

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

СЕРБЕНЮК КАТЕРИНА ІГОРІВНА

УДК: 616.12 – 008.331.1 – 616.61 – 008.6

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК І ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ЙОГО  
ДИНАМІКИ В ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ  
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук **Міщенко Лариса Анатоліївна**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувач відділу гіпертонічної хвороби.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Коваль Сергій Миколайович**, Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Київ, завідувач відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень;

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович**, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4.

Захист дисертації відбудеться « 11 » травня 2021 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженим захворюванням в світі, а підвищений артеріальний тиск (АТ) – доведеним фактором ризику значної кількості серцево-судинних захворювань (ССЗ) та передчасної смерті. Досягнення і утримання цільового АТ є невід’ємною умовою зниження ризику розвитку ССЗ на тлі сповільнення прогресування ураження органів-мішеней АГ. Одним із визначальних прогностичних факторів за умов АГ є ушкодження нирок. Наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) є самостійним потужним чинником розвитку ССЗ (інфаркт міокарда, мозковий інсульт та ін.), серцево-судинної та загальної смерті (G. Thomas, 2016). Неконтрольована АГ є другою після цукрового діабету (ЦД) причиною розвитку ХХН. З одного боку, неможливість досягнення й утримання цільового АТ у пацієнтів з резистентною АГ (РАГ) може бути причиною ушкодження нирок, а з іншого – РАГ є частим супутником ХХН.

Одним із чинників РАГ є відтермінування початку антигіпертензивної терапії та тривало існуючий високий рівень АТ, який призводить до структурного ремоделювання судинної стінки, прогресуючого ураження серця і нирок. В Україні за результатами останнього епідеміологічного дослідження STEPS (2020 р.) рівень ефективного контролю АТ становить лише 14%, тому проблема РАГ є вельми актуальною.

Вивчення причин формування резистентності до антигіпертензивної терапії та розробка шляхів її подолання є предметом чисельних досліджень. Поряд із традиційним лікуванням АГ, вивчаються можливості апаратної терапії із застосуванням методів радіочастотної та кріоабляції ниркових артерій (Chen H., 2019; Mahfoud F., 2019). Проте на сьогодні домінуючими методами подолання резистентності залишаються заходи щодо модифікації способу життя та багатокомпонентної медикаментозної терапії, прихильність до яких є вкрай незадовільною. Функціональний стан нирок є одним із факторів, який обмежує можливості терапевтичного впливу, як з огляду на характер перебігу АГ, так і з позиції вибору антигіпертензивних препаратів з урахуванням переносимості терапії щодо динаміки ШКФ та сироваткового рівня каліємії та урикемії.

Враховуючи сучасний стан вивчення проблеми ураження нирок у пацієнтів з істиною РАГ, не достатньо вивченим залишаються питання поширеності ХХН поміж пацієнтів з РАГ і можливостей сповільнення прогресування ниркового ураження за умов ефективного лікування РАГ. Визначення прозапальних, гуморальних і метаболічних факторів, пов’язаних з перебігом РАГ, прогресуванням ураження або покращанням функціонального стану органів - мішеней, зокрема, нирок, особливо при тривалому спостереженні за пацієнтами на тлі контрольованого диференційованого лікування є важливим етапом розробки нових та удосконалення існуючих підходів до лікування хворих на РАГ.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи відділу гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України в рамках 2-х наукових тем: «Клініко-патогенетичні

особливості перебігу злякисної та тяжкої резистентної артеріальної гіпертензії, розробка нових та удосконалення існуючих технологій» (№ держреєстрації 0116U000056), «Прогностичні маркери перебігу резистентної артеріальної гіпертензії розроблені на основі даних тривалого спостереження» (№ держреєстрації 019U001079).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – підвищення ефективності лікування пацієнтів з РАГ на підставі визначення предикторів покращання та стабілізації функціонального стану нирок за даними тривалого спостереження.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні завдання:

1. Дослідити клінічні характеристики (вік, стать, анамнез, фактори ризику) та особливості добового ритму АТ в пацієнтів з РАГ залежно від наявності ураження нирок.

2. Вивчити структурно-функціональний стан нирок в пацієнтів з РАГ та його зв'язок із показниками АТ і характеристиками добового профілю АТ.

3. Дослідити стан прозапальних (С-реактивний протеїн, ІЛ-6, ФНП-а), метаболічних (глюкоза, сечова кислота) та гуморальних (концентрація альдостерону та активного реніну в плазмі, добова екскреція метанефринів з сечею) показників в пацієнтів з РАГ і ХХН.

4. Оцінити динаміку функціонального стану нирок та офісного і амбулаторного АТ на основі даних тривалого спостереження пацієнтів з РАГ в залежності від наявності ниркового ураження.

5. Вивчити наявність та характер зв'язку між вихідними клінічними характеристиками, прозапальними, метаболічними й гуморальними показниками та динамікою ШКФ і альбумінурії задля визначення предикторів покращання функціонального стану нирок в пацієнтів з РАГ.

*Об'єкт дослідження:* резистентна артеріальна гіпертензія.

*Предмет дослідження:* офісний АТ; добове амбулаторне моніторування АТ (АМАТ); структурно-функціональний стан нирок; прозапальні, метаболічні і гуморальні показники.

*Методи дослідження.* загально-клінічне обстеження, інструментальні (офісне та добове вимірювання АТ), біохімічні (К, Na, креатинін, сечова кислота, глюкоза, альбумінурія, СРП, метанефрини в добовій сечі), імуноферментні (ІЛ-6, ФНП-а, активний ренін, альдостерон), інструментальні (УЗД нирок, дуплексне сканування ниркових артерій, ЕхоКГ), статистичні методи обробки отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено, що у пацієнтів з РАГ на тлі значного поліпшення контролю АТ незалежними предикторами покращання функції нирок є вищі вихідні рівні креатиніну ( $\beta = 0,316$ ;  $P < 0,001$ ) та калію ( $\beta = 0,298$ ;  $P = 0,006$ ) крові, нижча вихідна ШКФ ( $\beta = -0,385$ ;  $P < 0,0001$ ), менший вміст ІЛ-6 ( $\beta = -0,372$ ;  $P = 0,001$ ) і активного реніну ( $\beta = -0,354$ ;  $P = 0,001$ ) в крові. Вперше визначено предиктори зростання ШКФ у пацієнтів з ХХН, до яких відносяться вихідний вміст в крові ІЛ-6  $< 1,3$  пг/мл - СШ 1,49 (95% ДІ 0,93 – 2,17;  $p=0,01$ ) та калію  $> 4,3$  ммоль/л – СШ 1,27 (95% ДІ 0,79 – 2,12;  $p=0,03$ ).

В пацієнтів з РАГ продемонстровано, що покращання та стабілізація функції нирок асоціюється зі зростанням добового індексу САТ на 28,8 % ( $p = 0,001$ ), ДАТ на 22,4 % ( $p = 0,001$ ), натомість погіршення функції нирок було пов'язане зі значно меншим зниженням САТ і ДАТ в нічний період (відповідно в 1,9 разів;  $p=0,02$  і в 1,7 разів;  $p=0,03$ ), ніж у хворих з її покращанням.

Доповнено наукові дані щодо активації системного запалення в пацієнтів з РАГ: встановлено, що вищий рівень СРП і прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП-а в загальній групі резистентної АГ зумовлений їх високими показниками в пацієнтів з ХХН III ст., найвищий рівень яких спостерігається при III стадії ХХН з максимальним рівнем за умов ХХХ III Б.

**Практичне значення отриманих результатів.** У пацієнтів з РАГ обгрунтовано доцільність застосування добового амбулаторного моніторингу АТ з урахуванням значення контролю середньонічного АТ для динаміки функції нирок, а також значний відсоток пацієнтів з феноменом маскованої неконтрольованої АГ.

Запропоновано додатково до рутинного розрахунку ШКФ на основі значення креатиніну проводити обчислення за цистатином С та визначення альбумінурії з метою більш точної оцінки функціонального стану нирок та його моніторингу.

