

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису

Брой Ірина Вікторівна

УДК 616.61-008.64:616.379-008.64]-037:616.12-008.331.1

**ОЦІНКА ОКРЕМИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ У РОЗВИТКУ
СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ**

Магістерська робота на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня

"Магістр медицини" зі спеціальності

"Загальна практика – сімейна медицина"

Науковий керівник
доктор медичних наук, професор
Сидорчук Лариса Петрівна

Чернівці - 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ – СТАН ПРОБЛЕМИ НА СЬОГОДЕННЯ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ, ЩО ЗУМОВЛЮЮТЬ ПОЯВУ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	9
1.1. Етіологічні чинники ризику артеріальної гіпертензії: причинно-наслідковий зв'язок із ураженням органів мішеней.....	11
1.2. Ураження нирок та цукровий діабет за артеріальної гіпертензії, зв'язок із абдомінальним ожирінням.....	19
1.3. Імунологічні механізми розвитку артеріальної гіпертензії: сучасні погляди на стан проблеми.....	27
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
2.1. Матеріал дослідження: клінічна характеристика хворих, забезпечення вимог біоетики.....	31
2.2. Методи досліджень.....	33
2.2.1. Методи дослідження клінічно-демографічних показників, діагностики хронічної хвороби нирок, цукрового діабету 2-го типу.....	33
2.2.2. Методи дослідження клітинної реактивності та адаптаційного напруження.....	35
2.3. Методи статистичного аналізу.....	36
РОЗДІЛ III. КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ.....	37

РОЗДІЛ IV. РІВЕНЬ АДАПТАЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ І КЛІТИННА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ШВИДКОСТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ.....	50
4.1. Рівень адаптаційного напруження і клітинна реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ<60 мл/хв/1,73 м ²	50
4.2. Рівень адаптаційного напруження і клітинна реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ>60 мл/хв/1,73 м ²	55
4.3. Вплив швидкості клубочкової фільтрації на рівень адаптаційного напруження, клітинну реактивність організму, імунологічну реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію.....	60
4.3.1. Вплив рівня швидкості клубочкової фільтрації на ступінь адаптаційного напруження і клітинної реактивності організму хворих на артеріальну гіпертензію.....	62
4.3.2. Вплив рівня швидкості клубочкової фільтрації на загальну імунологічну реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію.....	64
РОЗДІЛ V. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	68
ВИСНОВКИ.....	76
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ПЕРШОДЖЕРЕЛ.....	78

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія;
АТ – артеріальний тиск;
ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка;
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
ЕАГ – есенційна артеріальна гіпертензія;
ЕКГ – електрокардіографія;
ЕхоКГ – ехокардіографія;
ЄТГ – Європейське товариство гіпертензії;
ЄТК – Європейське товариство кардіології;
ЗХС – загальний холестерол;
ІМ – інфаркт міокарда;
ІМТ – індекс маси тіла;
ІР – інсулінорезистентність;
ІХС – ішемічна хвороба серця;
МАУ – мікроальбінурія;
МС – метаболічний синдром;
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система;
САТ – систолічний артеріальний тиск;
ССЗ – серцево-судинні захворювання;
ССУ – серцево-судинні ускладнення;
ССП – серцево-судинні події;
ХСК – хвороби системи кровообігу;
ХСН – хронічна серцева недостатність;
ХНН – хронічна хвороба нирок;
ЦВЗ – цереброваскулярні захворювання;
ЦД – цукровий діабет;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Актуальність теми. Перше місце за внеском у смертність від ССЗ посідає артеріальна гіпертензія (АГ) (4,3 млн/людей/рік), що формує основу для розвитку багатьох хвороб системи кровообігу (ХСК) [9, 11, 22, 27, 37, 40, 41, 45, 64, 68, 69, 80, 82]. В багатоцентричних контрольованих дослідженнях доведено пріоритетне значення АГ як основного фактора ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, патології нирок та цереброваскулярних ускладнень, що уражають близько мільярда людей у всьому світі і зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення [37].

АГ часто спостерігається у хворих на цукровий діабет (ЦД). Серед пацієнтів із гіпертонією поширеність ЦД у 2-2,5 рази вища, ніж серед нормотензивних людей. АГ та ЦД - дві взаємопов'язані патології, що мають могутню взаємопідсилюючу, пошкоджуючу дію, спрямовану відразу проти декількох органів-мішеней: серце, нирки, судини сітківки, магістральні судини. АГ та ЦД є провідними причинами ураження нирок у світі - на їх частку припадає 63% всіх випадків хронічної хвороби нирок (ХХН). Майже у кожного 8-го хворого на АГ і кожного 3-го із ЦД спостерігається ХХН. Підвищений артеріальний тиск (АТ) сприяє швидкому розвитку і прогресуванню нефропатії. Доведено, що основну роль у прогресуванні нефропатії, відіграє внутрішньоклубочкова гіпертензія. Головною причиною виникнення внутрішньоклубочкової гіпертензії є ішемія ниркових каналців, зменшення маси ниркової тканини, що зумовлені наявністю АГ [44]. Функціональний стан нирок досліджують за розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та наявністю мікроальбумінурії, це досить важливі критерії для діагностики діабетичної та гіпертонічної нефроангіопатії. За даними, Р. Weidmann, поєднання АГ, ЦД та ХХН збільшує ризик кардіоваскулярної смерті у 37 разів. Все це зумовлює актуальність дослідження, яке спрямоване на оптимізацію оцінки ризику та прогнозування появи ЦД 2 типу та ХХН у хворих на АГ, це дозволило б не тільки розробити алго-

ритм своєчасної діагностики та профілактики, а й підібрати адекватну лікувальну тактику, підвищити ефективність лікування таких пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Науково-кваліфікаційна робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Гемодинамічні, метаболічні, генетичні особливості артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом типу 2: ефективність комбінованої антигіпертензивної, метаболітотропної та вазоактивної терапії на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування» УДК 616.12-008.331.1-092-085, державний реєстраційний №0108U002098.

Тема, терміни виконання та науковий керівник магістерської роботи затверджені на засіданні кафедри сімейної медицини та Вченої ради Буковинського державного медичного університету протокол № 4 від 24.11.2015.

Мета і завдання дослідження: оптимізувати оцінку ризику та прогнозування появи ЦД 2 типу та ХХН у хворих на АГ із урахуванням клінічно-лабораторних предикторів.

Для реалізації мети були поставлені наступні **завдання:**

1. Встановити ризик появи ЦД 2-го типу у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від її тяжкості та індексу маси тіла.
2. Проаналізувати функціональний стан нирок у хворих на ЕАГ з урахуванням тяжкості та індексу маси тіла.
3. Оцінити клітинну реактивність та стан адаптаційних процесів у хворих ЕАГ в залежності від швидкості клубочкової фільтрації.
4. Ідентифікувати групи ризику пацієнтів для ранньої діагностики ЦД 2 типу та ХХН у хворих на ЕАГ.

Об'єкт дослідження: структурно - функціональний стан нирок, АГ II стадії, ЦД 2 тип, імунологічні зміни у хворих на АГ, методи діагностики та прогнозування на рівні лікаря загальної практики - сімейної медицини.

Предмет дослідження: клінічно-лабораторні показники як чинники ризику появи ХХН та ЦД 2 у хворих на ЕАГ; загальна імунологічна реактивність та адаптаційне напруження у даних пацієнтів.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, глюкоза плазми крові, біохімічні аналізи), інструментальні (офісне вимірювання АТ, електрокардіографія (ЕКГ), УЗД нирок), статистично-аналітичні.

Клінічний матеріал набрано на базі кафедри сімейної медицини, відділення загальної практики сімейної медицини комунальної медичної установи (КМУ) «Міська поліклініка №3» м. Чернівці та комунального закладу (КЗ) «Луцький центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» м. Луцьк.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукові дані були доповнені результатами щодо встановлення ризику появи ЦД 2-го типу у хворих на ЕАГ, залежно від її тяжкості та індексу маси тіла, у загальнолікарській практиці; було вивчено зв'язок ризику ЦД 2 із порушенням швидкості клубочкової фільтрації залежно від тяжкості ЕАГ та індексу маси тіла.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дослідження були виділені групи ризику появи ХХН та ЦД 2 типу у хворих на АГ та способи ранньої діагностики даних захворювань. Все це прогностично дозволило покращити результати лікування таких пацієнтів, попередити розвиток ускладнень.

Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів є основним і полягає у самостійному проведенні літературного пошуку, виборі напрямку і методів дослідження, підборі контингенту хворих та їх поділу на групи дослідження, проведенні необхідного об'єму клінічних спостережень, виконанні окремих етапів аналітичної і статистичної обробки матеріалу, узагальненні отриманих результатів, веденні первинної документації. Автором у співавторстві підготовлено наукові дані до публікації. Окремі етапи дослідження проводили сумісно зі співавторами, що відо-

бражено в опублікованих працях. Постановку наукової проблеми, формулювання ідеї роботи, мети та завдань досліджень, а також висновки і практичні рекомендації сформульовані автором разом із науковим керівником.

Результати дослідження повністю висвітлені у наукових працях.

Апробація роботи. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації магістерського дослідження обговорювалися на наукових форумах різних рівнів:

- ✓ міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті» (17-18 березня, 2017, м. Одеса);
- ✓ міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (7-8 квітня, 2017, м. Дніпро);
- ✓ міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційний розвиток науки нового тисячоліття» (21-22 квітня 2017, м. Ужгород)
- ✓ науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (25-26 квітня, 2017, м. Вінниця);
- ✓ щорічній підсумковій науково-практичній конференції лікарів-інтернів Буковинського державного медичного університету, секції "загальна практика – сімейна медицина" (травень, 2015-2017 навчального року).

Публікації. За темою магістерської науково-кваліфікаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, серед них: 3 статті українською мовою у журналах рекомендованих Державною Атестаційною Комісією (ДАК) України, 6 тез.

РОЗДІЛ І
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ – СТАН ПРОБЛЕМИ НА
СЬОГОДЕННЯ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ
ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ, ЩО ЗУМОВЛЮЮТЬ ПОЯВУ СУПУТНЬОЇ
ПАТОЛОГІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) в наш час є причиною кожного третього випадку смерті у світі. Щороку в Україні 6 із 10 смертей (160 тисяч осіб) спричиненні ССЗ. Це більше, ніж сукупна кількість випадків від усіх видів раку, туберкульозу, СНІДУ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших захворювань серцево-судинної (СС) системи у всьому світі й в Україні зокрема та обумовлює суттєвий вплив на показники здоров'я населення [37, 43, 49]. Сьогодні на планеті від АГ страждають більше 2 млрд. людей і, на жаль, менш ніж 30% знають про своє захворювання. Та лише половина з тих, хто знає, правильно лікується. Тому щорічно АГ забирає життя більше 60 млн. людей у всьому світі. За прогнозами європейських експертів, до 2025 року 29,0% чоловіків і 29,5% жінок у світі будуть мати АГ, що складатиме уже 6 млрд людей [18].

Поширеність гіпертонії серед ХСК у дорослих становить 46,8%, а підвищення АТ реєструється у 15-30% дорослого населення.

Як відомо, високий АТ є основним чинником ризику підвищеної захворюваності та смертності від таких причин, як інсульт, ІХС, серцева недостатність та хронічна ниркова недостатність, що призводить до значних медичних і соціальних проблем і значних економічних витрат. Відомо, що частота смерті від інсульту та ішемічної хвороби серця лінійно збільшується, починаючи з рівня АТ 115/75 мм.рт.ст. На кожні 20/10 мм рт.ст. приросту АТ від зазначених цифр ризик смерті від серцево-судинних захворювань збільшується у 2 рази [35].

За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ, станом на 01.01.2014 в Україні зареєстровано 12 153 040 хворих на АГ, що становить близько третини дорослого населення. Поширеність АГ серед жителів міст становить 30 %, у сільській місцевості - 36 %. З 2009 по 2013 рік кількість хворих на АГ збільшилась на 263 303 особи, що є свідченням ефективної роботи закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу. Поширеність АГ в осіб пенсійного віку перевищує середній показник в 1,8 раза і становить 60014,7 на 100 тис. населення (у 2013 році було зареєстровано 6 873 121 особу похилого віку з АГ). Частка осіб працездатного віку становить 43,5 % загальної кількості зареєстрованих хворих (5 283 065 осіб) та 55,4 % серед вперше виявлених у 2013 році випадків АГ[48]. Серед осіб із підвищеним АТ знають про наявність захворювання 67,8%, сільських і 80,8 % міських мешканців, лікуються - відповідно 38,3 та 48,4 %, ефективність лікування складає 8,1 та 18,7 % [37, 39].

Більшість пацієнтів із АГ проходять лікування в амбулаторних (поліклінічних) медичних закладах. Світовий досвід, узагальнений ВООЗ, свідчить про те, що своєчасна діагностика, проведення заходів первинної та вторинної профілактики, своєчасне призначання адекватної медикаментозної терапії, залучення до участі в процесі лікування пацієнта та членів його родини затримує прогресування захворювання, знижує ризик виникнення ускладнень, сприяє поліпшенню якості життя та збереженню працездатності. Ефективність дій лікаря при лікуванні кожного конкретного пацієнта і досягнення успіхів у контролі АТ серед населення країни в цілому значною мірою залежить від узгодженості дій лікарів загальної практики - сімейної медицини та лікарів, які надають вторинну медичну допомогу, що забезпечує єдиний діагностичний і лікувальний підхід [19].

Дані дослідження EUROASPIRE III (2008), яке проводилось у закладах первинної медичної допомоги 12 європейських країн, свідчать, що досягнення цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) навіть у країнах Євросоюзу досягло лише 26%. Отже, це одна із важливих проблем медичної клі-

нічної практики. Лікар, який прагне досягти цільового рівня АТ у своїх пацієнтів, має не лише високий рівень професіоналізму, але, що не менш важливо, має високу професіональну відповідальність.

1.1. Етіологічні чинники ризику артеріальної гіпертензії: причинно-наслідковий зв'язок із ураженням органів мішеней

Основним механізмом запуску каскаду патогенетичних ланцюгів за АГ є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). При цьому виникає проблема контролю рівня АТ, складність якої полягає у тому, що АГ рідко зустрічається ізольовано, без додаткових чинників ризику (порушення обміну ліпідів, вуглеводів, ожиріння, метаболічний синдром тощо) та поєднаних станів. В українській популяції, за даними ННЦ "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України", лише у 1% хворих із підвищеним артеріальним тиском (АТ) не виявлено додаткових факторів ризику [37, 45]. У кожного восьмого хворого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого - з двома, у 61% хворих - з трьома і більше факторами ризику. У 46% осіб з підвищенням АТ виявляють ожиріння, у 67% - гіперхолестеринемію, у кожного четвертого – низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності, майже у кожного п'ятого - гіпертригліцеридемію; 23% хворих на АГ курять, 83% - вживають алкогольні напої, 48% - ведуть малорухомий спосіб життя. Найбільш несприятливим поєднанням двох факторів ризику для чоловіків є комбінація АГ і тютюнопаління та АГ і ожиріння, для жінок - АГ і дисліпідемія та АГ і ожиріння. Відповідно для проведення ефективної первинної і вторинної профілактики важливим є раннє виявлення чинників ризику та їх корекція. Це ж стосується і регулярного контролю рівня АТ. Так, за даними офіційної статистики МОЗ України при аналізі структури АГ за рівнем АТ у 50% хворих наявна АГ 1-го ступеня, у кожного третього - АГ 2-го ступеня, у кожного п'ятого - АГ 3-го ступеня [37, 40, 41, 45].

Формування і прогресування АГ зумовлене складною взаємодією нейрогуморальних, гемодинамічних, метаболічних і генетичних факторів [34, 46].

