

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РУДЬ ОКСАНА МИХАЙЛІВНА

УДК 616.12-008.331.1-053.86-056.52-036.1-039.11-07-08-035

**АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З
ОЖИРІННЯМ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ,
ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

222 – медицина

14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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

О. М. Рудь

Науковий керівник:

Хімійон Людмила Вікторівна, доктор медичних наук, професор

Київ - 2021

АНОТАЦІЯ

Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: фактори ризику, особливості перебігу, оптимізація профілактики та лікування. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.38 – загальна практика-сімейна медицина (222 – медицина).

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, 2021 р. Захист дисертації відбудеться на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.06

У дисертаційній роботі теоретично обґрунтована та практично вирішена актуальна задача загальної практики-сімейної медицини – оптимізація ранньої діагностики і лікувально-профілактичних заходів щодо ведення артеріальної гіпертензії (АГ) 1 ст. І ст. у поєднанні з надлишком маси тіла (НМТ) чи ожирінням (ОЖ) серед молоді та осіб молодого віку, шляхом аналізу частоти окремих факторів ризику серцево-судинних ускладнень, та налізу динаміки рівня артеріального тиску (АТ) під впливом призначених схем лікування.

Дисертаційна робота спланована та проведена за методами аналітичного, когортного проспективного дослідження, у яке включено 94 респонденти: 74 хворих з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ, а також 20 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю, які увійшли у групу контролю. Хворих на АГ 1 ст. І ст. поділено на групи порівняння (клінічна група (КГ) 1 та 2) в залежності від початкової стратегії лікування. До КГ-1 увійшли 21 хворий з АГ 1 ст. І ст., НМТ чи ОЖ та низьким ССР, розрахованим за електронною версією шкали HeartScore, яким була призначена початкова стратегія лікування у вигляді рекомендацій корекції способу життя та наявних модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань. До КГ-2 увійшли 53 хворих з АГ 1 ст. І ст., НМТ чи ОЖ і помірним ССР, методика

лікування яких включала рекомендації щодо модифікації способу життя та корекції наявних модифікованих факторів ризику у комбінації з медикаментозним антигіпертензивним лікуванням – призначення комбінації лікарських рослин резерпіну 0,032 мг, раувольфії 0,032 мг, омели білої 0,032 мг і глоду 0,064 мг у вигляді комбінованого комплексного натуропатичного препарату Хомвіотензин, виробник Хомвіора-Арцнаймиттель, м. Мюнхен, Німеччина, реєстраційний номер UA/7743/01/01 від 04.10.2018р. у середньотерапевтичній дозі, згідно інструкції, 1 таблетка вранці і ввечері за 30 хвилин до їди.

Всім пацієнтам проводився стандартний комплекс обстежень згідно з рекомендаціями ESC/ESH (2013 р.) та наказу №384 від 24.05.2012 р. Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, що передбачає визначення загальноклінічних, лабораторних та інструментальних показників. Додатково визначали рівень гормону жирової тканини – лептину сироватки крові, маркерів судинної адгезії (VCAM-1), маркерів запалення (вчСРП, TNF- α), а також інструментально досліджували стан сонних артерій на наявність потовщення судинної стінки або утворення атеросклеротичної бляшки, та стан брахіальних артерій з розрахунком ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД).

Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає в тому, що вперше залежно від рівня ССР осіб молодого віку та молоді з АГ, НМТ та ОЖ виявлено відмінність за показниками особистісної тривожності (при нССР – $40,7 \pm 0,7$ б; при пССР – $46,7 \pm 1,3$ б), рівня депресії (при нССР – $55,8 \pm 3,2$ б; при пССР – $74,3 \pm 4,16$) та стресостійкості (при нССР – $50,3 \pm 9,4$ б; при пССР – $163,8 \pm 11,3$ б), що підтверджує існуючі уявлення про наявність психосоматичної складової в розвитку АГ та збільшення рівня ССР. Доповнено наукові дані для осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ щодо взаємозв'язку ІМТ з рівнем гормону жирової клітковини – лептином; маркером прозапальної відповіді – TNF- α ; рівнем молекул судинної адгезії – VCAM-1, та показником ЕЗВД.

Доповнено наукові дані щодо осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ стосовно впливу прихильності пацієнтів до лікування на динаміку інструментальних показників, а саме: терміни стабілізації АТ і зниження ІМТ.

Розширено і доповнено наукові дані щодо клінічної ефективності комбінації лікарських рослин: резерпін 0,032 мг, раувольфія 0,032 мг, омела біла 0,032 мг, глід 0,064 мг у поєднанні з заходами модифікації способу життя для контролю АТ при одночасному зменшенні рівня ендотеліальної дисфункції і пригнічення прозапальної відповіді на тлі керованої корекції збільшення маси тіла у молоді та осіб молодого віку з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ. Доповнено наукові дані щодо динаміки змін рівня VCAM-1, залежно від тактики лікування, а також взаємозв'язків між концентрацією VCAM-1, лептину сироватки крові і показниками рівня АТ.

Практичне значення одержаних результатів полягало в розробці і впровадженні в практику первинної медичної допомоги діагностичних алгоритмів. А саме, створено номограмну методику скринінгу - оцінювання рівня лептину сироватки крові залежно від ІМТ; створено клініко-інформаційну методику оцінювання рівня прихильності до лікування пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ.

Результати проведеного дослідження знайшли відображення в деклараційному Патенті України: Патент України № 144392, від 25.09.2020р. Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла // Рудь О. М., Хіміон Л. В., Сябренко Г. П., Черкашина Л. В., Шкляр А. С., Деміхова Н. В.

Ключові слова: загальна практика-сімейна медицина, артеріальна гіпертензія, молодий вік, надлишок маси тіла, ожиріння.

ANNOTATION

O. Rud. Arterial hypertension in young adults with obesity: main risk factors, features of course, optimization of prevention and treatment. - Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.38 “General practice-family medicine”. (222 - medicine)

The work was performed at the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, The Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2020.

The defense of the dissertation will be held at the meeting of the specialized academic council D 26.613.06

The dissertation is devoted to the optimization of early diagnostic assessment and treatment of the grade 1 stage 1 arterial hypertension (AH) in combination with overweight and obesity among young people. Theoretically and practically decided an actual problem of family medicine –the optimization of early diagnostic, treatment and preventive measures on management of grade 1 stage 1 hypertension in combination with excess body weight among youth and young adults. By the way of analysis, the frequency of separate risk factors of cardiovascular complications the individualized algorithm was determine for predicting the level of cardiovascular risk among young people with grade 1 stage 1 AH to choose further actions according this group of patients in the family medicine.

The dissertation was planned and conducted on the basis of analytical and cohort prospective study methods, which included 94 patients: 74 patients with grade 1 stage 1 AH, and 20 practically healthy persons (the control group). Patients with grade 1 stage 1 AH were subdivided into 2 groups of comparing (clinical groups (CG) 1 and 2) depending on and the type of cardiovascular risk (CVR) and initial management strategy. CG-1 included 21 patients with grade 1 stage 1 AH, excess body mass and low CVR, they were prescribed an initial treatment strategy in the form of lifestyle changing recommendation.

CG-2 included 53 patients with grade 1 stage 1 AH, excess body mass and moderate CVR, whose treatment included recommendations for lifestyle modification in combination with drug antihypertensive treatment - the appointment of a combination of herbs reserpine, rauwolfia, mistletoe and hawthorn in the form of a combined complex naturopathic drug Homviotensin, Homviora-Arzneimittel, Munich, Germany, registration number UA / 7743/01/01 from 04.10.2018 in an average therapeutic dose - 1 tablet in the morning and evening in 30 minutes before meals.

All patients were provided with a standard set of examinations in accordance to the ESC/ESH guidelines, 2013 and Order № 384 of May 24, 2012 of the Ministry of Healthcare of Ukraine, which affords the definition of general clinical, laboratory and instrumental indicators. Additionally, serum leptin level, vascular adhesion markers (VCAM-1), inflammatory markers (CRP and TNF- α) were determined. The condition of the carotid arteries was instrumentally examined with definition of vascular wall thickening or atherosclerotic plaque formation; brachial arteries were examined with the calculation of flow-mediated vasodilation (FMVD).

The scientific novelty of the results of the study is that for the first time, the difference in reactive anxiety were identified (among patients with low CVR - 54.1 ± 0.97 b; among patients with moderate CVR - 46.1 ± 2.1 b), the level of depression (among patients with low CVR - 55.8 ± 3.2 b; among patients with moderate CVR - 74.3 ± 4.1 b) and stress resistance (among patients with low CVR - 50.3 ± 9.4 b; among patients with moderate CVR - 163.8 ± 11.3 b), depending on the level of CVR among young people and youth with grade 1 stage 1 AH, excess body weight and obesity, which confirms existing ideas about the presence of a psychosomatic component in the development of hypertension and in increasing of the level of CVR. The scientific data were added about the relationships between BMI and the serum leptin level, pro-inflammatory marker – TNF- α , the level of vascular adhesion molecules - VCAM-1, and the indicator of flow-mediated vasodilatation.

The scientific data were added according youth and young people with grade 1 stage

1 AH, excess body weight and obesity regarding the influence of patients' adherence to treatment on clinical and metabolic effects, namely: terms of blood pressure stabilization and decreased of BMI. Scientific data according the clinical efficacy of the combination of medicinal plants have been expanded and supplemented: reserpine 0.032 mg, rauwolfia 0.032 mg, white mistletoe 0.032 mg, hawthorn 0.064 mg in combination with lifestyle modification measures to control blood pressure while reducing endothelial dysfunction and suppressing the proinflammatory response, correction of BMI among youth and young people with grade 1 stage 1 AH excess body weight and obesity. Scientific data of the dynamics of the VCAM-1 level among young patients with grade 1 stage 1 AH, excess body weight and obesity were added, under the influence of differentiated treatment complexes. Also the scientific data were added according the relationships between concentration of VCAM-1, serum leptin level and indicators of blood pressure regulation.

The practical significance of the obtained results was the development and implementation in the primary care practice the prognostic and explorative algorithms. Namely, a nomogram screening technique was created – for assessment the serum leptin level depending on BMI; the clinical and informational methods for assessing the level of adherence to the treatment among youth and young patients with grade 1 stage 1 AH, excess body weight and obesity were created.

The results of the study were reflected in declaratory Patent of Ukraine: Patent of Ukraine № 144392 dated 25.09.2020. Method of assessing leptin level in young patients with arterial hypertension associated with disharmonious fat component of body weight // Rud O. M., Khimion L. V., Syabrenko G. P., Cherkashina L. V., Shklyar A. S., Demikhova N. V.

Key words: family medicine, arterial hypertension, young age, overweight, obesity.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових виданнях, рекомендованих МОН України.

1. Khimion L., Rud O., Rybytska M. High blood pressure in young adults with obesity: the main risk factors. *Massachusetts Review of Science and Technologies*. 2016. №1(13). P. 884-891. *(Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано аналіз результатів досліджень, список посилань; Databases Scopus)*

2. Khimion L., Rud O. High blood pressure in young adults with obesity. *Сімейна медицина*. 2016, №2 (64). С. 77-80. *(Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано аналіз результатів досліджень, список посилань).*

3. Хіміон Л. В., Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: основні фактори ризику. *Здоров'я суспільства*. 2016. №3-4. С. 81-86. *(Здобувачем виконано вивчення частоти факторів ризику, підготовлено розділ результатів досліджень та їх обговорення).*

4. Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у осіб молодого віку з ожирінням: клініко-анамнестичні особливості, значимі для оцінювання кардіоваскулярного ризику. *Хірургія Донбасу*. 2019. №4. С. 48-56.

5. Рудь О. М. Клініко-метаболичні особливості осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня та надмірною масою тіла. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можасєва*. 2020. №1. С. 75-85.

6. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O., Khotyev Ye., Larysa K., Cherkashyna L., Demikhova N., Orlovskiy A. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020. Vol. 19 No.3. P. 722-729. *(Здобувачем викладено результати вивчення клініко-психологічних особливостей пацієнтів з АГ I ступеня; Databases Scopus).*

7. Рудь О. М. Діагностична інформативність та прогностичне значення клініко-анамнестичних показників для оцінювання серцево-судинного ризику

серед пацієнтів молодого віку з надмірною масою тіла. *Science Review*. 2020. №1(28). С. 16-22.

Додатково відображають результати досліджень

8. Патент № 144392 Україна, МПК (2006.01) А61В 5/107 від 25.09.2020р. Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла / Рудь О. М., Хіміон Л. В., Сябренко Г. П., Черкашина Л. В., Шкляр А. С., Деміхова Н. В. - № u202002519 ; заявл. 22.04.2020 ; опубл. 26.09.2020, Бюл. №18. (*Особистий внесок: аналіз літературних даних, проведення клініко-інструментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка патенту до друку*).

Опубліковані праці апробаційного характеру.

9. Рудь О. М., Хіміон Л. В. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. №1-2. С.254-255. (*Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано обстеження пацієнтів та аналіз результатів досліджень, підготовлено список посилань*).

10. Рудь О. М. Аналіз конституційно-біологічних факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією І ступеня. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: збірник тез наукових робіт*, Одеса, 20-21 грудня 2019 р. Одеса, Громадська організація: «Південна фундація медицини», 2019. С. 42-48.

11 Рудь О. М. Аналіз конституційно-біологічних та клініко-анамнестичних факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією І ступеня. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: збірник тез наукових робіт*, Львів, 27-28 грудня 2019 р. Львів, Громадська організація «Львівська медична спільнота», 2019. С. 52-56.

12. Рудь О. М. Особливості стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією І ступеня. *Вітчизняна та*

світова медицина в умовах сучасності: збірник матеріалів науково-практичної конференції, Дніпро, 10-11 січня 2020 р. Дніпро, Організація науково-медичних досліджень «SALUTEM», 2020. С. 72-76.

13. Рудь О. М. Діагностична цінність та прогностичне значення факторів серцево-судинного ризику серед пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Дніпро, 10–11 квітня 2020 р. Дніпро, Організація наукових медичних досліджень «SALUTEM», 2020. С.64-69.*

14. Rud O. M. Hypertension at a young age: medical and psychological features of patients with a disharmonious fat component of body weight. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 17-18 квітня 2020 р. Одеса, Громадська організація «Південна фундація медицини», 2020. С.63-70.*

15. Рудь О. М. Результати вивчення та розробки номограмного способу оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоціюється з надмірною масою тіла чи ожирінням. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 24–25 квітня 2020 р. Львів, Громадська організація «Львівська медична спільнота», 2020. С. 59-65.*

16. Рудь О. М. Обґрунтування, розробка та апробація нового способу прогнозування серцево-судинного ризику у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня, що асоційована з надмірною масою тіла чи ожирінням. *Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Київ, 1-2 травня 2020р. Київ, Громадська організація «Київський медичний науковий центр», 2020. – С. 90-94*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1 Механізм розвитку артеріальної гіпертензії на фоні надмірної маси тіла. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1. Патогенез взаємозв'язку ожиріння та розвитку артеріальної гіпертензії.....	25
1.2. Роль ожиріння у розвитку системного хронічного запалення.....	28
1.3. Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції при ожирінні та артеріальній гіпертензії.....	31
1.4. Лікування артеріальної гіпертензії. Сучасні рекомендації.....	34
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1. Концептуальна модель дослідження.....	42
2.2. Критерії відбору пацієнтів.....	43
2.3. Дизайн дослідження.....	44
2.4. Методи обстеження.....	52
2.4.1. Загальноклінічне обстеження.....	52
2.4.2. Лабораторні методи дослідження.....	54
2.4.2.1. Оцінка показників ліпідного, пуринового та вуглеводного обмінів, рівня інсуліну плазми крові та статусу інсулінорезистентності, рівня високочутливого С- реактивного протеїну.....	54
2.4.2.2. Визначення рівня молекул судинної адгезії (VCAV-1).....	56
2.4.2.3. Визначення рівня гормону жирової тканини – лептину.....	56
2.4.2.4. Визначення рівня маркеру запалення TNF- α	57
2.5. Інструментальні методи дослідження.....	57
2.5.1. Оцінка вираженості атеросклерозу.....	57
2.5.2. Оцінка функції ендотелію.....	58
2.6. Статистична обробка одержаних результатів.....	59

2.7. Клініко-демографічна характеристика пацієнтів з АГ 1 ступеня I стадії, надмірною масою тіла та ожирінням.....	64
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ТА МОЛОДІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1 СТУПЕНЯ I СТАДІЇ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....	68
3.1. Частота окремих факторів ССР у осіб молодого віку та молоді з артеріальною гіпертензією I ступеня I стадії, надмірною масою тіла та ожирінням.....	68
3.2. Порівняльна характеристика лабораторних та інструментальних показників хворих на АГ 1 ступеня I стадії та практично здорових осіб.....	71
3.3. Аналіз взаємозв'язків лабораторних та інструментальних факторів ризику серцево-судинних захворювань серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня I стадією, надмірною масою тіла та ожирінням.....	79
Висновки до розділу 3.....	83
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЗНИХ ПРОГРАМ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ТА МОЛОДІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1 СТУПЕНЯ I СТАДІЇ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....	86
Висновки до розділу 4.....	100
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ВИКОНАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ПРОГРАМ ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ ТА МОЛОДІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1 СТУПЕНЯ I СТАДІЇ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....	102
5.1. Клініко-метаболичні ефекти, що визначаються рівнем прихильності осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня I стадії, надмірною масою тіла та ожирінням до дотримання рекомендацій модифікації способу життя.....	103
Висновки до розділу 5.....	106

	12
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	108
ВИСНОВКИ.....	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	144
ДОДАТОК Б. Шкала оцінки рівня реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності Ч.Д. Спілбергера – Ю.Л. Ханіна.....	147
ДОДАТОК В. Опитувальник У. Зунга для визначення стану депресії та субдепресії.....	149
ДОДАТОК Д. Тест-опитувальник стресостійкості та соціальної адаптації Т. Холмса – Р. Раже.....	150
ДОДАТОК Е. Таблиця Е.1 - Достовірні (при $p < 0,05$) зв'язки між клініко-метаболічними показниками осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст, НМТ та ОЖ.....	151
Таблиця Е.2 – Коефіцієнти системоутворення взаємозв'язків окремих клініко-метаболічних показників при АГ 1 ст. І ст., надмірній масі тіла чи ожирінні у молодому віці.....	154
Таблиця Е.3 – Номограма для оцінювання рівня лептину сироватки крові залежно від індексу маси тіла хворих на АГ 1 ст. І ст. з надмірною масою тіла та ожирінням.....	155
ДОДАТОК Ж. ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ.....	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
БА	- брахіальна артерія
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ЕЗВД	- ендотелій-залежна вазодилатація
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕКМ	- етап клінічного моніторингу
Ехо-КГ	- ехокардіографія
ЗХ	- загальний холестерин
ІА	- індекс атерогенності
ІВО	- індекс вісцерального ожиріння
ІЛ-6	- інтерлейкін-6
ІМТ	- індекс маси тіла
ІР	- інсулінорезистентність
ІХС	- ішемічна хвороба серця
МТ	- маса тіла
НМТ	- надлишок маси тіла
ОЖ	- ожиріння
ОС	- окружність стегон
ОТ	- окружність талії

РААС	- ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РКД	- рандомізовані клінічні дослідження
ПМСД	- первинна медико-санітарна допомога
САТ	- систолічний артеріальний тиск
вчСРП	- високочутливий С-реактивний протеїн
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
ССР	- серцево-судинний ризик
ТГ	- тригліцериди
ТКІМ	- товщина комплексу інтима-медіа
ТНФ- α	- фактор некрозу пухлин- α
ФР	- фактори ризику
ХС ЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
НОМА	- Homeostasis model Assessment, гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності
SCORE	- Systematic Coronary Risk Evaluation, шкала ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років
VCAM-1	- Vascular cell adhesion molecule 1, молекули судинної адгезії

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження обумовлено значним поширенням артеріальної гіпертензії (АГ) серед населення світу та її ключової ролі у розвитку багатьох серцево-судинних захворювань. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ССЗ є основним етіологічним фактором інвалідизації та смертності населення [13, 108, 146].

Порівнюючи із 1990 р. вплив високого артеріального тиску (АТ) на смертність зріс приблизно на 2,1 млн летальних випадків в усьому світі у 2015 р. [75, 119]. В загальному, поширеність АГ серед дорослих осіб старше 18 років становить 30-45% із зростанням цього показника пропорційно віку. Україна є лідером за смертністю населення від захворювань серцево-судинної системи серед країн Європи. Так, у 2014 р. захворювання кардіо-васкулярної системи зумовили 67,3% всіх смертей, що є важливим фактором формування складної демографічної ситуації в країні. На сьогоднішній день знають про підвищений АТ лише 81% міських жителів та 68% сільського населення українців, 48% і 38% пацієнтів відповідно приймають будь-які антигіпертензивні препарати, цільового рівня АТ менше 140/90 мм рт. ст. досягають 19% у міській та 8% у сільській популяції [27, 150]. За результатами проспективних досліджень наявність АГ підвищує ризик загальної смертності у чоловіків в 4,5 рази, у жінок - у 2,0 рази. Наявність супутніх патологій підвищує ризик виникнення ускладнень та смертності. Згідно досліджень, проведених на базі Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України, кожний восьмий пацієнт із АГ має один фактор ризику (ФР), кожний четвертий – два ФР і у 61% пацієнтів АГ поєднується з трьома і більше ФР. Лише у 1% хворих АГ не супроводжується додатковими ФР. [17].

Одним із доведених та модифікованих ФР формування АГ вважають надлишок маси тіла [32]. За даними Framingham study збільшення маси тіла на 1 кг спричиняє підвищення АТ на 1 мм рт. ст. [72]. Встановлено, що у людей із

ожирінням відмічається підвищена активність симпатичної нервової системи у кровоносному руслі нирок та скелетної мускулатури, здебільшого внаслідок розвитку інсулінорезистентності (ІР), затримки натрію та, як наслідок, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Також підвищення АТ обумовлено наявністю хронічного запалення, внаслідок гіперпродукції адипоцитами гіпертрофованої жирової тканини прозапальних адипокінів, в тому числі інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин- α (ТНФ- α) [4].

У світі проблема ожиріння набула глобального характеру у 80-х роках минулого століття. Світовими спеціалістами встановлено, що за період з 1980 по 2008 роки відсоток населення з надлишком маси тіла чи ожирінням подвоївся у кожному регіоні світу. З 1980 по 2004 роки поширеність надмірної маси тіла та ожиріння серед дорослого населення США зросла з 15% до 33%, а розповсюдженість надлишку маси тіла серед дітей та підлітків зросла з 6% до 19% [37]. Стрімкий розвиток ожиріння серед дітей та осіб молодого віку викликає особливе занепокоєння. За прогнозами ВООЗ, чисельність населення з ожирінням збільшується на 10% кожного десятиріччя і до 2025 року надмірну масу тіла матимуть більше 50% людей усього світу [6, 9, 44, 45]

Особливу увагу привертає ріст захворюваності на АГ серед молодих людей працездатного віку [97]. За оцінками експертів підвищений АТ є причиною дев'яти мільйонів смертельних випадків щорічно [112, 132].

Цей ризик може значно знизитися при ранній діагностиці та впровадженні відповідних методів профілактики. Профілактика АГ є менш вартісним і значно безпечнішим процесом, ніж такі інтервенції, як аортокоронарне шунтування чи діаліз, необхідність в яких може виникнути при невиявленні та безсимптомному перебігу гіпертензії.

Особливістю лікування АГ на фоні ожиріння є необхідність вибору антигіпертензивних препаратів із низькою метаболічною активністю, та з ефектом протекції органів-мішеней. [27]. Однак, на сьогоднішній день немає єдиного

підходу щодо класифікації та тактики ведення хворих старше 18 років із АГ 1 ступеня. На сучасному етапі існує щонайменше 4 керівництва, розроблені наступними світовими професійними асоціаціями: Робоча група по лікуванню АГ Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology - ESC) та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension - ESH); Американська асоціація серця (American Heart Association – AHA) та Американська колегія кардіологів (American College of Cardiology – ACC); Американське товариство гіпертензії (American Society of Hypertension – ASH), а також Міжнародне товариство гіпертензії (International Society of Hypertension - ISH); Центр контролю і профілактики захворювань (Centers for Diseases Control and Prevention – CDC), а також групи спеціалістів із США щодо ведення пацієнтів з підвищеним рівнем артеріального тиску (the Eight Joint National Committee (JNC8)) [35, 63, 150, 152]. Вказані робочі групи рекомендують дещо різний підхід до початку медикаментозної терапії серед пацієнтів старше 18 років з АГ 1 ступеня, залежно від ризику ССЗ. Такі відмінності обумовлені недостатньою доказовою базою клінічних досліджень щодо медикаментозної терапії даної групи хворих.

Так, згідно рекомендацій американських спеціалістів (2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGC/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults) високим нормальним АТ вважають показники САТ 120-129 мм рт. ст. і ДАТ > 80 мм рт. ст., а АГ 1 ступеня при рівнях САТ 130-139 мм рт. ст. і ДАТ 80-89 мм рт. ст. і вище. Медикаментозне лікування слід розпочинати пацієнтам із САТ 130 мм рт. ст. і ДАТ 80 мм рт. ст. і вище із наявним серцево-судинним захворюванням або 10-річним ризиком кардіоваскулярних подій > 10% за шкалою SCORE; або при рівні АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. і 10-річним ризиком кардіо-васкулярних подій < 10% [150]. Тоді як у рекомендаціях ESH/ESC 2013 року та у вітчизняному наказі МОЗ України №384 від 24.05.2012р. при рівні АТ 140/90 – 159/99 мм рт. ст. для пацієнтів з низьким 10-річним кардіоваскулярним ризиком за шкалою SCORE початкова

стратегія лікування спрямована на модифікацію способу життя для зниження ризику серцево-судинних ускладнень [21, 117]. Робоча група рекомендацій ESH/ESC 2018 року зазначає, “що у хворих на АГ I ступеня при низькому та помірному ризику СС захворювань настанови щодо зміни способу життя повинні супроводжуватися призначенням антигіпертензивних препаратів” [152]. Рекомендації JNC 8 немедикаментозну терапію розглядають як необхідний компонент ведення хворих, але не як початковий етап лікування [35].

Основною проблемою контролю АТ методом модифікації способу життя є недостатня прихильність до даного методу корекції АГ. Так у дослідженні ADDITION, в якому прийняли участь 600 пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом (ЦД) II типу лише 20 осіб змогли знизити свій загальний кардіоваскулярний ризик протягом першого року шляхом модифікації способу життя [106]. У рандомізованому контрольованому дослідженні серед 5290 курців прихильність до відміни паління коливалася від 13,1% до 20,6 % досліджуваних в залежності від методу впливу [39]

Настановою ESC 2016 [112] було визначено, що превентивні заходи щодо серцево-судинних захворювань повинні здійснюватися в усіх медичних установах, в тому числі в закладах первинної медичної допомоги, де підкреслено, що значущість лікаря загальної практики в їх реалізації має становити понад 90% від усіх консультацій пацієнтів у більшості країн. Отже, лікар загальної практики відіграє життєво важливу роль в забезпеченні імплементації відповідних превентивних заходів.

На сьогоднішній день залишається актуальною проблема ведення молодих людей та молоді з АГ на ранньому етапі, стратифікація серцево-судинного ризику у них, індивідуальний підбір адекватної антигіпертензивної терапії, а також впровадження профілактичних заходів щодо найбільш поширених факторів ризику ССЗ, в тому числі ожиріння, на етапі первинної ланки медичної допомоги. У зв'язку з цим, актуальним є удосконалення методів діагностики АГ та супутніх факторів

ризикі ССЗ, підвищення прихильності до антигіпертензивної терапії на ранньому етапі, що дозволить досягти ефективного контролю артеріального тиску у даній категорії пацієнтів.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика згідно плану науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини «Науково-методичний супровід забезпечення стандартизації та персоніфікації лікувально-профілактичної та реабілітаційної діяльності лікаря загальної практики-сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0115U002156, термін виконання – 2015-2017) та «Науково-методичний супровід забезпечення стандартизації та персоніфікації лікувально-профілактичної та реабілітаційної діяльності лікаря загальної практики-сімейної медицини» (номер державної реєстрації 0118U4001145, термін виконання 2018-2022рр.). Автор є виконавцем окремих фрагментів НДР.

Мета дослідження. Оптимізувати ведення пацієнтів молодого віку та молоді з артеріальною гіпертензією 1 ст. I ст., з надмірною масою тіла чи ожирінням у практиці лікаря ЗП-СЛ.

Для досягнення мети у дослідженні виконувалися наступні завдання:

1.Визначити особливості факторів ризику серцево-судинних захворювань і особливості перебігу АГ у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ.

2.Встановити особливості стану судинної стінки: наявність сурогатних маркерів атеросклерозу, а також ендотеліальної дисфункції у пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ.

3.Визначити вплив лептину і прозапального цитокіну TNF- α на стан судинної стінки у пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ.

4.Запропонувати персоніфіковані лікувально-профілактичні програми ведення пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ.

5.Оцінити рівень прихильності до модифікації способу життя, обґрунтувати індикатори оцінки прихильності і визначити їх вплив на ефективність застосування диференційованих лікувально-профілактичних програм у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ

Об'єкт дослідження: АГ 1 ступеня I стадії у пацієнтів молодого віку та молоді з надмірною масою тіла та ожирінням.

Предмет дослідження: АТ (САТ, ДАТ), гормон жирової тканини -лептин, ліпідний обмін (ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА), вуглеводний обмін (глюкоза, інсулін, НОМА-індекс), пуриновий обмін (сечова кислота), прозапальні цитокіни (TNF- α , вчСРП), лабораторні (VCAM-1) та інструментальні маркери стану судинної стінки (ЕЗВД, ТКІМ), критерії виявлення тривожності, депресії та порушення стресостійкості.

Методи дослідження: *проспективне дослідження* (огляд, опитування на предмет даних анамнезу життя та хвороби, визначення САТ, ДАТ), *клінічної антропометрії* (зріст, маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС), *психологічний* (особистісна та реактивна тривожність, стресостійкість, рівень депресії), *біохімічний:* спектрометричне визначення показників ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну, рівня вчСРП; *імуноферментний:* визначення рівня лептину, TNF- α та VCAM-1 сироватки крові; *інструментальні:* дуплексне колірне сканування сонних артерій із вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) та виявленням атеросклеротичних бляшок у просвіті судин, дуплексне колірне сканування плечової артерії з визначенням ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД); *статистичні:* варіаційна статистика, кореляційний, поліноміальний аналіз.

Організація та база дослідження. Дослідження виконано впродовж 2015-2020 рр. на клінічній базі кафедри сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика – КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», «Кардіологічний Київський обласний диспансер» та клінічній лабораторії ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової НАМН України».

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше в Україні встановлено особливості профілю серцево-судинного ризику у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ; визначено особливості АГ, пов'язані із психоемоційними характеристиками пацієнтів: виявлено відмінність за показниками особистісної тривожності, рівня депресії та стресостійкості, що підтверджує існуючі уявлення про наявність психосоматичної складової в реалізації ССР вже на ранніх стадіях формування АГ. Продемонстровано достовірний вплив психоемоційних порушень на величину ССР, розрахованого за електронною версією шкали HeartScore у даної категорії пацієнтів.

Доповнено наукові дані щодо взаємозв'язку між ІМТ і рівнем лептину сироватки крові у осіб молодого віку та молоді за наявності АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ, та з'ясовано, що ця закономірність характеризується наступним аналітичним виразом: $\text{лептин} = 0,003x^3 - 0,4x^2 + 14,83x - 171,2$ (нг/мл, де x – значення ІМТ). На основі даної аналітичної моделі створено номограмну модель, застосування якої дозволяє в умовах ПМСД, для осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ орієнтовно визначати рівень лептину залежно від ІМТ.

Доповнено наукові дані щодо осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ стосовно впливу прихильності пацієнтів до лікування на динаміку досліджуваних показників, а саме: терміни стабілізації рівня АТ та зниження ІМТ.

Розширено і доповнено наукові дані щодо клінічної ефективності диференційованих лікувально-профілактичних програм (комбінації лікарських рослин: резерпін 0,032 мг, раувольфія 0,032 мг, омела біла 0,032 мг, глід 0,064 мг у поєднанні з заходами корекції способу життя) на контроль рівня АТ при одночасному зменшенні рівня ендотеліальної дисфункції і пригнічення прозапальної відповіді у поєднанні з керованою корекцією надмірної маси тіла у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ.

Набула подальшого розвитку та інноваційного наповнення технологія фахової діяльності лікаря ЗП-СЛ, зокрема стосовно персоніфікації диференційованих лікувально-профілактичних програм серед пацієнтів з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ.

Практичне значення результатів дослідження полягає у:

- створенні номограмної методики скринінгу - оцінювання рівня гормону жирової тканини лептину залежно від ІМТ (*Патент України № 144392. Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з АГ, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою МТ*);

- в розширенні переліку ефективних диференційованих лікувально-профілактичних програм для забезпечення тривалої ефективної лікувальної тактики АГ 1 ст. І ст. серед пацієнтів молодого віку та молоді з НМТ та ОЖ у практиці лікаря ЗП-СЛ.

Впровадження результатів здійснено: в практичну діяльність закладів охорони здоров'я: КНП «Обласний клінічний кардіологічний центр Кіровоградської обласної ради» (м. Кропивницький, акти впровадження від 24.04.2020р.), «Клініка амбулаторно-поліклінічної допомоги військово-медичного клінічного центру північного регіону міністерства оборони України» (м. Харків, акти впровадження від 13.04.2020р.), КНП «Обласний клінічний центр для учасників війни Кіровоградської обласної ради» (м. Кропивницький, акти впровадження від 20.04.2020р.), КНП «Обласний лікарсько – фізкультурний диспансер Полтавської обласної ради» (акти впровадження від 13.04.2020р.), а також в навчальний процес та при виконання науково-дослідних робіт в ЗВО: медичний інститут Сумського державного університету МОН України (акти впровадження від 13.04.2020р.), Луганський державний медичний університет МОЗ України (м. Рубіжне, акти впровадження від 20.04.2020р.), НМАПО імені П. Л. Шупика (м. Київ, акт впровадження від 19.05.2020р.).

Особистий внесок здобувача. Представлені в роботі матеріали є особистим внеском здобувача у вивчення проблеми ПМСД при АГ 1 ступеня I стадії у осіб молодого віку та молоді з НМТ і ОЖ. Здобувачем самостійно здійснено інформаційний пошук, проведено аналіз фахової літератури, визначено мету та завдання дослідження, розроблено сумісно з науковим керівником його програму, самостійно обрано методи для досягнення поставленої мети, здійснено збір первинних матеріалів. Здобувачем самостійно виконано комплексну оцінку анамнестичних факторів ризику серцево-судинних захворювань; здобувачем власноруч створена комп'ютерна база даних, виконано статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, написано текст дисертації та автореферату, сформовано відповідно до мети та задач висновки і практичні рекомендації, обґрунтовано експертно-інформаційну технологію оцінки прихильності до лікування, обґрунтовано інноваційні методики оцінки рівня лептину при збільшенні маси тіла. Основні результати досліджень викладені здобувачем у друкованих публікаціях, патентах України на корисні моделі, а також представлені в доповідях на наукових медичних форумах міжнародного рівня.

Апробація результатів дослідження виконана на міжнародних науково-практичних конференціях: «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги (м. Ужгород, 12-13 квітня 2016р.)», «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпро, 10-11 квітня 2020р.), «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті» (м. Одеса, 17-18 квітня 2020р.), «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (м. Київ, 01-02.05.2020р.), «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів» (м. Львів, 24-25.04.2020р.), на засіданні апробаційної ради Інституту сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України (від 30.06.2020р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, включаючи 7 статей (3 - одноосібно) у фахових виданнях, з них 4 – у цитованих міжнародними

наукометричними базами, включаючи 2 статті – у науково метричній базі SCOPUS; 8 - тез доповідей у матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій; 1 деклараційний патент України на корисну модель, що додатково відображають результати дослідження.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація викладена українською мовою, обсягом 159 сторінок машинопису (основний текст становить 124 сторінки), і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 158 найменування (34 кирилицею та 124 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 4 рисунками і 30 таблицями.

РОЗДІЛ 1

МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ФОНІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА

1.1. Патогенез взаємозв'язку ожиріння та розвитку артеріальної гіпертензії

Ми живемо у світі, де ожиріння «вбиває» більше людей, ніж дефіцит маси тіла. За даними численних епідемічних досліджень надлишок маси тіла та ожиріння на сьогоднішній день набули характеру неінфекційної пандемії. За статистикою, кількість жителів планети з ожирінням збільшилася втричі з 1975 р. У 2016 р. більше 1,9 млрд дорослого населення мало надлишок маси тіла, 650 млн з них – ожиріння різного ступеня [73].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я ожирінням вважають стан надмірного накопичення жирової тканини, що має негативний вплив на здоров'я людини в цілому [122]. За даними дослідження Framingham Heart Study, збільшення маси тіла відмічається у 40-75 % хворих на АГ. В даному дослідженні підтверджується, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) на 10% протягом 6 місяців призводить до підвищення АТ на 6,5 мм рт. ст., а частота серцево-судинних подій зростає на 5% при збільшенні ІМТ на 1 кг/м², в тому числі серцево-судинна смертність – на 10%. Також відмічається, що АГ при абдомінальному ожирінні зустрічається в 6 разів частіше, ніж у осіб з нормальною масою тіла [72]. У ряді досліджень та нормативних документів підтверджується, що зниження маси тіла на 5-10% супроводжувалося зменшенням ризику кардіоваскулярних подій на 9%, а загальної смертності на 20% [25, 77, 90].

