

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

СЕРБЕНЮК КАТЕРИНА ІГОРІВНА

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 – КАРДІОЛОГІЯ

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



К.І. Сербенюк

(Підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Міщенко Лариса Анатоліївна

доктор медичних наук

Київ - 2021 рік

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.

В дослідження включали 231 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.

На етапі діагностики РАГ всім пацієнтам з метою стандартизації терапії було призначено потрібну 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 потрібною 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.

Пацієнти з РАГ продовжили лікування з додаванням 4-го компоненту терапії, якими були по чергово антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон або еплеренон, бета-адреноблокатор небіволол, 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.

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.

В залежності від динаміки ШКФ через 36 місяців спостереження для порівняльного аналізу було сформовано дві групи. В групу 1 було віднесено 83 пацієнта, у яких ШКФ протягом вказаного періоду покращилась (зростання ШКФ ≥ 6 мл/хв/1,73 м²) або не змінилась (різниця в значенні ШКФ через 36 міс. в порівнянні з вихідним показником становила від -5 до 5 мл/хв/1,73 м²). В групу 2 було віднесено 34 хворих з РАГ, у яких через 36 міс. спостерігали негативну динаміку функції нирок (зниження ШКФ становило > 5 мл/хв/1,73 м²). Δ ШКФ 6 мл/хв за 36 міс., тобто 2 мл/хв на рік, відображає орієнтовне вікове зниження ШКФ [76], тому така величина була обрана як критерій прогресування ниркового ураження.

Зіставний аналіз показників АМАТ 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.

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.

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- α - 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 підвищеним рівнем в пацієнтів ХХН, на що вказує зіставний рівень СРП і прозапальних цитокінів у пацієнтів з КАГ і РАГ без ураження нирок.

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 $8,4$ мл/хв./ $1,73\text{м}^2$, що супроводжувалось зростанням альбумінурії в 2,2 рази на тлі зростання рівня глікемії впродовж спостереження.

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.

В групах в залежності від динаміки ШКФ через 36 місяців спостереження був проведений порівняльний аналіз офісних вимірювань АТ, який показав, що вихідний рівень ДАТ на 6,8 % ($p = 0,04$) був вищим в групі пацієнтів з

позитивною динамікою ШКФ. Відносно вихідних показників АМАТ спостерігались наступні закономірності. Середньодобові рівні САТ достовірно не відрізнялися між групами. Проте рівень середньодобового ДАТ був вищим на 9,5 % ($p = 0,001$) в групі зі зростанням ШКФ, в порівнянні з групою з негативною динамікою ШКФ. Відповідно в групі зі зниженням ШКФ середньодобовий ПАТ був на 9,5 % ($p = 0,04$) вищим, ніж в групі порівняння. У пацієнтів з покращенням функції нирок вихідний середньонічний ДАТ був на 11,5 % ($p = 0,001$) вищим, ніж в групі порівняння. Через 36 міс. під впливом багатокomпонентної терапії у пацієнтів з позитивною динамікою функції нирок спостерігали більш виражене зниження ПАТ, яке становило для показника ПАТ за добу – 21,5 % ($p < 0,001$), в денний період – 21,2 % ($p < 0,001$) та ніч – 21,7 % ($p < 0,001$). Натомість в групі з негативною динамікою функції нирок зниження ПАТ в усі періоди доби, хоча і було достовірним, проте було практично вдвічі меншим, ніж в групі зі зростанням ШКФ: середньодобовий ПАТ знизився на 9,3 % ($p = 0,03$), середньоденний - на 10,4 % ($p = 0,04$), середньонічний – на 6,6 % ($p = 0,03$).

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 $< 1,3$ 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; $p=0,03$).

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 231 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 CAG 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 % ($\chi^2 = 31,21$; $p < 0,001$).

Depending on the dynamics of GFR after 36 months of observation, two groups were formed for comparative analysis. Group 1 included 83 patients whose GFR improved during this period (increase of GFR was ≥ 6 ml / min / 1,73 m²) or did not change (difference in GFR value after 36 months compared to baseline was from -5 up to 5 ml / min / 1,73 m²). Group 2 included 34 patients with RAH - after 36 months dynamics of renal function was negative (decreasing of GFR was > 5 ml / min / 1,73 m²). Δ GFR 6 ml / min for 36 months, that is 2 ml / min per year, reflects the approximate age-related decreasing of GFR [76], so this value was chosen as a standart for the progression of renal damage.

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- α 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 / 1.73m², 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.

In groups, depending on the dynamics of GFR after 36 months of follow-up, a comparative analysis of office blood pressure was performed and showed that the initial level of DBP was 6,8% ($p = 0,04$) higher in the group of patients with positive GFR dynamics. Daytime levels of SBP did not differ significantly between groups. However, the level of average daily DBP was 9,5% ($p = 0,001$) higher in group with increasing GFR, compared to group with negative dynamics of GFR. Accordingly, in the group with a decreasing of GFR, the average daily PBP was 9,5% ($p = 0,04$) higher than in comparison group. In patients with improved renal function, the

baseline nighttime DBP was 11,5% ($p = 0,001$) higher than in the control group. After 36 months of multicomponent therapy in patients with positive dynamics of renal function more pronounced decreasing of PBP was observed, which was for daytime PBP – 21,5% ($p < 0,001$) and for nighttime PBP – 21,7% ($p < 0,001$). While in group with negative dynamic of renal function, the decreasing of PBP in all periods of the day was almost twice less than in the group with an increasing of GFR: daytime PBP decreased by 9,3% ($p = 0,03$), nighttime PBP - by 6,6% ($p = 0,03$).

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.

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. Запорозький медичинський 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 статті, висновки сформульовано спільно з керівником).

6. Мищенко ЛА, Матова ЕА, Сербенюк ЕІ. 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/Pl.2020.12.4.008](https://doi.org/10.34883/Pl.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 обстеженні 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 XIX 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 XX 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 XX 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. 28th 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; 28th 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; 29th 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; 28th 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, Ovdienko, 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; 29th 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).

17. Деклараційний патент України на корисну модель № 132748U. МПК (2019.01) А61К 31/00 «Спосіб коригування добового АТ у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії» / Матова О.О., Міщенко Л.А., Логвиненко А.О., Безродний В.Б., Сербенюк К.І., Моспан М.П.; патентовластник Державна Установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України – заявка № u 2018 08418; заявлено 21.09.2018, опубліковано 11.03.2019, Бюл. № 5.

18. Деклараційний патент України на корисну модель № 132751U. МПК (2019.01) А61В 5/00 «Спосіб диференційної діагностики псевдорезистентної АГ від резистентної артеріальної гіпертензії» / Міщенко Л.А., Матова О.О., Логвиненко А.О., Сербенюк К.І., Моспан М.П.; патентовластник Державна Установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д.Стражеска» НАМН України – заявка № u 2018 09529; заявлено 21.09.2018, опубліковано 11.03.2019, Бюл. № 5.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	26
1.1. Функціональний стан нирок за резистентної артеріальної гіпертензії.....	29
1.2. Особливості циркадного ритму артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок.....	36
1.2.1. Показники ДМАТ та фенотипи АТ у пацієнтів з ХХН.....	36
1.2.2. Вплив антигіпертензивних препаратів на характеристики ДМАТ у пацієнтів з ХХН.....	40
1.3. Активність системного запалення та показники пуринового і вуглеводного метаболізму у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію з ураженням нирок.....	42
1.4. Нефропротекторний ефект антигіпертензивних препаратів та вплив багатокomпонентної терапії резистентної артеріальної гіпертензії на функцію нирок.....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Характеристика хворих включених в дослідженн.....	52
2.2. Методи дослідження.....	56
2.3. Дизайн дослідження.....	63
2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	67
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДНОГО РИТМУ АТ В ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	69

3.1. Характеристика факторів серцево-судинного ризику, коморбідних та супутніх захворювань в пацієнтів з РАГ	69
3.2 Особливості показників добового ритму АТ у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.....	73
3.2.1. Характеристики добового профілю АТ в пацієнтів з резистентною і контрольованою АГ.....	73
3.2.2 Характеристики добового профілю АТ в пацієнтів з резистентною АГ і хронічною хворобою нирок.....	77
3.2.3. Кореляційні зв'язки характеристик функції нирок з показниками офісного АТ і даними АМАТ.....	86
РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ТА ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ, МЕТАБОЛІЧНИХ І ГУМОРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ В ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	92
4.1 Структурно-функціональний стан нирок у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.....	92
4.1.1. Структурно-функціональний стан нирок у пацієнтів з резистентною та контрольованою АГ.....	92
4.1.2. Характеристика структурно-функціонального стану нирок в пацієнтів з резистентною АГ в залежності від стадії хронічної хвороби нирок.....	95
4.2 Особливості прозапальних, метаболічних та гуморальних показників в пацієнтів з РАГ і ХХН.....	99
4.2.1 Активність системного запалення та метаболічні показники в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією і хронічною хворобою нирок.....	99
4.2.2 Активність гуморальних факторів регуляції АТ в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією і хронічною хворобою нирок	105
РОЗДІЛ 5. ДИНАМІКА ФУНКЦІЇ НИРОК В ПАЦІЄНТІВ З РАГ ПРОТЯГОМ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	111

5.1. Динаміка АТ та функціонального стану нирок у пацієнтів з РАГ з нормальною функцією нирок та за наявності ХХН.....	111
5.2 Клінічна характеристика та показники АМАТ у пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки функції нирок.....	125
5.3 Вихідні прозапальні, метаболічні і гуморальні показники та їх динаміка у пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки функції нирок.....	131
5.4 Предиктори покращення функції нирок у пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки функції нирок.....	134
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	140
ВИСНОВК.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	157
ДОДАТКИ.....	190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ-	артеріальна гіпертензія
АМАТ-	амбулаторне (добове) моніторування 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-	систолічний артеріальний тиск
СН-	серцева недостатність
СРП-	С-реактивний протеїн
ССЗ-	серцево-судинні захворювання
ССУ-	серцево-судинні ускладнення
ФК-	фіксована комбінація
ФНП- α	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

ВСТУП

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 злоякісної 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Артеріальна гіпертензія є головним чинником серцево-судинних захворювань, провідною причиною захворюваності та смертності в усьому світі — пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією мають особливо високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [1, 1, 3].

АГ вважається резистентною, коли не вдається досягти зниження офісних показників САД або ДАТ до <140 мм рт.ст. і/або <90 мм рт.ст., відповідно, на тлі застосування рекомендованої тактики лікування, при цьому неадекватно контрольований АГ підтверджений за допомогою ДМАТ у пацієнтів з підтвердженою прихильністю до проведеної терапії. Рекомендована стратегія лікування повинна включати відповідні заходи способу життя та лікування оптимальними або найкраще переносимими дозами трьох або більше препаратів, один з яких діуретик та, як правило, інгібітор АПФ або блокатор РААС та БКК. Псевдорезистентна гіпертензія та вторинні причини гіпертонії також повинні бути виключені [291].

Істинна резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) відноситься до діагнозу первинної гіпертензії з виключенням усіх інших потенційних причин неконтрольованого артеріального тиску, включаючи вторинну гіпертензію, псевдорезистентність через погану схильність до антигіпертензивної терапії чи ефект «білого халату» [1, 3, 5, 6].

Ризик РАГ підвищується у пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, дисфункцією нирок або обструктивним апное сну [6–14]. Основні напрями лікування РАГ включають в себе зміну способу життя, інтенсивну фармакотерапію, денервацію нирок, стимуляцію каротидного синуса та артеріовенозний анастомоз. На сьогоднішній день ефективність апаратного лікування РАГ не підтверджено; однак ці підходи знаходяться на стадії подальшого вивчення і відкривають широкі можливості для підвищення ефективності лікування пацієнтів з РАГ. Обнадійливими є результати

дослідження SPIRAL, в якому порівнювали ефективність ниркової денервації у пацієнтів, які не отримували медикаментозну антигіпертензивну терапію з sham - процедурою плацебо. [1, 3, 16, 17, 18].

У багатьох публікаціях за результатами епідеміологічних досліджень проблеми не відображено ключові елементи для з'ясування наявності резистентної гіпертензії, таких як оцінка дотримання пацієнтом призначеного фармакотерапевтичного лікування, вимірювання амбулаторного артеріального тиску в динаміці тощо. Ідеальним дизайном для оцінки поширеності резистентної гіпертензії має бути велике проспективне когортне дослідження пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском, який підтверджується амбулаторним контролем після примусового титрування до максимально переносимих доз трьох різних груп антигіпертензивних препаратів, включаючи діуретик. Здебільшого поширеність резистентної гіпертензії оцінюють, базуючись на даних ретроспективних досліджень та результатах клінічних випробувань [1].

Поширеність РАГ у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію дуже варіабельна, коливається, за даними різних джерел, від 5 % до 48 % через різноманітні діагностичні підходи та недостатнього диференціювання пацієнтів з псевдорезистентною гіпертензією [1–22].