Фактори ризику виникнення АГ

- **Вік.** Вік - один з важливих факторів виникнення гіпертонічної хвороби - “хвороби осені життя, яка позбавляє можливості дожити до зими” (О. Богомолець). Встановлено, що підвищення АТ прямо залежить від віку і, зазвичай, АГ з’являється у віці 30-50 років. В цілому рівень діастолічного АТ підвищується до 55 років, потім змінюється мало. Систолічний АТ постійно зростає з віком. На жаль, безпосередньо впливати на вік ми не маємо змоги, однак, слід пам’ятати, що саме стан судин значною мірою, визначає вік людини. Змінивши свій спосіб життя, ми можемо покращити загальний стан і, зокрема, стан судин, попередити передчасне старіння організму.
- **Стать.** Відомо, що на гіпертонічну хворобу в молодому та середньому віці частіше хворіють чоловіки, однак з настанням менопаузи у жінок ця відмінність нівелюється. Це так звана клімактерична гіпертонія, яка є наслідком порушень гормонального балансу в організмі. Якщо така гіпертонія зумовлена лише клімаксом, то АТ нормалізується самостійно після того, як “важкі часи” для жінки минуть.
- **Спадковість** - один з найвпливовіших факторів майбутнього розвитку АГ. Виявлено тісну кореляцію між АТ найближчих родичів (батьки, брати, сестри). Втім, навіть при обтяженій спадковості, дотримуючись основних правил здорового способу життя, можна значно знизити ризик розвитку хвороби. Як напівжартома висловився доктор А.Дойл з Австралії щодо профілактики гіпертонічної хвороби: “потрібно скоротити вживання солі, калорій, побільше рухатися і... розумно обирати предків”.
- **Маса тіла. Надмірна маса тіла та ожиріння.** Кореляція між

масою тіла і рівнем АТ пряма, значна і стійка. Надлишкова маса асоціюється з 2-6 кратним підвищенням ризику виникнення АГ. Тішить те, що майже не існує людей (за відсутності важкої ендокринологічної патології), які, дотримуючись певних правил здорового харчування, не могли б схуднути. Однак, варто пам'ятати, що при переході на оздоровче харчування важливо дотримуватися системності і поступовості при обов'язковому спостереженні лікаря. Характер розподілу жирової тканини в організмі має суттєве значення в розвитку хвороб серця. Ризик серцево-судинної патології є найбільшим при відкладенні жиру в ділянці живота, грудей, шиї, при цьому руки і ноги непропорційно худі. Таке ожиріння називається черевним, центральним (яблукоподібним). Існує й інший тип ожиріння, при якому жирова тканина відкладається відносно пропорційно по всьому тілі - периферичний тип (грушкоподібний). Ожиріння черевного типу часто пов'язане з гіпертензією та ішемічною хворобою серця. При обстеженні у таких людей (з черевним типом відкладення жиру) виявляється порушення рівня ліпідів, підвищення фібриногену, сечової кислоти в крові і, як правило, приховане або явне порушення вуглеводного обміну. Це не лише зростання рівня цукру в крові, а й підвищення рівня інсуліну та зниження чутливості клітин організму до нього. При центральному типі ожиріння частіше спостерігається діабет II типу, жировий гепатоз, передтромботичний стан, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність, альбумінурія (наявність білку в сечі). Суб'єктивно у таких хворих набір скарг досить типовий - задишка, підвищена втомлюваність, поганий нічний сон і сонливість вдень, набряки та ін. Втішним є те, що при такому типі ожиріння схуднути легше. Скористайтеся сантиметровою стрічкою і виміряйте окружність своєї талії та стегон. До 2005 року окружність талії у чоловіків більше 102 см, у жінок більше 88 см вважалось критерієм черевного, яблукоподібного типу ожиріння (Національний інститут здоров'я США, АТР III, 2001 рік). Пізніше були запропоновані більш жорсткі критерії ожиріння черевного

типу, не на користь власників довгих ременів, зокрема, для європейців окружність талії більше 94 см у чоловіків і талія більше 80 см у жінок (Міжнародна федерація діабету, 2005 рік). Величина окружність талії/окружність стегон становить при такому типі ожиріння більше 0,85 у жінок та більше 1 у чоловіків. Окружність талії може бути трохи більшою при високому зрості. Зниження маси тіла на 1 кг призводить до зменшення артеріального тиску на 1,3 - 1,6 мм рт. ст. При цьому більш виразне зниження тиску спостерігається у пацієнтів з АГ, ніж у здорових осіб. Вважають, що зменшення ваги тіла в осіб, які одночасно страждають ожирінням і мають підвищений тиск, є одним найбільш ефективним засобом немедикаментозної терапії. Також зниження маси тіла супроводжується зменшенням гіпертрофії лівого шлуночка і потреби в гіпотензивних засобах. Ожиріння є розповсюдженим хронічним захворюванням, яке дуже часто призводить до розвитку уражень серцево-судинної системи. Але пов'язувати ожиріння та серцево-судинні захворювання можна не завжди.

- **Аліментарні фактори:**

- *Кухонна сіль.* Її вживання понад фізіологічну норму позитивно корелює з рівнем АТ. Близько століття тому при дослідженні хворих гіпертонією французькі вчені вперше виявили, що якщо пацієнти в день споживали більше 10 г солі, то їх кров'яний тиск різко підвищувався, а якщо кількість надходження солі зменшували, то й тиск наближався до норми. З часом гіпотеза про зв'язок надлишкового споживання солі і підвищеного АТ знайшла підтвердження: надмірне споживання солі приводить до того, що в організмі затримується рідина - для підтримки водно-сольового балансу. Чим більше води в організмі - тим більший об'єм крові, а чим більше крові - тим вище тиск у судинах. Так пояснювався зв'язок між кількістю солі, яку споживає людина, і розвитком у неї гіпертонії. До того ж уже давно встановлено, що високий АТ збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Великий об'єм

крові, який циркулює по судинах, розтягує і послаблює їх стінки, що робить судини вразливими до пошкоджень. А це підвищує ризик інсульту, інфаркту і смерті. Саме цей зв'язок - від споживання солі до гіпертонії, а потім від гіпертонії до інсультів та інфарктів - основний привід для оголошення війни проти солі. Крім того, надмірна кількість солі знижує активність ферментів, які розщеплюють холестерин, і тим самим сприяють збільшенню його вмісту в крові (на пошкоджених клітинах судин відкладаються жирові клітини). Зайва кількість хлористого натрію створює додаткове навантаження на нирки, які є фільтром крові, а нирки за добу можуть відфільтрувати більше 1,7 тонн крові, що у свою чергу може призводити в подальшому до появи ХХН.

- *Інші мікроелементи.* Існує зворотний зв'язок між вживанням K^+ , Ca^{2+} та Mg^{2+} і рівнем АТ.

- *Макроелементи:* білки, жири, вуглеводи, харчові волокна. Переважання в харчовому раціоні овочів та фруктів, риби, білого курячого м'яса, обмеження вживання тваринних жирів, холестерину і солодоців сприяє зменшенню рівня АТ.

- *Кава та кофеїн.* Відновлення пресорного ефекту кофеїну відбувається через декілька годин після вживання кави. АГ виникає втричі частіше серед тих, хто вживає від 1 до 5 чашок кави на день порівняно з тими, хто не вживає кави взагалі. Кофеїн, що міститься в міцній каві, підвищує ДАТ у чоловіків з гіпертензією на 8 мм рт.ст., а у осіб з нормальним АТ – на 3 мм рт. ст.

- *Алкоголь.* Вживання алкоголю прямо корелює з рівнем АТ, причому як епізодичне, так і хронічне. Залежність між вживанням алкоголю і поширеністю АГ має вигляд J-подібної кривої. Частота АГ найменша серед осіб, що вживають алкоголь в окремих випадках, і поступово зростає в залежності від зростання щоденної кількості вживаних алкогольних напоїв. Рекомендується обмежити його вживання: для осіб чоловічої статі з розрахунку не більше 20 мл чистого етанолу на добу, для жінок - 10

мл/добу.

- **Паління.** Нікотин та компоненти диму різко підвищує АТ, погіршує еластичність судин, порушує в'язкість крові, прискорює частоту серцевих скорочень, і це далеко не всі негативні наслідки дії цигарок. Ефект кожної сигарети триває біля 30 хвилин. Вже на 1-й хвилині після її випалювання САТ підвищується на 15 мм рт. ст., а на 4-й – на 25 мм рт. ст. Доведено, що куріння 5 цигарок на день збільшує ризик розвитку інфаркту міокарда на 40%, а при однакових рівнях АТ у осіб, що палять, мозковий інсульт та ІХС виникає в 2-3 рази частіше, ніж у тих, хто не палить.

- **Психосоціальні фактори.** Стрес сприяє підвищенню АТ. Проте поки що невідомо, чи призводить тривалий стрес до довготривалого підвищення АТ. Особливо важливим для людського суспільства є визначення ролі так званого психологічного стресу, що, за Lovallo and Gerin, визначається як «подія, яка змінює гомеостаз організму через відчуття загрози, не беручи до уваги потенційну фізичну шкоду» [78]. Тобто це такий стрес, що прямо не загрожує життю людини. Існують три рівні відповіді на стрес залежно від реактивності серцево-судинної системи: 1) когнітивно-емоційний рівень (беруть участь кортикальні та лімбічні структури, що знаходяться над гіпоталамусом), який є відповідальним за індивідуальні психологічні відмінності когнітивно-емоційної відповіді; 2) автономно-ендокринний рівень (беруть участь анатомічні структури, локалізовані в гіпоталамусі та стовбурі мозку), який сполучає інформацію, отриману з верхніх центрів, з ендокринними органами та автономною системою; 3) периферичний рівень, що відповідає за індивідуальну реактивність периферії (наприклад, структурні зміни в артеріях можуть змінювати відповідь на інформацію, що надходить із ЦНС).

Значна кількість експериментальних досліджень показала, що довготривале підвищення АТ може бути викликано різними стресорними агентами, які діють на будь-який з указаних вище рівнів. Двадцять років

тому Björn Folkow, базуючись на даних експериментів із тваринами [62], сформулював свою теорію формування стійкої АГ на фоні хронічного стресу, згідно з якою повторна симпатична стимуляція, що підвищує транзиторно АТ, ЧСС та серцевий викид, призводить до структурної адаптації судин та серця. Виникає судинна гіпертрофія, що, у свою чергу, призводить до виникнення диспропорції між ступенем підвищення АТ та силою стресорного стимулу, що викликає ще більше судинне ремоделювання (порочне коло) і врешті-решт веде до підвищення судинного опору і трансформації транзиторного підвищення АТ у стійку АГ. Окрім того, про те, що стрес веде до гіпертензії, свідчать і інші дані: 1) при АГ наявна постійна активація симпатичної нервової системи [60, 99]; 2) супрабульбарні нейрони довгастого мозку є активованими при АГ [59, 61]; 3) збільшується виділення норадреналіну в симпатичних нервах гіпертензивних пацієнтів [72, 90, 98]. Проте більшість експертів погоджуються з думкою, що немає переконливих даних, що саме емоційний стрес, а не стани, пов'язані із ним (порушення сну, зловживання алкоголем та сіллю, переїдання), призводить до стійкого підвищення АТ. Окремі клінічні, епідеміологічні та лабораторні дослідження продемонстрували значення психологічних факторів та поведінки людини в патогенезі. Але досі не виділено так званої типової поведінки гіпертензивного пацієнта. Як правило, люди з АГ субнормально сприймають позитивні та негативні подразники [67, 87], особливо коли вивчення реакції людей проводиться короткостроково. Тому важливо проводити подібні дослідження протягом довготривалого періоду. У цьому плані цікавими є дані спостереження М. Тіміо зі співавторами, у якому було показано, що у служниць закритого монастиря в Umbria не відбувалося підвищення АТ із віком [95]. Також важливими є дані популяційного дослідження, в якому показано підвищення АТ у людей відразу після міграції [88].

- **Соціально-економічний статус.** В країнах із розвинутою

економікою визначається зворотний зв'язок між АТ і рівнем освіти, доходів та професійним статусом. Разом з тим, в країнах перехідного і доперехідного періоду визначається значна розповсюдженість АГ серед забезпечених верств населення. Досвід більшості країн свідчить, що зі зростанням економіки в суспільстві реєструється неухильне підвищення рівнів АТ і поширеності АГ серед малозабезпечених верств населення.

- **Фізична активність.** У осіб, що ведуть малорухомий спосіб життя, ризик виникнення АГ на 20-50% вищий, ніж у фізично активних. Фізичні навантаження під час виконання професійних обов'язків сприяють підвищенню АТ, а фізична активність в години дозвілля – навпаки. Підтримання оптимального рівня фізичної активності сприяє зменшенню артеріального тиску. Для досягнення антигіпертензивного ефекту необхідне регулярне помірне фізичне навантаження. Позитивний вплив на здоров'я має будь-яка активність, але перевагу потрібно надавати динамічним фізичним вправам – ходьба, плавання, заняття на велотренажерах або тредмілі тощо. Мінімальний рівень активності - швидка ходьба упродовж 30-45 хвилин щоденно або хоча б 5 разів на тиждень.

Регулярні фізичні вправи мають позитивний вплив на рівень холестерину та метаболізм вуглеводів, що зменшує ризик прогресування атеросклерозу й розвитку цукрового діабету. Крім того, фізичні вправи мають тренувальний ефект, вони сприяють нормалізації тону вегетативної нервової системи, позитивно впливають на систему згортання крові та функцію судин, в тому числі, судин серця.

- **Атеросклероз** (ураження судинної стінки жировими нашаруваннями) - небезпечний фактор порушення нормального функціонування судинної системи та підвищення АТ, в основі якого лежить порушення ліпідного обміну. Слід зазначити, що сама АГ сприяє розвитку та прогресуванню атеросклерозу. І, навпаки, атеросклероз є одним із основних чинників розвитку АГ. При атеросклеротичному

ураженні судин різко зростає судинний периферичний опір, що веде до підвищення АТ. У здорової людини судину можна порівняти з гумовою трубкою, здатною звужуватися і розширюватися залежно від потреб. Судина, уражена атеросклеротичним процесом, нагадує скляну трубку, що не може реагувати на зміни потреб кровообігу. Дотримання основних рекомендацій зі здорового способу життя та чітке виконання лікарських призначень дозволять до певної міри “очистити” судинне русло та повернути судинам втрачену еластичність, забезпечивши стабілізацію АТ. У хворого, що палить, в поєднанні з артеріальною гіпертензією та гіперхолестеринемією ступінь ризику атеросклерозу зростає у 16 разів.

1.2. Ураження нирок та цукровий діабет за артеріальної гіпертензії, зв'язок із абдомінальним ожирінням

АГ, без сумніву, є провідною медико-соціальною проблемою сучасності. Мабуть, жодному патологічному стану з хвороб людини не присвячено такої кількості програм, контрольованих випробувань і досліджень, факторних аналізів, «подвійних», «сліпих», «рандомізованих», «доказових», «багатоцентрових», не організовано стільки професійних співтовариств і національних реєстрів, не кажучи вже про сотні монографій і наукових статей, що публікуються щорічно. На тлі зростання знань і успіхів в області фармакології і терапії АГ, частота досягнення цільового АТ сьогодні в США і європейських країнах стабілізувалася на 25-34% [10]. Проте, низька ефективність контролю АТ на популяційному рівні загострює проблему АГ, роль якої в смертності та інвалідизації людей продовжує зростати, незважаючи на велику увагу, що приділяється цій тематиці науковим співтовариством, практичними лікарями та органами влади.

Все частіше у загальній популяції трапляється коморбідність АГ та ЦД 2 типу [92]. Поєднання АГ та ЦД 2 типу корелює з раннім розвитком серцево-судинних ускладнень [51]. Дане поєднання патогенетично обґрун-

товане наявністю інсулінорезистентності (ІР) та гіперінсулінемії [93]. Останніми роками значна увага приділяється питанню інсулінорезистентності та ранніх порушень вуглеводного обміну, зокрема у хворих на АГ, вказаний стан отримав назву «предіабет» [21, 31]. Поширеність предіабетичних порушень у світі сягає 350 млн осіб та продовжує зростати. Близько 5% осіб з предіабетичними порушеннями протягом року переходять до категорії хворих на ЦД 2 типу, що підкреслює актуальність вивчення появи ранніх порушень вуглеводного обміну. [36].

Варто відмітити, що деякі дослідники розглядають ІР як предиктор майбутньої АГ [63,70].

В Україні на сьогодні офіційно зареєстровано понад 1 млн пацієнтів із ЦД. У структурі цих пацієнтів частка хворих на ЦД 2-го типу становить 90%. АГ зустрічається в 2 рази частіше в пацієнтів із ЦД порівняно із загальною популяцією й діагностується у 80% пацієнтів з ЦД 2-го типу [32, 58, 79, 81]. Відповідно до світової статистики, кожні 13-15 років кількість людей з ЦД подвоюється.

Підвищений рівень АТ є одним із найбільш суттєвих факторів ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД. Поєднання АГ та ЦД 2–7 разів підвищує ризик ураження органів-мішеней (серця, головного мозку, нирок) та визначає більш високу частоту розвитку серцево-судинних ускладнень та смерті. У хворих на АГ у поєднанні з ЦД у 2 рази частіше розвивається гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), у 3 рази частіше зустрічається ішемічна хвороба серця (ІХС) та серцева недостатність (СН) порівняно із пацієнтами з ЦД без АГ. За даними Фремінгемського дослідження, наявність АГ у пацієнтів із ЦД була пов'язана з підвищенням частоти розвитку серцево-судинних подій на 57% і ризику смерті від будь-яких причин - на 72%. Отже, пацієнти з наявним ЦД 2-го типу та АГ потребують як ефективного зниження АТ, так і

захисту органів-мішеней від ураження, а тим самим знижується ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та смерті [54, 74].

АГ та ЦД є найбільш частими причинами ураження нирок [75, 76, 85, 86]. З одного боку, підвищений АТ є причиною хронічних захворювань нирок (ХЗН), з другого - ренопаренхіматозна АГ посідає другу позицію після есенціальної серед причин хронічного підвищення АТ. За образним висловом N.M. Kaplan, нирки є і жертвою, і винуватцем АГ [15].

Патогенез ураження нирок при поєднанні ЦД 2-го типу і АГ досить складний, проте в основному він може бути зведений до оксидативного стресу, дисфункції ендотелію і порушення мікроциркуляції, при цьому внесок обох захворювань в сумарний патологічний процес часто перехресується, проте з урахуванням відомих на даний час наукових фактів можна зробити спробу "розділити" роль АГ і ЦД 2-го типу у порушенні функціонального стану нирок.

Як відомо, існуюча при ЦД 2-го типу гіперглікемія сприяє утворенню активних форм кисню (оксидативний стрес), що тягне за собою цілий ряд патологічних реакцій: відбувається активація протеїн С, яка призводить до вивільнення фактора β , що зумовлює проліферацію мезангіального апарату клубочка, збільшення вмісту фактора росту ендотеліальних клітин клубочків, протромботичному ефекту і порушенню вазодилатації. При цьому одночасно збільшується утворення активних форм кисню, що у свою чергу посилюють дисфункцію ендотелію. Інсулінорезистентність, що є при ЦД 2-го типу, та зумовлена нею гіперінсулінемія, веде до порушення мікроциркуляції, впливає на активацію α -фактора некрозу пухлин, той у свою чергу, сприяє зниженню поглинання глюкози м'язами, так замикається «вadne коло». Інсулінорезистентність також посилює дисфункцію ендотелію.