Кількість хворих із поєднанням АГ та ожирінням постійно зростає, що обумовлює необхідність ретельного вивчення закономірностей взаємозв'язку цих двох неінфекційних пандемій для розробки ефективних методів ранньої

діагностики, профілактики, а також лікування пацієнтів із коморбідною патологією [97].

У ряді результатів експериментальних та клінічних досліджень виявлено та підтверджено причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням АТ та збільшенням маси тіла [11, 45, 92, 94]. Основну роль у патогенезі розвитку АГ при ожирінні відіграють гіперінсулінемія та ІР, гіперлептинемія, гіперкортизолемія, дисфункція ниркових артерій, зміни структурно-функціонального стану судин, підвищення активності симпатичної нервової системи та РААС, зниження активності натрійуретичного гормону. Активація РААС, симпатичної нервової системи та підвищення внутрішньониркового тиску відбувається внаслідок затримки натрію в організмі. Наслідками такої активації є розвиток ІР, підвищення рівня вільних жирних кислот, лептину, і зниження в свою чергу адипонектину, підвищення чутливості центральних хеморецепторів, порушення барорефлекторної регуляції [91, 102, 105, 158].

Активація симпатичної нервової системи при надлишку маси тіла обумовлена розвитком ІР внаслідок зменшення щільності інсулінових рецепторів на збільшених у розмірах і кількості адипоцитах. ІР при цьому супроводжується гіперінсулінемією, яка на сьогоднішній день вважається ключовим фактором підвищення АТ на фоні ожиріння [157]. Сучасні наукові дані пояснюють, що при ІР порушується інсулін-опосередкована вазодилатація, що сприяє підвищенню системного АТ. Так, у здорових осіб введення інсуліну призводить до одночасної стимуляції ендотеліну-1 та оксиду азоту (NO), а у осіб із підвищеним АТ баланс синтезу вазоактивних ендотеліальних факторів зміщується в бік переважання синтезу ендотеліну та зменшення продукції ендотеліального NO, що призводить до зниження інсулін-опосередкованої вазодилатації.

Ще один механізм вазодилатації відбувається за рахунок здатності інсуліну пригнічувати потенціалозалежний потік іонів Ca^{2+} , стимуляції транспорту глюкози з утворенням глюкозо-6-фосфату під дією фосфорилування, активації транскрипції

кальцій-аденозинтрифосфатази, що в результаті призводить до зниження вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} та судинного опору. Дані механізми при ожирінні порушуються. Результатом цього є підвищення судинного опору, ураження ендотелію судинної стінки з формуванням атеросклерозу, збільшення навантаження на серце, що підтверджується у ряді широкомасштабних клінічних досліджень [104, 115, 118.] При цьому відбувається структурне ремоделювання судинної стінки шляхом заміщення еластичних волокон колагеновими, розвиток склерозу та фіброзу, як наслідок – звуження просвіту судини, підвищення артеріальної жорсткості та підвищення пульсового АТ, що є незалежними предикторами розвитку коронарних подій серцево-судинної смертності за даними клінічних досліджень [5, 115].

Додатковим тригером розвитку ІР та, як наслідок – підвищення АТ є збільшення концентрації лептину у плазмі крові, рівень якого достовірно корелює з кількістю жирової тканини в організмі [79, 86, 133]. Так, за даними проспективного 8-річного дослідження The Olivetti Heart Study, виявлено прямий зв'язок концентрації сироваткового лептину з індексом НОМА [57]. У великомасштабному дослідженні серед понад 6000 американців різної раси, віком 45-84 роки, відмічався позитивний кореляційний зв'язок між рівнями інсуліну та лептину і підвищенням АТ [38]. Згідно деяких наукових досліджень підтверджено, що ожиріння прямо корелює з гіперінсулінемією та зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну. Водночас, різко знижується чутливість рецепторів до лептину, що призводить до значної гіперлептинемії. Окрім того відомо, що лептин, як і інші біологічно активні речовини впливає на АТ шляхом регуляції тонуусу симпатичної нервової системи [69, 110, 123].

Однак, сьогодні науковцями активно обговорюється питання виділення терміну «метаболічно здорового ожиріння» при оцінюванні факторів ССР. Результати ряду масштабних епідеміологічних досліджень показали, що не у всіх осіб із надлишком маси тіла чи ожирінням є вираженні метаболічні порушення. Так,

у 10-40% осіб із ожирінням відмічається нормальні показники вуглеводного та ліпідного обміну, рівня АТ, тоді як серед 10-27% осіб з нормальною масою тіла виявлялася ІР та дисліпідемія [43, 99, 137]. Окрім того, у дослідженні MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) серед 1905 європейців виявлено, що рівень сироваткового лептину не асоціювався із розвитком тяжких карідоваскулярних подій [111].

«Метаболічно здоровим ожирінням» називають стан, при якому у осіб з ожирінням відмічається не більше одного додаткового асоційованого з ожирінням патологічного стану у поєднанні зі збереженою чутливістю тканин до інсуліну [43]. Таким чином, питання ролі жирової тканини у розвитку АГ залишається дискусійним та потребує подальшого вивчення.

1.2 Роль ожиріння у розвитку системного хронічного запалення

Згідно результатів ряду клінічних досліджень, АГ та ожиріння асоціюються з підвищенням активності факторів системної запальної реакції [80]. Окрім типової локалізації прозапальні цитокіни продукуються у великій кількості адипоцитами. Так, функціональні одиниці жирової тканини є джерелом TNF- α , інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), лептину, резистину, ангіотензиногену, інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1), який шляхом впливу на інсулінові рецептори стимулює розвиток ІР. ІАП-1 сприяє адгезії ліпоцитів до міжклітинних сполук, у поєднанні з гіперпродукцією адипоцитами фібриногену та інших протромботичних регуляторів, це сприяє розвитку АГ та СС ускладнень, в тому числі атеросклерозу.

Гіперпродукція TNF- α жировою тканиною стимулює утворення ІЛ-6, який є найбільшим регулятором вивільнення таких гострофазових чинників як, СРП, ІАП-1. Експресія TNF- α найбільш виражена в адипоцитах вісцеральної жирової тканини. В експерименті *in vivo* доведено синергізм дії TNF- α з іншими прозапальними

цитокінами вісцеральної жирової тканини. У нещодавньому експерименті на мишах доведено більший ефект TNF- α на розвиток АГ у мишей з ожирінням та іншими компонентами метаболічного синдрому (МС), ніж активація рецепторів ангіотензину [130]. Згідно результатів дослідження STANISLAS, TNF- α на рівні із СРБ та ІЛ-6 можна використовувати як маркер підвищеного ризику розвитку атеросклерозу [154]. В експериментальних дослідженнях також показано роль TNF- α у розвитку кардіоміопатії, дисфункції лівого шлуночка, набряку легень на фоні серцевої недостатності.

На сучасному етапі кількість СРП розглядається як найбільш чутливий, специфічний та економічно вигідний для діагностики лабораторний маркер запалення та пошкодження тканин. Його кількість досить чітко корелює з синтезом ІЛ-6, який, як прозапальний цитокін, у свою чергу, відіграє провідну роль у розвитку запалення. Доведено, що навіть невелике підвищення концентрації СРП може відображати субклінічний процес запалення у судинній стінці [22, 58, 59, 65].

У здорових людей в сироватці крові СРП наявний у незначних концентраціях, що знаходиться за межами чутливості стандартних лабораторних тестів. Проте на тлі запалення, пов'язаного з тканинним пошкодженням, інфекцією або автоімунними ураженнями, концентрація СРП може підвищуватися у тисячі разів. За відсутності відомих патологічних станів навіть невелике підвищення концентрації СРП можна розглядати як ознаку субклінічного запального процесу у судинній стінці, характерного для атеросклерозу. На сьогодні відомо більше 10 великих досліджень, що підтверджують роль СРП як незалежного фактора ризику розвитку кардіо – та цереброваскулярних захворювань.

Одним з перших проспективних досліджень взаємозв'язку між збільшенням концентрації СРП та підвищення ризику смертності від ССЗ у чоловіків середнього віку є багатоцентрове епідеміологічне дослідження MRFIT (Multiple risk factor Intervention trial) [100]. Також у дослідженні WHS (Women's health study) серед 27 939 здорових жінок, які протягом 8 років страждали від різних серцево-судинних

подій, доведено, що підвищення концентрації СРП плазми крові > 3 мг/л є більш вагомими предиктором ССЗ, ніж підвищення концентрації ХС ЛПНЩ [147].

У мета - аналізі серед 2557 випадків судинних ускладнень, що розвинулися протягом 8 років спостереження, було показано, що у пацієнтів з концентрацією СРП $> 2,4$ мг/л у подальшому спостерігається дворазове збільшення ризику розвитку судинних катастроф порівняно з пацієнтами з концентрацією СРП < 1 мг/л ($p \leq 0,001$). Підвищення концентрації СРП у людей похилого віку супроводжується зниженням тривалості життя в цілому. У цьому дослідженні також було виявлено зв'язок між підвищенням концентрації СРП та розвитком серцевої недостатності [149].

У багатоцентровому, проспективному Менделєєвському мета - аналізі серед 124 931 учасників, та 10 981 випадків коронарної недостатності підтверджується, що підвищення концентрації СРП у плазмі крові беззаперечно пов'язано із майбутнім ризиком розвитку ішемічної хвороби серця. Проте, у процесі цього дослідження стало також відомо, що генетичне підвищення рівня СРП немає ніякого відношення до класичних факторів ризику та ризику розвитку ішемічної хвороби серця [146].

Одним з перших великих клінічних досліджень, що виявили зв'язок між підвищенням СРП та частотою інфаркту міокарда (ІМ), було дослідження CARE (Cholesterol and Recurrent Events), у якому авторами відмічається дія статинів на рівень ліпідів та відповідне зниження показників СРП. У цьому ж дослідженні продемонстровано, що збільшення концентрації TNF- α плазми крові є незалежним предиктором повторних коронарних подій в загальній популяції [127].

У дослідженні NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey III) при вивченні проспективних даних 8850 чоловіків та жінок старше 40 років виявлено, що навіть з урахуванням всіх класичних факторів ризику підвищення концентрації СРП крові ($> 5,5$ мг/л) асоціюється з високим ризиком розвитку інсульту [82].

У багатьох епідеміологічних дослідженнях підтверджений взаємозв'язок між рівнем СРП та подальшим розвитком патологічних кардіоваскулярних подій. Однак, зустрічаються досить суперечливі дані щодо зв'язку рівня високочутливого СРП та збільшення індексу маси тіла, тобто наявності ожиріння, особливо серед молодих осіб. Так, у дослідженні REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), у якому приймали участь більше 27000 осіб, було встановлено, що підвищення рівня СРП $>3\text{мг/л}$ виступало предиктором смертності саме серед пацієнтів із нормою та дефіцитом маси тіла у порівнянні з пацієнтами з надлишком маси тіла [101]. Також, у дослідженні DHS (The Dallas Heart Study) серед 6101 пацієнтів із встановленим індексом маси тіла $>25\text{ кг/м}^2$, віком від 30 до 65 років, не підтверджений взаємозв'язок між рівнем СРП та розвитком атеросклерозу [121].

Таким чином, проаналізувавши результати багатьох епідеміологічних досліджень, можна зробити висновок про те, що процес хронічної запальної відповіді активується адипоцитами вісцеральної жирової тканини, та лежить в основі серцево-судинного континууму. Рівень TNF- α та високочутливого СРП виступають основним маркером розвитку і прогресування АГ. Однак на основі інших епідеміологічних досліджень, спірним є питання взаємозв'язку підвищення концентрації СРП та надлишку маси тіла або ожиріння у пацієнтів, що за даними Фремінгемського дослідження виступає модифікованим фактором ризику серцево-судинних подій.

1.3 Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції при ожирінні та артеріальній гіпертензії

Ендотелій судин – це активний ендокринний орган, масою близько 1,8 кг, що вистилає з середини усю серцево-судинну систему та продукує низку біологічно активних речовин. [24]. Ендотелію належить найбільш важлива роль в ангіогенезі

за рахунок ряду функцій: судиннорухової, антитромбоцитарної, антикоагулянтної, тромболітичної, антиоксидантної, протизапальної і антипроліферативної [16, 18]. Данні функції здійснюються ендотелієм за рахунок продукції ряду біологічно активних речовин: тромбоцитарний ростовий фактор (PDGF), інгібітор активатору плазміногену, фактор Віллібранда, ангіотензин IV та ендотелін-1, оксид азоту (NO), тканинний активатор плазміногену ТРА, простациклін, тромбоксан (TXA₂), простагландин H₂, ендотеліновий фактор деполяризації, супероксидні радикали, С-натрійуретичний пептид.

Про самостійну роль ендотелію у регуляції тонусу судин вперше було опубліковано у 1980 році в журналі “Nature” у статті Furchgott і Zawadzki, автори якої вперше відмітили особливість ізольованої артерії самостійно змінювати тонус у відповідь на ацетилхолін, без впливу нейрогуморальної системи [128]. А у 1998 році Ферид Мурад, Роберт Фуршгот і Луїс Ігнарро отримали Нобелівську премію в області медицини та фізіології за відкриття ролі NO, що продукується ендотелієм, як сигнальної молекули в регуляції серцево-судинної системи. Тоді була створена фундаментальна основа для вивчення ролі дисфункції ендотелію в патогенезі розвитку ССЗ.

Термін «функція ендотелію» означає здатність ендотеліоцитів продукувати широкого спектру вазоактивні речовини. Тоді як ендотеліальна дисфункція (ЕД) розглядається, як патологічний стан дисбалансу між речовинами судинорозширюючої, антимітогенної і антитромбогенної дії та речовинами судиннозвужуючої, протромботичної і проліферативної дії. Вперше дана патологія була описана у 1990 році у пацієнта з гіпертонічною хворобою на судинах передпліччя і визначалася, як порушення вазодилатації при дії ацетилхоліну. Ендотеліальна дисфункція вважається пусковим значенням розвитку атеросклерозу та інших ССЗ.

В основі патогенезу розвитку ЕД лежить зниження утворення або біодоступності оксиду азоту (NO) внаслідок зниження вмісту попередника – L-

аргініну, зниження експресії або активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS), нестача кофакторів синтезу NO, підвищення рівня ендогенних інгібіторів eNOS асиметричного диметиларгініну [23, 51, 70].

Триггерами розвитку дисфункції і активації ендотелію є всі відомі фактори ризику атеросклерозу та ІХС: збільшення кількості ХС ЛПНЩ, тригліцеридів (ТГ); артеріальна гіпертензія, тютюнопаління, ожиріння, ІР, гіперглікемія [19]. Незалежно від природи триггера, який викликав дисфункцію ендотелію, розвиток атеросклерозу є практично універсальною відповіддю стінки артерій великого і середнього калібру на ушкодження і реалізується навіть в дитячому віці [41].

Важливим маркером активації і дисфункції ендотеліоцитів, що приймає участь в усіх етапах розвитку і прогресування атеросклеротичної бляшки, є збільшення експресії судинних молекул адгезії (VCAM1) на поверхні ендотелію, що і призводить до активної міграції лейкоцитів, моноцитів, Т-лімфоцитів, адгезії тромбоцитів та прискореного проникнення часток холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в інтиму судинної стінки вже на ранніх стадіях формування атеросклеротичної бляшки.

Патогенетична роль VCAM1 в атерогенезі підтверджена рядом експериментальних досліджень, якими продемонстровано швидке збільшення синтезу VCAM1 у здорових кролів на фоні проатерогенного харчування [103], та уповільнення або відсутність розвитку атероматозу у експериментальних мишей із генетично обумовленим дефектом синтезу VCAM [56].

Висунуто гіпотезу, що окислені ліпіди, які утворюються із ХС ЛПНЩ під впливом запального процесу, в свою чергу, володіють здатністю активувати міграцію гладком'язевих клітин в зону запалення, стимулювати синтез молекул адгезії, прозапальних цитокінів та інших факторів запалення макрофагами, гладком'язевими клітинами судинної стінки, таким чином окреслюючи безперевний ланцюг взаємозв'язку порушень ліпідного обміну і запалення. Встановлено, що модифіковані ліпіди та їх частки виступають як ауто-антигени і

можуть викликати імунну відповідь з боку CD-4 лімфоцитів, які таким чином, додатково активуються і залучаються до процесу запалення в судинній стінці. За відсутності механізму протидії цьому запальному процесу (наприклад, за деякими даними, посилення синтезу IL-10) регуляторними Т-лімфоцитами, макрофагами та деякими іншими клітинами, що призводить до значимого зменшення активності запалення відбувається подальше прогресування атеросклеротичного процесу від “ліпідної стрічки” до фіброзної бляшки, розрив якої є причиною виникнення загрозливих для життя станів.

Однак, на сьогоднішній день питання первинності розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) чи АГ залишається спірним і потребує подальшого вивчення. На думку одних авторів, ЕД є наслідком АГ, а не першопричиною [14]. Так, у масштабному клінічному дослідженні серед більше 2000 фінів виявлено, що підвищення АТ у підлітковому віці серед осіб чоловічої статі прогнозувало порушення функції ендотелію у дорослому віці [95]. Однак, за результатами інших дослідників ендотелій-залежна вазодилатація (ЕЗВД) вважається первинним процесом при АГ, оскільки проявляється у нащадків пацієнтів із АГ з нормальними рівнями АТ. Також, у даному дослідженні не підтверджений чіткий кореляційний зв'язок з величиною АТ. За результатами інших досліджень ЕЗВД не нормалізується при зниженні АТ [135, 148].

1.4 Лікування артеріальної гіпертензії. Сучасні рекомендації

На сьогоднішній день немає єдиного підходу щодо класифікації та тактики ведення хворих старше 18 років із АГ I ступеня. На сучасному етапі існує щонайменше 4 керівництва, розроблені наступними світовими професійними асоціаціями: Робоча група по лікуванню артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology - ESC) та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension - ESH); Американська

асоціація серця (American Heart Association – АНА) та Американська колегія кардіологів (American College of Cardiology – ACC); Американське товариство гіпертензії (American Society of Hypertension – ASH), а також Міжнародне товариство гіпертензії (International Society of Hypertension - ISH); Центр контролю і профілактики захворювань (Centers for Diseases Control and Prevention – CDC), а також групи спеціалістів із США щодо ведення пацієнтів з підвищеним рівнем артеріального тиску (the Eight Joint National Committee (JNC8)) Вказані робочі групи рекомендують дещо різний підхід до початку медикаментозної терапії серед пацієнтів старше 18 років з АГ I ступеня, залежно від ризику ССЗ. Такі відмінності обумовлені недостатньою доказовою базою клінічних досліджень щодо медикаментозної терапії даної групи хворих. Дані небагатьох мета - аналізів свідчать про те, що відбувається достовірне зниження кардіоваскулярних подій та смертності в цілому серед пацієнтів з АГ I ступеня з призначенням медикаментозного лікування. Однак, при детальному розгляді виявляється, що один з таких мета - аналізів включав пацієнтів, які вже на фоні лікування мали АГ I ступеня, з вірогідністю, що до початку дослідження у них були вищі рівні АТ [144]. У іншому мета – аналізі РКД у багатьох пацієнтів був виявлений цукровий діабет, що уже є ознакою високого СС-ризiku [140]. У дослідженні HOPE-3 продемонстровано результат зниження СС-ризiku на 27 % при медикаментозному лікуванні саме серед пацієнтів із більш високими значеннями АТ при АГ I ступеня ($>143,5$ мм рт.ст) [107].

Згідно рекомендацій американських спеціалістів підвищеним АТ вважають показники САТ 120-129 мм рт. ст. і ДАТ < 80 мм рт. ст., а АГ I ступеня при рівнях САТ 130-139 мм рт. ст. і ДАТ 80-89 мм рт. ст. Медикаментозне лікування слід розпочинати пацієнтам із САТ 130 мм рт. ст. і ДАТ 80 мм рт. ст. і вище із наявним серцево-судинним захворюванням або з високим 10-річним ризиком кардіоваскулярних подій; або при рівні АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. і 10-річним ризиком кардіоваскулярних подій $< 10\%$ [156]. Американські вчені довели, що згідно класифікації

АГ у гайдлайні Американського Коледжу Кардіології (ACC) та Американської Асоціації Серця (АНА) 2017 року, у осіб молодого віку із АГ I та II ступеня достовірно частіше розвиваються СС-ускладнення до 40-ка років, ніж у осіб із нормальним та підвищеним АТ.

У Європейських рекомендаціях щодо профілактики ССЗ 2016 року та вітчизняного наказу МОЗ України №384 від 24.05.12р. при рівні АТ 140/90 – 159/99 мм рт. ст. для пацієнтів з низьким 10-річним кардіоваскулярним ризиком початкова стратегія лікування спрямована на модифікацію способу життя для зниження факторів ризику [21, 125]. Однак, робоча група Європейських рекомендацій з лікування АГ 2018 р. рекомендує пацієнтам із АГ I ступеня та низьким або помірним ССР заходи з модифікації способу життя поєднувати із медикаментозною антигіпертензивною терапією [152]. Рекомендації JNC 8 немедикаментозну терапію розглядають як необхідний компонент ведення хворих, але не як початковий етап лікування.

Відповідно до положень сучасних рекомендацій існує дві науково - обґрунтовані стратегії лікування АГ I ступеня: медикаментозна терапія та зміна способу життя. Рекомендованими змінами способу життя, при дотриманні яких відмічається зниження АТ є: обмеження вживання кухонної солі, обмеження споживання алкоголю, відмова від куріння, дотримання моделі харчування із високим вмістом свіжих овочів та фруктів, зниження та досягнення ідеальної маси тіла, а також регулярна фізична активність [117, 125].

Рекомендація щодо дієтичного обмеження вживання кухонної солі в раціоні є дискусійною. Так, за результатами нещодавнього мета-аналізу кількох рандомізованих клінічних досліджень відомо, що зниження вживання натрію на день до 1,75 г було пов'язано із зниженням середнього САТ на 4,2 мм рт.ст і ДАТ на 2,1 мм рт.ст. із більш вираженим ефектом серед пацієнтів із АГ [88]. Однак, ефект зниження споживання кухонної солі на загальний СС-ризик залишається невизначеним [78, 87, 89, 142]. Відомо, що надмірне споживання кухонної солі

сприяє підвищенню АТ внаслідок пресорного ефекту і збільшенням відповідно ризику розвитку ССЗ. Незважаючи на велику кількість РКД щодо ефективності обмеження споживання кухонної солі в раціоні [36, 78], не існує точних наукових даних щодо оптимальної кількості натрію в раціоні для мінімізації СС-ризiku та загальної смертності.

Доведено взаємозв'язок зловживання алкоголю, розвитку АГ та інших СС ускладнень [139, 149]. Вплив зменшення вживання алкоголю на нормалізацію рівня АТ підтверджується у дослідженні PATH (The Prevention and Treatment of Hypertension Study), де відмічали зниження рівня АТ на 1,2/0,7 мм рт. ст. у групі дослідження через 6 місяців [55]. Водночас існує велика кількість клінічних досліджень, які підтверджують що вживання червоного вина у помірних кількостях (одна чи дві одиниці алкоголю) пов'язано зі зниженням загальної смертності, в тому числі від серцево-судинних захворювань у порівнянні з абсолютним утриманням або, навпаки, зі зловживанням алкоголю [48, 49, 52, 53, 131].

Згідно ряду РКД та мета-аналізів найбільш ефективним харчуванням для зниження АТ, рівня ССР і загальної смертності є так звана Середземноморська дієта, яка включає збалансоване споживання овочів, свіжих фруктів, бобових, знежирених молочних продуктів, збільшення в раціоні риби та продуктів, що містять ненасичені жирні кислоти (оливкова олія, горіхи), а також обмеження вживання м'яса червоних сортів і насичених жирних кислот [62, 67, 114, 136]. Так, у експериментальному дослідженні PREDIMED, проведеному серед майже тисячі осіб із високим ССР, виявлено, що вживання оливкової олії та горіхів достовірно знижує АТ, рівень маркерів запалення СРП та IL-6 у сироватці крові, а також покращує стан ендотелію за рахунок зменшення моноцитарних молекул судинної адгезії [66]. Ефект зменшення прозапальних цитокінів та покращення стану ендотелію при вживанні оливкової олії та горіхів також підтверджується і у сучасних дослідженнях [120, 134].

У поєднанні з дієтичними інтервенціями, як американські, так і європейські спеціалісти для профілактики ССЗ рекомендують зменшення маси тіла при надлишку маси тіла та ожирінні, досягнення оптимального індексу пропорційності – індексу маси тіла (ІМТ) в межах 20-25 кг/м², а також стабілізації ідеальної маси тіла. Однак, питання ідеальної маси тіла є спірним. Так, в публікації The Studies Collaboration зроблено висновки, що найменший показник смертності серед осіб з ІМТ у межах 22,5-25 кг/м² [151], тоді, як результати останніх мета-аналізів підтверджують, що смертність відмічалася найнижча серед осіб з надмірною масою тіла [61, 74].

Негативним елементом усіх інтервенцій з модифікації способу життя в аспекті контролю АТ та зниження загального ССР є нетривале, і не завжди ретельне дотримання даних рекомендацій пацієнтами. Так у дослідженні ADDITION, в якому прийняли участь 600 пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом (ЦД) II типу лише 20 осіб змогли знизити свій загальний кардіоваскулярний ризик протягом 1 року шляхом модифікації способу життя [106]. У рандомізованому контрольованому дослідженні серед 5290 курців прихильність до відмови від паління коливалася від 13,1% до 20,6% досліджуваних в залежності від методу впливу [39].

Отже, для досягнення ефективного контролю АТ більшість пацієнтів потребують призначення медикаментозної терапії у комбінації із заходами модифікації способу життя. Згідно сучасних рекомендацій на сьогоднішній день існує п'ять груп антигіпертензивних препаратів з доведеною ефективністю зниження АТ: інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів (БКК) та діуретики [27, 112, 117]. Додаткові групи антигіпертензивних препаратів з менш вивченою ефективністю на кінцеві точки: альфа-адреноблокатори, препарати центральної дії, та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Однак, наявність такого арсеналу медикаментів не вирішує проблеми контролю АТ [53,

145]. Так, за результатами дослідження EURIKA відомо, що 50% європейців, які звертаються на первинну ланку для лікування АГ, не досягають цільового рівня АТ, незважаючи на призначене лікування [46]. У США лише 30-35 % пацієнтів досягають ефективного контролю АТ під час лікування [83].

При виборі антигіпертензивного препарату для тривалого лікування АТ, необхідно враховувати його ефективність, безпеку та переносимість. Під ефективністю гіпотензивного препарату розуміють не тільки ефективне зниження АТ, але і зниження ризику фатальних серцево-судинних ускладнень у хворих з АГ [21, 112, 117]. Для покращення комплаєнсу рекомендовано надавати перевагу комбінованим препаратам, які суттєво не змінюють якість життя пацієнта, та з кратністю прийому 1-2 рази на день. Дослідження показують, що певний відсоток хворих рано чи пізно самотійно відмінює прийом препаратів, якщо їх потрібно приймати частіше 2-х разів на день. Зі зниженням прихильності пацієнта до лікування знижується в свою чергу і профілактичний ефект антигіпертензивної терапії.

Таким чином, існує потреба у призначенні безпечних медикаментів для тривалої терапії хворих із АГ з ефектом профілактики серцево-судинних ускладнень, а також високим комплаєнсом. До таких медикаментів можна вінести комплексний натуропатичний препарат Хомвіотензин, розроблений фірмою Хомвіора-Арцнайміттель (м. Мюнхен, Баварія). До складу Хомвіотензину входить: резерпін – 0,032 мг, раувольфія – 0,032 мг, омела біла - 0,032 мг, глід – 0,064 мг. Усі вище перераховані компоненти давно використовуються при лікуванні серцево-судинних захворювань, як самотійні лікарські засоби.

Так, резерпін – один із алкалоїдів раувольфії зміїної, ще з давніх часів використовується у якості седативного засобу. Резерпін, у якості антигіпертензивного препарату зареєстрований у США з 1952 р., у Німеччині – у 1953 р. [26]. У рекомендаціях експертів США щодо діагностики та лікування АГ 1977, 1980, та 1984 років резерпін розглядається, як препарат другого ряду при

недостатній антигіпертензивній ефективності діуретиків [126, 129, 143]. У одному з наймасштабніших рандомізованих клінічних досліджень ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) (1996-2002 рр.) препарати першої лінії (амлодипін, лізіноприл, хлорталідон, доксазозин) поєднували із таким препаратом другої лінії, як резерпін у випадку неефективності монотерапії [54].

У плацебо-контрольованому дослідженні SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) серед пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною АГ призначали у якості гіпотензивної терапії діуретик хлорталідон. Однак, внаслідок недостатнього антигіпертензивного ефекту, частина пацієнтів основної групи додатково отримувала атенолол або резерпін. Додатковий аналіз результатів дослідження SHEP показав, що результативність комбінації хлорталідону та резерпіну була значно кращою, ніж комбінація з бета-адреноблокатором, оскільки, серед пацієнтів, що отримували дану комбінацію ризик виникнення інсульту недостовірно зріс на 34% порівняно із групою, що приймала лише хлорталідон [98]. У порівнювальному дослідженні ефективності комбінації резерпіну та хлорталідону з інгібітором АПФ - еналаприлу, проведеного серед 127 хворих на АГ доведено, що нормалізація ДАТ серед пацієнтів, що приймала комбіноване лікування була досягнута серед 78% респондентів і лише у 35% тих, що приймали еналаприл ($p < 0,05$) [81].

На основі вище описаних досліджень підтверджено, що саме в комбінації проявляється достатня ефективність та безпека антигіпертензивної дії резерпіну.

Ефективність раувольфії та її алкалоїду резерпіну у комбінації з такими рослинними компонентами, як глід і омела біла при лікуванні АГ доведена і вітчизняними науковцями, що детально описано професором О. М. Барна у статті «Обзор клинических исследований натуропатических препаратов компании «Хомвиора» в Украине» [3]. Так, за результатами клінічного дослідження, проведеного на базі Дніпропетровської державної медичної академії під

керівництвом професора Г. В. Дзяка доведено, що монотерапія Хомвіотензином протягом 4-х тижнів дозволяє достовірно знизити рівень АТ з ефективною корекцією циркадних коливань АТ у пацієнтів з гіпертонічною хворою I і II стадії на фоні цукрового діабету [10]. Гіпотензивний ефект комбінації лікарських рослин раувольфії, резерпіну, омели білої та глоду підтверджений серед 25 пацієнтів працездатного віку (середній вік 42 ± 4 роки) з АГ I та II стадії у клінічному дослідженні, проведеному на базі НМУ імені О. О. Богомольця під керівництвом І. С. Чекмана. Стійкий статистично значимий гіпотензивний ефект серед даної групи пацієнтів відмічався на 10-15 день прийому Хомвіотензину [33]. Професором кафедри сімейної медицини Г. І. Лисенком та співробітниками кафедри також доведено ефективність Хомвіотензину при лікуванні хворих з нейроциркуляторною дистонією [20].

Велика кількість досліджень, присвячених ефективності комбінації лікарських речовин резерпіну, раувольфії, омоли білої та глоду для ефективного лікування підвищеного АТ дозволяє застосовувати його для лікування АГ 1 ступеня у поєднанні з надмірною масою тіла серед осіб молодого віку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Концептуальна модель дослідження

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини НМАПО імені П. Л. Шупика на базі КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» та КЗ КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер» 2015-2020 рр.

Усі методи дослідження проводилися згідно рекомендацій виробників діагностичних тест-систем на основі сучасних лабораторних технологій [2], із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.) [153], та у відповідності до всіх вимог належної клінічної практики (GCP) від 1996 р. [84] і наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009р. з внесеними змінами згідно наказу МОЗ України №639 від 01.10.2015р. На етапі планування програма та протокол дослідження були розглянуті комісією з етики НМАПО імені П. Л. Шупика (Протокол № 2 від 17.02.2017р.) схвалено, що дана наукова робота відповідає сучасним етичним нормам та принципам щодо проведення клінічних досліджень. Всі пацієнти перед включенням у дослідження підписували інформовану згоду на участь в обстеженні та лікуванні. Включені в дослідження пацієнти знаходилися під динамічним спостереженням на кафедрі сімейної медицини на базі «КОКЛ» протягом 5 років з 2015р по 2020р.

Метрологічні аспекти дослідження. При проведенні дослідження засоби вимірювальної техніки були метрологічно забезпечені протягом виконання роботи. Метрологічні терміни та визначення в роботі відповідають ДСТУ2708:2006 (Метрологічне заключення НМАПО від 14.01.2016р.).

2.2. Критерії відбору пацієнтів

В дослідження включалися пацієнти віком від 18 до 44 років. Згідно сучасної класифікації віку за ВООЗ (2015р.) дана вікова категорія відповідає наступній гардації: 18-24 роки – молодь, 25-44 роки – молодий вік. Усі пацієнти були із встановленим або вперше виявленим діагнозом АГ 1 ступеня I стадії згідно чинних рекомендацій [21, 117], які попередньо не приймали антигіпертензивну терапію. Методом випадок-контроль були обстежені 20 практично здорових осіб, які склали контрольну групу з нормальним або оптимальним АТ, нормальною масою тіла, та які були співставні по віку і статі до хворих на АГ 1 ст. I ст., НМТ і ОЖ.

Критерії включення:

1. встановлений діагноз АГ 1 ступеня I стадії;
2. вік від 18 до 44 років на момент початку участі в дослідженні;
3. надлишок маси тіла або різні ступені ожиріння;
4. абдомінальний тип ожиріння (відповідно до критеріїв Міжнародної федерації діабету (IDF) (2009р.) та робочої версії критеріїв IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO (2009)).

Критерії невключення:

1. наявність ІХС, АГ 2-3 ступеня, II-III стадії, в тому числі вторинна АГ, СН за даними медичної карти пацієнта, прийом гіпотензивних препаратів;
2. перенесені цереброваскулярні події в анамнезі за даними медичної картки або ознаки таких подій, виявлені при проведенні комплексного обстеження на початку дослідження;
3. наявність обумовлених гіпертонзією ураження органів-мішеней (ОГУОМ), виявлені при проведенні комплексного обстеження на початку дослідження;
4. цукровий діабет (ЦД) або порушення толерантності до глюкози або прийом гіпоглікемічних препаратів;

5. порушення функції щитоподібної залози або прийом гормонозамісної терапії препаратами гормону щитоподібної залози;
6. системні захворювання або прийом цитостатиків чи гормональних препаратів;
7. прийом препаратів або речовин, що впливають на АТ;
8. наявність інших важких захворювань та станів (залежності, онкологічні, інфекційні захворювання).

2.3. Дизайн дослідження

Дослідження проводилося методом аналітичного та когортного проспективного дослідження. В процесі дослідження для вирішення поставлених завдань усім респондентам проводили комплекс лабораторних та інструментальних методів обстеження, а також статистичні методи для аналізу отриманих результатів. Вихідні дослідження і дослідження в динаміці проводилися згідно дизайну. Дизайн дослідження, представлений на рисунку 2.1 складався з трьох етапів.

На етапі відбору пацієнтів у дослідження застосовували клініко-анамнестичні, лабораторні та інструментальні методи обстеження для верифікації діагнозу АГ 1 ст., І ст., виключення вторинної АГ, уточнення стану органів – мішеней згідно рекомендацій ведення артеріальної гіпертензії ESC/ESH 2013 р. та наказу МОЗ України № 384 [21, 117]. Методом опитування проводили аналіз найбільш поширених факторів ризику ССЗ та розраховували рівень СС ризику за електронною версією шкали HeartScore [117]. Серед пацієнтів, які вказували на підвищення рівня тривожності чи наявність стресових ситуацій додатково застосовували опитувальник Ч. Д. Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна для дослідження рівня особистісної та реактивної тривожності, шкалу депресії У. Зунга для оцінки рівня депресії. Ступінь стресу, рівень стресу та соціальну адаптацію особистості оцінювали методом Т. Холмса та Р. Раже [1].

I ЕКМ Відбір пацієнтів для включення у клінічне дослідження, (n=94)

1. збір анамнезу, заповнення анкети пацієнта; опитувальників визначення рівня тривожності, депресії, стресостійкості;
2. фізикальне обстеження (антропометрія, вимірювання офісного АТ, ЧСС);
3. лабораторні методи обстеження: визначення показників ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну; маркерів запалення (вчСРП, TNF- α), молекул судинної адгезії (VCAM-1), лептину;
4. інструментальні методи обстеження: ЕКГ, УЗД сонних та плечової артерій з розрахунком ЕЗВД та ТКІМ.