Доведено раціональність застосування фіксованої комбінації блокатору РААС/тіазидного (тіазидоподібного) діуретика/блокатору кальцієвих каналів замість вільних комбінацій у пацієнтів з підозрою на РАГ для діагностики істинної резистентності до антигіпертензивної терапії.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес поліклініки Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, відділу діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка НАМН України».

За результатами проведеного дослідження отримано 2 патенти України на корисну модель: № 132748 «Спосіб коригування добового АТ у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії», № 132751 «Спосіб диференційної діагностики псевдорезистентної АГ від резистентної артеріальної гіпертензії». Результати дослідження впроваджені в роботу відділення гіпертонічної хвороби Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

**Особистий внесок здобувача.** Пошукачкою самостійно проведений аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук, що стало підґрунтям для визначення напрямку дослідження. Авторка брала безпосередню участь в процесі відбору, обстеження та тривалого спостереження пацієнтів. Автором самостійно створена база даних та здійснено статистичний аналіз отриманих результатів обстеження пацієнтів. Пошукачка брала участь у написанні статей та тез по темі дисертації, підготовці та представленні доповідей на конференціях і конгресах.

Дисертантом не були використані ідеї і розробки співавторів публікацій. Дисертація є самостійною науковою працею пошукачки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертації доповідались на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (протокол № 3/21, 2021 р.). Результати дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на XX Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2019 р.), підсумковій науковій конференції Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, присвяченій пам'яті М.Д. Стражеска «Стражесківські читання» «Особливості надання медичної допомоги хворим на ССЗ в сучасних умовах» (м. Київ, 2020 р.), 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection (м. Барселона, 2018 р.), 29th European meeting on hypertension and cardiovascular (м. Мілан, 2019 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць серед яких: 8 статей, 5 з яких – у наукових фахових виданнях України, 1 в зарубіжних фахових виданнях, дві з яких включені до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 8 тез опублікованих у матеріалах конгресів і конференцій (з них 5 – у міжнародних збірниках) і 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 198 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертація проілюстрована 44 таблицями та 7 рисунками. Список використаних джерел складається з 301 джерел, зокрема 83 – кирилицею і 218 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** В дослідження проведене на базі відділу гіпертонічної хвороби Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» було включено 231 пацієнт з підозрою на РАГ.

В дослідження включали пацієнтів віком від 18 до 79 років, з неконтрольованою АГ за даними офісного вимірювання АТ ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.) на тлі прийому щонайменше 3-х антигіпертензивних препаратів в максимально переносимих дозах, один з яких діуретик, які підписали інформовану згоду на участь в ньому. До критеріїв виключення відносились вторинна АГ (відома або встановлена на етапі діагностики РАГ), інфаркт міокарду, мозковий інсульт; застійна серцева недостатність III-IV ФК за NYHA; аритмії, які потребують антиаритмічної терапії; вади серця, які потребують хірургічного лікування; онкологічні захворювання протягом попередніх 5 років.

Середній вік пацієнтів становив  $50,9 \pm 1,2$  років, 63,6 % чоловіки. На етапі діагностики РАГ всім пацієнтам з метою стандартизації терапії було призначено потрійну фіксовану комбінацію (ФК) блокатор РААС / тіазидний (тіазидоподібний) діуретик / антагоніст кальцію в максимально переносимих дозах протягом 3-х місяців. За результатами цієї терапії пацієнти були розподілені на 2 групи: групу з контрольованою АГ (КАГ) (114 пацієнтів), у яких після 3-х місяців лікування потрійною ФК вдалось досягти цільового АТ, офісного і амбулаторного АТ і групу з резистентною АГ (РАГ) (117 пацієнтів), у яких АТ залишався вищим за цільовий рівень. При вивченні клінічних і лабораторних характеристик пацієнтів з РАГ (основна група дослідження) проводили порівняльний аналіз з показниками пацієнтів групи КАГ (група порівняння).

Функціональний стан нирок оцінювали на основі розрахункової ШКФ (формула СКД-ЕРІ) за креатиніном і цистатином С, визначення альбумінурії в добовій порції сечі, оцінки клінічного аналізу сечі та структурних параметрів нирок за даними УЗД. Діагноз ХХН було встановлено на основі критеріїв KDIGO 2012 р.

Аналіз характеристик добового амбулаторного моніторування АТ (АМАТ), особливостей прозапальних, метаболічних і гуморальних показників було проведено у пацієнтів з КАГ та РАГ в залежності від вихідного функціонального стану нирок.

В залежності від динаміки ШКФ через 36 міс. спостереження для порівняльного аналізу було сформовано дві групи. В групу 1 було віднесено 83 пацієнта, у яких ШКФ протягом вказаного періоду демонструвала позитивну динаміку (зниження  $\leq 6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). В групу 2 було віднесено 34 хворих з РАГ, у яких через 36 міс. спостерігали негативну динаміку функції нирок (зниження ШКФ становило  $> 6$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Всім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, реєстрація скарг, даних анамнезу, об'єктивного фізикального статусу, антропометрію, офісне вимірювання АТ і добове АМАТ, інструментальні (УЗД нирок і серця) і лабораторні дослідження. 147 пацієнтам (49 з КАГ та 98 з РАГ) виконане дуплексне сканування артерій нирок з наступним розрахунком ниркового резистивного індексу (НРІ).

Добове АМАТ було виконано всім пацієнтам з використанням апаратів АВРМ-02 та АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за протоколом, що передбачав вимірюванням АТ кожні 15 хвилин вдень (з 06:00 до 22:00) та кожні 30 хвилин вночі (з 22:00 до 06:00).

Всім пацієнтам на етапі скринінгу було проведено лабораторне обстеження, яке дозволило охарактеризувати стан біохімічних, нейрогуморальних і прозапальних показників в пацієнтів з підозрою на РАГ. На базі клініко – біохімічної лабораторії ДУ «ННЦ « Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України здійснювали біохімічні дослідження на біохімічному аналізаторі «Biosystems A25» (Іспанія), з визначенням концентрації в крові калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, глюкози, фібриногену, цитруліну, високочутливого СРБ та 24-годинну екскрецію альбуміну з сечею (ЕАС).

Імуноферментним методом з використанням відповідних діагностичних наборів визначали концентрацію в плазмі цистатину С (Human Cystatin C ELISA, Німеччина) ФНПа, ІЛ-6 (Labsystems iEMS, Фінляндія), активний ренін (IBL, Німеччина), альдостерон (bdc, Канада), загальні метанефрини в добовій сечі (IBL, Німеччина) з використанням відповідних наборів, альдостерон – ренінове співвідношення - розрахунковим методом.

Після первинного клінічного і лабораторного обстеження всім пацієнтам призначали ФК блокатор РААС/ тiazидний (tiazидоподібний) діуретик / антагоніст кальцію (периндоприл / індапамід / амлодипін в дозі 10/2,5/10 мг («Трипліксам», Сервье, Франція) або амлодипін / гідрохлоротіазид / валсартан в дозі 10/25/320 мг («Тіара Тріо», Дарниця, Україна). Пацієнти з РАГ продовжили лікування з додаванням 4-го компоненту терапії, якими були почергово антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон або еплеренон, бета-адреноблокатор небіволлол, агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин та петльовий діуретик торасемід протягом 3-х місяців кожний. По завершенні кожного етапу, через 3 місяці терапії, проводили обстеження пацієнтів, огляд, вимірювання офісного АТ, ДМАТ, визначення вмісту в крові рівня калію, натрію та креатиніну.

По закінченню циклу чотирьохкомпонентної терапії, починаючи з 18-го місяця пацієнтам індивідуально було обрано четвертий найефективніший компонент та за необхідності в подальшому до лікування додавали п'ятий антигіпертензивний препарат (43 пацієнтам) задля покращання контролю АТ. В подальшому моніторинг лікування з оцінкою офісного і добового АМАТ, калію, натрію, креатиніну і ШКФ здійснювали кожні 6 міс.