Проблема АГ та хвороби нирок обговорюється вченими вже понад 150 років і їй присвячені роботи провідних нефрологів і кардіологів світу. У їх числі R. Bright, F. Volhard, E. M.Тареев, А. Л. М'ясників, Н. Goldblatt, В. Brenner, G. London і багато інших. За сучасними уявленнями зв'язок між

ХХН і АГ представляється у вигляді вадного кола, в якому нирки є одночасно причиною розвитку АГ та органом-мішенню її впливу [84]. На даний час доведено, що АГ не тільки пошкоджує нирки, але і різко прискорює розвиток ниркової недостатності. Ключовим детермінантом погіршення функції нирок є підвищення систолічного артеріального тиску (САТ). При підвищенні САТ та активації симпатoadреналової і РААС відбувається вазоконстрикція приносячої артерії клубочка зі зменшенням ефективного ниркового кровотоку та утворенням ангіотензину II (провідний фактор), який викликає спазм виносячої артерії клубочка і сприяє розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії з подальшою гіперфільтрацією і підвищеною проникністю для білка.

Згідно з останніми даними, кількість хворих на ХХН у світі подвоюється кожні 7-10 років. В американській популяції ХХН реєструють у 23% хворих на АГ, в італійській - у 42% [73, 77, 80]. Аналіз більш ранніх даних дослідження NHANES III свідчить про наявність у 11 % із обстежених 19,2 мільйона американців хронічних захворювань нирок, а саме: 3,3 % мали першу стадію ХХН (персистуюча мікроальбумінурія зі ШКФ > 90 мл/хв/1,73 м²); 3 % - другу стадію ХХН (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м²); 4,3 % - третю стадію (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²); 0,2 % - четверту (ШКФ 15-29 мл/хв) і 0,1 % - п'яту (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти з ХХН мають дуже високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ). У осіб із термінальною стадією ниркової недостатності ризик серцево-судинної смерті у 15-30 разів вищий, ніж у загальній популяції. У дослідженні HOT у хворих на ЕАГ зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² зареєстровано майже вдвічі більше серцево-судинних подій, ніж у пацієнтів із ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² у дослідженні LIFE мікроальбумінурія (МАУ) була незалежним предиктором виникнення ССУ [80].

ХХН – це захворювання, яке характеризується тривалими (не менше 3 місяців) структурними та/або функціональними нирковими змінами за да-

ними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які водночас дають підставу для виключення гострого характеру патологічного процесу в нирках.

Критерії наявності ХХН (адаптовано за KDIGO, 2012)

1. Маркери ураження нирок:

- Альбумінурія > 30 мг/доб (або протеїнурія > 150 мг/доб); або співвідношення альбумін/креатинін сечі >3 мг/ммоль або > 30 мг/г)
- Зміни осаду сечі (наприклад, гематурія, еритроцитарні, зернисті, лейкоцитарні циліндри)
- Електролітні та інші зміни, пов'язані з порушеннями функції ниркових каналців (наприклад, при нирковому тубулярному ацидозі, нефрогенному нецукровому діабеті)
- Порушення, які виявлені при гістологічному обстеженні ниркової тканини
- Структурні порушення, які виявлені при інструментальному обстеженні (наприклад, полікістоз, дисплазія нирок, гідронефроз внаслідок обструкції, кортикальні інфаркти нирок внаслідок міхурно-сечовідних рефлюксів, стеноз ниркових артерій та ін.)
- Дані анамнезу про перенесену трансплантацію нирок

2. Зниження ШКФ: ШКФ менша за 60 мл/хв/ $1,73$ м² (зміни присутні більше 3-х місяців) [19].

ХХН - це збірне поняття, яке об'єднує гетерогенні захворювання, які порушують структуру та/або функцію нирок, мають різні клінічні особливості і неоднорідні за етіологією, ступенем тяжкості та темпом прогресування. На різних етапах ХХН становлення і розвиток хвороби часто протікають безсимптомно, їх діагностика при цьому зазвичай відбувається під час скринінгових або випадкових обстежень, а також при обстеженні з приводу супутніх патологічних станів. При швидко прогресуючому перебігу деяких варіантів ХХН розвиток значного зниження функції нирок можливий вже за декілька тижнів/місяців, однак у багатьох випадках темп

прогресування значно повільніший, а в окремих ситуаціях при багаторічному спостереженні за хворими чіткого прогресування ХНН виявити не вдається [84].

Окрім того, відомо, що протягом життя людини функція нирок постійно прогресивно погіршується на 1 % за рік (1-2 мл/хв), отже, навіть у здорових осіб у похилому віці спостерігаються знижені показники клубочкової фільтрації. Ряд захворювань (АГ, ЦД, запальні захворювання та травми нирок та ін.) значно прискорюють цей процес (12-15 мл/хв на рік), що призводить до зниження функції нирок раніше у більш молодому віці.

Отже, для оцінки хворого на АГ основою є визначення функції нирок. Для цього використовують показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), або кліренсу креатиніну (КК). У клініці для визначення ШКФ використовують ряд прямих методів, що дозволяють лікарю точно оцінювати ступінь ураження нирок, але ці методи потребують спеціального обладнання, препаратів та підготовки персоналу. З огляду на актуальність визначення стану нирок у широкого кола пацієнтів (з АГ, ЦД) та технічні труднощі визначення кліренсів речовин були запропоновані розрахункові методи оцінки фільтраційної функції нирок тільки за концентрацією креатиніну сироватки крові з урахуванням статі, віку, маси тіла та раси пацієнта.

Найбільш широко та найдовше застосовується формула D. Cockcroft та M. Gault (1976):

$$\text{ШКФ} = \frac{(140 - \text{вік}) * \text{маса тіла(кг)}}{2 * (\text{креатинін сироватки})}$$

де ШКФ виражено в мл/хв, маса тіла - у кг, вік - у роках, креатинін сироватки - у мг/дл (при необхідності для перерахунку мкмоль/л ділять на коефіцієнт 88); для жінок отриманий результат слід перемножити на 0,85.

У всіх хворих із ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м² необхідно визначити тренд цього показника за рік. Це дозволяє прогнозувати перебіг захворювання з визначенням строків розвитку ХНН, а також оцінювати

ефективність лікувальних заходів, спрямованих на уповільнення прогресування захворювання [15].

Необхідно зауважити, що стадії ХХН визначаються згідно з ШКФ, а не креатиніном крові. Це пов'язано з тим, що креатинін крові починає збільшуватись, коли ШКФ зменшується наполовину від нормальної (рис. 1.1). Тобто гіперкреатинінемія спостерігається за наявності понад 50 % непрацюючих нефронів. Крім того, відмінності між клінічними лабораторіями в калібровці креатиніну сягають 20 %. Тому пропонується взагалі відмовитися від рутинного визначення ШКФ (проби Реберга — Тарєєва) через більш коректне визначення рівня клубочкової фільтрації за даними креатиніну крові з урахуванням маси тіла й віку пацієнта, або менш доступного проведення радіонуклідного визначення ШКФ при проведенні реносцинтиграфії [4, 26].

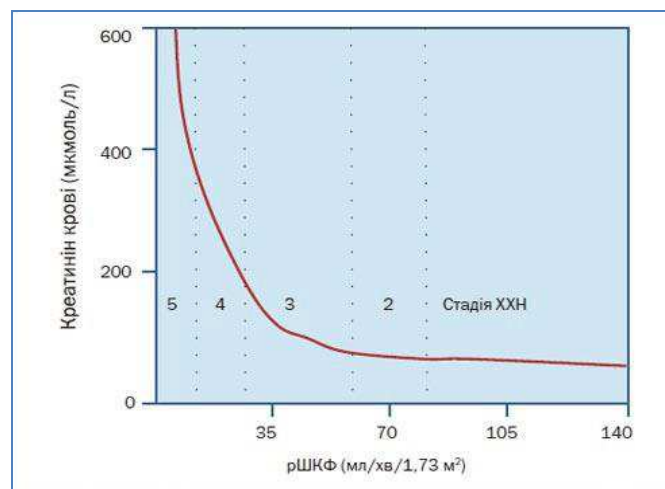


Рис. 1.1. Рівень креатиніну не відображає стадію хронічної хвороби нирок [26]

ХХН сімейними лікарями найчастіше діагностується за наявності протеїнурії й гіпертензії, у тому числі на тлі ЦД й кардіоваскулярних захворювань та в пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом ХХН. У нормі з сечею виділяється дуже мала кількість білка. Постійно підвищена екскреція білка, як правило, є маркером пошкодження нирок. Ще у дослідженні

N. Anavekar і співавт. було показано, що чим нижчою є ШКФ, тим вищим є ризик виникнення таких ускладнень, як інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність [55]. Аналогічно: чим вищим є рівень мікроальбумінурії як у хворих на ЦД, так і без нього, тим вищим є ризик виникнення ССУ та смерті.

Мікроальбумінурія (МАУ) визначається як втрата незначної кількості альбуміну з сечею і насамперед пов'язується з наявністю ураження нирок у хворих на ЦД. Однак дані останнього десятиліття переконливо доводять, що МАУ в першу чергу є предиктором кардіоваскулярних катастроф. Серед хворих на АГ кожне збільшення співвідношення альбумін/креатинін у 10 разів призводило до відповідного зростання ризику кардіоваскулярних катастроф на 57 %; смерті від ССЗ - на 97,7 %; смерті від усіх причин – на 75,2 %; інсульту – на 51,0 % та інфаркту міокарда - на 45 %.

Найбільш значимий зв'язок із появою МАУ встановлений для АТ. Збільшення виявлення МАУ більш, ніж удвічі спостерігається за даними реєстру NHANES вже при високому нормальному АТ (130–139/85–89 мм рт.ст.). Підвищення АТ є найбільш значимим у популяції чинником, що визначає появу МАУ. Загалом підвищення середнього АТ на 10 мм рт.ст. збільшує частоту виявлення МАУ в півтора раза. Найбільший вплив здійснює ріст систолічного АТ, особливо в нічний час. За даними дослідження GUBBIO population study, серед осіб без МАУ на початок спостереження ризик її розвитку збільшувався в 4,95 раза за наявності ізольованої систолічної гіпертензії.

Проблема надзвичайно актуальна та вимагає уваги, адже за даними світових нефрологічних організацій на ХХН страждають щонайменше 10% дорослого населення розвинутих країн Європи та США.

1.3. Імунологічні механізми розвитку артеріальної гіпертензії: сучасні погляди на стан проблеми

У другій половині ХХ століття основну небезпеку для здоров'я населення та проблему для охорони здоров'я стали представляти неінфекційні захворювання, у першу чергу хвороби серцево-судинної системи, що в даний час є провідною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності дорослого населення [12]. Гіпертонічна хвороба - неінфекційна епідемія ХХ–ХХІ ст. Одні це захворювання називають стресогенно залежним, оскільки на стрес реагує серцево-судинна система, особливо її ланцюги, що відповідають за регуляцію судинного тонуусу і системного АТ. У зв'язку з цим найбільш частим наслідком стресу є скороминуще підвищення АТ, яке в більшості випадків трансформується в стабільну АГ [23]. АГ протікає на фоні характерних, багато в чому генетично детермінованих змін не тільки метаболічних процесів, а також, що важливо, зі змінами в імунному статусі організму.

Дослідження останніх років підтверджують значення біомаркерів запального процесу у хворих на АГ. Все більше з'являється публікацій щодо ролі імунних порушень в патогенезі АГ. Участь імунних механізмів визнано багатьма вченими, оскільки вихідні зміни імунного статусу виявляються у 85-87 % хворих. Однак ряд вчених вважають, що імунні процеси не є визначальними у формуванні початкових проявів АГ, оскільки в осіб із вперше виявленою патологією та коротким анамнезом відзначається збереження показників імунітету і лише при хронізації процесу і наявності ускладнень відбувається зниження кількості імунокомпетентних клітин та їх активності, підвищується сенсibiliзація лімфоцитів до ендотелію судин. Так, дослідження стану клітинного імунітету показало, що при більш тяжкому перебігу спостерігається зміна імунної відповіді в бік її пригнічення [50]. Контроль за цим процесом здійснюється широким спектром імунокомпетентних клітин та цитокінами, що ними продукуються. Останні беруть безпосередньо участь практично в кожній ланці імунітету та запалення.

Однак їх значення в процесах пошкодження, захисту та репарації ендотелію залишається недостатньо вивченим.

Історія вивчення цитокінів почалася в 40-і роки ХХ століття з опису перших ефектів кахектину [53]. У 60-70-х роках відмічається відкриття багатьох природних молекул та всебічна характеристика їх біологічної дії. Наприкінці 70-х років запропонований термін «інтерлейкіни», однак у зв'язку з більш широким впливом даних речовин на організм людини, що виходить за межі імунної системи, зберігся термін «цитокіни» [16].

Цитокіни є найбільш універсальною системою регуляції, оскільки проявляють біологічну активність як дистанційно, після секреції клітиною-продуцентом, так при міжклітинному контакті [13]. У межах імунної системи вони здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями та специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [16]. На рівні організму цитокіни здійснюють зв'язок з імунною, нервовою, ендокринною та іншими системами, включаючи їх у регуляцію захисних реакцій. Синтезуючись у осередку запалення, вони впливають практично на всі клітини, що беруть участь у розвитку запального процесу.

Рецидивуючий характер запального процесу при хронічній патології внутрішніх органів призводить до підвищеного навантаження на імунну систему, що проявляється формуванням вторинного імунодефіциту та зниженням реактивності організму. Обсяг і особливості імунних змін в кожному окремому випадку зумовлені низкою аспектів: характером патології, наявністю або відсутністю чужорідного антигену, генетичними чинниками імунологічної реактивності організму, обсягом і якістю проведеної терапії, вираженістю синдрому ендогенної інтоксикації [38].

Утворені ендотоксини є відповідальними за розвиток «метаболічного імунодефекту», тому що саме в результаті їх патогенного впливу порушуються процеси регуляції імунорезпону, проліферації і метаболізму імунокомпетентних клітин, ауторегуляції імунної відповіді [30].

Синдром ендогенної інтоксикації в сучасній літературі розглядається як неспецифічний процес по більшості клінічних, біохімічних і імунологічних проявів, обумовлений невідповідністю між виробкою і екскрецією продуктів «нормального» і патологічного метаболізму [52]. За своєю суттю він є закономірним наслідком порушень мікроциркуляції, газообміну, процесів перекисного окиснення ліпідів, які призводять до накопичення в тканинах і біологічних рідинах продуктів тканинної деструкції клітинних стресових медіаторів. Інтоксикаційний синдром – основний патологічний синдром, зустрічається практично при всіх захворюваннях, і являє собою неспецифічну відповідь організму на наявність патології [14, 52, 57]. При цьому, незважаючи на його неспецифічність, різноманітність клінічних ситуацій, саме наявність супутньої патології додає даному синдрому індивідуальні, специфічні риси.

Однією з причин тяжкого перебігу АГ у поєднанні зі захворюваннями, які асоційовані з атеросклерозом, є порушення стану імунної системи [20, 29]. Порушення в імунній системі при всіх захворюваннях, які проявляються явищами атеросклеротичного запалення, характеризуються значними змінами функціонального стану імунокомпетентних клітин, зокрема дисбалансом імунних факторів захисту та агресії, в тому числі про- та протизапальних цитокінів, які сприяють розвитку атеросклерозу судин, погіршенню перебігу захворювання та розвитку вторинної імунної недостатності [29].

Наявність супутньої патології істотним чином впливає на перебіг АГ. Найчастіше АГ ускладнюється ЦД [24, 97]. Вивчення механізмів розвитку ЦД та його судинних ускладнень у хворих на АГ залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, тому що коморбідність цих патологій має спільний патогенетичний зв'язок і потенціє кардіоваскулярний ризик [28, 91].

В останні два десятиріччя активно обговорюється роль хронічного імунного запалення в розвитку ЦД та його ускладнень у хворих на АГ [89].

CD40L бере участь у формуванні імунозапальних реакцій у серцево-судинній системі [71, 96], але його роль з'ясована не в повній мірі.

Дослідниками було встановлено, що CD40L, впливаючи на адипоцити, збільшує секрецію адипоцитокінів, які беруть участь у метаболізмі глюкози [65], а також у розвитку інсулінорезистентності (ІР), що лежить в основі патогенезу ЦД [1, 5]. До них належать адипонектин і резистин, патофізіологічну роль яких до кінця не вивчено. Деякі вчені вважають, що метаболічні та гуморальні зміни, які спостерігаються при ЦД 2 типу, викликають збільшення активності симпатичної нервової системи, посилення судинного тону, підвищення загального периферичного опору та підвищення артеріального тиску (АТ). Активація імунозапального CD40L та гіперсекреція гормонів жирової тканини у хворих на ЦД розглядається як сполучна ланка між ІР та АГ [17, 56].

Тому, вивчення імунних механізмів розвитку АГ в умовах супутньої патології є дуже актуальним, а виявлення рівня пристосувальних реакцій організму і клітинної реактивності може дати нові науково-обґрунтовані ланки патогенезу розвитку і перебігу АГ, ранньої діагностики, запобігання ускладнень, лікування та прогнозу захворювання.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріал дослідження: клінічна характеристика хворих, забезпечення вимог біоетики

Етап скринінгу пройшли 93 хворих на ЕАГ II стадії із наступним підписанням інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженнях. Відбір пацієнтів та розподіл по групах за ураженням органів-мішеней і появи ускладнень ЕАГ здійснювали відповідно до класифікації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2010) [37, 80]. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку, чи порушення функції (II стадія ЕАГ) та належали до помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику. Серед них – 52,69% (49) жінок і 47,31% (44) чоловіків, середній вік – $58,80 \pm 9,60$ року, тривалість захворювання від чотирьох до 25 років (у середньому $15,2 \pm 2,68$ року). У 63,44% (59) осіб діагностували АГ 1-го ступеня, у 34,41% (32) - АГ 2-го ступеня, у 2,15% (2) - АГ 3-го ступеня (рис. 2.1).