II ЕКМ Оцінка загального серцево-судинного ризику за електронною версією шкали HeartScore. Розподіл пацієнтів на клінічні групи. Призначення диференційованої лікувально-профілактичної програми.

Клінічна група (КГ) 1:

пацієнти з АГ 1 ст. І ст. та низьким ССР,
n= 21.

Тактика ведення: рекомендації щодо корекції
способу життя: дієтотерапія, фізична
активність

Клінічна група (КГ) 2:

пацієнти з АГ 1 ст. І ст. та помірним ССР,
n= 53.

Тактика ведення: хомвіотензин 1таб 2 р. на
день + рекомендації корекції способу
життя: дієтотерапія, фізична активність

III ЕКМ Оцінка ефективності диференційованої лікувально-профілактичної програми

1-й візит (через 3 місяці):

1. фізикальне обстеження (оцінка динаміки МТ, ІМТ, рівня офісного АТ, ЧСС);
2. лабораторне обстеження (лептин, TNF- α , VCAM-1);
3. інструментальне обстеження (оцінка динаміки ЕЗВД методом УЗД);
4. оцінка небажаних явищ

2-й візит (через 6 місяців):

1. фізикальне обстеження (оцінка динаміки МТ, ІМТ, рівня офісного АТ, ЧСС);
2. лабораторне обстеження (лептин, TNF- α , VCAM-1);
3. інструментальне обстеження (оцінка динаміки ЕЗВД методом УЗД);
4. оцінка прихильності до диференційованого лікувально-профілактичного комплексу;
5. оцінка небажаних явищ

Рис.1. Дизайн дослідження

Опитувальник реактивної та особистісної тривожності Спілбергера - Ханіна складається з 40-ка питань з кількісною градацією в залежності від відчуттів пацієнта (Додаток Б).

Показник реактивної тривожності (РТ) розраховували за формулою:

$$P_T = \Sigma 1 - \Sigma 2 - +35, \quad (2.1)$$

де, $\Sigma 1$ – сума закреслених цифр по пунктах 3,4,6,7,9,12,13,14,17,18;

$\Sigma 2$ - сума закреслених цифр по пунктах 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20

Стан особистісної тривожності (ОТ) розраховували за формулою:

$$O_T = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35, \quad (2.2)$$

де $\Sigma 1$ – сума закреслених цифр по пунктах 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

$\Sigma 2$ – сума інших цифр за пунктами 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Якщо РТ або ОТ не перевищує 30 – це ознака низької тривожності. Якщо сума знаходиться в інтервалі 31-45, то це означає помірну тривожність. При 46 і більше - тривожність висока. Дуже висока тривожність (> 46) прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними і невротичними зривами і з психосоматичними захворюваннями. Низька тривожність (<12), навпаки, характеризує стан як депресивний, з низьким рівнем мотивації. Але, іноді, дуже низька тривожність у показниках тесту є ознакою активного витіснення особою високої тривоги з метою показати себе «у кращому світлі».

Для визначення депресивних станів і станів близьких до депресії застосовували опитувальник У. Зунга (Додаток В).

Обробка та інтерпретація результатів:

Сирі бали, набрані респондентом за “прямими” і “зворотними” відповідями, підсумовуються, і отримана таким чином “сиря” оцінка переводиться в шкальну О' за формулою:

$$O' = (\Sigma_{\text{пр}} + \Sigma_{\text{зв}}) / 80 * 100, \quad (2.3)$$

де $\Sigma_{\text{пр.}}$ – сума закреслених цифр до прямих тверджень (номери: 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19);

$\Sigma_{\text{зв.}}$ – сума закреслених цифр до зворотніх тверджень (номери: 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20).

Наприклад: у твердження номер 2 закреслена цифра 1 – ми ставимо в суму 4 бали; у твердження номер 5 закреслено відповідь 2 – ми ставимо в суму 3 бали; у твердження номер 6 закреслено відповідь 3 – ставимо в суму 2 бали; у твердження номер 11 закреслено відповідь 4 – ставимо в суму 1 бал і т. д.

Таблиця 2.1. – Бальна оцінка прямих і зворотних тверджень

Твердження	Оцінка , бали			
	1	2	3	4
Прямі: 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 19	1	2	3	4
Зворотні: 2, 5, 6, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 20	4	3	2	1

Нормативні дані, отримані на 200 здорових респондентах, вказують, що середня величина індексу зниження настрою дорівнює $40,25 \pm 5,99$ бала.

Весь обсяг шкальних оцінок поділяється на чотири діапазони:

діапазон 1 – нижче 50 балів – особи, які не мають в момент дослідження зниженого настрою,

діапазон 2 – від 51 до 59 балів – незначне, але чітко виражене зниження настрою,

діапазон 3 – від 60 до 69 балів – значне зниження настрою,

діапазон 4 – вище 70 балів – глибоке зниження настрою (субдепресія або депресія).

Таким чином, результати кожного респондента відповідають одному з чотирьох діапазонів зниження настрою.

Стресостійкість та адаптаційний потенціал оцінювали за допомогою опитувальника, розробленого Томасом Холмсом і Річардом Раже, які стверджували, що розвитку психічних чи фізичних захворювань зазвичай передують серйозні стресогенні події у житті людини (Додаток Д). Відповідно, опитувальник складається із 43 питань - життєвих подій, які тим чи іншим чином можуть впливати на розвиток соматичного захворювання. Результат базується на сумі отриманих балів, та інтерпритується наступним чином:

- < 150 балів – значна стресостійкість;
- 150-190 балів – висока стресостійкість;
- 200-299 – пороговий ступінь стресостійкості;
- 300 і більше – низька стресостійкість.

Аналіз статусу тютюнокуріння проводили методом розрахунку показника «пачка/роки» у обстежених, які щоденно курять, та обчислювали по формулі: кількість викурених за добу сигарет $\times$ кількість років куріння/20.

На ЕКМ-2 проводили розподіл пацієнтів на клінічні групи (КГ) порівняння, з розрахунком рівня серцево-судинного ризику та визначенням тактики лікування. Відповідно до Європейських настанов з профілактики ССЗ для стратифікації 10-ти річного коронарного ризику рекомендовано використовувати систему SCORE, оскільки вона заснована на великих репрезентативних європейських когортних наборах даних. Обмеженням системи SCORE є те, що вона застосовується лише для пацієнтів віком 40-65 років, так як ССР особливо залежить від віку. Так, у молодих людей, особливо жінок дітородного віку абсолютний ризик завжди низький, але у випадку зміни профілю інших факторів ризику відносний ризик значно підвищується. Окрім того, для пацієнтів з АГ існують специфічні і загальні модифікатори ССР. Дані модифікатори є важливими у випадку пограничних значень ССР, і можуть значно скорегувати стратегію лікування. До них відносять: дефіцит фізичної активності; психосоціальний стрес; втрата соціального статусу; обтяжений сімейний анамнез передчасних ССЗ (< 60 років для жінок та < 55 років

для чоловіків); наявність аутоімунних, запальних захворювань, інфекційних, в тому числі спричинених вірусом імунодефіциту людини; психічні розлади; гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) та фібриляція передсердь; хронічна хвороба нирок (ХХН); синдром обструктивного апное сну [117, 150].

Тому, рівень ССР автоматично обчислювали за допомогою онлайн-калькулятора за шкалою HeartScore (www.heartscore.org) за такими параметрами: стать, вік, рівень САТ, ЗХС, ХС ЛПВЩ, та статус тютюнопаління. Градація рівня ССР за електронною версією HeartScore наступна: < 1% - низький рівень ССР, 1-4% - помірний ризик, 5-9% - високий ризик, > 10% - дуже високий рівень ССР [12].

До 1 клінічної групи (КГ-1) увійшов 21 пацієнт із низьким серцево-судинним ризиком (нССР) за шкалою HeartScore, яким була призначена початкова стратегія лікування у вигляді немедикаментозної корекції способу життя та наявних модифікованих факторів ризику ССЗ. Даним пацієнтам згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії з лікування АГ 2013 [117] були рекомендовані наступні заходи щодо модифікації способу життя: обмеження вживання кухонної солі до 5 г/добу; зменшення вживання алкоголю з повною відмовою при виявленому зловживанні; збільшення в раціоні продуктів, багатих на клітковину – свіжих фруктів та овочів, цільнозернових злаків, молочних продуктів з низьким вмістом жирів, а також білків рослинного походження, бідних насиченими жирами та холестерином; рибу морських сортів та ненасичені жирні кислоти (особливо оливкову олію); обмеження вживання підсолоджених газованих безалкогольних напоїв.

Враховуючи, що всі пацієнти мали надмірну масу тіла, рекомендації зі зміни харчування включали зменшення калорійності вживаної їжі. Дефіцит калорій повинен становити 500 – 750 ккал/добу або 30% від розрахованої індивідуально для кожного пацієнта калорійності. Середні цифри калорійності раціону розраховували за формулою:

$$\text{для жін.} = (0,0621 * M (\text{кг}) + 2,0357) * 240 (\text{ккал}) \quad (2.4)$$

$$\text{для чол.} = (0,0630 * M (\text{кг}) + 2,8957) * 240 (\text{ккал}) \quad (2.5)$$

Досягнути дефіциту калорійності їжі рекомендували пацієнтам шляхом недоїдання 1/3 порції кожного прийому їжі; дотримання частого і дробного харчування (через кожні 2,5-3 години); ретельне пережовування їжі; останній прийом їжі рекомендовано не пізніше, ніж за 3 години до сну; обмеження вживання їжі з високою енергетичною цінністю (тваринні жири, кондитерські вироби, солодкі напої); відміна вживання продуктів швидкого приготування та продукції мереж швидкого харчування [34]. Додатково рекомендували дотримуватися адекватного питьового режиму з розрахунку 10 мл/кг прохолодної води, що за даними літератури дозволяє досягти зменшення маси тіла до 1,2 кг на рік за рахунок збільшення енерговитрат організму в стані спокою [60, 64].

Для зменшення маси тіла пацієнтам також було рекомендовано регулярні фізичні аеробні вправи помірної інтенсивності принаймні 300 хв на тиждень або 150 хв – вправи високої інтенсивності. Помірним фізичним навантаженням вважали навантаження, які можна витримати протягом 1 години; інтенсивне навантаження – навантаження, при якому з'являлася втома за 30 хвилин заняття.

Найбільш ефективним та безпечним зниженням маси тіла вважали 0,5-1 кг за тиждень протягом 6 місяців, з досягненням дефіциту маси тіла 5-15% від вихідного рівня, переважно за рахунок жирової компоненти тіла.

Усім пацієнтам із анамнезом куріння було проведено коротке консультування з визначенням готовності пацієнта до відмови від паління та пояснено користь припинення паління.

Клінічну групу 2 (КГ-2) склали 53 пацієнти із помірним СС-ризиком (пССР) за шкалою HeartScore. Для даної групи початкова стратегія лікування включала рекомендації щодо модифікації способу життя та корекції наявних модифікованих факторів ризику у комбінації з медикаментозним антигіпертензивним лікуванням. Медикаментозна терапія полягала в призначенні комбінації лікарських рослин: резерпіну 0,032 мг, раувольфії 0,032 мг, омели білої 0,032 мг і глоду 0,064 мг у

вигляді комбінованого комплексного натуропатичного препарату Хомвіотензин, виробник Хомвіора-Арцнаймиттель, м. Мюнхен, Німеччина, реєстраційний номер UA/7743/01/01 від 04.10.2018р. у середньотерапевтичній дозі 1 таблетка вранці і ввечері за 30 хвилин до їди.

На третьому етапі клінічного моніторингу (ЕКМ-3) – через 3 місяці спостережень, було оцінено результати диференційованої лікувально-профілактичної тактики ведення пацієнтів із АГ 1 ст. I ст., НМТ і ОЖ, методом аналізу динаміки амбулаторного АТ (на основі щоденника АТ), вимірювання офісного АТ, контролю лабораторних та інструментальних показників. Також порівнювали стан функції ендотелію в залежності від початкової стратегії ведення пацієнтів.

Через 6 місяців після першого візиту повторно оцінювали результати диференційованої тактики лікування пацієнтів із АГ 1 ст. I ст., НМТ і ОЖ за допомогою загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Отримані результати стали базою для розроблення алгоритму диференційованого підходу до ведення пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ і ОЖ.

Згідно дизайну дослідження пацієнтам було проведено 2 візити: 1-й – через 3 місяці і 2-й – через 6 місяців спостереження. Комплекс клініко-анамнестичних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, проведений протягом 2-х візитів, базувався на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейського Товариства Гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) з лікування артеріальної гіпертензії 2013 р. та чинного наказу № 384 [21, 117].

Інструментальні методи дослідження включали заміри антропометричних показників (маса тіла, зріст, розрахунок ІМТ, ОТ, ОС, розрахунок співвідношення ОТ/ОС); вимірювання офісного АТ; УЗД сонних артерій для визначення ТКІМ та наявності атеросклеротичної бляшки, плечової артерії для визначення ЕЗВД; ЕКГ

у 12 відведеннях. Обов'язкові лабораторні методи обстеження включали: аналіз ліпідних показників, глюкози крові, інсуліну, розрахунок НОМА – індексу, сечової кислоти. Додатково визначали маркери стану запалення – вчСРП та TNF- α , гормон жирової тканини – лептин та молекули судинної адгезії – VCAM-1.

2.4. Методи обстеження

2.4.1. Загальноклінічне обстеження

Загальне клінічне обстеження включало загальноклінічний огляд одноразово усім пацієнтам, включаючи ретельне фізикальне обстеження, вимірювання АТ і антропометричних показників.

Вимірювання офісного АТ проводили шляхом вимірювання САТ і ДАТ механічним приладом для вимірювання АТ Microlife BP AG1-20 (Швейцарія) зі стандартною манжетою довжиною 35 см і шириною 12-13 см, після 5- хвилинного відпочинку пацієнта на обох верхніх кінцівках не менше двох разів. Діагностичними обирали більш високі показники САТ і ДАТ, які точніше відповідають внутрішньо - артеріальному АТ відповідно до чинних клінічних протоколів [21, 117]. Ортостатичну гіпотензію виявляли при зниженні САТ > 20 мм рт. ст. і ДАТ > 10 мм рт. ст. Проводили аускультацию серця, легень та периферичних судин.

При вимірюванні антропометричних показників вимірювали масу тіла (кг), зріст (м) за допомогою механічних важелів з ростоміром. На основі цих параметрів обчислювали ІМТ і оцінювали ступінь ожиріння. Відповідно до критеріїв ВООЗ, 2004 р., нормальними показниками ІМТ вважали 18,5 – 24,9 кг/м², надлишок маси тіла визначали при ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м², ожиріння І ступеня при ІМТ 30,0 – 34,9 кг/м², ІМТ від 35,0 до 39,9 кг/м² свідчить про ожиріння II ступеня, та ожиріння III ступеня виявляється при ІМТ > 40 кг/м².

До обов'язкових антропометричних параметрів оцінки входили також ОТ (см) і ОС (см), обчислення співвідношення ОТ/ОС для виявлення ожиріння центрального типу. Вимірювання ОТ проводили в горизонтальній площині при вертикальному положенні пацієнта. Сантиметрову стрічку розташовували на відстані 5-6 см від клубових гребенів в момент паузи між вдихом та видихом. Заміри ОС проводили біля найбільш виступаючих ділянок сідниць. Відповідно до критеріїв Міжнародної федерації діабету (IDF) (2009р.) та робочої версії критеріїв IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO (2009) [37], абдомінальний тип ожиріння встановлювали при ОТ >94 см у чоловіків, та >80 см у жінок. Також абдомінальний тип ожиріння підтверджувався при значенні індексу ОТ/ОС у чоловіків > 0,9, у жінок > 0,85.

Таблиця 2.2. Вікова градація показників ІВО, збільшення яких характеризує підвищення СС-ризиків:

Вік, роки	ІВО
<30	2,52
30–42	2,23
42–52	1,92
52–66	1,93
> 66	2,00

Додатково, за формулою розраховували індекс вісцерального ожиріння для більш детальної оцінки розподілу жирової тканини в інтерпретації кардіоваскулярного ризику [34, 40, 116, 155]. Індекс вісцерального ожиріння (ІВО) – показник «функції вісцеральної жирової тканини» і чутливості до інсуліну:

$$\text{ІВО (для чол.)} = (\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ІМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/3\text{Х ЛПВЩ}) \quad (2.6)$$

$$\text{ІВО (для жін.)} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ІМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/3\text{Х ЛПВЩ}) \quad (2.7)$$

Для здорових пацієнтів з нормальним ІМТ, рівнями ТГ та ЛПВЩ ІВО = 1. Вікова градація ІВО представлена у табл. 2.2.

2.4.2. Лабораторні методи дослідження

Лабораторні дослідження для визначення показників ліпідного та вуглеводного обміну, рівня сечової кислоти і вчСРП, інсуліну, молекул судинної адгезії VCAM-1, лептину та фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові (TNF- α) проводили в Центральній клінічній лабораторії КНП КОР “Київська обласна клінічна лікарня”, клінічній лабораторії Державної Установи “Інститут Педіатрії Акушерства та Гінекології імені академіка О. М. Лук’янової Національної Академії Медичних Наук України” (ДУ “ІПАГ ім. акад. О.М. Лук’янової НАМН України” (м Київ).

2.4.2.1. Оцінка показників ліпідного, пуринового та вуглеводного обмінів, рівня інсуліну плазми крові та статусу інсулінорезистентності, рівня високочутливого С-реактивного протеїну.

Визначення показників ліпідного обміну, рівень сечової кислоти та кількісне визначення вчС-реактивного протеїну в сироватці крові здійснювали методом спектрофотометрії автоматичним біохімічним аналізатором Olympus AU 640 (Японія, 2006р.).

Діагностично значимим в аналізі СС-ризиків вважалося підвищення рівня вчСРП >3 мг/л.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH) (2013р.) та Української асоціації кардіологів, діагностично значимими проявами дисліпідемії вважали збільшення рівня тригліцеридів (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л, загального холестерину (ЗХС) $> 5,0$ ммоль/л,

холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $> 3,0$ ммоль/л, та зменшення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,1$ ммоль/л для чоловіків та $< 1,2$ ммоль/л для жінок, індекс атерогенності (ІА) - $> 3,0$. ІА розраховували за формулою:

$$IA = (3X - XС ЛПВЩ) / XС ЛПВЩ \quad (2.8)$$

Рівень сечової кислоти в нормі для чоловіків знаходиться в межах від 260 до 450 мкмоль/л, а для жінок – 137 – 393 мкмоль/л, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів.

Оцінку вуглеводного обміну пацієнтів, а власне визначення рівня глюкози плазми крові натще (після не менш як 8 – годинної відсутності прийому їжі) для подальшого розрахунку ІР здійснювали гексокіназним методом на автоматичному аналізаторі глюкози та лактату Biosen S – line (Німеччина, 2008р.).

Визначення рівня базального інсуліну в сироватці крові проводили імунохімічним методом автоматичним імунохімічним аналізатором Access 2, (США, 2006р.). Згідно сучасних рекомендацій наявність ІР у пацієнта встановлювали шляхом обчислення НОМА - ІР індексу (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – показника, розробленого Matthews D. R. та співавторами у 1985 році, у своїй роботі, пов'язаній із розробкою математичної гомеостатичної моделі для оцінки резистентності до інсуліну [113]. Розрахунок НОМА – ІР проводили за формулою:

$$IP = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} * \text{інсулін натще (мкОД/мл)} / 22,5. \quad (2.9)$$

В нормі показник ІР не перевищує 2,5.

2.4.2.2. Визначення рівня молекул судинної адгезії (VCAM-1)

Аналіз маркерів судинної адгезії (VCAM-1) визначався у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору для кількісного визначення

розчинного в людській сироватці, плазмі, культуральному середовищі, амніотичній рідині та інших біологічних рідинах, категорія № BMS232, виробник Bender MedSystems, Австрія, на аналізаторі імуноферментному MSR – 1000, виробник – “Awareness Technology”, США. Відповідно до інструкції використання набору реактивів для визначення рівня людського sVCAM-1 референтними значеннями VCAM-1 вважали 400,6 – 1340,8 нг/мл.

2.4.2.3. Визначення рівня гормону жирової тканини – лептину

Аналіз гормону жирової тканини - лептину визначався у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору для кількісного визначення лептину (LEPTIN) сироватки людини, категорія № CAN-L-4260, країна – виробник – Німеччина, на аналізаторі імуноферментному MSR – 1000, виробник – “Awareness Technology”, США. Принцип методу заснований на імуноферментному аналізі з використанням дво – крокового сендвіч - аналізу з високоспецифічними моноклональними антитілами: моноклональні антитіла специфічні до лептину та інші моноклональні антитіла, специфічні до іншого епітопу лептину, кон’юговані з біотином. Концентрація лептину в досліджуваних зразках розраховувалася безпосередньо із калібрувальної кривої. Відповідно до інструкції використання набору реактивів для визначення рівня лептину, референтними значеннями лептину для жінок вважали 3,7 – 11,1 нг/мл, для чоловіків – 3,0 – 5,6 нг/мл.

2.4.2.4. Визначення рівня маркера запалення TNF- α

Визначення рівня TNF- α здійснювалося за допомогою імуноферментного набору для кількісного визначення людського запального фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), категорія № BMS2034/BMS2034TEN, виробник Bender MedSystems GmbH, Австрія, на аналізаторі імуноферментному MSR – 1000, виробник –

“Awareness Technology”, США. Відповідно до інструкції використання набору реактивів для визначення рівня TNF- α , референтними значеннями показників TNF- α вважали 82 – 103 пг/мл.

2.5. Інструментальні методи дослідження.

2.5.1. Оцінка вираженості атеросклерозу.

Для обстеження стану судинної стінки та наявності атеросклеротичного ураження усім хворим проводили дуплексне сканування сонних артерій (СА) на ультразвуковому апараті “Ultima Pro-30” (“РАДМІР”, Україна, 2004р.) лінійним датчиком з частотою 5010 МГц. Відповідно до методичних рекомендацій [124], сканування СА проводили у трьох площинах: дві повздовжні (передній і задній) і одна поперечна. Датчик розташовували по передньому та задньому краю m. sternocleidomastoideus. Для оцінки атеросклеротичних змін внутрішніх і зовнішніх СА отримували зображення біфуркації загальної СА, якій відповідає ділянка з найбільш широким діаметром судини. Для дослідження внутрішньої СА датчик повертали у латеральний бік, а зовнішньої СА – у внутрішній бік. Товщину КІМ вимірювали у трьох місцях на відстані 1,5 см від біфуркації дистального відділу правої та лівої загальної СА по задній стінці, враховуючи розташування цієї ділянки під прямим кутом до ультразвукового променя. Товщину КІМ вимірювали у зоні його максимального візуального потовщення при орієнтації площини сканування паралельно повздовжній осі судини. В подальшому розраховували середню товщину КІМ правої та лівої загальної СА, як середнє з усіх 9-ти вимірювань в 3-ох положеннях датчика. Діагностичним критерієм потовщення КІМ, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, вважати показник $\geq 0,9$ мм, наявність атеросклеротичної бляшки (АБ) відмічали при локальному потовщенні

KIM на 1,5 мм і більше, потовщення більше, ніж на 50%, або ж 0,5 мм відповідно до інших ділянок KIM [138].

2.5.2. Оцінка функції ендотелію

Для визначення функції ендотелію всім хворим проводилося дуплексне сканування брахіальних артерій (БА) на ультразвуковому апараті “Ultima Pro-30” (“РАДМІР”, Україна, 2004р.) лінійним датчиком з частотою 5–10 МГц у В-режимі. Згідно чинних рекомендацій [68, 85] БА візуалізувалася в повздовжній площині над антекубітальною ямкою, при цьому відзначалися такі анатомічні орієнтири, як вени та фасціальні площини для підтримання однакового зображення протягом усього дослідження. Для визначення діаметру вибирався сегмент з чіткою візуалізацією просвіту між передньою і задньою стінкою судини з візуалізацією комплексу інтима-медіа обох стінок. Для зменшення варіабельності даних діаметру, використовувалося середнє значення трьох замірів. Під час дослідження пацієнт знаходився у горизонтальному положенні зі зручним розташуванням верхньої кінцівки для візуалізації БА.

Дослідження проводилося натще після 8-12 – годинної перерви між прийомами їжі, з виключенням фізичної активності напередодні, вживання висококалорійної їжі, вітаміну С, продуктів, що містять кофеїн, будь-яких медикаментів, та відміни паління за останні 4-6 годин для виключення реагентів, які можуть змінити значення судинної реактивності.

Визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) проводили після вимірювання базального діаметру (D) БА до тесту, потім нагнітали манжету тонометра, встановлену попередньо на досліджуваній кінцівці, на 50 мм рт. ст. вище систолічного АТ (до 250 мм рт.ст) пацієнта на 5 хвилин для створення оклюзії артерії. Через 5 хвилин повітря в манжеті відпускали, внаслідок чого створювалася

реактивна гіперемія судини, і вимірювали піковий D через 2 хвилини. ЕДЗВ вазодилатацію розраховували за формулою:

$$\% \text{ЕЗВД} = \left(\frac{\text{піковий D} - \text{базальний D}}{\text{базальний D}} \right) * 100 \quad (2.10)$$

Порушення функції ендотелію вважалося при значеннях ЕЗВД < 10%.

2.6. Статистична обробка одержаних результатів

Формування репрезентативного об'єму вибіркової сукупності базувалося на клініко-статистичному обґрунтуванні кількісної достатності об'єктів спостереження в залежності від мінливості окремих вимірюваних показників. Розрахунок об'єму вибіркової сукупності (мінімально необхідна кількість об'єктів дослідження) виконано за спеціальною формулою визначення розміру об'єму вибіркової сукупності, що у відповідності з базовими теоретичними принципами медичної статистики гарантує кількісно-якісну репрезентативність висновків, одержаних на вибірковій сукупності:

$$n_p = \frac{t^2 * \delta^2}{\Delta^2} \quad (2.11)$$

де n_p – об'єм репрезентативної вибіркової сукупності хворих на АГ І ступеня та НМТ; t – коефіцієнт Ст'юдента; Δ – допустима похибка; δ – максимальне середнє квадратичне відхилення за даними обстежень 74 респондентів.

Застосовуючи принципи медичної статистики та використавши результати допоміжних розрахунків (зокрема, середнє квадратичне відхилення) по кожній з груп пацієнтів обґрунтована мінімальна кількість хворих для вивчення основних закономірностей (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 - Кількість (розрахункова та фактична) хворих на АГ 1 ступеня І стадії з надмірною масою тіла і ожирінням, якою забезпечується репрезентативність основних висновків дослідження

№ п/п	Групи пацієнтів	Компоненти формули			Кількість хворих на АГ 1 ст. І ст.		Рівень точності відтворення
		Δ	T	Δ	n_p	n_e	
1	КГ-1	11,5	1,96	5	20	21	$p < 0,05$
2	КГ-2	17,9	1,96	5	49	53	$p < 0,05$
3	Чоловіки	18,1	1,96	5	50	57	$p < 0,05$
4	Жінки	10,3	1,96	5	16	17	$p < 0,05$
5	Контроль	8,5	1,96	5	11	20	$p < 0,05$

Примітки:

1. δ – середнє квадратичне відхилення клініко-біохімічних показників;
2. t – параметричний критерій Ст'юдента;
3. Δ – максимальний рівень допустимих похибок;
4. n_p – мінімально необхідна кількість обстежених хворих на АГ 1 ступеня І стадії з надмірною масою тіла чи ожирінням для забезпечення репрезентативності висновків;
5. n_e – фактична кількість хворих на АГ 1 ступеня І стадії, з надмірною масою тіла чи ожирінням.

Отже, із застосуванням принципів та методів доказової медицини статистично доведено, що у виконаному дослідженні кількість залучених пацієнтів – достатня для кількісно-логічного перенесення отриманих результатів і висновків на генеральну сукупність хворих на АГ 1 ст. І ст. з НМТ та ОЖ. Обстеження децю більшої (ніж теоретично необхідно) кількості дозволило забезпечити не тільки теоретично-кількісну, але і якісну репрезентативність подальших висновків та основних положень дослідження.

Відповідність показників нормальному закону розподілення оцінювали за критерієм Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка з візуальною оцінкою гістограм розподілення. При відповідності закону нормального рівномірного розподілення оцінювали середнє значення (M), помилку середнього (m), стандартне відхилення (σ). Кількісні показники були представлені у вигляді $M \pm m$. Для перевірки статистичних гіпотез про рівність середніх значень показника в двох різноманітних підгрупах використали двосторонній t -критерій Стюдента для незалежних (незв'язаних) і залежних (зв'язаних) груп, який розраховували за формулою:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{(N_1-1)\sigma_1^2 + (N_2-1)\sigma_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}} \quad (2.12),$$

де M_1 і M_2 - середнє арифметичне, σ_1 і σ_2 - стандартне відхилення, N_1 і N_2 - розміри вибірок. Після обчислення значення t за відповідними таблицями, знаходили відповідну йому ймовірність p . Якщо в результаті розрахунків було отримано $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність відмінностей груп за ознакою, що вивчається, не відхилялася. Якщо у результаті розрахунків було отримано $p < 0,05$, то нульова гіпотеза відхилялася, і приймалася альтернативна гіпотеза про існування відмінностей груп за ознакою, що вивчається.

У випадку виявлення відхилень від нормального закону розподілення показників для обробки результатів у дослідженні використовували методики непараметричної статистики, де Me – медіана, IQR – міжквартильний розмах (Q_{25} - Q_{75}), p – рівень значимості.

У статистичному аналізі розраховували рівень статистичної значимості (p). Критичне значення рівня статистичної значимості в дослідженні складало 0,05. Для визначення відносного ризику виникнення того чи іншого негативного результату розраховувався 95 % довірчий інтервал. Значення ризику вважалося значущим, якщо нижній показник 95 % ДІ відносного ризику був вище 1,0.

З метою комплексного вивчення клініко-анамнестичних ознак та факторів ризику і виявлення можливих патогенетичних взаємозв'язків між окремими показниками обґрунтовано застосовані основні показники кореляційного аналізу (рангової та лінійної кореляції), кореляційні взаємозв'язки визначено з використанням формул 2.13 та 2.14:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times d_y^2}} \quad (2.13)$$

$$m_\rho = \frac{1-\rho}{\sqrt{n}} \quad (2.14)$$

де: r_{xy} – коефіцієнт лінійної кореляції, d_x – відхилення значення по координаті X, d_y – відхилення значення по координаті Y, m_ρ – середня похибка показника кореляції, ρ – коефіцієнт кореляції, n – кількість спостережень (вимірів).

Кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками визначався як сильний при значенні коефіцієнта кореляції більше 0,7, середньої сили – при значенні коефіцієнта 0,3 – 0,699, слабкий – при значенні коефіцієнта кореляції менше 0,3.

У якості базових критеріїв оцінки прогностичної значимості окремих клінічних та метаболічних показників використані показники: сили впливу фактора (η^2 , %) та його інформативності (I, біт), які обчислювалися за стандартною методикою [7, 8] з використанням адаптованої комп'ютерної програми “Excel”. При проведенні інформаційного аналізу використано дані попереднього (варіаційна статистика) статистичного аналізу.

Методологічною основою для розробки табличних алгоритмів обґрунтовано та обрано логіко – математичний апарат багатфакторного аналізу [7, 8], в основі якого лежать інформаційні властивості окремих показників (клініко-анамнестичних, інструментальних, лабораторних) при їх комплексному урахуванні; кількість діагностичної інформації (інформативність) визначали за формулою 2.15:

$$H_i = -p_i \cdot \log_2 p_i \quad (2.15),$$

де H_i - показник інформативності, i -го фактора; p_i – частота i -го фактора.

Оцінку ефективності диференційованих лікувально-профілактичних програм виконано із застосуванням клінічного індексу ефективності, який розраховано як співвідношення між попереднім (до лікування) та наступним (після лікування) значенням відповідного показника. Прихильність до лікування, і відповідно й ефективність визначалася при виявленні дефіциту М тіла на 10-15% за 6 місяців спостереження, а також при досягненні нормального значення ІМТ. Додатково прихильність до лікування відмічали при виконанні 8 з 10 рекомендацій щодо зміни способу харчування, а також у випадку затрат 80% і більше часу на рекомендовану фізичну активність відповідної інтенсивності. Для кількісного вираження прихильності запропоновано індекс прихильності (ІП), який дорівнював 1,0 при виконанні 80% і більше заходів з модифікації способу життя. У випадку виконання меншого об'єму заходів – ІП визначався як $< 1,0$.

При відображенні статистичних залежностей між окремими показниками використано елементи поліноміального аналізу з побудовою аналітичних та кількісних залежностей, для чого використано стандартна програма середовища “Excel” з розрахунком показника точності відтворення (R^2), значення якого не менше 0,95.

При аналізі результатів дослідження, а також для розробки алгоритмів та кількісного і якісного моделювання використовувалися ліцензовані програмні продукти (“STATISTICA”, “Excel” з додатковим набором програм) на ПК “Intel”, що дозволило забезпечити необхідну стандартизацію процесу статистичного аналізу отриманих у дослідженні первинних даних.

2.7. Клініко-демографічна характеристика пацієнтів з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням

Згідно критеріїв включення/невключення в дослідження було включено 74 пацієнти молодого віку та молоді з надлишком маси тіла та з різними ступенями ожиріння та АГ 1 ст. I ст. згідно Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology - ASC) та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension - ASH) з лікування артеріальної гіпертензії 2013 року та наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012р. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб з нормальним або оптимальним АТ, нормальною масою тіла, та які були співставні по віку і статі до хворих на АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ.

Після підписання інформованої згоди пацієнта, на підставі аналізу скарг, анамнезу, фізикальних та лабораторних методів обстеження, ультразвукового дослідження і визначення сумарного ССР пацієнтів було поділено на дві клінічні групи порівняння.

За демографічною характеристикою усі респонденти розподілялися наступним чином: КГ-1 склали 21 пацієнт із нССР, розрахованим за електронною версією шкали HeartScore: 10 (47,62%) жінок та 11 (52,38%) чоловіків. Середній вік обстежених становив $(32,19 \pm 1,61)$ роки, середня тривалість АГ $6,33 \pm 1,63$ місяці. З них 11 (52,38%) пацієнтів мали надлишок маси тіла, 6 (28,57%) – ожиріння I ступеня, 2 (9,52%) пацієнти – ожиріння II ступеня і 2 (9,52%) – ожиріння III ступеня.

КГ-2 складали 53 пацієнти з помірним серцево-судинним ризиком: 46 (86,8%) чоловіків і 7 (13,2%) жінок, середній вік яких становив $(35,5 \pm 0,89)$, середня тривалість АГ $7,32 \pm 0,6$ місяці. Розподіл за ІМТ пацієнтів даної КГ наступний: у 20 (37,7%) пацієнтів був надлишок маси тіла, у 16 (30,18%) - ожиріння I ступеня, у 16 (30,18%) пацієнтів відмічалось ожиріння II ступеня і у 1 (1,88%) - ожиріння III ступеня. Особливістю КГ-2 є переважання осіб чоловічої статі, що підтверджує дані статистичних результатів: серед населення України у кожного шостого чоловіка віком від 25-ти до 34-х років виявляється підвищення АТ, у віковій групі 35-44 роки – у кожного третього, а у 45-54 роки – у кожного другого чоловіку. Тоді як серед

осіб жіночої статі у віковій групі 25-34 роки підвищення АТ фіксується у кожній двадцятої жінки, але в подальшому поширеність АГ аналогічна такій серед осіб чоловічої статі [15].

У групу контролю ввійшли 20 здорових осіб з нормальною масою тіла: 12 (60%) чоловіків і 8 (40%) жінок, середній вік яких становив $(28,05 \pm 0,5)$.

Основні антропометричні і демографічні характеристики пацієнтів груп порівняння та контрольної групи наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 - Антропометрична і демографічна характеристика пацієнтів

Показник	Група контролю, n=20	КГ-2, n=53	КГ-1, n=21
Вік, років	$28,05 \pm 0,5$	$35,5 \pm 0,89$	$32,19 \pm 1,61$
Жінок, (%)	40	13,2	47,62
Чоловіків, (%)	60	86,8	52,38
Надлишок маси тіла, (%)	-	37,7	52,38
Ожиріння I ступеня, (%)	-	30,18	28,57
Ожиріння II ступеня, (%)	-	30,18	9,52
Ожиріння III ступеня, (%)	-	1,88	9,52

Додатковим критерієм розподілу жирової тканини за абдомінальним типом в інтерпретації кардіометаболічного ризику був ІВО. Так, серед пацієнтів з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ вікової групи 18-30 років у 12 (16,22%) обстежуваних відмічалось підвищення показника ІВО у порівнянні з віковою нормою. Для вікової групи 30-42 роки серед 18 (24,32%) респондентів відмічався підвищений показник ІВО, і серед пацієнтів, віком старше 42 років індекс ІВО був вище прийнятої вікової норми серед 11 (14,86%) респондентів.

