

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Запорізький державний медико – фармацевтичний університет**

Факультет ІІ медичний

УДК: 612.4:577.112.5]-074:616.12-008.331.1

Юріна Тетяна Сергіївна

Група 2

**Стан нейрогуморальних систем при різних варіантах перебігу  
гіпертонічної хвороби ІІ стадії.**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА**

зі спеціальності

224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук,

завідувач кафедри

внутрішніх хвороб-3,

професор

Сергій Якович Доценко

Запоріжжя

2024 р.

**Міністерство охорони здоров'я України**

**Запорізький державний медико – фармацевтичний університет**

Факультет ІІ медичний

Кафедра Внутрішніх хвороб - 3

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 224 «Технології медичної діагностики та лікування»

Освітня програма «Лабораторна діагностика»

Освітня програма вищої освіти України Другий магістерський рівень

Освітньо-кваліфікаційний рівень Магістр

**К В А Л І Ф І К А Ц І Й Н А    Р О Б О Т А**

на тему

**Стан нейрогуморальних систем при різних варіантах перебігу  
гіпертонічної хвороби ІІ стадії**

Студент Юріна Тетяна Сергіївна    Група 2

КЕРІВНИК РОБОТИ: завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3, доктор  
медичних наук, професор Доценко Сергій Якович \_\_\_\_\_

РЕЦЕНЗЕНТ: завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації і  
фармакотерапії та косметології, доктор медичних наук, професор

Крайдашенко Олег Вікторович \_\_\_\_\_

Робота розглянута на засіданні кафедри (протокол від «06» лютого  
2024 р. № 7 ) і допущена до захисту

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ    доктор медичних наук, професор

Доценко Сергій Якович \_\_\_\_\_

Запоріжжя 2024 р.

## РЕФЕРАТ

Магістерська робота: 87 с., табл. - 15, рис. - 4, джерел - 57.

*Актуальність.* Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається актуальною науково-практичною проблемою внаслідок великої частоти важких ускладнень (інсульту, інфаркту міокарда, серцевої і ниркової недостатності тощо), які визначають високий рівень серцево-судинної захворюваності і смертності у багатьох країнах світу. В Україні гіпертонічна хвороба (ГХ) є однією з головних причин захворюваності та поширеності серцево-судинної патології. Згідно з офіційними даними, у 2017 році кількість пацієнтів з АГ становила 11,3 млн., що склало 29,9 % дорослого населення країни. Значна поширеність АГ, високий рівень ускладнень від неї та визначальний вплив на смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) обумовлюють першочергове медико-соціальне значення профілактики і лікування підвищеного артеріального тиску (АТ).

Необхідність зниження АТ до цільового рівня нижче 140 та 90 мм рт.ст. опирається на масштабну доказову базу та не викликає сумніву. Доведено кількісний взаємозв'язок між ступенем контролю АТ та зниженням частоти серцево-судинних ускладнень та смертності, зменшенням частоти госпіталізацій з приводу АГ та гіпертонічних кризів. Прогностична значущість зменшення рівня АТ до цільових значень підтверджується результатами клінічних спостережень та збільшенням тривалості життя дорослого населення у США і Західній Європі. Однак, за даними епідеміологічних досліджень, частка пацієнтів з контрольованою АГ (рівнем АТ менше 140/90 мм рт.ст.) дуже мала. Так, в країнах Західної Європи та США тільки 30-35% пацієнтів лікувались з досягненням цільового рівня АТ. Ще нижчим цей показник виявляється в Україні, де лікуються 37-48% хворих на ГХ, а контролюють АТ тільки 8-19% з них.

Серед варіантів неконтрольованої АГ важливе місце посідає резистентна АГ, при якій цільовий рівень АТ не досягається комбінованим застосуванням 3-х антигіпертензивних препаратів і більше. Припускається, що серед

механізмів розвитку резистентної АГ вагому роль відіграють нейрогуморальні розлади та підвищення жорсткості судин. В той же час, не виключається, що в частині випадків резистентна АГ є “псевдорезистентною”, як результат недоліків вимірів АТ чи неефективної антигіпертензивної терапії. В цілому ця категорія хворих залишається маловивченою, особливо стосовно ремоделювання серцево-судинної системи та впливу на неї пептидів нейрогуморальних систем. Не висвітленими є взаємозв'язки між показниками ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), натрійуретичних пептидів (НУП) та ремоделюванням лівого шлуночка і артерій м'язового типу, що може грати важливу діагностичну роль, особливо на початкових доклінічних стадіях ураження органів-мішеней.

При неконтрольованому стані АГ відсутні чіткі підходи до вибору тактики ведення хворих та тривалої антигіпертензивної терапії. В таких випадках використовуються загальноприйняті рекомендації, в яких не враховуються патогенетичні механізми розвитку, особливості субклінічного ураження органів-мішеней та ступінь серцево-судинного ризику.

*Мета роботи:* Оптимізувати діагностику гіпертонічної хвороби шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу гіпертонічної хвороби, показників добового артеріального тиску та стану пептидів ренін-ангіотензин-альдостеронової і натрійуретичної систем.

*Задачі дослідження:*

1. Провести ретроспективний аналіз тактики антигіпертензивної терапії та прихильності до неї хворих з неефективним контролем артеріальної гіпертензії.
2. Оцінити добовий профіль артеріального тиску при неефективному контролі артеріальної гіпертензії та вплив на нього структурно-функціональних судинних порушень.
3. Дослідити нейрогуморальний вплив на перебіг артеріальної гіпертензії шляхом оцінки показників ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та системи натрійуретичних пептидів.

*Об'єкт дослідження:* Пацієнти з гіпертонічною хворобою, які мають неефективний контроль артеріального тиску.

*Предмет дослідження:* ренін–ангіотензин– альдостеронова система шляхом вимірювання реніну, ангіотензин II та альдостерон; дослідження системи натрійуретичного пептиду шляхом вимірювання попередника передсердного пептиду proANP та мозкового пептиду Nt– proBNP.

*Наукова новизна:*

Ретроспективно визначені відмінності антигіпертензивної терапії хворих з неконтрольованою артеріальною гіпертензією на амбулаторному етапі спостереження із зменшенням регулярності прийомів ліків, зростанням відсотку самолікування чи відсутність лікування, з частою зміною препаратів і зростанням їх кількості за рік, ніж у хворих з контрольованим станом артеріального тиску.

Набули подальшого розвитку уявлення, що добові величини та варіабельність АТ в групах хворих на ГХ, поділених за ступенем контролю АГ, суттєво змінювались у всіх клінічних групах, порівняно зі здоровими особами. В той же час, в групі хворих з резистентною АГ до початку лікування перебіг ГХ асоціювався з більш високим рівнем АТ, зростанням добових величин систолічного і пульсового артеріального тиску, їх варіабельності, частки профілів типу “non-dipper” і “night – reaker” та “навантаження тиском” в нічний час.

Вперше доведено вивченням вмісту нейрогуморальних пептидів в групах хворих з різним ступенем АГ про суттєву активацію пептидів, як системи РААС, так і НУП, яка по мірі прогресування АГ характеризується відносним зниженням активності АРП та АТ-II на більш пізніх стадіях захворювання і, навпаки, односпрямованим зростанням Альд, proANP та Nt-proBNP при АГ 3 ст..

*Практичне значення роботи:*

Доведена необхідність включення в якості маркера раннього ураження органів мішенів доцільно використовувати підвищення рівня пептидів ренин

ангіотензин-альдостеронової системи та попередника мозкового натрійуретичного пептиду Nt-proBNP в схему обов'язкового обстеження хворих на гіпертонічну хворобу.

Рекомендовано застосувати в клінічній практиці модель прогнозу резистентної артеріальної гіпертензії, що пов'язана із збільшенням кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка та вмісту альдостерону в сироватці крові

*Перелік ключових слів:* ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА, АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК, НАТРІЙ–УРЕТРИЧНА СИСТЕМА, АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АРП	–	активності реніну плазми
АТ	–	артеріальний тиск
ВарАТ	–	варіабельність АТ
ВНС	–	вегетативна нервова система
ВСР	–	варіабельність серцевого ритму
ГЛШ	–	гіпертрофія лівого шлуночка
ГМ	–	головний мозок
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	–	добовий індекс
ДМАТ	–	добове моніторування артеріального тиску
ЕД	–	ендотеліальна дисфункція
ЕхоКГ	–	ехокардіографія
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІХС	–	фактора ризику ішемічної хвороби серця
ІЧ	–	індекс часу
НУП	–	натрійуретичний пептид
ПАТ	–	пульсовий артеріальний тиск
ПНП	–	передсердний натрійуретичний пептид
РААС	–	ренін–ангіотензин–альдостеронова система

- САТ – систолічний артеріальний тиск
- СНС – симпатична нервова система
- ССЗ – серцево-судинні захворювання
- ССУ – серцево-судинні ускладнення
- ЧСС – частота серцевих скорочень



## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	10
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	14
1.1. Сучасні клініко– прогностичні аспекти неефективності контролю артеріальної гіпертензії .....	14
1.2. Зв'язок пептидів ренін– ангіотензин– альдостеронової системи та натрійуретичних пептидів з ремоделюванням серцево– судинної системи. ..	21
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	27
2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб .....	27
2.2. Методи дослідження .....	33
2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження .....	36
<b>РОЗДІЛ 3 РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ</b> .....	38
<b>РОЗДІЛ 4 ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ НЕКОНТРОЛЬОВАНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ</b> .....	45
<b>РОЗДІЛ 5 ПЕПТИДИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ І НАТРІЙУРЕТИЧНОЇ СИСТЕМ ПРИ НЕКОНТРОЛЬОВАНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ</b> .....	52
<b>РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	70
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	81
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	82

## ВСТУП

Артеріальної гіпертензії (АГ) залишається актуальним питанням як у сфері науки, так і на практиці, оскільки воно пов'язане з частими та серйозними ускладненнями, такими як інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність і ниркова недостатність, що призводить до високої захворюваності та смертності від серцево– судинних захворювань (ССЗ) у багатьох країнах світу. В Україні артеріальна гіпертензія є значною причиною розвитку серцево– судинних захворювань та їхньої поширеності.

Необхідність зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів нижче 140/90 мм рт.ст. ґрунтується на великих даних і є незаперечною. Існує кількісний зв'язок між контролем АТ і зменшенням частоти серцево– судинних ускладнень і смертності, а також зниженням частоти госпіталізацій через артеріальну гіпертензію та гіпертонічний криз. Клінічні спостереження у США та Західній Європі, а також збільшення тривалості життя підтверджують прогностичну цінність досягнення цільових рівнів АТ.

Останніми роками дослідження в Україні та за кордоном зосереджені на причинах неконтрольованого АТ, включно з дотриманням лікування пацієнта, взаємодією з лікарем, соціально– економічними факторами та іншими. Однак, механізми субклінічного ушкодження органів– мішеней і пов'язаних із ним судинних подій при погано контрольованій артеріальній гіпертензії до кінця не вивчені. Структурно– функціональний стан судинної стінки відіграє важливу роль у розвитку судинних ускладнень. Однак еластичність і ремоделювання артерій у цієї групи пацієнтів мало вивчені, хоча деякі дослідження свідчать, що жорсткість аорти може впливати на більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка і контроль артеріального тиску. У неконтрольованій артеріальній гіпертензії функціональний стан м'язових артерій, особливо їхня авторегуляція кровотоку, також відіграє важливу роль, особливо з урахуванням їхньої ролі в адаптації до змін гемодинаміки в патологічних станах. Однак прогностичне

значення такої дисфункції досі не зрозуміле, що залишається актуальним питанням з огляду на її роль у розвитку судинних порушень.

Важливо вивчати зв'язок між структурними змінами артерій та їхньою дисфункцією, а також денними коливаннями, профілем і варіацією артеріального тиску для кращого контролю артеріальної гіпертензії. Дослідження варіабельності серцевого ритму за неконтрольованої артеріальної гіпертензії, що залежить від типу ремоделювання та ступеня жорсткості артерій, ендотеліальної дисфункції та характеру ураження серцево–судинної системи, також недостатньо вивчені. Гіпотеза про те, що нейрогуморальні порушення та посилення атеросклерозу відіграють важливу роль у механізмі виникнення резистентної гіпертензії. Водночас, деякі випадки резистентної гіпертензії можуть бути "псевдорезистентними" через неправильне вимірювання артеріального тиску або неефективну антигіпертензивну терапію. Більше того, немає чіткого підходу до вибору тактики ведення або тривалої антигіпертензивної терапії при неконтрольованій гіпертензії. У таких випадках використовуються загальноприйняті рекомендації, які не враховують патологічні механізми патогенезу, специфіку потенційного ураження органів–мішеней і ступінь серцево–судинного ризику.

**Мета дослідження:**

Оптимізація діагностики гіпертензії шляхом вивчення клінічного перебігу та характеристик артеріального тиску, ренін–ангіотензин–альдостерону та натрійуретичного пептиду.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз застосовуваних методів лікування і ступеня дотримання терапії у пацієнтів, які страждають від неконтрольованої артеріальної гіпертензії.
2. Вивчити вплив структурно–функціональних порушень у кровоносних судинах на профіль артеріального тиску впродовж доби у пацієнтів, у яких гіпертонія слабо піддається контролю.

3. Проаналізувати нейрогуморальний вплив на розвиток артеріальної гіпертензії, оцінюючи параметри системи ренін–ангіотензин–альдостерон і натрійуретичної системи.

**Наукова новизна:**

Ретроспективне дослідження відмінностей в антигіпертензивній терапії під час амбулаторного спостереження у пацієнтів з погано контрольованою гіпертензією показало, що ці пацієнти приймали ліки менш регулярно, частіше займалися самолікуванням або не займалися самолікуванням, частіше змінювали ліки і частіше вимірювали артеріальний тиск протягом року порівняно з контролем. Крім того, добові значення і варіабельність артеріального тиску в групі пацієнтів з гіпертонічною хворобою, при розподілі за ступенем контролю артеріальної гіпертензії, достовірно відрізнялися в усіх клінічних групах порівняно з контрольною групою здорових осіб. Водночас у групі резистентних до лікування пацієнтів з АГ перебіг ГХ асоціювався зі збільшенням добових значень САТ, ДАТ, систолічного та пульсового АТ, їх варіабельності, співвідношенням "некраплинних" профілів до профілів "нічного піку" та нічного "навантаження тиском".

Дослідження нейрогуморальних пептидів у групах пацієнтів з різним ступенем АГ вперше показали, що як РААС, так і NUP пептиди значно активовані і характеризуються відносним зниженням активності АРП і АТ–II на пізніх стадіях АГ.

**Практична значимість:**

Підвищений рівень Nt-proBNP, пептиду ренін–ангіотензин–альдостеронової системи та попередника мозкового натрійуретичного пептиду, є маркером раннього ураження органів, на який слід звернути увагу. Прогнозування резистентної артеріальної гіпертензії за збільшенням кінцево–діастолічного розміру лівого шлуночка та рівня альдостерону в сироватці крові рекомендовано для клінічного використання.

**Апробація роботи.**

Основні положення роботи повідомлені та обговорені на засіданні кафедри внутрішніх хвороб-3 лікувального факультету ЗДМУ

**Публікації.**

За темою магістерської роботи опубліковано тези (у провідному рецензованому журналі згідно з переліком ВАК Міносвіти і науки України).

**Обсяг та структура роботи:**

Магістерська робота викладена на 87 сторінках машинопису. Складається з вступу, розділів огляд літератури, матеріали і методи дослідження, заключення, висновків. Ілюстрована 4 рисунками і 15 таблицями.

Бібліографічний покажчик містить перелік вітчизняних і зарубіжних джерел. Магістерська робота викладена українською мовою.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### **1.1. Сучасні клініко – прогностичні аспекти неефективності контролю артеріальної гіпертензії**

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим неінфекційним захворюванням у багатьох країнах світу. Вона пов'язана з ризиком розвитку судинних ускладнень, інвалідизації дорослого населення та негативним впливом на тривалість життя. Контроль артеріального тиску (АТ) у людей з АГ є найпростішим способом запобігання таким небажаним подіям, як інфаркт міокарда, інсульт, хронічна ниркова та серцева недостатність, захворювання периферичних артеріальних судин та смерть. Україна займає провідне місце серед країн Європи за кількістю смертей від ускладнень АГ. Це є причиною серйозної тривоги. Особливо хвилює той факт, що показники смертності серцево– судинних захворювань серед працездатного населення в Україні перевищують аналогічні показники в інших країнах Європейського Союзу в 3– 5 разів [1].

Тому в лікуванні АГ центральне місце займає зниження АТ до цільових значень і тривале утримання його на цьому рівні, правомірність цього вагомо доведена як результатами проспективних клінічних випробувань, так і фактом збільшення тривалості життя дорослого населення США і Західної Європи в міру поліпшення популяційного контролю АГ.

Міжнародні та національні настанови наразі встановлюють чіткі критерії цільових рівнів АТ, яких необхідно досягти при лікуванні гіпертонії. Вперше підкреслює стійкий зв'язок між підвищеним АТ і серцево– судинним ризиком, продемонстрований Фремінгемським дослідженням. Це дослідження та інші подібні показали, що АТ в межах нормального діапазону 130– 139 мм рт.ст. і підвищення до 85– 89 мм рт.ст. асоціюється з дворазовим збільшенням ризику серцево– судинних подій у порівнянні з рівнем АТ нижче 120/80 мм рт.ст.

Однак, всупереч рекомендації щодо розробки нових антигіпертензивних препаратів і досягнення медичної науки, частка хворих з контрольованою гіпертензією, де АТ <140/90 мм рт.ст. залишається дуже низькою в усьому світі. Лише 48% учасників Фрамінгемського дослідження мали АТ нижче 140/90 мм рт.ст., а серед людей похилого віку (віком 75 років і старше) цей показник становив менше ніж 40%. У наступному дослідженні ALLHAT, в якому взяли участь понад 33 000 пацієнтів з гіпертонією, через п'ять років кров'яний тиск був під контролем лише у 34% з них [2]. Аналогічне дослідження в Італії показало, що 33,4% хворих тримали свій АТ під контролем і що стан систолічного артеріального тиску (САТ) був значно гіршим, ніж стан діастолічного артеріального тиску (ДАТ). На противагу цьому, в США дані 2015–2016 років показали, що 70% пацієнтів знали про свою гіпертензію, 59% отримали своєчасний прийом ліків і лише 34% досягли цільового рівня АТ. В Україні епідеміологічні дослідження показують, що поширеність АГ становить 29,3% серед міського населення і 36,8% серед сільського. Частка людей, які отримують лікування, становить 48,6% та 37,4% відповідно, тоді як 18,7% та 8,0% мають контрольований АТ. В той самий час, контроль АТ серед чоловіків є досить низьким: лише 9% у міській місцевості та 2,7% у сільській. Ці дані пояснюють високу смертність від серцево–судинних захворювань та низьку тривалість життя в Україні [3].

Особливо важливо згадати про резистентну АГ. Резистентна гіпертензія займає особливе місце в контексті неефективного контролю АГ, і її поширеність у розвинених країнах зростає паралельно зі збільшенням тривалості життя та швидким зростанням факторів, які найчастіше асоціюються з гіпертензією. Гіпертензія вважається резистентною, коли цільові показники АТ не досягаються, незважаючи на призначення адекватних доз щонайменше трьох антигіпертензивних препаратів з різних класів, включаючи діуретики. Точна поширеність резистентної гіпертензії невідома, але дослідження показали, що вона є клінічно значущою проблемою [4].

Хворі на резистентну АГ часто мають додаткові захворювання та фактори ризику у порівнянні з пацієнтами на контрольовану АГ. Ці фактори включають абдомінальне ожиріння, гіперурикемію (підвищений рівень сечової кислоти в крові) та порушення холестеринового та вуглеводного обміну, що характеризують метаболічний синдром. Пацієнти з резистентною гіпертензією мають підвищений серцево– судинний ризик, а метаболічний синдром є одним з можливих факторів розвитку резистентної гіпертензії. На думку різних авторів, істинна резистентна гіпертензія зустрічається від 5% до 20– 30% всіх хворих з АГ, а поширеність резистентної ГХ в спеціалізованих клініках ще вища, досягаючи 11– 13%. Однак варто зазначити, що існують протилежні думки про те, що резистентна гіпертензія не є синонімом неконтрольованої ГХ й що резистентна гіпертензія часто є проявом вторинної ГХ або "псевдорезистентною" [5].

Причини поганого контролю АГ в громаді можна розділити на кілька груп, пов'язаних з ліками, лікарями та пацієнтами. Серед цих причин особливо важливими є ставлення пацієнта до лікування та наявність супутніх захворювань. Важливими клінічними ознаками гіпертоніків, пов'язаними з резистентною гіпертензією, є жіноча стать, похилий вік, темношкірі, ожиріння, діабет, апное сну, хронічні захворювання нирок, гіпертрофія лівого шлуночка та судинні структурні зміни. Все– таки, причиною справжньої резистентної АГ можлива тяжка ГХ або невиявлена вторинна ГХ. Помічено, що випадки резистентності до антигіпертензивної терапії частіше зустрічаються у безсимптомних пацієнтів або у пацієнтів з помірно підвищеним АТ що призводить до відсутності або неадекватності початкової антигіпертензивної терапії [6,7].

