagele B. Post-stroke diastolic blood pressure and risk of recurrent. *Eur. J. Neurol.* 2017. Vol. 24 (11). P. 1416–1423.

237. Britton M., Carlsson A., de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke*. 1986. Vol. 17 (5). P. 861–864.

238. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial / J. Leonardi-Bee, P. M. Bath, S. J. Phillips et al. *Stroke*. 2002. Vol. 33 (5). P. 1315–1320.

239. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group / A. Rodgers, S. MacMahon, G. Gamble et al. *BMJ*. 1996. Vol. 313 (7050). P. 147.

240. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke / B. Ovbiagele, H. C. Diener, S. Yusuf et al. *JAMA*. 2011. Vol. 306 (19). P. 2137–2144.

241. Elevated pulse pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with poor stroke outcome / S. Aslanyan, C. J. Weir, K. R. Lees et al. *Stroke*. 2004. Vol. 35 (7050). P. e153–e155.

242. Can the treatment of arterial hypertension help to prevent dementia? / L. Castilla-Guerra, M. C. Fernández-Moreno, J. Álvarez-Suero et al. *Revista de Neurología*. 2013. Vol. 56 (2). P. 91–100.

243. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) : наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 № 602. URL : http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html.

244. Central blood pressure: current evidence and clinical importance / C. M. McEniery, J. R. Cockcroft, M. J. Roman et al. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35 (26). P. 1719–1725.

245. Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis / N. Kakaletsis, G. Ntaios, H. Milionis et al. *Int. J. Stroke*. 2015. Vol. 10 (7). P. 1000–1007.

246. Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain / D. Gąsecki, A. Coca, P. Cunha et al. *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36 (6). P. 1212–1221.

247. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke / M. Reinhard, S. Rutsch, J. Lambeck et al. *Acta Neurol. Scand.* 2012. Vol. 125 (3). P. 156–162.

248. Functional imaging of cerebral perfusion / A. Krainik, M. Villien, I. Troprès et al. *Diagn. Interv. Imaging*. 2013. Vol. 94 (12). P. 1259–1278.

249. Appleton J. P., Sprigg N., Bath P. M. Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2016. Vol. 1 (2). P. 72–82.

250. Nichols W., O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental, and clinical principles. London : Hodder Arnold, 2005. 607 p.

251. Acute blood pressure levels and long-term outcome in ischemic stroke / J. E. Bager, C. Hjalmarsson, K. Manhem et al. *Brain Behav.* 2018. Vol. 8 (6).

P. e00992.

252. Fuhrer H., Weiller C., Niesen W.-D. Is mean arterial pressure the best parameter in ischemic stroke? *Clin. Case Rep.* 2016. Vol. 4 (3). P. 236–239.

253. Low pulse pressure after acute ischemic stroke is associated with unfavorable outcomes: the Taiwan Stroke Registry / S. C. Tang, J. H. Yin, C. H. Liu et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6 (6). Pii: e005113.

254. Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in the acute phase / S. L. Dawson, S. N. Evans, B. N. Mankelaw et al. *Stroke.* 1998. Vol. 29 (8). P. 1519–1524.

255. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke / S. Jain, K. K. Namboodri, S. Kumari et al. *BMC Neurology.* 2004. Vol. 4 (1). P. 1–6.

256. Prognostic significance of pulse pressure variability during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients / B. Maier, G. Turc, G. Taylor et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7 (18). P. e009378.

257. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash et al. *Lancet.* 2002. Vol. 335 (9349). P. 1903–1913.

258. Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes / R. S. Vasan, M. I. Short, T. J. Niiranen et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8 (14). P. e012141.

259. Increased arterial stiffness is associated with poor collaterals in acute ischemic stroke from large vessel occlusion / M. Acampa, D. G. Romano, P. E. Lazzerini et al. *Curr. Neurovasc. Res.* 2018. Vol. 15 (1). P. 34–38.

260. Increased arterial stiffness is an independent risk factor for hemorrhagic transformation in ischemic stroke undergoing thrombolysis / M. Acampa, S. Camarri, P. E. Lazzerini et al. *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 243. P. 466–470.