Таблиця 2.5 - Показники антропометричних розрахункових параметрів серед пацієнтів клінічних груп порівняння

Клінічні групи	Антропометричні розрахункові показники		
	ІМТ	ОТ/ОС	ІВО
Загалом, n=74	31,8 ± 0,5	1,12 ± 0,01	3,13 ± 0,22
загалом, чоловік, n=57	31,5 ± 0,5	1,12 ± 0,01	3,68 ± 0,28 ^a
загалом, жінки, n=17	32,8 ± 1,5	1,11 ± 0,03	1,31 ± 0,08
КГ-1, n=21	31,7 ± 1,2	1,09 ± 0,02	2,59 ± 0,38
КГ-1, чоловіки, n=11	29,8 ± 0,7	1,12 ± 0,04	3,86 ± 0,71 ^a
КГ-1, жінки, n=10	33,9 ± 3,0	1,06 ± 0,02	1,31 ± 0,08
КГ-2, n=53	31,8 ± 0,5	1,13 ± 0,02	3,35 ± 0,21
КГ-2, чоловіки, n=46	31,9 ± 0,6	1,12 ± 0,01 ^a	3,64 ± 0,03 ^a
КГ-2, жінки, n=7	31,2 ± 0,9	1,19 ± 0,09	1,31 ± 0,18

Примітка 1. а – достовірна відмінність показника залежно від статі у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$.

Аналіз антропометричних та розрахункових показників у порівняльному аспекті виявив, що групи порівняння не відрізнялися за показником ІМТ (коливався в межах від $33,9 \pm 3,0$ до $29,8 \pm 0,7$). Аналогічним чином характеризувалося співвідношення ОТ/ОС, за виключенням достовірно більш високого значення цього показника серед жінок КГ-2 у порівнянні з пацієнтами чоловічої статі (табл. 2.5).

Більш значимі ($p < 0,05$) відмінності виявлені за показником ІВО: достовірно вище значення ІВО серед осіб чоловічої статі у порівнянні з жіночою в КГ-1 (відповідно $3,86 \pm 0,71$ та $1,31 \pm 0,08$) та в КГ-2 (відповідно $3,64 \pm 0,03$ та $1,31 \pm 0,18$) і, відповідно у цілому (див. табл. 2.5).

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ТА МОЛОДІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1 СТУПЕНЯ І СТАДІЇ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

У розділі представлені результати вивчення частоти окремих факторів розвитку ССЗ (частота, тривалість та інтенсивність паління, частота психосоціальних факторів ризику, гіподинамія, частота випадків обтяженої спадковості за ранніми проявами серцево-судинних захворювань); стану вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну, показників стану судинної стінки та функції ендотелію (ТКІМ, ЕЗВД, VCAM), а також концентрації гормону жирової тканини - лептину і окремих маркерів запалення (TNF- α , вчСРБ) сироватки крові безпосередньо до початку лікування.

3.1. Частота окремих факторів ССР у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням

Аналіз найбільш поширених модифікованих ФР ССЗ виявив, що серед пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ 63,5% - ведуть гіподинамічний спосіб життя, 56,8% - палять та 54,1% - мають психосоціальні фактори ризику, 51% - мають обтяжену спадковість за раннім розвитком серцево-судинних захворювань у обох батьків і 21% - у одного з батьків. Дані ФР достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічалися у групі хворих з АГ 1 ступеня у порівнянні з контрольною групою, що відображено у табл. 3.1.

Порівняльний аналіз частоти ранніх серцево-судинних захворювань серед батьків хворих (обтяженої спадковості) у клінічних групах порівняння виявив, що достовірно ($p < 0,001$) частіше вона реєструвалася в групі пацієнтів з помірним ССР,

ніж серед пацієнтів з низьким ССР (відповідно серед $(98,1 \pm 1,9)\%$ та $(61,9 \pm 10,6)\%$ пацієнтів, $p < 0,001$). Найбільш прогностично значимим фактором стосовно підвищення ССР виявилася наявність АГ у обох батьків (в групі з помірним ССР - $(26,4 \pm 6,1)\%$, в групі з низьким ССР – у $(14,3 \pm 7,6)\%$ пацієнтів, $p < 0,001$); звертає на себе увагу також більш висока частота наявності принаймні у одного з батьків АГ (в групі з помірним ССР - $(71,7 \pm 6,2)\%$, в групі з низьким ССР – у $(47,6 \pm 10,9)\%$ пацієнтів, $p < 0,01$).

Таблиця 3.1 - Частота анамнестичних факторів ризику серцево-судинних ускладнень у клінічних групах порівняння.

Анамнестичні ФР ССЗ	Групи порівняння	
	Контрольна група, n=20, %	Хворі разом, n = 74, %
Паління	10	56,8 ^a
Гіподинамія	45	63,5 ^a
психосоціальні ФР	35	54,1 ^a
обтяжений спадковий анамнез у одного з батьків	20	21
обтяжений спадковий анамнез у обох батьків	10	51 ^a

Примітка. а – $p < 0,05$, достовірна різниця між показника у порівнянні з контрольною групою.

Аналізуючи дані поведінкових факторів ризику ССЗ виявлено, що серед пацієнтів з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ питома вага осіб з пССР та з наявністю інтенсивного паління (індекс курця (ІК) > 110 пачко/років) достовірно перевищувала відповідний показник групи з нССР (відповідно, $77,6\%$ та $26,7\%$, $p < 0,01$). Аналіз інтенсивності паління (середня кількість цигарок на добу) виявив, що пацієнти з нССР та пССР відрізняються лише за питомою вагою осіб, що

випалюють понад 15 цигарок на добу (КГ-1 - 24,1%; хворі КГ-2 - 42,0%, $p < 0,01$), а також за питомою вагою осіб, що випалюють менше 5 цигарок на добу (КГ-1 - 22,8%; КГ-2 - 9,8%, $p < 0,05$).

Експертами робочої групи ESC/ESH з ведення АГ 2018р. вказано, що додатковими модифікаторами ризику, які підвищують ССР при його визначенні за системою SCORE є психосоціальний стрес, включаючи життєве виснаження [152]. Серед 74 осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ, 28 пацієнтів з пССР та 19 пацієнтів з нССР зазначали наявність хронічних стресових ситуацій у повсякденному житті. Серед цих 47 осіб нами досліджено рівні особистісної та реактивної тривожності (метод Ч. Д. Спілбергер в модифікації Ю. Л. Ханіна), а також рівень депресії (опитувальник Зунга) та рівень стресостійкості (методом Т. Холмса та Р. Раже, яким опосередковано визначається ступінь стресу, рівень стресостійкості і соціальної адаптації особистості). Більш несприятливо нижчим виявився рівень стресостійкості серед 28 пацієнтів з пССР, який становив $(163,8 \pm 11,3)$ б, бальна оцінка якого значно вища у порівнянні з групою 19 пацієнтів з нССР $-(50,3 \pm 9,4)$ б ($p < 0,01$).

Вищий рівень реактивної тривожності діагностовано у пацієнтів з низьким ССР, він становив $(54,1 \pm 0,97)$ бали на тлі меншого особистісного занепокоєння – $(40,7 \pm 0,7)$ бали, порівняно з пацієнтами групи пССР – $(46,7 \pm 1,3)$ бали ($p < 0,01$) та $(46,1 \pm 2,1)$ балів ($p < 0,05$) відповідно, що може бути свідченням високого рівня тривожності як підґрунтя прогресування ССЗ.

Обстежені групи порівняння також відрізнялись за рівнем субдепресії та депресії (при нССР - $55,8 \pm 3,2$ бали; при пССР - $74,3 \pm 4,1$ бали). Зважаючи та високі значення індексу стресостійкості пацієнтів з пССР можна констатувати високу частоту осіб з низьким рівнем соціальної адаптації, а також станів близьких до депресії (субдепресія) та, власне, депресії. Наведене свідчить на користь потреби додаткового тестування осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ на предмет наявності психоемоційних змін на первинному рівні медичної допомоги.

Таблиця 3.2 – Показники рівня тривожності, депресії та стресостійкості осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ, у групах порівняння

Клінічні групи пацієнтів	Особистісна тривожність, Бали	Реактивна тривожність, бали	Індекс стресостійкості (Холмс, Раже), бали	Індекс депресії (Зунга), бали
КГ-1, n=19	40,7±0,7	54,1±0,97	50,3±9,4	55,8±3,2
КГ-2, n=28	46,7±1,3 ^a	46,1±2,1 ^a	163,8±11,3 ^б	74,3±4,1 ^a

Примітки:

1. а – різниця між клінічними групами достовірна, при $p < 0,05$;
2. б – різниця між клінічними групами достовірна, при $p < 0,01$.

3.2. Порівняльна характеристика лабораторних та інструментальних показників хворих на АГ 1 ступеня I стадії та практично здорових осіб

Стан ліпідного обміну у групах порівняння. Аналіз вмісту ЗХС виявив, що серед хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ рівень ЗХС становив (5,81±0,14) ммоль/л та був достовірно вищим ($p < 0,05$) від показника групи контролю – (4,64±0,03) ммоль/л. Відмічалась також статистично значима відмінність середнього рівня ЗХ серед осіб чоловічої статі, який становив (5,98±0,16) ммоль/л, від такого значення серед жінок - (5,23±0,25) ммоль/л ($p < 0,05$) у групі пацієнтів з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ.

Вміст ТГ серед хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ коливався у межах (2,27±0,14) ммоль/л і достовірно ($p < 0,05$) перевищував даний показник групи контролю – (1,36±0,02) ммоль/л. Залежно від статі обстежених у групі хворих з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ відмічався достовірно вищий рівень ТГ

серед осіб чоловічої статі ($2,56 \pm 0,18$) ммоль/л, у порівнянні з особами жіночої статі ($1,32 \pm 0,10$) ммоль/л відповідно ($p < 0,01$).

Середній рівень ХС ЛПВЩ серед хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ становив ($1,12 \pm 0,03$) ммоль/л та був достовірно нижчим ($p < 0,01$), ніж у групі контролю – ($1,23 \pm 0,02$) ммоль/л. Залежно від статі у групі хворих рівень ХС ЛПВЩ серед чоловіків був достовірно нижчим ($1,05 \pm 0,02$) ммоль/л, ніж серед жінок ($1,37 \pm 0,06$) ммоль/л, відповідно ($p < 0,001$).

Аналіз рівня проатерогенних маркерів ліпідного обміну виявив, що рівень ХС ЛПНЩ серед хворих молодого віку з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ становив ($3,81 \pm 0,11$) ммоль/л та значно ($p < 0,01$) перевищував дані показники пацієнтів контрольної групи – ($2,63 \pm 0,03$) ммоль/л. Аналіз відмінності даного показника за статтю виявив достовірно вище значення серед чоловіків – ($3,96 \pm 0,12$) ммоль/л, у порівнянні з особами жіночої статі ($3,28 \pm 0,20$) ммоль/л, відповідно ($p < 0,001$).

Вміст ХС ЛПДНЩ серед хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ становив ($0,85 \pm 0,05$) ммоль/л та значно ($p < 0,01$) перевищував даний показник контрольної групи – ($0,62 \pm 0,10$) ммоль/л. Залежно від статі обстежених рівень ХС ЛПДНЩ коливався від ($0,92 \pm 0,06$) ммоль/л – серед осіб чоловічої статі до ($0,61 \pm 0,04$) ммоль/л – серед жінок ($p < 0,001$).

Середній рівень індексу атерогенності осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ становив ($4,42 \pm 0,16$) од та значно ($p < 0,01$) перевищував даний показник осіб контрольної групи – ($2,38 \pm 0,05$) од. Залежно від статі обстежених ІА коливався від ($4,87 \pm 0,17$) од – серед осіб чоловічої статі до ($2,86 \pm 0,16$) од – серед жінок ($p < 0,001$).

Враховуючи, що дисліпідемія є фактором ризику ускладнення серцево-судинного анамнезу серед хворих із АГ та впливає на вибір тактики лікування, важливо відмітити клінічно значимі і достовірні відмінності між показниками ліпідограми обстежених респондентів у групах порівняння (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Показники ліпідного обміну осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня I стадії, надмірною масою тіла чи ожирінням та групи контролю

Клінічні групи порівняння		ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ІА, Од
1		2	3	4	5	6	7
Група контролю, n=20		4,78 ±0,12	1,03 ±0,10	1,57 ±0,08	2,78 ±0,13	0,46 ±0,05	2,25 ±0,14
Разом, хворі	загалом, n=74	5,81 ±0,14 ^е	2,27± 0,14 ^е	1,12 ±0,03 ^е	3,81 ±0,11 ^е	0,85 ±0,05 ^е	4,42 ±0,16 ^е
	чоловіки, n=57	5,98 ±0,16 ^{а,е}	2,56 ±0,18 ^{б,е}	1,05 ±0,02 ^{б,е}	3,96 ±0,12 ^{а,е}	0,92 ±0,06 ^{б,е}	4,87 ±0,17 ^{б,е}
	жінки, n=17	5,23 ±0,25	1,32 ±0,10 ^е	1,37 ±0,06	3,28 ±0,20	0,61 ±0,04 ^е	2,86 ±0,16 ^е
КГ-1	загалом, n=21	5,46 ±0,24	1,92 ±0,22 ^{а,е}	1,21 ±0,06 ^{а,е}	3,48 ±0,18 ^е	0,69 ±0,05 ^е	3,52 ±0,28 ^е
	чоловіки, n=11	5,70 ±0,39 ^е	2,54 ±0,42 ^е	1,06 ±0,06 ^е	3,68 ±0,29 ^е	0,79 ±0,10	4,62 ±0,5 ^е
	жінки, n=10	5,19 ±0,29	1,30 ±0,12	1,38 ±0,09	3,26 ±0,21 ^е	0,58 ±0,06	2,83 ±0,18 ^е
КГ-2	загалом, n=53	5,96 ±0,14 ^е	2,42 ±0,13 ^{а,е}	1,09 ±0,03 ^{а,е}	3,95 ±0,11 ^е	0,92 ±0,04 ^{а,е}	4,69 ±0,18 ^{б,е}
	чоловіки, n=46	6,05 ±0,17 ^е	2,56 ±0,20 ^е	1,05 ±0,03 ^е	4,04 ±0,13 ^е	0,95 ±0,07 ^е	4,93 ±0,18 ^{с,е}
	жінки, n=7	5,30 ±0,52	1,35 ±0,20	1,37 ±0,07	3,32 ±0,43 ^е	0,67 ±0,06 ^е	2,92 ±0,33 ^е

Примітки:

1. а – достовірна відмінність показника залежно від статі у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;
2. б – достовірна відмінність показника залежно від статі у межах клінічної групи на рівні $p < 0,01$;
3. с – достовірна відмінність показника серед чоловіків КГ-1 та КГ-2 на рівні $p < 0,05$;
4. е – достовірна відмінність від показника групи контролю на рівні не менше $p < 0,05$.

Так, відмічається значне підвищення рівня проатерогенних показників ліпідного обміну, а саме ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ, а також індексу атерогенності, і зниження рівня ХС ЛПВЩ серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ відносно референтних значень, а також у порівнянні з групою практично здорових осіб. Відмічається також значне збільшення даних показників вище референтних значень серед чоловіків, а також у порівнянні з особами жіночої статі серед групи хворих. Враховуючи розподіл хворих за рівнем ССР, клінічні групи порівняння 1 і 2 достовірно відрізнялися за середнім рівнем всіх показників ліпідного обміну, та відмічалися достовірно вищі ($p < 0,05$) показники проатерогенних маркерів, та достовірно нижчий рівень антиатерогенного маркеру ліпідного обміну у групі пацієнтів з помірним ССР.

Аналіз вуглеводного та пуринового обміну. Вміст глюкози плазми крові осіб групи контролю становив $(4,06 \pm 0,09)$ ммоль/л, та був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ $(4,92 \pm 0,08)$ ммоль/л. Достовірної різниці між середнім значенням глюкози серед клінічних груп порівняння за рівнем ССР не відмічалось: відповідно, $(4,50 \pm 0,10)$ ммоль/л – при нССР і $(5,10 \pm 0,07)$ ммоль/л – при пССР, не перевищуючи значення референтних показників. Залежно від статі обстежених виявлено достовірно вищий рівень ($p < 0,05$) глюкози крові у осіб чоловічої статі у КГ-2 з помірним ССР $(5,14 \pm 0,13)$ ммоль/л і $(4,30 \pm 0,10)$ ммоль/л у КГ-1 з низьким ССР (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Показники вуглеводного та пуринового обміну серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня 1 стадії, надмірною масою тіла та ожирінням у групах порівняння

Клінічні групи пацієнтів		Глюкоза, ммоль/л	Інсулін, мкОД/мл	НОМА-індекс, Од	Сечова кислота, мкмоль/л
Група контролю, n=20		4,06±0,09	5,09±0,27	0,92±0,06	266,2±4,5
Разом, хворі	загалом, n=74	4,92±0,08 ^Б	11,30±0,58 ^Б	2,50±0,14 ^Б	373,89±8,72 ^Б
	чоловіки, n=57	4,97±0,11 ^Б	12,39±0,71 ^{а,Б}	2,78±0,17 ^{а,Б}	389,9±7,9 ^{а,Б}
	жінки, n=17	4,76±0,13 ^Б	8,09±0,55 ^Б	1,71±0,13 ^Б	311,7±18,4 ^Б
КГ-1	загалом, n=21	4,50±0,10 ^Б	9,88±0,77 ^Б	1,93±0,14 ^Б	354,6±14,3 ^Б
	чоловіки, n=11	4,30±0,10 ^{а,Б}	12,53±1,29 ^{а,Б}	2,35±0,26 ^{а,Б}	370,6±17,8 ^Б
	жінки, n=10	4,71±0,18 ^Б	7,49±0,48 ^Б	1,56±0,10 ^Б	338,5±22,6 ^Б
КГ-2	загалом, n=53	5,10±0,07 ^Б	11,87±0,55 ^Б	2,73±0,11 ^Б	376,9±8,5 ^Б
	чоловіки, n=46	5,14±0,13 ^Б	12,37±0,82 ^{а,Б}	2,87±0,2 ^{а,Б}	394,6±8,8 ^{б,Б}
	жінки, n=7	4,82±0,17 ^Б	8,94±1,36 ^Б	1,94±0,33 ^Б	273,3±24,4

Примітки:

1. а – достовірна різниця показника залежно від статі у межах клінічної групи на рівні $p<0,05$;

2. б – достовірна різниця показника залежно від статі у межах клінічної групи на рівні $p<0,01$;

3. в – достовірна відмінність від групи контролю на рівні не менше $p<0,05$.

Рівень інсуліну плазми крові осіб контрольної групи становив ($5,09 \pm 0,27$) мкОД/мл і був достовірно нижчим, ніж у групі хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ - ($11,30 \pm 0,58$) мкОД/мл, відповідно. Відмічалися також достовірно вищі показники середнього значення рівня інсуліну серед осіб чоловічої статі у клінічних групах порівняння: (чоловіки – ($12,53 \pm 1,29$) мкОД/мл, жінки – ($7,49 \pm 0,48$) мкОД/мл, $p < 0,05$ – у КГ-1), (чоловіки – ($12,37 \pm 0,82$) мкОД/мл, жінки – ($8,94 \pm 1,36$) мкОД/мл, $p < 0,05$ – у КГ-2). Середнє значення індексу інсулінорезистентності - НОМА у групі хворих не перевищувало референтних значень та становило ($2,50 \pm 0,14$) од, однак було достовірно вищим, ніж у групі контролю ($0,92 \pm 0,06$) од. Аналогічною закономірністю більш високих показників ($p < 0,05$) у чоловіків в порівнянні з жінками характеризувався НОМА – індекс серед пацієнтів з помірним ССР (чоловіки – $2,43 \pm 1,19$ од, жінки – $1,9 \pm 0,21$ відповідно).

Вміст сечової кислоти у осіб контрольної групи становив ($266,2 \pm 4,5$) мкмоль/л, та достовірно відрізнявся від показників пацієнтів з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ ($373,89 \pm 8,72$) мкмоль/л ($p < 0,05$).

Таким чином, при аналізі вуглеводного обміну, виявлено, що у групі хворих молодого віку та молоді із АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ рівень глюкози крові був у межах референтних значень, однак переважав такі показники контрольної групи. При аналізі наявності інсулінорезистентності виявлено, що індекс НОМА перевищував референтні значення серед осіб чоловічої статі серед пацієнтів з АГ. Аналіз пуринового обміну у групі молодих людей та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ виявив, що у 5,4 % жінок та 17,57 % чоловіків відмічалось збільшення рівня сечової кислоти вище референтних значень.

Показники стану системного запалення та лептину у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ. Серед 74 хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ середній рівень лептину сироватки крові становив ($16,91 \pm 0,97$) нг/л. Достовірної різниці між групами порівняння та за статтю не виявлено, однак зважаючи на референтні значення лептину для жінок 3,7 – 11,1

нг/мл та для чоловіків – 3,0 – 5,6 нг/мл, зазначимо, що рівні лептину – значно підвищені (серед чоловіків – в 3,2-5,3 рази, серед жінок – на 1,6-1,8 рази у клінічних групах порівняння відповідно).

Таблиця 3.5 -Показники стану системного запалення та гормону жирової тканини - лептину серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня 1 стадії, надмірною масою тіла та ожирінням у групах порівняння

Клінічні групи порівняння		Лептин, нг/мл	TNF- α , пг/мл	вчСРП, мг/мл
Разом	загалом, n=74	16,91 $\pm$ 0,97	131,7 $\pm$ 4,9	2,73 $\pm$ 0,25
	чоловіки, n=57	16,21 $\pm$ 1,01	132,5 $\pm$ 6,3	2,57 $\pm$ 0,23
	жінки, n=17	19,24 $\pm$ 2,82	128,8 $\pm$ 7,4	3,25 $\pm$ 0,86
КГ-1	загалом, n=21	20,43 $\pm$ 2,83	152,7 $\pm$ 17,6	3,24 $\pm$ 0,71
	чоловіки, n=11	18,19 $\pm$ 3,19	181,4 $\pm$ 37,1 ^a	2,75 $\pm$ 0,66
	жінки, n=10	22,9 $\pm$ 5,11	123,9 $\pm$ 13,1	3,79 $\pm$ 1,44
КГ-2	загалом, n=53	15,51 $\pm$ 1,25	123,7 $\pm$ 40,6	2,53 $\pm$ 0,25
	чоловіки, n=46	15,74 $\pm$ 1,02	121,9 $\pm$ 5,3 ^a	2,53 $\pm$ 0,25
	жінки, n=7	14,00 $\pm$ 1,52	135,7 $\pm$ 5,8	2,54 $\pm$ 0,85

Примітка 1. а – достовірна відмінність показника залежно від статі у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$.

Аналіз рівня TNF- α серед 74 хворих молодого віку з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ показав, що середнє значення даного показника становить (131,7 $\pm$ 4,9) пг/мл, що значно перевищує референтні значення (82-103 пкг/мл). Аналіз рівня вчСРП виявив, що середнє значення групи хворих було достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж такий показник групи контролю: (2,73 $\pm$ 0,25) мг/мл та (1,56 $\pm$ 0,32) мг/мл відповідно. Підвищення рівня TNF- α вище допустимих референтних значень виявлено серед (73,6 $\pm$ 6,1)% пацієнтів КГ-2, що достовірно ($p < 0,01$) частіше, ніж у КГ-1 - серед (28,6 $\pm$ 9,9)% осіб відповідно.

Аналіз лабораторних та інструментальних показників функції ендотелію та комплексу інтима-медіа. Для оцінки стану судинної стінки і вираженості атеросклеротичного ураження всім хворим проводилося дуплексне сканування сонних артерій з визначенням ТКІМ, а також брахіальної артерії з виконанням функціональної проби з розрахунком показника ЕЗВД, середнє значення якого серед 74 хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ становило $(13,0 \pm 0,7)\%$.

Аналіз стану стінки сонних артерій на предмет сурогатних маркерів атеросклерозу (потовщення ТКІМ та наявність АБ) виявив, що середнє значення ТКІМ у групі пацієнтів з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у групі контролю: $(0,77 \pm 0,02)$ мм та $(0,55 \pm 0,02)$ мм відповідно. У групі хворих серед 10,8% хворих виявлено потовщення ТКІМ.

Таблиця 3.6– Показники функції ендотелію та комплексу інтима-медіа серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням у групах порівняння

Клінічні та статеві групи		ТКІМ ліва, мм	ТКІМ права, мм	ЕЗВД, %	VCAM, нг/мл
Разом	загалом, n=74	$0,81 \pm 0,02^b$	$0,74 \pm 0,02$	$13,0 \pm 0,7$	$1401,2 \pm 68,6$
	чоловіки, n=57	$0,78 \pm 0,02^a$	$0,73 \pm 0,02$	$13,2 \pm 0,8$	$1419,8 \pm 86,4$
	жінки, n=17	$0,91 \pm 0,05^b$	$0,78 \pm 0,04$	$12,2 \pm 1,6$	$1338,8 \pm 98,1$
КГ-1	загалом, n=21	$0,86 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,03$	$14,6 \pm 1,5$	$1588,6 \pm 207,1$
	чоловіки, n=11	$0,75 \pm 0,04^a$	$0,69 \pm 0,03$	$15,5 \pm 1,6$	$1800,4 \pm 410,4$
	жінки, n=10	$0,98 \pm 0,13$	$0,84 \pm 0,06$	$13,6 \pm 2,8$	$1355,5 \pm 161,3$
КГ-2	загалом, n=53	$0,79 \pm 0,02^b$	$0,73 \pm 0,01$	$12,4 \pm 0,8$	$1326,9 \pm 126,4$
	чоловіки, n=46	$0,79 \pm 0,01^b$	$0,74 \pm 0,01^a$	$12,7 \pm 0,9$	$1328,7 \pm 73,4$
	жінки, n=7	$0,81 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,02$	$10,2 \pm 1,6$	$1315,0 \pm 110,2$

Примітки:

1. а – достовірна відмінність показника залежно від статі у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;
2. б – достовірна відмінність показника залежно від сторони обстеження, на рівні $p < 0,05$.

Середнє значення рівня молекул судинної адгезії VCAM-1 сироватки крові хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ становило $(1401,2 \pm 68,6)$ нг/мл, та перевищувало референтні значення $(400,6 - 1340,8)$ нг/мл). Однак, не відмічалось достовірної різниці даного показника у групах порівняння залежно від рівня ССР.

3.3 Аналіз взаємозв'язків лабораторних та інструментальних факторів ризику серцево-судинних захворювань серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням

Досліджено парні кореляційні взаємозв'язки між даними антропометрії, показниками ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну, маркерами запалення, лабораторними та інструментальними показниками стану судинної стінки серед хворих АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ (кореляційна матриця - табл. Е.1, рис.3.1) та виявлено понад 280 достовірних (на рівні $p < 0,05$ і більше) з них, включаючи 106 середньої сили зв'язків.

З метою визначення системоутворюючих факторів/показників виконано розрахунок коефіцієнтів системоутворення (КС) для кожного з 30 факторів та з'ясовано (табл. Е.2), що найбільшими КС характеризуються показники клінічної антропометрії (М тіла, ОТ, ОС), ліпідограми (ТГ та ІА), вміст у сироватці крові гормону жирової тканини - лептину та ІВО.

Слід зазначити, що виходячи із основних завдань дослідження, виконано аналіз отриманих даних саме з позицій їх практичної корисності для лікаря ЗП-СЛ. Так,

наявність збільшеного ІМТ безпосередньо пов'язано (6 достовірних взаємозв'язків) та характеризується прямими зв'язками середньої сили ($r_{XY} > +0,300$) з рівнем вчСРП ($r_{XY}=+0,405$), сечової кислоти ($r_{XY}=+0,360$) та лептину ($r_{XY}=+0,538$).

Наведене підтверджує дані ряду клінічних досліджень щодо ролі збільшення маси тіла в активації прозапальних цитокінів на фоні збільшення рівня лептину, що сприяє активації молекул судинної адгезії (VCAM-1).

Окрім того, виявлені опосередковані взаємозв'язки середньої сили, найбільша кількість яких – з лептином. Так, зростання рівня лептину сироватки крові характеризується зростанням рівня вчСРП ($r_{XY}=+0,365$), сечової кислоти ($r_{XY}=+0,340$), TNF- α ($r_{XY}=+0,369$) при одночасному зменшенні ЕЗВД ($r_{XY}= - 0,165$), що частково може пояснювати механізм прогресування АГ та дозволяє використовувати саме ці показники для діагностики та клінічного моніторингу метаболічних порушень у хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ.

Аналіз взаємозв'язків VCAM-1 з комплексом метаболічних показників (див. рис. 3.1). Концентрація молекул судинної адгезії в найбільшій мірі корелювала з потовщенням ТКІМ ($r_{XY}=+0,659$). та взаємопов'язана з рівнем ТГ ($r_{XY}=+0,325$).

Виявлено також сильний зв'язок між рівнем TNF- α та концентрацією молекул судинної адгезії VCAM-1 ($r_{XY}=+0,689$), що пояснює механізм активації ендотелію з гіперпродукцією судинних молекул адгезії на фоні збільшення прозапальних цитокінів.

Зв'язок середньої сили відмічався між віком та показниками ІМТ ($r_{XY}=+0,305$), ОТ ($r_{XY}=+0,387$), ОС ($r_{XY}=+0,322$), тривалістю АГ (міс) ($r_{XY}=+0,346$), потовщенням ТКІМ у обстежених ($r_{XY}=+0,348$), що вказує на збільшення антропометричних показників, ремоделювання судинної стінки та формуванням артеріальної гіпертензії з віком.

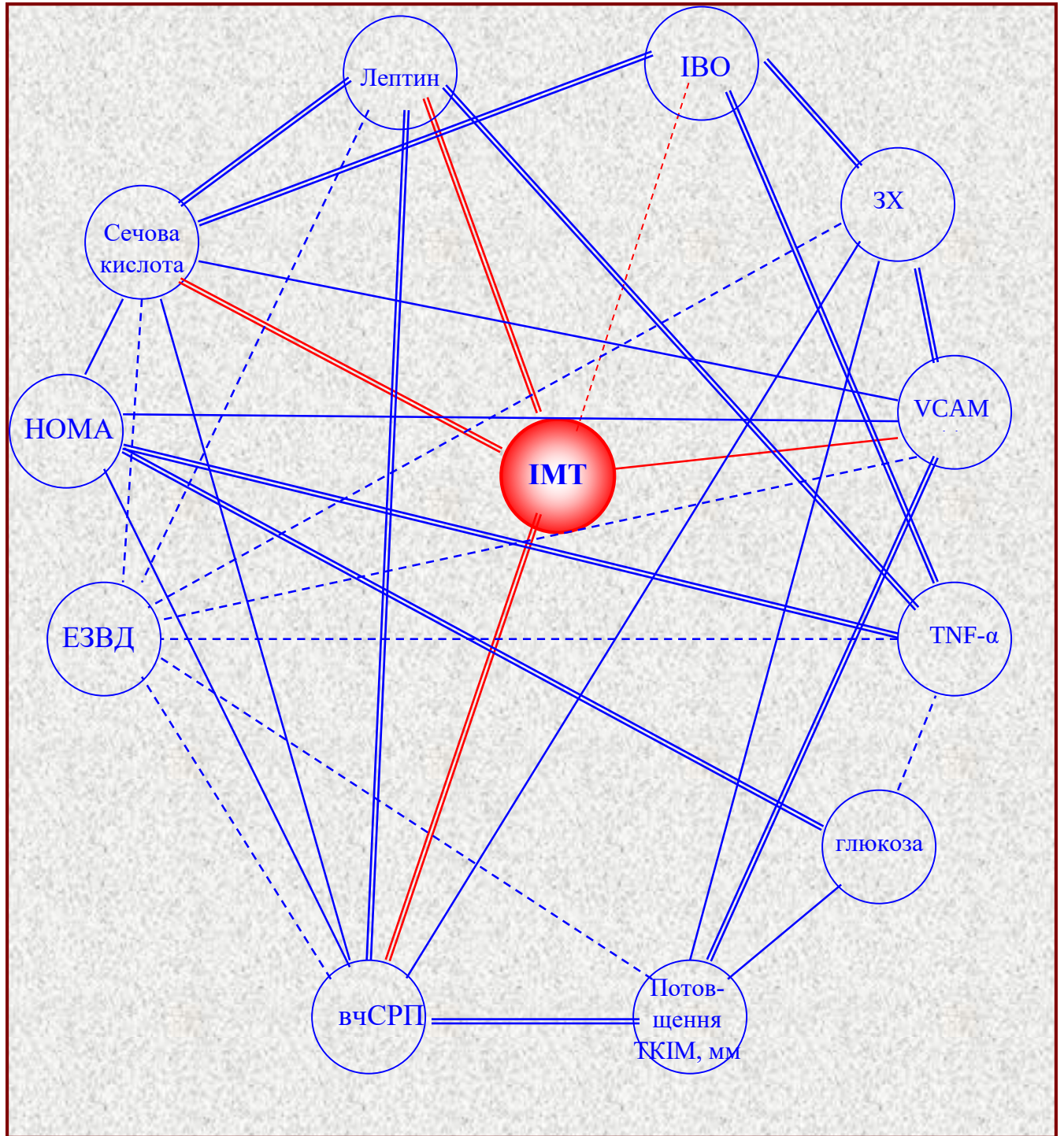


Рис.3.1. Система безпосередніх (червона лінія) та опосередкованих (блакитна лінія) взаємозв'язків між показниками ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну, маркерами запалення та ІМТ у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та

ОЖ (переривчаста лінія – зворотній, суцільна – прямий взаємозв'язок; тонка лінія – слабкий, подвійна – середньої сили взаємозв'язок)

Враховуючи виявлений зв'язок між ІМТ та рівнем лептину сироватки за допомогою кореляційного аналізу, а також, на підтвердження даних ряду клінічних досліджень щодо збільшення рівня лептину пропорційно збільшенню маси тіла, нами виявлена динаміка змін рівня лептину сироватки крові залежно від ІМТ (рис. 3.2) та з'ясовано, що ця закономірність характеризується наступним аналітичним виразом:

$$\text{ЛП} = 0,003x^3 - 0,4x^2 + 14,83x - 171,2 \quad (3.1)$$

при високій точності відтворення цієї закономірності - на рівні $R^2 = 0,999$, де x – значення ІМТ.

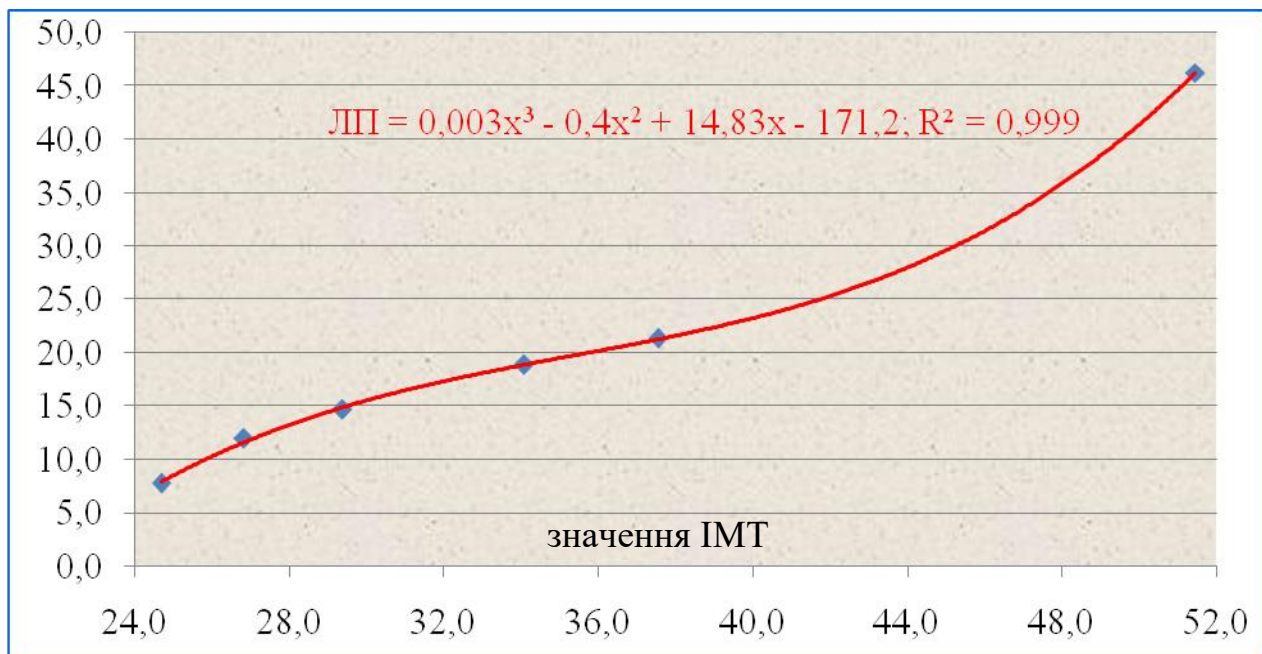


Рис.3.2. Графічна та поліноміальна залежність між ІМТ (вісь X) та рівнем лептину (вісь Y, нг/мл) у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня, І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням

Зважаючи на високий рівень точності цієї аналітичної моделі створено номограму (Рис.3.2), застосування якої дозволяє в умовах ПМСД, для осіб молодого

віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ чи ОЖ орієнтовно визначати рівень лептину залежно від ІМТ.