В останні роки прихильність пацієнтів до лікування визнана одним з основних факторів, що впливають на нездатність контролювати АГ. Термін "прихильність" означає ступінь відповідності поведінки пацієнта порадам (щодо прийому ліків, дієти та інших змін способу життя), отриманим від лікаря. Загалом, багато дослідників визначили фактори, пов'язані з пацієнтом,



лікарем, соціально– економічними факторами та характером лікування, як важливі чинники поганої прихильності до лікування пацієнтів з АГ. Серед причин поганої прихильності пацієнтів до лікування АГ виділяють правильне приймання антигіпертензивних препаратів [8].

По-перше, це пов'язано з регулярним прийомом ліків. Однак, незважаючи на зростаюче визнання важливості дотримання медикаментозної терапії як лікарями, так і пацієнтами, проблема прихильності далека від вирішення. Нажаль близько половини всіх ліків, призначених при хронічних захворюваннях, не приймаються пацієнтами. Відсутність прихильності містить прийом неправильної дози рекомендованих ліків, прийом в неправильний час, пропуск прийому або відмову від терапії [9].

Як правило, найпоширенішими варіантами недотримання пацієнтами режиму лікування є неадекватна доза препарату та 2– 3 дні пропуску прийому, що призводить до значного зниження рівня недотримання через 12 місяців лікування. Таким чином, згідно з літературою, близько 140 порівняльних досліджень показали, що дотримання режиму лікування знизилося приблизно до 60% після 12 місяців лікування. У той же час інші дослідження з підвищеною прихильністю до терапії показали більш значні поліпшення клінічних результатів, особливо з точки зору важких кінцевих точок. В іншому дослідженні, що оцінювало перебіг АГ і частоту повторних госпіталізацій у пацієнтів з АГ протягом 18 місяців, прихильність до лікування оцінювалася на основі кількості прийнятих таблеток. [10] Пацієнти, які були госпіталізовані, мали значно більшу кількість перерв при прийомі ліків (39%) у порівнянні з 11% пацієнтів, які не були терміново госпіталізовані. В іншому дослідженні за участю понад 6 000 пацієнтів у віці 40 років і старше також оцінювався економічний аспект вартості лікування гіпертензії протягом одного року після початку антигіпертензивної терапії. Тому 86% пацієнтів припинили приймати ліки протягом досліджуваного періоду, що призвело до збільшення витрат на лікування через госпіталізацію та ускладнення у порівнянні з іншими пацієнтами, які дотримувалися рекомендацій. Дослідження ще раз

продемонструвало, що контрольований підхід до своєчасної терапії АГ є економічно ефективним, а його успіх залежить від прихильності пацієнтів [11].

За результатами багатьох досліджень, стерпність до терапії та відсутність побічних ефектів є основними причинами прихильності або відмови від лікування. У той же час відсоток пацієнтів, які продовжують приймати призначені ліки, залежить від класу використовуваних ліків. Вперше це було продемонстровано в дослідженні понад 22 тисяч пацієнтів, яким спочатку призначили антигіпертензивну терапію тіазидними діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністами кальцієвих каналів та  $\beta$ -адреноблокаторами [12,13]. Через рік лікування лише 74–83% пацієнтів продовжували приймати ці препарати, залежно від класу антигіпертензивного препарату. Інші дослідження, які вивчали відмову від продовження лікування залежно від виникнення проблем, пов'язаних з побічними ефектами, показали, що зі збільшенням кількості побічних ефектів зростала частка пацієнтів, які припиняли лікування або змінювали власну схему лікування. Дослідження, яке було проведено з понад 5 тисяч японських пацієнтів показало, що пацієнти, які досягли цільового рівня АТ, мали інший результат у пацієнтів з поганим контролем АТ у порівнянні з пацієнтами з побічними ефектами: частка пацієнтів з побічними ефектами була значно вищою серед тих, хто мав поганий контроль АТ [14].

Існує багато доказів того, що на прихильність до лікування впливає щоденна частота прийому препарату. Проведене дослідження з використанням електронного моніторингу прихильності та телемедицини показали, що 49% пацієнтів добре дотримуються лікування протягом  $24 \pm 6$ -годинного інтервалу між прийомами, тоді як при прийомі двічі на день лише 5% пацієнтів дотримуються інтервалу між прийомами  $12 \pm 3$  години. Навіть без урахування дотримання інтервалів між прийомами частка пацієнтів, які фактично дотримувалися прийому препарату двічі на день протягом чотирьох тижнів, становила 70% при прийомі препарату один раз на день, але лише 45% при прийомі препарату двічі на день [15].

В останні роки було показано, що існує зворотна залежність між кількістю прийнятих ліків та прихильністю до терапії. Дослідники вважають, що це пов'язано з тим, що багатокомпонентна терапія коштує дорожче, схеми прийому є складнішими, більша кількість препаратів збільшує ймовірність передозування, а суб'єктивне неприйняття пацієнтами, такі як, страх, є сильнішим, що призведе до неправильного прийому [16].

Ряд досліджень чітко показали, що чим раніше призначено ефективне лікування, тим краща прихильність пацієнта до нього. Це одна з причин, чому сучасні настанови не рекомендують послідовну зміну препаратів для покращення відповіді на монотерапію, хоча такий підхід є патологічно правильним.

Нещодавні дослідження показали, що швидке досягнення контролю АТ і менша кількість змін препаратів мають сприятливий психологічний вплив на пацієнтів і сприяють прихильності до терапії. Так, коли протягом перших шести місяців лікування проводилася лише одна зміна терапії, лише 7% пацієнтів не дотримувалися режиму лікування протягом наступних шести місяців. Коли лікування змінювали двічі, прихильність до лікування знизилася на 25% [17].

Крім того, дані контрольованих клінічних досліджень свідчать про те, що існують географічні відмінності в ефективності антигіпертензивної терапії, а також про те, що прихильність до лікування варіюється залежно від національності та менталітету пацієнтів. З іншого боку, стать, рівень освіти та соціально– економічні фактори не є визначальними для прихильності до лікування. Пацієнти старшого віку більш схильні дотримуватися рекомендацій щодо лікування, але цей ефект часто нівелюється кількістю призначених препаратів, що незмінно погіршує прихильність до лікування. Звички нездорового способу життя, такі як куріння, вживання алкоголю і недостатня фізична активність, сильніше асоціюються з поганою прихильністю до лікування. Загалом прихильність до лікування з часом знижується, особливо при хронічних захворюваннях [18].

Одним із факторів, що негативно впливає на успішність лікування АГ, є недотримання лікарями сучасних стандартів лікування. Так, незважаючи на те, що клінічні дослідження показали, що значна частина літніх пацієнтів з АГ досягають цільового рівня АТ (68% цільових рівнів АТ в дослідженні ALLHAT), лікарі залишаються скептично налаштованими щодо успіху лікування таких пацієнтів [19]. Лікарі часто відмовляються інтенсифікувати медикаментозну терапію, керуючись переконанням, що пацієнти не можуть переносити зниження АТ, і ці переконання не завжди є об'єктивними. Навіть, небажання лікарів інтенсифікувати лікування (через побічні ефекти, потенційні метаболічні ефекти, ускладнення, страх збільшення вартості лікування, відсутність суб'єктивного переконання в необхідності зниження АТ у деяких пацієнтів тощо) також призводить до низького комплаєнсу пацієнтів. Більше того, поведінкові спостереження лікарів показали, що повторні вимірювання АТ за наявності високих показників мають негативний ефект через суб'єктивне бажання виявити нижчі показники [20].

Перелік соціально– економічних факторів, які негативно впливають на прихильність пацієнтів до лікування, значно відрізняється в різних країнах і тісно пов'язаний із системою фінансування охорони здоров'я. Особливо це стосується країн з низькими економічними стандартами, де вартість медикаментів має вирішальне значення для прихильності до лікування. Наприклад, у дослідженні, в якому пацієнти спостерігалися протягом одного року після вибору антигіпертензивного лікування, 62% пацієнтів відмовилися продовжувати лікування через його вартість, тоді як було показано, що за погіршенням прихильності до лікування стоять такі фактори, як побічні ефекти лікування [21]. При цьому слід враховувати не лише вартість медикаментозного лікування, але й витрати на відвідування лікарень, госпіталізацію, втрату працездатності та інвалідність. Аналогічно, вартість зміни лікування на 20 % вища, ніж вартість лікування при призначенні початково ефективного лікування. Рандомізоване контрольоване дослідження двох режимів відвідування лікаря (кожні 3 місяці та кожні 6 місяців) було

проведено серед пацієнтів з гіпертонією в Канаді для оцінки ролі частоти відвідування лікаря в прихильності до лікування. Результати показали, що у 609 пацієнтів, включених у дослідження, не було ніякої різниці в прихильності до лікування і досягненні цільового АТ залежно від частоти відвідувань, водночас 20% пацієнтів в обох групах не дотримувалися лікування. У той же час, багато дослідників виявили, що існують великі відмінності у сприйнятті лікарями та пацієнтами проблеми недотримання режиму лікування. Так, 70% лікарів вважають, що саме недотримання режиму є причиною його неефективності, тоді як лише 16% хворих поділяють цю думку [22].

Тому нездатність ефективно контролювати артеріальну гіпертензію є поширеною клінічною проблемою, і ця захворюваність зростає в індустріально розвинених країнах разом зі зростанням захворюваності на ожиріння, діабет і серцево– судинні захворювання. У порівнянні з пацієнтами, у яких АТ добре контролюється, хворі у яких АГ не контролюється ефективно, мають вищий ризик ураження органів– мішеней, інсульту, ниркової недостатності та серцево– судинних подій. Позитивна оцінка ступеня контролю АГ ще не повністю вивчена, але допоможе уникнути надмірного вживання препаратів і пов'язаних з цим високих витрат та інших побічних ефектів.

## **1.2. Зв'язок пептидів ренін– ангіотензин– альдостеронової системи та натрійуретичних пептидів з ремоделюванням серцево– судинної системи.**

У патомеханізмах розвитку та прогресування АГ дослідників значною мірою цікавлять нейрогуморальні фактори, що впливають на серцево– судинну систему, особливо на периферичні судини. До них відносяться фактори системи натрійуретичного пептиду (НУП), що вивільняються в кров при ряді патологічних станів, пов'язаних з перенапруженням передсердь і шлуночків під впливом підвищеного внутрішньосерцевого тиску [23].

НУП – це група гормонів, які регулюють водно– сольовий гомеостаз і

АТ. В даний час розрізняють НУП типу А, В, С та D. НУП типу А (або передсердний ПНП) синтезується переважно кардіоміоцитами передсердь і меншою мірою шлуночків серця, його функція полягає у зниженні внутрішньошлуночкового тиску та сприянні виведенню натрію і води з організму. НУП типу В (або мозковий – МНП) секретується переважно кардіоміоцитами шлуночків і частково передсердь. Основна функція цього типу – регулювати тонус судин, контролювати артеріальний тиск, покращувати функцію нирок і пригнічувати альдостерон. НУП типу С (або судинний) –це тип, що виробляється людьми з хронічною нирковою недостатністю. Цей тип НУП активно синтезується лише при хронічній серцевій недостатності. НУП типу D залишається недостатньо вивченим [24].

Наразі накопичуються докази того, що НУП мають важливі пара – та аутокринні ефекти на серце та коронарний кровообіг, а також ендокринні ефекти, вони регулюють: ріст міокарда, пригнічують проліферацію фібробластів, гіпертрофію кардіоміоцитів, проліферацію та скоротливість судини ГМК, мають цитопротекторну та антиішемічну дію, впливають на судинний ендотелій. Ці гормональні системи беруть участь у метаболізмі жирів, стимулюють ліполіз в адипоцитах і можуть впливати на патофізіологію ожиріння та розладів, пов'язаних з надмірною вагою. Багато з перерахованих вище ефектів НУП типу А і В пов'язані з активацією гуанілатциклази на рецепторах типу А і В. Активація супроводжується підвищенням концентрації циклічного гуанозинмонофосфату в ефекторних клітинах. цГМФ є вторинним медіатором, який реалізує різні фізіологічні ефекти НУП шляхом активації цГМФ– залежних протеїназ, в першу чергу протеїнази– 1 [25]. Однак інші механізми дії цих гормонів не залишаються поза увагою. Наприклад, показано, що *in vitro* введення НУП типу А збільшує синтез та активність оксиду азоту (NO) в серці та нирках. В результаті NO розслаблює ендотелій коронарних артерій і ГМК, знижує судинний тонус, покращує приплив крові до міокарда та індукує діурез [26].

Численні дослідження показали, що клінічне вимірювання рівня НУП в

плазмі крові дозволяє оцінити тяжкість і прогнозувати подальший перебіг таких станів, як хронічна серцева недостатність, гострі коронарні синдроми, гіпертрофічна та антрациклінова кардіоміопатія, ідіопатична інтракраніальна гіпертензія, АГ та легенева гіпертензія. Крім того, за деякими даними, вимірювання плазмових рівнів НУП типу В дає більш точну діагностичну та прогностичну інформацію, ніж вимірювання НУП типу А. Встановлено також, що N-термінальний НУП типу В за здатністю передбачення перевершує НУП типу В [27]. З іншого боку, при різних типах симптоматичної гіпертензії (хвороба Кушинга, первинний гіперальдостеронізм, феохромоцитома, ангіоневротична гіпертензія та ниркова паренхіматозна гіпертензія) також спостерігаються підвищені плазмові концентрації ПНП, що було підтверджено в експериментальних дослідженнях. Водночас є дані, що концентрація ПНП пов'язана з систолічним і діастолічним АТ. Підвищений вміст ПНП також спостерігався при гіпертензії, пов'язаній з ожирінням, але нормалізувався при зниженні ваги та АТ. У пацієнтів з ГХ з підвищеною концентрацією ПНП у плазмі крові ступінь цього підвищення залежав від споживання натрію, де ряд досліджень показав, що підвищений вміст натрію в раціоні значно підвищує концентрацію ПНП у плазмі крові [28].

Особливо слід зазначити, що гормони НУП відіграють важливу роль у регуляції АГ і є одним з ключових компонентів у зниженні АТ. Дослідження показали, що при введенні ПНП у вигляді болюсу або короткочасної інфузії тваринам з експериментальною АГ або пацієнтам з АГ, спостерігається зниження рівня АТ. При тривалому введенні ПНП його рівень у плазмі крові постійно підвищується до рівнів, що перевищують фізіологічні норми, і артеріальний тиск знижується протягом тривалого періоду часу. Водночас знижуються рівні активності реніну плазми (АРП), альдостерону та катехоламінів у плазмі крові. Фізіологічні дози ПНП (5– 10 пмоль/кг/хв) забезпечують терапевтичний ефект у гіпертоніків з такими захворюваннями, як первинний гіперальдостеронізм, хронічний гломерулонефрит і реноваскулярна АГ, зі зниженням рівня АТ, зменшення рівня альдостерону в

плазмі та збільшує натрійурез [29].

У той же час, ефекти, що спостерігаються при введенні мозкового натрійуретичного пептиду, іншого типового натрійуретичного пептиду, пацієнтам з гіпертензією, є набагато меншими. Кілька досліджень, присвячених порівнянню ефектів, що спостерігаються при екзогенному введенні ПНП і МНП, показали, що обидва пептиди мають подібні ефекти. З подібним впливом на активність натрійуретичного і РААС, пригнічуючи останню і підвищуючи вміст норадреналіну в плазмі. Однак натрійуретичний та гіпотензивний ефекти МНП були у 2–3 рази вищими, ніж у ПНП [30].

Водночас слід зазначити, що роль НУП у генезі АГ на сьогодні чітко не визначена. Так, існують численні дослідження, що демонструють підвищені рівні ПНП у плазмі крові у пацієнтів на ГХ, причому ці рівні пов'язані з наявністю або відсутністю ГЛШ та дилатації порожнин серця, а також з вираженістю ремоделювання артерій. Водночас інші дослідники не виявили суттєвої різниці в рівнях НУП у плазмі крові між пацієнтами з ГХ та здоровими волонтерами або розглядали виявлені відмінності як ранні ознаки діастолічної дисфункції ЛШ [31].

При наявності даних, що свідчать про позитивну кореляцію між вмістом НУП у плазмі крові та рівнем системного АТ, великий інтерес представляє порівняння значень ПНП і МНП у пацієнтів з м'якою і тяжкою АГ. Автори не виявили статистично значущої різниці у вмісті НУП між різними ступенями гіпертензії, але виявили позитивну кореляцію між НУП, віком пацієнта і рівнем креатиніну в сироватці крові та негативну кореляцію між НУП і діастолічним навантаженням ЛШ. Крім того, вміст ПНП корелював з рівнем систолічного АТ, а МНП – з індексом об'єму міокарда ЛШ. Іншими словами, отримані результати свідчать про існування впливу системного АТ на вміст НУП у плазмі крові.

Нещодавнє дослідження, проведене у гіпертоніків похилого віку, показало, що не тільки рівні ПНП і МНП, але й співвідношення вмісту ПНП до МНП були правдиво підвищені порівняно зі здоровими людьми того ж віку.



Було виявлено певну кореляцію між плазмовими рівнями ПНП і МНП та віком, систолічним і пульсовим тиском у пацієнтів з гіпертензією. В іншому дослідженні було виявлено статистично значущий зв'язок між жорсткістю аорти, ПАТ та можливими віковими змінами плазмових рівнів натрійуретичного пептиду [32].

Крім підвищеного рівня НУП в плазмі крові, у хворих на ГХ спостерігається змінена чутливість тканин до пептиду у вигляді ослабленої відповіді, пов'язаної з тривалою активацією системи ПНП. При цьому вплив ПНП на ниркову гемодинаміку, у вигляді адекватної діуретичної відповіді, більш виражений, ніж у пацієнтів з нормальним АТ. Оскільки гіпотензивний ефект ПНП пов'язаний зі стійкою дилатацією резистивних судин та підвищенням швидкості клубочкової фільтрації, збільшення діурезу разом з посиленням екскреції натрію є основними факторами, що сприяють діурезу, поліпшенню клубочкової гемодинаміки. Це можна пояснити покращенням клубочкової гемодинаміки, що разом зі збільшенням виведення натрію є основним фактором, який сприяє діурезу [33].

Дослідження, яке присвячене вивченню взаємозв'язку між індексом маси міокарда ЛШ та вмістом МНП у плазмі крові у пацієнтів з ГХ та здорових спортсменів, надало важливі дані. Автори виявили, попри значне збільшення індексу маси міокарда ЛШ в обох групах, достовірне збільшення вмісту МНП в плазмі крові було зафіксовано лише у пацієнтів з ГХ [34]. Автори дійшли висновку, що на збільшення вмісту МНП в плазмі крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою впливає не тільки факт гіпертрофії міокарда ЛШ, але й інші фактори [35].

Водночас було виявлено, що високі рівні ПНП і МНП асоціюються не лише з наявністю ГЛШ, але й з типом ремоделювання ЛШ. Дослідження у нелікованих літніх пацієнтів з гіпертензією без симптомів серцевої недостатності показало взаємозв'язок між вмістом НУП у плазмі крові та геометрією ЛШ. Тобто підвищення концентрації як ПНП, так і МНП певно частіше зустрічалось при концентричних формах ГЛШ, тоді як у випадках без

ЛЛШ або з ексцентричним ремоделюванням такого взаємозв'язку не спостерігалось. Отримані дані дозволяють говорити про НУП як про діагностичний маркер ураження міокарда ЛЛШ при АГ [36].

Одним із механізмів підвищення концентрації ПНП у плазмі крові, що спостерігається при гіпертонічному кризі, є підвищена продукція ендотеліну-1, який не тільки викликає вазоконстрикцію, але й стимулює ПНП-секретуючі кардіоміоцити передсердь. У хворих на ГХ це підвищення концентрації ПНП у плазмі супроводжується зниженням АРП. При вимірюванні вмісту ПНП у щурів зі спадковою схильністю до гіпертензії було виявлено, що він підвищений у крові та знижений у лівому передсерді у порівнянні з нормою. Висловлено припущення, що знижений вміст ПНП у лівому передсерді вказує на виснаження цього гормону при ГХ [37]. Припускають, що факт розвитку гіпертензії є зображенням дефіциту ПНП. Це може бути пов'язано зі зниженням здатності нирок виводити натрій під час сольового навантаження, збільшенням секреції альдостерону та екскреції з сечею при підвищеному споживанні натрію, підвищенням периферичного судинного опору внаслідок дефіциту ПНП, що є агоністами ГМК (норадреналін, ангіотензин II, ендотелін-1), які спричиняють вазоконстрикцію. Також припускають, що підвищення рівня циркулюючого ПНП у плазмі крові при артеріальній гіпертензії може бути компенсаторним механізмом, спрямованим на запобігання подальшому підвищенню АТ та його нормалізацію завдяки судинорозширювальному та натрійуретичному ефекту ПНП [38].

Тому достатня кількість досліджень продемонструвала сильний позитивний зв'язок між рівнем НУП у плазмі крові та рівнем АГ. Одночасно у цієї категорії пацієнтів виявлено велику кількість інших факторів, пов'язаних з підвищеним рівнем НУП у плазмі крові, серед яких важливу роль відіграють дисфункція ЛЛШ, особливо діастолічна дисфункція, та структурні зміни судинної стінки [39]. Суперечливість літературних даних свідчить про недостатню вивченість цієї проблеми та актуальність напрямів досліджень для її вирішення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених осіб

Комплексне дослідження з подальшим спостереженням проведене за 88 хворими (40 чоловіків, 48 жінки) на ГХ II стадії (згідно класифікації ВООЗ, рекомендованої Українською асоціацією кардіологів, 2008р., у віці 33-71 років (середній вік -  $50,8 \pm 1,2$  рік), що перебували на момент включення в дослідження на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КУ "Запорізька обласна клінічна лікарня".