261. Effects of 24-hour blood pressure and heart rate recorded with ambulatory blood pressure monitoring on recovery from acute ischemic stroke /

Y. Tomii, K. Toyoda, R. Suzuki et al. *Stroke*. 2011. Vol. 42 (12). P. 3511–3517.

262. The relationship between nocturnal blood pressure and hemorrhagic stroke in Chinese hypertensive patients / J. Sun, W. Yang, Y. Zhu et al. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2014. Vol. 16 (9). P. 652–657.

263. Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage / G. Tsivgoulis, K. N. Vemmos, N. Zakopoulos et al. *Blood Press. Monit.* 2005. Vol. 10 (4). P. 189–195.

264. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension / R. H. Fagard, L. Thijs, J. A. Staessen et al. *J. Hum. Hypertens.* 2009. Vol. 23 (10). P. 645–653.

265. A reverse dipping pattern predicts cardiovascular mortality in a clinical cohort / B. K. Kim, Y. M. Kim, Y. Lee et al. *J. Korean Med. Sci.* 2013. Vol. 28 (10). P. 1468–1473.

266. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives / K. Kario, T. G. Pickering, T. Matsuo et al. *Hypertension*. 2001. Vol. 38 (4). P. 852–857.

267. Wallace D. M., Ramos A. R., Rundek T. Sleep disorders and stroke. *Int. J. Stroke*. 2012. Vol. 7 (3). P. 231–242.

268. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke / J. T. Korpelainen, K. A. Sotaniemi, A. Mäkikallio et al. *Stroke*. 1999. Vol. 30 (5). P. 1008–1013.

269. Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors / A. McLaren, S. Kerr, L. Allan et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36 (5). P. 1026–1030.

270. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996. Vol. 93 (5). P. 1043–1065.

271. Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke / F. Colivicchi, A. Bassi, M. Santini et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36 (8). P. 1710–1715.

272. Gender-specific predictors of functional outcome after stroke

rehabilitation: potential role of the autonomic nervous system / A. Bassi, F. Colivicchi, M. Santini et al. *Eur. Neurol.* 2010. Vol. 63 (5). P. 279–284.

273. Heart Rate Variability as a Biomarker for Predicting Stroke, Post-stroke Complications and Functionality / T. Lees, F. Shad-Kaneez, A. M. Simpson et al. *Biomark. Insights.* 2018. Vol. 13. P. 1177271918786931.

274. Gresele P. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13 (2). P. 314–322.

275. Truelsen T., Begg S., Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. World Health Organization. 2006. URL : http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascularstroke.pdf.

276. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers, A. A. Rabinstein, T. Ackerson et al. *Stroke.* 2018. Vol. 49 (3). P. e46–e110.

277. Association of short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with stroke in patients with hypertension / S. Y. Chuang, Y. Yu, W. H. Sheu et al. *Stroke.* 2015. Vol. 46 (4). P. 996–1003.

278. Qureshi A. I. The Importance of Acute Hypertensive Response in ICH. *Stroke.* 2013. Vol. 44 (suppl. 1). P. S67–S69.

279. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial / J. He, Y. Zhang, T. Xu et al. *JAMA.* 2014. Vol. 311 (5). P. 479–489.

280. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial / T. G. Robinson, J. F. Potter, G. A. Ford et al. *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9 (8). P. 767–775.

281. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis / M. Lee, B. Ovbiagele, K. S. Hong et al. *Stroke.* 2015. Vol. 46 (7). P. 1883–1889.

Додаток А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА
ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Особливості добового профілю артеріального тиску (за даними добового моніторингу) у хворих на гіпертонічну хворобу, які не досягли цільового рівня артеріального тиску. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 11–15 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне дослідження, підготовлено базу даних).

2. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Хворі на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового артеріального тиску та нормотензивні пацієнти. Чи є відмінності показників добового моніторингу? *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 5 (98). С. 4–9 (Здобувачем реалізовано клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних та статті до друку).

3. Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients with acute ischaemic stroke. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 6 (99). С. 25–29.

4. Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Потапенко М. С. Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Патологія.* 2016. № 3 (38). С. 25–34 (Здобувачем виконано клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних).