**Основні результати дослідження.** Для вивчення характеристик клінічного профілю пацієнтів із РАГ було проведено порівняльний аналіз отриманих даних обстеження 117 пацієнтів з РАГ та 114 пацієнтів з КАГ.

Встановлено, що пацієнти груп порівняння не відрізнялись за гендерною структурою, тривалістю анамнезу АГ, проте хворі на РАГ були старші за пацієнтів з КАГ (відповідно  $52,5 \pm 1,0$  та  $48,4 \pm 1,1$  р.;  $p=0,01$ ).

Переважає більшість включених в дослідження пацієнтів мали ожиріння, частота якого була зіставною в групах порівняння - 72,8 % і 74,4 % відповідно в групах КАГ і РАГ. Проте показник ІМТ був достовірно вищим у пацієнтів з РАГ ( $32,5 \pm 0,4$  проти  $30,4 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,01$ ).

Пацієнти з РАГ, в порівнянні з пацієнтами з КАГ, мали значно вищу частоту супутньої ІХС – 25,6 проти 7,6 % ( $\chi^2 = 24,8$ ;  $p < 0,001$ ), перенесеного інсульту – 17 проти 4% ( $\chi^2 = 21,7$ ;  $p < 0,001$ ), персистуючої або пароксизмальної ФП – 7,6 проти 0,8% ( $\chi^2 = 11,4$ ;  $p < 0,001$ ). Крім того, у пацієнтів з РАГ ЦД 2-го типу був в 4,9 разів частіше, ніж в групі КАГ: 38,5 проти 7,9 % ( $\chi^2 = 31,21$ ;  $p < 0,001$ ).



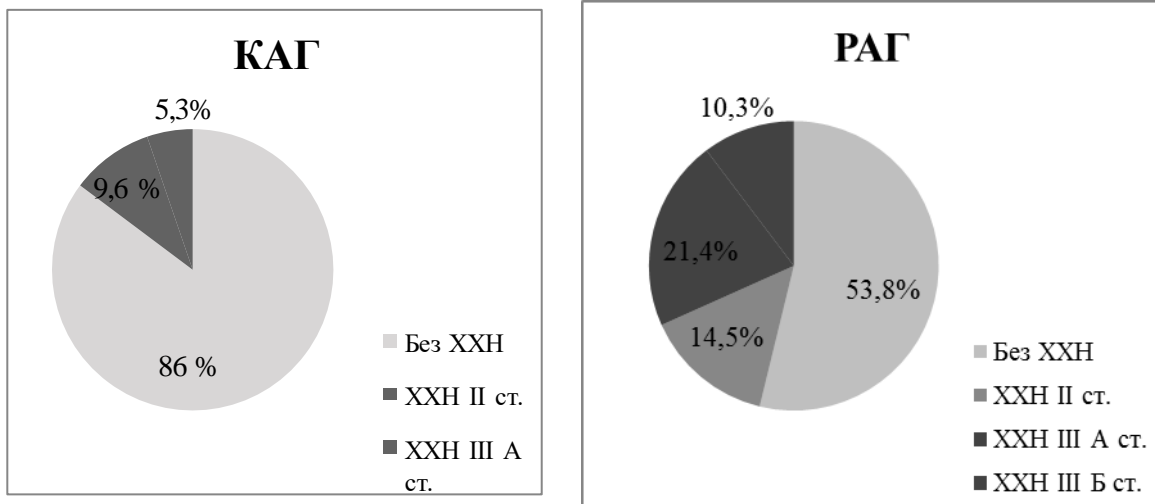


Рис. 1. Частота ХХН у відповідності до стадії в пацієнтів з КАГ та РАГ.

На етапі первинного скринінгу у 54 пацієнтів з РАГ була наявною ХХН, а в групі КАГ таких пацієнтів налічувалось 16, що становило відповідно 46,2 % і 14 % ( $\chi^2 = 29,00$ ;  $p < 0,001$ ). За результатами обстеження в групі з КАГ налічувалось 11 пацієнтів з ХХН II ст. і 6 - з ХХН III ст. (всі в категорії III А ст.) В групі РАГ – у 17 пацієнтів була діагностована ХХН II ст., у 37 - ХХН III ст.: III А у 25, III Б - у 12 пацієнтів (рис. 1).

Поміж пацієнтів з РАГ і ХХН більшість становили чоловіки - 55,6 %. За наявності ХХН пацієнти були старші ( $56,4 \pm 1,8$  р. проти  $49,2 \pm 1,5$  р.;  $p = 0,03$ ) та мали довшу тривалість АГ ( $14,2 \pm 0,2$  р. проти  $10,3 \pm 0,4$ ;  $p = 0,04$ ) на відміну від пацієнтів зі збереженою функцією нирок.

Зіставний аналіз показників АМАГ в групах без та з ХХН дозволив встановити, що у пацієнтів зі зниженою функцією нирок достовірно вищими були показники ПАТ: середньодобового на 8,4 % ( $p = 0,02$ ), середньоденного на 8,2 % ( $p = 0,03$ ) та середньонічного на 9,8 % ( $p = 0,02$ ). Високі показники ПАТ у пацієнтів з РАГ та ХХН визначались за рахунок хворих з супутнім ЦД. В порівнянні з пацієнтами без ЦД, у пацієнтів з ЦД рівень, як офісного (на 18,7 %;  $p = 0,005$ ), так і середньодобового (на 19,2 %;  $p = 0,02$ ), середньоденного (на 20,4 %;  $p < 0,001$ ) та середньонічного (на 15,8 %;  $p < 0,004$ ) був вищим. Виключення становили пацієнти з ХХН III Б ст., у яких спостерігали більш високий рівень ДАТ в порівнянні з хворими з ХХН III А ст. (на 16,3 %;  $p < 0,001$ ) за зіставного рівня САТ і, відповідно, нижчий рівень ПАТ в усі періоди доби: середньодобовий – на 22,9 % ( $p < 0,001$ ), середньоденний – на 22,4 ( $p = 0,001$ ) та середньонічний – на 21,7 % ( $p = 0,002$ ).

Аналіз структурно-функціонального стану нирок показав, що за відсутності ХХН при первинному обстеженні ШКФ була незначно, але достовірно нижчою в пацієнтів з КАГ – на 8,7 % ( $p = 0,008$ ). Проте хворі на РАГ вирізнялись достовірно вищими показниками альбумінурії - 21,7 % ( $p = 0,03$ ) та плазматичного цистатину С – на 54,5 % ( $p < 0,001$ ) і, відповідно, нижчою ШКФ оціненою за цистатином С - на 19,7 % ( $p = 0,006$ ). В пацієнтів з РАГ і КАГ і супутньою ХХН не було визначено різниці в структурних показниках нирок.

В пацієнтів з РАГ і ХХН середній показник ШКФ становив  $48,4 \pm 1,5$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ , а у пацієнтів зі збереженою функцією нирок -  $88,1 \pm 1,9$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$  ( $p < 0,001$ ). Відповідно рівень ЕАС був вищим в групі з ХХН в порівнянні з пацієнтами без ХХН -  $31,0 \pm 3,0$  проти  $17,4 \pm 1,5$  мг/л ( $p < 0,001$ ). За даними УЗД нирок та доплерографії ниркових артерій у пацієнтів з ХХН розміри нирок були меншими: повздовжній розмір – на  $12,5$  мм ( $p = 0,003$ ), поперековий розмір – на  $6,6$  мм ( $p=0,01$ ), товщина паренхіми –  $0,8$  мм ( $p=0,002$ ), а показник НРІ – вищим за аналогічні показники у пацієнтів зі збереженою функцією нирок -  $0,67 \pm 0,01$  проти  $0,65 \pm 0,01$  ум.од. ( $p < 0,001$ ).