Діагноз „гіпертонічна хвороба” був верифікований після виключення симптоматичної (вторинної) АГ за програмою, рекомендованою Українською асоціацією кардіологів. Для виключення діагнозу „симптоматична АГ” усім хворим було проведено вимірювання АТ на обох руках та ногах (у осіб віком до 45 років), загальні аналізи крові та сечі, аналіз сечі за Зимницьким та Нечипоренко. Визначено в плазмі крові рівень креатинину, калію та натрію, цукру, холестерину та триглицеридів. Також були проведені : офтальмоскопія очного дна, ультразвукове дослідження нирок, наднирків, серця та судин. Інші біохімічні та інструментальні методи застосовували за необхідністю.

Критерії включення в дослідження були такими:

- наявність АГ 1-3 ступеню („офісний”  $АТ \geq 140/90$  мм рт.ст.);
- вік хворих старше 18 років;
- синусовий ритм серця;
- згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- наявність симптоматичної АГ незалежно від генезу первинної патології;
- присутність клінічно значимої супутньої патології, що включає:
  - ГХ I стадії або III стадії (перенесений раніше мозковий інсульт, інфаркт міокарду, застійна серцева недостатність);

- фібриляцію або тріпотіння передсердь;
- штучний водій ритму;
- вроджені чи набуті вади серця;
- ішемічну хворобу серця (стенокардію напруги любого класу, інфаркт міокарду в будь-якому періоді);
  - цукровий діабет типу I та цукровий діабет типу II влюбій фазі компенсації;
  - шлуночкові аритмії високих градацій (більш 30 за годину, парні, групові, ранні екстрасистоли);
  - порушення провідності (атріовентрикулярна блокада II-III ступеня), синдром слабкості синусового вузла;
  - брадикардію (ЧСС менше 55 уд/хв);
  - облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок;
  - перенесені оперативні втручання, спрямовані на відновлення коронарного кровотока та імплантацію штучного водія ритму;
  - захворювання, здатні вплинути на ВСР (патологія щитовидної залози, злоякісні новоутворення, виражена дихальна недостатність, наслідки перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу та ін.);
  - гострі інфекційні захворювання;
  - гіпертермія;
  - хронічні обструктивні захворювання легень і бронхіальну астму;
  - вагітність, гормонзалежну гінекологічну патологію;
  - інші захворювання внутрішніх органів у період загострення та у стадії декомпенсації;
  - відмова пацієнтів від участі в дослідженні з будь-якої причини.

В якості критерію розподілу хворих на групи обрано цільовий рівень АТ<140/90 мм рт.ст., перевищення якої за рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007) віднесено до прогностично значимих факторів несприятливого прогресуючого

перебігу ГХ та підвищення ризику васкулярних подій:

група перша (контрольована АГ) - 30 пацієнтів з достатнім контролем за АТ („офісний” АТ < 140/90 мм рт.ст.): середній вік  $48,4 \pm 1,2$  роки, 14 (46,6 %) чоловіка, 16 (53,4 %) жінок;

група друга (неконтрольована АГ) - 25 хворих з неефективним контролем за АТ („офісний” АТ  $\geq 140/90$  мм рт.ст.): середній вік  $50,1 \pm 1,2$  роки, 11 (44,0%) чоловіка, 14 (56,0%) жінок;

група третя (резистентна АГ) - 33 пацієнта з резистентною АГ (відсутність досягнення цільового рівня АТ призначенням в адекватних дозах, як мінімум, 3 антигіпертензивних препаратів різних класів, з обов'язковим включенням діуретика): середній вік  $51,4 \pm 1,2$  роки, 15 (45,5%) чоловіків, 18 (54,5 %) жінок.

Контрольну групу склали 26 здорових осіб у віці від 35 до 64 роки (середній вік  $48,3 \pm 1,9$  роки), чоловіки 12 (46,2%), жінки 14 (53,8%), з рівнем „офісного” систолічного АТ < 140 мм рт. ст., діастолічного АТ < 90 мм рт. ст., які були порівнянними за віком та статтю з групами хворих на ГХ.

В подальшому в розподілених клінічних групах був проведений аналіз даних клінічного, лабораторного і інструментального досліджень. Отримані дані в поділених групах в залежності від віку, статі, тяжкості та тривалості захворювання приведені в таблиці 2.1.1

Як видно з наведених даних, групи здорових осіб та клінічні групи хворих з АГ були достатньо порівняні за віком і статтю. Більше ніж 60% обстежених всіх трьох груп хворих мали тривалість захворювання більше 5 років. Відсотковий розподіл АГ за ступенем на м'яку та помірну АГ в першій та другій клінічних групах був без відмінностей, однак серед хворих першої клінічної групи був вищим відсоток хворих з тяжкою АГ за рахунок зменшення відсотку осіб з “м'якою” АГ, але ці відмінності не мали рівня вірогідності.

При аналізі анамнестичних даних було вивчено розповсюдженість ФР АГ, відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів, найбільш

поширені серед яких були: обтяжлива спадковість, гіподинамія, надмірна вага тіла, схильність до психоемоційних стресів, паління.

Таблиця 2.1.1

**Клініко-демографічна характеристика осіб, включених у дослідження, до початку лікування**

Показники	Контрольна група (n=26)	Група 1 хворих на ГХ n=30 чол.	Група 2 хворих на ГХ n=25 чол.	Група 3 хворих на ГХ n=33 чол.
Середній вік	48,3±1,9	48,4±1,2	50,1±1,2	51,4±1,3
- 35-49 років	14 (53,8%)	15 (50,0%)	13 (52,0%)	15 (45,5%)
- 50-59 років	8 (30,8%)	9 (30,0%)	7 (28,0%)	15 (45,5%)
- ≥ 60 років	4 (15,4%)	6 (20,0%)	5 (20,0%)	3 (9,0%)
Стать				
- чоловіки	12(46,2%)	14 (46,6%)	11 (44%)	15 (45,5%)
- жінки	14 (53,8%)	16(53,4%)	14 (56%)	18 (54,5%)
Тривалість АГ	-	9,0±0,8	9,2±1,1	10,6±1,0
- ≤ 5 років	-	9 (30,0%)	7 (28,0%)	9 (27,3%)
- 6-9 років	-	9 (30,0%)	7 (28,0%)	9 (27,3%)
- ≥ 10 років	-	12 (40,0%)	11 (44,0%)	15 (45,4%)
Ступінь АГ				
- I	-	7 (23,3%)	6 (24,0%)	6 (18,2%)
- II	-	14 (46,7%)	11 (44,0%)	15 (45,5%)
- III	-	9 (30,0%)	8 (32,0%)	12 (36,3%)

Примітка: 1. \* - при t-порівнянні з контрольною групою  $p<0,05$ ; 2. <sup>1</sup> - при t-порівнянні з першою групою хворих  $p<0,05$ .

Як видно з даних в табл. 2.1.2 частота визначення основних факторів ризику в групах хворих суттєво не відрізнялась. Результати ретроспективного аналізу наявності факторів ризику в обстежених групах довели, що у хворих третьої групи (резистентна АГ) суттєво частіше (в 36,3%) спостерігалась надмірна вага тіла із збільшенням індексу маси тіла ( $ІМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), величина якого склала  $28,6 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>, проти 30,0 % та  $25,3 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ ) в першій групі. Також частіше в цій групі спостерігались надмірне вживанням солі (54,5% проти 26,7%,  $p<0,05$ ), обтяжлива спадковість (63,6% проти 46,7%,  $p<0,05$ ) та гіподинамія в побутовому житті (54,5% проти 43,3%,  $p<0,05$ ),

відповідно, в порівнянні з першою групою. У порівнянні з контрольною групою було відмічено достовірне збільшення частки хворих з обтяжливою спадковістю, гіподинамією, надмірною вагою тіла та стресогенними чинниками. Отримані дані аналізу доводили наявність додаткової дії факторів серцево-судинного ризику в групі хворих на резистентну АГ.

Таблиця 2.1.2

**Розподіл факторів ризику АГ в клінічних групах хворих до початку лікування**

Фактори ризику (n/ %)	Контрольна група n=26 чол.	Група 1 хворих на ГХ n=30 чол.	Група 2 хворих на ГХ n=25 чол.	Група 3 хворих на ГХ n=33 чол.
Обтяжлива спадковість	12 (46,2%)	14 (46,7%)	14 (56,0%)	21 (63,6%) <sup>1</sup>
Гіподинамія	8 (30,8%)	13 (43,3%)	13 (52,0%)	18 (54,5%) <sup>1</sup>
Надмірна вага тіла	8 (30,8%)	12 (40,0%)	11 (44,0%)	15 (45,5%) <sup>1</sup>
Дія стресорних психоемоційних чинників	6 (23,1%)	12 (40,0%)	11 (44,0%)	15 (45,5%)
Паління	4 (15,4%)	9 (30,0%)	8 (32,0%)	9 (27,3%)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	24,6±0,9	25,9±0,4	26,3±0,7	28,6±0,6 <sup>1</sup>

Примітка: 1. \* - при t-порівнянні з контрольною групою  $p < 0,05$ ; 2. <sup>1</sup> - при t-порівнянні з першою групою хворих  $p < 0,05$ .

Гемодинамічна характеристика обстежених осіб наведена в табл. 2.1.3, з якої видно, що з ростом ступеня АГ збільшувалися середні значення систолічного, діастолічного і середнього офісного АТ. Різниця між середнім значенням систолічного АТ (САТ) між особами контрольної групи і першої клінічної груп склала 47,5 мм рт.ст., між відповідними показниками контрольної групи і другої груп хворих - 43,5 мм рт.ст. Відповідно різниця між зазначеними групами за рівнем діастолічного АТ (ДАТ) склала 23,2 мм рт.ст. і 26,4 мм рт.ст., а за рівнем середнього АТ - 30,0 і 31,6 мм рт.ст., відповідно.

**Показники центральної гемодинаміки в обстежених групах до початку лікування (M±m)**

Показник	Контрольна група n=26 чол.	Група 1 хворих на ГХ n=30 чол.	Група 2 хворих на ГХ n=25 чол.	Група 3 хворих на ГХ n=33 чол.
САТ, мм рт.ст.	123,7±3,1	167,2±1,6*	170,2±2,1 *	172,5±1,8*
ДАТ, мм рт.ст.	75,2±1,6	101,6±1,1*	99,4±1,3 *	102,4±1,2*
СрАТ, мм рт.ст.	92,3±1,9	123,9±1,1*	122,3±1,2*	123,9±1,1*
ПАТ, мм рт.ст.	48,1±1,3	65,7±0,8*	71,6±1,1 *	70,4±0,8*
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	74,1±0,6	72,7±0,4	73,5±0,5	74,1±0,5
УО, мл	74,7±1,9	71,0±1,8	69,3±1,5	76,1±1,7*
УІ, мл/м <sup>2</sup>	38,2±0,7	37,6±0,5	36,2±0,2	41,4±0,5*
ХОК, л/хв	5,52±0,17	5,24±0,14	5,16±0,10	5,35±0,15
СІ, л/хв./ м <sup>2</sup>	2,85±0,12	2,73±0,09	2,66±0,08	2,77±0,08
ЗПСО, дин/сек/см <sup>-5</sup>	1332±96	1862±69*	1921±55*	1903±62*
ППСО, дин/сек/см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup>	687±36	969±28*	991±24*	986±22*
Тест 6-ти хвилинної ходьби (м):				
> 550 м	11 (84,6%)	26 (86,7%)	23 (92,0%)	9 (81,8%)
426-550	2 (15,4%)	4 (13,3%)	2 (8,0%)	2 (18,2%)
425 і менше	-	-	-	-

Примітка: \* - при t-порівнянні з контрольною групою p<0,05;

За даними тесту з 6-ти хвилинною ходьбою, як між групами хворих та контрольною групою, так і між клінічними групами порівняння, що різнилися за ступенем контролю АГ, відмінностей знайдено не було. У всіх групах порівняння, включно контрольну групу, отримані результати дослідження не перевищували перший ступінь функціонального класу толерантності до фізичного навантаження за класифікацією NYHA.



Таким чином, аналіз клінічної характеристики пацієнтів різних підгруп демонструє, що основними параметрами, за якими реєструвалися статистично значущі розходження між підгрупами пацієнтів, є рівень ПАТ, що враховувалося надалі при проведенні статистичної обробки даних.

## 2.2. Методи дослідження

Визначення прихильності до лікування хворих на ГХ проводили шляхом опитування з використанням анкети, яке дозволило оцінити ефективність контролю артеріального тиску, достатність прийому лікарських засобів, обізнаність про артеріальну гіпертензію та її ускладнення, про спосіб життя, наявність поведінкових факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Анкетування проводили на початку дослідження.

Окрім клінічних методів в обстеженні хворих застосовували інструментальні та лабораторні методики.

**Вимір офісного АТ** проводили за допомогою механічного сфігмоманометра, каліброваного за ртутним сфігмоманометром. Методика вимірювання відповідає вимогам, наведеним в рекомендаціях Української асоціації кардіологів 2008 року.

Розраховували показники:

**Пульсовий АТ (ПАТ)** за формулою:

$$\text{ПАТ} = \text{САТ} - \text{ДАТ}, \text{ (мм рт.ст.)} \quad (2.1)$$

**Середньодинамічний АТ (СерАТ)** за формулою:

$$\text{СерАТ} = \text{ПАТ}/3 + \text{ДАТ}, \quad (\text{мм рт ст}) \quad (2.2)$$

де ПАТ – пульсовий артеріальний тиск, мм рт. ст;

ДАТ - діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

**Добове моніторування АТ (ДМАТ)** здійснювали осцилометричним методом за допомогою системи «CardioTens 01» («Meditech», Угорщина). Частота реєстрацій АТ задавалась згідно з рекомендаціями, з інтервалами між вимірюваннями 15 хв. вдень та 30 хв. вночі. При неадекватних цифрах АТ, напруженні м'язів або рухах рукою під час реєстрації, зміщенні манжети,

нечіткості чи відсутності тонів Короткова тощо вимірювання повторювалось автоматично через 1-2 хв. Крім того, пацієнти мали змогу, при необхідності, наприклад при появі відчуттів, що супроводжують підйом АТ (головний біль, шум у вухах тощо), натисненням кнопки викликати позачергове вимірювання АТ. Після завершення 24-годинного вимірювання дані за допомогою інтерфейсного кабелю переносяться у комп'ютер для подальшого аналізу та збереження у базі даних.

При проведенні ДМАТ аналізувались такі кількісні показники:

- **Середньоінтегральні показники систолічного, діастолічного АТ:** за 24 год., за день та ніч – АТ<sub>24г</sub>, АТ<sub>ден.</sub>, АТ<sub>нічн.</sub>

- **Індекс часу (ІЧ, %)** – гіпертонічне навантаження – процент вимірювань АТ, що перевищують прийнятій за верхню межу рівень в загальній кількості реєстрацій (140/90мм рт.ст. – у денний період, 120/80мм рт. ст. – уночі).

- **Варіабельність АТ (VarAT, мм рт.ст)** та частоти серцевих скорочень за добу, активний та пасивний період (оцінюється за стандартним відхиленням від середньої величини).

- **Добовий індекс (ДІ, %) АТ** – ступінь нічного зниження АТ (різниця між середньоденними і середньонічними показниками, виражена у відсотках до середньоденних показників). В залежності від значень ДІ пацієнти розподілялись таким чином:

1. **"Dipper"** (від англ. „dip” – ківш) – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години, ДІ = 10-22%, зовнішня форма профілю АТ нагадує ківш.

2. **"Non-dipper"** – хворі з недостатнім падінням АТ, у яких ДІ<10%, зовнішня форма профілю АТ має вигляд монофазної кривої.

3. **"Over-dipper"** – пацієнти з переважним зниженням АТ вночі, у яких ДІ більше 22%, з формою профілю у виді глибокого ковша.

4. **"Night-peaker"** – люди з нічною гіпертензією, у яких показники АТ у нічні години перевищують денні і ДІ має негативні значення.

Для оцінки добового профілю АТ використовувались порогові значення ДМАТ, рекомендовані Українською асоціацією кардіологів та іншими провідними фахівцями.

**Лабораторні дослідження.** Дослідження проводили в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медико – фармацевтичного університету.

Для дослідження забір крові із кубітальної вени здійснювали зранку, натще. Для одержання сироватки крові використовувалися пробірки з сепарованим гелем. Для одержання плазми крові використовували пробірки з антикоагулянтном - насиченим розчином натрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA).

Кров витримували протягом 20 хвилин при температурі 4<sup>0</sup> С до повного її згортання. Потім пробірку з кров'ю центрифугували 15 хвилин при 800g і відбирали сироватку крові в пластикову мікропробірку, об'ємом 1,5 мл. Мікропробірку із сироваткою та плазмою крові зберігали до аналізу при температурі нижче -22<sup>0</sup>С, не допускаючи повторного циклу замерзання-відтавання. Забір крові та наступна її обробка проводилися відповідно до інструкції виробника.

**Визначення активності реніну плазми крові (АРП)** здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою набору BSM Diagnostics, (США).

**Визначення активності ангіотензину-II (АТ-II)** здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою набору BSM Diagnostics (США).

**Визначення альдостерону плазми крові** здійснювалося методом імуноферментного аналізу за допомогою набору DRG International Inc. (США) методом імуноферментного аналізу,

**Визначення НУП в плазмі крові.** Для адекватної оцінки метаболізму передсердного і мозкового натрійуретичних пептидів визначали вміст у сироватці крові ргоANP та Nt-проBNP імуноферментним методом за допомогою

стандартних наборів фірми "Biomedica" (Австрія) ("proANP (1-98)" і "Nt-proBNP") згідно з інструкціями, які додавались. Вміст в плазмі визначали: "proaNP (1-98)" і "Nt-proBNP" - фмоль/мл.

### 2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження

Для визначення методів статистичного аналізу результатів дослідження отримані дані виражались у кількісних шкалах з проведенням аналізу характеру розподілу варіант. Кількісні ознаки з нормальним розподіленням представляли у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  - середня величина,  $m$  – середньоарифметична помилка від середньої. В якості критеріїв оцінки (нормальності розподілу) порівнювали фактичні отримані значення асиметрії та ексцесу з критичними при рівні значущості менше 0,05, а також за допомогою однофакторного тесту Колмогорова-Смірнова та критерію  $\chi^2$ .

При аналізі сукупності варіант, що суттєво відхилялись від основної маси спостережень, виключали їх з подальшого аналізу на підставі таких критеріїв: коли їх значення було більше чи менше за абсолютним значенням критичного, розрахованого як сума (чи різниця) вибіркового середнього значення та потроєної величини стандартного відхилення середнього значення, або, у разі ненормального характеру розподілу варіант, значення, що виходили за межі 1 та 99 процентів.

Статистичні дані наведені як вибіркоче середнє значення  $\pm$  стандартна помилка вибіркового середнього значення ( $M \pm m$ ). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості менше ніж 0,05 ( $p < 0,05$ ).

При аналізі розбіжностей в групах порівняння в разі нормального розподілу змінних використовували статистику Стьюдента (t-порівняння) для незалежних чи залежних величин. Коли розподіл досліджуваних змінних не відповідав нормальному закону, використовувалась непараметрична статистика: для незалежних змінних - U критерій Манна-Уїтні, а для залежних змінних - двовибірковий критерій Вілкоксона.

Усі статистичні процедури проводили з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA® 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5).

### РОЗДІЛ 3

#### РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ

За даними ретроспективного дослідження в клінічних групах, поділених за ступенем ефективності контролю АГ, була проаналізована прихильність до лікування на догоспітальному етапі, яка залежала від пацієнта, терапії та лікаря.

Результати пацієнт-залежної прихильності до лікування на догоспітальному етапі на підставі клініко-демографічної характеристики та факторів ризику в клінічних групах порівняння, представлені в таблиці 3.1. Приведені данні показують, що між першою (контрольована артеріальна гіпертензія) та другою (неконтрольована артеріальна гіпертензія) групами вірогідних відмінностей за ІМТ та наявності факторів ризику, що вивчались, не спостерігалось. Тоді як, в третій групі хворих з резистентною гіпертензією ряд показників мали відмінності в порівнянні з першою групою, де у хворих АГ була контрольованою. Так, з боку факторів ризику несприятливих серцево-судинних подій знайдено, що в третій групі порівняння ІМТ дорівнював  $28,6 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup> і був суттєво більшим проти  $25,3 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) у хворих першої групи. Подібним чином, співвідношення ОТ/ОС в третій групі склало  $0,94 \pm 0,01$  ум.од., що перевищував величину 0,9 і було на користь абдомінального типу ожиріння в цій групі, у відміну від першої групи з вірогідно меншим показником  $0,87 \pm 0,01$  ум.од. ( $p < 0,05$ ).

Також, в третій групі суттєво частіше спостерігалися інші фактори ризику несприятливих судинних подій: надмірне вживання солі (54,5% проти 26,7%,  $p < 0,05$ , в першій групі), обтяжлива спадковість (63,6% проти 46,7%,  $p < 0,05$ , в першій групі), гіподинамію, яку хворі відмічали в побутовому житті (54,5% проти 43,3%,  $p < 0,05$ , в першій групі). Не знайдено відмінностей між

всіма групами порівняння з боку частоти вживання алкоголю, табакокуріння, а також дії психоемоційних стресорних чинників.