5. Жеманюк С. П., Сиволап В. В. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на есенціальну гіпертензію в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту за даними турбідиметричної агрегатометрії. *Патологія.* 2017. Т. 14, № 1 (39). С. 68–74 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних та статтю до друку).

6. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Вплив нормалізації (досягнення цільового рівня) артеріального тиску на зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 3 (102). С. 270–275 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, здійснена статистична обробка та аналіз даних).

7. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 5 (104). С. 534–539 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз, статті до друку).

8. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 6 (105). С. 706–710 (Здобувачем реалізовано клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних).

9. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Фактори ризику ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу. *Патологія.* 2017. Т. 14, № 3 (41). С. 330–360 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних).

10. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Вплив антигіпертензивних препаратів на якість контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Запорозж. мед. журн.* 2019. Т. 21, № 3 (114). С. 295–301 (Здобувачем здійснено клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних та статті до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

11. Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Лукашенко Л. В. Залежність амбулаторного індексу жорсткості судинної стінки від критеріїв артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Американської асоціації кардіологів за даними добового моніторингу артеріального тиску. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток № 3 : матеріали XVII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 21–23 вер. 2016 р.). К., 2016. С. 63–64 (Здобувачеві належить ідея тез, проведення клінічного, інструментального обстеження пацієнтів, статистичний аналіз матеріалу та тез до друку).

12. Жеманюк С. П. Добовий моніторинг артеріального тиску: нові індекси. *Сучасна наука: проблеми і перспективи*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Київ, 15–16 жовт. 2016 р.). К.: МЦНД, 2016. С. 8.

13. Жеманюк С. П. Дискутабельні питання добового моніторингу артеріального тиску: у фокусі денний та нічний періоди. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : матеріали V регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених (м. Запоріжжя, 26 листоп. 2016 р.). Запоріжжя, 2016. С. 96–97.

14. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring indexes in essential hypertensive patients with ischaemic stroke. *Актуальные научные исследования в современном мире* : матеріали XIX міжнар. наук. конф. (м. Переяслав-Хмельницький, листоп. 2016 р.). Переяслав-Хмельницький, 2016. С. 105–108 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

15. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P., Lukashenko L. V. Ambulatory blood pressure monitoring in in-treated hypertensives: what are the target parameters. *Worldscience.* 2017. № 12 (28), Vol. 4. P. 17–19 (Здобувачем реалізовано клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

16. Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring profile in stroke hypertensive patient: death associative parameters. *Proceedings of the 13th European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH*. Vienna, 2017. P. 63–65.

17. Жеманюк С. П. Особливості розрахунку площі агрегатограми тромбоцитів. *Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності*: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 13–14 січня 2017 р.). Дніпро, 2017. С. 38–39.

18. Жеманюк С. П. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену ішемічним інсультом. *Хист.* 2017. Вип. 19, Матеріали IV Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених ВІМСО 2017 (м. Чернівці, 5–7 квіт. 2017 р.). Чернівці, 2017. С. 169.

19. Syvolap V. V., Zhemaniuk S. P. Analysis of light transmission aggregometry tracings in treated essentials hypertensive patients induced by epinephrine. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine : international research and practice conference (Lublin, Republic of Poland, April 28–29, 2017)*. Lublin, 2017. P. 82–83 (Здобувачем реалізовано клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

20. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів у хворих на ускладнену гіпертонічну хворобу. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток № 3, Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (м. Київ, 21–23 вер. 2017 р.). К., 2017. С. 35 (Здобувачем виконано клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

21. Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P. Comparison of methods of mean blood pressure calculation using ambulatory blood pressure monitoring results. *Technology transfer: innovative solutions in medicine : proceedings of the 1st*

annual conference (Tallinn, Estonia, 26 October 2017). Tallinn, 2017. P. 12–14 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

22. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Особливості біфункціонального добового моніторингу артеріального тиску та електрокардіограми у хворих з ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, (м. Харків. 3 листоп. 2017 р.). Харків, 2017. С. 152 (Здобувачем проведено клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовка бази даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

23. Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Розрахунок систолічного артеріального тиску в ранковій годині за даними добового моніторингу артеріального тиску гіпертензивних пацієнтів. *Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів* : зб. тез наук.-практ. конф. міжнар. участю, (м. Івано-Франківськ, 26–27 квіт. 2018 р.). Івано-Франківськ, 2018. С. 49–50 (Здобувачем втілено клінічне, інструментальне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

24. Zhemanyuk S., Syvolap V. Blood pressure and heart rate variability in hypertensive in-treated patients. *Hypertension. ESH 2018 AbstractBook*. Vol. 36, e-Supplement 1. P. e212–e213 (Здобувачем здійснено інструментальне та лабораторне дослідження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

25. Zhemanyuk P., Syvolap V. Ambulatory blood pressure parameters in uncontrolled essential hypertensive patients. *Hypertension. ESH 2019 AbstractBook*. Vol. 37, e-Supplement 1. P. e217 (Здобувачем реалізовано клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження пацієнтів, підготовлено базу даних, статистичний аналіз та матеріалу до друку).

Список публікацій здобувача, які додатково відображають наукові результати дисертації:

26. Пат. 113421 Україна, МПК (2016.01) А61В 5/00 G01N 33/483 (2006.01). Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу / В. В. Сиволап, С. П. Жсманюк; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т № u201607911 ; заявл.18.07.16 ; опубл. 25.01.17, Бюл. № 2 (*Здобувачеві належить проведення патентно-інформаційного пошуку та практична апробація способу діагностики*).

Додаток Б**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. XVII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 21–23 вересня 2016 р. *(публікація)*.

2. II Міжнародна науково-практична конференція «Сучасна наука: проблеми і перспективи», м. Київ, 15–16 жовтня 2016 р. *(публікація)*.

3. V Регіональна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук», м. Запоріжжя, 26 листопада 2016 р. *(публікація, усна доповідь)*.

4. XIX Міжнародна наукова конференція «Актуальные научные исследования в современном мире», м. Переяслав-Хмельницький, 26–27 листопада 2016 р. *(публікація)*.

5. Міжнародна науково-практична конференція «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності», м. Дніпро, 13–14 січня 2017 р. *(публікація)*.

6. The 13th European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences, м. Вена, Республіка Австрія, 19 січня 2017 р. *(публікація)*.

7. IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2017, м. Чернівці, 5–7 квітня 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.

8. Міжнародна науково-практична конференція «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» [International Research And Practice Conference «Innovative Technology In Medicine: Experience Of Poland And Ukraine», м. Люблін, Республіка Польща, 28–29 квітня 2017 р. *(публікація)*.

9. XVIII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 20–22 вересня 2017 р. *(публікація)*.

10. The 1st Annual conference «Technology Transfer: Innovative Solutions In Medicine», м. Талін, Єстонська Республіка, 26 жовтня 2017 р. *(публікація)*.

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність», м. Харків, 3 листопада 2017 р. *(публікація, стендова доповідь)*.

12. Всеукраїнська науково-практична конференція «Креативні напрямки в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх і професійних хвороб», м. Запоріжжя, 12–13 квітня 2018 р. *(публікація)*.

13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», м. Івано-Франківськ, 26–27 квітня 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*.

14. The 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, м. Барселона, Королівство Іспанія, 8–11 червня 2018 р. *(публікація, стендова доповідь)*.

15. The 29th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, м. Мілан, Італійська Республіка, 21–24 червня 2019 р. *(публікація, стендова доповідь)*.

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному засіданні кафедр мультимодальної діагностики та пропедевтики, внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3 Запорізького державного медичного університету МОЗ України 25 жовтня 2019 року.

Додаток В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»




« 14 » _____ 20 18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики змін системної гемодинаміки за даними добового моніторингу артеріального тиску з одночасною реєстрацією електрокардіограми у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі антигіпертензивної терапії.

(назва проєкції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Особливості добового профілю артеріального тиску (за даними добового моніторингу) у хворих на гіпертонічну хворобу, які не досягли цільового рівня артеріального тиску. Запорізький медичний журнал. 2016. № 4. С. 11-15.

(назва, як вилання виступає рекомендацій, інформаційного листа, вилучені дані статті, № випуску тощо)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичний процес закладу.