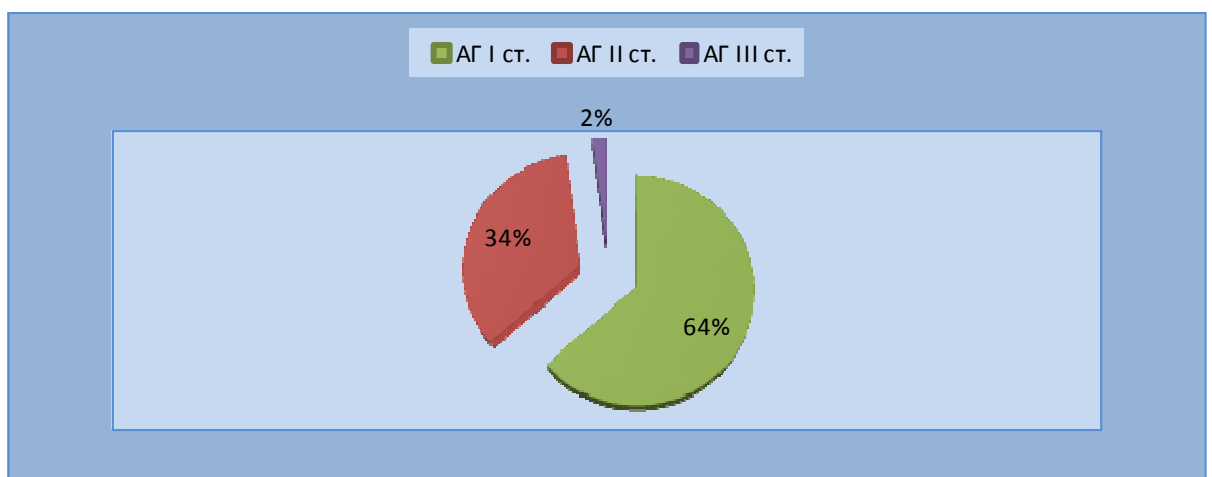


Рис. 2.1. Розподіл (%) обстежених хворих за ступенями есенційної артеріальної гіпертензії

У 12-ти осіб наявний ЦД типу 2 (ЦД 2) із тривалістю захворювання від 3-х до 15-ти років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, віком від 22 до 58 років, в яких АТ не перевищував 140/90 мм рт.ст.; середній вік та статевий розподіл вірогідно не відрізнявся від основної групи.



Рис. 2.2 Розподіл обстежених хворих за статтю (%)

Набір клінічного матеріалу для дослідження проводили на базах: відділення загальної практики сімейної медицини комунальної медичної установи (КМУ) «Міська поліклініка №3» (МП) м. Чернівці та комунального закладу «Луцький центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Луцьк упродовж 2015-2017 рр.

При виконанні роботи керувалися загальними положеннями про порядок проведення клінічних досліджень за участю людини: Гельсінської декларації «Рекомендації для лікарів із проведення біомедичних досліджень із залученням людини» (1964), Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біо-

медицину (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., за наявної інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженнях.

2.2. Методи досліджень

Усі хворі пройшли комплекс досліджень: загальноклінічних, лабораторних (загальні аналізи крові і сечі, глюкоза плазми крові, біохімічні аналізи), інструментальних (ЕКГ у 12-ти відведеннях, офісне вимірювання АТ, ультразвукове обстеження нирок), а також консультації офтальмолога і невролога.

2.2.1. Методи дослідження клінічно-демографічних показників, діагностики хронічної хвороби нирок, цукрового діабету 2-го типу.

Клінічно-демографічні показники вивчали за даними: вікового і статевого розділів, показників артеріального тиску (САТ і ДАТ), частоти серцевих скорочень, індексу маси тіла, швидкості клубочкової фільтрації за Cockcroft-Gault та MDRD.

Для оцінки прогностичних чинників ризику були взяті наступні біохімічні показники: глюкоза крові, загальний холестерин, сечовина, креатинін, АлАТ, АсАТ, білірубін загальний.

Для діагностування ХХН використали рекомендації Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США (2002) та II З'їзду нефрологів України (2005):

1) ураження нирок ≥ 3 міс, яке виявлене за структурними, або функціональними порушеннями нирок, із або без зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), і проявляється однією, або більше з таких ознак: порушення в аналізах крові або сечі, порушення, виявлені під час візуалізаційних досліджень, порушення, виявлені при біопсії нирки;

2) ШКФ <60 мл/хв/1,73м² протягом ≥3 міс із, або без інших ознак ураження нирок, наведених вище. ШКФ вираховували за формулою Cockcroft-Gault (з урахуванням статі) та MDRD [25, 33, 47, 73, 77].

**ШКФ = $\frac{140 - \text{вік}}{72} * \text{маса тіла(кг)} * 1,23$ - для жінок чи $1,05$ - для чоловіків,
креатинін крові в ммоль/л**

Формула MDRD-дослідження

ШКФ = $186 \times (\text{креатинін сироватки в мг/дл})^{-1,154} * (\text{вік})^{-0,203} \times (0,742$ для жіночої статті)

Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) вираховували за співвідношенням маси тіла до зросту, піднесеного до квадрату. ІМТ розцінювали, відповідно до рекомендацій Національного Інституту Здоров'я США та Північно-американської Асоціації з вивчення ожиріння, як нормальний – 18,5-24,9 кг/м², підвищена маса ІМТ – 25-29,9 кг/м², ожиріння ІМТ ≥30 кг/м².

Діагноз ЦД виставляли користуючись критеріями діагностики, які були встановлені Діабетичною асоціацією США в 1997 році, пізніше (в 1999 році) - ВООЗ.

Головний діагностичний критерій - рівень глюкози в плазмі крові, взятої натщесерце. Інші критерії є додатковими. Значущими є тільки ті показники, які були отримані в результаті неодноразових вимірювань. Діючі критерії діагностики цукрового діабету:

1) наявність клінічних ознак (підвищена спрага і часте сечовипускання, сухість шкірних покривів) плюс підвищений рівень глюкози у випадковій пробі крові (вище 11,1 ммоль/л);

2) концентрація глюкози в плазмі крові, взятої натщесерце, перевищує позначку 7 ммоль/л;

3) концентрація глюкози в плазмі крові, взятої для вивчення толерантності організму до речовини через дві години після випивання глюкози, вище 11,1 ммоль/л.

Також розраховували ризик появи ЦД 2 типу за шкалами ADA risk (American Diabetes Association - Diabetes Risk Test) та FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score); чутливість і специфічність $\geq 75\%$. Високий ризик ЦД вважали за результатом тестів ADA ≥ 5 yo, FINDRISK ≥ 7 yo [69].

2.2.2. Методи дослідження клітинної реактивності та адаптаційного напруження

Аналіз загальної клітинної реактивності організму та ендогенної інтоксикації проводили за наступними показниками та розрахунковими індексами: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфа, лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А. Рейсом, лейкоцитарний індекс інтоксикації за Хімічем, модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації, гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим, показник інтоксикації, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, індекс клітинної реактивності, індекс зсуву лейкоцитів, адаптаційний індекс, індекс неспецифічної реактивності організму, нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт, лімфоцитарний індекс, лейкоцитарний індекс, індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, індекс алергізації, індекс зсуву лейкоцитів, індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, індекс імунологічної реактивності організму [8, 42]. Для визначення інформативності змін показників системи імунітету, як можливих прогностичних чинників, визначали ступінь імунологічних порушень (СІП) кожного показника за формулою: $СІП = (\text{Показник хворого} / \text{показник, прийнятий за норму} - 1) \times 100\%$. За наявності імунодефіциту показник був негативним (-), знак "+" свідчив про гіперфункцію імунної системи. Значення результату в межах 1-33% трактували як I ступінь імунологічних розладів, 34-66,7% - II ступінь, більше 66,7% - III ступінь.

Рівень адаптаційного напруження організму хворих на АГ і практично здорових осіб визначали за показником адаптаційного індексу (АІ) за Л.Х. Гаркаві, Е.Б. Квакіної та М.А. Уколової [8]. АІ, як сумарний показник неспецифічної реактивності, вираховували за співвідношенням відносної кількості лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів. За даним індексом визначали рівень адаптаційного потенціалу організму людини. За результатами АІ розрізняли наступні реакції організму:

1. патологічну – реакція стресу (АІ = 0,07-0,29 ум. од.);
2. фізіологічні:
 - реакція тренування (АІ = 0,3-0,47 ум.од.);
 - реакція спокійної активації (АІ = 0,48-0,68 ум. од.) ;
 - реакція підвищеної активації (АІ = 0,69-1,12 ум. од.);

2.3. Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням непарного t-критерію *Student* (розподіл за тестами *Колмогорова-Смирнова* та W-критерію *Shapiro-Wilk* були близькими до нормального). Визначали середні арифметичні величини (M) і стандартну похибку ($\pm m$).

При нерівномірному розподілі використали U-критерій *Wilcoxon-Mann-Whitney* (для незалежних вибірок).

Потенційні фактори ризику визначали за допомогою методів клінічної епідеміології: оцінювали відносний ризик (RelR), відношення шансів (OR) із 95% довірчим інтервалом [95% CI] з урахуванням критерію χ^2 , використовували модель багатофакторної логістичної регресії.

Різницю вважали достовірною за $p < 0,05$.

РОЗДІЛ ІІІ

КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

АГ залишається одним із найбільш поширених захворювань у цілому світі. Особливо небезпечним є поєднання АГ та ЦД, оскільки при цьому суттєво підвищується кардіоваскулярний ризик, спостерігається зростання розвитку серцево-судинних захворювань, які значно підвищують смертність серед цієї категорії пацієнтів [3]. Відомо, що АГ втричі частіше зустрічається у пацієнтів на ЦД у порівнянні з хворими на АГ без порушення вуглеводного обміну. При однаковому підвищенні АГ ризик розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів на ЦД був значно вищим, ніж у хворих на АГ без ЦД 2 типу, що було доведено в дослідженні MRFIT, яке включало до 5 тис. хворих на ЦД [66].

ЕАГ та ЦД є провідними незалежними причинами ураження нирок – на їх частку припадає 63% всіх випадків ХХН. В ряді досліджень встановлено, що при АГ ІІ і ІІІ ступеня при відсутності лікування, якщо швидкість зниження клубочкової фільтрації досягає 10–12 мл/хв., то протягом декількох років пацієнт навіть із початково підлягаючою зберіганню функцією нирок (при рівнях клубочкової фільтрації більше 90 мл/хв.) може мати ризик розвитку важкої і термінальної ХХН. [19, 83]. Однак механізми розвитку ХХН у хворих на АГ з урахуванням клінічно-демографічних, імунологічних чинників на сьогодні вивчено недостатньо.

У зв'язку з цим метою даного розділу було проаналізувати окремі клінічно-демографічні показники, як чинники ризику появи хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на есенційну АГ у загальнолікарській практиці.

За показниками оцінки ступеня АГ у 63,44% (59) осіб діагностували АГ 1-го ступеня, у 34,41% (32) – АГ 2-го ступеня, у 2,15% (2) – АГ 3-го

ступеня. У 12-ти пацієнтів із АГ виявили ХХН за зниженням ШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Розподіл ступенів АГ та ІМТ з урахуванням ШКФ та наявності ЦД наведено в таблиці 3.1. Вірогідної різниці за відносним розподілом хворих з урахуванням ступеня АГ, ІМТ та наявності / відсутності супутнього ЦД, зниженої ШКФ не встановили.

Таблиця 3.1

Маса тіла та ступені артеріальної гіпертензії з урахуванням супутньої патології (цукрового діабету 2 типу, хронічної хвороби нирок)

Показники	Хворі на АГ+ЦД, n=12 (%)	Хворі на АГ без ЦД, n=81 (%)	Хворі на АГ + ШКФ >60 мл/хв/1,73 м ² , n=81 (%)	Хворі на АГ + ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² , n=12 (%)
ІМТ <24,9 кг/м ² , n	1 (8,3)	14 (17,3)	11 (13,6)	4 (33,3)
ІМТ 25-29,9 кг/м ² , n	3 (25,0)	32 (39,50)	33 (40,7)	3 (25,0)
ІМТ ≥30 кг/м ² , n	8 (66,7)	35 (43,2)	37 (45,7)	5 (41,7)
АГ I ст., n	7 (58,3)	52 (64,20)	52 (64,20)	7 (58,33)
АГ II ст., n	4 (33,3)	28 (34,5)	29 (35,8)	3 (25,0)
АГ III ст., n	1 (8,30)	1 (1,30)	0	2 (16,7)

Примітки. АГ - артеріальна гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ЦД – цукровий діабет.

Масу тіла як чинник ризику ураження нирок та появи ЦД проаналізували за допомогою методів епідеміологічної статистики (табл. 3.2). ІМТ ≥30,0 кг/м² підвищує ризик появи ЦД 2 у 1,54 рази [OR=2,63; OR 95% CI=0,73-9,44; p>0,05]. За ІМТ ≤24,9 кг/м² ризик появи ЦД у обстеженій популяції був найнижчим [OR=0,43; OR 95% CI=0,05-3,65; p>0,05], натомість ймовірність появи ХХН навпаки зросла у 2,45 рази, хоча й невірогідно [OR=3,18; OR 95% CI=0,82-12,37; p>0,05], що зумовлено, на нашу думку, особливістю формули Cockcroft-Gault, за якою, чим нижча ма-

са, тим менша ШКФ. Підвищена маса тіла та ожиріння не впливали на ризик появи ХХН у хворих на АГ.

Таблиця 3.2

Зміни маси тіла, як чинник ризику появи цукрового діабету, хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Потенційний чинник ризику	
	АГ + ЦД	АГ + ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²)
Індекс маси тіла $\leq 24,9$ кг/м²		
<i>RelR</i>	0,48	2,45
<i>OR</i>	0,43	3,18
<i>95%CI RR</i>	0,07-3,42	0,93-6,48
<i>95%CI OR</i>	0,05-3,65	0,82-12,37
p	>0,05	0,099
Індекс маси тіла 25-29,9 кг/м²		
<i>RelR</i>	0,63	0,61
<i>OR</i>	0,51	0,48
<i>95%CI RR</i>	0,23-1,75	0,22-1,69
<i>95%CI OR</i>	0,13-2,03	0,12-1,93
p	>0,05	>0,05
Індекс маси тіла $\geq 30,0$ кг/м²		
<i>RelR</i>	1,54	0,91
<i>OR</i>	2,63	0,85
<i>95%CI RR</i>	0,96-2,47	0,45-1,86
<i>95%CI OR</i>	0,73-9,44	0,25-2,90
p	>0,05	>0,05

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR, OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Ступені АГ не асоціювали із появою ЦД у обстежених хворих на АГ (табл. 3.3). Натомість АГ 3 ступеня гіпотетично вірогідно підвищувала ризик ХХН у 13,5 разів [OR=16,0; OR 95% CI=1,33-192,8; p=0,043].

Таблиця 3.3

Зміни артеріального тиску, як чинник ризику появи цукрового діабету, хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Потенційний чинник ризику	
	АГ + ЦД	АГ + ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²)
Артеріальна гіпертензія I ступеня		
<i>RelR</i>	0,91	0,91
<i>OR</i>	0,78	0,78
<i>95%CI RR</i>	0,55-1,51	0,55-1,51
<i>95%CI OR</i>	0,23-2,68	0,23-2,68
p	>0,05	>0,05
Артеріальна гіпертензія II ступеня		
<i>RelR</i>	0,96	0,70
<i>OR</i>	0,95	0,60
<i>95%CI RR</i>	0,41-2,27	0,25-1,94
<i>95%CI OR</i>	0,26-3,42	0,15-2,38
p	>0,05	>0,05
Артеріальна гіпертензія III ступеня		
<i>RelR</i>	6,75	13,5
<i>OR</i>	7,27	16,0
<i>95%CI RR</i>	0,45-100,9	1,32-137,7
<i>95%CI OR</i>	0,42-124,8	1,33-192,8
p	>0,05	0,043

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR, OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Систолічний та діастолічний АТ (САТ, ДАТ) у хворих на АГ перевищував такий у групі контролю на 31,60% і 28,18% (p<0,05) та 18,71% і 20,28% (p<0,05) відповідно, без вірогідної різниці між групами хворих з

урахуванням наявності ЦД (табл. 3.4). ІМТ у хворих на ЕАГ теж перевищував такий у практично здорових на 27,74% і 18,68% ($p < 0,05$). Натомість ШКФ за формулами CG та MDRD у хворих на ЕАГ та ЦД нижча, ніж у групі контролю на 34,36% і 34,65% ($p < 0,05$) та у групі хворих на ЕАГ без ЦД 2 (за формулою CG) – на 23,16% ($p < 0,05$) відповідно. Наявність тривалої АГ та підвищеної маси тіла - ожиріння асоціює зі зростанням показника прогнозу ЦД 2 типу за ADA та FINDRISK у 1,84 і 2,88 рази ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Окремі клінічно-демографічні показники хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням наявності цукрового діабету, $M \pm m$

Показник	Контрольна група	Хворі на АГ+ЦД	P_k	Хворі на АГ без ЦД	P_k
САТ, мм/рт/ст	119±6,71	156,6±10,07	<0,05	152,53±9,81	<0,05
ДАТ, мм/рт/ст	76,87±5,14	91,25±6,07	<0,05	92,46±7,54	<0,05
ЧСС, уд/хв	66,17±4,91	73,58±5,60	>0,05	72,38±6,95	>0,05
ІМТ, кг/м ²	24,95±2,68	31,87±4,16	<0,05	29,61±5,14	<0,05
ШКФ за CG, мл/хв/1,73 м ²	115,65±12,66	75,91±20,28	<0,05	98,79±14,42 $P_1 < 0,05$	>0,05
MDRD, мл/хв/1,73 м ²	102,55±10,54	64,41±8,69	<0,05	80,86±9,98	>0,05
Прогноз ЦД за ADA	2,87±1,19	-	-	5,29±1,26	<0,05
Прогноз ЦД за шкалою FINDRISK	4,45±0,58	-	-	12,83±4,25	<0,05

Примітки: 1. АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; ІМТ – індекс маси тіла; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; CG - Cockcroft-Gault; MDRD - Modification of Diet in Renal Disease формула; ADA – American Diabetes Assosiation - Diabetes Risk Test; FINDRISK - FINnish Diabetes Risk Score.