Таблиця 3.1

**Характеристика пацієнт-залежної прихильності до лікування на догоспітальному етапі в клінічних групах (M±m)**

Показники	Перша група хворих на ГХ	Друга група хворих на ГХ	Третя група хворих на ГХ
	n=30 чол.	n=25 чол.	n=33 чол.
Середній вік, років	48,4±1,2	50,1±1,2	51,4±1,2
- чоловіки	14 (46,6%)	11 (44,0%)	5 (45,5%)
- жінки	16 (53,4%)	14 (56,0%)	6 (54,5%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,3±0,7	26,9±0,4	28,6±0,8*
Надмірна вага тіла (ІМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> )	12 (40,0%)	11 (44,0%)	5 (45,5%)*
ОТ/ОС, ум.од.	0,87±0,01	0,89±0,01	0,94±0,01*
Вживання алкоголю 1-2 рази на тиждень	9 (30,0%)	7 (28,0%)	3 (27,3%)
Табакокуріння	9 (30,0%)	8 (32,0%)	3 (27,3%)
Надмірне вживання солі	8 (26,7%)	8 (32,0%)	6 (54,5%)*
Обтяжлива спадковість	14 (46,7%)	14 (56,0%)	7 (63,6%)*
Гіподинамія	13 (43,3%)	13 (52,0%)	6 (54,5%)*
Дія стресорних чинників	12 (40,0%)	12 (48,0%)	6 (54,5%)

Примітка: \* - p<0,05 при порівнянні з першою групою;

Таким чином, клініко-демографічні дослідження та вивчення факторів ризику в групах хворих, які різнилися ступенем контролю АГ в догоспітальних умовах, довело, що група хворих з резистентною АГ найбільш суттєво різнилася від груп з контрольованою та неконтрольованою АГ. В третій групі частіше спостерігались такі фактори ризику, як вік, абдомінальне ожиріння, надмірним вживанням солі, обтяжлива спадковість та гіподинамія.

Наступним в ретроспективному аналізі було вивчення особливостей перебігу АГ та обізнаності про неї в групах з різним рівнем контролю АГ, результати чого приведені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

**Характеристика перебігу артеріальної гіпертензії та обізнаності про неї в клінічних групах порівняння (M±m)**

Показники	Перша група хворих на ГХ	Друга група хворих на ГХ	Третя група хворих на ГХ
	n=30 чол.	n=25 чол.	n=33 чол.
Тривалість АГ, років	8,4±0,8	8,6±1,1	10,6±1,0*
Ступінь АГ			
- I	7 (23,3%)	6 (24,0%)	6 (18,2%)
- II	14 (46,7%)	11 (44,0%)	15 (45,5%)
- III	9 (30,0%)	8 (32,0%)	12 (36,3%)
Обізнаність про ускладнення АГ	14 (46,7%)	7 (28,0%)*	12 (36,3%)*
Обізнаність про фактори ризику	20 (66,7%)	9 (36,0%)*	15 (45,5%)*
Контроль АТ(%):			
щоденно	11 (36,7%)	5 (20,0%)*	6 (18,2%)
щотижнево	12 (40,0%)	9 (36,0%)	15 (45,5%)
декілька разів в рік	7 (23,3%)	11 (44,0%)*	12 (36,3%)
Виклики бригади ШМД	8 (26,7%)	10 (40,0%)*	21 (63,6%)*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з першою групою.

Як довело дослідження, за ступенем АГ хворі першої та другої груп не мали відмінностей. Тоді як в третій групі знайдена більш суттєва частка хворих з АГ III ст. (36,3% проти 30,0%,  $p < 0,05$ , в першій групі) за рахунок зменшення пацієнтів з АГ I ст. (18,2% проти 24,0%,  $p < 0,05$ , в другій групі). Окрім рівня АГ нас інтересували показники інформованості хворих про ускладнення АГ, фактори ризику, що полягало в умотивованості до регулярного контролю за АТ. До таких показників мали відношення обізнаність про ускладнення АГ, фактори ризику та частоту контролю АТ в догоспітальних умовах. Так, обізнаність про ускладнення АГ та фактори ризику була значно меншою в другій групі хворих з часткою 28,0% ( $p < 0,05$ ) і



36,3% ( $p < 0,05$ ) та третій групі хворих з часткою 36,0% ( $p < 0,05$ ) і 45,5% ( $p < 0,05$ ) проти 46,7% і 66,7%, відповідно, в першій групі. В свою чергу, найрідшим контроль АГ був в другій групі, де він проводився тільки декілька разів на рік близько половини хворих (44,0% проти 23,3% ,  $p < 0,05$ , хворих першої групи), тоді як щоденний вимір АТ проводили всього 20,0% проти 36,7% ( $p < 0,05$ ) хворих першої групи. В третій групі показники контролю за АГ теж мали тенденцію до зниження, але в порівнянні з першою групою ці відмінності не добігали рівня вірогідності. Відмінності в групі спостерігалися і з боку частки хворих, які викликали бригаду швидкої медичної допомоги. Так, найбільшою ця частка виявилася в третій групі, де показник добігав 63,6%, декілька меншою – в другій групі з величиною в 40,0%, тоді як в першій групі показник дорівнював тільки 26,7% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, аналіз особливостей перебігу АГ в групах порівняння довів, що у хворих третьої групи з резистентною АГ перебіг ГХ був більш несприятливим із збільшенням частки пацієнтів з АГ III ст. та частішими викликами додому бригади швидкої медичної допомоги, ніж в першій групі з контрольованою гіпертензією. При цьому у хворих залишалась низька обізнаність про фактори ризику та ускладнення ГХ, що асоціювалося з низьким рівнем контролю АГ. У другій групі обізнаність про АГ та прихильність до контролю за АТ була суттєво нижчою, ніж в групі з контрольованою гіпертензією.

Для визначення прихильності до лікування, в клінічних групах порівняння був проведений аналіз охоплення та характеру антигіпертензивною терапією хворих на ГХ, результати якого представлені на рис. 3.1. Серед досліджених пацієнтів, більшість з них отримували антигіпертензивну терапію, але їх частка в групах порівняння була різною. Найменшим цей показник був в другій групі, склавши 62,5%, що було на 20,6% ( $p < 0,05$ ) менше, ніж в першій групі. Величина охоплення лікуванням в третій групі склала 100%, що відповідало визначенню суті резистентної АГ. Серед хворих, які лікувались, найбільш регулярно приймали ліки хворі першої

та третьої груп, частка яких дорівнювала 29,4% і 34,4%. Тоді як в другій групі ця величина склала тільки 14,7% ( $p < 0,05$ ). В той же час, нерегулярний прийом ліків найбільш часто відмічений в третій групі з показником 65,7%. В першій та другій групах подібна величина була приблизно однаковою та склала 53,7% ( $p < 0,05$ ) і 47,9% ( $p < 0,05$ ), відповідно. При цьому треба замітити, що в другій групі знайдена найбільша частка хворих в 44,8%, які займалися самолікуванням, в порівнянні з першою та третьої групами, де подібна величина була вдвічі меншою та дорівнювала тільки 21,8% ( $p < 0,05$ ) і 27,9% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

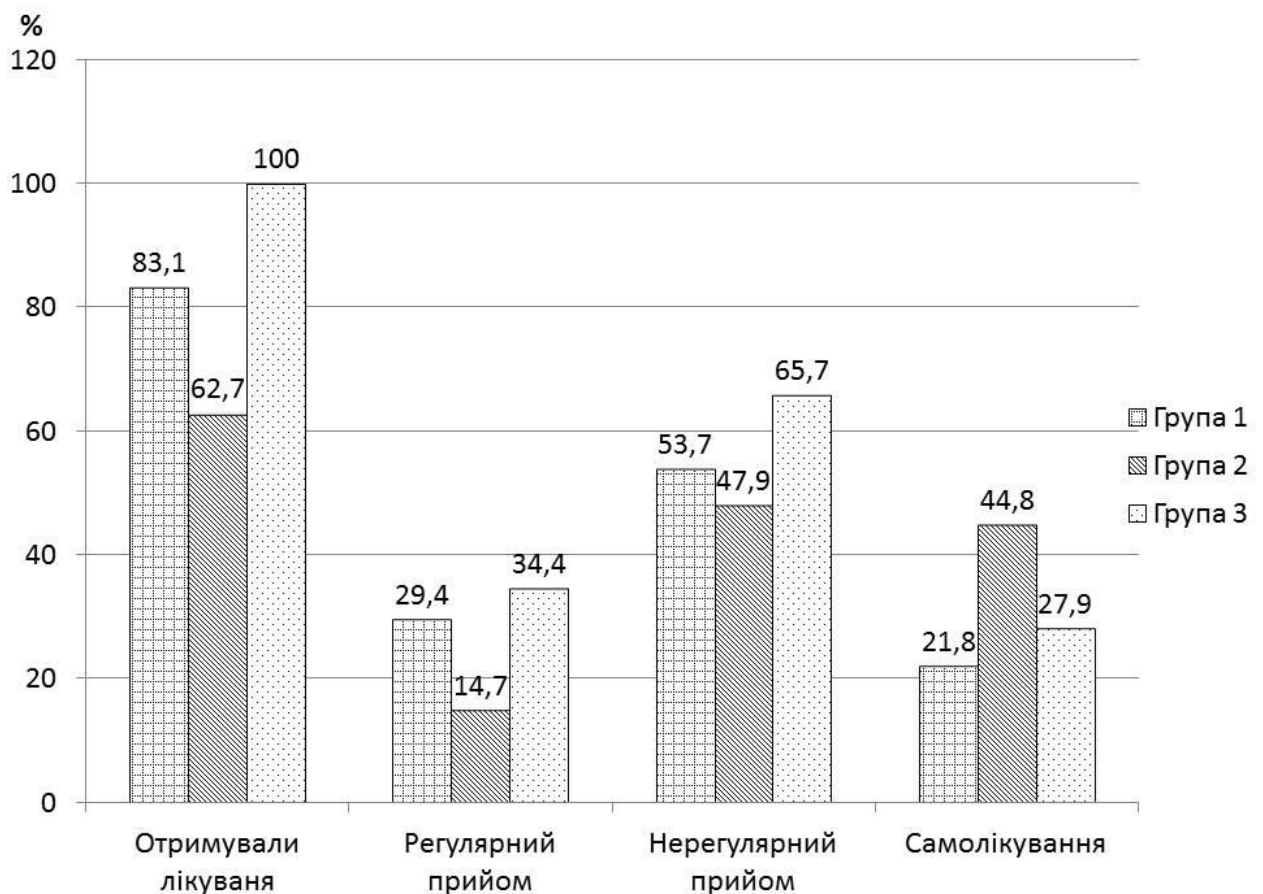


Рис. 3.1. Охоплення антигіпертензивною терапією та її характер в клінічних групах порівняння.

Результати дослідження препарат-залежної прихильності до лікування на догоспітальному етапі лікування в клінічних групах приведені в табл. 3.3.

Як видно з приведених даних, групи порівняння різнилися за кількістю візитів хворих до терапевтів на протязі року. Найменшим цей показник був в другій та третій групах, де він дорівнював  $0,87 \pm 0,08$  і  $1,85 \pm 0,09$  візитів/рік, відповідно, та був суттєво меншим ( $p < 0,05$ ), ніж в першій групі хворих з контрольованою гіпертензією ( $2,13 \pm 0,10$  візитів/рік).

Таблиця 3.3

**Характеристика препарат-залежної прихильності до лікування на догоспітальному етапі в клінічних групах порівняння**

	Перша група хворих на ГХ	Друга група хворих на ГХ	Третя група хворих на ГХ
	n=30 чол.	n=25 чол.	n=33 чол.
Кратність візитів лікаря в рік	$2,13 \pm 0,10$	$0,87 \pm 0,08^*$	$1,85 \pm 0,09^*$
Отримували лікування	25 (83,3%)	16 (64,0%)*	33 (100%)*
Регулярний прийом ліків	9 (30,0%)	4 (16,0%)*	12 (36,3%)
Нерегулярний прийом ліків	16 (53,3%)	12 (48,0%)	21 (63,6%)*
Самолікування	6 (20,0%)	12 (48,0%)*	9 (27,3%)
Не отримували лікування	5 (16,7%)	9 (36,0%)*	-
Середнє число препаратів за рік	$1,76 \pm 0,12$	$2,12 \pm 0,19^*$	$3,25 \pm 0,18^*$
Комбінована терапія, %	14 (46,7%)	9 (36,0%)	33 (100%)*
Монотерапія	8 (26,7%)	4 (16,0%)	-

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з першою групою.

Серед груп порівняння середнє число антигіпертензивних препаратів, які приймали хворі на протязі року, найменшим знайдене в першій групі з величиною  $1,76 \pm 0,12$ . Суттєво більшою цей показник був в другій групі, склавши  $2,12 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ), тоді як найбільшим – в третій групі з показником в  $3,25 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ). Відсоток хворих з застосуванням комбінованої терапії в групах порівняння відбивав тенденції, знайдені при аналізі середньої кількості прийнятих препаратів за рік. А саме, найменша частка комбінованої терапії

спостерігалась в першій та другій групах, де вона дорівнювала 46,7% та 36,0% відповідно, тоді як найбільшою виявлена в третій групі з 100% застосуванням ( $p < 0,05$ ), що більш ніж в двічі перевищувало такий показник в першій групі. Зворотна залежність спостерігалась з боку показника монотерапії, який найбільшим був в першій групі з величиною 26,7%, тоді як в другій групі він склав 16,0% ( $p < 0,05$ ), а в третій групі вона зовсім не застосовувалась.

Таким чином, дослідження довело, що в групах з неконтрольованою гіпертензією, включно групу з резистентною гіпертензією, спостерігалась найменша прихильність до лікування, де виявилися суттєве зниження кратності візитів до лікаря в рік та зростання відсотку хворих з самолікуванням. Разом з цим зменшувалася частка хворих, які приймали ліки, зростала нерегулярність їх застосування та зменшувалась частка хворих з комбінованою терапією. Серед порушень в тактиці антигіпертензивної терапії, прояви якої найчастіше відмічені, також, в другій та третій групах хворих з неконтрольованою гіпертензією, треба зазначити часті зміни препаратів та посилення терапії, зниження дози препаратів, відміна терапії та наступне призначення або без подальшого призначення ліків. Відмінностями між групами з неконтрольованою гіпертензією та резистентною гіпертензією було те, що в останній групі спостерігався більш суттєвий вплив таких факторів ризику, як вік, абдомінальне ожиріння, надмірним вживанням солі, обтяжлива спадковість та гіподинамія.

## РОЗДІЛ 4

**ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ  
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ НЕКОНТРОЛЬОВАНІЙ  
АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Варіабельність АТ є важливою хронобіологічною характеристикою, яка вказує на функціонування складної системи багаторівневої регуляції АТ. Крім цього, підвищення варіабельності АТ у хворих на ГХ відносять до самостійного фактору ризику розвитку ускладнень з боку органів-мішеней, особливо серця та головного мозку, тому важливим питанням є вивчення впливу добових величин та типів циркадних ритмів АТ на досягнення цільового рівня АТ, особливо на тлі ремоделювання судин та порушень функціонального стану артерій м'язового типу: підвищенні нижнього ліміту ауторегуляції кровотоку [40].

Результати порівняльного аналізу показників ДМАТ в загальній групі хворих на ГХ та в контрольній групі представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Показники добового моніторингу артеріального тиску в  
контрольній групі та у хворих на ГХ (M±m)**

Показники ДМАТ	Група контролю (n=29 осіб)	Хворі на ГХ (n=83 осіб)	t– порівняння
„Офісний” САТ, мм рт.ст.	123,7±3,1	169,2±2,1	t=10,06, p<0,001
„Офісний” ДАТ, мм рт.ст.	75,2±1,6	98,4±1,0	t=8,13, p<0,001
„Офісний” ПАТ, мм рт.ст.	48,1±1,3	70,9±0,9	t=6,64, p<0,01

Продовження таблиці 4.1

САТ 24г, мм рт.ст.	116,3±1,1	150,0±1,5	t=9,16, p<0,001
ДАТ 24г, мм рт.ст.	70,1±0,9	86,5±1,3	t=7,42, p<0,001
ПАТ 24г, мм рт.ст.	46,5±0,7	64,4±1,2	t=5,51, p<0,01
САТ max, мм рт.ст.	136,7±1,3	191,3±3,1	t=8,77, p<0,001
ДАТ max, мм рт.ст.	91,8±1,5	116,4±2,1	t=5,62, p<0,01
ВарСАТ 24г, мм рт.ст.	12,34±0,42	16,54±0,44	t=3,67, p<0,02
ВарДАТ 24г, мм рт.ст.	9,87±0,37	12,01±0,31	t=2,94, p<0,02
ІЧ САТ 24г,%	4,93±1,32	58,33±3,11	p<0,0001
ІЧ ДАТ 24г,%	3,74±0,93	49,81±3,21	p<0,0001
САТ дн, мм рт.ст.	120,4±1,3	152,2±2,1	t=9,86, p<0,001
ДАТ дн, мм рт.ст.	73,5±1,2	88,6±1,1	t=7,79, p<0,001
ПАТ дн, мм рт.ст.	47,2±0,8	64,3±1,1	t=5,33, p<0,01
ВарСАТ дн, мм рт.ст.	11,04±0,54	16,13±0,54	t=3,88, p<0,02
ВарДАТ дн, мм рт.ст.	8,46±0,45	11,87±0,40	t=4,14, p<0,02
ІЧ САТ дн,%	6,52±0,53	61,37±2,29	p<0,0001
ІЧ ДАТ дн,%	5,33±0,47	54,24±3,11	p<0,0001
САТ нічн, мм рт.ст.	107,4±1,2	140,2±2,1	t=7,16, p<0,001
ДАТ нічн, мм рт.ст.	63,2±1,0	83,1±1,6	t=5,87, p<0,01
ПАТ нічн, мм рт.ст.	44,5±0,7	56,7±1,2	t=3,65, p<0,02
ВарСАТ нічн, мм рт.ст.	9,61±0,55	13,89±0,55	t=3,41, p<0,02
ВарДАТ нічн, мм рт.ст.	7,73±0,32	10,57±0,42	t=2,68, p<0,02
ІЧ САТ нічн,%	4,73±0,44	58,31±2,87	p<0,0001
ІЧ ДАТ нічн,%	3,13±0,32	48,74±3,17	p<0,0001
ДІ САТ, %	12,54±0,52	7,13±1,16	t=3,92, p<0,02
ДІ ДАТ, %	13,32±0,76	8,95±1,32	t=3,65, p<0,02

У групі хворих практично всі показники ДМАТ, поряд з показниками „офісного” вимірювання АТ, суттєвим чином різнились від подібних в контрольній групі. Так, в групі хворих величини САТ<sub>24Г</sub>, ДАТ<sub>24Г</sub> та ПАТ<sub>24Г</sub> на 20,9%, 18,2% і 38,3%, відповідно, перевищували аналогічні показники в контрольній групі. Подібні відмінності порівняно з групою контролю мали САТ<sub>max</sub> і ДАТ<sub>max</sub>, із перевищенням в групі хворих на 39,9% і 26,8%; САТ<sub>дн</sub>, ДАТ<sub>дн</sub> і ПАТ<sub>дн</sub> - на 26,4%, 31,9% і 36,2%; САТ<sub>нічн</sub>, ДАТ<sub>нічн</sub> і ПАТ<sub>нічн</sub> - на 30,5%, 31,5% і 27,4%, відповідно. Одночасно збільшувалися добові показники навантаження тиском: ІЧ САТ<sub>24Г</sub> і ІЧ ДАТ<sub>24Г</sub> - на 53,4% та 46,1%, ІЧ САТ<sub>дн</sub> і ІЧ ДАТ<sub>дн</sub> - на 54,9% та 48,9%, ІЧ САТ<sub>нічн</sub> і ІЧ ДАТ<sub>нічн</sub> - на 53,6% та 45,6%, відповідно.

Аналогічним чином в групі хворих зростали показники варіабельності АТ: ВарСАТ<sub>24Г</sub> і ВарДАТ<sub>24Г</sub> - на 34,2% та 21,7%, ВарСАТ<sub>дн</sub> і ВарДАТ<sub>дн</sub> - на 46,4% та 40,2%, ВарСАТ<sub>нічн</sub> і ВарДАТ<sub>нічн</sub> - на 43,7% та 36,2%, відповідно. Також суттєво зменшувався добовий індекс ДІ САТ і ДІ ДАТ - на 36,8% та 33,1%, відповідно. Останній факт свідчив про порушення циркадних ритмів АТ із підвищенням навантаження в нічний час.

Треба зазначити, що між групами хворих на ГХ, поділених за ступенем контролю АГ, при відсутності відмінностей між величинами „офісного” вимірювання АТ на початку лікування, виявлені значущі відмінності з боку показників ДМАТ (табл. 4.2).