Автори метааналізу, в який входили понад 960 тисяч осіб у 24 дослідженнях, повідомляють про середню поширеність РАГ, відповідно, у 13,7 % (95-відсотковий ДІ 11,2–16,2 %) в 20 обсерваційних дослідженнях та 16,3 % (ДІ 10,7–21,9 %) у рандомізованих контрольованих дослідженнях [22]. Однак, не в усіх дослідженнях враховано псевдорезистентність, спричинену не адекватним дозуванням препаратів, погане дотримання фармакотерапевтичного лікування та ефект «білого халату».

Серед 68045 пацієнтів з АГ, зареєстрованих в іспанському амбулаторному реєстрі з моніторингу АТ, у 8295 (12,2 %) була резистентна гіпертензія, яку класифікували, як підвищення офісного АТ під час лікування трьома або більше антигіпертензивними препаратами, включаючи діуретик [1].

У дослідженні MINISAL-SIIA, у якому було включено 1284 пацієнтів з АГ, набраних з 47 італійських клінічних центрів та виключено пацієнтів з вторинним характером захворювання або гіпертензією «білого халату», поширеність РАГ серед пацієнтів, які отримували тривалу антигіпертензивну терапію була у 8,2 % хворих і збільшувалась в 1,5 рази зі зростанням віку та ІМТ. Проте, серед тих, хто дотримувався зміни способу життя для зниження АТ оцінювали за допомогою контролю показників екскреції натрію в сечі <100 ммоль на добу та за ІМТ $18\text{--}25$ кг/м², поширеність РАГ становила лише 0,8 % [23].

У ретроспективному аналізі, в який було включено 205750 пацієнтів з АГ, частота РАГ в середньому за 1,5 роки від початку антигіпертензивної терапії становила 1,9 % з частотою 0,7 випадків на 100 пацієнто-років спостереження [1]. Пацієнти з РАГ мали вищу частоту цукрового діабету (ЦД) на початковому етапі (17,7 %), ніж хворі на АГ без резистентності до лікування (9,6 %). РАГ була тісно пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, інсульту) під час спостереження протягом 4 років [1].

Результати досліджень доводять зв'язок між РАГ та серцево-судинними захворюваннями. Проте, лише в деяких дослідженнях застосовують амбулаторне добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) для виключення пацієнтів з псевдорезистентністю, і практично не відслідковують дотримання режиму лікування. У дослідженні, яке базувалось на даних ДМАТ, оцінювали зв'язок РАГ та серцево-судинних і ниркових подій у 436 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) та діагнозом «офісної АГ». У цьому дослідженні РАГ була асоційована з вищим ризиком розвитку серцево-судинних подій та захворювань нирок, у порівнянні з псевдорезистентною АГ чи стійкою АГ [1].

З 14684 пацієнтів, включених до дослідження «Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial» (ALLHAT), РАГ була пов'язана

з підвищеним ризиком смертності від усіх причин, ІХС, ХСН, інсульту та термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) [13].

Подібним чином, у лонгітудному когортному дослідженні за участю 470386 пацієнтів з АГ, виявлено значні асоціації між РАГ та смертю від усіх причин, ішемічними серцевими проявами, застійною серцевою недостатністю, церебро-судинними явищами та кінцевою стадією ХНН [25].

У проспективному дослідженні, яке включало 1911 пацієнтів з РАГ, остання була пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у порівнянні з відсутністю резистентності до фармакотерапії [25].

Висока частота і ризик ускладнень, пов'язаних з РАГ, підкреслюють необхідність приділення особливої уваги лікуванню у таких пацієнтів. Крім того, існує потреба у збільшенні доступності медичних ресурсів, необхідних для оптимізації лікування РАГ, зокрема, наданні можливості проведення ДМАТ, тощо [26].

1.1. Функціональний стан нирок за резистентної артеріальної гіпертензії

Неконтрольовано підвищений АТ є потужним фактором ризику прогресування ураження нирок і другою, після ЦД, причиною розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН).

Великі популяційні дослідження показали, що, незважаючи на прогрес у виявленні та лікуванні АГ, лише невеликий відсоток пацієнтів із медикаментозним лікуванням досягає адекватного контролю АТ. Ще менший успіх в контролі АТ було продемонстровано в дослідженнях, проведених за участі пацієнтів з ХХН та (або) цукровим діабетом [27].

До недавнього часу інформацію про поширеність та клінічні особливості РАГ отримували з непрямих джерел, таких як дослідження з контролю АГ, великі ретроспективні багатоцентрові дослідження та клінічні випробування

антигіпертензивних препаратів. Однак, результати цих досліджень надають лише приблизну оцінку особливостей РАГ.

Як було згадано вище, в останні роки отримано прямі епідеміологічні дані про поширеність, захворюваність та прогностичне значення РАГ. Результати відповідних досліджень показали, що пацієнти з РАГ частіше мають порушення функції нирок зі збільшенням рівня альбумінурії порівняно з пацієнтами без РАГ, що свідчить про необхідність особливого контролю терапії АГ пацієнтів з ХХН загалом і РАГ зокрема [27].

Дослідження 1312 пацієнтів з АГ в 9 країнах Центральної та Східної Європи, які брали участь у оцінці АТ та профілактиці серцево-судинних ускладнень, показало наступне [28]. Загалом 255 з 1312 пацієнтів із АГ (19,4 % досліджуваної когорти) відповідали критеріям РАГ. Встановлено важливі фактори, які визначають індивідуальний прогноз для пацієнтів з РАГ, пов'язані з віком, ожирінням, наявністю гіперхолестеринемії, зниженою розрахунковою ШКФ та наявністю серцево-судинних захворювань в анамнезі [27, 28].

У порівнянні з пацієнтами з контрольованою АГ із застосуванням менш ніж 3 антигіпертензивних препаратів, РАГ асоціюється з підвищеним ризиком захворюваності та смертності. Пацієнти з РАГ мають підвищений ризик серцево-судинної та ниркової патології, безпосередньо пов'язаний зі ступенем підвищення АТ. Проте, РАГ також пов'язана з комбінацією інших факторів ризику, таких як вік понад 55 років, тютюнопаління, ожиріння, ЦД та ХХН, що можуть призвести до додаткового ризику майбутніх серцево-судинних подій [27].

ХХН давно вважають однією з найчастіших причин РАГ [27, 29]. Ряд патофізіологічних факторів ХХН є підґрунтям розвитку та прогресування РАГ. Вони включають порушення обміну натрію і тривале перевантаження натрієм та рідиною, підвищену активність ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, ендотеліальну дисфункцію, атеросклеротичні процеси тощо. Істотно більшою, ніж у загальній популяції, є поширеність РАГ за ХХН. Кілька великих популяційних досліджень показали, що пацієнти з РАГ

частіше хворіють на ХНН і у них виявляють мікро- або макроальбумінурію [27].

За даними національного дослідження, проведеного у США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), 33,7 % пацієнтів з РАГ (проти 16,5 % пацієнтів з АГ без резистентності до лікування) мали ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м², а 12,8 % пацієнтів з РАГ (проти 1,9 % осіб з групи порівняння без резистентності до фармакотерапії) мали співвідношення альбуміну до креатиніну більше 300 мг/г [27].

Відомі результати кількох досліджень, проведених за відносно більш надійною методологією відповідно принципам доказової медицини, розширили знання щодо розповсюдженості та прогнозу РАГ у пацієнтів з ХНН.

Так, здійснено аналіз даних вибіркової сукупності 15277 дорослих осіб з АГ американської популяції в рамках дослідження «Географічні та расові відмінності в інсульті (Geographic and Racial Differences in Stroke)» [30]. Діагноз РАГ встановлювали, враховуючи неконтрольований АТ у діапазоні 140/90 мм рт. ст., незважаючи на використання 3-ох і більше антигіпертензивних препаратів, а також 4-х-компонентну антигіпертензивну терапію незалежно від рівня АТ. Пацієнти отримували зазначену антигіпертензивну терапію та вимірюванням «домашній» АТ з метою мінімізації феномену «білого халату», що є загальною причиною псевдорезистентності, як уже обговорювалося. Звертає на себе увагу виключна дбайливість у відборі учасників цього дослідження, що позитивно відображається на достовірності даних. Так, 1721 особу (11,1 %) було виключено з аналізу через неповний набір даних, 2684 пацієнта (17,6 %) з неконтрольованою АГ було виключено, оскільки дослідники не змогли визначити стан резистентності до терапії, а ще 122 особи (0,1 %) були виключені через те, що вони проходили діалізну терапію [27, 30].

У кінцевій когорті, що включала 10.700 пацієнтів, поширеність РАГ становила 15,8 % у пацієнтів з ШКФ 60 мл/хв/1,73 м² або більше, але у пацієнтів з ШКФ від 45 до 59 мл/хв/1,73 м² — 24,9 % (ХНН ІІА стадії) та 33,4 % серед тих, хто має ШКФ менше 45 мл/хв/1,73 м² (ХНН ІІВ стадії або

гірша). Коли учасників дослідження класифікували відповідно до рівнів співвідношення альбумін-креатинін (САК), поширеність РАГ становила 12,1 %, 20,8 %, 27,7 % та 48,3 % для САК менше 10, 10–29, 30–229 та 300 мг / г або більше, відповідно [22]. РАГ була асоційована з чоловічою статтю, чорною расою, ожирінням, діабетом, ІХС та ГПМК в анамнезі. Слід зазначити, що незважаючи на те, що в дослідженні було надано важливу інформацію, ці показники резистентної гіпертензії були очевидною недооцінкою справжньої поширеності з двох причин: по-перше, на момент дослідження рекомендований рівень зниження «офісного» АТ у хворих на ХХН становив 130/80 мм рт. ст.; і, по-друге, в цьому дослідженні використано результати вимірювання «домашнього» АТ, для якого запропоновані рівні контролю АТ нижчі (130/80 мм рт. ст.), ніж для «офісного» [27, 30].

У іншому багатоцентровому проспективному дослідженні, яке включало 436 пацієнтів з АГ та ХХН, що відвідували чотири амбулаторні нефрологічні клініки в Італії, проводили одночасне визначення «офісного» АТ та ДМАТ з метою знову-таки виключити феномен «білого халату». Учасників дослідження було класифіковано на 4 групи на основі нормального АТ (125/75 мм. рт. ст.) протягом 24 годин, а також відсутності або наявності РАГ, яку визначали за даними «офісного» АТ - більше 130/80 мм. рт. ст., незважаючи на застосування як мінімум 3 антигіпертензивних препаратів різних груп, включаючи діуретик [31].

Це дослідження показало, що 100 з 436 пацієнтів (22,9 %) мали істину РАГ з високим рівнем АТ, а 31 з 436 учасників дослідження мали псевдорезистентну гіпертензію (7,1 %). Ще 187 пацієнтів (42,9 %) класифікували, як хворих на АГ (тобто високий АТ з РАГ на основі даних офісних вимірювань АТ), а 118 пацієнтів (27,1 %) — як тих, що мають КАГ. Встановлено, що цукровий діабет, наявність гіпертрофії лівого шлуночка, більш високі рівні протеїнурії та погане дотримання дієти з низьким вмістом натрію є важливими факторами, що визначають справжню РАГ в багатовимірному регресійному аналізі [31].

Епідеміологічні дані щодо РАГ повинні інтерпретуватись з обережністю, враховуючи явище псевдорезистентності — наявності неконтрольованої АГ враховуючи відповідну антигіпертензивну терапію 3-ма або більше препаратами у пацієнтів, які фактично не мають справжньої РАГ.

Зрізове дослідження, в якому взяли участь 68045 пацієнтів з АГ, що зареєстровані у Іспанському амбулаторному реєстрі для моніторингу артеріального тиску (Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry), намагалися окреслити вплив феномену «білого халату» на визначення резистентності до лікування у великій когорті. Загалом у 8295 пацієнтів наявність РАГ встановлювали, враховуючи рівень офісного АТ понад 140/90 мм. рт. ст. незважаючи на лікування 3-ма або більше антигіпертензивними препаратами, серед яких був діуретик. 5182 з цих пацієнтів (62,5 %) були класифіковані як такі, що мають РАГ, тоді як решта 1113 пацієнтів (37,5 %) показали нормальний рівень амбулаторного АТ і були класифіковані як такі, що мають КАГ. Тобто, практично у одного з трьох пацієнтів було визначено псевдорезистентну АГ.

Основний вплив феномену «білого халату» на поширеність РАГ може також бути вірним для пацієнтів з ХХН, на відміну від загальноприйнятої концепції про справжній характер РАГ у таких пацієнтів. Про це свідчать результати і деяких досліджень нефрологічних пацієнтів з АГ, серед яких ефект «білого халату» був присутній у 28,8 % осіб [34].