Висновки до розділу 3.

На основі проведеного дослідження виявлено, що найбільш поширеними поведінковими та анамнестичними факторами ризику ССЗ серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ були: паління, гіподинамічний спосіб життя, психоемоційні фактори і обтяжена спадковість за ранніми серцево-судинними захворюваннями у родичів першої лінії. Частота даних ФР була достовірно вищою у групі хворих у порівнянні з групою здорових респондентів.

Аналіз показників ліпідного обміну виявив достовірні проатерогенні зміни у групі пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ у порівнянні з групою контролю. При аналізі вуглеводного обміну виявлено, що рівні глюкози, інсуліну та НОМА індексу у групі хворих не перевищував референтних значень, однак були достовірно вищими, ніж у групі здорових осіб контрольної групи. Важливо відмітити достовірно вищі показники НОМА індексу та більшу частоту підвищення рівня сечової кислоти серед осіб чоловічої статі у порівняння з жінками у групі хворих з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ, що підтверджує роль чоловічої статі при оцінюванні ССР за загальнопринятою шкалою SCORE, а також роль інсулінорезистентності у формуванні АГ.

При оцінюванні стану судинної стінки сонних та плевої артерії виявлено, що у 45,9% хворих вдімчається порушення функції ендотелію.

При кореляційному аналізі взаємозв'язків виявлено що, збільшення ІМТ у найбільшій мірі корелювало з рівнем лептину ($r_{xy} = +0,538$). В подальшому проведено факторний аналіз та виявлено закономірність залежності рівня лептину та ІМТ, яку представлено у графічному (Рис. 3.2.) і табличному вигляді (табл Е.3), що є актуальним та практичним у використанні лікарем ЗП-СЛ у рутинній практиці.

За результатами досліджень, що викладені у поточному розділі опубліковано 4 статті у наукових виданнях, рекомендованих МОН України, патент України на корисну модель; апробацію / обговорення основних положень здійснено на міжнародних науково-практичних конференціях:

1. Khimion L., Rud O., Rybytska M. High blood pressure in young adults with obesity: the main risk factors. *Massachusetts Review of Science and Technologies*. 2016. №1(13). P.884-891. *(Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано аналіз результатів досліджень, список посилань)*.

2. Хімїон Л. В., Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: основні фактори ризику. *Здоров'я суспільства*. 2016. №3-4. С.81-86.*(Здобувачем виконано вивчення частоти факторів ризику, підготовлено розділ результатів досліджень та їх обговорення)*.

4. Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у осіб молодого віку з ожирінням: клініко-анамнестичні особливості, значимі для оцінювання кардіоваскулярного ризику. *Хірургія Донбасу*. 2019. №4. С.48-56.

5. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O., Khotyev Ye., Larysa K., Cherkashyna L., Demikhova N., Orlovskiy A. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020. Vol. 19 No.3. P. 722-729.*(Здобувачем викладено результати вивчення рівнів реактивної та особистісної тривожності, стресостійкості та рівнів депресії; підготовлено список посилань)*

6. Рудь О.М., Хімїон Л.В., Сябренко Г.П., Черкашина Л.В., Шкляр А.С., Деміхова Н.В. Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла: пат. 144392 Україна, № u202002519 ; заявл. 22.04.2020 ; опубл. 26.09.2020, Бюл. №18. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, проведення клініко-інструментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка патенту до друку)*.

7. Рудь О. М., Хімiон Л. В. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. №1-2. С.254-255. *(Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано обстеження пацієнтів та аналіз результатів досліджень, підготовлено список посилань).*

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ПРОГРАМ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ТА МОЛОДІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1 СТУПЕНЯ І СТАДІЇ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Оцінку ефективності застосування двох диференційованих лікувально-профілактичних програм виконано шляхом предметно-цільового динамічного аналізу інструментальних та лабораторних показників на етапах клінічного моніторингу (ЕКМ): на момент первинного обстеження (ЕКМ-1), через 3 міс лікування (ЕКМ-2) та через 6 міс лікування (ЕКМ-3).

У якості базових індикаторів оцінки використано дані щодо: систолічного та діастолічного артеріального тиску, індексу маси тіла, рівня лептину сироватки крові та TNF- α , а також вмісту VCAM-1 і рівня ЕЗВД.

На першому етапі – виконано порівняльний динамічний (впродовж лікування) аналіз середніх значень по кожному із показників та в кожній із клінічних груп пацієнтів, і в залежності від статі. На цьому етапі оцінки ефективності визначені достовірні та значимі клініко-метаболічні зміни.

На другому етапі – застосовано засоби багатofакторного клініко-інформаційного (ентропійного) моделювання відносно клінічних груп порівняння і отримані узагальнюючі характеристики інформативності змін під впливом диференційованих лікувально-профілактичних програм та визначені найбільш значимі структурні показники ефективності лікування хворих на АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ.

При аналізі динаміки АТ ефективним зниженням вважали зниження САТ і ДАТ в середньому на 6 мм рт. ст. або досягнення цільового рівня АТ < 130/80 мм рт. ст.

Таблиця 4.1 - Динаміка показників АТ у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням на етапах клінічного моніторингу

Клінічні та статеві групи пацієнтів			АТ на етапах клінічного моніторингу, мм.рт.ст.		
			ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
1			2	3	4
Разом	загалом, n=74	САТ, мм.рт.ст.	148,0±0,9	131,2±1,2 ^a	128,9±1,1 ^a
		ДАТ, мм.рт.ст.	92,6±0,9	79,1±0,7 ^a	76,4±0,9 ^a
	чоловіки, n=57	САТ, мм.рт.ст.	149,1±1,0	130,7±1,3 ^a	128,0±1,0 ^a
		ДАТ, мм.рт.ст.	93,2±1,0	79,3±0,9 ^a	77,0±0,9 ^a
	жінки, n=17	САТ, мм.рт.ст.	148,2±2,1	132,9±2,8 ^a	131,8±2,9 ^a
		ДАТ, мм.рт.ст.	90,6±1,7	78,5±1,3 ^a	74,7±2,4 ^a
КГ-1	загалом, n=21	САТ, мм.рт.ст.	144,0±1,1	136,7±2,4 ^a	137,1±2,5 ^a
		ДАТ, мм.рт.ст.	88,6±1,4	80,0±1,4 ^a	79,5±2,1 ^a
	чоловіки, n=11	САТ, мм.рт.ст.	142,7±1,3	135,9±3,4 ^a	136,4±3,2 ^a
		ДАТ, мм.рт.ст.	87,7±1,9	80,0±2,6 ^a	81,8±2,4 ^a
	жінки, n=10	САТ, мм.рт.ст.	145,5±1,9	137,5±3,5 ^a	138,0±4,1
		ДАТ, мм.рт.ст.	89,5±2,1	80,0±1,3 ^a	77,0±3,9 ^a
КГ-2	загалом, n=53	САТ, мм.рт.ст.	150,8±0,8	129,0±1,4 ^a	125,6±1,4 ^{a,б}
		ДАТ, мм.рт.ст.	94,2±0,9	78,8±0,8 ^a	75,2±1,0 ^{a,б}
	чоловіки, n=46	САТ, мм.рт.ст.	150,7±1,6	129,4±1,3 ^a	126,0±1,0 ^{a,б}
		ДАТ, мм.рт.ст.	94,5±1,2	79,1±1,0 ^a	75,8±0,9 ^a
	жінки, n=7	САТ, мм.рт.ст.	152,1±5,3	126,4±3,0 ^a	122,9±1,7 ^a
		ДАТ, мм.рт.ст.	92,1±3,2	76,4±2,7 ^a	71,4±2,0 ^a

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-1 у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;
2. б – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-2 у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$.

Динаміка показників АТ на ЕКМ серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ представлено в табл. 4.1. Так, в групі пацієнтів КГ-1, яким було надано рекомендації корекції способу життя для зниження АТ, відмічалось середнє зниження САТ і ДАТ на 6 мм рт. ст. уже на ЕКМ-2, як серед чоловіків так і серед жінок ($130,7 \pm 1,3$ мм рт. ст. та $132,9 \pm 2,8$ мм рт. ст. відповідно), однак досягнення цільового рівня САТ відмічається серед осіб чоловічої статі і лише через 6 місяців дотримання та виконання рекомендацій ($p < 0,05$) (ЕКМ-1: $149,1 \pm 1,0$ мм. рт. ст.; ЕКМ-3: $128,0 \pm 1,0$ мм. рт. ст. відповідно). Достовірне зниження ДАТ з досягненням цільового рівня відмічається як серед чоловіків так і серед жінок КГ-1 на ЕКМ-2 зі збереженням ефекту на ЕКМ-3 ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1). У КГ-2 усі пацієнти в поєднанні з заходами модифікації способу життя приймали комбінацію лікарських речовин: резерпіну 0,032 мг, раувольфії 0,032 мг, омели білої 0,032 мг і глodu 0,064 мг, що відображається у значній позитивній динаміці рівня АТ у групі в цілому. Так, відмічається достовірне зниження САТ з досягненням цільового рівня на ЕКМ-2 ($p < 0,05$), зі збереженням ефекту на ЕКМ-3: (ЕКМ-1 - $150,8 \pm 0,8$ мм. рт. ст.; ЕКМ-2 - $129,0 \pm 1,4$ мм. рт. ст.; ЕКМ-3 - $125,6 \pm 1,4$ мм. рт. ст.). Аналогічно відмічається і достовірне зниження рівня ДАТ: (ЕКМ-1 - $94,2 \pm 0,9$ мм. рт. ст.; ЕКМ-2 - $78,8 \pm 0,8$ мм. рт. ст.; ЕКМ-3 - $75,2 \pm 1,0$ мм. рт. ст. $p < 0,05$).

Вивчення динаміки маси тіла за середнім значенням показника ІМТ виявило (табл. 4.2), що в групі пацієнтів КГ-1 позитивні зміни (зменшення) ІМТ зареєстровані лише серед осіб чоловічої статі і лише через 6 місяців повного дотримання та виконання рекомендацій модифікації способу життя (ЕКМ-1: $(29,8 \pm 0,7)$ кг/м², ЕКМ-3: $(27,2 \pm 0,8)$ кг/м², ($p < 0,05$), що пояснює і достовірне зниження САТ і ДАТ серед

чоловіків даної клінічної групи. Тоді як серед жінок КГ-1 достовірних відмінностей в динаміці ІМТ не виявлено (ЕКМ-1: $(32,7 \pm 2,9)$ кг/м², ЕКМ-3: $(32,4 \pm 3,2)$ кг/м²).

Таблиця 4.2 - Динаміка індексу маси тіла серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням, у групах порівняння на етапах клінічного моніторингу

Клінічні та статеві групи пацієнтів		ІМТ на етапах клінічного моніторингу, кг/м ²		
		ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
Разом	загалом, n=74	31,8±0,5	30,8±0,5	29,8±0,5
	чоловіки, n=57	31,5±0,5	30,5±0,5	29,6±0,5
	жінки, n=17	32,8±1,5	31,6±1,5	30,4±1,7
КГ-1	загалом, n=21	31,7±1,2	30,3±1,2 ^б	29,7±1,4 ^б
	чоловіки, n=11	29,8±0,7	28,1±0,7	27,2±0,8 ^а
	жінки, n=10	32,7±2,9	32,7±2,9	32,4±3,2
КГ-2	загалом, n=53	31,8±0,5	31,0±0,5	29,9±0,6
	чоловіки, n=46	31,9±0,6	31,1±0,9	30,2±2,3
	жінки, n=7	31,2±0,9	30,1±1,0	27,7±0,9 ^а

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-1 у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;

2. б – достовірна відмінність за статтю у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$.

В групі пацієнтів КГ-2 позитивні зміни (достовірне зменшення) ІМТ зареєстровані лише серед осіб жіночої статі і теж лише через 6 місяців дотримання та виконання рекомендацій модифікації способу життя (ЕКМ-1: $(31,2 \pm 0,9)$ кг/м², ЕКМ-3: $(27,7 \pm 0,9)$ кг/м²), ($p < 0,05$), тоді як серед чоловіків достовірних відмінностей в динаміці ІМТ не виявлено (ЕКМ-1: $(31,9 \pm 0,6)$ кг/м², ЕКМ-3: $(30,2 \pm 2,3)$ кг/м²), ($p > 0,05$), хоча

загальна закономірність все ж була позитивною та характеризувалась зниженням середніх значень ІМТ по групах спостереження.

Вміст гормону жирової тканини – лептину на ЕКМ у пацієнтів КГ-1 (табл. 4.3) - хворих на АГ 1 ст. І ст. з НМТ та ОЖ характеризувався тенденцією до зменшення ($p > 0,05$), коливаючись від $(20,4 \pm 2,8)$ нг/л до $(18,5 \pm 3,2)$ нг/л. Аналогічну динаміку зареєстровано, як серед чоловіків (на ЕКМ-1 - $18,2 \pm 3,1$ нг/л, на ЕКМ-3 - $16,7 \pm 3,9$ нг/л), так і серед жінок (на ЕКМ-1 - $22,9 \pm 5,1$ нг/л, на ЕКМ-3 - $20,5 \pm 5,4$ нг/л).

Таблиця 4.3 - Динаміка лептину серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням на етапах клінічного моніторингу

Клінічні та статеві групи пацієнтів		Вміст лептину на етапах клінічного моніторингу, нг/л		
		ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
Разом	загалом, n=74	$16,9 \pm 0,9$	$15,7 \pm 0,9$	$14,5 \pm 1,03$
	чоловіки, n=57	$16,2 \pm 1,0$	$15,5 \pm 1,0$	$14,3 \pm 1,0$
	жінки, n=17	$19,2 \pm 2,8$	$16,2 \pm 2,5$	$15,3 \pm 3,0$
КГ-1	загалом, n=21	$20,4 \pm 2,8$	$18,2 \pm 2,9$	$18,5 \pm 3,2$
	чоловіки, n=11	$18,2 \pm 3,1$	$16,5 \pm 3,9$	$16,7 \pm 3,9$
	жінки, n=10	$22,9 \pm 5,1$	$20,1 \pm 4,7$	$20,5 \pm 5,4$
КГ-2	загалом, n=53	$15,5 \pm 1,2$	$14,6 \pm 1,4$	$12,9 \pm 1,4^a$
	чоловіки, n=46	$15,7 \pm 1,0$	$15,2 \pm 1,0^b$	$13,7 \pm 0,7^a$
	жінки, n=7	$14,0 \pm 1,5$	$10,7 \pm 1,3^a$	$7,9 \pm 0,8^a$

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-1 у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;

2. б – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-2 у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;

3. в – достовірна відмінність за статтю у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$.

Вміст гормону жирової тканини – лептину на ЕКМ у пацієнтів КГ-2 (див. табл. 4.3) - характеризувався достовірною динамікою до зменшення ($p < 0,05$), як в цілому по цій групі хворих (на ЕКМ-1 - $15,5 \pm 1,2$ нг/л, на ЕКМ-3 - $12,9 \pm 1,4$ нг/л), так і серед чоловіків (на ЕКМ-1 - $15,7 \pm 1,0$ нг/л, на ЕКМ-3 - $13,7 \pm 0,7$ нг/л), і серед жінок (на ЕКМ-1 - $14,0 \pm 1,5$ нг/л, на ЕКМ-3 - $7,9 \pm 0,8$ нг/л).

Таким чином виявлено, що достовірне зменшення ІМТ серед хворих КГ-1 супроводжувалося достовірним зниженням рівня САТ і ДАТ через 6 місяців лікування ($p < 0,05$) серед чоловіків, з тенденцією до зниження рівня гормону жирової клітковини-лептину ($p > 0,05$). Тоді як серед пацієнтів КГ-2 достовірне зниження ІМТ на ЕКМ-3 супроводжувалося достовірним зниженням рівня лептину та рівня САТ і ДАТ, особливо серед осіб жіночої статі, що пояснюється більш значимим зниженням рівня ІМТ (в середньому, серед чоловіків на 5,0 %, серед жінок – на 11,0 %).

Динаміка рівня TNF- α на ЕКМ у пацієнтів КГ-1 (табл. 4.4) - хворих на АГ 1 ст. І ст. з НМТ та ОЖ характеризувалася зменшенням середнього рівня, коливаючись від ($152,7 \pm 17,6$) пг/л до ($138,9 \pm 18,5$) пг/л. Аналогічна закономірність зареєстрована серед чоловіків (на ЕКМ-1 - $181,4 \pm 37,1$ пг/л, на ЕКМ-3 - $164,3 \pm 39,0$ пг/л), серед жінок зареєстрована також тенденція до зниження середніх показників (на ЕКМ-1 - $123,9 \pm 13,1$ пг/л, на ЕКМ-3 - $113,6 \pm 14,1$ пг/л, $p > 0,05$).

Динаміка рівня TNF- α на ЕКМ у пацієнтів КГ-2 (див. табл. 4.4) - хворих на АГ 1 ст. І ст. з НМТ та ОЖ характеризувався тенденцією до зменшення ($p > 0,05$), коливаючись від ($123,7 \pm 40,6$) пг/л до ($89,7 \pm 20,2$) пг/л. Достовірні зміни (зменшення) вмісту TNF- α зареєстровані через 6 місяців лікування серед чоловіків (на ЕКМ-1 - $121,9 \pm 5,3$ пг/л, на ЕКМ-3 - $89,9 \pm 3,2$ пг/л) та ще більш виразні – серед жінок (на ЕКМ-1 - $135,7 \pm 5,8$ пг/л, на ЕКМ-3 - $88,5 \pm 6,0$ пг/л), ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4 - Динаміка вмісту TNF- α серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня I стадії, надмірною масою тіла та ожирінням на етапах клінічного моніторингу

Клінічні та статеві групи пацієнтів		Вміст TNF- α на етапах клінічного моніторингу, пг/л		
		ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
Разом	загалом, n=74	131,7 $\pm$ 4,9	119,2 $\pm$ 5,2 ^а	103,3 $\pm$ 3,9 ^а
	чоловіки, n=57	132,5 $\pm$ 6,3	119,3 $\pm$ 6,5 ^а	103,4 $\pm$ 5,0 ^а
	жінки, n=17	128,8 $\pm$ 7,4	119,3 $\pm$ 7,7	103,3 $\pm$ 8,0 ^а
КГ-1	загалом, n=21	152,7 $\pm$ 17,6	144,2 $\pm$ 17,9	138,9 $\pm$ 18,5
	чоловіки, n=11	181,4 $\pm$ 37,1	169,6 $\pm$ 39,5 ^в	164,3 $\pm$ 39,0 ^в
	жінки, n=10	123,9 $\pm$ 13,1	118,8 $\pm$ 12,9	113,6 $\pm$ 14,1
КГ-2	загалом, n=53	123,7 $\pm$ 40,6	109,6 $\pm$ 10,7	89,7 $\pm$ 10,8
	чоловіки, n=46	121,9 $\pm$ 5,3	108,1 $\pm$ 5,2 ^а	89,9 $\pm$ 3,2 ^{а, б}
	жінки, n=7	135,7 $\pm$ 5,8	119,3 $\pm$ 8,0	88,5 $\pm$ 6,0 ^{а, б}

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-1 у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;
2. б – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-2 у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$;
3. в – достовірна відмінність за статтю у межах клінічної групи на рівні $p < 0,05$.

Таким чином виявлено достовірна позитивна динаміка рівня TNF- α у групі пацієнтів, що приймали комбіноване лікування: дотримання заходів модифікації способу життя та прийом комбінованого натуропатичного препарату хомвіотензин, на фоні достовірного зниження рівня САТ і ДАТ, а також рівня ІМТ, що більш виразно (на 35,0%, $p < 0,001$) проявилось серед осіб жіночої статі.

Аналіз вмісту маркерів судинної адгезії (VCAM-1) у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст. НМТ та ОЖ, у клінічних групах порівняння виявив, що серед пацієнтів КГ-1 (в цілому та залежно від статі) не досягнуто достовірних змін та зареєстровано лише тенденцію ($p>0,05$) до його зниження (табл. 4.5)

Таблиця 4.5 - Динаміка вмісту маркерів судинної адгезії (VCAM-1) у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням на етапах клінічного моніторингу

Клінічні та статеві групи пацієнтів		Показник VCAM на етапах клінічного моніторингу, нг/мл		
		ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
Разом	загалом, n=74	1401,2±68,6	1254,8±57,5	1030,5±44,1 ^б
	чоловіки, n=57	1419,8±86,4	1256,5±73,6 ^а	1031,0±48,6 ^{а, б}
	жінки, n=17	1338,8±98,1	1117,4±82,6	1028,5±107,7 ^а
КГ-1	загалом, n=21	1588,6±207,1	1525,0±202,1 ^в	1342,4±165,0
	чоловіки, n=11	1800,4±410,4	1864,9±388,1	1519,1±267,5
	жінки, n=10	1355,5±161,3	1151,2±152,8	1148,0±209,7
КГ-2,	загалом, n=53	1326,9±126,4	1145,7±118,6	904,5±89,4 ^б
	чоловіки, n=46	1328,7±73,4	1157,6±54,7 ^а	911,8±34,8 ^{а, б}
	жінки, n=7	1315,0±110,2	1069,3±62,1 ^а	857,8±76,2 ^{а, б}

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-1 у межах клінічної групи на рівні $p<0,05$;

2. б – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-2 у межах клінічної групи на рівні $p<0,05$;

3. в – достовірна відмінність за статтю у межах клінічної групи на рівні $p<0,05$.

Тоді як в групі пацієнтів КГ-2, яким було рекомендовано комбіноване лікування відмічається достовірне зменшення рівня VCAM-1, що зареєстровано як у чоловіків (на ЕКМ-1 - $1328,7 \pm 73,4$ нг/мл, на ЕКМ-3 - $911,8 \pm 34,8$ нг/мл, $p < 0,05$), так і серед жінок (на ЕКМ-1 - $1315,0 \pm 110,2$ нг/мл, на ЕКМ-3 - $857,8 \pm 76,2$ нг/мл, $p < 0,001$). Це зменшення зареєстровано вже на ЕКМ-2 (через 3 місяці після початку лікування) та прийняло сталий характер через 6 міс.

Отже, аналіз динаміки рівня маркерів судинної адгезії (VCAM-1) у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ на етапах клінічного моніторингу виявив, що серед пацієнтів КГ-1 має місце зменшення в середньому на 14% - серед чоловіків та на 15,0% - серед жінок. Тоді як, у разі призначення комбінованого лікування достовірні ($p < 0,05$) зміни (зменшення) рівня VCAM-1 плазми крові досягаються вже через 3 міс (ЕКМ-2), а на момент закінчення лікування (ЕКМ-3, 6 міс з моменту початку лікування) досягається, в середньому, зменшення рівня VCAM-1 на 31,0% - серед чоловіків та на 35,0% - серед жінок КГ-2 ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки зміни рівня ЕЗВД у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ на етапах клінічного моніторингу виявив, що в КГ-1 (в цілому та залежно від статі) не досягнуто достовірних змін та зареєстровано лише тенденцію ($p > 0,05$) до його зростання (табл. 4.6). Тоді як, серед пацієнтів КГ-2, яким було призначено комбіноване лікування, достовірне зростання ЕЗВД зареєстровано як у чоловіків (на ЕКМ-1 - $12,7 \pm 0,8\%$, на ЕКМ-3 - $17,0 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$), так і серед жінок (на ЕКМ-1 - $10,2 \pm 1,6\%$, на ЕКМ-3 - $16,4 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$). Хоча, дані зміни відмічалися лише через 6 міс лікування. Отже, аналіз динаміки змін ЕЗВД у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ виявив залежність від виду призначеного лікування та динаміки АТ.

Так, у групі пацієнтів, яким було рекомендовано дотримуватися рекомендацій модифікації способу життя, має місце лише його тенденція до зростання в середньому на 5,0% - серед чоловіків та на 10,0% - серед жінок КГ-1. Тоді як, у КГ-

2 достовірні ($p<0,05$) зміни (зростання) ЕЗВД зареєстровані лише через 6 міс лікування та проявилися, в середньому, зростанням ЕЗВД на 61,0% серед жінок та на 34,0% - у осіб чоловічої статі КГ-2 ($p<0,05$).

Таблиця 4.6 - Динаміка зміни ЕЗВД у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням на етапах клінічного моніторингу

Клінічні та статеві групи пацієнтів		Динаміка ЕЗВД на етапах клінічного моніторингу, %		
		ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
Разом	загалом, n=74	13,0±0,7	14,8±0,6	16,6±0,6 ^a
	чоловіки, n=57	13,2±0,8	14,8±0,7	16,8±0,7 ^a
	жінки, n=17	12,2±1,6	14,6±1,2	15,9±1,4
КГ-1	загалом, n=21	14,6±1,5	15,9±1,2	15,9±1,4
	чоловіки, n=11	15,5±1,6	16,2±1,4	16,2±1,6
	жінки, n=10	13,6±2,8	15,7±2,2	15,5±2,7
КГ-2	загалом, n=53	12,4±0,8	14,4±0,7	16,9±0,7 ^a
	чоловіки, n=46	12,7±0,8	14,5±0,8	17,0±0,8 ^{a, б}
	жінки, n=7	10,2±1,6	13,6±1,2	16,4±0,9 ^a

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-1 у межах клінічної групи на рівні $p<0,05$;

2. б – достовірна відмінність у порівнянні з ЕКМ-2 у межах клінічної групи на рівні $p<0,05$.

Таким чином, нами проаналізовано динаміку змін семи базових показників для оцінки клініко-метаболічної ефективності призначених лікувально-профілактичних заходів для лікування АГ 1 ст. І ст. серед пацієнтів молодого віку

та молоді з НМТ і ОЖ, та отримано індексні показники по кожному з них для осіб чоловічої і жіночої статі (подані на рис.4.1).

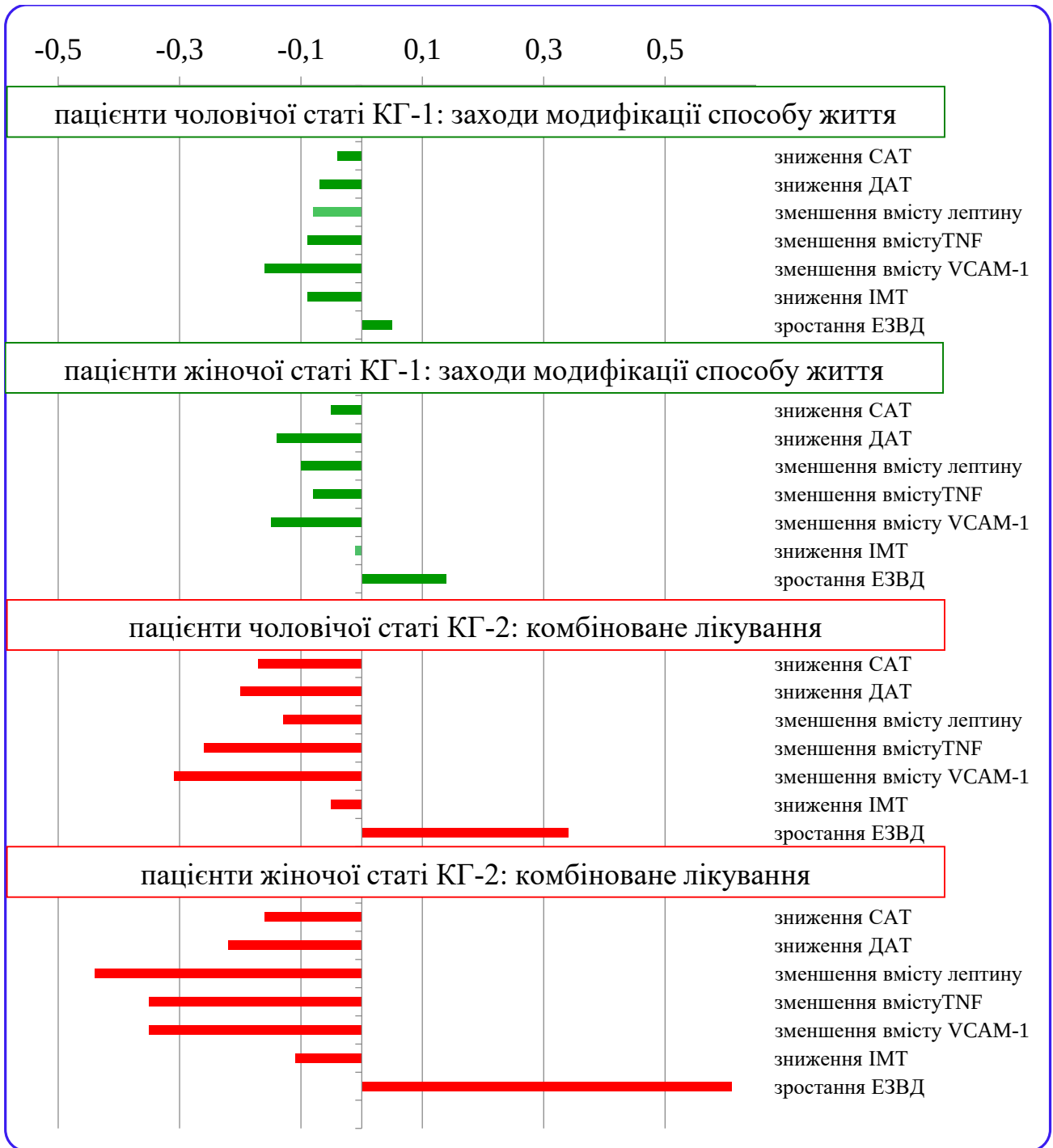


Рис. 4.1. Індекси клініко-метаболічної ефективності лікувально-профілактичної програми на ЕКМ-3, клінічних груп порівняння

Ефективність лікування через 3 міс у пацієнтів чоловічої статі КГ-1, в середньому, характеризувалась зниженням (у ранговій послідовності): ДАТ (на 9,0%, $p < 0,05$) та САТ (на 5,0%, $p < 0,05$); динаміка інших індикаторів характеризувалась лише тенденцією ($p > 0,05$) до: зменшення рівня TNF- α (на 15%), зменшення рівня лептину сироватки крові (на 9,0%), ІМТ (на 6,0%) та до зростання ЕЗВД (на 5,0%).

Таблиця 4.7 – Індекси ефективності, їх інформативність і структура клініко-метаболических ефектів на ЕКМ у хворих з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням

Моніторингові показники ефективності лікування	Етапи клінічного моніторингу					
	ЕКМ-2 (через 3 місяці)			ЕКМ-3 (через 6 місяців)		
	ІКМЕ, од	h, біт	%	ІКМЕ, од	h, біт	%
1	2	3	4	5	6	7
пацієнти чоловічої статі КГ-1						
САТ	0,95	0,067	11,1	0,96	0,062	7,9
ДАТ	0,91	0,121	20,0	0,93	0,094	11,8
Лептин	0,91	0,128	21,2	0,92	0,114	14,4
TNF- α	0,93	0,091	15,0	0,91	0,129	16,3
VCAM-1	1,04	0,053	8,7	0,84	0,207	26,1
ІМТ	0,94	0,080	13,2	0,91	0,120	15,2
ЕЗВД	1,05	0,067	11,0	1,05	0,067	8,4
Разом по групі	-	0,606	100,0	-	0,793	100,0
пацієнти жіночої статі КГ-1						
САТ	0,95	0,077	8,9	0,95	0,072	7,6
ДАТ	0,91	0,130	15,0	0,86	0,187	19,7
Лептин	0,88	0,165	19,0	0,90	0,143	15,1
TNF	0,96	0,058	6,7	0,92	0,115	12,1

1	2	3	4	5	6	7
VCAM-1	0,85	0,200	23,0	0,85	0,203	21,4
ІМТ	1,00	0,000	0,0	0,99	0,013	1,4
ЕЗВД	1,15	0,239	27,5	1,14	0,215	22,7
Разом по групі	-	0,870	100,0	-	0,948	100,0
пацієнти чоловічої статі КГ-2						
САТ	0,87 ^а	0,176	20,9	0,83 ^{а, б}	0,220	12,5
ДАТ	0,84 ^а	0,215	25,5	0,80 ^а	0,255	14,5
Лептин	0,97	0,045	5,4	0,87 ^а	0,172	9,7
TNF- α	0,89 ^а	0,154	18,3	0,74 ^{а, б}	0,324	18,4
VCAM-1	0,87 ^а	0,173	20,6	0,69 ^{а, б}	0,373	21,2
ІМТ	0,97	0,036	4,2	0,95	0,075	4,2
ЕЗВД	1,14	0,218	26,0	1,34 ^а	0,563	32,0
Разом по групі	-	0,841	100,0	-	1,761	100,0
пацієнти жіночої статі КГ-2						
САТ	0,88 ^а	0,159	9,4	0,84 ^а	0,216	7,1
ДАТ	0,83 ^а	0,224	13,2	0,78 ^а	0,285	9,4
Лептин	0,76 ^а	0,296	17,6	0,56 ^а	0,466	15,4
TNF	0,88	0,163	9,7	0,65 ^а	0,402	13,3
САМ-1	0,81 ^а	0,243	14,4	0,65 ^{а, б}	0,402	13,3
ІМТ	0,96	0,050	3,0	0,89 ^а	0,152	5,0
ЕЗВД	1,33	0,553	32,8	1,61 ^а	1,102	36,4
Разом по групі	-	1,689	100,0	-	3,024	100,0

Примітки:

1. а - достовірна, на рівні $p < 0,05$, відмінність у порівнянні з ЕКМ-1 у межах клінічної групи;

2. b – достовірна, на рівні $p < 0,05$, відмінність у порівнянні з ЕКМ-2 у межах клінічної групи;

3. ІКМЕ – індекс клініко-метаболічної ефективності (співвідношення відповідного абсолютного показника на данному ЕКМ до ЕКМ-1;

4. h – клінічна інформативність відповідного показника, біт.

Вже через 6 міс у цій групі пацієнтів, при збереження відносно знижених рівнів TNF- α , САТ і ДАТ, додатково досягнуто достовірного зниження рівня ІМТ (на 9,0%, $p < 0,05$). Клініко-метаболічна ефективність рекомендацій модифікації способу життя на ЕКМ-2 склала 0,606 біт та на момент закінчення моніторингу сягнула 0,793 біт; при цьому не досягнуто достовірного зниження рівня лептину, маркерів судинної адгезії та значимих змін ЕЗВД. Найбільший питомий вклад в інформаційний показник ефективності забезпечено за рахунок зниження рівня TNF- α .

Ефективність дотримання рекомендацій модифікації способу життя через 3 міс у пацієнтів жіночої статі КГ-1, в середньому, характеризувалась зниженням (у ранговій послідовності): ДАТ (на 9,0%, $p < 0,05$) та САТ (на 5,0%, $p < 0,05$); динаміка інших індикаторів характеризувалась лише тенденцією ($p > 0,05$) до: зменшення рівня лептину сироватки крові та до зростання ЕЗВД (на 15,0%). Клініко-метаболічна ефективність призначеного лікування на ЕКМ-2 склала 0,870 біт та на момент закінчення моніторингу сягнула 0,948 біт. Найбільший питомий вклад в інформаційний показник ефективності забезпечено за рахунок тенденції до зростання ЕЗВД (на ЕКМ-2: 27,5%, на ЕКМ-3: 22,7%).

Ефективність застосування комбінованого лікування: рекомендації модифікації способу життя та призначення комбінованого натуропатичного препарату Хомвіотензин через 3 міс у пацієнтів чоловічої статі КГ-2, в середньому, характеризувалась зниженням (у ранговій послідовності): ДАТ (на 16,0%, $p < 0,05$) та САТ (на 13,0%, $p < 0,05$), рівня TNF- α (на 11,0%, $p < 0,01$), молекул судинної адгезії VCAM-1 (на 13,0%, $p < 0,05$); динаміка інших індикаторів характеризувалась лише

тенденцією: ($p > 0,05$) до зростання ЕЗВД (на 14,0%) та до зменшення рівня лептину плазми крові (на 3,0%), ІМТ (на 3,0%). Вже через 6 міс у цій групі пацієнтів, на тлі збереження відносно знижених рівнів TNF- α , САТ і ДАТ, додатково досягнуто достовірного зниження рівня лептину сироватки крові (на 13,0%, $p < 0,05$), подальшого достовірного зменшення рівня TNF- α (на 26,%, $p < 0,05$) та молекул судинної адгезії (на 31,0%, $p < 0,05$) і достовірного зростання ЕЗВД (на 14,0%, $p < 0,05$). Клініко - метаболічна ефективність комбінованого лікування на ЕКМ-2 склала 0,841 біт та на момент закінчення моніторингу сягнула 1,1761 біт; Найбільший питоми вклад в інформаційний показник ефективності забезпечено за рахунок зростання ЕЗВД (на ЕКМ-2: 26,0%, на ЕКМ-3: 32,0%).