Так, в третій групі спостереження (з резистентною АГ) показник САТ<sub>24Г</sub>, ПАТ<sub>24Г</sub> склали відповідно 155,2±2,3 мм рт.ст., 65,3±0,9 мм рт.ст. та були суттєво більшими, на 9,3% (p<0,05), 5,0% (p<0,05), за аналогічні значення в першій клінічній групі. Також в третій групі більш вірогідно зростали величини САТ<sub>max</sub> та ДАТ<sub>max</sub>, які склали 196,7±3,5 мм рт.ст. і 120,1±2,4 мм рт.ст. та перевищували на 5,4% (p<0,05) та 5,7% (p<0,05) подібні значення в першій групі порівняння. Аналогічним чином, в третій групі хворих величини середньоденного САТ і ПАТ, середньонічні САТ і ДАТ дорівнювали 155,1±2,3

мм рт.ст. і  $65,6 \pm 1,1$  мм рт.ст.,  $143,3 \pm 2,6$  мм рт.ст. і  $85,7 \pm 1,7$  мм рт.ст. та були вищими на 5,9% ( $p < 0,05$ ), 6,7% ( $p < 0,05$ ), 5,2% ( $p < 0,05$ ), 5,7% ( $p > 0,05$ ), відповідно, ніж в першій клінічній групі хворих на ГХ.

Таблиця 4.2

**Показники добового моніторингу артеріального тиску в групах хворих, поділених за ступенем контролю АГ ( $M \pm m$ )**

Показники ДМАТ	Перша група хворих	Друга група хворих	Третя група хворих
	n=30 осіб	n=25 особи	n=33 осіб
„Офісний” САТ, мм рт.ст.	$167,2 \pm 1,6$	$170,2 \pm 2,1$	$172,5 \pm 1,8$
„Офісний” ДАТ, мм рт.ст.	$101,6 \pm 1,1$	$99,4 \pm 1,3$	$102,4 \pm 1,2$
„Офісний” ПАТ, мм рт.ст.	$65,7 \pm 1,4$	$71,6 \pm 1,1$	$70,4 \pm 0,8$
САТ 24г, мм рт.ст.	$144,7 \pm 1,5$	$151,2 \pm 1,6^*$	$153,2 \pm 2,3^*$
ДАТ 24г, мм рт.ст.	$82,0 \pm 1,1$	$85,4 \pm 1,5^*$	$86,1 \pm 1,2$
ПАТ 24г, мм рт.ст.	$62,2 \pm 0,8$	$66,1 \pm 0,9^*$	$67,3 \pm 0,9^*$
САТ max, мм рт.ст.	$186,6 \pm 2,4$	$191,3 \pm 2,3^*$	$196,7 \pm 3,5^*$
ДАТ max, мм рт.ст.	$113,6 \pm 1,6$	$118,5 \pm 1,5^*$	$120,1 \pm 2,4^*$
ВарСАТ 24г, мм рт.ст.	$15,7 \pm 0,50$	$17,1 \pm 0,53^*$	$18,25 \pm 0,45^*$
ВарДАТ 24г, мм рт.ст.	$11,57 \pm 0,36$	$11,89 \pm 0,32$	$12,44 \pm 0,34$
ПЧ САТ 24г, %	$54,35 \pm 2,76$	$57,61 \pm 2,88$	$60,33 \pm 3,43^*$
ПЧ ДАТ 24г, %	$44,94 \pm 3,65$	$49,15 \pm 3,44$	$53,81 \pm 3,69^*$



## Продовження таблиці 4.2

САТ дн, мм рт.ст.	149,3±1,3	153,1±1,5*	155,1±2,3*
ДАТ дн, мм рт.ст.	88,3±1,4	87,4±1,6	89,7±1,2
ПАТ дн, мм рт.ст.	61,5±1,0	66,6±1,3*	65,6±1,1*
ВарСАТ дн, мм рт.ст.	15,26±0,56	16,76±0,57*	17,27±0,66*
ВарДАТ дн, мм рт.ст.	11,25±0,32	11,98±0,35	12,01±0,42
ІЧ САТ дн,%	57,43±3,82	62,41±3,81*	65,52±2,46*
ІЧ ДАТ дн,%	48,63±3,55	53,65±3,52	60,27±3,45*
САТ нічн, мм рт.ст.	136,2±2,1	139,1±2,7	143,3±2,6*
ДАТ нічн, мм рт.ст.	81,1±1,5	84,4±1,6	85,7±1,7*
ПАТ нічн, мм рт.ст.	55,4±1,3	57,4±1,5	58,7±1,3*
ВарСАТ нічн, мм рт.ст.	14,65±0,56	14,99±0,52	15,85±0,65
ВарДАТ нічн, мм рт.ст.	10,54±0,45	11,51±0,43*	12,14±0,44*
ІЧ САТ нічн,%	55,40±2,46	59,40±1,76	62,41±2,63*
ІЧ ДАТ нічн,%	44,36±3,11	49,25±2,72*	56,62±2,25*
ДІ САТ, %	7,93±0,72	6,77±0,71	6,23±0,56*
ДІ ДАТ, %	9,46±0,66	9,11±0,72	8,45±0,63*

Примітка: \* -  $p < 0,05$  порівняно з першою клінічною групою

Також вірогідні відмінності спостерігались в другій групі (з неконтрольованою АГ), в порівнянні з першою групою, а саме: в другій групі спостереження показник САТ<sub>24г</sub>, ПАТ<sub>24г</sub> склали відповідно 151,2±1,6 мм рт.ст., 66,1±0,9 мм рт.ст. та були теж суттєво більшими, на 4,2% (p<0,05), 9,2% (p<0,05), за аналогічні значення в першій клінічній групі. Теж в другій групі більш вірогідно зростали величини САТ<sub>max</sub> та ДАТ<sub>max</sub> до 191,3±2,3 мм рт.ст. і 118,5±1,5 мм рт.ст. та перевищували на 2,7% (p<0,05) та 4,4% (p<0,05) подібні значення в першій групі порівняння. Окрім цього, в другій групі величини середньоденного САТ і ПАТ дорівнювали 153,1±1,5 мм рт.ст. і 66,6±1,3 мм рт.ст. та були більшими на 5,9% (p<0,05) і 6,7% (p<0,05), відповідно, ніж в першій клінічній групі хворих на ГХ. Однак, на відміну від третьої групи, показники середньонічного САТ і ДАТ не мали відмінностей між першою та другою групами.

При аналізі показників варіабельності АТ в групах хворих було виявлено, що їх величини вірогідно перевищували подібні показники контрольної групи і відповідали значенням граничної варіабельності (11,9–15 мм рт. ст.) або перевищували її. При цьому треба відмітити суттєве зростання у хворих третьої клінічної групи величини ВарСАТ<sub>24г</sub>, ВарСАТ<sub>дн</sub>, ВарДАТ<sub>нічн</sub>, на 16,2% (p<0,02), 13,2% (p<0,05) та 15,1% (p<0,02), відповідно, в порівнянні з аналогічними значеннями в першій клінічній групі. В другій групі порівняння спостерігались подібні відмінності, але відсоток змін мав менші величини: величини ВарСАТ<sub>24г</sub>, ВарСАТ<sub>дн</sub>, ВарДАТ<sub>нічн</sub> - на 8,9% (p<0,02), 9,8% (p<0,05) та 9,1% (p<0,02) відповідно, в порівнянні з аналогічними значеннями в першій клінічній групі.

Показники „навантаження тиском” - індекси часу гіпертонії, що характеризують рівень та тяжкість АГ, також були вірогідно вищими за порогові нормативні значення в обох клінічних групах хворих. Однак, подібно до відмінностей варіабельності АТ, більш суттєві зміни добових показників ІЧ спостерігались в третій групі хворих. Так, суттєво зростали величини ІЧ САТ

24г і ІЧ ДАТ 24г до  $60,33 \pm 3,43\%$  та  $53,81 \pm 3,65\%$ , відповідно, що на  $11,0\%$  ( $p < 0,05$ ) і  $19,5\%$  ( $p < 0,02$ ) перевищувало аналогічні показники в першій групі спостереження. Знайдені зміни показників ІЧ в третій клінічній групі були характерними для обох добових періодів. Тобто, в третій групі хворих значення ІЧ САТ<sub>дн</sub>, ІЧ ДАТ<sub>дн</sub>, ІЧ САТ<sub>нічн</sub> та ІЧ ДАТ<sub>нічн</sub> склали  $65,52 \pm 2,46\%$ ,  $60,27 \pm 3,45\%$ ,  $62,41 \pm 3,63\%$  і  $56,62 \pm 3,25\%$ , відповідно, і на  $14,1\%$  ( $p < 0,05$ ),  $23,1\%$  ( $p < 0,01$ ),  $12,6\%$  ( $p < 0,05$ ) та  $6,5\%$  ( $p < 0,05$ ) перевищували такі ж показники в першій групі порівняння. Аналогічні відмінності в другій групі порівняння стосувалися тільки ІЧ САТ<sub>дн</sub> та ІЧ ДАТ<sub>нічн</sub> з величинами  $62,41 \pm 3,81$  та  $49,25 \pm 2,72$  мм рт.ст., що тільки на  $8,7\%$  ( $p < 0,05$ ) та  $11,2\%$  ( $p < 0,05$ ) перевищувало такі ж показники в першій групі порівняння. Останній факт свідчив про суттєво менше навантаження тиском в другій групі в порівнянні з третьою.

На противагу знайденим змінам показників АТ, величини добового індексу САТ та ДАТ вірогідно зменшувалися в всіх клінічних групах хворих на ГХ, але найбільш вагомо - в третій групі хворих, з різницею в  $21,4\%$  ( $p < 0,05$ ) та  $10,5\%$  ( $p < 0,05$ ), відповідно, в порівнянні з першою групою. В другій групі такі відмінності дорівнювали  $15,1\%$  та  $10,5\%$ , але не досягали рівня вірогідності.

Таким чином, аналіз добових величин та варіабельності АТ в групах хворих на ГХ, поділених за ступенем контролю АГ, свідчить про значні їх зміни у всіх клінічних групах порівняно зі здоровими особами. В той же час, в третій групі хворих (з резистентною АГ) до початку лікування перебіг ГХ асоціювався з більш високим рівнем АТ, з більшою його варіабельністю та “навантаженням тиском” як впродовж доби, так і в денний і, особливо, в нічний час. Аналогічні відмінності в другій клінічній групі мали менші величини та виявлені переважно в денний час спостереження. Найбільш сприятливим перебігом характеризувалась перша група хворих з контрольованою АГ з найменшими змінами показників АТ впродовж доби.

## РОЗДІЛ 5

**ПЕПТИДИ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ І  
НАТРІЙУРЕТИЧНОЇ СИСТЕМ ПРИ НЕКОНТРОЛЬОВАНІЙ  
АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Приступаючи до розгляду зв'язків між показниками РААС та системи НУП з ремоделюванням та порушенням функції судин при неконтрольованій АГ, треба охарактеризувати особливості вмісту у сироватці крові пептидів цих систем в залежності від ступеня АГ, статі та віку.

Результати дослідження нейрон-гуморальних пептидів в сироватці крові, що вивчались в контрольній групі і у хворих на ГХ, наведені в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Вміст нейрогуморальних пептидів у сироватці крові в контрольній  
групі та у хворих на ГХ загальної групи (M±m)**

	Контрольна група	Хворі на ГХ	t-порівняння
	n=26 осіб	n= 88 осіб	
АРП, нг/мл/ч	2,01±0,23	3,06±0,18	t=2,94, p<0,02
АТ-II, нмоль.л <sup>-1</sup>	44,5 ± 2,8	69,6 ± 3,9	t=5,33, p<0,001
Альд, пг/мл	77,4±6,4	114,4±17,6	t=3,84, p<0,01
proANP, фмоль/мл	952±51	1198±54	t=3,13, p<0,02
Nt-proBNP, фмоль/мл	211,6±29,3	305,8±36,9	t=4,54, p<0,01
Nt-proBNP/proANP	0,22±0,01	0,26±0,01	t=2,21, p<0,05

Обстежена загальна популяція хворих з АГ у цілому характеризувалася вірогідно значущим збільшенням вмісту всіх показників нейрон-гуморальних пептидів у порівнянні з особами групи контролю: АРП - на 52,2% (p<0,05), АТ-II - на 48,7% (p<0,05), Альд – на 47,8% (p<0,05), proANP - на 25,8% (p<0,05) та Nt-proBNP - на 44,4% (p<0,05). Причому треба зазначити, що виявлене суттєве зростання коефіцієнту Nt-proBNP/proANP у хворих з АГ, яке приводило до

висновку про переважне збільшення метаболіту МНП в порівнянні з метаболітом ПНП. Отримані дані свідчили про вагому активацію обох нейрогуморальних систем – РААС та НУП із збільшенням вмісту пептидів в сироватці крові, що відображало загальну тенденцію перебігу ГХ, яка наведена в численних наукових роботах [41].

Розподіл величин нейрогуморальних показників, що вивчались, у сироватці крові хворих з різним ступенем АГ наведений в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Вміст нейрогуморальних пептидів у сироватці крові в залежності від ступеня артеріальної гіпертензії обстежених хворих (M±m)**

Показник	Артеріальна гіпертензія			
	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь	Контрольна група
	n=19 осіб	n=40 осіб	n=29 особа	n=26 осіб
АРП, нг/мл/ч	3,48±0,42*	3,18±0,39*	2,63±0,28 <sup>1</sup>	2,01±0,23
АТ-II, нмоль.л <sup>-1</sup>	74,2 ± 7,4*	80,5 ± 9,2*	63,2 ± 5,4 <sup>1</sup>	44,5 ± 4,8
Альд, пг/мл	98,0±13,3	123,8±13,1*	141,9±15,6* <sup>1</sup>	77,4±6,4
proANP, фмоль/мл	961±118	994±120	1391±141* <sup>1</sup>	952±51
Nt-proBNP, фмоль/мл	224,9±31,1	241,8±48,0	405,9±61,5* <sup>1</sup>	211,6±29,3
Nt-proBNP/proANP	0,23±0,01	0,24±0,01*	0,29±0,01*	0,22±0,01

Примітки: 1. \* - p<0,05 порівняно з контрольною групою; 2. <sup>1</sup> - p<0,05 порівняно з групою АГ 1ст.

При різних ступенях АГ показники нейрогуморальних пептидів, що вивчалися, вірогідно перевищували рівень аналогічних величин в контрольній групі. Однак динаміка змін пептидів РААС та НУП мала суттєві відмінності. Так, різниця вмісту АРП, в порівнянні з групою контролю, в групі з АГ 1ст. склала 73,1%, в групі з АГ 2 ст. вже дорівнювала 58,2%, а в групі з АГ 3 ст. - тільки 30,8%, причому в останньому випадку зміни вірогідно не різнились з такими у здорових людей. З боку АТ-II подібна різниця склала 66,7%, 80,9%

та 42,0%, відповідно, і в останній групі також із зникненням відмінностей в порівнянні з контрольною групою. Рівень інших пептидів, що вивчалися, прогресивно зростав із збільшенням ступеня АГ. Однак рівень Альд збільшувався на 26,6%, 59,9% та 83,3%, відповідно, і вже при АГ 2 ст. вірогідно відрізнявся від показника контрольної групи, тоді як величини proANP та Nt-proBNP при АГ 1 та 2 ст. залишалися на рівні таких показників групи контролю та суттєво зростали тільки в групі з АГ 3 ст. на 44,7% ( $p < 0,05$ ) та 80,8% ( $p < 0,05$ ), відповідно. При цьому збільшувався на 26,1% ( $p < 0,05$ ) коефіцієнт Nt-proBNP/proANP, який характеризував перевагу у зростанні величини Nt-proBNP над proANP.

Порівняльний аналіз вмісту нейрогуморальних пептидів між групами хворих з різним ступенем АГ виявив відмінну динаміку їх величин. Так, такі показники РААС як АРП та АТ-II максимально збільшувалися в групах АГ 1 ст. та АГ 2 ст. без суттєвої різниці показників між цими групами, тоді як в групі хворих з АГ 3 ст. величина АРП та АТ-II суттєво зменшувалася, але ще відрізнялася від аналогічних величин в групі контролю. Зовсім іншою була динаміка з боку показників Альд та пептидів системи НУП. В групах хворих із зростанням ступеня АГ рівень Альд, proANP та Nt-proBNP прогресивно і вірогідно зростав з максимальним перевищенням аналогічних показників контрольної групи в групі з АГ 3 ст. Слід відмітити, що при всіх трьох ступенях АГ коефіцієнт Nt-proBNP/proANP був достовірно вищим, ніж в контрольній групі, але не змінювався у міру прогресування АГ.

Таким чином, дослідження вмісту нейрогуморальних пептидів в групах хворих з різним ступенем АГ довели суттєву активацію пептидів як системи РААС, так і НУП. В міру прогресування АГ динаміка показників пептидів цих систем має суттєві відмінності у вигляді відносного зниження активності АРП та АТ-II на більш пізніх стадіях захворювання і, навпаки, односпрямованим зростанням Альд, proANP та Nt-proBNP для останніх двох показників тільки при АГ 3 ст.

В подальшому ми вивчали взаємозв'язок величин нейрогуморальних пептидів, що вивчалися, в групах хворих на ГХ в залежності від досягнення цільового рівня АТ. Результати цього дослідження наведені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

**Вміст нейрогуморальних пептидів у сироватці крові в групах хворих на ГХ, поділених за ступенем контролю АГ ( $M \pm m$ )**

Показники	Контрольна група	Перша клінічна група	Друга клінічна група	Третя клінічна група
	n=26 осіб	n=19 осіб	n=40 осіб	n=29 особа
АРП, нг/мл/ч	2,01±0,23	2,97±0,18*	3,32±0,21* <sup>1</sup>	2,53±0,17*
АТ-II, нмоль.л <sup>-1</sup>	44,5 ± 2,8	74,2 ± 6,2	82,5 ± 6, 1*	64,2 ± 6,4*
Альд, пг/мл	77,4±6,4	102,9±9,6*	123,7±7,6* <sup>1</sup>	136,8±8,1* <sup>1</sup>
proANP, фмоль/мл	952±51	997±64	1117±64* <sup>1</sup>	1244±71* <sup>1</sup>
Nt-proBNP, фмоль/мл	211,6±29,3	238,4±31,4	268,5±34,7*	373,2±30,9* <sup>1</sup>
Nt-proBNP/proANP	0,22±0,01	0,24±0,01	0,24±0,01*	0,29±0,01* <sup>1</sup>

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; 2. <sup>1</sup> -  $p < 0,05$  порівняно з першою групою.

Як довело дослідження, в усіх клінічних групах хворих з АГ (з досягнення цільового рівня АТ та неефективним його контролем) показники нейрогуморальних пептидів, що вивчались, вірогідно перевищували аналогічні величини у пацієнтів контрольної групи: АРП - на 65,2% і 40,8% відповідно, АТ-II - на 80,9% і 39,8% відповідно, Альд - на 76,7% і 45,9% відповідно, proANP - на 23,5% і 14,2% відповідно та Nt-proBNP - на 76,8% і 26,9% відповідно. Аналогічним чином в групах хворих пацієнтів зростав коефіцієнт Nt-proBNP/proANP на 31,8% та 13,7%. Отже, знайдені зміни нейрогуморальних пептидів, що вивчались, в групах хворих на ГХ, в залежності від досягнення цільового рівня АТ, відображали загальні тенденції нейрогуморальних порушень, які отримані при дослідженні групи хворих на ГХ в цілому.

Порівняння отриманих даних дослідження між групами хворих на ГХ, в залежності від досягнення цільового рівня АТ, виявило суттєві відмінності змін нейрогуморальних пептидів в кожній з них: в третій клінічній групі хворих (з резистентною АГ) спостерігались більш суттєві зміни нейрогуморальних показників на відміну від першої групи хворих з контрольованою АГ. При цьому вірогідна різниця між групами знайдена з боку Альд в 33,0%, proANP - в 24,7% та Nt-proBNP - в 56,7%, тоді як зміни АРП та АТ-II мали лише тенденцію до збільшення. Також в третій групі порівняння коефіцієнт Nt-proBNP/proANP на 20,8% перевищував такий в першій групі.

Аналогічні зміни спостерігалися в другій групі хворих (з неконтрольованою АГ), але вони були менш суттєві, ніж в третій групі хворих. Так, вірогідна різниця між групами склала з боку Альд 20,2%, proANP - 12,7% та Nt-proBNP - 12,6%. Зміни з боку АРП, АТ-II та коефіцієнта Nt-proBNP/proANP теж не мали вірогідних відмінностей.

Отже, за даними порівняльного аналізу можна казати, що перебіг ГХ з неефективним контролем АТ асоціюється із збільшенням практично всіх нейрогуморальних пептидів, які вивчались, але більш суттєво - із зростанням Альд та обох пептидів групи НУП. В той же час, проведене дослідження дозволило визначити відмінності з боку нейрогуморальних показників, які спостерігались між групами з неконтрольованою та резистентною АГ. Це стосується, в першу чергу, групи хворих з резистентною АГ, в якій суттєво збільшеними виявлені величини альдостерону з одночасним зменшенням АРП, тоді як в групі з неконтрольованою АГ збільшення альдостерона було менш вагомим, АРП збільшувались. Також в групі хворих з резистентною АГ відмічене більш суттєве підвищення зростання показників НУП з перевищенням показника Nt-proBNP, що свідчило про більшу інформативність цього пептиду.

В подальшому вирішувалось питання взаємозв'язку показників нейрогуморальних пептидів із структурно-функціональним станом судин



еластичного та м'язового типів в групах порівняння хворих на ГХ. Це питання є важливим, тому що дає змогу уточнити патогенетичні механізми розвитку ураження судин як головного чинника можливих васкулярних подій. З іншого боку, вивчення нейрогуморального стану відкриває можливості розробки нових діагностичних маркерів структурно-функціональних судинних змін.