2. P_k – вірогідність різниць показників із групою контролю; P_1 – вірогідність різниць показників із групою хворих на АГ+ЦД

Окремі клінічні показники хворих на АГ з урахуванням ШКФ наведено в таблиці 3.5. САТ і ДАТ у хворих на ЕАГ перевищували такі у групі контролю незалежно від функції нирок ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію спостерігали і за показниками прогнозу ЦД 2 типу: в обох групах результат перевищував контрольний за ADA – у 1,88 і 1,97 рази ($p < 0,05$), за FINDRISK – у 2,99 і 3,20 рази ($p < 0,05$) відповідно. Натомість ШКФ була вірогідно нижча у групі з порушеною функцією нирок, ніж у решти обстежених: за формулою CG – у 2,52 і 2,25 рази ($p < 0,05$), за показником MDRD – у 2,10 і 1,70 рази ($p < 0,05$) відповідно (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Окремі клінічно-демографічні показники хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, $M \pm m$

Показник	Контрольна група	Хворі на АГ+ ШКФ >60 мл/хв/1,73м ²	P _к	Хворі на АГ + ШКФ <60 мл/хв/1,73м ²	P _к
САТ, мм/рт/ст	119±6,71	152,53±9,05	<0,05	156,66±14,35	<0,05
ДАТ, мм/рт/ст	76,87±5,14	92,77±6,54	<0,05	89,16±5,14	<0,05
ЧСС, уд/хв	66,17±4,91	72,50±6,92	<0,05	72,75±4,18	>0,05
ІМТ, кг/м ²	24,95±2,68	30,08±5,07	>0,05	28,74±5,10	>0,05
ШКФ за CG, мл/хв	115,65±12,66	103,23±20,54	>0,05	45,91±11,26 P ₁ <0,05	<0,05
MDRD, мл/хв/1,73м ²	102,55±10,54	83,17±19,64	>0,05	48,83±13,90 P ₁ <0,05	<0,05
Прогноз ЦД за ADA	2,87±1,19	5,41±1,29	<0,05	5,66±1,37	<0,05
Прогноз ЦД за шкалою FINDRISK	4,45±0,58	13,33±4,53	<0,05	14,25±3,95	<0,05

Примітки аналогічні таблиці 1; P₁ – вірогідність різниць показників із групою хворих на АГ+ШКФ >60 мл/хв/1,73м²

ШКФ не впливала на ризик появи ЦД у хворих на АГ (табл. 3.6)

Таблиця 3.6

Швидкість клубочкової фільтрації як чинник ризику цукрового діабету типу 2 у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Потенційний чинник ризику	
	ШКФ >60 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²
<i>RelR</i>	0,84	2,25
<i>OR</i>	0,38	2,67
<i>95%CI RR</i>	0,60-1,18	0,71-7,16
<i>95%CI OR</i>	0,08-1,65	0,61-11,70
p	>0,05	>0,05

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR, OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Аналіз біохімічних показників крові засвідчив вищі рівні сечовини, креатиніну і загального білірубину у хворих на АГ із ШКФ <60 мл/хв/1,73м², ніж у контролі та пацієнтів із ЕАГ та збереженою функцією нирок: за вмістом сечовини – на 59,34% (p<0,05), креатиніну – на 68,92% і 54,42% (p<0,05), загального білірубину – на 54,07% і 49,78% (p<0,05) відповідно (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники біохімічного аналізу крові у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, М±m

Показник	Контрольна група	Хворі на АГ+ ШКФ >60 мл/хв/1,73м ²	P _к	Хворі на АГ + ШКФ <60 мл/хв/1,73м ²	P _к
Глюкоза, ммоль/л	4,45±0,58	5,29±1,07	>0,05	5,61±1,40	>0,05
Холестерин, ммоль/л	4,47±0,64	5,25±1,04	>0,05	5,10±1,15	>0,05

Продовження табл. 3.7

Сечовина, ммоль/л	4,82±0,49	5,85±1,03	>0,05	7,68±1,09	<0,05
Креатинін, мкМ/л	73,71±11,93	80,63±15,02	>0,05	124,51±22,92 P ₁ <0,05	<0,05
АсАТ, мм/год/л	0,35±0,17	0,34±0,16	>0,05	0,36±0,20	>0,05
АлАТ, мм/год/л	0,45±0,24	0,49±0,19	>0,05	0,53±0,30	>0,05
Білірубін за- гальний, мкМ/л	13,28±3,90	13,66±4,19	>0,05	20,46±2,57 P ₁ <0,05	<0,05

Примітки: 1. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; АсАТ – аспаратамінотрансфераза; АлАТ – аланінамінотрансфераза.

2. P_к – вірогідність різниць показників із групою контролю; P₁ – вірогідність різниць показників із групою хворих на АГ+ШКФ >60 мл/хв/1,73м²

Рівень глюкози венозної крові як чинник ризику ураження нирок проаналізували за допомогою методів епідеміологічної статистики (табл. 3.8). Концентрація глюкози крові >6,1 ммоль/л підвищує ризик появи ХХН у хворих на ЕАГ у 5 разів [OR=25,0; OR 95% CI=2,92-213,9; p=0,001]. І навпаки, вміст глюкози <6,1 ммоль/л є протективним щодо появи ХХН у обстеженій популяції [OR=0,02; OR 95% CI=0,01-0,05; p<0,001].

Таблиця 3.8

Зміни вмісту глюкози, як чинник ризику появи хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	АГ + ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²)	
	Глюкоза <6,1 ммоль/л	Глюкоза >6,1 ммоль/л
<i>RelR</i>	0,14	5,0
<i>OR</i>	0,02	25,0

<i>95%CI RR</i>	0,08-0,25	1,38-18,17
<i>95%CI OR</i>	0,01-0,05	2,92-213,9
p	<0,001	0,001

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR, OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Рівень загального холестеролу (ЗХС), сечовини крові, аспаратамінотрансферази (АСТ) не впливали на ризики появи ЦД і ХХН у даних пацієнтів. (табл. 3.9, 3.10, 3.11)

Таблиця 3.9

Зміни вмісту загального холестеролу, як чинник ризику появи супутньої патології (цукрового діабету, хронічної хвороби нирок) у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Потенційний чинник ризику	
	АГ + ЦД	АГ + ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²)
Загальний холестерол <5,0 ммоль/л		
<i>RelR</i>	1,28	1,01
<i>OR</i>	1,66	1,03
<i>95%CI RR</i>	0,75-2,18	0,55-1,85
<i>95%CI OR</i>	0,49-5,69	0,30-3,45
p	>0,05	>0,05
Загальний холестерол >5,0 ммоль/л		
<i>RelR</i>	0,77	0,99
<i>OR</i>	0,60	0,98
<i>95%CI RR</i>	0,38-1,54	0,54-1,81
<i>95%CI OR</i>	0,18-2,05	0,29-3,28
p	>0,05	>0,05

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR, OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Зміни вмісту сечовини крові, як чинник ризику появи супутньої патології (цукрового діабету, хронічної хвороби нирок) у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Потенційний чинник ризику	
	АГ + ЦД	АГ + ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²)
Сечовина <8,3 ммоль/л		
<i>RelR</i>	0,88	0,88
<i>OR</i>	0,26	0,26
<i>95%CI RR</i>	0,68-1,13	0,68-1,13
<i>95%CI OR</i>	0,04-1,60	0,04-1,60
p	>0,05	>0,05
Сечовина >8,3 ммоль/л		
<i>RelR</i>	3,37	3,37
<i>OR</i>	3,85	3,85
<i>95%CI RR</i>	0,69-16,47	0,69-16,47
<i>95%CI OR</i>	0,62-23,78	0,62-23,78
p	>0,05	>0,05

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR, OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Таблиця 3.11

Зміни вмісту ферменту крові аспартатамінотрансферази, як чинник ризику появи супутньої патології (цукрового діабету, хронічної хвороби нирок) у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Потенційний чинник ризику	
	АГ + ЦД	АГ + ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²)
Аспартатамінотрансфераза <0,45 мкмоль/год*мл		
<i>RelR</i>	0,95	0,98
<i>OR</i>	0,70	0,87
<i>95%CI RR</i>	0,73-1,24	0,75-1,28
<i>95%CI OR</i>	0,13-3,69	0,17-4,47
p	>0,05	>0,05

Аспартатамінотрансфераза >0,45 мкмоль/год*мл		
<i>RelR</i>	1,35	1,12
<i>OR</i>	1,42	1,15
<i>95%CI RR</i>	0,34-5,43	0,29-4,42
<i>95%CI OR</i>	0,27-7,44	0,22-5,91
<i>p</i>	>0,05	>0,05

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR, OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Однак, за збільшення аланінамінотрансферази (АлАТ >0,68 мкмоль/год*мл) зростав ризик ХХН у 3,37 рази [*OR*=4,56; *OR* 95% *CI*=1,12-18,59; *p*=0,045]. І навпаки, за нормального АлАТ (<0,68 мкмоль/год*мл) ризик ХХН був вірогідно низьким, що засвідчує протективну його роль [*OR*=0,22; *OR* 95% *CI*=0,05-0,89; *p*=0,046].

Таблиця 3.12

Зміни вмісту ферменту крові аланінамінотрансферази, як чинник ризику появи супутньої патології (цукрового діабету, хронічної хвороби нирок) у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Потенційний чинник ризику	
	АГ + ЦД	АГ + ХХН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²)
Аланінамінотрансфераза <0,68 мкмоль/год*мл		
<i>RelR</i>	1,06	0,74
<i>OR</i>	1,73	0,22
<i>95%CI RR</i>	0,88-1,28	0,49-1,11
<i>95%CI OR</i>	0,20-14,74	0,05-0,89
<i>p</i>	>0,05	0,046

Продовження табл. 3.12

Аланінамінотрансфераза >0,68 мкмоль/год*мл		
<i>RelR</i>	0,61	3,37
<i>OR</i>	0,58	4,56
<i>95%CI RR</i>	0,09-4,34	1,20-9,51
<i>95%CI OR</i>	0,07-4,93	1,12-18,59
<i>p</i>	>0,05	0,045

Примітка. *RelR* (relative risk) – відносний ризик; *OR* (Odds Ratio) – відношення шансів; *95%CI RR*, *OR* (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (*RR*), шансів (*OR*).

Таким чином, окремі проаналізовані нами клінічно-лабораторні показники у хворих на ЕАГ відіграють важливу роль у формуванні ХХН і є індивідуальними незалежними чинниками ризику ураження нирок, котрі, на нашу думку, реалізують себе у комплексній взаємодії з успадкованими генетичними предикторами, формуючими та модифікуючими чинниками навколишнього середовища і потребують подальшого вивчення.

Висновки: 1. Ожиріння є маркером, що підвищує ризик появи ЦД 2 у хворих на артеріальну гіпертензію у 1,54 рази [OR=2,63; OR 95% CI=0,73-9,44.

2. Формування хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію супроводжується збільшенням артеріального тиску, зростанням рівня сечовини, креатиніну та загального білірубіну у венозній крові, гіршим прогнозом щодо появи цукрового діабету 2-го типу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації.

3. Ступені АГ не асоціюють із появою ЦД у обстежених хворих на АГ, однак АГ 3 ступеня підвищує ризик ХХН у 13,5 разів [OR=16,0; OR 95% CI=1,33-192,8; p=0,043].

4. У хворих на артеріальну гіпертензію гіперглікемія та зростання в крові аланінамінотрансферази (АлАТ >0,68 мкмоль/год*мл) збільшують

ризик розвитку ХХН у 5 разів [OR=25,0; OR 95% CI=2,92-213,9; p=0,001] і 3,37 рази [OR=4,56; OR 95% CI=1,12-18,59; p=0,045], відповідно. Підвищена маса тіла та ожиріння не впливають на ризик появи хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.

Матеріали розділу 3 викладено в наступних публікаціях:

1. Бондарчук І.В. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктив. / І.В. Бондарчук, В.С. Джуряк, Л.П. Сидорчук та ін. // Клінічна та експериментальна патологія. - 2017. - Т.XVI, №1 (59). - С. 33-38.

2. Джуряк В.С. Ризик появи хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію. В.С. Джуряк, І.В. Бондарчук, Л.П. Сидорчук та ін. // Сімейна медицина. – 2017. №2 (70). - С. 33-45.

3. Бондарчук І.В. Урахування клінічно-лабораторних предиктив у розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію / І.В. Бондарчук // Збірник тез наукових робіт міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» 17-18 березня, 2017, м. Одеса, 2017. – С. 27-29.

4. Бондарчук І.В. Артеріальна гіпертензія – як ризик появи хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у загально лікарській практиці / І.В. Бондарчук // Збірник тез наукових робіт міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті» 17-18 березня, 2017, м. Одеса, 2017. - С. 29-31.

РОЗДІЛ ІV
РІВЕНЬ АДАПТАЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ І КЛІТИННА
РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ШВИДКОСТІ
КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ

4.1. Рівень адаптаційного напруження і клітинна реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ <60/1,73 м².

Провідну роль у забезпеченні адаптаційної діяльності організму відіграє система крові. Ця роль визначається її функцією транспорту поживних речовин і кисню - основних джерел енергії для клітин і тканин.

Система крові поєднує функції кровотворення та імунного захисту. Вона є одним з найважливіших носіїв інформації про процеси, що протікають на рівні тканинних структур, а імунокомпетентні клітини крові (периферійний орган імунної системи) дуже чутливі до змін зовнішнього середовища проживання і внутрішнього стану організму. Виходячи з цього, першим етапом вивчення рівня адаптаційного напруження і клітинної реактивності організму хворих на АГ за ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² було вивчення абсолютної і відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин у периферійній крові пацієнтів. Результати вивчення абсолютної і відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові та рівень адаптаційного напруження організму хворих на АГ за ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² наведені в таблиці 4.1.

У хворих на АГ за ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² підвищується абсолютна кількість загального пулу лейкоцитів на 14,62%, абсолютна і відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів у 5,9 разів та у 3,73 рази відповідно, відносна кількість еозинофільних гранулоцитів – на 44,5%, тромбоцитів – на 14,20%, лімфоцитів – на 17,36%; абсолютна кількість агранулоцитів і лімфоцитів зростає на 30,92% і на 33,83% відповідно та абсолютна кількість тромбоцитів на 34,56%.

Абсолютна і відносна кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові периферійної крові у хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ<60 мл/хв/1,73 м².

Імунокомпетентні клітини	Одиниці виміру	Хворі на АГ за ШКФ<60 мл/хв (n=10), M±m	Практично здорові (n=30), M±m	Ступінь порушення кількості клітин	P
Лейкоцити	х×10 ⁹ /л	5,33±0,24	4,65±0,22	+I	<0,01
Гранулоцити	%	62,60±2,71	69,97±2,36	-I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	3,32±0,30	3,25±0,27	+I	>0,05
Нейтрофільні гранулоцити	%	61,10±1,97	68,24±1,42	-I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	3,21±0,29	3,17±0,27	+I	>0,05
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити	%	53,20±1,78	66,12±1,54	-I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	2,84±0,26	3,07±0,25	-I	>0,05
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити	%	7,90±0,19	2,12±0,17	+III	<0,001
	х×10 ⁹ /л	0,59±0,03	0,10±0,01	+III	<0,001
Еозинофільні гранулоцити	%	2,50±0,24	1,73±0,31	+II	<0,05
Агранулоцити	%	37,40±0,98	32,75±0,43	+I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	1,99±0,12	1,52±0,11	+I	<0,05
Лімфоцити	%	33,60±0,95	28,63±0,39	+I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	1,78±0,15	1,33±0,12	+II	<0,05
Моноцити	%	3,80±0,06	4,12±0,09	-I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,19±0,03	-	>0,05
Еритроцити	х×10 ¹² /л	4,14±0,70	4,33±0,72	-I	>0,05
Тромбоцити	х×10 ⁹ /л	317,00±2,67	235,59±2,97	+II	<0,05
ШЗЕ	мм/год	11,70±0,57	7,43±0,67	+II	<0,05
ШКФ	мл/хв	45,60±0,43	-	-	-
Середній вік	роки	70,00±4,70	60,36±3,62	+I	>0,05

Примітка. ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів.