Ефективність застосування комбінованого лікування через 3 міс у пацієнтів жіночої статі КГ-2, в середньому, характеризувалась зниженням (у ранговій послідовності): зменшення рівня лептину плазми крові (на 24,0%, $p < 0,01$), молекул судинної адгезії (на 19,0%, $p < 0,05$), ДАТ (на 17,0%, $p < 0,05$) та САТ (на 12,0%, $p < 0,05$), динаміка інших індикаторів характеризувалась тенденцією ($p > 0,05$) до: зростання ЕЗВД, зменшення рівня TNF- α та ІМТ.

Вже через 6 міс у цій групі пацієнтів, на тлі збереженні позитивних змін, що були зареєстровані на ЕКМ-2, додатково зменшився рівень молекул судинної адгезії сироватки крові VCAM-1 (на 35,0%, $p < 0,001$), а також зареєстровано достовірне зростання ЕЗВД (на 61,0%, $p < 0,001$) і зниження ІМТ (на 11,0%, $p < 0,05$). Клініко - метаболічна ефективність комбінованого лікування на ЕКМ-2 склала 1,689 біт та на момент закінчення моніторингу сягнула 3,024 біт; при цьому на ЕКМ досягнуто позитивної динаміки за всіма індикативними показниками. Найбільший питоми вклад в інформаційний показник ефективності забезпечено за рахунок зростання ЕЗВД (на ЕКМ-1: 32,8%, на ЕКМ-2: 36,4%).

Висновки до розділу 4.

При аналізі ефективності двох видів лікувально-профілактичних програм для ведення пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ виявлено що, застосування рекомендацій модифікації способу життя для корекції рівня АТ як серед чоловіків, так і жінок з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ дозволяє досягати гіпотензивного ефекту лише через 6 місяців спостереження, і лише серед чоловіків на фоні достовірного зниження ІМТ, та не впливає на динаміку рівня лептину, прозапальних цитокінів і молекул судинної адгезії. Зареєстровано позитивний вплив даної лікувально-профілактичної програми у віддаленому періоді (через 6 місяців спостереження) на динаміку функції ендотелію, що проявляється тенденцією до зростання ЕЗВД серед жінок.

Застосування комбінованого лікування: рекомендації модифікації способу життя та прийом комбінації лікарських речовин: резерпіну 0,032 мг, раувольфії 0,032 мг, омели білої 0,032 мг та глоду 0,064 мг, як серед чоловіків, так і жінок КГ-2 дозволило у різному ступені досягти достовірного гіпотензивного ефекту уже через 3 місяці спостереження зі стійким збереженням через 6 місяців; зниження рівня лептину та прозапального цитокіну - TNF- α , корекції функції ендотелію зі зниженням рівня молекул судинної адгезії VCAM-1 та зростанням ЕЗВД. При цьому ефективність динаміки ІМТ відмічається лише серед жінок через 6 місяців спостереження з досягненням достовірного зниження.

За результатами досліджень, що викладені у поточному розділі опубліковано статтю у наукових виданнях, рекомендованих МОН України.

1.Рудь О. М. Клініко-метаболичні особливості осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня та надмірною масою тіла. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва*. 2020. №1. С. 75-85.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ВИКОНАННЯ ЛІКУВАЛЬНО - ПРОФІЛАКТИЧНИХ ПРОГРАМ ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ ТА МОЛОДІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ 1 СТУПЕНЯ І СТАДІЇ, НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Зважаючи на непересічну значимість ролі пацієнта в процесі забезпечення модифікації способу життя при АГ 1 ст. І ст. з НМТ та ОЖ, а також важливості виконання рекомендованих заходів щодо забезпечення необхідної фізичної активності, стосовно раціону харчування та, власне, прийому комплексного препарату, нами здійснено аналіз динаміки лабораторних та інструментальних показників.

Враховуючи, що рекомендовані заходи з модифікації способу життя були спрямовані на зниження маси тіла, прихильність до лікування, і відповідно й ефективність визначалася при виявленні дефіциту М тіла на 10-15% за 6 місяців спостереження, а також при досягненні нормального значення ІМТ. Додатково прихильність до лікування відмічали при виконанні 8 з 10 рекомендацій щодо зміни способу харчування, а також у випадку затрат 80% і більше часу на рекомендовану фізичну активність відповідної інтенсивності. Для кількісного вираження прихильності запропоновано індекс прихильності (ІП), який дорівнював 1,0 при виконанні 80% і більше заходів корекції способу життя. У випадку виконання меншого об'єму заходів – ІП визначався як $< 1,0$.

Серед пацієнтів КГ-1 прихильними до лікування було 57,1%, які впродовж 6 міс виконували відповідний обсяг рекомендацій, серед пацієнтів КГ-2 – 41,5%. Слід зазначити, що більш прихильними до дотримання рекомендацій модифікації способу життя в КГ-1 були: чоловіки – 72,7%, тоді як серед жінок - лише 40,0%, окрім того серед прихильних до лікування дещо переважали особи більш молодого віку (середній вік прихильних відповідно, – $(30,6 \pm 1,4)$ р., неприхильних $(34,2 \pm 2,5)$

р.) та з меншою давністю постановки діагнозу АГ (відповідно, прихильні – $(3,3 \pm 1,1)$ міс, неприхильні – $(10,4 \pm 3,3)$ міс, $p < 0,05$). Більш прихильними до виконання заходів модифікації способу життя в КГ-2 були: жінки – 85,7%, тоді як серед чоловіків – лише 34,8% дотримувалися рекомендацій. Окрім того серед прихильних до лікування достовірно переважали особи ($p < 0,05$) більш молодого віку (відповідно, прихильні – $(33,4 \pm 1,2)$ р., неприхильні $(37,0 \pm 0,9)$ р.); прихильність до лікування в цій підгрупі пацієнтів не залежала від давності клінічної маніфестації АГ (відповідно, прихильні – $(6,9 \pm 1,5)$ міс, неприхильні – $(7,6 \pm 1,3)$ міс, $p > 0,05$). Отже, факторами недостатньої прихильності до лікування можна вважати: більшу тривалість АГ, більш старший вік.

5.1. Клініко-метаболичні ефекти, що визначаються рівнем прихильності осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня І стадії, надмірною масою тіла та ожирінням до дотримання рекомендацій модифікації способу життя.

Аналіз груп порівняння з достатнім ($IP=1,0$) та низьким ($IP < 1,0$) рівнем прихильності до модифікації способу життя серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст. з НМТ та ОЖ виявив, що в цілому серед 74 хворих досягнуто гіпотензивний ефект (табл. 5.1). Виявлено що, у КГ-1, у разі достатньої прихильності пацієнтів до виконання заходів модифікації способу життя достовірно ($p < 0,05$) гіпотензивний ефект зареєстровано уже через 3 місяці спостереження (відповідно, на ЕКМ 1 – $(144,0 \pm 1,1)$ мм. рт. ст., на ЕКМ-2 серед чоловіків – $(132,5 \pm 3,7)$ мм. рт. ст.). Серед пацієнтів, які характеризувалися недостатньою прихильністю до виконання заходів модифікації способу життя зареєстровано лише тенденцію до зменшення САТ. Таким чином, можна зробити висновок, що прихильність до виконання заходів модифікації способу життя є визначальною стосовно формування стійкого гіпотензивного ефекту, а ефективними методи

модифікації способу життя є лише за умов високого рівня прихильності до їх виконання.

Таблиця 5.1 - Динаміка показників артеріального тиску у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня 1 стадії, надмірною масою тіла та ожирінням, залежно від рівня прихильності до виконання заходів модифікації способу життя

Клінічні групи порівняння залежно від рівня прихильності до лікування		Показники АТ на етапах клінічного моніторингу		
		ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
1		2	3	4
Загалом, n=74	САТ, мм.рт.ст.	148,9±0,9	131,2±1,2 ^Б	128,94±1,0 ^Б
	ДАТ, мм.рт.ст.	92,6±0,9	79,1±0,7 ^Б	76,4±0,9 ^Б
КГ-1	загалом, n=21	САТ, мм.рт.ст.	144,0±1,1	136,7±2,4 ^Б
		ДАТ, мм.рт.ст.	88,6±1,4	79,5±2,1 ^Б
	ІІ=1,0, n=12	САТ, мм.рт.ст.	144,0±1,1	132,5±3,7 ^{а, Б}
		ДАТ, мм.рт.ст.	86,3±1,7	77,9±1,8 ^Б
	ІІ<1,0, n=9	САТ, мм.рт.ст.	146,1±2,0	142,2±3,2
		ДАТ, мм.рт.ст.	91,7±2,6	82,8±2,7 ^Б
КГ-2	загалом, n=53	САТ, мм.рт.ст.	150,8±0,8	129,0±1,4 ^Б
		ДАТ, мм.рт.ст.	94,2±0,9	78,8±0,8 ^Б
	ІІ=1,0, n=22	САТ, мм.рт.ст.	148,6±2,0	127,7±1,4 ^а
		ДАТ, мм.рт.ст.	91,8±1,6	76,5±1,7 ^Б
	ІІ<1,0, n=31	САТ, мм.рт.ст.	147,9±1,4	130,9±2,2 ^Б
		ДАТ, мм.рт.ст.	95,8±1,4	79,7±0,9 ^Б

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у межах КГ-1 залежно від рівня прихильності до лікування, при $p < 0,05$;

2. б – достовірна відмінність у межах КГ-2 залежно від рівня прихильності до лікування, при $p < 0,05$;

3. в – достовірна відмінність показника у порівнянні з ЕКМ-1, при $p < 0,05$.

У КГ-2 ефективний контроль АТ не залежав від рівня прихильності до заходів модифікації способу життя і стійко залежав від прийому лікарського препарату.

Динаміка ІМТ у обох клінічних групах порівняння в однаковій мірі залежала від рівня прихильності до виконання заходів модифікації способу життя. Так, залежно від рівня прихильності виявлені значимі зміни (табл. 5.2) за показником ІМТ, як в ранньому (ЕКМ-2), так і у відділеному (ЕКМ-3) періодах.

Таблиця 5.2 - Динаміка індексу маси тіла у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ступеня 1 стадії, надмірною масою тіла та ожирінням, залежно від рівня прихильності до виконання заходів модифікації способу життя

Клінічні групи пацієнтів залежно від рівня прихильності до лікування		ІМТ на етапах клінічного моніторингу, кг/м ²		
		ЕКМ-1	ЕКМ-2	ЕКМ-3
Загалом, n=74		31,8±0,5	30,8±0,5	29,8±0,5
КГ-1	загалом, n=21	31,7±1,2	30,3±1,2	29,7±1,4
	ІП=1,0, n=12	29,7±0,9	27,8±0,8	26,6±0,8 ^а
	ІП<1,0, n=9	34,4±2,9	33,7±2,8	33,7±3,1
КГ-2	загалом, n=53	31,8±0,5	31,0±0,5	29,9±0,6
	ІП=1,0, n=22	31,4±0,8	30,0±0,8	28,6±0,8 ^б
	ІП<1,0, n=31	32,2±0,6	31,6±0,6	30,8±0,6

Примітки:

1. а – достовірна відмінність у межах КГ-1 залежно від рівня прихильності до лікування, при $p < 0,05$;

2. б – достовірна відмінність у межах КГ-2 залежно від рівня прихильності до лікування, при $p < 0,05$.

На ЕКМ-1 пацієнти обох клінічних груп порівняння не відрізнялись за показником ІМТ. Однак, вже через 3 міс лікування (ЕКМ-2) хворі КГ-1, прихильні до дотримання заходів модифікації способу життя досягали достовірного зменшення рівня ІМТ, у порівнянні з пацієнтами з низьким рівнем прихильності (відповідно $(27,8 \pm 0,8)$ кг/м² та $(33,7 \pm 2,8)$ кг/м², $p < 0,05$) зі збереженням цієї закономірності через 6 місяців спостереження. Аналогічна тенденція відмічалася серед пацієнтів КГ-2: на ЕКМ-2 виявлялася тенденція до зменшення ІМТ та досягнення достовірного ($p < 0,05$) зниження рівня ІМТ з $(31,4 \pm 0,8)$ кг/м² до $(28,6 \pm 0,8)$ кг/м² через 6 міс спостереження.

Таким чином, при порівняльному аналізі клініко-метаболических ефектів між групами пацієнтів з різним ступенем прихильності до лікування з'ясовано, що у разі високої прихильності досягається наступне (у ранговій послідовності):

- серед осіб КГ-1: зменшення ІМТ – на 10,4% та зменшення САТ – на 4,8%, ДАТ – 9,3%;
- серед осіб КГ-2: зменшення ІМТ – на 8,8% та зменшення САТ – на 18,23%, ДАТ – на 19,28%.

Висновки до розділу 5.

У розділі викладено результати досліджень стосовно прихильності до лікування осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ та ОЖ і продемонстровано, що:

- факторами, які впливають на рівень прихильності до лікування є тривалість АГ та вік пацієнтів;
- у випадку застосування заходів модифікації способу життя прихильність до лікування є визначальною стосовно формування стійкого гіпотензивного

ефекту, а ефективним даний методу лікування є лише за умов високого рівня прихильності. Водночас, у разі застосування медикаментозної та немедикаментозної терапії, ефективний контроль АТ залежить від прийому лікарського засобу;

За результатами досліджень, що викладені у поточному розділі опубліковано 3 статті у наукових виданнях, рекомендованих МОН України, апробацію / обговорення основних положень здійснено на міжнародних науково-практичних конференціях:

1.*Рудь О.М.* Клініко-метаболичні особливості осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня та надмірною масою тіла / О.М.Рудь // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва, 2020 №1. С. 75-85.

2.*Рудь О.М.* Діагностична цінність та прогностичне значення факторів серцево-судинного ризику серед пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла / Рудь О.М. // Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції (м. Дніпро, 10–11 квітня 2020 р.). – Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «SALUTEM», 2020. – С.64-69.

3.*Rud O.M.* Hypertension at a young age: medical and psychological features of patients with a disharmonious fat component of body weight / Rud O.M. // 36. матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті» (м. Одеса, 17-18 квітня 2020 р.) після

28.04

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Артеріальна гіпертензія є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини внаслідок значного поширення та ключової ролі у розвитку багатьох ССЗ. Особливо актуальним є збільшення поширення АГ саме серед людей молодого працездатного віку.

Одним із доведених та модифікованих факторів ризику формування АГ вважають надлишок маси тіла. За даними Framingham study збільшення маси тіла на 1 кг спричиняє підвищення АТ на 1 мм рт. ст. (Ferket B. S., 2014). Розвиток АГ при збільшенні маси тіла відбувається внаслідок формування ІР, затримки натрію та активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Додатковим тригером розвитку ІР, та як наслідок, підвищення АТ, є збільшення концентрації лептину у плазмі крові, рівень якого достовірно корелює з кількістю жирової тканини в організмі.

Підвищення АТ на фоні надмірної маси тіла обумовлено також наявністю хронічного запалення, внаслідок гіперпродукції адипоцитами гіпертрофованої жирової тканини прозапальних адипокінів, в тому числі інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин- α (ТНФ- α), та С-реактивного протеїну. У нещодавньому експерименті на мишах доведено більший ефект TNF- α на розвиток АГ у мишей з ожирінням та іншими компонентами метаболічного синдрому, ніж активація рецепторів ангіотензину. Однак, у дослідженні REGARDS, було встановлено, що підвищення рівня СРП > 3 мг/л виступало предиктором смертності саме серед пацієнтів із нормою та дефіцитом маси тіла у порівнянні з пацієнтами з надлишком маси тіла. Отже, питання ролі прозапальних цитокінів у формуванні АГ на фоні ожиріння залишається спірним і потребує подальшого визначення.

За даними ряду досліджень відомо, що такі ФР ССЗ, як ожиріння, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, ІР та тютюнопаління є тригерами розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), як патогенетичного фактора формування

атеросклерозу. Важливим маркером активації і дисфункції ендотеліоцитів, є збільшення експресії судинних молекул адгезії (VCAM-1). Однак, первинність розвитку АГ чи ЕД залишається спірним і потребує подальшого дослідження.

За рекомендаціями клінічних настанов ESC, ESH та національного Наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012р. тактика лікування АГ визначається рівнем АТ та рівнем ССР. Особливістю оцінки ССР за загальноприйнятою шкалою SCORE є обмеження її за віком (40-65 років), що ускладнює діагностику осіб молодого віку із підвищеним рівнем АТ і потребує подальших досліджень та оптимізації.

Дослідження проводилося за методами аналітичного та когортного проспективного дослідження. У дослідження було включено 94 пацієнти (74 хворих на АГ 1 ст. I ст. з НМТ і ОЖ, та 20 практично здорових осіб групи контролю), які знаходилися під динамічним спостереженням на базі «Київської обласної клінічної лікарні» та «Кардіологічного київського обласного диспансеру» за період 2015-2020 рр. Дослідження схвалено локальною етичною комісією (протокол засідання етичної експертизи НМАПО імені П. Л. Шупика №2 від 17 лютого 2016р.) Всі учасники дослідження ознайомилися і підписали відповідну форму інформованої згоди на проведення всіх пов'язаних з дослідженням процедур.

Критерії включення в дослідження: вік від 18 до 44 років; встановлений діагноз АГ 1 ст. I ст.; надлишок маси тіла або різні степені ожиріння; абдомінальний тип ожиріння.

Критерії невключення: наявність ІХС, СН, АГ 2-3 ступеня, II-III стадії, вторинна АГ; перенесені цереброваскулярні події в анамнезі або виявлені такі захворювання під час первинного обстеження; наявність обумовлених гіпертензією ураження органів мішеней (ОГУОМ); цукровий діабет (ЦД), або порушення толерантності до глюкози; порушення функції щитоподібної залози або прийом гормонозамісної терапії; системні захворювання або прийом цитостатиків чи гормональних препаратів; наявність інших важких захворювань та станів

(залежності, онкологічні, інфекційні захворювання); прийом препаратів чи речовин, які впливають на рівень АТ.

Методом випадок-контроль були обстежені 20 практично здорових осіб, які склали контрольну групу з нормальним або оптимальним АТ, нормальною масою тіла, та які були співставні по віку і статі до хворих на АГ 1 ступеня, НМТ і ОЖ.

На першому етапі клінічного моніторингу (ЕКМ-1) застосовували клініко-анамнестичні, лабораторні та інструментальні методи обстеження для верифікації діагнозу АГ 1 ст. І ст., виключення вторинної АГ, уточнення стану органів – мішеней згідно рекомендацій ведення артеріальної гіпертензії ESC/ESH 2013 р. та наказу МОЗ України № 384.

Методом опитування проводили аналіз найбільш поширених факторів ризику ССЗ та розраховували рівень ССР за електронною версією шкали HeartScore. Рівень ССР за електронною версією шкали HeartScore розраховували за такими параметрами: вік, стать, рівень САТ, ЗХС, ХС ЛПВЩ, статус тютюнопаління.

Серед пацієнтів, які вказували на підвищення рівня тривожності чи наявності стресових ситуацій додатково застосовували опитувальник Ч. Д. Спілбергера в модифікації Ю. Л. Ханіна для дослідження рівня особистісної та реактивної тривожності, шкалу депресії Зунга для оцінки рівня депресії. Ступінь стресу, рівень стресу та соціальну адаптацію особистості оцінювали методом Холмса та Раже.

Статус тютюнопаління оцінювали при співбесіді з пацієнтом згідно Наказу МОЗ України від 03.08.2012р. №601 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів» та Наказу МОЗ України від 26.09.2012 р. № 746 «Про затвердження Методичних рекомендацій для медичних працівників закладів охорони здоров'я з надання лікувально-профілактичної допомоги особам, які бажають позбутися залежності від тютюну».

Обтяжена спадковість визначалась за наявності атеросклеротичного захворювання, основного ФР (високий АТ, ЦД) або смерті від ССЗ у родичів

пацієнта першої лінії (мати або батько), які проявилися у віці до 55 років у чоловіків та до 65 років у жінок.

Загальне клінічне обстеження включало загальноклінічний огляд.

Вимірювання офісного АТ проводили шляхом вимірювання САТ і ДАТ механічним приладом для вимірювання АТ Microlife BP AG1-20 (Швейцарія), після 5- хвилинного відпочинку пацієнта на обох верхніх кінцівках не менше двох разів. Діагностичними обирали більш високі показники САТ і ДАТ.

При вимірюванні антропометричних показників вимірювали масу тіла (кг), зріст (м) за допомогою механічних важелів з ростоміром. На основі цих параметрів обчислювали ІМТ і оцінювали ступінь ожиріння. Нормальними показниками ІМТ вважали 18,5 – 24,9 кг/м², надлишок маси тіла визначали при ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м², ожиріння І ступеня при ІМТ 30,0 – 34,9 кг/м², ІМТ від 35,0 до 39,9 кг/м² свідчить про ожиріння II ступеня, та ожиріння III ступеня виявляється при ІМТ > 40 кг/м².

До обов'язкових антропометричних параметрів оцінки входили також ОТ (см) і ОС (см), обчислення співвідношення ОТ/ОС для виявлення ожиріння центрального типу. Відповідно до критеріїв Міжнародної федерації діабету (IDF) (2009р.) та робочої версії критеріїв IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO (2009), абдомінальний тип ожиріння встановлювали при ОТ >94 см у чоловіків, та >80 см у жінок. Також абдомінальний тип ожиріння підтверджувався при значенні індексу ОТ/ОС у чоловіків > 0,9, у жінок > 0,85.

Лабораторні дослідження. Визначення показників ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ІА), рівень сечової кислоти та кількісне визначення високо – чутливого С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові здійснювали методом спектрофотометрії автоматичним біохімічним аналізатором Olympus AU 640 (Японія, 2006р.). ІА розраховували за формулою (Климов А.Н., 1999) $IA = (ЗХ - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$.

Оцінку вуглеводного обміну пацієнтів, а власне визначення рівня глюкози плазми крові натще здійснювали гексокіназним методом на автоматичному

аналізаторі глюкози та лактату Biosen S – line (Німеччина, 2008р.). Визначення рівня базального інсуліну в сироватці крові проводили імунохімічним методом автоматичним імунохімічним аналізатором Access 2, (США, 2006р.). Наявність ІР встановлювали шляхом обчислення HOMA - IR індексу (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) (Matthews D. R. 1985р.), і розраховували формулою: $IP = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} * \text{інсулін натще (мкОД/мл)} / 22,5$.

Аналіз молекул судинної адгезії (VCAM-1), гормону жирової тканини - лептину та рівня TNF- α визначали у сироватці крові імуноферментним методом на аналізаторі імуноферментному MSR – 1000, виробник – “Awareness Technology”, США. Відповідно до інструкції використання набору реактивів референтними значеннями VCAM-1 вважали 400,6 – 1340,8 нг/мл; TNF- α - 82 – 103 пг/мл; лептину для жінок - 3,7 – 11,1 нг/мл, для чоловіків – 3,0 – 5,6 нг/мл.

Для оцінки стану стінки сонних (СА) та брахіальних артерій (БА) усім пацієнтам проводили дуплексне колірне сканування на ультразвуковому апараті Ultima Pro-30” (“РАДМІР”, Україна, 2004р.) лінійним датчиком з частотою 5–10 МГц. Діагностичним критерієм потовщення комплексу інтима-медіа (KIM) вважали показник $\geq 0,9$ мм, наявність атеросклеротичної бляшки (АБ) визнавали при локальному потовщенні KIM на 1,5 мм і більше, потовщення більше, ніж на 50% чи на 0,5 мм відповідно до інших ділянок KIM. Визначення ЕЗВД проводили після вимірювання базального діаметру (D) БА до тесту, потім нагнітали манжету тонометра, встановлену попередньо на досліджуваній кінцівці, на 50 мм рт. ст. вище систолічного АТ (до 250 мм рт. ст) пацієнта на 5 хвилин для створення оклюзії артерії. Через 5 хвилин повітря в манжеті відпускали, і вимірювали піковий D через 2 хвилини.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили в програмах IBM SPSS 20 та Statistica 6,0. Первинну обробку результатів проводили з використанням параметричних та непараметричних методів обробки даних. Визначали середні значення репрезентативних вибірок в групах дослідження, стандартного

відхилення та похибки, довірчі інтервали. Визначали коефіцієнти кореляції на основі побудованих кореляційних матриць. Оцінку ефективності диференційованих лікувально-профілактичних програм виконували із застосуванням клінічного індексу ефективності. При відображенні статистичних залежностей між окремими показниками використовували елементи поліноміального аналізу з побудовою аналітичних та кількісних залежностей, з розрахунком показника точності відтворення (R^2), значення якого не менше 0,95.

На другому етапі клінічного моніторингу пацієнтів з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ ($n=74$) було поділено на клінічні групи порівняння залежно від первинної тактики лікування. У КГ-1 ввійшли 21 пацієнт з низьким ССР, визначеним за електронною версією шкали HeartScore, яким було призначено заходи модифікації способу життя для контролю рівня АТ та наявних модифікованих ФР. КГ-2 склали 53 пацієнти із помірним ССР за шкалою HeartScore, яким була призначена первинна тактика лікування у вигляді комбінації медикаментозного лікування (резерпін 0,032 мг, раувольфія 0,032 мг, омела біла 0,032 мг, глід 0,064 мг у вигляді натуропатичного препарату Хомвіотензин, в терапевтичній дозі 1 таблетка, приймати зранку і ввечері за 30 хв до їди) із заходами модифікації

На третьому етапі клінічного моніторингу оцінено ефективність призначення диференційованих лікувально-профілактичних програм, шляхом визначення через 3 та 6 місяців спостереження динаміки рівня АТ, ІМТ, рівнів лептину, TNF- α , VCAM-1 сироватки крові, а також динаміки рівня ЕЗВД. Через 6 місяців спостереження додатково було оцінено прихильність до заходів модифікації способу життя за допомогою запропонованого індексу прихильності (ІП). Прихильність до виконання рекомендацій вважалася високою (ІП =1) у випадку виконання пацієнтом 8 і більше дієтичних рекомендацій та використання 80-100% рекомендованого часу фізичної активності, зменшення маси тіла на 5-15% від вихідного рівня, досягнення цільового рівня АТ, відмова від паління.

На першому етапі клінічного моніторингу за демографічною характеристикою усі респонденти розподілялися наступним чином: КГ-1 склали 21 пацієнт: 10 (47,62%) жінок та 11 (52,38%) чоловіків. Середній вік обстежених становив $(32,19 \pm 1,61)$ роки, середня тривалість АГ $6,33 \pm 1,63$ місяці. З них 11 (52,38%) пацієнтів мали надлишок маси тіла, 6 (28,57%) – ожиріння I ступеня, 2 (9,52%) пацієнти – ожиріння II ступеня і 2 (9,52%) – ожиріння III ступеня, усі пацієнти мали абдомінальний тип ожиріння.

КГ-2 складали 53 пацієнти: 46 (86,8%) чоловіків і 7 (13,2%) жінок, середній вік яких становив $(35,5 \pm 0,89)$, середня тривалість АГ $7,32 \pm 0,6$ місяці. Розподіл за ІМТ пацієнтів даної КГ наступний: у 20 (37,7%) пацієнтів був надлишок маси тіла, у 16 (30,18%) - ожиріння I ступеня, у 16 (30,18%) пацієнтів відмічалася ожиріння II ступеня і у 1 (1,88%) - ожиріння III ступеня, у 100% - абдомінальний тип ожиріння. У групу контролю ввійшли 20 здорових осіб з нормальною масою тіла та нормальним або оптимальним рівнем офісного АТ: 12 (60%) чоловіків і 8 (40%) жінок, середній вік яких становив $(28,05 \pm 3,5)$.

Аналіз найбільш поширених ФР ССЗ виявив, що група пацієнтів із АГ 1 ст I ст., НМТ і ОЖ достовірно відрізнялася ($p < 0,05$) від групи контролю за частотою тривожних або депресивних розладів: $(54,1 \pm 5,8)\%$ та $(15,0 \pm 5,1)\%$ відповідно, та частотою активних курців: $(56,8 \pm 5,8)\%$ та $(10,0 \pm 1,1)\%$. Гіподинамічний спосіб життя вели 63,5% хворих і 40,0% осіб групи контролю. У групі пацієнтів відмічалася у 72,5% обтяжена спадковість у родичів першої лінії. У групі контролю обтяжено спадковість відмічалася у 30,0%.

Серед 74 осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. I ст., НМТ і ОЖ, 28 пацієнтів КГ-2 та 19 пацієнтів КГ-1 зазначали наявність хронічних стресових ситуацій у повсякденному житті. Серед цих 47 осіб нами додатково досліджено рівні особистісної та реактивної тривожності, рівень депресії та стресостійкості. Більш несприятливо нижчим виявився рівень стресостійкості серед 28 пацієнтів КГ-2, який становив $(163,8 \pm 11,3)$ бали, що значно вище у порівнянні з групою 19

пацієнтів КГ-1 $-(50,3 \pm 9,4)$ б. ($p < 0,01$). Вищий рівень реактивної тривожності діагностовано у пацієнтів з КГ-2, він становив $(54,1 \pm 0,97)$ б. на тлі меншого особистісного занепокоєння – $(40,7 \pm 0,7)$ б., порівняно з пацієнтами КГ-2 – $(46,7 \pm 1,3)$ б. ($p < 0,01$) та $(46,1 \pm 2,1)$ балів ($p < 0,05$). Враховуючи, що у КГ-2 ввійшли пацієнти із помірним ССР та мали достовірні вищі показники тривожності депресії та нижчі показники рівня стресостійкості, це підтверджує вагомий вплив тривожно-депресивних розладів на прогресування ССР.

Стан ліпідного обміну у групах порівняння. Аналіз вмісту ЗХС виявив, що серед хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ рівень ЗХС становив $(5,81 \pm 0,14)$ ммоль/л та був достовірно вищим від показника групи контролю – $(4,64 \pm 0,03)$ ммоль/л. Вміст ТГ серед хворих коливався у межах $(2,27 \pm 0,14)$ ммоль/л і достовірно ($p < 0,05$) перевищував даний показник групи контролю – $(1,36 \pm 0,02)$ ммоль/л. Середній рівень ХС ЛПВЩ у групі хворих становив $(1,12 \pm 0,03)$ ммоль/л та був достовірно нижчим ($p < 0,01$), ніж у групі контролю – $(1,23 \pm 0,02)$ ммоль/л. Вміст ХС ЛПНЩ серед хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ коливався у межах $(3,81 \pm 0,11)$ ммоль/л та значно ($p < 0,01$) перевищував дані показники пацієнтів контрольної групи – $(2,63 \pm 0,03)$ ммоль/л. Середній рівень розрахункового ІА осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ становив $(4,42 \pm 0,16)$ од та значно ($p < 0,01$) перевищував даний показник пацієнтів контрольної групи – $(2,38 \pm 0,05)$ од.

Аналіз показників вуглеводного та пуринового обміну виявив, що вміст глюкози плазми крові осіб групи контролю становив $(4,06 \pm 0,09)$ ммоль/л, і був достовірно нижчим ($p < 0,05$) від показників групи хворих $(4,92 \pm 0,08)$ ммоль/л. Значення НОМА-індексу у осіб контрольної групи становило $(0,92 \pm 0,06)$ од, що достовірно нижче, ніж у хворих з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ $(2,5 \pm 0,14)$ од відповідно. При аналізі груп порівняння серед пацієнтів КГ-1 рівень НОМА-індексу становив $(1,93 \pm 0,14)$ од, та був достовірно нижчим, ніж у групі пацієнтів КГ-2 $(2,73 \pm 0,11)$ од,

($p < 0,05$). У КГ-2 НОМА-індекс перевищує загальноприйнятий показник норми ($> 2,5$ од) і вказує на формування ІР, як фактора підвищення рівня ССР.

Показник рівня лептину сироватки крові у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ. Серед 74 хворих середній рівень лептину сироватки крові становив $(16,91 \pm 0,97)$ нг/л. Достовірної різниці між групами порівняння не виявлено, однак зважаючи на референтні значення лептину для жінок $3,7 - 11,1$ нг/мл та для чоловіків – $3,0 - 5,6$ нг/мл, виявлено, що рівні лептину – значно підвищені (серед чоловіків – в $3,2-5,3$ рази, серед жінок – на $1,6-1,8$ рази).

Аналіз рівня TNF- α серед 74 хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ показав, що середнє значення даного показника становить $(131,7 \pm 4,9)$ пг/мл, що значно перевищує референтні значення ($82-103$ пг/мл). Аналіз рівня вчСРП виявив, що середнє значення групи пацієнтів було достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж такий показник групи контролю: $(2,73 \pm 0,25)$ мг/мл та $(1,56 \pm 0,32)$ мг/мл відповідно. Однак у клінічних групах порівняння достовірної різниці не відмічалось: $(3,24 \pm 0,71)$ мг/мл – у КГ-1 та $(2,53 \pm 0,25)$ мг/мл – у КГ-2 відповідно.

Аналіз стану стінки сонних артерій на предмет сурогатних маркерів атеросклерозу (потовщення ТКІМ та наявність АБ) виявив, що середнє значення ТКІМ у групі пацієнтів з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у групі контролю: $(0,77 \pm 0,02)$ мм та $(0,55 \pm 0,02)$ мм відповідно.

Для оцінки функції ендотелію проводили дуплексне сканування БА з розрахунком показника ЕЗВД, середнє значення якого серед 74 хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ становило у межах $(13,0 \pm 0,7)\%$. У $45,9\%$ пацієнтів виявлено порушення функції ендотелію.

Середнє значення рівня VCAM-1 сироватки крові хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ становило $(1401,2 \pm 68,6)$ нг/мл, та перевищувало референтні значення ($400,6 - 1340,8$ нг/мл), однак, не відмічалось достовірної різниці між такими показниками груп порівняння: $(1588,6 \pm 207,1)$ нг/мл – у КГ-1 та $(1326,9 \pm 126,4)$ нг/мл – у КГ-2.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків між антропометричними, лабораторними та інструментальними показниками виявив, що підвищення ІМТ достовірно корелює зв'язком середньої сили з рівнем вчСРБ ($r_{XY}=+0,405$), сечової кислоти ($r_{XY}=+0,360$) та лептину ($r_{XY}=+0,538$). Окрім того, виявлені опосередковані взаємозв'язки середньої сили, найбільша кількість яких – з гормоном жирової тканини - лептином. Так, зростання рівня лептину сироватки крові характеризується зростанням вчСРП ($r_{XY}=+0,365$), сечової кислоти ($r_{XY}=+0,340$), TNF- α ($r_{XY}=+0,369$) при одночасному зменшенні ЕЗВД ($r_{XY}= - 0,165$), що частково може пояснювати механізм прогресування АГ та дозволяє використовувати саме ці показники для діагностики та клінічного моніторингу метаболічних порушень у хворих молодого віку на АГ 1 ст. І ст., НМТ чи ОЖ.

Враховуючи виявлений взаємозв'язок між ІМТ та рівнем лептину, та на підтвердження даних ряду клінічних досліджень щодо збільшення рівня лептину пропорційно збільшенню маси тіла, нами виявлена динаміка змін рівня лептину сироватки крові залежно від ІМТ та з'ясовано, що ця закономірність характеризується наступним аналітичним виразом: $ЛП = 0,003x^3 - 0,4x^2 + 14,83x - 171,2$; при високій точності відтворення цієї закономірності - на рівні $R^2 = 0,999$, де x – значення ІМТ.

При аналізі динаміки АТ ефективним зниженням вважали зниження САТ і ДАТ в середньому на 6 мм рт. ст. або досягнення цільового рівня АТ $< 130/80$ мм рт. ст. На етапах клінічного моніторингу динаміка показників САТ і ДАТ серед осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ характеризувалася наступними закономірностями. У КГ-1 відмічалось середнє зниження САТ і ДАТ на 6 мм рт. ст. уже на ЕКМ-2, як серед чоловіків так і серед жінок ($130,7 \pm 1,3$ мм рт. ст. та $132,9 \pm 2,8$ мм рт. ст відповідно), однак досягнення цільового рівня відмічається серед осіб чоловічої статі і лише через 6 місяців спостереження ($p < 0,05$) (ЕКМ-1: $(149,1 \pm 1,0)$ мм рт. ст.; ЕКМ-3: $(128,0 \pm 1,0)$ мм рт. ст. відповідно). Достовірне зниження ДАТ з досягненням цільового рівня відмічається як серед чоловіків так і серед жінок КГ-1 на

ЕКМ-2 зі збереженням ефекту на ЕКМ-3 ($p < 0,05$) (ЕКМ-1: $(88,6 \pm 1,4)$ мм рт. ст., ЕКМ-2: $(80,0 \pm 1,4)$ мм рт. ст., ЕКМ-3: $(79,5 \pm 2,1)$ мм. рт. ст.) У КГ-2 усі пацієнти в поєднанні з заходами модифікації способу життя, приймали комбінацію лікарських речовин: резерпін 0,032 мг, омела біла 0,032 мг, раувольфія 0,032 мг та глід 0,064 мг, що відображається у значній позитивній динаміці рівня АТ у групі в цілому. Так, відмічається достовірне зниження САТ з досягненням цільового рівня на ЕКМ-2 ($p < 0,05$). зі збереженням ефекту на ЕКМ-3: (ЕКМ-1: $(150,8 \pm 0,8)$ мм рт. ст; ЕКМ-2: $(129,0 \pm 1,4)$ мм рт. ст.; ЕКМ-3: $(125,6 \pm 1,4)$ мм рт. ст.). Аналогічно відмічається і достовірне зниження рівня ДАТ: (ЕКМ-1: $(94,2 \pm 0,9)$ мм рт. ст.; ЕКМ-2: $(78,8 \pm 0,8)$ мм рт. ст.; ЕКМ-3: $(75,2 \pm 1,0)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Вивчення динаміки маси тіла, зокрема за показниками ІМТ виявило, що серед пацієнтів КГ-1 зменшення ІМТ зареєстровано лише серед осіб чоловічої статі і лише через 6 міс. спостереження (ЕКМ-1: $(29,8 \pm 0,7)$ кг/м², ЕКМ-3: $(27,2 \pm 0,8)$ кг/м², $p < 0,05$), тоді як серед жінок достовірних відмінностей в динаміці ІМТ не виявлено (ЕКМ-1: $(32,7 \pm 2,9)$ кг/м², ЕКМ-3: $(32,4 \pm 3,2)$ кг/м², $p < 0,05$). Серед пацієнтів КГ-2 достовірне зменшення ІМТ зареєстровано лише серед осіб жіночої статі і теж лише через 6 міс. спостереження (ЕКМ-1: $(31,2 \pm 0,9)$ кг/м², ЕКМ-3: $(27,7 \pm 0,9)$ кг/м², $p < 0,05$), тоді як серед чоловіків достовірних відмінностей в динаміці ІМТ не виявлено (ЕКМ-1: $(31,9 \pm 0,6)$ кг/м², ЕКМ-3: $(30,2 \pm 2,3)$ кг/м², $p > 0,05$), хоча загальна закономірність все ж була позитивною та характеризувалась зниженням середніх значень ІМТ по групах спостереження.