З цією метою між показниками судинних чинників та нейрогуморальними пептидами, що вивчались, був проведений кореляційний аналіз. Кореляційні зв'язки показників РААС були приблизно однаковими за ступенем щільності та направленістю і проявили слабкі прямі зв'язки з показниками жорсткості артерій, котрі не завжди досягали рівня вірогідності.

Так, показники АРП, АТ-II і Альд мали прямі зв'язки з показниками жорсткості крупних артерій, а саме: з ЖКС ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,29$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), ШППХе ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,33$ ,  $p < 0,05$ , відповідно); з показником жорсткості ЗСА SI ЗСА ( $r = +0,26$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,27$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ , відповідно); з показником жорсткості плечової артерії SI ( $r = +0,22$ ,  $p > 0,05$ ,  $r = +0,23$ ,  $p > 0,05$  і  $r = +0,25$ ,  $p > 0,05$ , відповідно). Однак найбільш щільні зв'язки в цих випадках проявили пептиди системи НУП: proANP і Nt-proBNP прямі зв'язки з ЖКС ( $r = +0,44$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,51$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), ШППХе ( $r = +0,42$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,55$ ,  $p < 0,05$ , відповідно); з SI ЗСА ( $r = +0,37$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,43$ ,  $p < 0,05$ , відповідно); з SI плечової артерії ( $r = +0,22$ ,  $p > 0,05$  і  $r = +0,28$ ,  $p < 0,05$ , відповідно).

З боку показників розтяжності DC ЗСА та DC плечової артерії направленість зв'язків була зворотною в порівнянні з показниками жорсткості, а їх щільність меншою за ступенем: з АРП ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,12$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), АТ-II ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,16$ ,  $p > 0,05$ , відповідно), Альд ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,25$ ,  $p > 0,05$ , відповідно). У свою чергу, подібні показники розтяжності мали теж зворотні, але більш щільні зв'язки з proANP ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,21$ ,  $p > 0,05$ , відповідно), з Nt-proBNP ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ , відповідно).

Аналогічно показникам пружно-еластичних властивостей, величини ремоделювання артерій теж були щільно пов'язані з величиною нейрогуморальних пептидів. Так, з боку АРП, АТ-II і Альд відмічені прямі зв'язки з показниками товщини стінок судин ТІМС ЗСА ( $r = +0,37$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,35$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), з W ЗСА ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,29$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), з VM ЗСА ( $r = +0,30$ ,  $r = +0,29$  і  $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), з VM плечової артерії ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,29$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$ , відповідно). Аналогічним чином АРП, АТ-II і Альд були вагомо пов'язані з показниками геометрії артерій: з W/Dd ЗСА ( $r = +0,27$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,27$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,31$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), W/Dd плечової артерії ( $r = +0,16$ ,  $p > 0,05$ ),  $r = +0,19$ ,  $p > 0,05$  і  $r = +0,23$ ,  $p > 0,05$ , відповідно). У свою чергу, proANP і Nt-proBNP проявили ще більш щільні зв'язки з ТІМС ЗСА ( $r = +0,39$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,43$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), з W ЗСА ( $r = +0,28$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), VM ЗСА ( $r = +0,39$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,51$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), VM плечової артерії ( $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,44$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), W/Dd ЗСА ( $r = +0,33$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,44$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), W/Dd плечової артерії ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,46$ ,  $p < 0,05$ , відповідно).

Окремо треба відзначити показник ендотеліальної функції ЕЗВД, з яким нейрогуморальні пептиди обох систем мали досить щільні зворотні зв'язки, а саме: АРП ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), АТ-II ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ), Альд ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ), proANP ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ) і Nt-proBNP ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, кореляційне дослідження довело існування тісних зв'язків між нейрогуморальними пептидами РААС і НУП та показниками ремоделювання судин практично всіх відділів. Як підвищення жорсткості артерій із зниженням їх еластичних властивостей, так і гіпертрофія стінок артерій із ремоделюванням за концентричним типом асоціювалися з активацією нейрогуморальної системи із збільшенням продукції пептидів РААС і НУП. Найбільшу інформативність в цьому сенсі проявили пептиди НУП, а саме Nt-proBNP, який можна вважати найбільш чутливим маркером ремоделювання артерій обох типів.

Враховуючи знайдені тісні зв'язки з показниками ремоделювання артерій, в подальшому було поставлено завдання з'ясувати взаємозв'язки нейрогуморальних пептидів з рівнем системної жорсткості артерій, маркером якого служить показник ШППХе >12 м/с, та їх вплив на досягнення хворими цільового рівня АТ. З цією метою проведено дослідження вмісту нейрогуморальних пептидів в групах хворих на ГХ, які різнились досягненням цільового рівня АТ та величиною ШППХе, результати якого наведені в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

**Вміст нейрогуморальних пептидів у сироватці крові в залежності від рівня ШППХе та досягнення хворими на ГХ цільового рівня АТ**

(M±m)

Показники	Друга група хворих на ГХ		Третя група хворих на ГХ	
	ШППХе ≤12 м/с	ШППХе >12 м/с	ШППХе ≤12 м/с	ШППХе >12 м/с
	n=6 осіб	n=8 осіб	n=7 осіб	n=9 осіб
АРП, нг/мл/ч	2,53±0,27	2,88±0,25	3,08±0,31	3,52±0,33
АТ-II, нмоль.л <sup>-1</sup>	54,4 ± 5,8	66,1 ± 6,7	70,3 ± 6,0	85,9 ± 8,2 <sup>1</sup>
Альд, нг/мл	98,0±13,3	113,8±19,1	126,8±11,1	148,9±14,6 <sup>1</sup>
proANP, фмоль/мл	1061±128	1101±123	1121±120	1381±161
Nt-proBNP, фмоль/мл	240,3±39,0	328,5±21,7*	263,8±46,3	396,9±51,5*
Nt-proBNP/proANP	0,23±0,01	0,25±0,01	0,28±0,01	0,31±0,01 <sup>1</sup>

Примітки: 1. \* - p<0,05 порівняно між підгрупами з різним рівнем ШППХе в кожній окремій групі хворих; 2. <sup>1</sup> - p<0,05 порівняно між першою та другою групою в підгрупах з однаковим рівнем ШППХе.

З наведених даних видно, що в клінічних групах хворих на ГХ в залежності від рівня ШППХе величини показників обох нейрогуморальних систем РААС та НУП різнились суттєвим чином. Так, в другій основній групі

(з неконтрольованою АГ) різниця між підгрупами хворих з величиною ШППХе  $\leq 12$  м/с та ШППХе  $> 12$  м/с з боку АРП дорівнювала 14,3% ( $p < 0,07$ ), АТ-II - 21,5% ( $p < 0,06$ ) та Альд - на 17,4% ( $p < 0,07$ ), але у всіх випадках зміни не досягали статистичної вірогідності. В протилежність цьому, в підгрупі з ШППХе  $> 12$  м/с виявлено суттєве збільшення показників proANP та Nt-proBNP на 14,3% ( $p < 0,07$ ) та на 50,4% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з підгрупою з ШППХе  $\leq 12$  м/с.

Аналогічним чином змінювалися нейрогуморальні показники, що вивчались, в другій основній групі (з досягненням цільового рівня АТ). Як і в третій групі, відмінності між підгрупами з величинами ШППХе  $\leq 12$  м/с та ШППХе  $> 12$  м/с з боку показників РААС – АРП, АТ-II та Альд, що склали 13,8% ( $p < 0,07$ ), 21,5% ( $p < 0,06$ ) та 16,1% ( $p < 0,07$ ) відповідно, мали лише тенденцію до збільшення. Інші відмінності в підгрупі хворих із ШППХе  $> 12$  м/с спостерігалася з боку пептидів системи НУП – proANP та Nt-proBNP, які теж збільшувалися до 11,7% ( $p < 0,07$ ) та 36,6% ( $p < 0,05$ ) відповідно, але вже із суттєвою статистичною вірогідністю.

Треба зазначити, що більш вагомі відмінності величин нейрогуморальних пептидів знайдені при їх порівнянні в однакових за рівнем ШППХе підгрупах між основними групами. Це, в першу чергу, стосувалось підгрупи з ШППХе  $> 12$  м/с хворих першої основної групи, де всі нейрогуморальні показники були вагомо збільшені: АРП - на 22,2% ( $p < 0,05$ ), АТ-II - на 30,0% ( $p < 0,05$ ), Альд - на 30,8% ( $p < 0,05$ ), proANP - на 15,0% ( $p < 0,05$ ) та Nt-proBNP - на 21,3% ( $p < 0,05$ ). Подібні відмінності між показниками нейрогуморальних пептидів спостерігались при порівнянні в підгрупах з ШППХе  $\leq 12$  м/с. Однак суттєві відмінності виявлені тільки з боку показника Nt-proBNP, який в першій групі вірогідно збільшувався на 52,9% ( $p < 0,05$ ), тоді як збільшення АРП, АТ-II та Альд склало 21,7% ( $p > 0,05$ ), 29,2% ( $p > 0,05$ ) та 29,4% ( $p > 0,05$ ), відповідно, і не досягало рівня вірогідності.

Таким чином, аналіз жорсткості судин та досягнення хворими на ГХ цільового рівня АТ дозволив виявити суттєву їх залежність від величин

нейрогуморальних пептидів. По-перше, група хворих на ГХ з неефективним контролем АТ відрізнялась найбільшим зростанням практично всіх пептидів, що свідчило про вагомий вплив останніх як на ремоделювання артерій, так і на прогноз перебігу захворювання. В той же час, суттєві відмінності показників пептидів НУП між підгрупами з різним рівнем ШППХе давали можливість робити висновок про їх високу чутливість як маркерів структурних уражень серцево-судинної системи.

Однією з задач дослідження було оцінити у хворих на ГХ вміст нейрогуморальних пептидів в залежності від типів ремоделювання артерій, в першу чергу, м'язового типу – плечової артерії. Результати такого зіставлення представлені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Показники нейрогуморальних пептидів у хворих на гіпертонічну хворобу з різними типами ремоделювання артерій (M±m)**

	Нормальний тип	Концентричне ремоделювання	Концентрична гіпертрофія
	n=6 осіб	n=9 осіб	n=11 осіб
АРП, нг/мл/ч	2,53±0,27	3,08±0,31	3,51±0,42
АТ-II, ммоль.л <sup>-1</sup>	54,4 ± 5,8	70,3 ± 6,0	85,9 ± 8,2
Альд, нг/мл	98,0±13,3 <sup>1</sup>	126,8±11,1	148,9±14,6
proANP, фмоль/мл	1061±128 <sup>1</sup>	1121±120	1281±161*
Nt-proBNP, фмоль/мл	240,3±39,0 <sup>1</sup>	293,8±46,3	376,9±51,5*
Nt-proBNP/proANP	0,22±0,01	0,26±0,01	0,29±0,01

Примітки: 1. \* - p<0,05 порівняно з групою ремоделювання нормального типу; 2. <sup>1</sup> - p<0,05 порівняно з групою ремоделювання концентричного типу.

В групах порівняння показники нейрогуморальних пептидів мали суттєві відмінності в залежності від типів ремоделювання (геометрії) плечової артерії. Так, найменші величини нейрогуморальних пептидів спостерігались в

підгрупі з нормальним типом геометрії артерій, порівняно з іншими підгрупами. Навпаки, значуще їх збільшення знайдено у хворих з ремоделюванням типу концентрична гіпертрофія, порівняно з особами, що мали його нормальний тип. У хворих з концентричною гіпертрофією артерій показник SDNN був менший на 39,2% ( $p < 0,05$ ), rMSSD – на 32,2% ( $p < 0,05$ ), рNN50 – на 37,3% ( $p < 0,05$ ), TP – на 21,0% ( $p < 0,05$ ), HF – на 27,7% ( $p < 0,05$ ) та LF – на 33,9% ( $p < 0,05$ ), ніж в підгрупі з нормальним типом.

Більш детально зв'язок Nt-proBNP, як найбільш чутливого маркера, з показниками структурного ураження судин вивчений за даними регресійної залежності на діаграмах розсіяння.

Залежність змін показника ШППХе від рівня Nt-proBNP представлено на рис. 5.1.

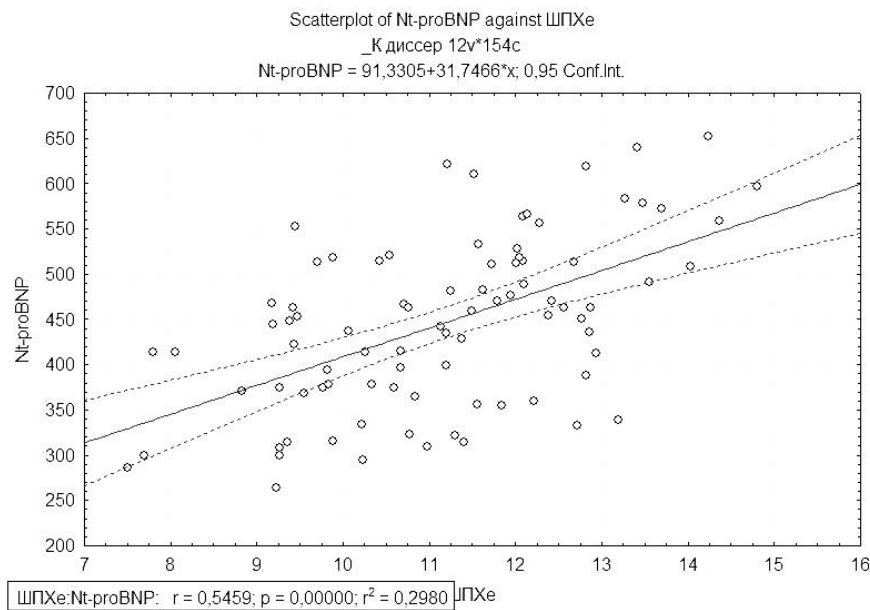


Рис. 5.1. Регресійна залежність ШППХе від рівня Nt-proBNP у хворих на гіпертонічну хворобу (діаграма розсіяння з лінійною підгонкою).

Діаграма демонструє щільність прямого регресійного зв'язку ШППХе з показником Nt-proBNP за рівнянням  $Nt-proBNP = +91,33 + 31,75 \times x$ , при  $r = +0,55$  з  $p < 0,0001$ , з високим ступенем щільності зв'язку між показниками.

Наявність  $r^2$  величиною 0,298 пояснювала 29,8%-ну частку впливу ШППХе на Nt-proBNP.

Для визначення впливу на гіпертрофію плечової артерії вивчена залежність змін показника VM від рівня Nt-proBNP, яка представлена на рис. 5.2. З діаграми видно наявність прямого регресійного зв'язку VM з показником Nt-proBNP за рівнянням  $Nt-proBNP = +262,01 + 1100,10 \times x$ , при  $r = +0,44$  з  $p < 0,0001$ , з помірним ступенем щільності зв'язку між показниками. Наявність  $r^2$  величиною 0,197 пояснювала 19,7%-ну частку впливу VM на Nt-proBNP.

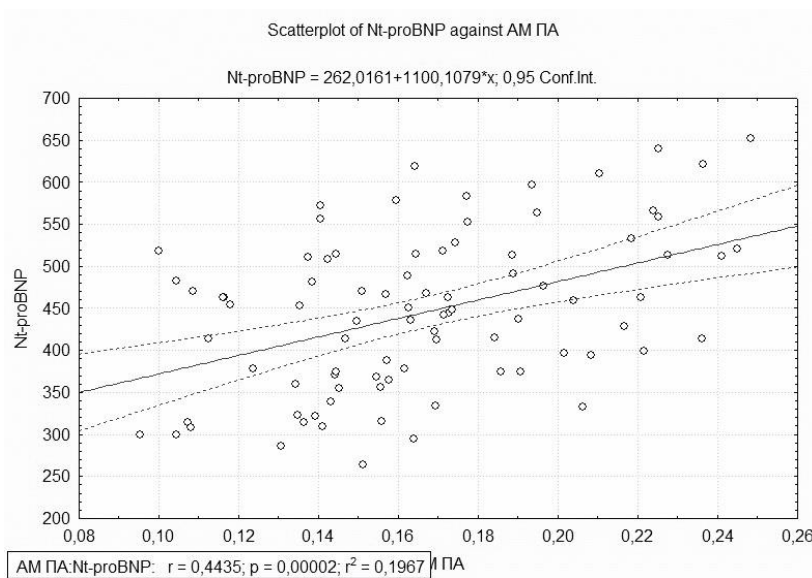


Рис. 5.2. Регресійна залежність VM плечової артерії від рівня Nt-proBNP у хворих на гіпертонічну хворобу (діаграма розсіяння з лінійною підгонкою).

Серед завдань, поставлених перед дослідженням, було встановлення характеру зв'язку функціональних порушень з рівнем нейрогуморальних пептидів, для вирішення якого проведений кореляційний аналіз між показниками АРК передпліччя та нейрогуморальних пептидів, що вивчались.

Показники АРК як в стані спокою, так і після м'язової роботи проявили численні зв'язки з показниками нейрогуморальних пептидів. В першу чергу, це стосувалось часових показників системи НУП proANP та Nt-proBNP, які найтісніший прямий зв'язок проявили з НЛАРм ( $r = +0,32$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), ДАРБ ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ,

відповідно. Також ці показники мали суттєві зворотні зв'язки з РезАРб ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), РезАРм ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), з ЕфАРб ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), з ЕфАРм ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ , відповідно).

Пептиди системи РААС - АРП, АТ-II і Альд теж проявили щільні зв'язки з показниками АРК, а саме: прямий зв'язок з НЛАРм ( $r = +0,28$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,33$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,37$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), ДАРб ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = +0,29$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$ , відповідно). Але з амплітудними показниками АРК вірогідну щільність зворотного зв'язку проявив тільки альдостерон з РезАРб ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,05$ ), РезАРм ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), ЕфАРб ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ) та ЕфАРм ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ).

З боку показника ендотеліальної функції плечової артерії ЕЗВД виявлені щільні зворотні зв'язки з усіма пептидами, що вивчались: з АРП, АТ-II і Альд ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ , відповідно), а також з proANP та Nt-proBNP ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$  і  $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ , відповідно).

Таким чином, дослідження нейрогуморальних пептидів у хворих на гіпертонічну хворобу довело тісний зв'язок їх величин із ступенем та характером структурно-функціональних порушень з боку судин еластичного та м'язового типів. Пептиди обох систем РААС та НУП суттєво збільшувались у хворих на ГХ, що свідчило про активацію цих нейрогуморальних систем у відповідь на АГ. Однак пептиди РААС (ренін та ангіотензин-II), проявили меншу чутливість у зв'язках з судинними чинниками, що було пов'язане, з одного боку, з віковою редукцією продукції пептидів, а з іншого боку, зниженням їх виробітку при прогресуванні захворювання. Більш чутливим до судинних уражень виявився альдостерон, а особливо треба відзначити пептид системи НУП - Nt-proBNP, з найбільш щільними зв'язками в цьому сенсі.

Враховуючи виявлену найвищу чутливість до структурно-функціональних змін у хворих з АГ метаболіту Nt-proBNP, в подальшому нами проведений більш детальний аналіз величин саме цього пептиду.



По-перше, нами проаналізований розподіл величин Nt-proBNP за рівнем концентрації в сироватці хворих на ГХ, який представлений на рис. 5.3.

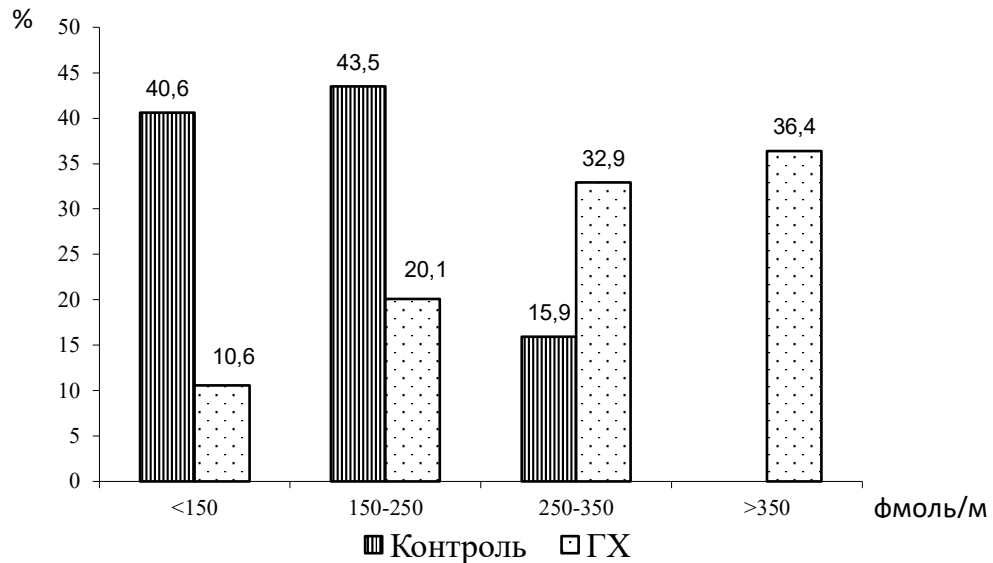


Рис. 5.3. Розподіл величин Nt-proBNP за рівнем концентрації в сироватці хворих на ГХ.