Відповідні дослідження контингенту пацієнтів з ХХН підкреслюють, що частота РАГ у них варіює приблизно від 20 % до 35 % залежно від стадії захворювання, підтверджуючи непрямі докази попередніх досліджень, які вказують на взаємообтяжуючий вплив РАГ у поєднанні ХХН. Крім того, результати проспективних досліджень показали, що РАГ може бути пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності як у загальній популяції, так і серед осіб з наявністю ХХН. Епідеміологічні дослідження, що враховують псевдорезистентність, надають можливість

виявлення масштабів справжньої проблеми РАГ та розробки відповідної стратегії громадського здоров'я [27].

Однією з розповсюджених форм вторинної АГ є так звана ниркова. Доведено тісний безпосередній взаємозв'язок АТ, екскреції натрію хлориду та води нирками, а отже, і роль цих факторів у патогенезі АГ. Проте, накопичений досвід численних досліджень дозволяє не обмежувати питання патогенезу кардіоренальної патології лише вищезгаданими факторами. Крім того, деякі уявлення з цього приводу підриваються даними експериментальних спостережень. Так, затримка деякого об'єму рідини та збільшення серцевого викиду, викликаного високим споживанням солі, не обов'язково призводять до підвищення артеріального тиску. Є також дані про те, що регуляція об'єму позаклітинної рідини в нирках залежить переважно від механізмів нейрогуморального контролю, а не від прямого або непрямого впливу змін АТ. Це відповідає тому, що екскреція натрію нирками контролюється паралельними діями різного зворотного зв'язку системи, включаючи гормони, рефлекс та нирково-артеріальний тиск [34].

Відомі результати проспективних когортних досліджень, ретроспективних досліджень великих клінічних реєстрів та підгрупний аналіз клінічних випробувань демонструють більш високу поширеність ожиріння, ХХН та ЦД серед осіб з істиною РАГ. Незважаючи на наведені вище деякі відмінності у визначенні РАГ у окремих дослідженнях, безсумнівним є те, що особи з неконтрольовано високим АТ мають підвищений ризик серцево-судинних і ниркових подій порівняно з особами з АГ, які отримують до 3-ох антигіпертензивних препаратів одночасно [35].

Дослідження CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) включало групу дорослих осіб, у яких показник ШКФ був у межах 20–70 мл/хв/1,73 м². АГ була задокументована у 85,7 %. Згідно критеріям Американської асоціації серця (American Heart Association, АНА), поширеність РАГ становила 40,4 % серед учасників дослідження CRIC з АГ. Зважаючи на те, що поширеність РАГ у загальній популяції осіб з АГ становить в середньому близько 15 %, не дивно,

що РАГ частіше зустрічається у популяції пацієнтів з ХХН. Більшість дослідників неминуче пов'язують ХХН з РАГ [36, 38, 39, 40, 41].

Більше половини учасників дослідження CRIC з ШКФ до 30 мл/хв/ 1,73 м² відповідали критеріям РАГ. У скоригованій моделі зниження розрахункової ШКФ на кожні 5 мл/хв/1,73 м² було пов'язане з вищою вірогідністю РАГ на 14%, а підвищення протеїнурії вдвічі пов'язано з вищою вірогідністю РАГ на 28%. Багато факторів ризику розвитку ХХН та АГ є спільними, а деякі супутні захворювання, такі як ЦД, також залежать від загальних умов, таких як ожиріння або соціально-економічний стан. Важливо те, що функція нирок та протеїнурія були незалежно пов'язані з РАГ після коригування за віком, статтю, расою, ІМТ та ЦД.

Пацієнти з РАГ та низькою ШКФ характеризуються дуже високим серцево-судинним ризиком (вищі серцево-судинна та загальна смертність), який зростає з прогресуванням ХХН і не залежить від рівня альбумінурії [42].

Крім функцій нирок та протеїнурії, одним із найбільших факторів СС ризику у пацієнтів з РАГ в поєднанні з ХХН, був ІМТ понад 40 кг/м². Ці дані узгоджуються з даними про причини географічних та расових відмінностей при інсульті (REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke, REGARDS) [22].

РАГ, загалом, сприяє погіршенню перебігу серцево-судинних і ниркових захворювань. У порівнянні з пацієнтами на КАГ, хворі на РАГ починають діаліз з близько 6-кратно більшою частотою, мають на 24 % вищий ризик виникнення ішемічних серцевих подій і на 46 % вищий ризик розвитку застійної серцевої недостатності, а за неконтрольованого АГ - на 36 % вищий ризик смертності від усіх причин. Оцінка результатів порівняння хворих з РАГ та без неї в популяції пацієнтів з ХХН виявлені подібні ризики. Після коригування демографічних показників та супутніх захворювань у осіб з РАГ встановлено на 48 % вищий ризик розвитку комбінованих серцево-судинних подій інфаркту міокарда, інсульту, захворювань периферичних артерій або серцевої недостатності; 28 % мають вищий ризик зменшення розрахункової

ШКФ вдвічі або розвиток ХХН на кінцевій стадії; у 24 % - вищий ризик смерті від усіх причин [34].

Іншим суттєвим аспектом поєднання РАГ та ХХН є специфіка лікувально-профілактичної тактики щодо таких пацієнтів. Потенційно істотне значення має особливо дбайливе титрування гіпотензивних препаратів у хворих на ХХН з метою досягнення контролю над АТ [34].

Ожиріння, ХХН є незалежними прогностичними факторами ризику для пацієнтів з РАГ. Також очевидним є зв'язок між РАГ та ЦД, до того ж він асоційований з супутніми захворюваннями — ожирінням та ХХН. Метою контролю АТ є зниження ризику серцево-судинної та ниркової патології. Звичайно, призначення антигіпертензивних препаратів, які є ефективними у кожному конкретному клінічному випадку, оцінка причин вторинної АГ, заохочення та формування схильності пацієнта до вживання препаратів є вкрай важливими для досягнення контролю над АГ, особливо при наявності супутньої ХХН [34, 36]. Найбільший вплив на зниження медичного, соціального та економічного тягарю серцево-судинної та ниркової патології може бути досягнутий за рахунок запобігання факторам ризику та шляхом ранньої ідентифікації груп високого ризику.

1.2. Особливості циркадного ритму артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок

1.2.1. Показники ДМАТ та фенотипи АТ у пацієнтів з ХХН

Неконтрольований АТ та протейнурія підвищують ризик серцево-судинних ускладнень та прискорюють прогресування захворювання нирок [38].

Добову варіабельність артеріального тиску визнають як істотний прогностичний фактор, що впливає на ймовірність майбутніх серцево-судинних подій [44].

Як у нормі, так при патологічних процесах АТ має певні циркадні ритми. 24-годинний профіль АТ є результатом постійного впливу змін екзогенних факторів (фізичної активності, емоційного стресу, екологічних чинників) на

додаток до ендogenous варіативного впливу через нервові, ендокринні, ендотеліальні, гемодинамічні механізми. Вночі під час сну очікуваним є фізіологічне зниження АТ. Порівняно низький АТ в процесі сну призводить до зняття симпатичного тону, переважання тону блукаючого нерва, зниження активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та високого вмісту натріуретичних пептидів та оксиду нітрогеніуму, які володіють вазодилаторними властивостями. [60].

Ступінь цього відносного зниження АТ в режимі сну може бути кількісно оцінений шляхом порівняння АТ під час сну з АТ неспання. Використовуючи це співвідношення, пацієнтів класифікують на «дипер» (англ. «dippers») за досягнення $\geq 10\%$ відносного зниження АТ сну або «нон-дипер» (англ. «non-dippers») - за досягнення $< 10\%$ відносного зниження АТ неспання.

Фатальні події з боку серцево-судинної системи, включаючи ГІМ, цереброваскулярні (ішемічні та геморагічні) явища, раптову серцеву смерть, зупинку серця, стенокардію та емболію легеневої артерії, відбуваються найчастіше вранці та пов'язані з аберацією у 24-годинному режимі АТ. Більша частота серцево-судинних подій вранці пояснюється пошкодженням вразливих кровоносних судин під час ранкового піку АТ, особливо коли фізіологічні захисні зміни серцево-судинної функції під час сну змінюються в умовах патологічного процесу. Зміни у добовому профілі АТ пов'язують з підвищеним ризиком смертельних та нефатальних випадків серцево-судинної системи. Крім того, проспективні дослідження виявили, що АТ сну у більшій мірі прогнозує ризик серцево-судинних захворювань, ніж офісний, пробудження або середній 24-годинний АТ у осіб з нормальним АТ та АГ [60].

Патологічно змінений 24-годинний профіль АТ може не обмежитися серцево-судинним ризиком. Підвищений АТ сну та патологічні добові профілі АТ пов'язують із ураженням головного мозку та нирок, мікросудинними ускладненнями за ЦД. Невірне трактування добового профілю АТ або відсутність інформації щодо нього може призвести до неправильної діагностики АГ та

недостатнього лікування або призначення надмірних доз лікарських антигіпертензивних препаратів.

Амбулаторне моніторування АТ дозволяє діагностувати різні фенотипи АГ. Маскована АГ – це феномен за якого рівень офісного АТ перебуває в межах норми, але підвищений АТ фіксується за результатами АМАТ. За даними проспективних досліджень маскована АГ асоціюється з підвищеним ризиком ССЗ [282], який зіставний або навіть перевищує ризик при неконтрольованій АГ, що інколи буває маскованою [283, 284, 285]. Феномен маскованої неконтрольованої АГ спостерігається у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію.

Маскована неконтрольована АГ частіше зустрічається серед пацієнтів з ХХН, з частотою від 40 % до 70 %. Вірогідність маскованої АГ зростає пропорційно дисфункції нирок та показника протеїнурії. Без оцінки амбулаторного або домашнього АТ, масковану неконтрольовану АГ неможливо діагностувати і ця група людей має високий ризик як серцево-судинних подій, так і необхідності гемодіалізу. У багатоцентровому проспективному дослідженні за участю 489 пацієнтів з АГ та ХХН група з маскованою неконтрольованою АГ мала в три рази більший ризик фатальних і нефатальних ССЗ і майже в 4 рази більший ризик необхідності діалізу після 5,2 років спостереження, порівняно з групою контролю. У групі пацієнтів з АГ та неконтрольованим офісним АТ, але контрольованим «домашнім» АТ збільшення ризику не спостерігалось [64].

У зрізовому дослідженні було проведено обстеження 102.771 пацієнтів з АГ, серед яких у 3227 хворих мали ХХН ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і/або співвідношення альбуміну й креатиніну в сечі $\geq 30 \text{ мг/г}$). У цих пацієнтів в порівнянні з тими, у кого немає ХХН, амбулаторний систолічний АТ був вищим, особливо вночі, тоді як загальний діастолічний АТ був нижчим. Поширеність добового профілю АТ «non-dipper» була вищою у хворих на ХХН [64].

У невеликому клінічному дослідженні у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та АГ рівень середньодобового АТ за даними ДМАТ корелює з 24-годинною екскрецією натрію сечі. Перевищення сумарної кількості солі в організмі, ймовірно, також сприяє збільшенню жорсткості стінки артерій, асоціюється з пульсовим рівнем АТ і пов'язане з погіршенням функції нирок. Обмеження вживання солі сприяє зниженню АТ і зменшенню артеріальної жорсткості [64].

Важливо також зазначити, що обструктивне апное уві сні є частою причиною нічної АГ і профілю «non-dipper» у осіб з ХХН. Середньонічний систолічний АТ розглядають як предиктор ХХН термінальної стадії, а відсутність фізіологічного зниження АТ вночі пов'язане з ступенем важкості інтерстиціального фіброзу. Циркадний ритм АТ у пацієнтів, які страждають на ХХН, має особливе значення для лікування АГ [64].

Необхідність проведення ДМАТ та врахування типу циркадного ритму АТ та застосування хронотерапії у хворих на АГ, особливо РАГ у поєднанні з ХХН, є важливими в сучасному підході до лікування цієї патології.

Ще одним прогностично значущим показником ДМАТ є варіабельність АТ. Варіабельність АТ привертає все більше уваги з огляду на розвиток серцево-судинних подій [246]. Підвищена варіабельність АТ вважається незалежним фактором ризику розвитку ССЗ і смерті.

Варіабельність АТ знижується внаслідок впливу барорецепторів в артеріях, які контролюють АТ та системний судинний опір через автономну нервову систему [27]. Поряд із цим, динамічна церебральна авторегуляція підтримує відносно стабільний церебральний кровообіг відносно змін АТ, які можуть виникнути внаслідок дисфункції барорецепторів [27]. Зі старінням змінюється механізм взаємодії між барорефлексами та динамічною церебральною авторегуляцією, що формує різні порушення мозкового кровообігу у літніх людей.

Дослідження, які б свідчили про підвищення варіабельності АТ у пацієнтів з РАГ, поодинокі і розглядають цей аспект у контексті порівняльного аналізу

одного чи одночасно різних методів лікування — симпатичної денервації нирки [292, 293, 294] чи у порівнянні із застосуванням спіронолактону [255].