У пацієнтів з РАГ мала місце більш виражена активація системного запалення, ніж у пацієнтів з КАГ, про що свідчить на  $12,2$  % вищий рівень СРП ( $4,6 \pm 1,4$  проти  $4,1 \pm 1,3$  мг/л;  $p = 0,03$ ) та прозапальних цитокінів: ІЛ-6 – на  $8,3\%$  ( $1,8 \pm 0,1$  проти  $1,5 \pm 0,1$  пг/мл;  $p = 0,04$ ) та ФНП- $\alpha$  - на  $11,0\%$  ( $8,9 \pm 0,32$  проти  $8,1 \pm 0,21$  пг/мл;  $p = 0,04$ ). Виявлена вища активність запалення низької градації у пацієнтів з РАГ зумовлена її підвищенням рівнем в пацієнтів ХХН, на що вказує зіставний рівень СРП і прозапальних цитокінів у пацієнтів з КАГ і РАГ без ураження нирок.

Аналіз показників системного запалення в групі РАГ продемонстрував вищий рівень прозапальних показників в пацієнтів з ХХН, порівняно з групою РАГ без ХХН. Так, рівень СРП - на  $15,0$  %, ФНП- $\alpha$  – на  $37,9$  %, ІЛ-6 - на  $66,7$  % і цитруліну – на  $24,9$  % ( $p < 0,001$  для всіх показників) були вищими у пацієнтів з ХХН. Вища активність системного запалення в групі пацієнтів зі зниженою функцією нирок визначалась за рахунок його активації в пацієнтів з ХХН III ст.: рівень СРП – на  $23,1$  % ( $p = 0,04$ ), ФНП- $\alpha$  – на  $26,5$  % ( $p = 0,008$ ) та ІЛ-6 – на  $55,6$  % ( $p = 0,006$ ) були вищими в порівнянні з пацієнтами з ХХН II ст. (табл. 1). Крім того, зростання важкості ХХН від III А до III Б стадії також супроводжувалось зростанням активності неспецифічного запалення (рівень СРП становив відповідно на  $20,4$  % ( $p = 0,005$ ), ФНП- $\alpha$  - на  $25,8$  % ( $p < 0,001$ )).

*Таблиця 1*

Прозапальні та метаболічні показники в пацієнтів з РАГ в залежності від стадії

#### ХХН

Показник	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН II n = 17	Група з ХХН III n = 37	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
СРП, мг/л	$4,0 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,2$	0,98	0,001	0,04
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	$7,3 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,3$	$10,5 \pm 0,4$	0,19	<0,001	0,008
ІЛ-6, пг/мл	$1,2 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$	0,07	<0,001	0,006
Цитрулін, мкмоль/л	$72,6 \pm 2,8$	$81,6 \pm 5,1$	$92,9 \pm 1,5$	0,04	<0,001	0,03

Подібна закономірність спостерігалась щодо показників вуглеводного та пуринового метаболізму у пацієнтів з КАГ та з РАГ. Так, в групі РАГ спостерігали вищий рівень глюкози в плазмі натще ( $6,1 \pm 0,1$  проти  $5,3 \pm 0,1$  ммоль/л;  $p = 0,001$ ), що є відображенням більшого відсотку пацієнтів з

супутнім ЦД 2-го типу. Сироватковий рівень сечової кислоти був також вищим в пацієнтів з РАГ в порівнянні з групою КАГ -  $354,1 \pm 9,1$  проти  $324,8 \pm 8,0$  мкмоль/мл ( $p = 0,02$ ). При аналізі метаболічних показників в залежності від наявності або відсутності ХХН в групах КАГ і РАГ було встановлено, що вміст глюкози був вищим у пацієнтів з РАГ незалежно від наявності ниркового ураження, натомість рівень урикемії різнився тільки за наявності ХХН - він був вищим на 23,8 % ( $p = 0,01$ ) в групі РАГ.

При порівнянні гуморальних показників регуляції АТ у пацієнтів з РАГ за наявності або відсутності ХХН було встановлено достовірну різницю лише в рівні активного реніну, який був на 23,3% ( $15,9 \pm 0,8$  проти  $10,3 \pm 1,3$  нг/л;  $p = 0,01$ ) вищим в групі пацієнтів з ХХН в порівнянні з пацієнтами з РАГ без ХХН за рахунок пацієнтів з ХХН III ст. В пацієнтів з РАГ без ХХН без ЦД концентрація альдостерону плазми та показник АРС були вищими, ніж в пацієнтів з супутнім ЦД - відповідно на 200 % ( $<0,001$ ) та на 47,1 % ( $p = 0,02$ ).

Аналіз динаміки офісного і амбулаторного АТ через 3 міс. лікування потрійною ФК - блокатор РААС/тіазидний (тіазидоподібний діуретик)/антагоніст кальцію в групі РАГ продемонстрував більш значне зниження як САТ, так і ДАТ у пацієнтів з нормальною функцією нирок в порівнянні з хворими на ХХН. Через 3 міс. лікування достовірне зниження офісного АТ спостерігали в обох групах, але у пацієнтів без ХХН динаміка була суттєвішою для обох показників - САТ ( $p = 0,001$ ) і ДАТ ( $p = 0,007$ ).

На етапі 6 міс. лікування із застосуванням чотирьох-компонентної антигіпертензивної терапії спостерігали посилення антигіпертензивного ефекту у пацієнтів обох груп. За даними АМАТ у пацієнтів зі збереженою функцією нирок спостерігали більш виражене зниження середньодобового ДАТ  $17,6 \pm 1,8$  проти  $11,4 \pm 1,4$  % ( $p = 0,009$ ). Натомість зниження САТ за добу і денний період через 6 міс. від початку лікування було зіставним у хворих з і без вихідної ХХН. Через 24 міс. лікування зберігався досягнутий на етапі 6 міс. антигіпертензивний ефект і різниця у ступені зниження АТ від початку лікування до завершального етапу була лише для середньодобового та середньоденного ДАТ (відповідно  $16,6 \pm 1,7$  проти  $12,4 \pm 1,0$  %;  $p = 0,04$  та  $16,5 \pm 1,4$  проти  $11,8 \pm 1,0$ %;  $p = 0,007$ ). Через 36 міс. у пацієнтів обох груп відмічали збереження антигіпертензивного ефекту на фоні застосованої терапії.

На візиті завершення дослідження цільовий рівень офісного АТ досягли 66,7 % пацієнтів з РАГ без ХХН (42 особи), натомість за наявності ниркового ураження цей показник був значно меншим і становив – 44,4 % (24 пацієнти) ( $\chi^2 = 12,3$ ;  $p = 0,001$ ). Цільових показників амбулаторного АТ досягли лише 55,5 % пацієнтів зі збереженою функцією нирок (35 осіб) та лише 35,2 % пацієнтів з ХХН (19 осіб) ( $\chi^2 = 10,8$ ;  $p = 0,02$ ). Таким чином, частота маскованої неконтрольованої АГ була зіставною в пацієнтів груп порівняння – 11,2 проти 9,2 % в групі без та з ХХН відповідно.

На тлі позитивної динаміки показників АТ спостерігали відмінності в змінах функціонального стану нирок в залежності від наявності їх вихідного ураження. У пацієнтів з вихідною нормальною функцією нирок через три місяці терапії спостерігали достовірне збільшення рівня креатиніну в крові на 4,1 % ( $p =$

0,03) і відповідне зменшення ШКФ на 7,0 % ( $p = 0,006$ ). Впродовж подальшого спостереження рівень креатиніну та ШКФ в цій групі не зазнали достовірних змін. Загалом за 36 міс. ШКФ знизилась на 5,3 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тобто річний темп її зниження становив 1,7 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (рис. 2).

У пацієнтів з вихідною ХХН через 3 міс. рівень креатиніну і ШКФ залишались незмінними на тлі менш суттєво зниження АТ, ніж в групі без ХХН. Проте через 6 міс. рівень креатиніну зменшився і ШКФ зросла на 6,4 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> від початкового рівня. В подальшому рівень ШКФ стабілізувався і через 36 міс. становив  $53,9 \pm 2,0$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. У пацієнтів з ХХН III А ст. спостерігали стабілізацію функції нирок впродовж спостереження, зниження ШКФ через 36 міс. становило 4,2 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. В групі ХХН III Б ст. відмічено значне зниження вмісту креатиніну через 6 міс. терапії з подальшою стабілізацією функції нирок. У них через 36 міс. рівень креатиніну був на 17,9 % нижчим, а ШКФ – на 25,8% вищою ( $p < 0,001$  для обох показників), ніж на початку дослідження.