Вміст гормону жирової тканини – лептину на етапах клінічного моніторингу у пацієнтів КГ-1 характеризувався тенденцією до зменшення ($p > 0,05$), коливаючись від $(20,4 \pm 2,8)$ нг/л до $(18,5 \pm 3,2)$ нг/л. Аналогічну динаміку зареєстровано, як серед чоловіків (на ЕКМ-1: $(18,2 \pm 3,1)$ нг/л, на ЕКМ-3: $(16,7 \pm 3,9)$ нг/л), так і серед жінок (на ЕКМ-1: $(22,9 \pm 5,1)$ нг/л, на ЕКМ-3: $(20,5 \pm 5,4)$ нг/л). Вміст лептину на етапах клінічного моніторингу у пацієнтів КГ-2 характеризувався достовірною динамікою до зменшення ($p < 0,05$), як в цілому по цій групі хворих (на ЕКМ-1: $(15,5 \pm 1,2)$ нг/л,

на ЕКМ-3: $(12,9 \pm 1,4)$ нг/л), так і серед чоловіків (на ЕКМ-1: $(15,7 \pm 1,0)$ нг/л, на ЕКМ-3: $(13,7 \pm 0,7)$ нг/л), і серед жінок (на ЕКМ-1: $(14,0 \pm 1,5)$ нг/л, на ЕКМ-3: $(7,9 \pm 0,8)$ нг/л). Варто відмітити, що серед жінок КГ-2 відмічається досягнення референтної норми показників лептину ($3,7 - 11,1$ нг/мл) через 6 місяців спостереження на фоні достовірного зменшення ІМТ.

Вміст TNF- α на етапах клінічного моніторингу у пацієнтів КГ-1 характеризувався зменшенням середнього рівня, коливаючись від $(152,7 \pm 17,6)$ пг/л до $(138,9 \pm 18,5)$ пг/л. Аналогічна закономірність зареєстрована серед чоловіків (на ЕКМ-1: $(181,4 \pm 37,1)$ пг/л, на ЕКМ-3: $(164,3 \pm 39,0)$ пг/л), та серед жінок (на ЕКМ-1: $(123,9 \pm 13,1)$ пг/л, на ЕКМ-3: $(113,6 \pm 14,1)$ пг/л, $p > 0,05$). Вміст TNF- α на етапах клінічного моніторингу у пацієнтів КГ-2 характеризувався тенденцією до зменшення ($p > 0,05$), коливаючись від $(123,7 \pm 40,6)$ пг/л до $(89,7 \pm 20,2)$ пг/л. Проте, відмічається достовірне зменшення рівня TNF- α , залежно від статі обстежених: серед чоловіків (на ЕКМ-1: $(121,9 \pm 5,3)$ пг/л, на ЕКМ-3: $(89,9 \pm 3,2)$ пг/л) та ще більш виразні – серед жінок (на ЕКМ-1: $(135,7 \pm 5,8)$ пг/л, на ЕКМ-3: $(88,5 \pm 6,0)$ пг/л, $p < 0,05$), що пояснюється достовірним зменшенням ІМТ через 6 місяців спостереження серед жінок, а також достовірним зниженням рівня офісного АТ як серед чоловіків так і серед жінок.

Аналіз динаміки маркерів судинної адгезії (VCAM-1) у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ, у групах порівняння виявив, що серед пацієнтів КГ-1 (в цілому та залежно від статі) не досягнуто достовірних змін та зареєстровано лише тенденцію ($p > 0,05$) до його зниження. Тоді як в групі пацієнтів КГ-2, яким було призначено комбіноване лікування, достовірне зменшення рівня VCAM-1 зареєстровано як у чоловіків (на ЕКМ-1: $(1328,7 \pm 73,4)$ нг/л, на ЕКМ-3: $(911,8 \pm 34,8)$ нг/л, $p < 0,05$), так і серед жінок (на ЕКМ-1: $(1315,0 \pm 110,2)$ нг/л, на ЕКМ-3: $(857,8 \pm 76,2)$ нг/л, $p < 0,001$). Це зменшення зареєстровано вже на ЕКМ-2 (через 3 міс після початку лікування) та прийняло сталий характер через 6 міс, що проявляється на фоні достовірного зменшення рівня офісного АТ.

Аналіз динаміки зміни рівня ЕЗВД у осіб молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ і ОЖ виявив, що на етапах клінічного моніторингу серед пацієнтів КГ-1 (в цілому та залежно від статі) не досягнуто достовірних змін та зареєстровано лише тенденцію ($p > 0,05$) до його зростання. Тоді як, серед пацієнтів КГ-2 достовірне зростання ЕЗВД зареєстровано як у чоловіків (на ЕКМ-1: $(12,7 \pm 0,8)\%$, на ЕКМ-3: $(17,0 \pm 0,8)\%$, $p < 0,05$), так і серед жінок (на ЕКМ-1: $(10,2 \pm 1,6)\%$, на ЕКМ-3: $(16,4 \pm 0,9)\%$, $p < 0,010$). Дані зміни зареєстровані лише через 6 міс з моменту початку лікування.

На основі динаміки вище вказаних показників було оцінено рівень прихильності до виконання заходів модифікації способу життя. Для кількісного вираження прихильності запропоновано індекс прихильності (ІП), який дорівнював 1,0 при виконанні 80 % і більше заходів з модифікації способу життя. У випадку виконання меншого об'єму заходів – ІП визначався як $< 1,0$.

Серед пацієнтів КГ-1, прихильними до виконання заходів модифікації способу життя було 57,1%, які впродовж 6 міс виконували відповідний обсяг рекомендацій, серед пацієнтів КГ-2 – 41,5%. Слід зазначити, що більш прихильними до виконання заходів модифікації способу життя в КГ-1 були: чоловіки – 72,7%, тоді як серед жінок - лише 40,0%, окрім того серед прихильних до лікування переважали особи більш молодого віку (відповідно, прихильні – $(30,6 \pm 1,4)$ р., неприхильні $(34,2 \pm 2,5)$ р.) та з меншою давністю постановки діагнозу АГ (відповідно, прихильні – $(3,3 \pm 1,1)$ міс, неприхильні – $(10,4 \pm 3,3)$ міс, $p < 0,05$). Більш прихильними до лікування у КГ-2 були: жінки – 85,7%, тоді як серед чоловіків - лише 34,8%, окрім того серед прихильних до лікування достовірно переважали особи ($p < 0,05$) більш молодого віку (відповідно, прихильні – $(33,4 \pm 1,2)$ р., неприхильні $(37,0 \pm 0,9)$ р.). Отже, факторами недостатньої прихильності до лікування можна вважати: більшу тривалість АГ та старший вік.

Аналіз груп порівняння з достатнім ($ІП = 1,0$) та низьким ($ІП < 1,0$) рівнем прихильності до модифікації способу життя виявив, що в цілому серед 74 хворих

досягнуто гіпотензивний ефект. Серед пацієнтів КГ-1, у разі достатньої прихильності до виконання заходів модифікації способу життя достовірно ($p < 0,05$) реєструється гіпотензивний ефект уже через 3 місяці спостереження (відповідно рівень САТ, на ЕКМ 1: $(144,0 \pm 1,1)$ мм. рт. ст., на ЕКМ-2 серед чоловіків: $(132,5 \pm 3,7)$ мм. рт. ст.).

Аналіз динаміки ІМТ залежно від рівня прихильності. На ЕКМ-1 залежно від рівня прихильності до лікування пацієнтів обох клінічних груп не відрізнялись за показником ІМТ. Однак, вже через 3 міс лікування (ЕКМ-2) хворі КГ-1 прихильні до лікування мали достовірно менші значення ІМТ, ніж пацієнти з низьким рівнем прихильності (відповідно $(27,8 \pm 0,8)$ кг/м² та $(33,7 \pm 2,8)$ кг/м², $p < 0,05$) зі збереженням цієї закономірності на ЕКМ-3. Аналогічно, пацієнти КГ-2 з високим рівнем прихильності до модифікації способу життя на ЕКМ-2 характеризувались тенденцією до зменшення ІМТ та досягли достовірного ($p < 0,05$) зменшення ІМТ з $(31,4 \pm 0,8)$ кг/м² до $(28,6 \pm 0,8)$ кг/м² через 6 міс лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично обґрунтована та практично вирішена актуальна задача загальної практики-сімейної медицини – оптимізація ранньої діагностики та лікувально-профілактичних заходів щодо ведення АГ 1 ст. І ст. у поєднанні з надмірною масою тіла чи ожирінням серед пацієнтів молодого віку та молоді, шляхом аналізу частоти окремих факторів ризику серцево-судинних ускладнень, а також аналізу динаміки рівня АТ, ІМТ та інших лабораторних показників під впливом призначених лікувально - профілактичних програм через 3 та 6 місяців спостереження.

1. Встановлено, що хворі з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ віком від 18 до 44 років найчастіше мають комбінацію факторів ризику ССЗ, а саме: гіподинамічний спосіб життя 63,5%, паління 56,8%, психоемоційні фактори (тривожні і депресивні розлади) 54,1%, обтяжена спадковість за ранніми ССЗ або смертністю від ССУ у родичів першої лінії 72,5%, та дисліпідемія 100%. За частотою даних факторів ризику хворі на АГ 1 ст. І ст. з НМТ і ОЖ достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від групи здорових однолітків.

2. Продемонстровано, що пацієнти молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ мають вищі показники рівня вчСРП, сечової кислоти, проатерогенних ліпопротеїдів у порівнянні із здоровими однолітками ($p < 0,05$), а також збільшення рівня лептину, TNF- α , молекул судинної адгезії - VCAM-1 відносно референтних значень, що пов'язано із зменшенням ЕЗВД та потовщенням КІМ СА.

3. Виявлено, що серед хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ, у порівнянні зі здоровими однолітками, достовірно частіше виявляється ураження судинної стінки ($p < 0,05$), так у 45,9% виявлено порушення функції ендотелію.

4. Встановлено істотний вплив психоемоційного стану та рівня стресостійкості хворих молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ на рівень ССР.

5. Враховуючи важливу роль психоемоційних порушень у формуванні АГ і підвищення рівня ССР серед пацієнтів молодого віку та молоді, встановлено доцільність застосування комбінованих лікувально-профілактичних програм: комбінації лікарських речовин: резерпіну 0,032 мг, раувольфії 0,032 мг, омели білої 0,032 мг та глоду 0,064 мг у поєднанні із заходами корекції способу життя для ефективного зниження рівня АТ, покращення психоемоційних розладів, зменшення ІМТ.

6. Проведення регулярних профілактичних оглядів (1 раз на 3 місяці) хворих з АГ, з додатковим консультуванням щодо необхідності дотримання лікувально-профілактичних рекомендацій, та фіксації динамічних результатів огляду сприяє підтримці цільових рівнів АТ та досягнення здорового способу життя пацієнтами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При веденні пацієнтів молодого віку та молоді з АГ 1ст. І ст., надмірною масою тіла чи ожирінням, в практиці сімейного лікаря на етапі ПМД рекомендовано:

1) Окрім визначення та корекції традиційних факторів ризику ССЗ у хворих молодого віку та молоді на АГ 1 ст. І ст. з НМТ та ОЖ, рекомендовано визначати додаткові фактори ризику – рівень лептину сироватки крові, TNF- α , рівень судинних молекул адгезії VCAM-1 і проводити дуплексне сканування брахіальної артерії з розрахунком ендотелій-залежної вазодилатації.

2) З метою оптимізації діагностичної роботи лікаря ЗП-СЛ, рекомендовано застосовувати номограмну модель оцінювання залежності рівня лептину плазми крові від ІМТ, згідно розрахункової математичної моделі, що захищена патентом на корисну модель «Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла» (Патент № 144392 Україна, МПК А61В 5/107 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01)), відповідно до якого залежність розраховують за формулою: $ЛП = 0,003x^3 - 0,4x^2 + 14,83x - 171,2$, при високій точності відтворення цієї закономірності - на рівні $R^2 = 0,999$, де x – значення ІМТ.

3) При виявленні у пацієнтів депресивно-тривожних розладів рекомендовано провести більш детальну оцінку вираженості цих змін, враховуючи вплив психоемоційних порушень на розвиток АГ і, відповідно, підвищення рівня ССР, для вибору ефективної лікувальної тактики даних станів.

4) Визначати рівень прихильності пацієнтів до виконання наданих рекомендацій, а саме, з частотою 1 раз на 3 місяці оцінювати об'єм виконання дієтичних рекомендацій, час і інтенсивність фізичних навантажень, статус тютюнопаління; навчати заходам модифікації способу життя, що підвищить якість надання профілактичної та лікувальної допомоги хворим молодого віку та молоді з АГ 1 ст. І ст., НМТ та ОЖ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агаєв Н. А., Кокун О. М., Пішко І. О., Лозінська Н. С., Остапчук В. В., Ткаченко В. В. Збірник методик для діагностики негативних психічних станів: Методичний посібник. – Київ: НДЦ ГП ЗСУ, 2016. – 234 с.
2. Алексеев В. В, Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т. 1. 472с.
3. Барна О. Н. «Обзор клинических исследований натуропатических препаратов компании «Хомвиора» в Украине». *Український медичний часопис*. 2009. №4 (72). С. 55-62.
4. Гавриленко Т. І., Корніліна О. М., Якушко Л. В., Бесега Є. М., Ткач Н. О. Інсулінорезистентність та імунне запалення у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. *Український медичний часопис*. 2008. №4 (66). С. 37-41.
5. Гребенкина И. А., Маянская С. Д., Попова А. А. и др. Состояния вазомоторной функции эндотелия у молодых лиц с отягоченным по артериальной гипертензии анамнезом. *Практическая медицина*. 2011. №52. С.37-41.
6. Гриневич Е. И., Сас Ю. А., Кравчук В. Б. и др. Абдоминальное ожирение: клинко-социальные аспекты проблемы. *Ожирение и метаболизм*. 2012. №2. С. 28-32.
7. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Львов: Медицина, 1978. 294 с.
8. Гублер, Е. В. Клиническая патоинформатика в педиатрии. Ленинград: Медицина, 1992. 211 с.
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. М., 2004. 456 с.
10. Дзяк Г. В., Колесник Т. В., Альхамс М. А. Лечение больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: опыт использования Хомвиотензина. *Ліки України*. 2008. №1(117). С. 47–51.

11. Дорофеева Г. Б., Дорофеев В. И., Трофимов Ю. В. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции. *Системные гипертензии*. 2012. №1. С. 18-23.
12. Електронний документ ULR: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>.
13. Європейська база даних, Європейське регіональне бюро ВООЗ 2008-2013. Європейська стратегія профілактики і боротьби з неінфекційними захворюваннями: курс на оздоровлення. Копенгаген. URL: <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/noncommunicable-diseases>. (дата звернення 12.11.2016).
14. Задионченко В. С, Адашева Т. В, Сандомирская А. П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Русский медицинский журнал*. 2002. №1. С.11-15.
15. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році. Державна служба статистики України. *Статистичний збірник*. Київ. 2018. ULR: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/06/zb_zoz_17.pdf. (дата звернення 14.07.2018).
16. Калинкина Н. В., Кашанская О. К., Кетинг Е. В. Ремоделирование артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Серце і судини*. 2004. № 4. С. 87-91.
17. Кваша О. О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: автореф. дис. на здоб. ступеня д-ра мед. наук. Київ, 2008. 40 с.
18. Корж А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия. *Международный медицинский журнал*. 2003. № 1. С. 130-134.
19. Кремец К. Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза. *Практична ангіологія*. 2009. № 34. С. 45–49.

20. Лисенко Г. І., Ященко О. Б. Натуропатичний препарат «Хомвіотензин» у лікуванні хворих на НЦД в практиці сімейного лікаря. *Київська медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*. С.1-12. ULR: http://homviora.kiev.ua/IMG/pdf/10_HT_Lysenko_NCD_2001.pdf (дата звернення 18.06.2016р).
21. Наказ МОЗ України № 384 від 24 05. 2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
22. Насонов Е. Л., Панюкова Е. В., Александрова Е. Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*. 2002. №7. С. 53–62.
23. Небиеридзе Д. В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Consilium medicum*. 2005. №1. С. 31-38.
24. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция: Санкт-Петербург: СпбгМУ, 2003.
25. Поспелов Д. Л. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск в практической деятельности врача. *Український медичний часопис*. 2013. №2(94). С. 6-7.
26. Преображенский Д. В., Маренич А. В., Пересыпко М. К., Стеценко Т. М. Место резерпина в современной терапии артериальной гипертензии: выдержал ли он испытание временем? *Справочник поликлинического врача*. 2005. №5. ULR: http://old.consilium-medicum.com/media/refer/05_05/35.shtml (дата звернення 13.06.2016).
27. Профілактика серцево-судинних захворювань. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Міністерство охорони здоров'я України, Асоціація кардіологів України, Українська Асоціація сімейної медицини 2016. URL: <https://dec.gov.ua/wp->

content/uploads/images/dodatki/2016_564_PSSZ/2016_564_AKN_PSSZ.pdf (дата звернення 14.06.2016).

28. Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у осіб молодого віку з ожирінням: клініко-анамнестичні особливості, значимі для оцінювання кардіоваскулярного ризику. *Хірургія Донбасу*. 2019. №4. С.48-56.
29. Рудь О. М. Діагностична інформативність та прогностичне значення клініко-анамнестичних показників для оцінювання серцево-судинного ризику серед пацієнтів молодого віку з надмірною масою тіла. *Science Review*. 2020. №1(28). С.16-22.
30. Рудь О. М. Клініко-метаболичні особливості осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня та надмірною масою тіла. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можасєва*. 2020. №1. С.75-85.
31. Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла: пат. 144392 України: МПК А61В 5/107, G01N 33/49. № u 2020 02519; заявл. 22.04.2020р. опубл. 25.09.2020р. Бюл. №18.
32. Хіміон Л. В., Рудь О. М Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: основні фактори ризику. *Здоров'я суспільства*. 2016. №3-4. С.81-86.
33. Чекман І. С. Отчет о научно-исследовательской работе "Клиническая эффективность Хомвиотензина у больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях". 2001. Киев. ULR: http://homviora.kiev.ua/IMG/pdf/13_HT_chekman_polik_2001.pdf.
34. Шляхто Е. В. и др. Диагностика, лечение и профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург. 2017.
35. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC8). *JAMA*. 2014. Vol. 311. P. 507-520.

36. Aburto N. J., Ziolkovska A., Hooper L., Elliott P. et al. Effect of lower sodium intake of on health: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013. Vol. 346. P. 1326.
37. Alberti K., Eckel R., Grundy S. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009. Vol. 120, No. 16. P. 1640-1645.
38. Allison M. A. Morgan J. H., Clelland C., Rifkin D. et al. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of human Hypertension*. 2013. Vol. 27, No. 10. P.617-622.
39. Amanda L Graham, George D Papandonatos, Sarah Cha, Bahar Erar, Michael S Amato. Improving Adherence to Smoking Cessation Treatment: Smoking Outcomes in a Web-based Randomized Trial. *Annals of Behavioral Medicine*. 2018. Vol. 52, No. 4. P. 331-341.
40. Amato M. C. et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adiposity dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids in Health Disease*. 2011. Vol. 10, No. 183. P. 1-8.
41. Anabel N Rodrigues et al. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. *International journal of general medicine*. 2013. No. 6. P. 57-66.
42. Assmann G., Schulte H., Funke H., Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *European Heart Journal*. 1998. Vol. 19. P. 8–14.
43. Bell J. A, Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews*. 2014. Vol. 15. No. 6. P. 504–515.
44. Berrington de Gonzalez A. Body-mass Index and Mortality among 1,46 Million White Adults. *The New English Journal of Medicine*. 2010. Vol. 363, No. 23. P. 2211-2219.

45. Bogaert Y. E., Linas S. The Role of Obesity in the Pathogenesis of Hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2009. Vol. 5, No. 2. P.101-111.
46. Borghi C., Tubach F., De Backer G., Dallongeville J. et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Result from EURIKA study. *International Journal of Cardiology*. 2016. Vol. 218. P. 83-88.
47. Brien S. E., Ronksley P. E., Turner B. J., Mukamal K. J., Ghali W. A. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011. Vol. 342. P. 636.
48. Castelnovo A., Costanzo S., Bagnardi V., Donati M. B., Iacoviello L., Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Archives of Internal Medicine*. 2006. Vol. 166. P. 2437-2445.
49. Castelnovo A., Rotondo S., Iacoviello L., Donati M. B., Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 2836-2844.
50. Chandola T., Britton A., Brunner E. et al. Work stress and coronary heart disease^ what are the mechanism? *European Heart Journal*. 2008. Vol. 29. P. 640-648.
51. Chatterjee A., Catravas J. D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascular Pharmacology*. 2008. Vol. 49. P. 134-140.
52. Corrao G., Rubbiati L., Bagnardi V., Zambon A., Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction*. 2000. Vol. 95. P. 1505-1523.
53. Corrao G., Zambon A., Parodi A., Polluzi E. et al. Discontinuation of and changes in drug therapy of hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *Journal Hypertens*. 2008. No. 26. P. 819-824.
54. Curt D. Furberg, Bruce M. Psaty, Marco Pahor, Michael H. Alderman. Clinical implications of recent findings from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) and other studies of hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2001. Vol. 135, No. 12. P. 1074-1078.

55. Cushman W. C., Cutler J. A., Hanna E., Bingham S. F. et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATH): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Archives of Internal Medicine*. 1998. Vol. 158. P. 1197-1207.
56. Cybulsky M. I., Liama K., Li H. et al. A major role of VCAM-1 but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2001. Vol. 107. P. 1255-1262.
57. D'Elia L., Strazzullo P., Iacone R., Russo O., Galletti F. Leptin levels predict the development of insulin resistance in a sample of adult men – The Olivetti Heart Study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2019. Vol. 29, No. 1. P. 39-44.
58. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2000. No. 321. P.199-204.
59. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O., Khotyev Ye., Larysa K., Cherkashyna L., Demikhova N., Orlovskiy A. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020. Vol. 19 No.3. P. 722-729.
60. Dennis E. A. et al. Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults. *Obesity*. 2010. Vol. 18. No 2. P. 300–307.
61. Di Angelantonio E., Bhupathiraju Sh N., Wormser D., Gao P. et al. Global BMJ mortality collaboration, body-mass index and cause-mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 776-786.
62. Dickinson H. O., Mason J. M., Nicolson J. A., Campbell F. et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal Hypertension*. 2006. Vol. 26. P. 215-233.
63. Donna K. Arnett, Roger S. Blumenthal, Michelle A. Albert, Andrew B. Buroker, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019. Vol. 140, No. 11. P. 596-646.

64. Dubnov-Raz G et al. Influence of water drinking on resting energy expenditure in overweight children. *International journal of obesity*. 2011. Vol. 35. No 10. P. 1295–1300.
65. Engstrum G., Borner G., Lindblad B. et al. Incidence of fatal or repaired abdominal aortic aneurysm in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004. No. 24. P. 337–341.
66. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proceedings of the Nutritional Society*. 2010. Vol. 69 №3. P. 333–340.
67. Estruch R., Ros. E., Salas-Salvado J., Covas M. I. et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England Journal of Medicine*. 2013. Vol.368. P. 1279-1290.
68. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilatation in humans. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40, No. 30. P.2534-2547.
69. Farr O. M., Gavrieli A., Mantzoros C. S. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Cyrrrent Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2015. Vol. 22, No. 5 P. 353-359.
70. Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2006. Vol. 21. P. 377-385.
71. Ferket B. S., van Kempen B. J., Hunink M. G. et al. Predictive value of updating Framingham risk scores with novel risk markers in the U.S. General population. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 2. P. 88-312.
72. Ferket B. S., van Kempen B. J., Hunink M. G. et al. Predictive value of updating Framingham risk scores with novel risk markers in the U.S. General population. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 2. P. 88-312.

73. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Institute for Health Metrics and Evaluation. Seattle, WA. *IHME*. 2018. ULR: <http://www.healthdata.org/policy-report/findings-global-burden-disease-study-2017> (дата звернення 24.06.2016).
74. Flegal K. M., Kit B. K., Orpana H., Graubard B. I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body-mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013. Vol. 309. P. 71-82.
75. Forouzanfar M. H., Liu P., Roth G. A., Ng M. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg. 1990-2015. *JAMA*. 2017. Vol. 317. P. 165-182.
76. Gallagher D. et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American Journal of clinical nutrition*. 2000. Vol. 72, No. 3. P. 694-791.
77. Gerds E., de Simone G., Lund B. P. et al. Impact of overweight and obesity on cardiac benefit of antihypertensive treatment. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2013. Vol. 23, No. 2. P.122-129.
78. Graudal N. A., Hubeck-Graudal T., Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs high-sodium diet in blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *American Journal Hypertension*. 2012. Vol. 25. P.1-15.
79. Greenberg A.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006. Vol. 83, No. 2. P.461-465.
80. Gregor M. F., Hotamisligil G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*. 2011. No. 29. P.415-445.
81. Griebenow R., Pittrow D. B., Weidinger G., Mueller E., Mutschler E., Welzel D. Low-dose reserpine/thiazide combination in first-line treatment of hypertension: efficacy and safety compared to an ACE inhibitor. *Blood Pressure*. 1997. Vol. 6, No. 5. P. 299-306.

82. Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N. et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines: National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology foundation; American Heart Association. *Circulation*. 2004. Vol. 110, No.2. P. 227-239.
83. Gu A., Yue Y., Desai R. P., Argulian E. Racial and ethnic differences in antihypertensive medication use and blood pressure control among US adults with hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2003 to 2012. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017. e003166.
84. Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. 1996. 58p.
85. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 39. P.257-265.
86. Haseknecht K. L., Baile C. A., Matteri R. L., Spurlock M. E. The biology of leptin: a review. *Journal of animal science*. 1998. Vol. 76, No. 5. P.1405-1420.
87. He F. J., Burnier M., Macgregor G. A. Nutrition in cardiovascular disease: salt in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*. 2011. Vol. 32. P. 3073-3080.
88. He F. J., Li J., Macgregor G. A. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Systematic Review*. 2013. Vol. 4.
89. He F.J., MacGregor G.A. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 380-382.
90. Heidenreich P. A., Trogon J. G., Khavjoy O. A. et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: a Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011. No. 123. P.933-944.
91. Heusser K., Tank J., Engeli S. et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010. Vol. 55, No. 3. P.619-626.

92. Horakova D., Stejskal D., Pastucha D. et al. Potential markers of insulin resistance in healthy vs. obese and overweight subjects. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc. Czech Repub.* 2010. №154. P. 245-249.
93. Issac T. T., Dokanish H., Lakkis N.M. C-reactive protein and atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology.* 2007. Vol. 11. P. 443–445.
94. Jung U. J., Choi V. S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Science.* 2014. Vol. 5, No. 4. P. 6184-223.
95. Juonala M., Viikari J. S., Rönnekaa T., Helenius H., Taittonen L., Raitakari O. T. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension.* 2006. Vol. 48, No. 3. P. 424-430.
96. Khimion L., Rud O. High blood pressure in young adults with obesity. *Сімейна медицина.* 2016, №2 (64). С. 77-80.
97. Khimion L., Rud O., Rybytska M. High blood pressure in young adults with obesity: the main risk factors. *Massachusetts Review of Science and Technologies.* 2016. №1(13). P. 884-891.
98. Kostis J. B., Berge K. G., Davis B. R., Hawkins C. M., Probstfield J. Effect of atenolol and reserpine on selected events in the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *American Journal of Hypertension.* 1995. No. 8. P. 1147-1153.
99. Kramer C. K, Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2013. Vol. 159. No. 11. P. 758–769.
100. Kuller L. H., Tracy R. P., Shaten J. et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *American Journal of Epidemiology.* 1996. Vol. 144. P. 537—547.

101. Lakoski S. G., Le A. H., Muntner P. Adiposity, inflammation, and risk for death in black and white men and women in the united states: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. No. 96. P. 1805.
102. Landsberg L., Aronne L. J., Beilin L. J. et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardio-vascular risk and treatment: a position of the obesity society and the American society of hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013. No. 15. P. 14-33.
103. Libby P., Ridker P. M., Hansson G. K. Progress and challenges in translation the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011 Vol 473 (7347). – P. 317-325.
104. Liz Andrea Villela Baroncini, Lucimary de Castro Sylvestre, Camila Varotto Baroncini, Roberto Pecoits Filho. Assesment of carotid intima-media thickness as an early marker of vascular damage in hypertensive children. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017. Vol. 108, No. 5. P.452-457.
105. Lohmeier T. E., Radu I., Boshen L. et al. Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension. *Hypertension*. 2012. No. 59. P. 331-338.
106. Long G. H., Cooper A. J., Wareham N. J., Graffin S. J., Simmons R. K. Healthy behavior change and cardiovascular outcomes in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort analysis of the ADDITION-Cambridge study. *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37, No. 6. P. 1712-1720.
107. Lonn E. M., Bosh J., Lopez-Jaramillo P., Zhu J., et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374. P. 2009-2020.
108. Luscher T. F. Epidemiology of cardiovascular disease: the new ESC Atlas and beyond. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, No. 7. P. 489-492.
109. Malik V. S., Willett W. C., Hu F. B. From the Downey Obesity Report, February 28-th, 2013 Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013. Vol. 9, No.1. P. 13-27.

110. Manuel F. Landecho, Carlota Tuero, Víctor Valentí, Idoia Bilbao, Magdalena de la Higuera, Gema Frühbeck. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated Cardio-vascular risk. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, No. 11. P. 2664.
111. Martin S. S., Blaha M. J., Muse E. D., Qasim A.N. et al. Leptin and incidence cardiovascular disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239. No. 1. P.67-72.
112. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. Vol. 0, No. 37. P. 2315-2381. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>. (дата звернення 29.07.2017).
113. Matthews D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. Vol. 28, No. 7. P. 412-419.
114. Mente A., de Koning L., Shannon H. S., Anand S. S. A systematic review of evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine*. 2009. Vol. 169. P. 659-669.
115. Mitchel G. F., Hwang S. J., Vasan R. S. et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010. No. 121. P.505-511.
116. Mohammadreza B et al. Prognostic significance of the complex “Visceral Adiposity Index” vs. simple anthropometric measure: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012. Vol. 11. P.20.
117. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial

- Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. P. 2159-2219.
118. Nambi V., Chambless L., Folsom A. R. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Community) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. No. 55. P. 1600-1607.
 119. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 37-55.
 120. Neale E. P., Tapsell L. C., Guan V., Batterham M. J., The effect of nut consumption on markers of inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2017. Vol. 7, No. 11. P.016863.
 121. Nitin K. Gupta, James A. de Lemos at al. The relationship between C-reactive protein and atherosclerosis differs on the basis of body mass index. The Dallas heart study. *Journal of the American college of cardiology*. 2012. No. 13.
 122. Overweight and obesity. World Health Organization. URL: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adolescents/en/. (дата звернення 22.07.2016).
 123. Park H. K., Ahima R. S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015. Vol.33, No. 1. P.54-56.
 124. Patricia H. Davis at al. Measurement of aortic intima-medial thickness in adolescents and young adults. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2010. Vol. 36, No. 4. P. 560–565.
 125. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. P. 2315-2381.
126. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA*. 1977. Vol. 237, No. 3. P. 255-61.
 127. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/576159> (дата звернення 27.08.2017).
 127. Ridker P. M., Rifai N., Pfeffer M. A. et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Longterm effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999. No. 100. P. 230-235.
 128. Robert F. Furchgott, John V. Zawadzki. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980. No. 288. P. 373-376.
 129. Robert M. Carey, Jeffrey Cutler, William Friedewald, et al. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of Internal Medicine*. 1984. Vol. 144, No. 5. P. 1045-1057.
 130. Rodriguez R., Lee A., Mathis K. W. et al. Angiotensin receptor and tumor necrosis factor- α activation contributes to glucose intolerance independent of systolic blood pressure in obese rats. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. 2018. Vol. 315, No. 4. P.1081-1090.
 131. Ronksley P. E., Brien S. E., Turner B. J., Mukamal K. J., Ghali W. A. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011. Vol. 342. P. 671.
 132. Roth G. A., Forouzanfar M. N., Moran A.E., et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *The New English Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372. P. 1333-1341.
 133. Sahin D. S. Association with leptin gene c.-2548 G>A polymorphism, serum leptin levels, and body mass index in Turkish obese patients. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2013. Vol. 65, No. 2. P.243-247.

134. Schwingshackl L., Christoph M., Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015. Vol. 7, No. 9. P. 7651-75.
135. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 1998. Vol. 4. P.118-127.
136. Sofi F., Abbate R., Gensini G. F., Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an update systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010. Vol. 92. P. 1189-1196.
137. Stefan N et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013. Vol. 1. No. 2. P. 152–162.
138. Stein J. H., Korcarz C. E., Hurst R. T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008. No. 21.
139. Stranges S., Wu T., Dorn J. M., Freudenheim J. L., Muti P., Farinero E., et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension*. 2004. Vol. 44. P. 813-819.
140. Sundstrom J., Arima H., Jakson R., Turnbull F. et al. Blood Pressure-Lowering Treatmant Trialists' Collaboration. Effect of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 162. P. 184-191.
141. Taylor B., Irving H. M., Baliunas D., Roerecke M., Patra J., Mohapatra S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2009. Vol. 104. P. 1981-1990.

142. Taylor R. S., Ashton K. E., Moxham T., Hooper L., Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized control trials (Cochrane Review). *American Journal Hypertension*. 2011. Vol. 24. P. 843-853.
143. The 1980 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Archives of Internal Medicine*. 1980. Vol. 140, No. 10. P. 1280-1285. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/600323> (дата звернення 27.08.2017).
144. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview, meta-analyses, and metaregression-analyses of randomized trials. *Journal Hypertension*. 2014. Vol. 32. P. 2285-2295.
145. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment in hypertension: Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertension drugs: meta-analysis of randomized trials. *Journal Hypertens*. 2016. No. 34. P. 1921-1932.
146. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. *European Heart Journal*. 2015. No. 36. P. 2696-2705.
147. Usha B. Tedrow et al. The Long- and Short-Term Impact of Elevated Body Mass Index on the Risk of New Atrial Fibrillation: The WHS (Women's Health Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55, No. 21. P. 2319-2327.
148. Van Zwieten P. A. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. *Blood Pressure Supplement*. 1997. Vol. 2. P.67-70.
149. Wesley F., Gao P., Burgess S., et al. Association between C-reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC). *British Medical Journal*. 2011. Vol. 15. P. 342.

150. Whelton P. K, Carey R. M., Aronow W. S., Casey D. E. Jr, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018. Vol. 71, No. 6. P. 1269-1324. URL: <https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/11/2017-Guideline-for-the-Prevention-Detection-Evaluation-and-Management-of-High-Blood-Pressure-in-Adults.pdf>. (дата звернення 11.06.2016).
151. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R. et al. Prospective Studies Collaboration, Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaboration analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 1083-1096.
152. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. Vol. 36. P. 1953-2041.
153. World Medical Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA. 2004. 32p.
154. Xie T., Gorenjjak V., Stathopoulou M. G. Epigenome-Wide Association Study (EWAS) of Blood Lipids in Healthy Population from STANISLAS Family Study(SFS). *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No.5. P.1014.
155. Yang F. et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycemic disturbances. *European journal of clinical investigation*. 2013. Vol. 43, No. 2. P. 183-189.
156. Yano Y., Reis J.P., Colangelo L. A., Shimbo D. et al. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline with cardiovascular events later in Life. *JAMA*. 2018. Vol. 320, No. 17. P. 1774-1782.
157. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers in Medicine*. 2013. Vol. 7, No. 1. P.14-24.