Отже, у доступній науковій літературі недостатньо висвітлено питання поширеності маскованої неконтрольованої АГ, зокрема, у пацієнтів з РАГ. Практично не вивченим є питання варіабельності АТ та її вплив на функціональний стан нирок у пацієнтів з РАГ. Це створило передумови для аналізу цих показників у нашому дослідженні.

1.2.2 Вплив антигіпертензивних препаратів на характеристики ДМАТ у пацієнтів з ХХН

Питання терапевтичної корекції показників ДМАТ у пацієнтів з АГ стало предметом чисельних досліджень. Проте вплив багатокomпонентної терапії РАГ на добовий профіль АТ можливості нівелювання маскованої неконтрольованої АГ та зниження варіабельності АТ вивчені недостатньо.

Так, в дослідженні de la Sierra et al. [24] показано, що застосування спіронолактону суттєво знижувало середньоденний САТ порівняно із денервацією нирок: $25,6 \pm 17,0$ мм рт. ст. та $3,4 \pm 12,8$ мм рт. ст. відповідно. Така ж тенденція була визначена відносно середньоденного ДАТ: $10,3 \pm 8,4$ мм рт. ст. та $1,8 \pm 8,3$ мм рт. ст. відповідно ($p=0,006$). Достовірні зміни середньонічного САТ також переважали серед пацієнтів, яких лікували спіронолактоном: $23,4 \pm 15,6$ мм рт. ст., порівняно із застосуванням денервації нирок: $7,1 \pm 18,2$ мм рт. ст. ($p=0,05$). В той же час, зниження середньонічного ДАТ між групами визначило майже достовірні результати ($p=0,06$): $11,1 \pm 9,7$ мм рт. ст та $3,9 \pm 9,6$ мм рт. ст у відповідних групах. Достовірної різниці відносно денної та нічної ЧСС не було. В подальшому аналізі було визначено достовірну різницю в між середньодобовим ДАТ пацієнтів двох груп. Так, в першій було визначено підвищення на $0,7 \pm 2,4$ мм рт. ст, що було достовірно ($p=0,024$) більшим, ніж в другій групі ($-1,2 \pm 2,7$ мм рт. ст.). Подібна тенденція була отримана при аналізі середньоденного ДАТ ($0,4 \pm 2,9$ мм рт. ст. та $-2,8 \pm 4,6$ мм рт. ст; $p=0,049$) та середньонічного ДАТ ($1,5 \pm 2,7$ мм рт. ст. та $-1,1 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p=0,009$). При

цьому, достовірних відмінностей варіабельності середньодобових показників САТ та пульсу не було отримано. Аналіз варіабельності ДАТ також визначив достовірну різницю між групами: середньодобової ($2,2 \pm 3,3$; $p=0,041$), середньоденної ($2,0 \pm 4,1$ %; $p=0,045$) та середньонічної ($0,9 \pm 3,3$ %; $p=0,014$) [255].

В дослідженні Irvin et al. (2018) [280] було проаналізовано показники циркадного ритму АТ у хворих на РАГ на тлі лікування, зокрема наявність нічної гіпертонії та нон-діпер нічним АТ. В даній групі пацієнтів нічний АТ був достовірно вищий ($133,3 \pm 13,0$ мм рт. ст.), ніж у пацієнтів без резистентності до лікування АГ. В даній групі була вища частота супутнього ЦД ($53,5$ % та $31,3$ %; $p=0,003$), та вищі показники серцево-судинної патології в анамнезі ($32,6$ % та $18,6$ %; $p<0,001$). Достовірно також були вищими показники амбулаторного САТ та ДАТ. Стосовно терапії, то такі пацієнти частіше приймали діуретики, β -блокатори та блокатори кальцієвих каналів. В дослідженні було встановлено, що застосування діуретиків асоційовано із нижчою частотою нон-діпер АТ, що підтримує припущення, що натріурез може відігравати певну роль у підтриманні резистентності до терапії та «не зниженні» нічного АТ

Застосування амбулаторного моніторингу АТ стало необхідним методом діагностики та лікування пацієнтів із підвищеним АТ [281]. Згідно авторів, на даний час недостатньо порівняльних даних відносно добових змін АТ у пацієнтів із резистентною та контрольованою АГ. Також автори [281] додають, що амбулаторне моніторування АТ є важливим для дифдіагностики резистентної АГ та гіпертонії білого халату. Відносно характеристики пацієнтів, залучених до дослідження de la Sierra [281], було визначено, що пацієнти із РАГ старші за пацієнтів із контрольованою АГ. У них більша тривалість АГ в анамнезі ($11,1 \pm 8,5$ років та $6,5 \pm 6,7$ років; $p<0,001$). Також в цій групі вищий відсоток ожиріння ($53,4$ % та $38,7$ % у групі з КАГ; $p<0,001$).

Порушення циркадного ритму може асоціюватися із кількістю препаратів, які приймає пацієнт.

Таким чином, залишається маловивченим питання впливу порушень циркадного ритму АТ, особливо його варіабельності, на динаміку функціонального стану нирок у пацієнтів з ХХН. Крім того, практично відсутні дослідження про вплив тривалої багатокомпонентної терапії РАГ на феномен маскованої неконтрольованої АГ та варіабельність АТ у пацієнтів з ХХН та резистентним перебігом АТ.

1.3. Активність системного запалення та показники пуринового і вуглеводного метаболізму у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію з ураженням нирок

Системне запалення та стабільно підвищений АТ викликають порушення мікроциркуляції, що сприяє розвитку РАГ. Судинна система виконує функції модуляції запалення, підтримки рівня АТ за рахунок тонуусу м'язового шару стінки судини, а також бере участь у процесах коагуляції. Через пошкодження ендотелію підвищеним АТ усі судинно-захисні властивості втрачаються або спотворюються, і ендотелій набуває парадоксальних властивостей, протромботичних і антифібринолітичних, що призводить до агрегації тромбоцитів, міграції клітин і проліферації судинних гладком'язових клітин, накопичення ліпопротеїнів низької щільності, атракції моноцитів і адгезії тромбоцитів та синтез запальних цитокінів. Дія вазоконстрикторів, таких як ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан А₂ і реактивні види кисню перевищують ефекти вазодилататорів, такі як оксид азоту (NO), ендотеліальний гіперполяризуючий фактор, кініни і простаглікліни [202].

Питання ролі ендогенного (генетичного) фактору чи екзогенного (середовищного) у розвитку дисфункції ендотелію є дискусійним. Багато маркерів запалення, таких як С-реактивний протеїн, ендотелін-1, цитокіни та молекули адгезії було виявлено у високих концентраціях у пацієнтів з АГ, що асоціюється з пошкодженням органів-мішеней та підвищеним ризиком ССЗ. У нормотензивних пацієнтів збільшення сироваткового вмісту цих показників

були пов'язані переважно зі збільшеним ризиком майбутнього розвитку АГ [270].

Серед відомих запальних маркерів С-реактивний білок є найбільш широко вивченим і використовується як референтний показник системного запалення у наукових дослідженнях та в клінічній практиці. Рівень запалення, який оцінюється за концентрацією С-реактивного білку в плазмі крові, дозволяє прогнозувати віддалений ризик виникнення першого інфаркту міокарда, ішемічного інсульту або ураження периферичних артеріальних судин і безпосередньо сприяє підвищенню судинної резистентності шляхом зменшення синтезу оксиду азоту ендотеліальними клітинами [202].

З урахуванням потенційних спільних чинників, включаючи традиційні серцево-судинні фактори ризику — амбулаторний АТ, добовий профіль АТ, пацієнти з РАГ, які мають рівень СРП вище середнього значення 3,8 мг/л, подвоюють надмірний ризик фатальних серцево-судинних подій та підвищений ризик серцево-судинної смерті, що було показано у зрізовому контрольованому порівняльному дослідженні за участю пацієнтів з АГ, що не отримували антигіпертензивного лікування, та нормованої за віком когорти осіб з нормальним тиском, із застосуванням мультиваріантного регресійного аналізу [62]. Крім того, у ньому було з'ясовано, що зміни мембрани еритроцитів співвідносяться із більш вищим рівнем метаболіту високочутливого СРП у плазмі крові та нижчим рівнем метаболіту оксиду азоту у плазмі, що вказує на те, що порушення в мембранах еритроцитів можуть бути пов'язані з підвищенням запального стану та ендотеліальною дисфункцією за АГ.

Крім того, високий рівень високочутливого СРП є маркером коронарних, цереброваскулярних подій і прогресування патологічних процесів у нирках. Рівень СРП може бути надійним показником серцево-судинних наслідків у молодих пацієнтів з ожирінням, а також у тих, хто має неконтрольований амбулаторний АТ.

Сучасні дані свідчать про те, що не тільки запалення, а й порушення функцій ендотелію може бути тісно пов'язане з підвищеним серцево-судинним

ризиком за РАГ. В умовах *in vitro* продемонстровано безпосередній пригнічуючий вплив СРП на експресію ендотеліальної NO-синтази в клітинах ендотелію аорти людини. Було також встановлено, що підвищений рівень СРП пов'язаний зі зниженням ендотелій-опосередкованої артеріальної вазодилатації.

У цьому контексті точно відомо, що підвищена активність системного запалення може супроводжуватися зменшенням вироблення NO та ендотеліальною дисфункцією. Тому, важливим є встановлення зв'язку порушення функції ендотелію з підвищеним рівнем СРП і чи може функція ендотелію у сукупності з характеристикою запального профілю мати прогностичну цінність для серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з РАГ [63].

Слід зазначити, що велика кількість широко застосовуваних препаратів, таких як статини та навіть антигіпертензивні препарати, можуть перешкоджати експресії запального маркера і, таким чином, правити протизапальну дію, попереджаючи прогресування РАГ за рахунок уповільнення ураження органів-мішеней [202].

Мікроциркуляторні та запальні зміни є важливими компонентами мікросудинної дисфункції і значною мірою сприяють розвитку гіпертензії, що потенційно протидіє антигіпертензивній терапії і може бути одним із важливих компонентів патогенезу РАГ [202].

Відомі механізми та етіопатофізіологічна роль активації системного запалення у пацієнтів з нирковою патологією. Про тісний патогенетичний зв'язок свідчать множинні зв'язки наявності та тяжкості як хвороб нирок, так і асоційованої із ними серцево-судинної патології, а також класичних маркерів запалення — СРП, інтерлейкінів (1, 6), фактору некрозу пухлин, мікробіому тощо [286, 287]. Запальний компонент є перспективною мішенню терапевтичного впливу у відповідних пацієнтів [288].

Існує достатньо доказів участі системного запалення як визначального результату за хронічної хвороби нирок і навіть більше — зв'язку запального процесу із розвитком коморбідних серцево-судинної та ниркової патології [289]. Проте, за останню декаду не відомі дослідження, які були б присвячені

прицільно визначенню місця системного запалення у розвитку та прогресуванні РАГ у поєднанні з ХХН. І загалом, наразі впровадження відповідних біомаркерів є дуже обмеженим у звичайній клінічній практиці, а ще більш рідкісним є застосування терапевтичного впливу на запальний компонент захворювання, що становить перспективу подальших досліджень.

1.4. Нефропротекторний ефект антигіпертензивних препаратів та вплив багатокomпонентної терапії резистентної артеріальної гіпертензії на функцію нирок

Зниження АТ, незалежно від класу застосованих антигіпертензивних препаратів сприяє покращенню функції нирок [203,204,290].

Антигіпертензивна терапія може впливати на функцію нирок за участю різних механізмів залежно від особливостей фармакодинаміки застосовуваного препарату [203,204]. Відомо, що найпотужніший нефропротекторний ефект мають блокатори РААС, інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. На ШКФ істотно не впливають вазодилататори, альфа-блокатори та симпатолітики центральної дії і можуть погіршувати бета-адреноблокатори.

Аналогічно і щодо ниркового кровотоку, що пояснюється змінами опору ниркових судин.

Ниркова екскреція натрію порушуватись переважно вазодилататорами, альфа-адреноблокаторами, симпатолітиками та бета-адреноблокаторами. Напроти, блокатори кальцієвих каналів та інгібітори АПФ підвищують натріурез.

Функція РААС стимулюється вазодилататорами, на неї істотно не впливають альфа-блокатори та симпатолітики; вона може пригнічуватися бета-адреноблокаторами. Вміст катехоламінів у плазмі крові підвищується на фоні застосування вазодилататорів та знижується під впливом центральних симпатолітиків, решта препаратів істотно не впливають на катехоламінемію.

Характеристика сукупного нефрогенного та інших впливів компонентів фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, особливо у пацієнтів з

РАГ, у літературних джерелах висвітлена обмежено і розглядається переважно в контексті поєднання АГ з цукровим діабетом, проте, відомості про відповідні ефекти окремих компонентів цих комбінацій досліджені дещо краще [205].