Аналіз динаміки ЕАС протягом спостереження показав, її зростання у хворих на РАГ без ХХН, натомість в групі ХХН вона залишалась незмінною. При цьому її рівень мав лише тенденцію до зростання у пацієнтів з ХХН III А ст., тоді як у хворих з ХХН III Б ст. через 3 міс. лікування ЕАС знизилась на 27,2 % ( $p < 0,001$ ), але в подальшому спостерігали її зростання до рівня  $42,0 \pm 4,0$  мг/дл ( $p = 0,001$ ) наприкінці спостереження.

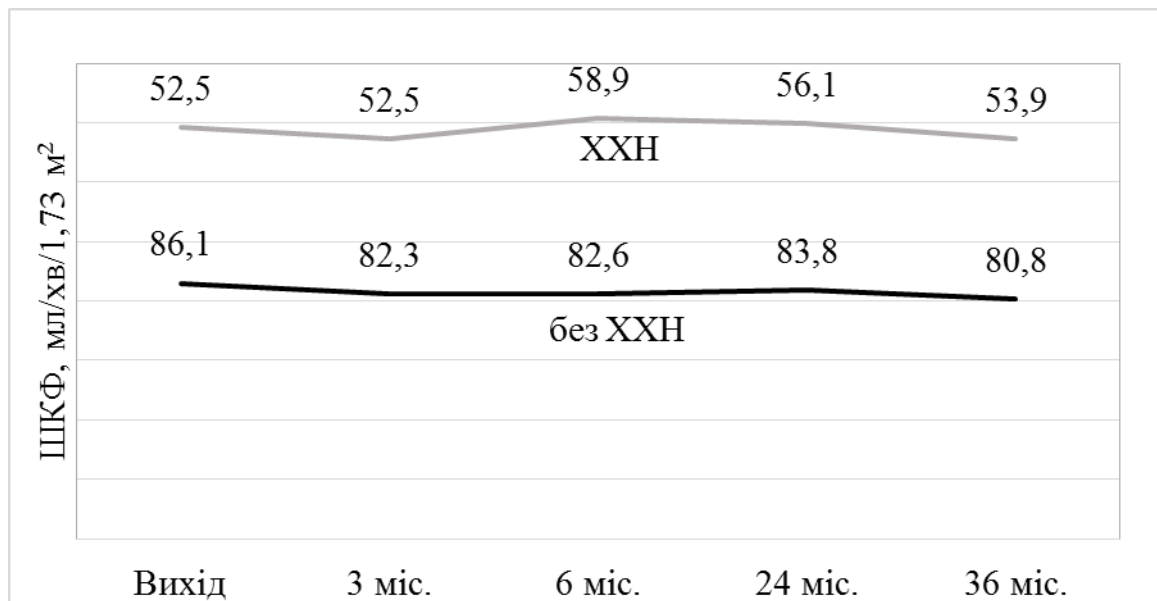


Рисунок 2. Динаміка ШКФ у пацієнтів з та без ХХН під впливом лікування.

Аналіз динаміки функції нирок в пацієнтів за наявності та відсутності ЦД продемонстрував, що зростання альбумінурії відбулося переважно за рахунок пацієнтів з супутнім ЦД, у яких спостерігалось значне зниження ШКФ - з  $79,2 \pm 1,9$  до  $70,8 \pm 2,9$  мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> ( $p = 0,01$ ), тобто на 8,4 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> за три роки, що відповідає річному її зниженню на 2,8 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>/рік. У цій підгрупі пацієнтів паралельно зі зниженням ШКФ реєстрували збільшення ЕАС у 2,2 рази - з  $14,1 \pm 0,7$  до  $31,2 \pm 1,1$  мг/24 год. ( $p < 0,0001$ ).

Проведений аналіз в групах пацієнтів в залежності від динаміки ШКФ показав, за період спостереження у пацієнтів з покращенням функції нирок ШКФ в середньому зросла на  $7,4 \pm 1,5$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Значне покращання функції нирок відбулось протягом перших 6 міс. лікування з наступним утриманням ефекту впродовж 36 міс. В групі з негативною динамікою функції нирок зменшення ШКФ становило  $15,2 \pm 1,8$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, відповідно річний середній темп зниження функції нирок визначався на рівні – 5,1 мл/хв/рік, що значно перебільшує вікові темпи зниження ШКФ.

У пацієнтів з позитивною динамікою функції нирок рівень зниження АТ через 36 міс. лікування в порівнянні з вихідними показниками був більш вираженим, ніж в групі зі зниженням функції нирок, особливо це стосувалось майже в два рази більшого зниження ПАТ в усі періоди доби: середньодобового на 21,5 % ( $p < 0,001$ ), середньоденного на 21,2 % ( $p < 0,001$ ), середньонічного на 21,7 % ( $p < 0,001$ ). В групі з негативною динамікою ШКФ відмічалось стійке зниження САТ за добу та день, натомість зниження САТ в нічний період було в 1,9 разів ( $p=0,02$ ), а ДАТ – в 1,7 разів ( $p=0,03$ ) меншим, ніж в групі порівняння. Важливо зазначити, що покращення або стабілізація функції нирок супроводжувалось достовірним зростанням ДІ САТ з  $7,4 \pm 0,9$  до  $10,4 \pm 0,6$  ( $p = 0,001$ ) і ДІ ДАТ з  $11,4 \pm 1,0$  до  $14,7 \pm 0,8$  ( $p = 0,001$ ). Чого не спостерігалось у пацієнтів 2-ї групи, де ДІ САТ мав тенденцію до зниження з  $9,6 \pm 0,9$  до  $6,5 \pm 1,3$  ( $p = 0,16$ ), а ДІ ДАТ достовірно зменшився з  $14,2 \pm 1,2$  до  $11,1 \pm 1,6$  ( $p = 0,04$ ).

При первинному обстеженні рівні креатиніну, ШКФ, цистатину С і ЕАС не різнилися у пацієнтів груп порівняння. Проте аналіз показників системного запалення показав достовірно вищий рівень СРП - на 19,0 %, ФНП-α – на 20,3 % та в 1,7 разів вищий рівень ІЛ-6 у пацієнтів з негативною динамікою функції нирок. Пацієнти з погіршенням функції нирок характеризувались на 13,4 % ( $p = 0,001$ ) вищим вихідним рівнем глюкози крові, ніж в групі порівняння. В групі з негативною динамікою ШКФ відмічався практично вдвічі вищий рівень активного реніну ( $p = 0,02$ ), проте у пацієнтів з позитивною динамікою спостерігали на 33,6 % ( $p = 0,03$ ) вищий рівень загальних метанефринів в добовій сечі.

Зростання ШКФ було пов'язане з вищим вихідним рівнем креатиніну ( $r=0,49$ ;  $p<0,001$ ), сечової кислоти ( $r=0,36$ ;  $p=0,002$ ) калію ( $r= 0,248$ ;  $p<0,009$ ) і глюкози ( $r= 0,350$ ;  $p<0,001$ ) крові. Навпроти позитивна динаміка ШКФ асоціювалась з нижчою вихідною ШКФ ( $r= -0,42$ ;  $p<0,001$ ) і нижчим рівнем прозапального цитокіну ІЛ-6 ( $r= -0,340$ ;  $p<0,001$ ) і активного реніну ( $r= -0,261$ ;  $p<0,001$ ).

Зростання ШКФ напряму асоціювалось із зниженням середньонічного САТ ( $r=0,38$ ;  $p=0,003$ ) і ДАТ ( $r=0,32$ ;  $p=0,01$ ) і відповідно зростанням ДІ САТ ( $r=0,35$ ;  $p=0,003$ ) і ДАТ ( $r=0,31$ ;  $p=0,001$ ), а також зі зменшенням вмісту цитруліну в крові ( $r=0,29$ ;  $p=0,02$ ). Зниження ШКФ було тісно асоційоване зі зростанням рівня глюкози натще впродовж спостереження ( $r=0,35$ ;  $p=0,003$ ). За даними часткового кореляційного аналізу з урахуванням динаміки середньонічного АТ, ДІ АТ, цитруліну і глюкози значимим залишився зв'язок між динамікою ШКФ і

вихідними рівнями креатиніну, ШКФ, сечової кислоти, ІЛ-6, калію, активного реніну і середньонічної варіабельності ДАТ.