З діаграми видно, що у 69,3% випадків концентрація Nt-proBNP в сироватці крові хворих на ГХ знаходилася в межах верхніх значень норми (250-350 фмоль/мл у 32,9%) або перевищувала її (>350 фмоль/мл у 36,4%). На відміну від групи хворих, в групі здорових осіб, у більшості з них (84,1%), величини цього показника знаходились на рівні нижче 250 фмоль/мл: в 43,5% випадків – 150-250 фмоль/мл, а в 40,6% випадків – <150 фмоль/мл.

Враховуючи, що на сьогодні, згідно з існуючими вітчизняними та міжнародними рекомендаціями, підвищення НУП асоціюється з порушенням функції лівого шлуночка, в подальшому нами проведений аналіз структурних показників лівого шлуночка та його функції в групах хворих на ГХ, поділених за рівнем концентрації Nt-proBNP. Результати цього дослідження представлені в табл. 5.6.

З наведених даних видно, що структурні та функціональні показники ЛШ у хворих на ГХ суттєвим чином різнились в групах, поділених за рівнем концентрації Nt-proBNP. В першу чергу, це стосується показників, які

відображають ГЛШ: в групі з рівнем Nt-proBNP >350 фмоль/мл (група з перевищенням нормального рівня пептиду) показники ТМШП, ТЗСЛШ, ІММЛШ та ВТС суттєво перевищували аналогічні величини в групі з рівнем Nt-proBNP<250 фмоль/мл на 21,5% (p<0,05), 19,8% (p<0,05), 31,2% (p<0,05) та 10,6% (p<0,05), відповідно. Аналогічні відмінності спостерігались з боку показників діастолічної функції ЛШ. Так, в групі з рівнем Nt-proBNP >350 фмоль/мл показники IVRT та DT суттєво перевищували, а Е/А був нижчим за аналогічні величини в групі з рівнем Nt-proBNP<250 фмоль/мл на 20,7% (p<0,05), 15,0% (p<0,05) та 17,8% (p<0,05), відповідно.

Таблиця 5.6.

**Структурні та функціональні показники лівого шлуночка в загальній групі хворих на ГХ, поділених за рівнем концентрації Nt-proBNP (M±m)**

Показники	Концентрація Nt-proBNP, фмоль/мл		
	< 250	250-350	>350
	n=6 осіб	n=8 осіб	n=9 осіб
ТМШП, мм	11,21±0,27	12,10±0,21*	13,41±0,36* <sup>1</sup>
ТЗСЛШ, мм	11,24±0,28	12,13±0,22*	13,46±0,31* <sup>1</sup>
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	125,3±5,4	148,2±5,6*	164,4±7,3* <sup>1</sup>
ВТС, ум.од.	0,47±0,02	0,51±0,02*	0,52±0,03*
ФВ, %	63,2±1,02	64,3±1,03	65,2±1,03
ΔS, %	33,0±1,86	32,1±1,71	34,7±2,11
Vcf, 1/с	0,94±0,07	0,92±0,06	0,93±0,08
IVRT, мс	96,7±5,2	108,7±4,7*	116,7±5,2*
DT, мс	193,3±6,9	207,6±6,1*	222,6±7,8* <sup>1</sup>
Е/А, ум.од.	1,01±0,04	0,92±0,03*	0,83±0,04* <sup>1</sup>

Примітки: 1. \* - p<0,05 порівняно з групою з рівнем Nt-proBNP<250 фмоль/мл; 2. <sup>1</sup> - p<0,05 порівняно з групою з рівнем Nt-proBNP 250-350 фмоль/мл.

При порівнянні структурних та функціональних показників ЛШ в групі з рівнем Nt-proBNP 250-350 фмоль/мл (група з величиною пептиду на верхній межі норми) теж знайдені відмінності з боку показників, що вивчались, але вони були меншими за величиною, ніж ті, які встановлені при порівнянні в групі з рівнем Nt-proBNP >350 фмоль/мл.

Так, показники ТМШП, ТЗСЛШ, ІММЛШ та ВТС перевищували аналогічні величини в групі з рівнем Nt-proBNP <250 фмоль/мл тільки на 7,8%, 7,9%, 18,4% та 8,5%, відповідно ( $p < 0,05$ ). Таким же чином відмінності знайдені з боку показників діастолічної функції ЛШ: IVRT та DT були суттєво вище, а E/A був нижчим за аналогічні величини в групі з рівнем Nt-proBNP <250 фмоль/мл на 12,4%, 7,3% та 8,9%, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Не знайдено відмінностей між групами з боку показників, які характеризували систолічну функцію ЛШ.

Таким чином, дослідження структурного та функціонального стану ЛШ в залежності від рівнів концентрації Nt-proBNP в сироватці крові довело, що підвищення НУП асоціюється з найбільш вагомим ступенем ремоделювання ЛШ з характерною концентричною гіпертрофією та функціональним порушенням – діастолічною дисфункцією ЛШ. Враховуючи, що, за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою, в обстежених хворих функціональний клас не перевищував 1 ст. за класифікацією NYHA, встановлений зв'язок між підвищенням НУП та структурно-функціональними змінами ЛШ треба розцінювати як прояв ранньої, доклінічної стадії діастолічної дисфункції, у розвиток якої вагомий внесок робить концентрична гіпертрофія ЛШ.

З урахуванням можливого взаємозв'язку багатьох параметрів, що вивчались в дослідженні, особливим видається інтерес проведення багатофакторного аналізу з метою виявлення незалежних предикторів розвитку перебігу ГХ з неефективним контролем АТ, а саме - резистентної АГ, як найбільш несприятливого варіанту захворювання. Для вивчення цього питання використані спеціальні статистичні методи аналізу отриманих даних.

В цьому сенсі прямий покроковий (forward stepwise) дискримінантний аналіз дозволив одночасно включати в аналіз декілька змінних, які використовуються для прогнозу, визначити їх прогностичну значущість та створити модель прогнозу. В якості прогнозованої змінної була взята наявність чи відсутність резистентного перебігу АГ. В якості дискримінантних змінних були взяті деякі показники клінічних, біохімічних та ехокардіографічних даних, що вивчались в дослідженні. Прогностична значущість визначена за критерієм  $\gamma$ -Уїлкса, F- включення, р-рівнем та толерантністю. Загальна точність такої моделі складала 85,96%, чутливість - 77,5%, а специфічність - 90,5%. Включення інших характеристик не сприяло подальшому підвищенню точності моделі.

Отримана модель прогнозу резистентної АГ при прямому покроковому дискримінантному аналізі за показниками клінічних, біохімічних та ехокардіографічних даних представлена в табл. 5.7.

За даними проведеного покрокового дискримінантного аналізу була перевірена нульова гіпотеза про рівність центроїдів в групах з контрольованою АГ та резистентною АГ за допомогою коефіцієнту  $\gamma$  – Уїлкса. Отримання величини  $\gamma$  – Уїлкса у розмірі 0,55031 дало можливість відкинути нульову гіпотезу, що в свою чергу свідчило про її статистичну значущість. Рівень значущості ознак був визначений статистикою F-включення, яка для групи в цілому склала 10,428, що підтверджувало статистичну вагомість при дискримінації між сукупностями та дало змогу включити вибрані ознаки до моделі прогнозування.

За величинами толерантності оцінювали ступінь нескорельованості ознаки з усіма останніми, або величину мінливості ознаки. Отримана в дослідженні толерантність для ВТ склала 0,942, для альдостерону - 0,911, для КДР - ЛШ 0,837, для ШНВ - 0,815, для Nt-proBNP - 0,774, для жіночої статі - 0,757, ІМТ - 0,637 та для для ПККпр - 0,547, що свідчило про вагому значущість показників у формуванні моделі прогнозу.

Квадрат канонічної кореляції (коефіцієнт детермінації) для ВТ склав 0,078, для альдостерону - 0,103, для КДР - ЛШ 0,154, для ШНВ - 0,189, для Nt-proBNP - 0,217, для жіночої статі - 0,221, ІМТ - 0,321 та для для ПККпр - 0,443, що доводило внесок суттєвої частки варіації залежної змінної в пояснення моделі.

Таблиця 5.7

**Модель прогнозу резистентної АГ (прямий покроковий дискримінантний аналіз) за показниками клінічних, біохімічних та ехокардіографічних даних**

Критерій	$\gamma$ -Уїлкса	F (1,105)	P	Толерантність	$r^2$
альдостерон	0,551	13,428	<0,001	0,911	0,103
жіноча стать	0,521	3,233	<0,076	0,757	0,221
ПККпр	0,551	12,192	<0,001	0,547	0,443
ІМТ	0,504	2,019	<0,158	0,637	0,321
ВТ	0,553	12,531	<0,001	0,942	0,078
КДР ЛШ	0,519	5,433	<0,021	0,837	0,154
ШНВ	0,535	9,312	<0,003	0,815	0,189
Nt-proBNP	0,506	1,784	<0,179	0,774	0,217

Таким чином, результати проведеного прямого покрокового дискримінантного аналізу доповнили уявлення про можливості прогнозування перебігу резистентної АГ і визначили ряд ознак, доцільних в якості її діагностичних маркерів. Вони доводили першочергову важливість комплексу клінічних, біохімічних та ехокардіографічних предикторів: підвищені індекс маси тіла, кінцевий дістолічний розмір лівого шлуночка, венозний тиск, швидкість наповнення вен, питома кількість крові тканин передпліччя, концентрація альдостерону та Nt-proBNP сироватки крові.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Завершуючи виклад результатів дослідження, необхідно проаналізувати основні дані, отримані в ході його проведення, порівнюючи з наявними відомостями на сьогоднішній день у літературі.

Артеріальна гіпертензія залишається важливою науково-практичною проблемою внаслідок великої частоти серцево-судинних ускладнень, що визначає високий рівень захворюваності, інвалідності і смертності. Серед основних сучасних вимог до ведення та лікування хворих на ГХ є необхідність зниження АТ до цільового рівня нижче 140 та 90 мм рт.ст., прогностична значущість чого підтверджена результатами численних клінічних спостережень та збільшенням тривалості життя дорослого населення. Проте частка пацієнтів з контрольованою АГ (рівнем АТ менше 140/90 мм рт.ст.) у світі є дуже малою і складає не більше 30-40% хворих на ГХ, а в Україні цей показник становить лише 8-19% [42].

Дослідження причин неуспішності контролю цільового рівня АТ довели важливе місце прихильності хворого до терапії, залежності її від дій, пов'язаних з самим лікарем, чи призначеної терапії, або є наслідком ряду соціально-економічних чинників. В той же час, при неконтрольованому стані АГ залишаються маловивченими аспекти ураження серцево-судинної системи та ступеня судинного ризику, особливо у зв'язку із розвитком поглядів на структурну перебудову артерій як головний морфологічний субстрат захворювання. Через це в дослідженні головна увага приділена вивченню структурно-функціонального стану різних відділів серцево-судинної системи у хворих з неконтрольованою АГ, в тому числі з резистентною АГ.

В ході дослідження за допомогою комплексу клініко-інструментальних та лабораторних методів було обстежено 363 хворих (160 чоловіків, 203 жінки) у віці 33-71 рік (середній вік -  $50,8 \pm 1,2$  року) з АГ I-III ступеня, згідно із загальноприйнятою класифікацією [43]. Переважна більшість хворих (76,7%)

мала м'яку та помірну АГ. Середня тривалість захворювання становила  $9,4 \pm 1,3$  року, причому тривалість АГ більше 10 років відмічена у 151 (41,6%) пацієнта.

Багато питань при визначенні механізмів розвитку ГХ в останні роки викликає вплив на показники АТ структурних змін артеріальної стінки, які, з одного боку, є ускладненням АГ, а з іншого боку - чинником її прогресування. Окрім цього практично невивченим це питання залишається у пацієнтів з неконтрольованою АГ. Через це в дослідженні нами зроблений акцент на висвітлення взаємозв'язку між показниками ДМАТ та структурно-функціональним станом судинної стінки в клінічних групах, які різнилися рівнем контролю АГ.

Обстеження хворих з різним ступенем контролю АГ за допомогою методу добового моніторування АТ виявило, що групи пацієнтів з неконтрольованою та резистентною АГ характеризувались більш важким перебігом АГ, порівняно з хворими, де АГ була контрольованою. Це проявилось у вірогідно вищих рівнях САТ і ПАТ за добу та окремі періоди, а також у вищих максимальних рівнях АТ, пульсовому АТ, підвищеній варіабельності та значному „навантаженні” тиском. Отримані дані дозволяють розглядати когорту хворих з неконтрольованою, в тому числі резистентною, АГ, як групу підвищеного ризику васкулярних подій. Це підтверджується результатами ряду клінічних багатоцентрових рандомізованих досліджень, де було показано, що частота виявлення інфарктів міокарда, інсультів та інших судинних подій у хворих з АГ є більш високою при підвищенні рівнів середньодобового САТ, середньонічного САТ та часового індексу САТ [44].

Звертає на себе увагу те, що клінічні („офісні”) значення АТ були порівняні в обох клінічних групах. Це свідчить про меншу інформативність даних „офісного” вимірювання АТ і, навпаки, більшу цінність методу ДМАТ для оцінки важкості перебігу АГ та ступеня серцево-судинного ризику, на що вказується в ряді незалежних досліджень. Отримані висновки мають велику практичну значущість, що знаходить підтвердження в результатах

дослідження VALUE, і полягають в необхідності частіших „офісних” вимірювань АТ для більш точної оцінки індивідуального ризику при неможливості проведення ДМАТ [45].

Надлишкова варіабельність тиску, яка на цей час розглядається як незалежний чинник розвитку серцево–судинних ускладнень, була властива хворим груп спостереження з неконтрольованою та резистентною АГ. До механізмів її прогресування треба віднести погіршення баро- та механорецепторного контролю, які є важливою складовою судинної стінки. Через це весь комплекс структурних змін артерій і, в першу чергу, потовщення інтимо-медіального шару артерій і дисфункція ендотелію, безперечно, негативно впливають на рецепторний апарат судин. Такі зміни можуть клінічно проявляти себе підвищеною добовою варіабельністю АТ і бути однією із важливих характеристик неконтрольованого стану АГ. Підтверджує таке припущення аналіз результатів ДМАТ в групах, що різнилися за рівнем контролю АТ. В групах з неконтрольованою і резистентною АГ, поряд із збільшенням величин жорсткості, гіпертрофії та ТІМС артерій, зростали добові показники варіабельності АТ [46].

Тяжкість перебігу АГ у хворих з неконтрольованою АГ (друга група) та резистентною (третья група) АГ була обумовлена також значним порушенням циркадної ритмічності АТ. Так, в другій та третій групах відсутність адекватного нічного зниження САТ вночі (тип “non-dipper ”) продемонстрували 56,3% та 59,0% хворих, у 14,1% та 19,7% пацієнтів цих груп, відповідно, було діагностовано нічну гіпертонію. За характером порушень добових профілів АТ хворі з неконтрольованим станом АГ значно відрізнялись від здорових осіб, у яких переважав тип “dipper ” з 76,8% випадків, тоді як у хворих другої та третьої груп лише 29,6% та 19,7% пацієнтів характеризувались адекватною редукцією нічного САТ.

Циркадний профіль АТ “night-peaker” багатьма дослідниками відноситься до найбільш несприятливих типів, загрозливих щодо виникнення судинних подій. На це вказує наявність зниження виживання без васкулярних



ускладнень, виявлена в проведеному дослідженні у хворих з резистентною АГ. Іншим типом добового профілю, що асоціюється з розвитком судинних подій, за даними ряду авторів, є надмірне зниження АТ вночі, або тип “over-dipper”. Але у проведеному нами дослідженні ступінь нічного зниження САТ, що перевищував 22% від денного значення, був зареєстрований лише в поодиноких випадках, що свідчить про відсутність закономірного впливу цього типу циркадного профілю в обстеженій когорті хворих. За даними літератури, тип добового профілю АТ “over-dipper” частіше зустрічається у літніх осіб, які складали малий відсоток серед обстежених хворих.

Викликає інтерес питання прогностичної значущості нічної гіпертензії та відсутності нічного зниження АТ, що стало одним із завдань дослідження, а саме з'ясування патогенетичного механізму розвитку таких циркадних профілів АТ. З цього приводу акцент в дослідженні зроблений на визначення ролі ремоделювання та АРК плечової артерії при циркадних коливаннях АТ як маловивченого відділу судин з потенціальною вагомістю у розвитку несприятливих судинних подій [47].

Аналіз отриманих даних довів тісний зв'язок типів “non-dipper” та “night-peaker” з ремоделюванням плечової артерії за концентричним типом, яке спостерігалось в другій групі з неконтрольованою АГ, але максимально – в групі з резистентною АГ, а саме: в другій групі з КГ (концентричною гіпертрофією) частка профілів „non-dipper” і „night - peaker” суттєво зростала до 51,1% і 24,4%, відповідно, проти 41,4% і 10,3% в підгрупі з нормальним ремоделюванням, тоді як в третій групі хворих (з резистентною АГ) аналогічне зростання профілів „non-dipper” і „night-peaker” склало вже 61,3% та 30,7%, проти 42,9% і 7,1% в підгрупі з нормальним типом ремоделювання. При розподілі обстежених груп за рівнем НЛАРм з'ясувалось, що при зростанні показника >70 мм рт.ст. в другій групі типи „non-dipper” і „night - peaker” спостерігалися у 62,2% і 16,2% випадків, проти 50,0% і 11,8% при рівні НЛАРм <70 мм рт.ст., в третій групі типи „non-dipper” і „night - peaker” виявлені у 62,2% і 24,3% випадків, проти 54,2% і 12,5% при рівні НЛАРм <70

мм рт.ст. Отримані дані також узгоджуються з результатами іншого дослідження, в якому вивчали вплив ремоделювання крупних артерій на рівень ДМАТ та визначили суттєвий позитивний кореляційний зв'язок збільшення ТІМС загальної сонної артерії з несприятливими профілями добового АТ та розвитком інсульту [48].

Дослідження доповнило відомості про вплив структурної перебудови артерій на добові величини АТ. Окрім важливої ролі ремоделювання крупних артерій, в основі порушень циркадних коливань АТ в бік зростання несприятливих типів „non-dipper” і „ night - peaker” лежить ремоделювання артерій м'язового типу: їх концентрична гіпертрофія з порушенням АРК. Через це асоціація порушень добових профілів АТ з ремоделюванням артерій м'язового типу може бути в основі зриву ауторегуляції регіонарного кровотоку та спричиняти судинні розлади. Виявлені порушення в структурі добових профілів АТ у хворих клінічних груп з неконтрольованим станом АГ свідчать про необхідність збільшення уваги лікарів до перебігу АГ саме в нічний час. Цей висновок особливо актуальний, виходячи з існуючих даних про частіший розвиток ішемічних інсультів та інфарктів міокарда саме в нічний та передранковий періоди [49].

Серед нейрогуморальних систем активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи відводиться важлива роль у патогенезі розвитку АГ, як однієї з важливих пресорних ланок. Окрім цього, із збільшенням концентрації реніну та альдостерону пов'язаний широкий спектр структурних змін, які спостерігаються у хворих з артеріальною гіпертензією практично у всіх відділах серцево-судинної системи. Система натрійуретичних пептидів, навпаки, відноситься до депресорної ланки, дія пептидів якої на артеріальний тиск та розвиток структурно-функціональних порушень серцево-судинної системи на сьогоднішній день залишається недостатньо вивченою. Отже, вивчення взаємозв'язків між пептидами РААС та НУП і станом серцево-судинної системи у хворих з різним ступенем контролю АГ є актуальною задачею.

Як довели дослідження, загальна популяція хворих з АГ у цілому характеризувалася вірогідно значущим збільшенням вмісту всіх показників нейрогуморальних пептидів у порівнянні з особами групи контролю: АРП - на 52,2%, АТ-II - на 48,7%, Альд - на 47,8%, proANP - на 25,8%, Nt-proBNP - на 44,4%. Звертає на себе увагу суттєве зростання коефіцієнту Nt-proBNP/proANP у хворих з АГ, що свідчить про переважне збільшення метаболіту МНП в порівнянні з метаболітом ПНП. Отримані дані про активацію пептидів обох нейрогуморальних систем – РААС та НУП, із збільшенням їх вмісту в сироватці крові, відображають загальну тенденцію перебігу ГХ, яка наведена в численних наукових роботах [50].

Розподіл величин нейрогуморальних пептидів, що вивчались, в групах хворих, поділених за ступенем АГ, характеризувався залежністю від рівня АГ. Найбільш показово така залежність спостерігалась з боку НУП, при цьому показник Nt-proBNP проявив більшу чутливість, ніж proANP, на що вказувало зростання коефіцієнту Nt-proBNP/proANP із збільшенням ступеня АГ [51]. Так, рівень Альд при АГ 1 ст., 2 ст. та 3 ст. збільшувався на 26,6%, 59,9% та 83,3%, відповідно, і вже при АГ 2 ст. вірогідно відрізнявся від показника контрольної групи, тоді як величини proANP та Nt-proBNP при АГ 1 та 2 ст. залишалися на рівні таких показників групи контролю та суттєво зростали тільки в групі з АГ 3 ст.: на 44,7% ( $p < 0,05$ ) та 80,8% ( $p < 0,05$ ), відповідно. При цьому збільшувався на 26,1% ( $p < 0,05$ ) коефіцієнт Nt-proBNP/proANP, який характеризував переважання у зростанні величини Nt-proBNP над proANP.