Інгібітори РАС є основними препаратами для зменшення прогресування ниркової дисфункції, пов'язаної з АГ. Препарати цього класу розширюють еферентні артеріоли клубочків за рахунок пригнічення ангіотензину II та знижують внутрішньоклубочковий тиск, що в свою чергу знижує протеїнурію і запобігає зниженню ШКФ [206,209]. Відома ренопротекторна дія інгібіторів РААС та перевага порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами у пацієнтів з АГ та ЦД [207]. З іншого боку, ці препарати можуть провокувати гіперкаліємію або викликати порушення функції нирок, особливо у пацієнтів із поганою вихідною функцією нирок [208]. Пряме зіставлення ефектів блокатора рецепторів ангіотензину II та інгібітору АПФ не показало суттєвої різниці в аспекті запобігання прогресування ниркової недостатності, пов'язаної з АГ [206].

Периндоприл як інгібітор АПФ сприяє покращенню стану судин, пригнічуючи синтез ангіотензину II, який опосередковує звуження судин, запалення, атеросклероз та тромбогенез. Додатково, периндоприл пригнічує деградацію брадикініну, що незалежно знижує АТ, окислювальний стрес, апоптоз, індуковану тромбіном активацію тромбоцитів, запалення та фіброз [207].

Блокатори кальцієвих каналів, рекомендовані для застосування разом з інгібіторами РААС, зокрема, виправдані у пацієнтів з АГ та нирковою недостатністю, схильних до дисбалансу електролітів. Окремі блокатори кальцієвих каналів діють на різні субодиниці останніх (L-тип, T-тип, N-тип), які відрізняються як за локалізацією, так і функціонально. Канали типу L виявляються лише в аферентних артеріолах, канали типів T і N — як в аферентних, так і в еферентних артеріолах, а також і в нервових закінченнях, що регулюють стан цих артеріол. Переважне блокування окремих субодиниць (наприклад, амлодипіном чи ніфедипіном — типу L, а бенідипіном — типу T)

може по-різному впливати на клубочковий тиск. За АГ під час прогресування ниркової дисфункції клубочкова гіпертензія викликає гломерулосклероз, що призводить до збільшення протеїнурії. Якщо системний АТ не контролюється повністю, БКК типу L можуть підвищувати внутрішньоклубочковий тиск, оскільки відповідні канали експресуються лише в аферентних артеріолах; БКК ж типу Т розширюють аферентну та еферентну артеріоли, що зменшує внутрішньоклубочкову гіпертензію та запобігає протеїнурії й зниженню ШКФ. Вони також можуть пригнічувати запалення та фіброз у нирках, завдяки пригніченню продукції альдостерону. В проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні продемонстровано позитивний ефект на ШКФ комбінації периндоприлу та бенідипіну (але не амлодипіну) в динаміці 2 років [206].

Повідомлялося про дослідження, в яких комбінація периндоприлу та амлодипіну успішно знижувала АТ у пацієнтів з АГ, серцевою недостатністю та хронічними захворюваннями нирок [208].

Щодо комбінації периндоприлу та індапаміду, було відзначено позитивну зміну екскреції альбуміну з сечею аж до різниці на 45 % порівняно з вихідним станом [210]. Аналогічні дані отримано із застосуванням тих же препаратів у клінічному дослідженні ADVANCE у пацієнтів з ЦД [211].

За достатньо високої схильності, усвідомлення пацієнтів щодо антигіпертензивного лікування і відповідних поведінкових навичок, а також за умови оптимально підібраних дозування та режиму застосування препаратів тощо цілком вірогідно досягти позитивних клінічно збалансованих кардіоваскулярних та нефрологічних ефектів. Через виразну багатофакторність РАГ та ХХН і відповідних структурно-функціональних розладів, на практиці, для відслідковування подібних результатів доцільним є як узагальнена оцінка безпосереднього ефекту відповідних груп препаратів, так і більш глибокий його аналіз із нормуванням пацієнтів за провідними етіопатофізіологічними факторами (комплаєнсом, вихідними параметрами функціонального стану нирок та серцево-судинної системи тощо). Проте, інформативних даних

подібних досліджень саме за РАГ наразі у доступних джерелах не знайдено. Це відкриває перспективність вивчення даного аспекту проблеми.

ХХН та АГ тісно пов'язані з взаємовиключеними та змішаними причинно-наслідковими зв'язками. Зниження функції нирок, як правило, асоційоване з підвищенням АТ, а тривале підвищення АТ прискорює прогресуюче зниження функції нирок. Цей взаємозв'язок між функцією нирок і АТ спостерігали в ранніх експериментах з тваринними моделями. У дослідженні Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC), яке включало 3612 дорослих осіб з ХХН (переважно помірною стадією), поширеність АГ становила 86 %, у порівнянні з 29 % у загальній популяції. Крім того, рівень поширеності АГ підвищується, а контроль АТ ускладнюється із прогресуванням ХХН. Пацієнти, які мають вихідний АТ приблизно 180/100 мм рт. ст., в 15 разів частіше страждають на ХХН термінальної стадії, ніж особи з вихідним рівнем АТ, близькими до 110/70 мм рт. ст.

Поряд із цим, було визначено, що цільові рівні зниження АТ у пацієнтів із ХХН мають бути нижчими за 140/90 мм рт. ст [64]. Подальший мета-аналіз наукових джерел визначив, що у пацієнтів із ХХН та помірно-важкою альбумінурією (відношення альбуміну до креатиніну сечі > 30 мг/г) з чи без ЦД цільове значення АТ має бути меншим за 130/80 мм рт. ст [64].

Згідно чинним рекомендаціям Європейського товариства з артеріальної гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 року з лікування АГ, початкова мета антигіпертензивної терапії у всіх пацієнтів — АТ менше 140/90 мм рт. ст. За гарної переносимості досягають цільових величин АТ менше або рівних 130/80 мм рт. ст., за винятком окремих клінічних груп. Наприклад, у пацієнтів віком понад 65 років цільовий САТ в межах 130–140 мм рт. ст., ДАТ — менше 80 мм рт. ст. У будь-якому разі, під час лікування рівень САТ не слід знижувати менше 120 мм рт. ст. [291].

Підтверджено велику питому вагу чутливості до солі у пацієнтів з АГ та ХХН. Саме тому лікування пацієнтів з ХХН та дотримання дієти з обмеженим вживанням солі має вирішальне значення для досягнення контролю над АТ. У

подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні обстежено 20 пацієнтів з АГ та супутньою ХХН 3-ї та 4-ї стадії, яких було поділено на групи з дієтою із низьким вмістом солі та додатково 120 ммоль натрію або з дієтою із низьким вмістом солі та додатково відповідні капсули плацебо. Учасники дотримувались дієти протягом 2 тижнів з 1-тижневим періодом між ними. Середнє значення 24-годинної екскреції натрію з сечею було 168 ммоль та 75 ммоль в 2-х групах відповідно. Середній показник АТ за даними 24-годинного амбулаторного моніторингу був нижчим на 9,7/3,9 мм рт. ст. за низького вмісту солі в дієті.

Всього лише дієтичне обмеження солі може посилити ефекти антигіпертензивних препаратів, таких як інгібітори ангіотензин-конвертуючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину, при лікуванні ХНН за наявності АГ.

У невеликому рандомізованому дослідженні 52 пацієнти з недіабетичною нефропатією, що отримували лізиноприл по 40 мг на добу, були рандомізовані у групи пацієнтів, що приймають валсартан 320 мг щодня або плацебо, поєднаного з низьким вмістом NaCl (50 ммоль/день) або дієтою зі звичайною кількістю NaCl (200 ммоль/день) протягом чотирьох 6-тижневих періодів. Середні показники екскреції натрію в сечі становили 106 і 184 ммоль/дл при низькому і регулярному вживанні солі. Ця різниця в споживанні дієтичної солі призвела до зменшення АТ (зменшення 7 % проти 2 % порівняно з додаванням блокатора рецепторів ангіотензину до лізиноприлу 40 мг на добу).

Важливо відзначити, що низьке споживання солі також посилює антипротеїнуричний ефект діуретиків та блокаторів ангіотензин-альдостеронової системи. У 34 хворих на цукровий діабет з протеїнурією зниження середньої вихідної протеїнурії було збільшено з 30 % до 55 % при застосуванні низького вмісту солі у дієті разом із монотерапією лозартаном. Комбінація низькосольової дієти та гідрохлортіазиду зменшила протеїнурію на 70 % від вихідної. І навпаки, висока сольова дієта компенсує ефективність

діуретиків та блокаторів ренін-ангіотензину-альдостерону для зменшення АТ та протеїнурії.

Дозування сечогінних препаратів для досягнення цільових рівнів АТ може бути особливо складним на пізніх стадіях ХХН. Крім того, ефект короточасної дії багатьох діуретиків заважає їх ефективності за тривалого контролю АТ. Враховуючи ці механізми клініцисти переглянули використання тіазидних діуретиків як альтернативних або додаткових препаратів замість застосування петльових діуретиків за тяжкої ХХН (за оцінками ШКФ 30 мл/хв/1,73 м²), де вони традиційно вважалися неефективними [39, 64, 252].

Проведено подвійне сліпе рандомізоване зрізове дослідження фуросеміду та гідрохлоротіазиду у 23 хворих із 4 і 5 стадіями ХХН. Через 3 місяці лікування середній рівень АТ знижувався під впливом гідрохлортіазиду в дозі 25 мг в такій мірі, як при застосуванні фуросеміду в дозі 60 мг (від 101 мм рт. ст. до 94 і 93 мм рт. ст. відповідно). Комбінація 2-х досліджуваних препаратів зменшила середню величину АТ більш ефективно до 86 мм рт. ст. Це та інші проспективні дослідження дають певні дані щодо ефективності тіазидних діуретиків, часто в поєднанні з петльовим сечогінним засобом при наявності ХХН.

Вражаючи результати зниження АТ у хворих, які отримують 3 або більше антигіпертензивних препаратів, були виявлені у пацієнтів, які отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та підтвердило їх ефективність при лікуванні АТ за стійкої ХНН. Хворі на пізніх стадіях ХХН, швидше за все, відповідають класифікації стійкої ХХН; проте ризики гіперкаліємії та розвиток гострої ниркової недостатності обмежують використання антагоністів МКР за тяжкої ХХН. У пацієнтів з стійкою ХНН та АГ антагоністи МКР підвищують рівень калію в сироватці крові в середньому на 0,4 мкг/л, а концентрація креатиніну в сироватці крові підвищується з середнього значення в 1,5 до 1,8 мг/дл. При протеїнуричній ХХН і ХНН спіронолактон ефективно знижує рівні білка та сечі. Проте слід з обережністю застосовувати спіронолактон у пацієнтів, чий вихідний сироватковий рівень калію перевищує критичну

величину. Спіронолактон протипоказаний пацієнтам з гострим ураженням нирок та кліренсом креатиніну менше 10 мл/хв. Еплеренон, більш вибіркового антагоніст МКР, протипоказаний для застосування, коли кліренс креатиніну нижче, ніж 30 мл/хв.

При деяких формах ХХН АГ може бути однією із найперших ознак дисфункції нирок (наприклад, полікістозної хвороби), а відповідне лікування ХНН знижує як серцево-судинні, так і ниркові наслідки. На додаток до добре вивченого застосування блокатора рецепторів ангіотензину II, обмеження дієтичної солі та відповідна діуретична терапія становлять основу лікування ХНН у пацієнтів з ХХН в умовах АГ.

Зниження АТ в нічний час може бути досягнуто застосуванням одного антигіпертензивного препарату в вечірні години. Дані досліджень показують, що додавання хоча б одного препарату в нічний час суттєво знижує ризик розвитку фатальних серцево-судинних та інших ускладнень. Так, дослідження протягом 5 років показало, що додавання одного препарату в нічний час знизило ризик серцевої смерті, інфаркту міокарду та інсульту до 0,28 [95 % ДІ 0,13–0,61] [64].

Все викладене вище свідчить про ряд нерозв'язаних питань щодо цієї проблеми та підкреслює її актуальність.

В якості перспективних напрямків дослідження слід визнати оцінку структурної характеристики нирок, визначення функціонального стану нирок, вивчення активності системного запалення, NO-продукуючої функції ендотелію та сироваткового рівня сечової кислоти у взаємозв'язку з показниками функціонального стану нирок у пацієнтів з РАГ, а також дослідження особливості циркадного ритму АТ у пацієнтів з РАГ з урахуванням наявності та ступеню ураження нирок та ефективність комбінованої гіпотензивної та нефропротекторної терапії.

Важливим є підвищення ефективності лікування пацієнтів з РАГ на основі формування терапевтичних підходів з урахуванням функціонального стану нирок та вихідних показників біомаркерів ниркового ураження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика хворих включених в 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.

Критеріями включення в дослідження були пацієнти 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.