Разом з тим знижується відносна кількість гранулоцитів на 11,77% за рахунок зниження відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів на

11,69%, сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів – на 24,29% та моноцитів на 24,85%. Таким чином, у хворих на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² виявляються зміни абсолютної та відносної кількості I, II, III ступеня у залежності від популяцій імунокомпетентних клітин.

Таким чином, у хворих на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² підвищується абсолютна кількість лейкоцитів, тромбоцитів, паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів, а також відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів, еозинофільних гранулоцитів, агранулоцитів і лімфоцитів. На цьому фоні знижується відносна кількість гранулоцитів за рахунок нейтрофільних гранулоцитів і сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів.

Для визначення ступеня адаптаційних механізмів запропонований адаптаційний індекс, який також використовується у вивченні індивідуальних адаптаційних процесів. Результати встановлення рівня адаптаційного напруження організму хворих на АГ в поєднанні з ІХС за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Рівень адаптаційного напруження організму хворих на артеріальну гіпертензію та розподіл пацієнтів за зонами адаптаційного напруження

Показники	Хворі на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² , n=10 (%)		Практично здорові особи, n=30 (%)		Ступінь порушень адаптаційних процесів	P
Адаптаційний індекс, M±m	0,64±0,06		0,43±0,06		+II	>0,05
Зона стресу	1	10%	0	0	-	-
Зона тренувань	1	10%	9	30%	-	-
Зона спокійної активації	2	20%	18	60%	-	<0,05
Зона підвищеної активації	6	60%	3	10%	-	<0,05

Примітка. ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації.

Показано, адаптаційні процеси у хворих на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² мають тенденцію (P > 0,05) до покращення на 48.84% і знаходяться у зоні спокійної активації, а у контрольної групи – у зоні тренувань. Має місце покращення індивідуальних механізмів адаптаційних реакцій (табл.4.2). У більшості (60%) хворих встановлений адаптаційний процес на рівні зони спокійної активації, то є свідченням позитивного прогнозу тривалого перебігу захворювання. Разом з тим, в одного (10%) пацієнта зберігається стрессова ситуація. Це хворий з вперше встановленим діагнозом і вираженою маніфестацією хвороби. Виходячи з наведених результатів необхідна хворому консультація психолога з наступним проведенням реабілітаційних заходів.

Адаптаційні механізми тісно пов'язані з клітинною реактивністю. Тому наступним етапом було встановлення рівня клітинної реактивності організму хворих на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Рівень клітинної реактивності організму хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ < 60 мл/хв

Імуногематологічні показники	Одиниці виміру	Хворі на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м ² (n=10) M±m	Практично здорові особи (n=30)	Ступінь порушень адаптаційних процесів	P
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфа	у.о	1,05±0,09	1,26±0,15	-I	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А. Рейсом	у.о	1,53±0,15	1,81±0,12	-I	>0,05

Продовження табл. 4.3

Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Хімічем	у.о	0,33±0,03	0,31±0,04	+I	>0,05
Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о	1,53±0,15	1,84±0,18	-I	>0,05
Гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим	у.о	65,48±0,47	35,79±0,33	+III	<0,001
Показник інтоксикації	у.о	0,65±0,05	0,37±0,04	+III	<0,05
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	у.о	0,15±0,02	0,05±0,01	+III	<0,01
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о	5,28±0,25	4,09±0,23	+I	<0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о	0,46±0,05	0,80±0,06	-II	<0,05
Індекс клітинної реактивності	у.о	725,17±6,25	838,20±4,27	-I	<0,01

Примітка. ШЗЕ - швидкість зсідання еритроцитів.

Встановлено, що у хворих на АГ за ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² клітинна реактивність знижується на 15,59%, про що свідчить зниження лейкоцитарних індексів інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я. Каліф-Каліфа – на 17,14%, за Б.А. Рейсом – на 18,30%, модифікований індекс інтоксикації – на 20,26% та за індексом співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ – на 73,91%. За зниження клітинної реактивності свідчать дані підвищення значення гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим на 82,96%, загального показника інтоксикації – на 75,68% , ядерного індексу ступеня ендотоксикозу – у 3 рази, лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 29,10%. Перераховані зміни імунно-

гематологічних показників засвідчують про зниження рівня клітинної реактивності організму хворих на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²

4.2. Рівень адаптаційного напруження і клітинна реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²

Результати вивчення абсолютної і відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові хворих на за ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Абсолютна і відносна кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²

Імунокомпетентні клітини	Одиниці виміру	Хворі на АГ в за ШКФ > 60 мл/хв (n=30), M±m	Практично здорові (n=30), M±m	Ступінь порушення кількості клітин	P
Лейкоцити	х×10 ⁹ /л	6,26±0,37	4,65±0,22	+II	<0,05
Гранулоцити	%	62,70±2,10	69,9±72,36	-I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	3,89±0,33	3,25±0,27	+I	>0,05
Нейтрофільні гранулоцити	%	60,60±1,03	68,24±1,42	-I	<0,05
	х×10 ⁹ /л	3075±0,30	3,17±0,27	+I	>0,05
Сегментоядерні нейтрофіли	%	54,30±0,95	66,12±1,54	-I	<0,01
	х×10 ⁹ /л	3,39±0,26	3,07±0,25	+I	>0,05
Паличкоядерні нейтрофіли	%	5,66±0,24	2,12±0,17	+III	<0,001
	х×10 ⁹ /л	0,35±0,03	0,10±0,01	+III	<0,001
Еозинофільні гранулоцити	%	2,40±0,27	1,73±0,31	+II	>0,05
Агранулоцити	%	37,00±0,45	32,75±0,43	+I	<0,01
	х×10 ⁹ /л	2,27±0,19	1,52±0,11	+II	<0,05
Лімфоцити	%	33,63±0,41	28,63±0,39	+I	<0,01
	х×10 ⁹ /л	2,08±0,17	1,33±0,12	+II	<0,05
Моноцити	%	3,40±0,07	4,12±0,09	-I	<0,01
	х×10 ⁹ /л	0,21±0,04	0,19±0,03	+I	>0,05

Тромбоцити	$\times 10^9/\text{л}$	177,40±1,78	235,5±92,91	-I	<0,001
Еритроцити	$\times 10^{12}/\text{л}$	4,37±0,70	4,33±0,72	+I	>0,05
ШЗЕ	мм/год	5,96±0,57	7,43±0,67	-I	>0,05
ШКФ	мл/хв	105,10±0,87	-	-	-
Середній вік	роки	57,86±3,01	60,36±3,62	-I	>0,05

Примітка. ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів.

Показано у хворих на АГ за ШКФ >60 мл/хв/1,73 м² зростає абсолютна кількість загального пулу лейкоцитів на 34,62%, паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів – у 3,5 разів, агранулоцитів – на 49,34%, лімфоцитів – на 56,39%. тромбоцитів – на 32,80%, також підвищується відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів у 2,67 рази, еозинофільних гранулоцитів – на 38,73%. Загального пулу агранулоцитів – на 12,98%, лімфоцитів – на 17,63%. На цьому фоні знижується відносна кількість гранулоцитів на 11,59%, за рахунок зниження відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів – на 12,61%, сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів – 20,44% та моноцитів – на 21,18%. При цьому формується тенденція до підвищення абсолютної кількості у периферійній крові гранулоцитів на 19,69%, за рахунок зростання абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів на 18,30%, сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів на 10,42% і тенденція до зниження ШЗЕ на 24,66%.

На основі одержаних і наведених у табл. 4.4. даних про абсолютну і відносну кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові у пацієнтів з АГ за ШКФ >60 мл/хв/1,73 м² було встановлено рівень адаптаційного напруження та клітинну реактивність організму хворих за значенням імуно-гематологічних індексів і коефіцієнтів, що характеризують перераховані стани у хворих на АГ за ШКФ >60 мл/хв/1,73 м²

Результати визначення рівня адаптаційного напруження організму та індивідуальних адаптаційних процесів у хворих на АГ за ШКФ >60 мл/хв/1,73 м² наведені у таблиці 4.5.

Рівень адаптаційного напруження організму хворих на артеріальну гіпертензію та розподіл пацієнтів за зонами адаптаційного напруження

Показники	Хворі на АГ за ШКФ >60 мл/хв, n=30 (%)		Практично здорові особи, n=30 (%)		Ступінь порушень адаптаційних процесів	P
Адаптаційний індекс, $M \pm m$	0,65±0,06		0,43±0,06		+II	<0,05
Зона стресу	3	10%	0	0	-	-
Зона тренувань	6	20%	9	30%	-	>0,05
Зона спокійної активації	9	30%	18	60%	-	<0,05
Зона підвищеної активації	12	40%	3	10%	-	>0,05

Примітка. ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації.

У хворих на АГ за ШКФ>60 мл/хв підвищується рівень адаптаційного напруження на 22,64% і досягає адаптаційний індекс у пацієнтів зони спокійної активації, а у практично здорових осіб він знаходиться у зоні тренувань. Ці дані свідчать про хороший прогноз адаптаційних механізмів у хворих на АГ за ШКФ>60 мл/хв/1,73 м².

Встановлення адаптаційного індексу у кожного хворого на АГ за ШКФ>60 мл/хв/1,73 м² показало, що 10% хворих мають стресову ситуацію при виявленні захворювання, що свідчить про несприятливий прогноз адаптації до статусу хворого. Але більшість (70%) має хороший прогностичний показник адаптаційного процесу хворих.

Адаптаційне напруження організму завжди тісно пов'язане з клітинною реактивністю пацієнтів. Тому наступним етапом було встановлення рівня клітинної реактивності організму хворих на АГ за ШКФ>60 мл/хв/1,73 м².

Результати визначення рівня клітинної реактивності хворих на АГ за ШКФ>60 мл/хв/1,73 м² наведені у таблиці 4.6.

Рівень клітинної реактивності організму хворих на артеріальну гіпертензію за ШКФ>60 мл/хв, М±m

Імуногематологічні показники	Одиниці виміру	Хворі на АГ за ШКФ >60 мл/хв (n=30)	Практично здорові особи (n=30)	Ступінь порушень адаптаційних процесів	P
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфа	у.о	1,05±0,10	1,26±0,15	-I	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А. Рейсом	у.о	1,54±0,11	1,81±0,12	-I	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Хімічем	у.о	0,38±0,04	0,31±0,04	+I	>0,05
Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о	1,54±0,14	1,84±0,18	-I	>0,05
Гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим	у.о	39,18±0,37	35,79±0,33	+I	<0,01
Показник інтоксикації	у.о	0,39±0,04	0,37±0,04	+I	>0,05
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	у.о	0,10±0,01	0,05±0,01	+III	<0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о	2,67±0,21	4,09±0,23	-II	<0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о	0,37±0,04	0,80±0,06	-II	<0,01
Індекс клітинної реактивності	у.о	1030,45±6,17	838,20±4,27	+I	<0,001

Примітка. ШЗЕ - швидкість зсідання еритроцитів.

Як видно з наведених даних клітинна реактивність як і рівень адаптаційного напруження організму хворих на АГ за ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² підвищується на 22,94% за рахунок підвищення гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим на 9,47%, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу у 2,0 рази, а також за рахунок зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 53,18% та індексу співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ у 2,16 рази. Також формується тенденція до зниження показників лейкоцитарних індексів інтоксикації за Я.Я Кальф-Каліфа на 20,0%, лейкоцитарного індексу за Б.А. Рейсом – на 20,67%, модифікованим лейкоцитарним індексом інтоксикації – на 19,48% та підвищення значення лейкоцитарного індексу за Хімічем – на 22,58% та показника інтоксикації – на 5,41%.

Таким чином, як підвищується рівень адаптаційного напруження у хворих на АГ за ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м², так і рівень клітинної реактивності організму також зростає про що свідчить підвищення у хворих гематологічного показника за В.С. Васильєвим, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу та зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ, а також формується тенденція до зниження лейкоцитарних індексів інтоксикації за Я.Я Кальф-Каліфа, Б.А. Рейсом, модифікованим лейкоцитарним індексом інтоксикації, або підвищення лейкоцитарного індексу за Хімічем та загального показника інтоксикації. Рівень клітинної реактивності організму тісно пов'язаний із ступенем реактивної відповіді найбільшої популяції імунокомпетентних клітин периферійної крові поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів.

4.3. Вплив швидкості клубочкової фільтрації на рівень адаптаційного напруження, клітинну реактивність організму, імунологічну реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію

Визначення впливу рівня ШКФ на рівень адаптаційного напруження, клітинну реактивність організму хворих АГ має не тільки теоретичну цінність, а також може бути використане у практиці охорони здоров'я для покращення встановлення патогенезу і діагностики розвитку захворювань, а також для визначення терапевтичної тактики або неспецифічної профілактики. Першим етапом встановлення впливу ШКФ (<60 мл/хв/1,73 м² та >60 мл/хв/1,73 м²) на механізми перерахованих процесів необхідно встановити показники абсолютної і відносної кількості основних показників імунокомпетентних клітин у периферійній крові кожної групи хворих АГ. Результати вивчення впливу рівня ШКФ на абсолютну і відносну кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферичної крові хворих на АГ в поєднанні з ІХС наведені у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Вплив рівня клубочкової фільтрації на абсолютну і відносну кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові хворих на артеріальну гіпертензію

Імунокомпетентні клітини	Одиниці виміру	Хворі на АГ за ШКФ <60 мл/хв (n=10) M±m	Хворі на АГ за ШКФ >60 мл/хв (n=30) M±m	P
Лейкоцити	х×10 ⁹ /л	5,33±0,24	6,26±0,37	<0,05
Гранулоцити	%	62,60±2,71	62,70±2,10	>0,05
	х×10 ⁹ /л	3,32±0,30	3,89±0,33	>0,05
Нейтрофільні гранулоцити	%	61,10±1,47	60,60±1,03	>0,05
	х×10 ⁹ /л	3,21±0,29	3,75±0,30	>0,05
Сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити	%	53,20±1,78	54,90±0,95	>0,05
	х×10 ⁹ /л	2,84±0,26	3,89±0,26	>0,05
Паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити	%	7,90±0,19	5,66±0,24	<0,01
	х×10 ⁹ /л	0,59±0,03	0,35±0,03	<0,01

Еозинофільні гранулоцити	%	2,50±0,24	2,40±0,27	>0,05
Агранулоцити	%	37,40±0,98	37,00±0,45	>0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	1,99±0,12	2,27±0,19	>0,05
Лімфоцити	%	33,60±0,95	33,63±0,41	>0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	1,78±0,15	2,08±0,17	>0,05
Моноцити	%	3,80±0,06	3,40±0,07	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	0,19±0,02	0,21±0,04	>0,05
Тромбоцити	$\times 10^9/\text{л}$	3,17±2,67	177,40±1,78	<0,001
Еритроцити	$\times 10^{12}/\text{л}$	4,14±0,70	4,37±0,70	>0,05
ШЗЕ	мм/год	11,70±0,57	5,96±0,57	<0,01
ШКФ	мл/хв	45,60±0,43	105,10±0,87	<0,01
Середній вік	роки	70±4,70	57,86±3,01	>0,05

Примітка. ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів.

Порівнюючи одержані результати абсолютної та відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові слід відмітити, що у хворих на АГ за підвищеної ШКФ (>60 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$; $105,10 \pm 0,87$) підвищується абсолютна кількість лейкоцитів на 17,45% і зменшується абсолютна і відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів на 68,57% і на 39,58% відповідно, абсолютна кількість тромбоцитів – 78,69% та ШЗЕ – на 96,31%, відносна кількість моноцитів – на 11,76%. Інші показники абсолютної і відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин за даними, наведеними у табл. 4.7 не відрізняються, або відрізняються незначно, що є свідченням того, що окремі показники абсолютної і відносної кількості основних популяцій імунокомпетентних клітин не піддаються впливу ШКФ, а наведені вище порівняні дані є свідченням впливу ШКФ на абсолютну і відносну кількість окремих популяцій імунокомпетентних периферійної крові хворих на АГ.

4.3.1. Вплив рівня швидкості клубочкової фільтрації на ступінь адаптаційного напруження і клітинної реактивності організму хворих на АГ .

Результати встановлення впливу швидкості клубочкової фільтрації на рівень адаптаційного напруження організму хворих на АГ в поєднанні з ІХС наведені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Вплив рівня швидкості клубочкової фільтрації на рівень адаптаційного напруження організму та розподіл хворих за зонами адаптаційного напруження.

Показники	Хворі на АГ за ШКФ <60 мл/хв (n=10)		Хворі на АГ за ШКФ >60 мл/хв (n=30)		P
	Число	Відсоток	Число	Відсоток	
Адаптаційний індекс, М±m	0,64±0,06		0,65±0,06		>0,05
Зона стресу	1	10%	3	10%	>0,05
Зона тренувань	1	10%	6	20%	>0,05
Зона спокійної активації	2	20%	9	30%	>0,05
Зона підвищеної активації	6	60%	12	40%	<0,05

Примітка. ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації.

Результати вивчення впливу ШКФ на рівень клітинної реактивності хворих на АГ наведені у таблиці 4.9

Таблиця 4.9

Залежність рівня клітинної реактивності організму хворих на артеріальну гіпертензію від швидкості клубочкової фільтрації

Імуногематологічні показники	Одиниці виміру	Хворі на АГ за ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² (n=10)	Хворі на АГ за ШКФ >60 мл/хв/1,73 м ² (n=30)	P
		M±m	M±m	
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфа	у.о	1,05±0,09	1,05±0,10	>0,05

Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А. Рейсом	у.о	1,53±0,15	1,54±0,11	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Хімічем	у.о	0,33±0,03	0,38±0,04	>0,05
Модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о	1,53±0,15	1,54±0,14	>0,05
Гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим	у.о	65,48±0,47	39,18±0,37	<0,001
Показник інтоксикації	у.о	0,65±0,05	0,39±0,04	<0,05
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	у.о	0,15±0,02	0,10±0,01	<0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о	5,28±0,25	2,67±0,21	<0,01
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о	0,46±0,05	0,37±0,04	>0,05
Індекс клітинної реактивності організму	у.о	725,17±6,25	1030,45±6,17	<0,001

Примітка. ШЗЕ - швидкість зсідання еритроцитів.