5. Строки впровадження з 01.2017 по 01.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 19.

7. Ефективність впровадження: покращена діагностика порушень системної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу на фоні прийому антигіпертензивних препаратів.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис, ПІБ)

Коробаченко В.М.

« 14 » листопада 20 18 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ТОВ «Клініка Мотор Січ»
 вул. Брюлова, 6, м. Запоріжжя, 69068
 Заслужений лікар України Л. І. Завгородня
 05.01.2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка добової варіабельності ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Мвяковського, 26.
 Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна, Потапенко Марина
 Станіславівна

(установча-регресивна, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Потапенко М. С.
 Особливості варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу, що
 ускладнена ішемічним півкульним інсультом. *Патологія*, 2016. № 3. С. 25-34.

(імяна рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті № тексту розово)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичну роботу ТОВ «Клініка Мотор Січ»,
 вул. Брюлова, 6, м. Запоріжжя, 69068.

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 01.2017 до 01.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 30.

7. Ефективність впровадження: удосконалено алгоритм корекції порушень
 вегетативної регуляції серцевого ритму шляхом аналізу добової варіабельності у хворих
 на гіпертонічну хворобу.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження,
 (посада підпис: ПІБ)

Заступник директора з лікувальної роботи
 ТОВ «Клініка Мотор Січ»

Т. І. Міронова

« 05 » березня 2018 р

«ЗАТВЕРДЖЕНО»



« 15 » _____ 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу за даними добового моніторингу артеріального тиску із одночасною реєстрацією електрокардіограми.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: патент на корисну модель Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу, Пат. 113421 Україна, МПК G 01 N 33/483, A 61 B 5/00; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u201607911; заявл. 18.07.2016; опубл. 25.01.2017. Бюл. №2.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті № патенту тощо)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичну роботу кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова»

5. Термін впровадження з 02.2017 по 02.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 19

7. Ефективність впровадження: підвищено ефективність профілактики гострих мозкових ускладнень шляхом визначення та корекції незалежних чинників за даними добового моніторингу артеріального тиску.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис, ПІБ)



« 15 » _____ 05 _____ 2016 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор ТОВ «Клініка Мотор Січ»
 вул. Брилова, 6, м. Запоріжжя, 69068
 Заслужений лікар України Д. І. Загородня
 « 10 » вересня 2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення предикторів розвитку ішемічного інсульту на підставі аналізу показників добового моніторування артеріального тиску, даних добової варіабельності ритму серця та аденозиндифосфат-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(установо-розробник, її повний адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Фактори ризику ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія. 2017. Т. 14. № (2). С.330-360.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, виклад даних статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичну роботу ТОВ «Клініка Мотор Січ», вул. Брилова, 6, м. Запоріжжя, 69068.

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 07.2017 по 07.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 20.

7. Ефективність впровадження: підвищено ефективність первинної профілактики ішемічного ішемічного інсульту шляхом визначення та корекції незалежних чинників за добового моніторування артеріального тиску, варіабельності ритму серця та агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис, ПІБ)

Заступник директора з лікувальної роботи
 ТОВ «Клініка Мотор Січ»

Т. І. Міронова

« 10 » вересня 2017р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КМП Івано-Франківська
 центральна міська клінічна лікарні Івано-
 Франківської міської ради
 Т.Р. Масляк



2017р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики змін адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів при досягненні хворими на гіпертонічну хворобу цільового рівня артеріального тиску під впливом антигіпертензивної терапії.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(установи-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволап В.В., Жеманюк С.П. Вплив нормалізації (досягнення цільового рівня) артеріального тиску на зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорізький медичний журнал*. 2017. № 3 (102). С. 270-275.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичну роботу закладу.

5. Строки впровадження з 07.2017 по 07.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 15.