Критеріями невключення пацієнтів у дослідження були:

- незгода пацієнтів на участь у дослідженні.
- вторинна АГ;
- наявність, окрім АГ (зокрема, у поєднанні з хронічною хворобою нирок), будь-яких інших захворювань чи патологічних станів, які могли б істотно вплинути на досліджувані показники.

До станів, що могли б істотно вплинути на досліджувані показники, зокрема, віднесли ССЗ, які сталися протягом 6 місяців до включення в дослідження (інфаркт міокарду, мозковий інсульт); застійна серцева недостатність III-IV ФК за NYHA; важкі аритмії, які потребують антиаритмічної терапії; вади серця, які потребують хірургічного лікування; онкологічні захворювання протягом попередніх.

Дослідження включало 231 пацієнтів обох статей, 147 (63,6 %) чоловіків, 84 (36,4 %) жінок, у віці $50,9 \pm 1,2$ років (22–77 років), у яких за даними анамнезу, клінічного статусу та наявних обстежень було встановлено попередній діагноз РАГ.

Базові характеристики загальної групи пацієнтів з підозрою на РАГ представлені в таблиці 2.1

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика пацієнтів з ймовірною РАГ, включених в дослідження

Показник	Величина показника n = 231
Вік, роки	50,9 ± 1,2
ІМТ, кг/м ²	31,9 ± 0,9
ОТ, см	
чоловіки	107,8 ± 1,4
жінки	101,7 ± 1,6
Стать, n (%)	
чоловіки	147 (63,6 %)
жінки	84 (36,4 %)
Паління, n (%)	68 (29,4 %)
Надмірне споживання солі, n (%)	35 (15,2 %)
Тривалість АГ, роки	11,5 ± 0,5
Цукровий діабет 2 т., n (%)	54 (23,4 %)
Інсульт в анамнезі, n (%)	25 (10,8 %)
САТ офісний, мм рт.ст.	168,7 ± 1,3
ДАТ офісний, мм рт.ст.	97,5 ± 1,2
САТ доба, мм рт.ст.	159,4 ± 1,0
ДАТ доба, мм рт.ст.	92,6 ± 1,1

З метою вивчення клінічних характеристик пацієнтів з РАГ був проведений порівняльний аналіз даних обстеження 117 пацієнтів з підтвердженою РАГ (основна група) і 114 пацієнтів з КАГ (група порівняння). Групу КАГ склали пацієнти, у яких після 3-х місяців лікування ФК у складі блокатор РААС / тіазидний (тіазидоподібний) діуретик / антагоніст кальцію вдалось досягти цільового АТ. АТ за даними офісних та амбулаторних вимірювань. Групу РАГ склали пацієнти, в яких не вдалося досягти цільового рівня офісного і амбулаторного (за даними АМАТ) АТ [306]. З метою вивчення

особливостей показників АМАТ, структурно-функціонального стану нирок та особливостей прозапальних, метаболічних і гуморальних показників в пацієнтів з КАГ та РАГ було проведено порівняльний аналіз даних в залежності від вихідного функціонального стану нирок. На етапі первинного скринінгу у 54 пацієнтів з РАГ була наявною ХХН, а в групі КАГ таких пацієнтів налічувалось 16, що становило відповідно 45,9 % і 14 %. Крім цього, пацієнти групи РАГ були розділені ще на дві групи відповідно до наявності супутнього ЦД: в групі РАГ налічувалось 45 пацієнтів з супутнім ЦД і 72 – без діабету.

Діагноз ХХН було встановлено на основі критеріїв KDIGO 2012 р. [317] (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Критерії наявності ХХН (адаптовано з KDIGO, 2012)

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 (гематурія, еритроцитарні циліндри, зернисті циліндри, лейкоцитарні циліндри, жирові тіла)* • Електролітні та інші зміни, пов'язані з порушеннями функції ниркових каналців (при нирковому тубулярному ацидозі, нефрогенному нецукровому діабеті, синдромі Фанконі, цистинурії)* • 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-сечовивідних рефлюксів, стеноз ниркових артерій та ін.) • Перенесена трансплантація нирки в анамнезі
Зниження ШКФ	ШКФ менша за 60 мл/хв/ $1,73$ м ² *
*	Зміни > 3 міс.

Стадію ХХН визначали за рівнем ШКФ, яку оцінювали за формулою СКД-ЕРІ на основі креатиніну крові (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Класифікація ХХН за рівнем ШКФ

Стадія ХХН	ШКФ (мл/хв./1,73м ²)	Опис стадії
I	>90	Нормальна або підвищена ШКФ
II	60-89	Помірно знижена*
III А Б	45-59 30-44	Середній ступінь зниження ШКФ. Початкова ниркова недостатність
IV	15-29	Значний ступінь зниження ШКФ. Виражена ниркова недостатність.
V	<15	Термінальна ниркова недостатність

Примітка: *- знижена порівняно з рівнем у молодих дорослих (в нормі у середньому складає 125 мл/хв./1,73 м²).

В нашому дослідженні в групі з КАГ налічувалось 11 пацієнтів з ХХН II ст., 6 - з ХХН III ст.; поміж них всі пацієнти мали III А ст. В групі РАГ – у 17 пацієнтів була діагностована ХХН II ст., 37 - з ХХН III ст.: поміж них – у 25 хворих - III А ст., у 12 - III Б ст.

В залежності від динаміки ШКФ через 36 місяців спостереження для порівняльного аналізу було сформовано дві групи. В групу 1 було віднесено 83 пацієнта, у яких ШКФ протягом вказаного періоду покращилась (зростання ШКФ ≥ 6 мл/хв/1,73 м²) або не змінилась (різниця в значенні ШКФ через 36 міс. в порівнянні з вихідним показником становила від -5 до 5 мл/хв/1,73 м²). В групу 2 було віднесено 34 хворих з РАГ, у яких через 36 міс. спостерігали негативну динаміку функції нирок (зниження ШКФ становило > 5 мл/хв/1,73 м²). Δ ШКФ 6 мл/хв за 36 міс., тобто 2 мл/хв на рік, відображає орієнтовне

вікове зниження ШКФ [76], тому така величина була обрана як критерій прогресування ниркового ураження.

2.2. Методи дослідження

Згідно дизайну дослідження, проводили загальноклінічне обстеження, включаючи антропометрію; інструментальні (добове амбулаторне моніторування АТ (ДМАТ), УЗД нирок, лабораторні (із визначенням вмісту альдостерону, реніну, метанефринів, креатиніну, сечової кислоти, СРП, ІЛ-6, цистатину С, мікроальбумінурії) методи.

Загальноклінічне обстеження включало реєстрацію скарг та анамнестичних відомостей, оцінку об'єктивного фізикального статусу.

З метою підтвердження діагнозу РАГ та виключення вторинного характеру АГ всім пацієнтам проводили комплексне лабораторно-інструментальне обстеження згідно з Настановою та Клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженим наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [273].

РАГ діагностували у відповідності до критеріїв Всеукраїнської асоціації кардіологів, яка відповідає настанові Європейського товариства кардіологів 2018 р.: АГ визначається, як резистентна до лікування, коли рекомендована стратегія терапії не дозволяє знизити рівень офісного САТ та ДАТ до < 140 мм.рт.ст. та/або 90 мм.рт.ст. відповідно, а неадекватний контроль АТ підтверджується при АМАТ або домашньому моніторування АТ (ДМАТ) у хворих, прихильність до терапії у яких була верифікована [68].

Для виключення псевдорезистентності визначали прихильність (комплаєнс) пацієнта до лікування за допомогою розширеного опитувальника Моріски-Грін 8 [213], який складається з 8 запитань (табл. 2.4).

Опитування проводили на етапі скринінгу, через 3 місяці стандартизованої терапії потрійною ФК та щорічно.

Таблиця 2.4

Опитувальник прихильності до лікування Моріски – Грін (MMAS – 8)

Запитання	так	ні
Чи не забуваєте Ви деколи прийняти Ваші препарати від тиску?		
Чи був у Вас за останні 2 тижні день, коли Ви забули прийняти препарати від тиску?		
Чи припиняли Ви прийом препаратів від тиску або зменшували дозу без консультації лікаря, тому що відчували себе гірше, ніж було до того?		
Чи бувають випадки, коли Ви забуваєте прийняти Ваші ліки, знаходячись в подорожі або не дома?		
Чи приймали Ви препарати від тиску вчора?		
Чи припиняєте Ви прийом ліків, коли відчуваєте, що Ваш тиск під контролем?		
Чи засмучувала Вас колись необхідність строго притримуватись схеми лікування Вашого високого тиску?		
Як часто ви відчуваєте труднощі в запам'ятовуванні часу прийому препаратів від тиску? <i>Ніколи/іноді/часто/завжди</i>		

Сума балів: висока прихильність (8 балів), помірна прихильність (6-7 балів), низька прихильність (< 6 балів).

Характеризували асоційовані фактори, що впливають на перебіг АГ (ожиріння: ІМТ 18,5 – 24,99 – норма, ІМТ 30 – 34 - I ступінь, ІМТ 35 – 39 – II ступінь, ІМТ $\geq$ 40 – III ступінь; фізичну активність: низьку, помірну та високу; вживання алкоголю: так/ні; вживання солі: досолює/не досолює, тощо).

Проводили скринінг щодо застосування лікарських засобів, які впливають на контроль АТ (нестероїдних протизапальних засобів, симпатоміметиків, стимуляторів, оральних контрацептивів тощо).

У відповідності до результатів клінічного, лабораторного та інструментального досліджень виключали вторинний характер АГ (первинний альдостеронізм, синдром нічного апное, ренопаренхіматозні хвороби нирок,

стеноз ниркових артерій, феохромоцитому, синдром Кушинга, коарктацію аорти тощо).

Для вивчення активності нейро – гуморальних чинників регуляції АТ визначали концентрацію альдостерону плазми (КАП), вміст активного реніну в плазмі та вміст метанефринів в добовій сечі (у відповідності до стандартів, які визначають умови забору крові та сечі для їх аналізу). Скринінговим методом діагностики СОАС було проведено анкетування за шкалою сонливості Епворта (табл. 2.5). [123]. За результатами цього анкетування пацієнти, які набирали більше 9 балів не включались в дослідження.

Таблиця 2.5

Шкала сонливості Епворта

Ситуація	Бали
При читанні в положенні сидючи за умови відсутності інших справ	
Перегляд телепередач в кріслі	
Пасивне сидіння в громадських місцях (театр, кіно, концерт)	
Як пасажир в машині не менше, ніж годинна поїздка	
Якщо прилягти відпочити після обіду за відсутності інших справ	
Сидючи розмовляти з ким - небудь	
Знаходячись в тихій кімнаті після сніданку	
За кермом автомобіля при зупинці в заторі	

Бали: 0 – ніколи не засну

1 – невелика вірогідність заснути

2 – помірна вірогідність заснути

3 – засну обов’язково

За наявності показань проводили комп’ютерну томографію наднирників з внутрішньовенним підсиленням.

Антропометрію (вимірювання зросту, ваги, окружності талії) проводили на початку та в кінці дослідження. Розраховували:

- індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2;$$

- площу поверхні тіла (ППТ) за формулою:

$$ППТ (м^2) = 0,007184 \times \text{вага (кг)}^{0,425} \times \text{зріст (см)}^{0,725}.$$

Офісний АТ вимірювали автоматичним приладом OMRON 705-IT відповідно до правил вимірювання АТ, зазначених в Настанові та клінічному протоколі надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Добове амбулаторне моніторування артеріального тиску (АМАТ) було виконано всім пацієнтам за допомогою автоматичних апаратів АВРМ-02 та АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартним протоколом із вимірюванням АТ кожні 15 хвилин вдень (з 06:00 до 21:45) та кожні 30 хвилин вночі (з 22:00 до 05:30). В якості нормативних величин приймали значення АТ для середньодобового САТ < 130 мм рт.ст., для середньодобового ДАТ < 80 мм рт.ст., згідно рекомендацій [318]. Нормальними показниками для середньоденного АТ вважають < 135/85 мм рт.ст., для середньонічного АТ – < 120/70 мм рт.ст. Аналізували наступні показники: середньодобові, середньоденні, середньонічні САТ і ДАТ, середню ЧСС, добовий індекс, варіабельність та ранковий приріст САТ і ДАТ, швидкість ранкового приросту АТ, варіабельність ЧСС. Величину ранкового приросту розраховували як різницю між максимальним та мінімальним значенням АТ (окремо для САТ та ДАТ) в період з 04.00 до 10.00 годин. Швидкість ранкового приросту АТ розраховували за формулою (окремо для САТ та ДАТ) (2):

$$\text{Швидкість РП АТ} = (\text{АТ}_{\text{макс.}} - \text{АТ}_{\text{мін.}}) / (t_{\text{макс.}} - t_{\text{мін.}}) \quad (2).$$

Аналіз показників проводили з використанням програмного забезпечення Medibase 1.38.

Сонографію нирок та наднирників проводили на апараті Hewlett Packard Sonos 5500 за стандартною методикою 218 пацієнтам.