Треба підкреслити, що гормони НУП відіграють важливу роль в системі регуляції судинного тиску як одна з важливих її депресорних ланок. Доведено, що при болусному введенні чи короткочасній інфузії ПНП тваринам з експериментальною АГ або пацієнтам, які страждають на АГ, відбувається зниження рівня АТ. Тривале ж введення ПНП супроводжувалося стабільним підвищенням його вмісту у плазмі крові, вище верхньої межі фізіологічних концентрацій, і приводило до тривалого зниження АТ. При цьому реєструвалося зменшення активності реніну плазми (АРП) і вмісту

альдостерону та катехоламінів у плазмі крові. Введення фізіологічних доз ПНП (5-10 пмоль/кг/хв) викликало терапевтичний ефект у пацієнтів з АГ на тлі таких захворювань, як первинний гіперальдостеронізм, хронічний гломерулонефрит та реноваскулярна АГ, із зниженням рівня АТ, вмісту альдостерону в плазмі крові та збільшенням натрійурезу [52].

Подальше вивчення взаємозв'язків величин нейрогуморальних пептидів в групах хворих на ГХ в залежності від досягнення цільового рівня АТ виявило суттєві відмінності змін нейрогуморальних пептидів в кожній з них: в третій клінічній групі хворих (з резистентною АГ) спостерігались більш суттєві зміни нейрогуморальних показників, на відміну від першої групи хворих з контрольованою АГ. При цьому вірогідна різниця між групами знайдена з боку Альд в 33,0%, proANP - в 24,7% та Nt-proBNP - в 56,7%, тоді як зміни АРП та АТ-II мали лише тенденцію до збільшення. Також в третій групі порівняння коефіцієнт Nt-proBNP/proANP на 20,8% перевищував такий в першій групі. Аналогічні зміни спостерігались в другій групі хворих (з неконтрольованою АГ), але вони були менш суттєві, ніж в третій групі хворих. Так, вірогідна різниця між групами склала з боку Альд 20,2%, proANP - 12,7% та Nt-proBNP - 12,6%. Зміни з боку АРП, АТ-II та коефіцієнта Nt-proBNP/proANP теж не мали вірогідних відмінностей [53].

Треба констатувати, що однозначне визначення ролі НУП у формуванні АГ на теперішній час відсутнє. Відома достатня кількість досліджень, в яких відзначено підвищення рівня ПНП у плазмі крові хворих на ГХ, ступінь якої корелював з наявністю ГЛШ та дилатації порожнин серця, вираженістю ремоделювання артерій. В той же час, переважна більшість дослідників або не виявила суттєвих відмінностей між величинами НУП у плазмі крові хворих на ГХ та здорових волонтерів, або знайдені відмінності розглядала як ранні прояви діастолічної дисфункції ЛШ. Наявність аналогічних позитивних кореляційних взаємозв'язків між вмістом НУП у плазмі крові та рівнем системного АТ знайдені в порівняльному дослідженні величин ПНП та МНП у пацієнтів з м'якою і тяжкою АГ. Автори виявили, що вміст ПНП корелював

з рівнем систолічного АТ, а МНП – з індексом маси міокарда ЛШ. Тобто, отримані результати доводять наявність впливу рівня системного АТ на вміст НУП у плазмі крові [54].

Знайдені тісні зв'язки між показниками ремоделювання артерій та пептидами нейрогуморальних систем стали приводом для дослідження взаємозв'язків між цими пептидами з рівнем системної жорсткості артерій. Треба зазначити, що більш вагомі відмінності величин нейрогуморальних пептидів знайдені при їх порівнянні в однакових за рівнем ШППХе підгрупах між основними групами. Це, в першу чергу, стосувалось підгрупи з ШППХе  $>12$  м/с хворих першої основної групи, де всі нейрогуморальні показники були вагомо збільшені. Подібні відмінності між показниками нейрогуморальних пептидів спостерігались при порівнянні в підгрупах з ШППХе  $\leq 12$  м/с. Однак суттєві відмінності виявлені тільки з боку показника Nt-proBNP, який в першій групі вірогідно збільшувався на 52,9%, тоді як збільшення АРП, АТ-II та Альд склало 21,7%, 29,2% та 29,4%, відповідно, і не досягало рівня вірогідності.

В науковій літературі окремими науковцями теж відмічена асоціація підвищення рівня ПНП та МНП не тільки з наявністю ГЛШ, але й типом геометрії його ремоделювання. Так, в дослідженні літніх пацієнтів з нелікованою АГ без симптомів серцевої недостатності був продемонстрований взаємозв'язок між вмістом НУП у плазмі крові та геометрією ЛШ, а саме: підвищення концентрації як ПНП, так і МНП суттєво частіше спостерігалось при концентричному типі ГЛШ, на відміну від випадків без ГЛШ чи з ексцентричним ремоделюванням, коли такі зв'язки були відсутні [55]. Серед механізмів зростання рівня ПНП у плазмі крові при гіпертензивному кризі називається посилене вироблення ендотеліну-1, що викликає не тільки вазоконстрикцію судин, але має й стимулюючу дію на передсердні кардіоміоцити з наступною секрецією ПНП. Припускають, що сам факт розвитку АГ є відображенням дефіциту ПНП, що підтверджується зниженням здатності нирок до екскреції натрію при сольовому навантаженні, збільшенням секреції та екскреції із сечею альдостерону при підвищенні

споживання натрію, збільшенням загального периферичного опору судин внаслідок дефіциту ПНП, що запобігає вазоконстрикції, індукованої агоністами ГМК (норадреналіном, ангіотензином II, ендотеліном-1). Припускають також, що підвищення рівня циркулюючого ПНП у плазмі крові при АГ може бути також і компенсаторним механізмом, спрямованим на запобігання подальшому підвищенню АТ та його нормалізацію за допомогою вазодилатації і натрійуретичного ефекту ПНП [56].

Таким чином, аналіз жорсткості судин та досягнення хворими на ГХ цільового рівня АТ дозволив виявити суттєву їх залежність від величин нейрогуморальних пептидів. По-перше, група хворих з неконтрольованою АГ відрізнялась найбільшим зростанням практично всіх пептидів, що свідчило про вагомий вплив останніх як на ремоделювання артерій, так і на прогноз перебігу захворювання. В той же час, суттєві відмінності показників пептидів НУП між підгрупами з різним рівнем ШППХе давали можливість робити висновок про їх високу чутливість як маркерів структурних уражень серцево-судинної системи.

Що стосується структурних та функціональних показників ЛШ у хворих на ГХ, то вони суттєвим чином різнилися в групах, поділених за рівнем концентрації Nt-proBNP. В першу чергу, це має відношення до показників, які відображають ГЛШ: в групі з рівнем Nt-proBNP >350 фмоль/мл (група з перевищенням нормального рівня пептиду) показники ТМШП, ТЗСЛШ, ІММЛШ та ВТС суттєво перевищували аналогічні величини в групі з рівнем Nt-proBNP <250 фмоль/мл на 21,5%, 19,8%, 31,2% та 10,6%, відповідно ( $p < 0,05$ ). Аналогічні відмінності спостерігались з боку показників діастолічної функції ЛШ. Так, в групі з рівнем Nt-proBNP >350 фмоль/мл показники IVRT та DT суттєво перевищували, а E/A був нижчим за аналогічні величини в групі з рівнем Nt-proBNP <250 фмоль/мл на 20,7%, 15,0% та 17,8%, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Треба зазначити, що результати численних досліджень показали клінічну значущість визначення НУП в плазмі в оцінці тяжкості і

прогнозування подальшого перебігу таких патологічних станів, як хронічна серцева недостатність, гострий коронарний синдром, гіпертрофічна та антрациклінова кардіоміопатії, ідіопатична інтракраніальна гіпертензія, АГ, легенева гіпертензія. Причому, за деякими даними, вимірювання концентрації НУП типу В в плазмі дає більш точну, ніж при визначенні НУП типу А, діагностичну і прогностичну інформацію, що, ймовірно, пов'язано з його стійкістю в периферичному кровоносному руслі. На тлі АГ, яка супроводжує ожиріння, було також виявлене підвищення вмісту ПНП, яке, однак нормалізувалося після зниження важкості та рівня АТ. У хворих на ГХ, у яких було виявлене збільшення концентрації ПНП у плазмі крові, ступінь цього збільшення залежав від рівня споживання з їжею натрію: при збільшенні в дієті вмісту натрію в ряді досліджень показано значне збільшення концентрації ПНП у плазмі крові [57]. Отже, отримані дані дослідження збігаються з існуючими поглядами в науковій літературі.

Отримані дані стали підставою дослідження взаємозв'язків між параметрами за допомогою багатофакторного аналізу для виявлення незалежних предикторів розвитку перебігу ГХ з неконтрольованою АГ, а саме - резистентної АГ. В якості дискримінантних змінних були взяті деякі показники клінічних, біохімічних та ехокардіографічних даних, що вивчались в дослідженні. В результаті проведеного статистичного аналізу отримані високоінформативні показники толерантності, а саме для ВТ - 0,942, для альдостерону - 0,911, для КДР - ЛШ 0,837, для ШНВ - 0,815, для Nt-proBNP - 0,774, для жіночої статі - 0,757, ІМТ - 0,637, для ПККпр - 0,547, що свідчило про вагомий значущість показників у формуванні моделі прогнозу. Квадрат канонічної кореляції (коефіцієнт детермінації) для ВТ склав 0,078, для альдостерону - 0,103, для КДР - ЛШ 0,154, для ШНВ - 0,189, для Nt-proBNP - 0,217, для жіночої статі - 0,221, ІМТ - 0,321, для ПККпр - 0,443, які вказували на суттєвий внесок варіації залежної змінної в пояснення моделі.

Отримані результати дослідження свідчили про можливість прогнозування перебігу резистентної АГ і визначили ряд ознак, доцільних в

якості її діагностичних маркерів. Вони довели першочергову важливість комплексу клінічних, біохімічних та ехокардіографічних предикторів: підвищення індексу маси тіла, кінцевий дістолічний розмір лівого шлуночка, венозний тиск, швидкість наповнення вен, питома кількість крові тканин передпліччя, концентрація альдостерону та Nt-proBNP сироватки крові.



## ВИСНОВКИ

1. Ретроспективний аналіз антигіпертензивної терапії на амбулаторному етапі виявив суттєві відмінності пацієнт-залежної, препарат-залежної та лікар-залежної прихильності до лікування пацієнтів обстежених груп, які різнилися ефективністю контролю артеріальної гіпертензії. В групах з неконтрольованою гіпертензією, включно групу з резистентною гіпертензією, спостерігалась найменша прихильність до лікування, де виявилися суттєве зниження кратності візитів до лікаря в рік та зростання відсотку хворих з самолікуванням. Разом з цим зменшувалася частка хворих, які приймали ліки, зростала нерегулярність їх застосування та зменшувалась частка хворих з комбінованою терапією.

2. Добові величин та варіабельності АТ в групах хворих на ГХ, поділених за ступенем контролю АГ, суттєво змінювались у всіх клінічних групах, порівняно зі здоровими особами. В той же час, в групі хворих з резистентною АГ до початку лікування перебіг ГХ асоціювався з більш високим рівнем АТ, з більшою його варіабельністю та “навантаженням тиском” як впродовж доби, так і в денний і, особливо, в нічний час. При неконтрольованій АГ порушення добових профілів АТ характеризуються збільшенням частки нічної гіпертонії типу „night – peaker” із одночасним зменшенням профілю, властивого здоровим пацієнтам - типу „dipper”.

3. За даними дослідження вмісту нейрогуморальних пептидів в групах хворих з різним ступенем АГ доведена суттєву активацію пептидів як системи РААС, так і НУП, яка по мірі прогресування АГ характеризується відносним зниженням активності АРП та АТ-ІІ на більш пізніх стадіях захворювання і, навпаки, односпрямованим зростанням Альд, proANP та Nt-proBNP при АГ 3 ст. При резистентній артеріальній гіпертензії зростає вплив факторів судинного ризику: гіподинамії, надмірного вживання солі та більш часті обтяжливої спадковості.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біловол О. М., Князькова І. І. Місце лозартану в лікуванні артеріальної гіпертензії. *Мистецтво лікування*. 2018.
2. Cushman W. C., Ford C. E., Cutler J. A. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid – Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J. Clin. Hypertens.* – 2018. – Vol. 4, № 6. – P. 393–404.
3. McEniery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men. *Hypertension*. 2019. Vol. 56, № 1. P. 36–43.
4. Фоменко Л. В. та ін. Методи подолання резистентності до лікування при артеріальній гіпертензії. *Український медичний журнал*. 2019. №. 5 (2). С. 16–17.
5. Кваша О. О., Казмірук В. І. Залежні від пацієнта фактори незадовільного контролю артеріального тиску в мешканців сільської місцевості. *Укр. кардіологічний журнал*. 2020.
6. Williams B. The aorta and resistant hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 53, № 5. P. 452–454.
7. Пелешко О. С., Скибчик В. А. Роль чинників ризику у розвитку когнітивних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2. С. 270–271.
8. Safar M. E., Smulyan H. Atherosclerosis, arterial stiffness and antihypertensive drug therapy. *Adv. Cardiol.* 2019. Vol. 44. P. 331–351.
9. Доценко С. Я. Вміст Nt–proBNP та структурно–функціональний стан судин передпліччя під впливом м'язового навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу. *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. 2017.
10. Rutten JH, Mattace-Raso FU, Steyerberg EW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population: the Rotterdam study. *Hypertension*. 2019. Vol. 55, № 3. P. 785–791.

11. Рейтер Х., Джордан Й. Есенціальна артеріальна гіпертензія. *Артеріальна гіпертензія*. 2018.
12. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Марцovenko І. М. Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків. *Укр. кардіол. Журн.* 2019.
13. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Марцovenko І. М. Різниця в частоті досягнення цільового артеріального тиску між окремими регіонами України (Програма «МЕКАТ – Можливості ефективного контролю артеріального тиску за допомогою кардіологічних препаратів національної компанії ФАРМАК») *Сімейна медицина*. 2019
14. Скибчик В. А., Пелешко О. С. Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 129– 131.
15. Zbitnieva V., Busel S. Analysis of the reasons for the lack of adherence to treatment and methods of their correction in patients with resistant and pseudo-resistant arterial hypertension in family doctor practice *ScienceRise: Medical Science*. 2022. № 2 . P. 15– 18.
16. Аліпова О. Геронтологічні аспекти лікування та реабілітації хворих з артеріальною гіпертензією у практиці сімейного лікаря. *Сімейна медицина*. 2019. С. 69–72.
17. Ташук В. К. Проблема прихильності лікування хворих на артеріальну гіпертензію. *Практична ангіологія*. – 2018
18. Андрєєв О. В., Амосова О. М., Конопльова Л. Ф. Лікування "м'якої" артеріальної гіпертензії: не лише антигіпертензивні препарати. *Укр. терапевт. журн.* 2019.
19. Sloand J. A., Illig K. A., Bisognano J. D. Improved control of resistant hypertension with device – mediated electrical carotid sinus baroreflex stimulation. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2022. Vol. 9, № 9. P. 716– 719.

20. Європейського т-ва кардіологів (ESC/ESH). Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії). *Український медичний часопис*. 2018.
21. Настанова з артеріальної гіпертензії / ред.: В. М. Коваленко, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренко. Київ : МОРІОН, 2018.
22. Hamilton G. A. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *J. Manag. Care Pharm.* 2019. Vol. 9, № 5. P. 424– 429.
23. Лішневська В. Ю., Павленко Л. А. Вплив гіпертонічної хвороби на частотні показники варіабельності серцевого ритму та периферичного кровотоку у хворих похилого віку. *Сімейна медицина*. 2018.
24. Обертинська О. Г. Резистентна артеріальна гіпертензія: пошук оптимальної комбінованої терапії. *Український кардіологічний журнал*. 2020. №. 6. С. 113 – 123.
25. Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2018.
26. Maeder M. T., Mariani J. A., Kaye D. M. Hemodynamic determinants of myocardial B – type natriuretic peptide release: relative contributions of systolic and diastolic wall stress. *Hypertension*. 2020. Vol. 56, № 4. P. 682– 689.
27. Біловол О. М., Князькова І. І. Лікування артеріальної гіпертензії: від клінічних випробувань до лікарської практики. *Ліки України*. 2019.
28. Chatzis D., Tsioufis C., Tsiachris D. et al. Brain natriuretic peptide as an integrator of cardiovascular stiffening in hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2018
29. Jouni H., Rodeheffer R. J., Kullo I. J. Increased Serum N – Terminal Pro – B – Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Medial Arterial Calcification and Poorly Compressible Leg Arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2023. Vol. 45, № 7. P. 173– 192.
30. Berton G., Cordiano R., Mbaso S., De Toni R., Mormino P. et al. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *Journal of Hypertens.* 2018. № 16. P. 525– 530.

31. Vrijens B., Goethebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Controlled clinical trials*. 2019. Vol. 18. P. 187–203.
32. Epstein B. J., Anderson S. Endothelin receptor antagonists as antihypertensives: the next frontier. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2019. Vol. 7, № 6. P. 675–687.
33. Яблучанський Н. І., Мартиненко О. В. Варіабельність серцевого ритму на допомогу практичному лікарю. Харків, 2020.
34. Lynch A. I., Claas S. A., Arnett D. K. A review of the role of atrial natriuretic peptide gene polymorphisms in hypertension and its sequelae. *Cur. Hypertens. Rep.* 2019. Vol. 11, № 1. P. 35–42.
35. Kerola T., Nieminen T., Hartikainen S. et al. B – type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia – a cohort study of an elderly general population with a 5 – year follow – up. *Ann. Med.* 2020
36. Goldbart A. D., Levitas A., Greenberg – Dotan S. et al. B – type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2019
37. Nakayama T. The genetic contribution of the natriuretic peptide system to cardiovascular diseases. *Endocr. J.* 2018. Vol. 52, № 1. P. 11–21.
38. Cupples W. A. Interactions contributing to kidney blood flow autoregulation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2019. Vol. 16, N 1. P. 39–45.
39. Hart W. Lisinopril – hydrochlorothiazide combination compared with the monocomponents in elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2018. Vol. 5, № 2. P. 85–89.
40. Park J, Galligan JJ, Fink GD, Swain GM. Alterations in sympathetic neuroeffector transmission to mesenteric arteries but not veins in DOCA– salt hypertension. *Autonomic neuroscience.* 2018. Vol. 152, № 1–2. P. 11–20.

41. Stauss H. M., Rarick K. R., Deklotz R. J. et al. Arteries response characteristics of whole body autoregulation of blood flow in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019. Vol. 296, № 5. P. 1607– 1616.
42. Ripp T. M., Mordovin V. F., Pekarskiĭ S. E. Relationship between changes of endothelial vasodilator function, vascular and cardiac structure and derangements of blood pressure 24 – hour profile. *Kardiologiya*. 2020. Vol. 43, № 1. – P. 36– 39.
43. Cruz D. N., Soni S., Slavin L. et al. Biomarkers of cardiac and kidney dysfunction in cardiorenal syndromes. *Contrib. Nephrol.* 2020
44. Johnson A. G. NSAIDs' and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs Aging. G.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 17– 26
45. Triantafyllidi H., Tzortzis S., Lekakis J. Association of Target Organ Damage With Three Arterial Stiffness Indexes According to Blood Pressure Dipping Status in Untreated Hypertensive Patients. *Am. J. Hypertens.* 2018.
46. Zazulia A. R., Videen T. O., Morris J. C. et al. Autoregulation of cerebral blood flow to changes in arterial pressure in mild Alzheimer's disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018.
47. Majalahti T., Suo – Palosaari M., Sárman B. et al. Cardiac BNP gene activation by angiotensin II in vivo. *Mol. Cell Endocrinol.* 2021. Vol. 15, № 7. P. 59– 67.
48. Осьмак Л. Н. Застосування блокатора ангіотензину II у лікуванні артеріальної гіпертензії: з практики кардіолога. *Мистецтво лікування*. 2019.
49. Fisher J. P., Paton J. F. R. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *Journal of human hypertension*. 2019. Vol. 26, № 8. P. 463–475.
50. Turdiev M.R., Ismailov S.I., Kamilova U.K. Evaluation of cardiovascular events for the prevention of cardiovascular diseases. *European science review*. 2018. № 1– 2 (2). P. 195.

51. Bagnost T., Ma L., da Silva R. F. et al. Cardiovascular effects of arginase inhibition in spontaneously hypertensive rats with fully developed hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 87, № 3. – P. 569–577.

52. Венцель У., Емке Х., Імунні механізми при артеріальній гіпертензії. *Американська спільнота нефрологів.* 2018

53. Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag.* 2019. № 6. P. 113–33.

54. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: Unsettled issues about compliance. *Am. Heart J.* 2020. Vol. 130. P. 572–589.

55. Nagata R., Kawabe K., Ikeda K. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019. Vol. 19, № 3. P. 236–240.

56. Ikonomidis I., Nikolaou M., Dimopoulou I. et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT – pro – BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction. *Shock.* 2019.

57. Arbeille P., Kerbeci P., Greaves D. et al. Arterial and venous response to Tilt with LBNP test after a 60 day HDT bedrest *J. Gravit. Physiol.* 2021 . Vol. 14, № 1. P. 47–48.