7. Ефективність впровадження: удосконалено алгоритм діагностики порушень агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі антигіпертензивної терапії.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:
 (посад, підпис, ПІБ)

Завідувачка кардіологічним відділенням

О.С. Вербовська

« 12 » 09 20 17р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Міська лікарня №10» ЗМР
69001, м. Запоріжжя,
буль. Шевченка, 25



С. Г. Подлужний

20/р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики порушень системної гемодинаміки за даними добового моніторингу артеріального тиску з одночасною ресістанцією електрокардіографії у хворих на гіпертонічну хворобу, що досягли цільового рівня артеріального тиску.

(назва проєкту для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна

(установо-розробник і лінійний адрес ПІБ авторів)

3. Джерело інформації стаття: Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Хворі на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового артеріального тиску та нормотензивні пацієнти. Чи є відмінності показників добового моніторингу? Запорізький медичний журнал. 2016. № 5. С. 4–9.

(назва для видання методичних рекомендацій, інформаційних листів, вісників тощо)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичний процес закладу КНП «Міська лікарня №10» ЗМР.

(назва лікувально-професійної установи)

5. Строки впровадження з 09.2017 по 09.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 15.

7. Ефективність впровадження: підвищено ефективність діагностики порушень системної гемодинаміки за показниками амбулаторного моніторингу артеріального.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

(посл. ім'я, ПІБ)

Заступник директора з терапевтичної допомоги
КНП «Міська лікарня №10» ЗМР

В. Н. Бондарєва

« 13 » листопада 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Міська лікарня №6» ЗМП
69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, б. 34

_____ Е.Г. Віцина
« 20 » _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу за даними добового моніторування артеріального тиску з одночасним моніторуванням електрокардіограми.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький _____ державний _____ медичний _____ університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.
Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволап, В. В., Жеманюк, С. П. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. Запорізький медичний журнал. 2017. Т. 19, № 6 (105). С. 706-710.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичний процес кардіологічного відділення КНП «Міська лікарня №6» ЗМП.

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 06.2018 по 06.2019 р.

6. Загальна кількість спостережень 40.

7. Ефективність впровадження: покращена діагностика порушень системної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу.

8. Зауваження, долатки немає.

Відповідальний за впровадження:
(посадка, підпис, ПІБ)

Завідувач відділенням кардіології
КНП «Міська лікарня №6» ЗМП

Н. П. Добровольська

« 20 » _____ 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Міська лікарня №6» ЗМП
 69035, м. Запоріжжя, вул. Стахановців, б. 34
 І. Г. Віцина
 « 16 » листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики порушень системної гемодинаміки за даними визначення добового профілю артеріального тиску з одночасною ресстрацією електрокардіографії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

(назва проєкції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволан Віталій Вікторович, Жемавюк Світлана Павлівна.

(установча-розробник, П поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Zhemanyuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients with acute ischaemic stroke. Запорізький медичний журнал. 2016. № 6. С. 25-29.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичний процес неврологічного відділення хворих з порушенням кровообігу №2 КНП «Міська лікарня №6» ЗМП.

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2018 по 09.2019 р.

6. Загальна кількість спостережень 40.

7. Ефективність впровадження: покращена діагностика порушень системної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:
 (посадж. підпис, ПІБ)

Завідувач неврологічним відділенням
 для хворих з порушенням кровообігу №2
 КНП «Міська лікарня №6» ЗМП


 А. В. Проценко

« 16 » листопада 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КМП Івано-Франківська
 центральна міська клінічна лікарні Івано-
 Франківської міської ради
 Т.Р. Масляк

« 24 » листопада 20 19 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб підвищення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.
(назва пропозиції/ для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, _____
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. _____
 Сиволоп Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Парлівна. _____
(установка-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволоп В. В., Жеманюк С. П. Вплив антигіпертензивних препаратів на якість контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з ускладненням на ішемічний півкульний інсульт леребігом. Запорізький медичний журнал. 2019. Т. 21, № 3 (114). С. 295-301.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № листівки зовні)

4. Впроваджено в лікувально-діагностичний процес закладу.

5. Строки впровадження з 07.2019 по 10.2019 р.

6. Загальна кількість спостережень 10.

7. Ефективність впровадження: підвищено ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом шляхом визначення та корекції середньотемодинамічного компоненту за даними добового моніторування артеріального тиску.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:
(посад, підпис, ПІБ)

Завідувачка відділенням судинної неврології

« 21 » листопада 20 19 р.