Сканування нирок здійснювали повздовжне та поперечне із передньо- та задньо-латерального чи бокового доступу за стандартною методикою. Дослідження проводили натще за спустошеного сечового міхура.

Під час УЗД-дослідження нирок у В-режимі оцінювали положення нирок, стан капсули, дихальну рухливість, метричні показники органів, стан калікулярно-пельвікальної системи, виключали аномалії структури нирок (гіперплазію, аплазію, кісти, новоутворення). Використовували конвексний датчик 3,5 МГц. Оцінку розмірів нирок здійснювали у стандартизованій площині перерізу нирки, з кособокової поверхні визначали наступні лінійні розміри органу у поперечній та повздовжній вісях, на рівні воріт: фронтальний повздовжній розмір, ширину, товщину. Визначали товщину окремих шарів; форму, ехоцильність порожнин, зміни ниркових тощо. Ці дані дали можливість розрахувати різні відношення морфологічних показників нирки між собою та по відношенню до інших антропометричних параметрів.

Дуплексне сканування артерій нирок здійснювали за допомогою комплексу ультразвукового дослідження Hewlett Packard Sonos 5500 за стандартною методикою 147 пацієнтам (49 пацієнтам з КАГ та 98 пацієнтам з РАГ). За допомогою імпульсної УЗ-доплерографії магістральних та паренхіматозних (міждольових, дугових, устя, сегментарних) судин нирок у ділянках верхнього, середнього і нижнього сегментів нирок здійснювали вимірювання наступних показників: V_{ps} — пікової систолічної лінійної швидкості кровотоку (м/с); V_{ed} — кінцево-діастолічної лінійної швидкості кровотоку, (м/с); HPI — ниркового резистивного індексу (відносних одиниць, безрозмірної величини).

Доплерівське сонографічне дослідження окремих ділянок артеріального русла нирок (міждольових, дугових, устя, сегментарних ниркових артерій) дозволило комплексно оцінити нирковий кровоток. Нирковий резистивний індекс (HPI) у сегментарних та міждольових артеріях нирки розраховували за допомогою рівняння Pourcelot як відношення різниці між максимальною систолічною швидкістю (V_s) та кінцево – діастолічною швидкістю кровотоку (V_d) до максимальної систолічної швидкості : $HPI = (V_s - V_d) / V_s$.

Нормальні значення HPI у дорослих знаходяться в межах 0,47-0,70 з різницею між двома нирками <5-8%.

Показники гіпертрофії та функції лівого шлуночка (ЛШ) досліджували методом ЕхоКГ всім пацієнтам в режимах М- і секторального сканування на приладах “Sonoline SL-1” (Siemens, Німеччина) та “Sonoline-Omnia” (Siemens, Німеччина) за загальноприйнятою методикою. Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) розраховували за формулою Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи та Американського товариства з Ехо-кардіографії (2015р.):

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times ((\text{КДР} + T_{\text{зд}} + T_{\text{мд}})^3 - (\text{КДР})^3) + 0,6 \text{ г, де КДР} - \text{кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; } T_{\text{зд}} - \text{товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; } T_{\text{мд}} - \text{товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.}$$

Індекс ММ ЛШ розраховували по відношенню до площі поверхні тіла (ІММЛШ).

Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) згідно клінічним рекомендаціям з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року вважали значення ІММЛШ більші за 115 у чоловіків і 95 г/м² у жінок.

Всім пацієнтам на етапі скринінгу було проведено лабораторне обстеження, яке дозволило охарактеризувати стан біохімічних, нецрогуморальних і прозапальних показників в пацієнтів з підозрою на РАГ (табл 2.6).

Таблиця 2.6

Характеристика біохімічних, нейрогуморальних показників та маркерів системного запалення у пацієнтів з ймовірною РАГ

Показник	Величина показника n = 231
К, ммоль/л	4,6 ± 0,1
Na, ммоль/л	144,5 ± 0,7
Креатинін, мкмоль/л	92,6 ± 1,4
Фібриноген, г/л	3,5 ± 0,7
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 0,9

Продовження таблиці 2.6	
Показник	Величина показника n = 231
Сечова кислота, мкмоль/л	333,6 ± 5,9
ЕАС, мг/л	18,6 ± 0,6
ШКФ, мл/х1,73 м ²	77,2 ± 1,3
СРП, мг/л	4,2 ± 0,1
ФНП – α, пг/мл	8,1 ± 0,2
ІЛ – 6, пг/мл	1,4 ± 0,01
Цистатин С, г/л	1,4 ± 0,6
ШКФ-цС, мл/х1,73 м ²	71,3 ± 1,9
Активний ренін, нг/л	8,5 ± 0,8
Альдостерон, нг/дл	22,6 ± 0,9
АРС, ум.од.	7,2 ± 0,6
ЕМС, мкг/24 год	142,4 ± 6,4

Примітка: АРС – альдостерон-ренінове співвідношення, ЕМС – екскреція метанефринів з сечею.

На базі клініко – біохімічної лабораторії ДУ «ННЦ « Інститут кардіології ім. акад.М. Д. Стажеска» НАМН України здійснювали біохімічні дослідження на біохімічному аналізаторі «Biosystems A25» (Іспанія), з визначенням концентрації калію та натрію крові, креатиніну, сечової кислоти, ГГТ, АлТ, АсТ, глюкози, фібриногену, цитруліну, цистатину С, високочутливого СРБ, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності. Окремо визначали 24 – годинну екскрецію альбуміну з сечею (ЕАС) з використанням відповідних тест – систем.

Імуноферментним методом з використанням відповідних діагностичних наборів визначали концентрацію в плазмі 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.

2.3. Дизайн дослідження.

Після первинного обстеження всім пацієнтам призначали стандартну трьохкомпонентну антигіпертензивну терапію у вигляді ФК блокатор РААС/ тіазидний (тіазидоподібний) 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).

Для аналізу використовували дані вихідного обстеження, яке проводили до призначення стандартизованої трикомпонентної терапії після 4-х тижневого періоду переведу пацієнтів на верапаміл (240-480 мг/добу) в комбінації з доксазозином (2–4 мг/добу) (препарати дозволені до застосування при підготовці до визначення АРС).

Всім пацієнтам була рекомендована немедикаментозна терапія. Після роз'яснень лікаря пацієнт отримував інформований лист-додаток з Настанови та клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., в якому викладені заходи модифікації способу життя. На кожному візиті, окрім аналізу ефективності антигіпертензивної терапії (вимірювання офісного та амбулаторного АТ), пацієнтам нагадували про модифікацію способу життя.

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 (натще) [302].

Пацієнти з РАГ продовжили лікування з додаванням 4-го компоненту терапії, якими були почергово антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон в дозі 25-50 мг/добу та еплеренон 25-50 мг/добу, бета-адреноблокатор небіволол 5-10 мг/добу, агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин 0,4-0,6 мг/добу та петльовий діуретик торасемід 5-10 мг/добу протягом 3-х місяців кожний.

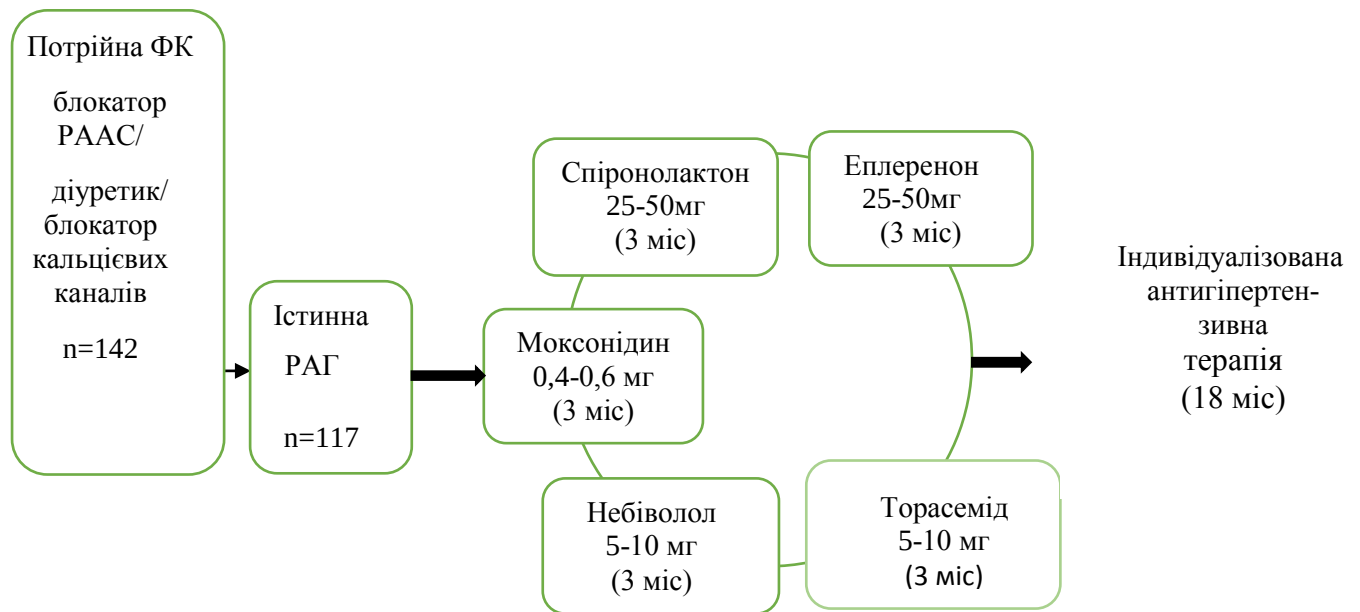


Рисунок 2.1. Схема багатокomпонентної терапії пацієнтів з РАГ.

Порівняльний аналіз ефективності 4-го компоненту комплексної антигіпертензивної терапії у пацієнтів з істиною РАГ дозволив встановити, що з 4-х порівнюваних препаратів найбільш ефективнішими є АМР. Терапія спіронолактоном та еплереноном протягом 3-х місяців призвела до зіставного зниження офісного та амбулаторного АТ (табл. 2.7).

Під впливом спіронолактону (середня доза $45,0 \pm 3,6$ мг/добу) офісний САТ знизився на 11,7 %, ДАТ – на 6,0 %; середньодобовий САТ – на 7,6 %, ДАТ – на 5,8 %; середньоденний – на 9,4 %, ДАТ – на 5,8 %; середньонічний САТ – на 8,3 %, ДАТ – на 6,6 % ($p < 0,001$ для всіх показників).

Терапія еплереноном (середня доза $47,9 \pm 2,1$ мг/добу) дозволила досягти ідентичного антигіпертензивного ефекту – зниження офісного САТ і ДАТ становило відповідно 11,4 % і 9,1 %; середньодобового САТ і ДАТ – на 6,9 % і 5,2 %; середньоденного САТ і ДАТ – на 5,5 % і 5,4 %; середньонічного САТ – на 7,0 % ($p < 0,001$ для всіх показників). Про рівнозначний ефект АМР свідчить також аналіз відповіді на терапію – в групі спіронолактону цільового офісного АТ вдалось досягти у 68,2 % пацієнтів, в групі еплеренону – у 65,2 %.

Таблиця 2.7

Антигіпертензивна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу та моксонідину у пацієнтів з РАГ при додаванні до потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

АТ, мм рт.ст.	Вихідний АТ на 3-й ФК	Зниження АТ, мм рт.ст.			
		Спіронолактон (n=117)	Еплеренон (n=117)	Небіволол (n=117)	Моксонідин (n=117)
САТ офіс.	153,6±1,4	17,9±1,1	17,5±1,0	12,5±1,1*#	13,2±0,9*#
ДАТ офіс.	87,0±1,6	5,2±1,2	7,9±0,8	6,7±1,0	4,3±0,8
САТ доба	148,2±1,8	11,3±0,9	10,2±1,0	8,2±0,7*	7,4±0,9*#
ДАТ доба	84,0±1,6	4,9±0,9	4,4±0,9	4,9±1,0	3,4±0,7
САТ день	153,0±1,8	14,4±1,0	12,5±0,9	9,1±1,0*#	6,9±0,8*#
ДАТ день	88,4±1,7	5,1±0,9	4,8±0,7	5,0±0,8	3,5±0,2
САТ ніч	139,3±1,9	11,5±1,1	9,7±0,9	6,9±1,0*#	7,8±0,8*
ДАТ ніч	75,8±1,4	5,0±0,8	4,2±1,0	3,2±0,7	2,7±0,6

Примітки: 1. * - достовірність відмінностей показників у зниженні АТ під впливом еплеренону, небівололу і моксонідину порівняно зі спіронолактоном - $p < 0,05$; 2. # - достовірність відмінностей показників у зниженні АТ під впливом небівололу, моксонідину порівняно з еплереноном - $p < 0,05$; 3. ° - достовірність відмінностей показника ЧСС під впливом спіронолактону, еплеренону, моксонідину порівняно з небівололом - $p < 0,05$.