Предикторами зростання та стабілізації ШКФ в пацієнтів з РАГ на тлі лікування за даними покрокового регресійного аналізу є вихідні показники креатиніну ( $\beta = 0,316$ ;  $P < 0,001$ ), ШКФ ( $\beta = -0,385$ ;  $P < 0,0001$ ), концентрації в крові ІЛ-6 ( $\beta = -0,372$ ;  $P = 0,001$ ), активного реніну ( $\beta = -0,354$ ;  $P = 0,001$ ) і калію ( $\beta = 0,298$ ;  $P = 0,006$ ). Значення нормалізованого коефіцієнта кореляції ( $r^2 = 0,503$ ) свідчить, що наведені чинники описують біля 50 % дисперсії показника динаміки ШКФ. Аналіз регресійної моделі з включенням до вищеописаних факторів показників ДМАТ не зменшило їх прогностичної значимості (всі зв'язки залишились достовірними) і лише додало до незалежних предикторів покращення функції нирок показник вихідної нічної варіабельності ДАТ ( $\beta = 0,232$ ;  $P = 0,03$ ). Проте це суттєво не вплинуло на значення нормалізованого коефіцієнта  $r^2$ , який збільшився лише до 0,512. За даними бінарної логістичної регресії предикторами зростання ШКФ у пацієнтів з РАГ і ХХН є вихідний вміст в крові ІЛ-6  $< 1,3$  пг/мл - СШ 1,49 (95% ДІ 0,93 – 2,17;  $p=0,01$ ) та калію  $> 4,3$  ммоль/л – СШ 1,27 (95% ДІ 0,79 – 2,12;  $p=0,03$ ).

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота вирішує актуальне завдання сучасної кардіології щодо підвищення ефективності лікування на підставі вивчення особливостей добового профілю АТ, метаболічного, прозапального і гуморального статусу в пацієнтів з РАГ і ураженням нирок та визначення предикторів динаміки їх функціонального стану впродовж 3-річного спостереження.

1. Пацієнти з резистентною АГ, в порівнянні з пацієнтами з контрольованою АГ, характеризуються значно вищою частотою ураження нирок: ХХН має місце в 45,9 % пацієнтів з резистентною АГ і в 14 % групі контрольованого перебігу АГ. Навіть за відсутності ХХН пацієнти з резистентною АГ характеризуються гіршим функціональним станом нирок, про що свідчить нижча на 19,7 % ( $p=0,006$ ) ШКФ, розрахована за цистатином С, та більша на 21,7% ( $p=0,03$ ) альбумінурія, ніж в групі контрольованої АГ.

2. За резистентного перебігу АГ пацієнти з ХХН характеризувались вищим рівнем пульсового АТ (за рахунок нижчого ДАТ при зіставному рівні САТ) в порівнянні з пацієнтами без ХХН. Високі показники пульсового АТ у пацієнтів з РАГ та ХХН визначались за рахунок хворих з супутнім ЦД: в порівнянні з пацієнтами без ЦД у них був вищим рівень офісного і середньодобового АТ відповідно на 18,7 % ( $p = 0,005$ ) і 19,2 % ( $p = 0,02$ ). Виключення становили лише пацієнти з ХХН III Б ст., у яких спостерігали більш високий рівень ДАТ за зіставного рівня САТ і, відповідно нижчий рівень ПАТ в усі періоди доби.

3. Вищий рівень прозапальних показників в пацієнтів з резистентною АГ, в порівнянні з пацієнтами з контрольованою АГ, зумовлений активацією запалення низької градації в пацієнтів з ХХН. Так, за наявності ХХН вміст в крові СРП на 15,0 %, ФНП- $\alpha$  на 37,9 %, ІЛ-6 на 66,7 % ( $p < 0,001$  для всіх

показників) були вищими в порівнянні з групою без ХХН. При цьому зростання рівня СРП і прозапальних цитокінів відповідає зростанню стадії ХХН. Крім того, в пацієнтів з резистентною АГ і ХХН відмічався на 23,3% ( $p = 0,01$ ) вищий, ніж у пацієнтів без ХХН, рівень активного реніну плазми переважно за рахунок хворих з ХХН III ст.

4. В пацієнтів з РАГ без супутнього ЦД, незалежно від вихідної ШКФ, було досягнуто стабілізації функціонального стану нирок на тлі ефективної антигіпертензивної терапії. За наявності вихідної гіпертензивної ХХН з помірною/значною вихідною альбумінурією в динаміці спостерігали її достовірний регрес. Натомість у пацієнтів з РАГ і супутнім діабетом без вихідної ХХН, незважаючи на значне покращення контролю АТ, функція нирок погіршилась – протягом спостереження ШКФ знизилась на  $8,4 \text{ мл/хв./1,73м}^2$ , що супроводжувалось зростанням альбумінурії в 2,2 рази на тлі зростання рівня глікемії впродовж спостереження.

5. Стабілізація та покращання функції нирок в пацієнтів з РАГ асоціювалась зі зниженням пульсового АТ в усі періоди доби та зі зростанням добового індексу САТ на 28,8 % ( $p = 0,001$ ), ДАТ на 22,4 % ( $p = 0,001$ ). Натомість в пацієнтів з погіршенням функції нирок зниження САТ в нічний період було в 1,9 разів ( $p=0,02$ ), а ДАТ в 1,7 разів ( $p=0,03$ ) меншим, ніж у хворих з її покращанням.

6. Незалежними предикторами зростання та стабілізації ШКФ у пацієнтів з резистентною АГ були вищі вихідні рівні креатиніну ( $\beta = 0,316$ ;  $P < 0,001$ ) і калію ( $\beta = 0,298$ ;  $P = 0,006$ ) крові за нижчої вихідної ШКФ ( $\beta = -0,385$ ;  $P < 0,0001$ ), меншого вмісту в крові ІЛ-6 ( $\beta = -0,372$ ;  $P = 0,001$ ) і активного реніну ( $\beta = -0,354$ ;  $P = 0,001$ ). Предикторами зростання ШКФ у пацієнтів з резистентною АГ і ХХН є вихідний вміст в крові ІЛ-6  $< 1,3 \text{ пг/мл}$  - СШ 1,49 (95% ДІ 0,93 – 2,17;  $p=0,01$ ) та калію  $> 4,3 \text{ ммоль/л}$  – СШ 1,27 (95% ДІ 0,79 – 2,12;  $p=0,03$ ).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Пацієнтам з резистентною АГ для контролю ефективності антигіпертензивної терапії доцільно використовувати добуве амбулаторне моніторування АТ, зважаючи на значення контролю середньонічного АТ для динаміки функції нирок значний відсоток пацієнтів з феноменом маскованої неконтрольованої АГ.

2. Пацієнтам з резистентною АГ рекомендовано додатково до рутинного розрахунку ШКФ на основі значення креатиніну проводити обчислення за цистатином С та визначення альбумінурії з метою більш точної оцінки функціонального стану нирок.