158. Young C. N., Deo S. H., Chaudhary K.J. et al. Insulin enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Journal Physiology*. 2010. No. 588. P. 3593-3603.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні результати дисертації

Статті у наукових виданнях, рекомендованих МОН України.

1. Khimion L., Rud O., Rybytska M. High blood pressure in young adults with obesity: the main risk factors. *Massachusetts Review of Science and Technologies*. 2016. №1(13). P. 884-891. *(Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано аналіз результатів досліджень, список посилань; Databases Scopus)*

2. Khimion L., Rud O. High blood pressure in young adults with obesity. *Сімейна медицина*. 2016, №2 (64). С. 77-80. *(Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано аналіз результатів досліджень, список посилань).*

3. Хіміон Л. В., Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням: основні фактори ризику. *Здоров'я суспільства*. 2016. №3-4. С. 81-86. *(Здобувачем виконано вивчення частоти факторів ризику, підготовлено розділ результатів досліджень та їх обговорення).*

4. Рудь О. М. Артеріальна гіпертензія у осіб молодого віку з ожирінням: клініко-анамнестичні особливості, значимі для оцінювання кардіоваскулярного ризику. *Хірургія Донбасу*. 2019. №4. С. 48-56.

5. Рудь О. М. Клініко-метаболичні особливості осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією І ступеня та надмірною масою тіла. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можєва*. 2020. №1. С. 75-85.

6. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O., Khotyev Ye., Larysa K., Cherkashyna L., Demikhova N., Orlovskiy A. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020. Vol. 19 No.3. P. 722-729. *(Здобувачем викладено результати вивчення клініко-психологічних особливостей пацієнтів з АГ І ступеня; Databases Scopus).*

7. Рудь О. М. Діагностична інформативність та прогностичне значення клініко-анамнестичних показників для оцінювання серцево-судинного ризику

серед пацієнтів молодого віку з надмірною масою тіла. *Science Review*. 2020. №1(28). С. 16-22.

Додатково відображають результати досліджень

8. Патент № 144392 Україна, МПК (2006.01) А61В 5/107 від 25.09.2020р. Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла / Рудь О.М., Хіміон Л.В., Сябренко Г.П., Черкашина Л.В., Шкляр А.С., Деміхова Н.В. - № u202002519 ; заявл. 22.04.2020 ; опубл. 26.09.2020, Бюл. №18. (*Особистий внесок: аналіз літературних даних, проведення клініко-інструментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка патенту до друку*).

Опубліковані праці апробаційного характеру.

9. Рудь О. М., Хіміон Л. В. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку з ожирінням. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. №1-2. С.254-255. (*Здобувачем підготовлено вступну частину, виконано обстеження пацієнтів та аналіз результатів досліджень, підготовлено список посилань*).

10. Рудь О. М. Аналіз конституційно-біологічних факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією І ступеня. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: збірник тез наукових робіт*, Одеса, 20-21 грудня 2019 р. Одеса, Громадська організація: «Південна фундація медицини», 2019. С. 42-48.

11 Рудь О. М. Аналіз конституційно-біологічних та клініко-анамнестичних факторів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією І ступеня. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики: збірник тез наукових робіт*, Львів, 27-28 грудня 2019 р. Львів, Громадська організація «Львівська медична спільнота», 2019. С. 52-56.

12. Рудь О. М. Особливості стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією І ступеня. *Вітчизняна та*

світова медицина в умовах сучасності: збірник матеріалів науково-практичної конференції, Дніпро, 10-11 січня 2020 р. Дніпро, Організація науково-медичних досліджень «SALUTEM», 2020. С. 72-76.

13. Рудь О. М. Діагностична цінність та прогностичне значення факторів серцево-судинного ризику серед пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня, що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла. *Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Дніпро, 10–11 квітня 2020 р. Дніпро, Організація наукових медичних досліджень «SALUTEM», 2020. С.64-69.*

14. Rud O. M. Hypertension at a young age: medical and psychological features of patients with a disharmonious fat component of body weight. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI столітті: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 17-18 квітня 2020 р. Одеса, Громадська організація «Південна фундація медицини», 2020. С.63-70.*

15. Рудь О. М. Результати вивчення та розробки номограмного способу оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією, що асоціюється з надмірною масою тіла чи ожирінням. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 24–25 квітня 2020 р. Львів, Громадська організація «Львівська медична спільнота», 2020. С. 59-65.*

16. Рудь О. М. Обґрунтування, розробка та апробація нового способу прогнозування серцево-судинного ризику у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією I ступеня, що асоційована з надмірною масою тіла чи ожирінням. *Медична наука та практика на сучасному історичному етапі: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, Київ, 1-2 травня 2020р. Київ, Громадська організація «Київський медичний науковий центр», 2020. – С. 90-94*

.

ДОДАТОК Б

Шкала оцінки рівня реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності

Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна

Пацієнт _____

Дата обстеження _____ Вік _____ Стать _____

--

Твердження	Варіанти відповідей			
	Ні, це не так	Мабуть так	Так, вірно	Цілком вірно
1. Я спокійний	1	2	3	4
2. Мені ніщо не загрожує	1	2	3	4
3. Я знаходжуся в стані напруги	1	2	3	4
4. Я відчуваю жаль	1	2	3	4
5. Я почуваю себе вільно	1	2	3	4
6. Я засмучений	1	2	3	4
7. Мене хвилюють можливі невдачі	1	2	3	4
8. Я відчуваю себе відпочилим	1	2	3	4
9. Я собою не вдоволений	1	2	3	4
10. Я відчуваю внутрішнє задоволення	1	2	3	4
11. Я впевнений у собі	1	2	3	4
12. Я нервую	1	2	3	4
13. Я не знаходжу собі місця	1	2	3	4
14. Я напружений	1	2	3	4
15. Я не почуваю скутості, напруженості	1	2	3	4
16. Я задоволений	1	2	3	4
17. Я занепокоєний	1	2	3	4
18. Я занадто збуджений і мені не по собі	1	2	3	4
19. Мені радісно	1	2	3	4
20. Мені приємно	1	2	3	4
21. Я відчуваю задоволення	1	2	3	4
22. Я дуже швидко втомлююся	1	2	3	4
23. Я легко можу заплакати	1	2	3	4
24. Я хотів би бути таким же щасливим, як і інші	1	2	3	4
25. Я програю від того, що недостатньо швидко приймаю рішення	1	2	3	4
26. Звичайно я почуваю себе бадьорим	1	2	3	4
27. Я спокійний, холонокровний і зібраний	1	2	3	4
28. Очікувані труднощі звичайно дуже тривожать мене	1	2	3	4
29. Я занадто переживаю через дрібниці	1	2	3	4
30. Я цілком щасливий	1	2	3	4
31. Я приймаю все занадто близько до серця	1	2	3	4
32. Мені не вистачає впевненості в собі	1	2	3	4
33. Звичайно я почуваю себе в безпеці	1	2	3	4
34. Я намагаюся уникати критичних ситуацій і труднощів	1	2	3	4
35. У мене буває хандра	1	2	3	4
36. Я задоволений	1	2	3	4

37. Усякі дрібниці відволікають і хвилюють мене	1	2	3	4
38. Я так сильно переживаю свої розчарування, що потім довго не можу про них забути	1	2	3	4
39. Я врівноважена людина	1	2	3	4
40. Мене охоплює сильне занепокоєння, коли я думаю про свої справи і турботи	1	2	3	4

ДОДАТОК В

Опитувальник У. Зунга для визначення стану депресії та субдепресії

Пацієнт _____

Дата обстеження _____ Вік _____ Стать _____

Прочитайте уважно кожне з наведених нижче тверджень і закресліть відповідну цифру праворуч залежно від того, як ви себе почуваєте останнім часом. Над твердженнями довго не замислюйтесь, оскільки правильних або неправильних відповідей немає.

Час заповнення – 20 хвилин

Твердження	Варіанти відповідей			
	Ні, це не так	Мабуть так	Так, вірно	Цілком вірно
1. Я відчуваю пригніченість, тугу	1	2	3	4
2. Вранці я відчуваю себе найкраще	1	2	3	4
3. У мене бувають періоди, коли я плачу, або на очі навертаються сльози	1	2	3	4
4. У мене поганий нічний сон	1	2	3	4
5. Апетит у мене не гірше звичайного	1	2	3	4
6. Мені приємно дивитись на привабливих жінок/чоловіків, спілкуватися з ними, знаходитись поруч	1	2	3	4
7. Я помічаю, що втрачаю вагу	1	2	3	4
8. Мене турбують закрепи	1	2	3	4
9. Серце б'ється швидше, ніж зазвичай	1	2	3	4
10. Я втомлююся без будь-яких причин	1	2	3	4
11. Я мислю так само ясно, як завжди	1	2	3	4
12. Мені легко виконувати те, що я вмію	1	2	3	4
13. Відчуваю неспокій і не можу всидіти на місці	1	2	3	4
14. У мене є надії на майбутнє	1	2	3	4
15. Я більш дратівливий, ніж раніше	1	2	3	4
16. Мені легко приймати рішення	1	2	3	4
17. Я відчуваю, що корисний і потрібний людям	1	2	3	4
18. Я живу досить повним життям	1	2	3	4
19. Я відчуваю, що іншим людям стане краще, якщо я помру	1	2	3	4
20. Я і досі радію від того, від чого радів завжди	1	2	3	4

ДОДАТОК Д

Тест-опитувальник стресостійкості та соціальної адаптації Т. Холмса-

Р. Раже

Пацієнт _____

Дата обстеження _____ Вік _____ Стать _____

Життєві події, бали	Результат
1. Смерть дружини (чоловіка) 100	
2. Розторгнення шлюбу. 73	
3. Роз'їзд подружжя (без оформлення розторгнення шлюбу), розрив з партнером. 65	
4. Тюремне заключення. 63	
5. Смерть близького члена сім'ї. 63	
6. Травма чи хвороба. 53	
7. Одруження, весілля. 50	
8. Звільнення з роботи. 47	
9. Примирення подружжя. 45	
10. Вихід на пенсію. 45	
11. Зміни стану здоров'я членів сім'ї 44	
12. Вагітність партнерки. 40	
13. Міжстатеві проблеми. 39	
14. Поява нового члена сім'ї, народження дитини. 39	
15. Реорганізація на роботі. 39	
16. Зміна фінансового стану. 38	
17. Смерть близького друга. 37	
18. Зміна професійної орієнтації, зміна місця роботи. 36	
19. Посилення конфліктності з дружиною/чоловіком. 35	
20. Взяття кредиту на велику покупку (наприклад будинку). 31	
21. Закінчення терміну виплати кредиту, наростаючі борги. 30	
22. Зміна посади, підвищення службової відповідальності. 29	
23. Син або дочка покидають будинок. 29	
24. Проблеми з родичами дружини (чоловіка). 29	
25. Видатні особистісні досягнення, успіх. 28	
26. Чоловік кидає або змінює роботу. 26	
27. Початок або закінчення навчання у навчальному закладі. 26	
28. Зміна умов життя 25	
29. Відмова від індивідуальних звичок, зміна стереотипів поведінки. 24	
30. Проблеми з керівництвом, конфлікти 23	
31. Зміна умов або годин роботи. 20	
32. Зміна місця проживання. 20	
33. Зміна місця навчання 20	
34. Зміна звичок, пов'язаних з відпочинком, відпусткою. 19	
35. Зміна звичок, пов'язаних з віросповіданням. 19	
36. Зміна соціальної активності 18	
37. Взяття кредиту або займу для покупки великих речей (машини, телевізора). 17	
38. Зміна індивідуальних звичок, пов'язаних зі сном, порушення сну. 16	
39. Зміна числа осіб, що проживають разом, зміна характеру і частоти зустрічей з іншими членами сім'ї. 15	
40. Зміна звичок, пов'язаних з харчуванням (кількість їжі, дієта, кратність прийому). 15	
41. Відпустка. 13	
42. Різдво, зустріч Нового року, день народження. 12	
43. Незначні порушення правопорядку (штраф). 11	

Продовження табл. Е1

[illegible]

	глюкоза	інсулін	НОМА	VCAM 1	TNF- α	Лептин	ІВО	сумарний ССР
	23	24	25	26	27	28	29	30
1	0,273	-	-	-	-	0,281	0,198	0,430
2	-	-	-	-	0,147	-	-	0,234
3	0,215	0,193	0,221	0,223	-	0,513	-	0,223
4	0,164	-	-	0,161	-	0,538	-0,114	-
5	0,203	0,332	0,348	0,264	-	0,471	-	0,212
6	-	0,217	0,200	0,149	-	0,535	-	-
7	0,188	0,238	0,277	0,226	0,155	0,144	-	0,253
8	-	-	-	-	-	-	-0,117	0,127
9	-	0,132	0,135	0,227	0,134	0,122	-	0,277
10	0,156	-	-	-	-	0,228	-	-
11	0,262	-	-	-	-	-	-	-
12	0,231	-	0,160	0,116	0,116	-	0,118	0,282
13	0,176	-	0,135	-	-	-	0,201	0,248
14	-0,110	-	-	-0,140	-0,141	-0,165	0,180	-
15	0,214	-	-	-0,139	-0,139	-0,109	0,394	0,279
16	0,300	0,265	0,345	0,225	0,225	-	0,900	-
17	-0,276	-	-0,165	-	-	-	-0,291	-0,453
18	0,105	-	-	-0,196	-	-	-	0,252
19	0,241	0,210	0,309	0,156	-0,207	-	0,880	0,132
20	0,347	0,105	0,243	-	-0,207	-	0,676	0,449
21	-	0,176	0,159	0,121	-	0,340	-	-
22	0,277	-	0,105	-	-	0,365	-	-
23		-	0,366	-	-0,120	-	0,332	0,278
24			0,940	0,179	-	-	0,277	-
25				0,197	-	-	0,379	0,185
26					0,689	0,344	0,199	-0,122
27						0,369	-	-0,166
28							-	-0,105
29								0,227
30								
31								

Таблиця Е.2 – Коефіцієнти системоутворення взаємозв'язків окремих клініко-метаболических показників при АГ 1 ст. І ст., надмірній масі тіла чи ожирінні у молодому віці

клініко-метаболическі показники (n=30)		КС±m	Кількість кореляційних зв'язків			
			при p>0,05	при p<0,05 і вище		
				r _{XY} >0,69	0,69≥r _{XY} >0,30	r _{XY} ≤0,30
1	Вік	0,235±0,019	5	-	5	20
2	Зріст	0,217±0,026	16	-	2	12
3	МТ	0,357±0,045	10	-	1	19
4	ІМТ	0,256±0,036	9	-	5	16
5	ОТ	0,337±0,042	6	2	6	16
6	ОС	0,316±0,044	13	-	4	13
7	ОТ/ОС	0,253±0,041	9	-	1	20
8	САТ	0,151±0,011	19	-	-	11
9	ДАТ	0,195±0,016	10	-	1	19
10	тривалість АГ	0,209±0,018	15	-	2	13
11	потовщ. ТКІМ	0,258±0,013	20	-	1	9
12	D1	0,237±0,042	11	1	1	17
13	D2	0,206±0,041	10	1	-	19
14	ЕЗВД	0,169±0,015	7	-	-	23
15	ЗХС	0,277±0,048	12	1	4	13
16	ТГ	0,340±0,062	15	2	4	9
17	ЛПВЩ	0,228±0,034	13	-	2	15
18	ЛПНЩ	0,202±0,035	7	1	3	19
19	ЛПНДЩ	0,288±0,062	11	2	3	14
20	ІА	0,315±0,051	11	-	7	12
21	СК	0,262±0,024	9	-	8	13
22	вчСРП	0,230±0,023	10	-	6	14
23	Глюкоза	0,228±0,019	8	-	4	18
24	Інсулін	0,263±0,052	16	1	2	11
25	НОМА	0,274±0,046	11	1	6	12
26	VCAM 1	0,214±0,063	11	-	2	17
27	TNF-α	0,188±0,039	15	-	2	13
28	Лептин	0,301±0,038	15	-	8	7
29	ІВО	0,319±0,062	12	2	4	12
30	сумарний ССР	0,269±0,035	9	1	3	17
Разом (k=930)		абс.	-	356	16	106
		%	-	38,3	1,7	11,4

Таблиця Е.3 – Номограма для оцінювання рівня лептину сироватки крові залежно від індексу маси тіла хворих на АГ 1 ст. І ст. з надмірною масою тіла та ожирінням

Градація збільшення маси тіла	Значення ІМТ, кг/м ²	Вміст лептину у плазмі крові хворих на АГ 1 ст. І ст., нг/л	Інтервальні значення вмісту лептину залежно від ІМТ
Надлишок маси тіла	25	9,5	9,5 - 13,8 нг/л
	26	10,3	
	27	11,1	
	28	12,0	
	29	12,9	
	29,9	13,8	
Ожиріння І ступеня	30	13,9	13,9 - 19,3 нг/л
	31	14,9	
	32	15,9	
	33	17,0	
	34	18,2	
	34,9	19,3	
Ожиріння II ступеня	35	19,4	19,4 - 25,9 нг/л
	36	20,6	
	37	21,9	
	38	23,3	
	39	24,6	
	39,9	25,9	
Ожиріння III ступеня	40	26,1	понад 26,0 нг/л
	41	27,5	
	42	29,1	
	43	30,6	
	44	32,2	
	45	33,9	

ДОДАТОК Ж

ПАТЕНТ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **144392**(13) **U**

(51) МПК

A61B 5/107 (2006.01)**G01N 33/49** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2020 02519	(72) Винахідник(и):	Рудь Оксана Михайлівна (UA), Хіміон Людмила Вікторівна (UA), Сябренко Геннадій Петрович (UA), Черкашина Лідія Володимирівна (UA), Шкляр Антон Сергійович (UA), Деміхова Надія Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	22.04.2020	(73) Володілець (володільці):	ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	26.09.2020		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	25.09.2020, Бюл.№ 18		

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ РІВНЯ ЛЕПТИНУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (АГ), ЩО АСОЦІЙОВАНА З ДИСГАРМОНІЙНОЮ ЖИРОВОЮ КОМПОНЕНТОЮ МАСИ ТІЛА

(57) Реферат:

Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією (АГ), що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла, включає визначення показника гормону, вимір маси тіла (МТ, кг), зросту (Р, м) та встановлення віку. За одержаними вимірами розраховують значення індексу маси тіла ($IMT = M/P^2$, од.), за яким відносять пацієнта до конкретної вагової категорії, при цьому при значенні IMT від 20,0 kg/m^2 до 25,9 kg/m^2 пацієнта відносять до особи з гармонійною жировою компонентою маси тіла, при значенні IMT від 26,0 kg/m^2 до 27,9 kg/m^2 пацієнта відносять до особи з надмірною вагою, при IMT від 28,0 kg/m^2 до 30,9 kg/m^2 пацієнта відносять до особи з ожирінням I ступеня, при значенні IMT від 31,0 kg/m^2 до 35,9 kg/m^2 пацієнта відносять до особи з II ступенем ожиріння, при значенні IMT 36,0 kg/m^2 до 40,9 kg/m^2 пацієнта відносять до особи з III ступенем ожиріння, при значенні IMT 41,0 kg/m^2 і вище пацієнта відносять до особи з IV ступенем ожиріння. Рівень лептину, середні значення якого були попередньо розраховані за вибіркою хворих в кожній конкретній ваговій категорії за абсолютними показниками імуноферментного аналізу вносять в таблицю, для хворих на АГ з нормальною МТ оцінюють як $7,77 \pm 0,53$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з надмірною МТ оцінюють як $11,93 \pm 1,07$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням I ступеня оцінюють як $14,68 \pm 1,53$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням II ступеня оцінюють як $18,85 \pm 1,41$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням III ступеня оцінюють як $21,30 \pm 1,77$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням IV ступеня оцінюють як $46,22 \pm 4,49$ нг/мл. Діагностують абсолютні значення рівня лептину для даного пацієнта, його досліджують за допомогою імуноферментного аналізу сироватки крові.

UA 144392 U

UA 144392 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до загальної практики-сімейної медицини, терапії та клінічної анатомії, і може бути використана в системі первинної медико-санітарної допомоги для персоналізації діагностичних, диференційованих лікувально-профілактичних заходів та оцінки їх ефективності.

- 5 Останнім часом суттєво переглянута роль жирової тканини, яка вважається ендокринним та паракринним органом, що продукує низку гормонально активних речовин - адипокінів (adipose derived hormones), що зумовлюють порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, регулюють запалення та імунний гомеостаз (Ковальова Ю.О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій і лептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням / Ю.О. Ковальова // Експерим. і клін. мед. - 2010. - № 3. - С. 93-97). Найбільш відомим з них є лептин [Лептин та його роль у
- 10 внутрішній патології / О.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек [и др.] // Мед. гідрол. та реабілітація. - 2011. - Т. 9, № 4. - С. 101-109). Окремими дослідженнями визначена роль та значення лептину за умов артеріальної гіпертензії (АГ) (Питецька Н.І. Тендерні особливості активності лептину у хворих на артеріальну гіпертензію / Н.І. Питецька, О.М. Ковальова // Клін. та експерим. патол. - 2011. - № 2 - С. 82-85), проте вони ще не є остаточними. Деякі дослідники вважають лептин
- 15 одним із засобів регуляції АТ. Доказом цього є те, що рецептори до лептину виявлені в клітинах мозкової речовини надниркових залоз, що може свідчити про регуляцію лептином синтезу вазопресорів катехоламінів. У той же час, високий рівень катехоламінів знижує виділення лептину шляхом активації бетаадренергічних рецепторів. Іншим механізмом підвищення АТ під дією лептину є активація симпатичної нервової системи під його впливом, що призводить не
- 20 тільки до збільшення теплоутворення і використання енергії (Elmqvist J. K. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin / J. K. Elmqvist // Physiol. Behav. - 2001. - Vol. 74. - P. 703-708.), але й до підвищення АТ. Підтверджує це факт істотної кореляції лептину з рівнем адренореактивності організму ($r=0,8$) за умов підвищеної маси тіла (МТ), що супроводжується зміною осмотичної резистентності еритроцитів під впливом бета-блокаторів (Бунова С.С. Динамика изменений нейрогуморального профиля и формирования метаболических нарушений у больных артериальной гипертонией в зависимости от индекса массы тела / С.С. Бунова // Вест. Санкт-Петербургского университета. - 2009. - Вып. 1. - С. 11-18). Тобто, у хворих на АГ встановлений лептин-залежний механізм
- 25 гіперсимпатикотонії, який за умов ожиріння змінюється та втрачає лінійну залежність. Також є дані клінічних досліджень, що підтверджують позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину та систолічним і діастолічним артеріальним тиском (Bonomini M. In renal dysfunction and cardiovascular disease / M. Bonomini, A. Pandolfi // Vascul Pharmacol. - 2016. - Vol. 77. - P. 28-34; Dong B. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease
- 30 in patients with metabolic syndrome / B. Dong, W. Ji, Y. Zhang // Intern Med. - 2011. - Vol. 50. - P. 1093-1097).

Відомо, що рівень лептину визначають імуноферментним методом в сироватці крові з використанням набору реактивів ELISA Kit (Коно Biotech Co., Ltd., KHP). (Dong B. Elevated serum levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome / B. Dong, W. Ji, Y. Zhang // Intern Med. - 2011. - Vol. 50. - P. 1093-35 1097; Goncalves N. Adipokines and their receptors: potential new targets in cardiovascular diseases / N. Goncalves, I. Falcão-Pires, A.F. Leite-Moreira // Future Med Chem. - 2015. - Vol 7(2). - P. 139-157).

Відомий також спосіб оцінки рівня окремих гормонів у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням (Пат. 131841, Україна), суть якого полягає в тому, що у хворих вимірюють зріст в сантиметрах, вагу в кілограмах та встановлюють вік, за одержаними вимірами розраховують значення індексу Кетле по кожній із вагових категорій пацієнтів, а рівень гормону, середні значення якого попередньо розраховують за вибіркою хворих в кожній конкретній ваговій категорії за абсолютними показниками імуноферментного аналізу.

Даний спосіб є найбільш близьким до того, що заявляється, за результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

Основним недоліком відомого способу визначення рівня гормону в сироватці крові є його складність, необхідність спеціального обладнання та реактивів, велика вартість дослідження.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу оцінки рівня лептину у хворих артеріальною гіпертензією з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла, в якому за рахунок зміни гормону, що визначається, досягається визначення відповідності об'єктивного рівня лептину.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки рівня гормону у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням, в якому здійснюють визначення показника гормону, вимір маси тіла (МТ, кг), зросту (Р, м), та встановлюють вік пацієнта, згідно з корисною моделлю, за одержаними вимірами розраховують значення індексу маси тіла ($IMT=MT/P^2$, од.), за яким

UA 144392 U

відносять пацієнта до конкретної вагової категорії, при цьому при значенні ІМТ від 20,0 кг/м² до 25,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з гармонійною жировою компонентою маси тіла, при значенні ІМТ від 26,0 кг/м² до 27,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з надмірною вагою, при ІМТ від 28,0 кг/м² до 30,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з ожирінням I ступеня, при значенні ІМТ від 31,0 кг/м² до 35,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з II ступенем ожиріння, при значенні ІМТ від 36,0 кг/м² до 40,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з III ступенем ожиріння, при значенні ІМТ 41,0 кг/м² і вище пацієнта відносять до особи з IV ступенем ожиріння, а рівень лептину, середні значення якого були попередньо розраховані за вибіркою хворих в кожній конкретній ваговій категорії за абсолютними показниками імуноферментного аналізу вносять в таблицю, для хворих на АГ з нормальною МТ оцінюють як $7,77 \pm 0,53$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з надмірною МТ оцінюють як $11,93 \pm 1,07$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням I ступеня оцінюють як $14,68 \pm 1,53$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням II ступеня оцінюють як $18,85 \pm 1,41$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням III ступеня оцінюють як $21,30 \pm 1,77$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням IV ступеня оцінюють як $46,22 \pm 4,49$ нг/мл, при необхідності діагностування абсолютних значень рівня лептину для даного пацієнта його досліджують за допомогою імуноферментного аналізу сироватки крові.

При цьому середні рівні лептину для кожної конкретної вагової категорії (клінічної групи) вносять в таблицю. Таблицю використовують як діагностичний інструмент оцінки рівня лептину у хворих на АГ з дисгармонійною жировою компонентою МТ.

Технічний результат корисної моделі, а саме створення простого способу оцінки рівня лептину у хворих на АГ з дисгармонійною жировою компонентою МТ, обумовлений синергізмом заходів та їх кількісних значень. Сукупність суттєвих ознак способу, який заявляється, є невідомою із рівня техніки, має суттєві відмінності відносно такого відомого способу оцінки рівня гормонів у хворих з дисгармонійною жировою компонентою МТ, та є неочевидною для фахівця.

Відрізняє спосіб те, що поєднане використання відомих в медицині заходів та вимірів не відоме із рівня техніки і призводить до результату, який не витікає із очевидності з відомих характеристик цих заходів і вимірів, таким чином одержуючи значний зверхсумарний результат - створення простого способу оцінки рівня лептину у хворих на АГ з дисгармонійною жировою компонентою МТ.

Спосіб здійснюють наступним чином: у пацієнта виконують вимір маси тіла (МТ, кг), зросту (Р, м) та встановлення віку, за одержаними вимірами розраховують значення індексу маси тіла ($IMT = M/P^2$, од.), за яким відносять пацієнта до конкретної вагової категорії, при цьому при значенні ІМТ від 20,0 кг/м² до 25,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з гармонійною жировою компонентою маси тіла, при значенні ІМТ від 26,0 кг/м² до 27,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з надмірною вагою, при ІМТ від 28,0 кг/м² до 30,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з ожирінням I ступеня, при значенні ІМТ від 31,0 кг/м² до 35,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з II ступенем ожиріння, при значенні ІМТ від 36,0 кг/м² до 40,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з III ступенем ожиріння, при значенні ІМТ 41,0 кг/м² і вище пацієнта відносять до особи з IV ступенем ожиріння, а рівень лептину, середні значення якого були попередньо розраховані за вибіркою хворих в кожній конкретній ваговій категорії за абсолютними показниками імуноферментного аналізу, для хворих на АГ з нормальною МТ оцінюють як $7,77 \pm 0,53$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з надмірною МТ оцінюють як $11,93 \pm 1,07$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням I ступеня оцінюють як $14,68 \pm 1,53$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням II ступеня оцінюють як $18,85 \pm 1,41$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням III ступеня оцінюють як $21,30 \pm 1,77$ нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням IV ступеня оцінюють як $46,22 \pm 4,49$ нг/мл, при необхідності діагностування абсолютних значень рівня лептину для даного пацієнта його досліджують за допомогою імуноферментного аналізу сироватки крові.

При цьому середні рівні лептину для кожної конкретної вагової категорії (клінічної групи) вносять в таблицю. Таблицю використовують як діагностичний інструмент оцінки рівня лептину у хворих на АГ з дисгармонійною жировою компонентою МТ.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями: в динаміці лікування обстежено 76 пацієнтів молодого віку з АГ. Верифікацію діагнозу і визначення ступеня артеріальної гіпертензії (АГ) проводили відповідно до критеріїв, рекомендованих у 2013 році Європейським товариством гіпертензії (Е8Н)/Європейським товариством кардіологів (ESC) та рекомендацій Української асоціації кардіологів (2012). Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ (1997). До дослідження не залучалися хворі з онкологічними захворюваннями, фібриляцією передсердь, гострими і хронічними запальними процесами, дифузними захворюваннями сполучної тканини, супутніми захворюваннями щитоподібної залози, з наявністю хронічної серцевої недостатності. Рівень лептину в сироватці крові

UA 144392 U

визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Human ELISA Kit. Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакету прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica for Windows 6.1 (Statsoft Inc., США). Для порівняння незалежних вибірок, у зв'язку з розподілом, відмінним від нормального, застосовували непараметричний статистичний критерій Манна-Уїтні і коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез складав $p < 0,05$.

При обстеженні пацієнта спочатку визначали значення ІМТ, за яким відносили пацієнта до конкретної вагової категорії. Потім було визначено рівень лептину в сироватці крові кожного хворого, якого було залучено для обстеження (табл.).

Таблиця

Рівень лептину сироватки крові хворих на АГ
з дисгармонійною жировою компонентою МТ, в залежності від ІМТ

Межі значень ІМТ	Середньогрупове значення ІМТ	Середній рівень вмісту лептину у сироватці крові	Кількість вимірів лептину
20,0÷25,9 кг/м ²	24,7	7,77±0,53	40
26,0÷27,9 кг/м ²	26,8	11,93±1,07	40
28,0÷30,9 кг/м ²	29,4	14,68±1,53	42
31,0÷35,9 кг/м ²	34,1	18,85±1,41	61
36,0÷40,9 кг/м ²	37,5	21,30±1,77	39
41,0 кг/м ² і вище	51,5	46,22±4,49	6

Таким чином, рівень лептину в сироватці крові обстежених хворих складає: з нормальною вагою 7,77±0,53 нг/мл, в групі хворих на АГ з надмірною вагою 11,93±1,07 нг/мл, в групі хворих на АГ з ожирінням I ступеня 14,68±1,53 нг/мл, в групі хворих на АГ з ожирінням II ступеня 18,85±1,41 нг/мл, в групі хворих на АГ з ожирінням III ступеня 21,30±1,77 нг/мл, в групі хворих на АГ з ожирінням IV ступеня 46,22±4,49. При проведенні між групового аналізу були виявлені статистично значущі відмінності за рівнем вмісту лептину.

Отримані результати збігаються з даними, отриманими в ряді досліджень, в яких пацієнти цих груп показали найбільшу активність цитокінового обміну. Аналізуючи отримані результати, можна припустити, що у хворих молодого віку з АГ, що асоціюється з дисгармонійною компонентою маси тіла, є компенсаторною реакцією організму на порушення метаболічних процесів. При подальшому прогресуванні гормонально-метаболічних порушень, викликаних накопиченням жирової тканини, дана закономірність характеризується нелінійними залежностями, які, як визначено нами, характеризуються ($R^2=0,999$) поліноміальними закономірностями між показниками ІМТ та вмістом лептину в сироватці крові: $Y=0,003 \times x^3 - 0,400 \times x^2 + 14,83x - 171,2$, де Y - рівень вмісту лептину (нг/мл), x - значення ІМТ конкретного пацієнта.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією (АГ), що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла, який включає визначення показника гормону, вимір маси тіла (МТ, кг), зросту (Р, м) та встановлення віку, який відрізняється тим, що за одержаними вимірами розраховують значення індексу маси тіла (ІМТ=МТ/Р², од.), за яким відносять пацієнта до конкретної вагової категорії, при цьому при значенні ІМТ від 20,0 кг/м² до 25,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з гармонійною жировою компонентою маси тіла, при значенні ІМТ від 26,0 кг/м² до 27,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з надмірною вагою, при ІМТ від 28,0 кг/м² до 30,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з ожирінням I ступеня, при значенні ІМТ від 31,0 кг/м² до 35,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з II ступенем ожиріння, при значенні ІМТ 36,0 кг/м² до 40,9 кг/м² пацієнта відносять до особи з III ступенем ожиріння, при значенні ІМТ 41,0 кг/м² і вище пацієнта відносять до особи з IV ступенем ожиріння, а рівень лептину, середні значення якого були попередньо розраховані за вибіркою хворих в кожній конкретній ваговій категорії за абсолютними показниками імуноферментного аналізу вносять в таблицю, для хворих на АГ з нормальною МТ оцінюють як 7,77±0,53 нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з надмірною МТ оцінюють як 11,93±1,07 нг/мл, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням I ступеня оцінюють як 14,68±1,53 нг/мл, рівень лептину для



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144392** (13) **U**
 (51) МПК
A61B 5/107 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2020 02519	(72) Винахідник(и):	Рудь Оксана Михайлівна (UA), Хіміон Людмила Вікторівна (UA), Сябренко Геннадій Петрович (UA), Черкашина Лідія Володимирівна (UA), Шкляр Антон Сергійович (UA), Деміхова Надія Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	22.04.2020	(73) Володілець (володільці):	ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	26.09.2020		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	25.09.2020, Бюл. № 18		

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ РІВНЯ ЛЕПТИНУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (АГ), ЩО АСОЦІЙОВАНА З ДИСГАРМОНІЙНОЮ ЖИРОВОЮ КОМПОНЕНТОЮ МАСИ ТІЛА

(57) Реферат:

Спосіб оцінки рівня лептину у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією (АГ), що асоційована з дисгармонійною жировою компонентою маси тіла, включає визначення показника гормону, вимір маси тіла (МТ, кг), зросту (Р, м) та встановлення віку. За одержаними вимірами розраховують значення індексу маси тіла ($IMT = M/P^2$, од.), за яким відносять пацієнта до конкретної вагової категорії, при цьому при значенні IMT від $20,0 \text{ кг/м}^2$ до $25,9 \text{ кг/м}^2$ пацієнта відносять до особи з гармонійною жировою компонентою маси тіла, при значенні IMT від $26,0 \text{ кг/м}^2$ до $27,9 \text{ кг/м}^2$ пацієнта відносять до особи з надмірною вагою, при IMT від $28,0 \text{ кг/м}^2$ до $30,9 \text{ кг/м}^2$ пацієнта відносять до особи з ожирінням I ступеня, при значенні IMT від $31,0 \text{ кг/м}^2$ до $35,9 \text{ кг/м}^2$ пацієнта відносять до особи з II ступенем ожиріння, при значенні IMT від $36,0 \text{ кг/м}^2$ до $40,9 \text{ кг/м}^2$ пацієнта відносять до особи з III ступенем ожиріння, при значенні IMT від $41,0 \text{ кг/м}^2$ і вище пацієнта відносять до особи з IV ступенем ожиріння. Рівень лептину, середні значення якого були попередньо розраховані за вибіркою хворих в кожній конкретній ваговій категорії за абсолютними показниками імуноферментного аналізу вносять в таблицю, для хворих на АГ з нормальною МТ оцінюють як $7,77 \pm 0,53 \text{ нг/мл}$, рівень лептину для хворих на АГ з надмірною МТ оцінюють як $11,93 \pm 1,07 \text{ нг/мл}$, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням I ступеня оцінюють як $14,68 \pm 1,53 \text{ нг/мл}$, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням II ступеня оцінюють як $18,85 \pm 1,41 \text{ нг/мл}$, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням III ступеня оцінюють як $21,30 \pm 1,77 \text{ нг/мл}$, рівень лептину для хворих на АГ з ожирінням IV ступеня оцінюють як $46,22 \pm 4,49 \text{ нг/мл}$. Діагностують абсолютні значення рівня лептину для даного пацієнта, його досліджують за допомогою імуноферментного аналізу сироватки крові.

UA 144392 U