І.Т.Кобець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України МОЗ України»
49044, м. Дніпро, вул. Володимира
Веридського, буд. 9

Професор

В. Й. Мамчур

11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу за даними добового моніторингу артеріального тиску із одночасною реєстрацією електрокардіограми.

(назва призначення для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет.
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(створено-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу. Пат. 113421 Україна, МПК G 01 N 33/483, А 61 В 5/00; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u201607911; заявл. 18.07.2016; опубл. 25.01.2017. Бюл. № 2.

(назва, рік видання, авторський рекомендацій інформаційного листів, вихідні дані статті, № інвенту тощо)

4. Впроваджено в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини 2 ЛЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2017 по 09.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень 20.

7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис, ПІБ)

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини 2 і фізіатрії
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»
д. мед. н., професор

О. В. Курята

« 19 » 11 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
69000, м. Запоріжжя, бульвар Вігнера, 20
професор

Г. М. Фурштей

« 11 » жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики змін агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет.
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(установ-розробник, а поштовий адрес: ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволап В. В., Жеманюк С. П. Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. Запорізький медичний журнал. 2017. Т. 19, № 5 (104). С. 534–539.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в навчальний процес кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2018 по 09.2019 р.

6. Загальна кількість спостережень 20.

7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу курсантів.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:
(посада, підпис, ПІБ)

Завідувач кафедри терапії,
клінічної фармакології та ендокринології
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
к. мед. н., доцент

С. Л. Подсевахіна

« 11 » жовтня 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету МОЗ України,
69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
професор



В. А. Візир
« 18 » листопада 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу за даними добового моніторингу артеріального тиску з одночасним моніторингом електрокардіограми.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
69035 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволал Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Сиволал, В. В., Жеманюк, С. П. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. Запорізький медичний журнал, 2017. Т. 19, № 6 (105), С. 706-710.

(дата, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихили данні статті, № листівки тощо)

4. Впроваджено в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб З Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2018 по 09.2019 р.

6. Загальна кількість спостережень 30.

7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:
(посада, підпис, ПІБ)

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб З
Запорізького державного медичного університету
МОЗ України
д. мед. н., професор

С. Я. Доценко

« 11 » 10 2019 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету МОЗ України,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26



професор
В. А. Візір
«23» жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики порушень системної гемодинаміки за даними визначення добового профілю артеріального тиску з одночасною реєстрацією електрокардіографії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Сиволап Віталій Вікторович, Жеманюк Світлана Павлівна.

(установи-розробни, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: стаття Zhemanjuk S. P. Ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertensive patients with acute ischaemic stroke. Запорізький медичний журнал. 2016. № 6. С. 25-29.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

(назва лікувально-профілактичної установи)

5. Строки впровадження з 09.2018 по 09.2019 р.

6. Загальна кількість спостережень 25.

7. Ефективність впровадження: отримані результати впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

(посада, підпис, ПІБ)

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб 2
Запорізького державного медичного університету
МОЗ України
к. мед. н., доцент

О. В. Деміденко

« 23 » жовтня 2019 р.



(11) **113421**(19) **UA**(51) МПК (2016.01)
A61B 5/00
G01N 33/483 (2006.01)

<p>(21) Номер заявки. u 2016 07911</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.07.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель. 25.01.2017</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.01.2017, Бюл. № 2</p>	<p>(72) Винахідники: Сиволап Віталій Вікторович, UA, Жеманюк Світлана Павлівна, UA</p> <p>(73) Власники: ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA, Сиволап Віталій Вікторович вул. Соборна, 159, кв. 29, м. Запоріжжя, 69035, UA, Жеманюк Світлана Павлівна, вул. Білокопитова, 5, м. Запоріжжя, 69035, UA</p>
---	--

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом проведення добового моніторингу артеріального тиску з визначенням показників систолічного денного (АТд) та нічного артеріального тиску (АТн), який відрізняється тим, що додатково визначають індекс жорсткості судинної стінки ААSI-24 і при значенні показника понад 0,42 умовних одиниць прогнозують підвищений (у 4,6 рази) ризик розвитку інсульту.