3. Пацієнтам з підозрою на резистентну АГ рекомендовано перехід з вільних комбінацій на фіксовану комбінацію блокатору РААС/тіазидного (тіазидоподібного) діуретика / блокатора кальцієвих каналів для підтвердження відсутності контролю АТ в умовах застосування раціональної комбінації в максимально переносимих дозах з покращенням прихильності до терапії.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Матова ОО, Міщенко ЛА, Купчинська ОГ, Сербенюк КІ. Трирічна динаміка структурних показників лівого шлуночка у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі чотирьохкомпонентної. Запорожский медицинский журнал. 2020;(123):740–748. (Здобувачкою проведено аналіз літературних джерел, брала участь в обстеженні тематичних хворих, підготовці статті до друку).
2. Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ, Сербенюк КІ. Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію. Український кардіологічний журнал. 2018;6:65-70. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.6571> (Здобувачка брала участь в первинному та повторному обстеженні тематичних пацієнтів, статистичній обробці отриманих даних, а також у написанні та підготовці статті до друку спільно з керівником).
3. Міщенко ЛА, Купчинська ОГ, Матова ОО, Сербенюк КІ, Гулкевич ОВ. Резистентна артеріальна гіпертензія: клініко-патогенетичні особливості та предиктори ефективності терапії. Український кардіологічний журнал. 2019; 4(26): 77-89. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.7789>. (Авторкою проведено загальноклінічне та частково інструментальне обстеження пацієнтів, довгострокове спостереження хворих; приймала участь в інформаційному пошуку та аналізі наукової літератури з проблеми; аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
4. Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ, Сербенюк КІ, Кучменко ОБ. Активність системного запалення низької градації в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. 2018;5:15-21. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.1521>. (Авторка брала участь в проведенні інструментального обстеження хворих, в аналізі наукової літератури та в аналізі результатів і підготовці статті до друку).
5. Міщенко ЛА, Матова ОО, Сербенюк КІ, Безродна ЛВ, Безродний ВБ, Радченко ВВ. Динаміка функціонального стану нирок у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією та хронічною хворобою нирок за даними тривалого спостереження. Міжнародний медичний журнал. 2020; 4(104): 5-11. (Авторка брала участь в обстеженні тематичних пацієнтів, самостійно здійснено статистичну обробку отриманих даних, написано та підготовлено до друку статтю, висновки сформульовано спільно з керівником).
6. Мищенко ЛА, Матова ЕА, Сербенюк ЕИ. Эффективность тройной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у пациентов с вероятной резистентной артериальной гипертензией. Международный научно-практический журнал КАРДИОЛОГИЯ в Беларуси. 2020; том 12, 4 (605): 551-562. doi: [10.34883/PI.2020.12.4.008](https://doi.org/10.34883/PI.2020.12.4.008). (Здобувачка брала участь в обстеженні хворих, аналізі літературних джерел, спільно з керівником написанні та підготовці статті до друку).
7. Шеремет МЮ, Міщенко ЛА, Матова ОО, Сербенюк КІ. Підвищення ефективності лікування резистентної гіпертонії за допомогою фіксованої комбінації 3-компонентної антигіпертензивної терапії. Артеріальна



гіпертензія.2018;3(59):74-85.doi:http://www.mifua.com/archive/article/46286.

(Авторка брала участь в проведенні інструментального обстеження тематичних пацієнтів, сформовано базу даних, самостійно проведена статистична обробка інформації та разом з керівником написання і підготовка статті друку).

8. Міщенко ЛА, Купчинська ОГ, Матова ОО, Сербенюк КІ, Гулкевич ОВ, Радченко ВВ. Особливості ураження органів-мішеней у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія.2020;2-3(13):75–83.

<http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.13.2-3.2020.205339>. (Здобувачка приймала участь в обстеження тематичних пацієнтів, статистичній обробці отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці статті до друку).

9. Сербенюк КІ, Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ. Функціональний стан нирок залежно від контролю АТ та факторів регуляції артеріального тиску. Український кардіологічний журнал. 2018 (Додаток 1, Матеріали ХІХ Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28;Київ):28. doi:http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/16/ujc%20dod1%2018.

(Здобувачкою проведено аналіз літературних джерел, брала участь в відборі та обстеженні тематичних хворих, сформовано базу даних, проведений статистичний аналіз даних, підготовка тез до друку).

10. Сербенюк КІ, Купчинська ОГ, Матова ОО. Активність системного запалення в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією і ураженням нирок. Український кардіологічний журнал. 2019 (Додаток 1, Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України; 2019; Верес. 25-27;Київ):18. doi:<http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/38/ujc%20dod%201%2019>.

(Авторкою проведено відбір та статистичний аналіз даних; приймала участь в написанні тез та узагальненні результатів).

11. Безродний ВБ, Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ, Безродна ЛВ, Сербенюк КІ, Купчинська ОГ, Логвиненко ОВ, Гулкевич ТМ. Фактори, що пов'язані зі зниженою функцією нирок, у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. 2019 (Додаток 1, Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України; 2019; Верес.25-27;Київ):26-27. doi:<http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/issue/view/38/ujc%20dod%201%2019>.

(Авторкою проведено обстеження тематичних пацієнтів, самостійно здійснено статистичну обробку отриманих даних, написані та підготовлені до друку тези).

12. Matova O, Mishchenko L, Sheremet M, Serbeniyk K, Matova O. A11669 clinical factors associated with resistant hypertension. Journal of Hypertension. 2018. 28<sup>th</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 36:e203-e204. doi: 10.1097/01.hjh.0000548830.84136.b2. (Здобувачка самостійно провела обстеження тематичних пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці тез до друку).

13. Bezrodna L, Bezrodnyi V, Kuchmenko O, Kupchinska O, Serbeniuk K. A11629 relationship between matrix metalloproteinase 12, low-grade inflammation and kidney function in patients with resistant hypertension. Journal of Hypertension. 2018; 28<sup>th</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection 36:e204.

doi: 10.1097/01.hjh.0000548832.91760.87 (Здобувачкою проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, сформовано базу даних, проведений статистичний аналіз даних).

14. Bezrodna L, Mishchenko L, Bezrodnyi V, Matova O, Kupchinska O, Gulkevych O, Sheremet M, Serbeniuk K, Bozhenko G. Resistance to antihypertensive therapy: associated factors. *Journal of Hypertension*. 2019; 29<sup>th</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 37:e108. doi: 10.1097/01.hjh.0000571396.37977.91. (Здобувачкою проведено обстеження та лікування в динаміці тематичних пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, брала участь у написанні тез та підготовці їх до друку).

15. Sheremet M, Mishchenko L, Serbeniuk E, Matova O. Improving an efficiency of resistant hypertension treatment with fixed dose combination of 3-components antihypertensive medication. *Journal of Hypertension*. 2018; 28<sup>th</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 36:e49. doi: 10.1097/01.hjh.0000539094.81925.ca. (Здобувачка самостійно провела обстеження тематичних пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці тез до друку).

16. Bezrodnyi V, Mishchenko L, Matova O, Kupchynska O, Bezrodna L, Sheremet M, Serbenjuk K, Gulkevych O, Ovdiienko, T, Logvynenko, A, Radchenko V, Mospan M, Boghenko G. Relationship between left ventricular diastolic function and cardiovascular risk factors in hypertensive nephropathy patients. *Journal of Hypertension*. 2019; 29<sup>th</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 37:e262. doi: 10.1097/01.hjh.0000573348.61198.5f. (Авторка проводила обстеження переважної більшості хворих, проаналізувала літературні джерела, аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, написано та підготовлено тези до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Сербенюк К.І. Функціональний стан нирок і прогностичні маркери його динаміки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання кардіології щодо підвищення ефективності лікування на підставі вивчення особливостей добового профілю АТ, метаболічного, прозапального і гуморального статусу в пацієнтів з РАГ і ураженням нирок та визначення предикторів динаміки їх функціонального стану впродовж 3-річного спостереження.

У роботі представлено вирішення актуальної наукової задачі кардіології щодо ранньої діагностики ХХН у пацієнтів з РАГ та покращання контролю АТ в пацієнтів з РАГ і ХХН.

На основі оцінки вихідних показників біохімічних параметрів, активності системного запалення та нейрогуморальних систем регуляції АТ визначені предиктори покращення ШКФ у пацієнтів з РАГ на фоні тривалого лікування. Удосконалено діагностичні підходи діагностики істинної РАГ.

*Ключові слова:* резистентна артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, хронічна хвороба нирок, цистатин С, альдостерон, метанефрини, системне запалення.