Низький рівень ШКФ (<60 мл/хв/1,73 м²) призводить до суттєвого зниження клітинної реактивності на 42,10%, про що свідчить у цих пацієнтів підвищений гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим на 67,13%, показник інтоксикації – на 66,67%, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу у 3,0 рази, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс – на 97,95%. Інші показники лейкоцитарних індексів (за Я.Я. Каль-Каліфа, Б.А. Рейсом, Хімічем, модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації) практично не відрізняється у обох груп. На їх значення не впливає ШКФ. Таким чином, збільшення швидкості клубочкової фільтрації сприяє підви-

щенню клітинної реактивності організму хворих на АГ, а зниження, призводить до зменшення клітинної реактивності.

4.3.2. Вплив рівня швидкості клубочкової фільтрації на загальну імунологічну реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію.

Тяжкість перебігу захворювання залежить від ступеня інтоксикації та імунологічної реактивності організму. Результати вивчення впливу ШКФ на імунологічну реактивність організму хворих на АГ наведені в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Залежність загальної імунологічної реактивності організму хворих на артеріальну гіпертензію від швидкості клубочкової фільтрації

Імуногематологічні показники	Одиниці виміру	Хворі на АГ		P
		за ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ² (n=10) M±m	за ШКФ >60 мл/хв/1,73 м ² (n=30) M±m	
Індекс неспецифічної реактивності організму	у.о	63,16±0,64	61,26±0,71	>0,05
Нейтрофільно-лейкоцитарний коефіцієнт	у.о	1,82±0,15	1,80±0,19	>0,05
Лімфоцитарний індекс	у.о	0,55±0,06	0,55±0,06	>0,05
Лейкоцитарний індекс	у.о	1,05±0,10	0,96±0,10	>0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	у.о	8,84±0,21	9,89±0,31	<0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів	у.о	13,44±0,31	14,01±0,31	>0,05

Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів	у.о	0,074±0,008	0,071±0,007	>0,05
Індекс алергізації	у.о	0,73±0,07	0,73±0,07	>0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о	1,70±0,15	1,70±0,12	>0,05
Індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів	у.о	18,18±0,51	17,82±0,47	>0,05
Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ	у.о	3,20±0,016	6,21±0,24	<0,01
Індекс імунологічної реактивності організму	у.о	9,50±0,31	10,60±0,30	<0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о	5,28±0,25	2,67±0,21	<0,01

Примітка. ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів.

Показано, що рівень імунологічної реактивності організму залежить від ШКФ. Зростання ШКФ підвищує рівень імунологічної реактивності на 11,58% за рахунок підвищення індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 11,88% та індексу співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ – на 94,06%. При цьому виявлена тенденція до підвищення індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів на 4,24%.

Таким чином, у хворих на артеріальну гіпертензію при збільшенні ШКФ підвищується імунологічна реактивність організму, а у хворих зі зниженою ШКФ, навпаки нижча.

Підводячи підсумок проведених досліджень з аналізу рівня адаптаційного напруження, клітинної реактивності, і загальної імунологічної реактивності слід відмітити, що при підвищенні ШКФ зростає клітинна реактивність та імунологічна реактивність організму, а при понижній ШКФ – підвищується реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферій-

ної крові. Рівень ШКФ не впливає на адаптаційні процеси організму хворих на артеріальну гіпертензію.

Висновки: 1. У хворих на артеріальну гіпертензію за швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв/ $1,73$ м² виявляються зміни абсолютної та відносної кількості I,II,III ступеня у залежності від популяцій імунокомпетентних клітин.

2. Адаптаційні процеси у хворих на артеріальну гіпертензію за швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв/ $1,73$ м² мають тенденцію до покращення на 48.84% і знаходяться у зоні спокійної активації, а у контрольної групи – у зоні тренувань.

3. Клітинна реактивність у хворих на артеріальну гіпертензію за швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв/ $1,73$ м² знижується на 15,59%, про що свідчить зниження лейкоцитарних індексів інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я. Каліф-Каліфа – на 17,14%, за Б.А. Рейсом – на 18,30%, модифікований індекс інтоксикації – на 20,26% та за індексом співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ – на 73,91%.

4. У хворих на артеріальну гіпертензію за швидкості клубочкової фільтрації >60 мл/хв / $1,73$ м² підвищується рівень адаптаційного напруження і рівень клітинної реактивності організму також зростає про що свідчить підвищення у хворих гематологічного показника за В.С. Васильєвим, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу та зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу, індексу співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ.

5. При підвищенні швидкості клубочкової фільтрації у хворих на артеріальну гіпертензію зростає клітинна реактивність та імунологічна реактивність організму, а при пониженій швидкості клубочкової фільтрації – підвищується реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові. Рівень швидкості клубочкової фільтрації не впливає на адаптаційні процеси організму хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріали розділу 4 викладено в наступних публікаціях:

1. Бондарчук І.В. Рівень адаптаційного напруження і клітинна реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.В. Бондарчук, Л.П. Сидорчук, І.Й. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. - 2016 - Т.20, №2(78). - С. 16-19.

2. Бондарчук І.В. Клітинна реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні із ішемічною хворобою серця / І.В. Бондарчук // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» 7-8 квітня, 2017, м. Дніпро, 2017. - С. 36-37.

3. Бондарчук І.В. Вплив швидкості клубочкової фільтрації на рівень клітинної реактивності організму хворих на артеріальну гіпертензію у загально лікарській практиці / І.В. Бондарчук // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Інноваційний розвиток науки нового тисячоліття» 21-22 квітня 2017 р.). -Херсон : Видавничий дім "Гельветика", 2017. - Ч.2. С. 46-47 .

4. Бондарчук І.В. Загальна імунологічна реактивність організму хворих на артеріальну гіпертензію за швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв / І.В. Бондарчук // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Інноваційний розвиток науки нового тисячоліття» 21-22 квітня 2017 р.). -Херсон : Видавничий дім "Гельветика", 2017. - Ч.2. С. 47-49 .

5. Бондарчук І.В. Рівень адаптаційного напруження хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ішемічною хворобою серця / І.В. Бондарчук // Матеріали науково-практичної конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» 25-26 квітня, 2017, м. Вінниця.

РОЗДІЛ V

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія продовжує залишатись однією з найбільш актуальних проблем медицини. Кожен четвертий житель Землі після 40 років має підвищений АТ і приблизно третина працездатного доорослого населення світу страждає від нього. Ця проблема посідає перше місце за внеском у смертність від ССЗ та формує основу для розвитку багатьох хвороб системи кровообігу і ускладнень. У поєднанні з такими поширеними факторами ризику, як дисліпідемія, надлишкова маса тіла, куріння, і гіподинамія, АГ є причиною не менше 70-75% усіх інсультів і 80-90% випадків ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда.

Ця хвороба підступна тим, що людина може взагалі її не відчувати, бо специфічних симптомів підвищення тиску не існує. У когось - болить голова (найчастіше – у потиличній ділянці), шумить у вухах, хтось відчуває нудоту чи запаморочення, а дехто почувається нормально, а тиск у нього в цей час "зашкалює". Збільшення систолічного і діастолічного тиску хворі спочатку не помічають і дізнаються про свою хворобу при випадковому вимірюванні артеріального тиску під час масових профілактичних оглядів або при зверненні до лікаря з приводу іншого захворювання чи заповнення санаторної карти. Видатний французький учений Р. Леріш писав: «Хвороба - це драма в двох актах, з яких перший розігрується в похмурій тиші наших тканин при погашених вогнях. Коли з'являється біль або інші неприємні явища, - це майже завжди другий акт».

Дуже часто впродовж тривалого часу АГ проявляється єдиною ознакою - підвищеним АТ, а виникнення клінічної симптоматики та скарг у пацієнта означає розвиток уражень органів-мішеней [6, 7]. Хворий на АГ із ураженням органів-мішеней: серця, нирок, мозку, судин та додатковими чинниками ризику (ЦД, ожиріння тощо) потрапляє відразу у групу високого та вкрай високого ризику і потребує інтенсивних лікувальних заходів.

Однак, виникає ряд проблем із ранньою діагностикою супутньої патології у хворих на АГ, лікуванням таких пацієнтів та можливостями первинної та вторинної профілактики.

На сьогоднішній час невстановлено ризик появи ЦД 2-го типу у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від її тяжкості та індексу маси тіла. Мало вивченим залишається функціональний стан нирок у хворих на ЕАГ з урахуванням тяжкості та індексу маси тіла. Також потребують подальших досліджень імунні аспекти АГ в залежності від швидкості клубочкової фільтрації.

Мета роботи - оптимізувати оцінку ризику та прогнозування появи ЦД 2 типу та ХХН у хворих на АГ із урахуванням клінічно-лабораторних предикторів.

Етап відбору у дослідження пройшли 93 хворих на ЕАГ II стадії із наступним підписанням інформованої згоди пацієнта про участь у дослідженнях. Відбір пацієнтів та розподіл по групах за ураженням органів-мішеней і появи ускладнень ЕАГ здійснювали відповідно до класифікації вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH 2010) [37, 80]. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку, чи порушення функції (II стадія ЕАГ) та належали до помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику. Серед них – 52,69% (49) жінок і 47,31% (44) чоловіків, середній вік – $58,80 \pm 9,60$ року, тривалість захворювання від чотирьох до 25 років (у середньому $15,2 \pm 2,68$ року). У 63,44% (59) осіб діагностували АГ 1-го ступеня, у 34,41% (32) - АГ 2-го ступеня, у 2,15% (2) - АГ 3-го ступеня.

У процесі виконання роботи були проведені клінічно-діагностичні скринінгові дослідження з метою створення прогнозів для визначення ризику супутньої патології у хворих на АГ.

Відповідно до мети та завдань у роботі застосовано наступні методи досліджень: загальноклінічні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі,

глюкоза плазми крові, біохімічні аналізи), інструментальних (ЕКГ у 12-ти відведеннях, офісне вимірювання АТ, ультразвукове обстеження нирок), а також консультації офтальмолога і невролога. Клінічно-демографічні показники вивчали за даними: вікового і статевого розділів, показників артеріального тиску (САТ і ДАТ), частоти серцевих скорочень, індексу маси тіла, швидкості клубочкової фільтрації за Cockcroft-Gault та MDRD.

Для оцінки прогностичних чинників ризику були взяті наступні біохімічні показники: глюкоза крові, загальний холестерин, сечовина, креатинін, АлАТ, АсАТ, білірубін загальний.

Для діагностування ХХН використали рекомендації Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США (2002) та II З'їзду нефрологів України (2005):

1) ураження нирок ≥ 3 міс, яке виявлене за структурними, або функціональними порушеннями нирок, із або без зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), і проявляється однією, або більше з таких ознак: порушення в аналізах крові або сечі, порушення, виявлені під час візуалізаційних досліджень, порушення, виявлені при біопсії нирки;

2) ШКФ < 60 мл/хв/1,73м² протягом ≥ 3 міс із, або без інших ознак ураження нирок, наведених вище. ШКФ вираховували за формулою Cockcroft-Gault (з урахуванням статі) та MDRD [25, 33, 47, 73, 77].

**ШКФ = $(140 - \text{вік}) * \text{маса тіла(кг)} * 1,23$ - для жінок чи $1,05$ - для чоловіків
креатинін крові в ммоль/л**

Формула MDRD-дослідження

ШКФ = $186 \times (\text{креатинін сироватки в мг/дл})^{-1,154} (\text{вік})^{-0,203} \times (0,742$ для жіночої статі)

Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) вираховували за співвідношенням маси тіла до зросту, піднесеного до квадрату. ІМТ розцінювали, відповідно до рекомендацій Національного Інституту Здоров'я США та Північно-

американської Асоціації з вивчення ожиріння, як нормальний – 18,5-24,9 кг/м², підвищена маса ІМТ – 25-29,9 кг/м², ожиріння ІМТ ≥ 30 кг/м².

Діагноз ЦД виставляли користуючись критеріями діагностики, які були встановлені Діабетичної асоціацією США в 1997 році, пізніше (в 1999 році) - ВООЗ.

Головний діагностичний критерій - рівень глюкози в плазмі крові, взятої натщесерце. Інші критерії є додатковими. Значущими є тільки ті показники, які були отримані в результаті неодноразових вимірювань. Діючі критерії діагностики цукрового діабету:

1) наявність клінічних ознак (підвищена спрага і часте сечовипускання, сухість шкірних покривів) плюс підвищений рівень глюкози у випадковій пробі крові (вище 11,1 ммоль/л);

2) концентрація глюкози в плазмі крові, взятої натщесерце, перевищує позначку 7 ммоль/л;

3) концентрація глюкози в плазмі крові, взятої для вивчення толерантності організму до речовини через дві години після випивання глюкози, вище 11,1 ммоль/л.

Також розраховували ризик появи ЦД 2 типу за шкалами ADA risk (American Diabetes Association - Diabetes Risk Test) та FINDRISK (FINnish Diabetes Risk Score); чутливість і специфічність $\geq 75\%$. Високий ризик ЦД вважали за результатом тестів ADA ≥ 5 уо, FINDRISK ≥ 7 уо [69].

Аналіз загальної клітинної реактивності організму та ендогенної інтоксикації проводили за наступними показниками та розрахунковими індексами: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я. Кальф-Каліфа, лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А. Рейсом, лейкоцитарний індекс інтоксикації за Хімічем, модифікований лейкоцитарний індекс інтоксикації, гематологічний показник інтоксикації за В.С. Васильєвим, показник інтоксикації, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, індекс клітинної реактивності, індекс зсуву лейкоцитів, адаптаційний індекс, ін-

декс неспецифічної реактивності організму, нейтрофільни-лейкоцитарний коефіцієнт, лімфоцитарний індекс, лейкоцитарний індекс, індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів, індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, індекс алергізації, індекс зсуву лейкоцитів, індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, індекс імунологічної реактивності організму[8, 42]. Для визначення інформативності змін показників системи імунітету, як можливих прогностичних чинників, визначали ступінь імунологічних порушень (СП) кожного показника за формулою: $СП = (\text{Показник хворого} / \text{показник, прийнятий за норму} - 1) \times 100\%$. За наявності імунодефіциту показник був негативним (-), знак "+" свідчив про гіперфункцію імунної системи. Значення результату в межах 1-33% трактували як I ступінь імунологічних розладів, 34-66,7% - II ступінь, більше 66,7% - III ступінь.

Рівень адаптаційного напруження організму хворих на АГ і практично здорових осіб визначали за показником адаптаційного індексу (АІ) за Л.Х. Гаркаві, Е.Б. Квакіної та М.А. Уколової [8]. АІ, як сумарний показник неспецифічної реактивності, вираховували за співвідношенням відносної кількості лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів. За даним індексом визначали рівень адаптаційного потенціалу організму людини.

Набір клінічного матеріалу для дослідження проводили на базах: відділення загальної практики сімейної медицини комунальної медичної установи (КМУ) «Міська поліклініка №3» (МП) м. Чернівці та комунального закладу «Луцький центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Луцьк упродовж 2015-2017 рр.

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що формування хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію супроводжується збільшенням артеріального тиску, зростанням рівня сечовини, креатиніну та загального білірубину у венозній крові, гіршим прогнозом

щодо появи цукрового діабету 2-го типу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації.

Ожиріння є маркером, що підвищує ризик появи ЦД 2 у хворих на артеріальну гіпертензію у 1,54 рази [OR=2,63; OR 95% CI=0,73-9,44]. Однак, підвищена маса тіла та ожиріння не впливають на ризик появи хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. Ступені АГ не асоціюють із появою ЦД у обстежених хворих на АГ, однак АГ 3 ступеня підвищує ризик ХХН у 13,5 разів [OR=16,0; OR 95% CI=1,33-192,8; p=0,043].

У хворих на артеріальну гіпертензію гіперглікемія та зростання в крові аланінамінотрансферази (АлАТ >0,68 мкмоль/год*мл) збільшують ризик розвитку ХХН у 5 разів [OR=25,0; OR 95% CI=2,92-213,9; p=0,001] і 3,37 рази [OR=4,56; OR 95% CI=1,12-18,59; p=0,045], відповідно. Рівень загального холестеролу (ЗХС), сечовини крові, аспартатамінотрансферази (АСТ) не впливали на ризики появи ЦД і ХХН у даних пацієнтів.

Таким чином, окремі проаналізовані нами клінічно-лабораторні показники у хворих на ЕАГ відіграють важливу роль у формуванні ХХН і є індивідуальними незалежними чинниками ризику ураження нирок, котрі, на нашу думку, реалізують себе у комплексній взаємодії з успадкованими генетичними предикторами, формуючими та модифікуючими чинниками навколишнього середовища і потребують подальшого вивчення.