### **SUMMARY**

**Serbeniuk K.I. Functional status of the kidneys and prognostic markers of its dynamics in patients with resistant hypertension.** – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to solve the urgent problem of cardiology to increase the effectiveness of treatment while studying the characteristics of ABPM data, metabolic, proinflammatory and humoral status in patients with RAH and kidney damage and determine the previous dynamics of their functional status.

The study included patients aged 18 to 79 years, with uncontrolled hypertension according to office blood pressure measurement ( $\geq 140/90$  mm Hg) on the background of taking at least 3 antihypertensive drugs in the maximum tolerated doses one of which is a diuretic.

At the stage of diagnosis, all patients were prescribed a triple fixed-dose combination (FD) RAAS blocker / thiazide (thiazide-like) diuretic / calcium antagonist in the maximum tolerated doses for 3 months in order to standardize therapy. According to the results of this therapy, patients were divided into 2 groups: the group with controlled hypertension (CAH) (114 patients), in which after 3 months of treatment with triple FD combination managed to achieve the target BP, office and outpatient BP and the group with resistant hypertension (RAH) (117 patients) - blood pressure remained above the target level.

Patients with RAH continued treatment with the addition of the 4th component of therapy, which were alternately antagonists of mineralocorticoid receptors spironolactone or eplerenone, beta-blocker nebivolol, imidazoline receptor agonist moxonidine and diuretic torasemide for 3 months. At the end of each stage, after 3 months of therapy, patients were examined: measurement office blood pressure, ABPM, determination of blood levels of potassium, sodium and creatinine.

To study the characteristics of patient's clinical profile with RAG, a comparative analysis of data of 117 patients with RAH and 114 patients with CAH was performed. At the stage of primary screening, 54 patients with RAH had CKD, and in the group of CAH were 16 patients with CKD, that was 46,2% and 14%, respectively ( $\chi^2 = 29,00$ ;  $p < 0,001$ ). In addition, patients with RAH had type 2 diabetes – in 4,9 times more

common than in the group of CAH: 38,5 % vs. 7,9 % ( $\chi^2 = 31.21$ ;  $p < 0.001$ ).

A comparative analysis of ABPM in groups without and with CKD revealed that patients with reduced renal function had significantly higher pulse arterial pressure (PAP) rates: daily average by 8,2 % ( $p = 0,03$ ) and the average nightly rate of 9,8 % ( $p = 0,02$ ). Compared with patients without diabetes, patients with diabetes have level of both - office (by 18,7 %;  $p = 0,005$ ), average daily (by 20,4 %;  $p < 0,001$ ) and the average nightly (by 15,8%;  $p < 0.004$ ) was higher.

Analysis of the structural and functional state of the kidneys showed that in the absence of CKD at the initial examination, GFR was slightly but significantly lower in patients with CAH - by 8,7 % ( $p = 0,008$ ). However, patients with RAH had significantly higher rates of albuminuria – 21,7 % ( $p = 0,03$ ) and plasma cystatin C - by 54,5 % ( $p < 0,001$ ) and, accordingly, lower GFR estimated by cystatin C - by 19,7% ( $p = 0,006$ ). No difference in the structural parameters of the kidneys was found in patients with RAH and CAH and concomitant CKD.

The higher level of pro-inflammatory parameters in patients with RAH, compared with patients with CAH, due to the activation of low-grade inflammation in patients with CKD. Thus, in the presence of CKD, the content of CRP in blood by 15,0%, TNF- $\alpha$  by 37,9%, IL-6 by 66,7% ( $p < 0,001$  for all indicators) were higher compared with the group without CKD. Increasing of CRP and proinflammatory cytokines corresponds to the increase in the stage of CKD. In addition, level of active plasma renin was 23,3 % ( $p = 0.01$ ) higher in patients with RAH and CKD in comparison with patients without CKD.

In patients with RAH without concomitant diabetes, level of GFR was achieved against the background of effective antihypertensive therapy. In contrast, in patients with RAH and concomitant diabetes without CKD, despite a significant improvement in blood pressure control, renal function deteriorated - during GFR observation decreased by 8,4 ml / min / 1.73m<sup>2</sup>, accompanied by an increase in albuminuria by 2,2 times against the background of an increase in glycemia during observation.

At the end of the study, the target level of office blood pressure was reached by 66,7 % of patients with RAH without CKD (42 patients), while in patients with renal damage, this figure was significantly lower and amounted to 44,4 % (24 patients) ( $\chi^2 = 12,3$  ;  $p = 0,001$ ). Outpatient blood pressure targets were achieved by only 55,5% of patients with preserved renal function (35 patients) and only 35,2 % of patients with CKD (19) ( $\chi^2 = 10,8$ ;  $p = 0,02$ ). Thus, the frequency of masked uncontrolled hypertension was comparable in patients of the comparison groups – 11,2 versus 9,2% in the group without and with CKD, respectively.

Independent predictors of GFR growth and stabilization in patients with resistant hypertension were higher baseline level of creatinine ( $\beta = 0,316$ ;  $P < 0,001$ ) and potassium ( $\beta = 0,298$ ;  $P = 0,006$ ) and lower level of GFR ( $\beta = -0,385$ ;  $P < 0,0001$ ), lower IL-6 ( $\beta = -0,372$ ;  $P = 0,001$ ) and active renin ( $\beta = -0,354$ ;  $P = 0,001$ ).

*Keywords:* resistant hypertension, antihypertensive therapy, chronic kidney disease, cystatin C, aldosterone, metanephrines, systemic inflammation.

## **АННОТАЦІЯ**

**Сербенюк Е.И. Функциональное состояние почек и прогностические маркеры его динамики у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.** – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2021.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи современной кардиологии - повышению эффективности лечения на основании изучения особенностей суточного профиля АД, метаболического, провоспалительного и гуморального статуса у пациентов с РАГ и поражением почек и определения предикторов динамики их функционального состояния в течение 3-летнего наблюдения.

В работе представлены решения актуальной научной задачи кардиологии по ранней диагностике ХБП у пациентов с РАГ и улучшения контроля АД у пациентов с РАГ и ХБП.

На основании оценки исходных показателей биохимических параметров, активности системного воспаления и нейрогуморальных систем регуляции АД определены предикторы улучшения СКФ у пациентов с РАГ на фоне длительного лечения. Усовершенствованы диагностические подходы диагностики истинной РАГ.

*Ключевые слова:* резистентная артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хроническая болезнь почек, цистатин С, альдостерон, метанефрины, системное воспаление.

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ-	артеріальна гіпертензія
АМАТ-	амбулаторне (добове) монітування артеріального тиску
АМР-	антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АРС-	альдостерон-ренінове співвідношення
АТ-	артеріальний тиск
АТ доба-	середньодобовий АТ
АТ день-	середньоденний АТ
АТ ніч-	середньонічний АТ
В-	Варіабельність
ГЛШ-	гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ-	діастолічний артеріальний тиск
ДІ-	добовий індекс
ЕАС-	екскреція альбуміну з сечею
ЕМС-	екскреція метанефринів з сечею

ІЛ-	Інтерлейкін
ІМ-	інфаркт міокарду
ІМТ-	індекс маси тіла
ІХС-	ішемічна хвороба серця
КАГ-	контрольована артеріальна гіпертензія
НПЗП-	нестероїдні протизапальні препарати
НРІ	Нирковий резистивний індекс
ОТ-	окружність талії
ПРАГ-	псевдорезистентна артеріальна гіпертензія
РАГ-	резистентна артеріальна гіпертензія
РААС-	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РП-	ранковий приріст
САС-	симпато-адреналова система
САТ-	систоличний артеріальний тиск
СН-	серцева недостатність
СРП-	С-реактивний протеїн
ССЗ-	серцево-судинні захворювання
ССУ-	серцево-судинні ускладнення
ФК-	фіксована комбінація
ФНП- $\alpha$	фактор некрозу пухлин - альфа
ХХН-	хронічна хвороба нирок
ЦД-	цукровий діабет
ЧСС-	частота серцевих скорочень
ШКФ-	швидкість клубочкової фільтрації
ШКФ-цС	швидкість клубочкової фільтрації за цистатином С
ШРПАТ-	швидкість ранкового приросту артеріального тиску