Крім того встановлено, що адаптаційні процеси у хворих на АГ за ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² мають тенденцію до покращення на 48,84% і знаходяться у зоні спокійної активації, а у контрольній групі – у зоні тренувань. Має місце покращення індивідуальних механізмів адаптаційних реакцій. У більшості (60%) хворих встановлений адаптаційний процес на рівні зони спокійної активації, то є свідченням позитивного прогнозу тривалого перебігу захворювання. Разом з тим, в одного (10%) пацієнта зберігається стресова ситуація. Це хворий з вперше встановленим діагнозом і вираженою маніфестацією хвороби. Виходячи з наведених результатів необхідна

хворому консультація психолога з наступним проведенням реабілітаційних заходів.

Нами досліджено, що у хворих на АГ за ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² клітинна реактивність знижується на 15,59%, про що свідчить зниження лейкоцитарних індексів інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я. Каліф-Каліфа – на 17,14%, за Б.А. Рейсом – на 18,30%, модифікований індекс інтоксикації – на 20,26% та за індексом співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ – на 73,91%. За зниження клітинної реактивності свідчать дані підвищення значення гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим на 82,96%, загального показника інтоксикації – на 75,68% , ядерного індексу ступеня ендотоксикозу – у 3 рази, лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу – на 29,10%.

Аналіз даних хворих на АГ за ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² засвідчив, що рівень адаптаційного напруження підвищується на 22,64% і досягає індекс адаптації у пацієнтів зони спокійної активації, а у практично здорових осіб він знаходиться у зоні тренувань. Ці дані свідчать про хороший прогноз адаптаційних механізмів у хворих на АГ за ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м². Що стосується клітинної реактивності даних пацієнтів, то вона підвищується на 22,94% за рахунок підвищення гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим на 9,47%, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу у 2,0 рази, а також за рахунок зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 53,18% та індексу співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ у 2,16 рази.

До того ж показано, що рівень імунологічної реактивності організму залежить від ШКФ. Зростання ШКФ підвищує рівень імунологічної реактивності на 11,58% за рахунок підвищення індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 11,88% та індексу співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ – на 94,06%. При цьому виявлена тенденція до підвищення індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів на 4,24%.

Таким чином, у хворих на артеріальну гіпертензію при збільшені ШКФ підвищується імунологічна реактивність організму, а у хворих зі зниженою ШКФ, навпаки нижча.

Підводячи підсумок проведених досліджень з аналізу рівня адаптаційного напруження, клітинної реактивності, і загальної імунологічної реактивності слід відмітити, що при підвищенні ШКФ зростає клітинна реактивність та імунологічна реактивність організму, а при понижень ШКФ – підвищується реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові.

ВИСНОВКИ

1. Ожиріння є маркером, що підвищує ризик появи ЦД 2 у хворих на артеріальну гіпертензію у 1,54 рази [OR=2,63; OR 95% CI=0,73-9,44]. Однак, підвищена маса тіла та ожиріння не впливають на ризик появи хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію.

2. Формування хронічної хвороби нирок у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію супроводжується збільшенням артеріального тиску, зростанням рівня сечовини, креатиніну та загального білірубіну у венозній крові, гіршим прогнозом щодо появи цукрового діабету 2-го типу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації. ШКФ не впливала на ризик появи ЦД у хворих на АГ. Також рівень загального холестеролу (ЗХС), сечовини крові, аспартатамінотрансферази (АСТ) не впливали на ризики появи ЦД і ХХН у даних пацієнтів.

3. Ступені АГ не асоціюють із появою ЦД у обстежених хворих на АГ, однак АГ 3 ступеня підвищує ризик ХХН у 13,5 разів [OR=16,0; OR 95% CI=1,33-192,8; p=0,043].

4. У хворих на артеріальну гіпертензію гіперглікемія та зростання в крові аланінамінонотрансферази (АлАТ >0,68 мкмоль/год*мл) збільшують ризик розвитку ХХН у 5 разів [OR=25,0; OR 95% CI=2,92-213,9; p=0,001] і 3,37 рази [OR=4,56; OR 95% CI=1,12-18,59; p=0,045], відповідно.

5. Адаптаційні процеси у хворих на АГ за ШКФ>60 мл/хв/1,73 м² знаходяться у зоні спокійної активації (кращі індивідуальні механізми адаптаційних реакцій), а у контрольної групи – у зоні тренувань.

6. У хворих на АГ за ШКФ<60 мл/хв/1,73 м² клітинна реактивність знижується на 15,59%, про що свідчить зниження лейкоцитарних індексів інтоксикації: лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я. Каліф-Каліфа – на 17,14%, за Б.А. Рейсом – на 18,30%, модифікований індекс інтоксикації – на 20,26% та за індексом співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і ШЗЕ – на 73,91%, на відміну від хворих на АГ за ШКФ>60 мл/хв/1,73 м², де клітинна реактивність, як і рівень адаптаційного напруження організму

підвищується на 22,94% за рахунок підвищення гематологічного показника інтоксикації за В.С. Васильєвим на 9,47%, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу у 2,0 рази, а також за рахунок зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу на 53,18% та індексу співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ у 2,16 рази.

7. Низький рівень ШКФ (<60 мл/хв/1,73 м²) у хворих на АГ супроводжується суттєвим зниженням клітинної реактивності на 42,10%, про що свідчить підвищений гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим на 67,13%, показник інтоксикації – на 66,67%, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу у 3,0 рази, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс – на 97,95%. Рівень імунологічної реактивності організму залежить від ШКФ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ПЕРШОДЖЕРЕЛ

1. Адипокіни, інсулін та маса міокарду у пацієнтів на артеріальну гіпертензію /Т.М. Амбросова та ін. *Галицький лікарський вісник*. 2011. Т. 18, № 1. С. 5-8.
2. Акоюян А.С., Корякин М.В. Артериальная гипертензия и заболевания почек: фактор врача и фактор социума. *Качественная клиническая практика*. 2008. № 3. С. 116-126.
3. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа у больных метаболическим синдром: особенности влияния на липидный спектр /А.И. Кузин и др. *Артериальная гипертензия*. 2003. Т. 9, № 2. С. 67-70.
4. Беловол А.Н., Князькова И.И. Нефропротекция при артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия*. 2014. № 3. С. 10-16.
5. Біловол О.М., Школьник В.В., Болокадзе Є.О. Гормональний дисбаланс жирової тканини та кардіогемодинамічні зміни на тлі порушень вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, № 1 (61). С. 6–9.
6. Воронков Е. Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности. *Доктор*. 2001. № 4. С. 12-17.
7. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста. *Кровообіг та гемостаз*. 2013. № 3-4. С. 107-111.
8. Гаркави Л.Х., Квакина Я.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Издание 2-е, допол. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1997. С. 119.
9. Горбась И.М. Эффективный контроль артериального давления: как достичь успеха? *Здоров'я України*. 2013. № 1(26). С. 16-17.
10. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия. Москва: Миклош, 2007. 168 с.

11. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: аналітично-статистичний посібник /В.М. Коваленко та ін. Київ, 2012. 211 с.
12. Діагностика, лікування та профілактика основних кардіологічних захворювань: навч. посіб. У 2 ч. Ч. 1. Модуль 2: Основи внутрішньої медицини. Змістовний модуль 1. Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб системи кровообігу /О.М. Біловол та ін. Харків: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2010. 262 с.
13. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции. *Цитокины и воспаление*. 2009. Т. 8, № 1. С. 10-17.
14. Железнякова Н.М. Пути формирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с коморбидным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. № 4. С. 89-91.
15. Журавлева Л.В., Лопина Н.А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией. *Український медичний часопис*. 2011. № 6. С. 66-70.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. 552 с.
17. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2010. Т. 85, № 7. С. 20-27.
18. Клінічна нефрологія /за ред. Л.А. Пирого. Київ: Здоров'я, 2004. 528 с.
19. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчётной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек. *Кардиология*. 2010. № 4. С. 12-17.

20. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей – α . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии. *Імунологія та алергологія*. 2002. № 4. С. 64-66.
21. Ковалева О.Н. Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии. *Здоров'я України*. 2012. Тематичний номер. С. 24–25. URL: http://health-ua.com/pics/pdf/ZLL2012_Cardio_6/24-25.pdf.
22. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Виконання державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2010. № 6. С.7-12.
23. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо. *Артеріальна гіпертензія*. 2014. № 4(36). С. 9-20.
24. Ковальова О.М., Кочубей О.А. Онкостатин М та гіпертрофія міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2012. Т. 18, № 3. С. 344-349.
25. Колесник М.О. Хронічна хвороба нирок: нове поняття в нефрології. *Здоров'я України*. 2015. URL: <http://health-ua.com/articles/1242>.
26. Корж А.Н. Хронічна хвороба нирок. *Новости медицины и фармации*. 2012. № 9 (415). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/30433>.
27. Корнацький В.М., Гандюк В.А., Манойленко Т.С. Десятирічний досвід виконання державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні. *Вісник наукових досліджень*. 2010. № 2. С. 4-11.
28. Кравчун Н.О. Роль окремих компонентів метаболічного синдрому у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Ендокринологія*. 2005. Т. 10. № 2. С. 156–165.
29. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби. *Український медичний часопис*. 2007. № 4 (60). С. 53-55.

30. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы. Часть 1. *Вестник интенсивной терапии*. 2009. № 2. С. 8-13.
31. Малая Л.Т., Хворостникова В.Н. Терапия. Заболевания сердечно-сосудистой системы: руководство для врачей-интернов и студентов. 2-е изд., испр. и допол. Харьков: Фолио, 2005. 1135 с.
32. Манковський Б.Н. Современная модель для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Ліки України*. 2011. № 6. С. 34-40.
33. Наказ МОЗ України від 11.05.2011 № 280/44 "Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "нефрологія". URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110511_280.html
34. Особенности поражения органов–мишеней у больных артериальной гипертензией с наличием и в отсутствие метаболического синдрома /Г.Х. Шарипова и др. *Терапевтический архив*. 2009. № 6. С. 67–73.
35. Передерий В.Г., Ткач С.М. Основы внутренней медицины. В 3-х томах. Т. 2. Вінниця: Нова книга, 2009. С. 33.
36. Предіабет: вікові аспекти /В.Б. Шатило та ін.: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті академ. Л.Т. Малої «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії» (25–26 квіт. 2013 м. Харків). Харків, 2013. С. 330.
37. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. Київ: МОЗ, 2012. 108 с.
38. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Москва: Мир, 2000. 592 с.
39. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия и патология почек. *Мистецтво лікування*. 2005. № 4(20). С. 20.

40. Сидорчук Л.П., Амосова К.М. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості. *Український кардіологічний журнал*. 2009. № 5. С. 35-51.

41. Сидорчук Л.П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії. Чернівці: БДМУ, 2011. 532 с.

42. Сипливый В.А., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита. *Клінічна хірургія*. 2009. № 9. С. 21-26.

43. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: посіб. для лікарів. Київ: Моріон, 2002. 201 с.

44. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба й нирки: як лікувати більш ефективно. *Артеріальна гіпертензія*. 2008. № 1. С. 81-88.

45. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба та артеріальна гіпертензія: довідкове видання. Київ: Здоров'я, 2009. 240 с.

46. Структура факторов риска поражения органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах /С.А. Бойцов и др. *Кардиология*. 2009. Т. 49, № 4. С. 19-24.

47. Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією. Затверджено наказом МОЗ України від 11.02.2016 № 89. URL: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n49/ProtocolAnemia.pdf>.

48. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016 р.). Проект. *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 3(47). С. 51-83.

49. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X. Харків: Гриф, 2002. 250 с.

50. Цитокиновий профіль в динаміці лікування артеріальної гіпертензії /П.Г. Кравчун та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 2, Вип. 3. С. 152-155.

51. Шалімова А.С. Ендотеліальна дисфункція та її корекція у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014. № 2. С. 33-39. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2014_2_8.

52. Шано В.П., Кучер Е.А. Синдром эндогенной интоксикации. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2011. №1 (25). С. 35-41.

53. Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Иптышев В.М. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Т. 100, № 1. С. 88-90.

54. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of Intensive Blood- Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.

55. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1285-95.

56. Barnes KM, Miner JL. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans. *Curr. Protein Pept Sci*. 2009 Feb;10(1):96-107.

57. Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J. Multiply organ dysfunction. Baseline and components scores. *Crit Care Med*. 2001 Nov;29(11):2046-50.

58. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000 Jan 22;355(9200):253-9.

59. Eide I, Kolloch R, DeQuattro V, Miano L, Dugger R, Van der Meulen J. Raised cerebrospinal fluid norepinephrine in some patients with primary hypertension. *Hypertension*. 1979 May-June;1(3):255–60.
60. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev*. 1990 Oct;70(4):963-85.
61. Ferrier C, Jennings GL, Eisenhofer G, Lambert G, Cox HS, Kalff V, et al. Evidence for increased noradrenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension. *J Hypertens*. 1993 Nov;11(11):1217-27.
62. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension*. 1990 Jul;16(1):89-101.
63. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 26;169(2):155-62. doi: 10.1001/archinternmed.2008.521.
64. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):6-245. doi: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
65. Gokulakrishnan K, Deepa R, Mohan V, Gross MD. Soluble Pselectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *Metabolism*. 2006 Feb;55(2):237-42.
66. Gotto AM. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). A return to a landmark trial. *JAMA* 1997 Feb 19;277(7):595-7.
67. Harburg E, Erfurt JC, Hauenstein LS, Chape C, Schull WJ, Schork MA. Socio-ecological stress, suppressed hostility, skin colour, and Black-White male blood pressure: Detroit. *Psychosom Med*. 1973 Jul-Aug;35(4):276-96.

68. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet] /National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2011.

69. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.

70. Jeppesen J, Hein HO, Suadiciani P, Gyntelberg F. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Int Med*. 2001 Feb 12;161(3):361-6.

71. Jinchuan Y, Zonggui W, Jinming C, Li L, Xiantao K. Upregulation of CD40–CD40 ligand system in patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2004 Jan;339(1-2):85-90.

72. Johansson M, Rundqvist B, Eisenhofer G, Friberg P. Cardiorenal epinephrine kinetics: evidence for release in the human heart. *Am J Physiol*. 1997 Nov;273(5 Pt 2):2178-85.

73. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am Fam Physician*. 2004 Sep 15;70(6):1091-7.

74. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, et al. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia*. 2010 May;53(5):821-31. doi: 10.1007/s00125-010-1681-4.

75. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *New Engl J Med*. 1996 Jan 4;334(1):13-8.

76. Lazarus J.M., Bourgoingnie J.J., Buckalew V.M. et al. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study. *Hypertension*. 1997 Feb;29(2):641-50.

77. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2089-100.

78. Lovallo WR, Gerin W. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosomat Med*. 2003 Jan-Feb;65(1):36-45.

79. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension*. 2007 Jun;25(6):1105-87.

80. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

81. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosionid E, Burniere M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.

82. Maraj I, Makaryus JN, Ashkar A, McFarlane SI, Makaryus AN. Hypertension Management in the High Cardiovascular Risk Population. *Interna-*

tional Journal of Hypertension. 2013;2013. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2013/382802/>

83. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):591-603.

84. Mosenkis A, Kallem RR, Danoff TM, Aiyar N, Bazeley J, Townsend RR. Renal impairment, hypertension and plasma urotensin II. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb; 26(2): 609–614. doi: 10.1093/ndt/gfq416.

85. Moser M, Basile J, Miller ER, Ferdinand KC. Roundtable discussion: hypertension, renal disease and diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002 Mar-Apr;4(2):113-9.

86. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;2(1):1-266.

87. Perini C, Muller FB, Rauchfleisch U, Battegay R, Buhler FR. Hyperadrenergic borderline hypertension is characterized by suppressed aggression. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(5):53–6.

88. Poulter NR, Khaw KT, Hopwood BE, Mugambi M, Peart WS, Rose G, et al. The Kenyan Luo migration study: observations on the initiation of the rise in blood pressure. *BMJ*. 1990 Apr 14;300(6730):967-72.

89. Ray A, Huisman MV, Tamsma JT, van Asten J, Bingen BO, Broeders EA, et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular end points in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. 2009 May;20(3):253-60. doi: 10.1016/j.ejim.2008.07.008.

90. Rumantir MS, Jennings GL, Lambert GW, Kaye DM, Seals DR, Esler MD. The adrenaline hypothesis of hypertension revisited: evidence for adrenaline release from the heart of patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2000 Jun;18(6):717-23.

91. Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, Brooks MM, McBane RD, Schneider DJ, et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revasculariza-

tion Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2011 Aug 9;124(6):695–703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014860.

92. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg*. 2009;19(11):1574-80. doi: 10.1007/s11695-009-9955-y.

93. Tian-Peng Z, Chang-Hui G, Ting-Ting Z. The relationship between plasma apelin-12 level and hypertension, insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients. *Chinese Journal of Gerontology*. 2010;4:435-7.

94. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. UK prospective diabetes group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13.

95. Timio M, Verdecchia P, Venanzi S, Gentili S, Ronconi M, Francucci B, et al. Age and blood pressure changes. A 20 year follow-up study of nuns of a secluded order. *Hypertension*. 1988 Oct;12(4):457-61.

96. Unek IT, Bayraktar F, Solmaz D, Ellidokuz H, Yuksel F, Sisman AR, et al. Enhanced levels of soluble CD40 ligand and C-reactive protein in a total of 312 patients with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2010 Mar;59(3):305-13. doi: 10.1016/j.metabol.2009.04.034.

97. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):311-21. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.02.

98. Wilkinson DC, Thompson JM, Lambert GW, Jennings GL, Schwarz RG, Jefferys D, et al. Sympathetic activity in patients with panic disorder at rest, under laboratory mental stress, and during panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jun;55(6):511-20.

99. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Ishii M. Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1989 Jun;13(6 Pt 2):870-7.