Терапія небівололом (середня доза $8,9 \pm 0,6$ мг/добу) сприяла достовірному зниженню АТ через 3 міс. лікування, проте його дія була достовірно меншою, ніж препаратів АМР. Прийом небівололу сприяв зниженню офісного САТ на 8,1 %, ДАТ – на 7,7 % ($p = 0,01$ для вказаних показнків); середньодобового САТ – на 5,5 % ($p = 0,009$), ДАТ – на 5,8 % ($p = 0,003$), ДАТ на 5,7 % ($p = 0,001$); середньонічного САТ і ДАТ на 5,0 % і 4,2 % (різниця не досягла межі достовірності). За даними поєднаної оцінки показників офісного та

амбулаторного АТ досягнення цільового АТ становило 39,7 % в групі небівололу проти 48,5 % ($\chi^2 = 14,76$, $p < 0,001$) та 46,9 % ($\chi^2 = 4,83$, $p = 0,03$) в групах спіронолактону та еплеренону відповідно.

Застосування моксонідину (середня доза $0,5 \pm 0,1$ мг/добу) дозволило знизити рівень офісного САТ на 8,6 % ($p = 0,002$), ДАТ достовірно не змінився; середньодобового САТ – на 5,0 % ($p = 0,001$), ДАТ – на 4,0 % ($p = 0,04$); середньоденного САТ – на 4,5 %, ДАТ – на 4,0 % ($p = 0,01$ для обох показників); середньонічного САТ – на 5,6 % ($p = 0,04$). Цільового рівня офісного АТ було досягнуто у 56,2 % пацієнтів, проте, які і під впливом інших досліджуваних препаратів, при поєднаній оцінці офісного та амбулаторного АТ ефективність контролю АТ знизилась на 41,2 %, що достовірно менше, ніж на тлі спіронолактону ($\chi^2 = 6,02$, $p = 0,03$) і еплеренону ($\chi^2 = 5,28$, $p = 0,04$). Достовірні різниці впливу небівололу і моксонідину на рівень офісного і амбулаторного АТ встановлено небуло ($\chi^2 = 0,78$, $p = 0,44$) [302].

По закінченню циклу 4-х компонентної терапії, починаючи з 18-го місяця пацієнтам індивідуально було обрано четвертий найефективніший компонент терапії та за необхідності в подальшому до лікування додавали 5-ий антигіпертензивний препарат (43 пацієнтам) задля покращення контролю АТ. Через 1 місяць терапії кожним з антигіпертензивних препаратів проводили контроль ефективності й переносимості терапії з корекцією дози за необхідності.

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 (натще).

Антитромбоцитарну терапію отримували 30 пацієнтів, у яких в анамнезі була ІХС. Всім пацієнтам після обстеження була призначена статинотерапія.

Під час динамічного спостереження тривалістю 3 роки на кожному візиті здійснювали оцінку ефективності та безпечності антигіпертензивної терапії, на завершальному візиті здійснювали повторне дослідження показників АТ,

прозапальних, метаболічних показників, структурно-функціональних характеристик серця і нирок.

2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM Statistics SPSS V.22.0.

Характер розподілу кількісних ознак, оцінювали графічним способом та за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. У випадку, коли розподіл був близький до нормального, застосовували параметричні методи статистики, у решті випадків — непараметричні [64].

За параметричного розподілу для оцінки центральної закономірності визначали середню арифметичну (M), варіативність ознак характеризували за допомогою стандартного відхилення (SD) чи стандартної похибки середньої арифметичної (m), вірогідність міжгрупових відмінностей — із застосуванням Т-критерію Стюдента (t) для незалежних вибірок, взаємозв'язок показників — методу парної кореляції Пірсона із обчисленням коефіцієнту кореляції r .

За непараметричного розподілу вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерія Манна-Уїтні (Mann-Whitney), у залежних групах — Вілкоксона (Wilcoxon). Оцінку параметрів зв'язку показників проводили методом парної рангової кореляції за Спірменом (Spearman) із обчисленням коефіцієнту кореляції R .

Якісні показники описували у абсолютних та відносних (відсоткових) величинах. Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося шляхом кутового перетворення Фішера (Fisher) з наведенням величини емпіричного кута більше двох груп — шляхом побудови таблиць супряженості із наступним застосуванням метода максимальної правдоподібності критерію «хі-квадрат» (χ^2).

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості p обрано 0,05 [64]. За множинних порівнянь застосовували

поправку Бонфероні (за критичне значення p брали добуток порогового значення p 0,05 та кількості зіставлень) [65].

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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.
2. 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.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДНОГО РИТМУ АТ В ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

3.1. Характеристика факторів серцево-судинного ризику, коморбідних та супутніх захворювань в пацієнтів з РАГ

Для вивчення характеристик клінічного профілю пацієнтів із РАГ було проведено порівняльний аналіз отриманих даних обстеження 117 пацієнтів з резистентним перебігом АГ та 114 пацієнтів з контрольованою АГ при застосуванні 3-х антигіпертензивних препаратів. Під впливом потрібної фіксованої комбінації у складі блокатору РААС/тіазидного або тіазидоподібного діуретику/блокатору кальцієвих каналів в максимально переносимих дозах протягом 3-х місяців у 114 пацієнтів з підозрою на РАГ вдалося досягти цільового АТ за даними офісного (САТ/ДАТ <140/90 мм рт.ст.) та амбулаторного вимірювання АТ (середньодобовий САТ/ДАТ <130/80 мм рт.ст.). По досягненню ефективного контролю АТ їх визначено як пацієнтів з контрольованою АГ (КАГ), які склали групу порівняння. Пацієнти, у яких не вдалося досягти цільових значень офісного та амбулаторного АТ, були класифіковані як резистентні до терапії та вони склали основну групу дослідження [303].

Порівняльний аналіз анамнестичних і антропометричних даних дозволив встановити, що пацієнти груп порівняння не відрізнялись за гендерною структурою (переважна більшість чоловіки – 64,9 % в групі КАГ і 62,4 % в групі РАГ), тривалістю анамнезу АГ, проте хворі на РАГ були незначно старші за пацієнтів з КАГ (відповідно $52,5 \pm 1,0$ та $48,4 \pm 1,1$ р.; $p=0,01$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Фактори ризику, анамнестичні та антропометричні показники пацієнтів з
КАГ і РАГ

Показник	Група КАГ n=114	Група РАГ n=117	p
Вік, роки	48,4 ± 1,1	52,5 ± 1,0	0,01
Чоловіки, n (%)	74 (64,9 %)	73 (62,4 %)	0,12
Жінки, n (%)	40 (35,1 %)	44 (37,6 %)	
Тривалість АГ, роки	10,7 ± 0,8	12,5 ± 0,1	0,11
ІМТ, кг/м ²	30,4 ± 0,7	32,5 ± 0,4	0,01
Нормальна маса тіла, n (%)	10 (8,8%)	6 (5,1%)	0,52
Надлишкова вага, n (%)	21 (18,4%)	24 (19,7%)	0,54
Ожиріння, n (%)	83 (72,8%)	87 (74,4%)	0,61
Окружність талії, см			
Чоловіки, n (%)	103,5 ± 1,6	109,0 ± 1,2	0,007
Жінки, n (%)	99,9 ± 2,0	103,2 ± 1,3	0,17
Абдомінальне ожиріння			
Чоловіки, n (%)	43 (61,4%)	60 (82,1%)	0,01
Жінки, n (%)	39 (88,6%)	41 (93,5%)	0,33
Паління, n (%)	24 (21,1%)	44 (37,6%)	0,07
Надмірне споживання солі, n(%)	16 (14,0%)	19 (17,4%)	0,97
Фізична активність низька, n (%)	27 (23,7%)	38 (32,5%)	0,13
Спадковість за АГ обтяжена, n(%)	48 (40,6%)	63 (53,8%)	0,20

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 ± 0,4 проти 30,4 ± 0,7 кг/м²; p = 0,01). Показник окружності талії в середньому в групах РАГ і КАГ значно

перевищував гендерні показники норми. Крім того, чоловіки з РАГ мали більшу окружність талії- $109,0 \pm 1,2$ проти $103,5 \pm 1,6$ см ($p = 0,007$) та відповідно вищу частоту центрального ожиріння (82,1 проти 61,4 %; $p=0,01$) в порівнянні з хворими на КАГ. Натомість різниці по зазначених показниках у жінок знайдено не було (табл. 3.1).

Порівняльний аналіз показників, що характеризують фактори серцево-судинного ризику та спосіб життя пацієнтів з КАГ і РАГ, показав відсутність достовірної різниці в частоті паління, рівнях надмірного споживання повареної солі та фізичної активності, які визначалися за результатами анкетування пацієнтів. Проте, варто зазначити чітку тенденцію до більшої частки курців і осіб з низьким рівнем фізичної активності та високим рівнем споживання солі поміж пацієнтів з РАГ (табл. 3.1). Крім того, в групах КАГ і РАГ достовірно не різнився показник обтяженої спадковості по АГ: відповідно 40,6 % проти 53,8 % ($p=0,20$) [312].

За результатами аналізу анамнестичних даних та додаткових обстежень було встановлено, що пацієнти з РАГ мали значно вищу частоту супутньої ІХС – 25,6 % ($n = 30$; поміж них 4 хворих перенесли ІМ) проти 7,6 % ($n = 8$, без ІМ в анамнезі) в групі КАГ ($\chi^2 = 24,8$; $p < 0,001$); перенесеного інсульту – відповідно 17 % ($n = 20$) проти 4% ($n = 5$) ($\chi^2 = 21,7$; $p < 0,001$); персистуючої або пароксизмальної ФП – 7,6 % ($n = 9$) проти 0,8% ($n = 1$) ($\chi^2 = 11,4$; $p < 0,001$) (рис. 3.1).

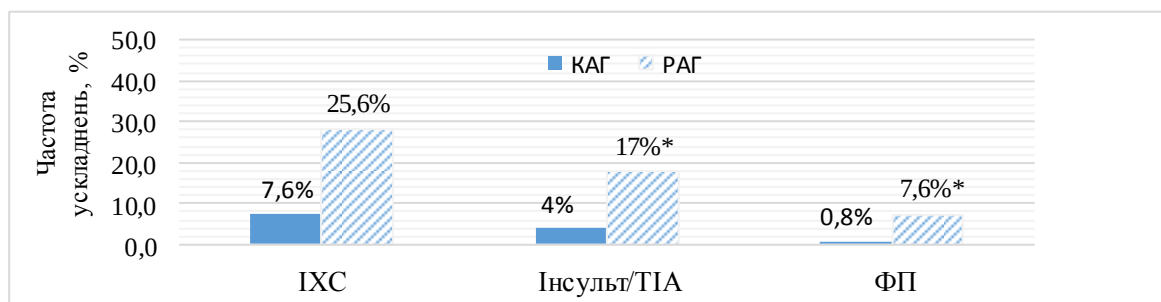


Рисунок 3.1 Частота серцево-судинних ускладнень АГ у пацієнтів із РАГ та КАГ.

Примітка: * - достовірність відмінностей показників хворих з КАГ і РАГ - $p < 0,01$.

Пацієнти з РАГ в 4,9 разів частіше мали супутній ЦД 2-го типу, в порівнянні з пацієнтами з КАГ – 38,5 % проти 7,9 % ($\chi^2 = 31,21$; $p < 0,001$). Середній вміст глюкози у венозній крові в пацієнтів з ЦД становив $7,3 \pm 0,2$ ммоль/л, показник глікованого гемоглобіну відмічався на рівні $7,1 \pm 0,2$ %. Анамнестичні та антропометричні дані пацієнтів з РАГ із супутнім ЦД засвідчили, що ці хворі були значно старшого віку $60,5 \pm 1,8$ проти $47,6 \pm 1,3$ р. ($p = 0,001$), мали триваліший анамнез гіпертензії $19,6 \pm 2,4$ проти $12,9 \pm 1,0$ р. ($p = 0,03$), а також в гендерній структурі переважали жінки - 64,4 %, тоді як в групі без ЦД більшість становили чоловіки - 68,1 % [308].

Анамнестичні дані та результати обстеження дозволили встановити, що 45,9 % пацієнтів з РАГ (54 особи) мали супутню ХХН (II і III стадії), що в 3,3 рази перевищувало її частоту в групі КАГ (14 %). Поміж пацієнтів з РАГ і ХХН більшість становили чоловіки - 55,6 %. За наявності ХХН пацієнти були старші, ніж за нормальної функції нирок ($56,4 \pm 1,8$ р. проти $49,2 \pm 1,5$ р.; $p = 0,03$), та триваліший анамнез АГ ($14,2 \pm 0,2$ р. проти $10,3 \pm 0,4$; $p = 0,04$).

Супутня ІХС мала місце у 21 пацієнта з ХХН і у 9-ти осіб без ХХН, (Хі-квадрат 2,5; $p = 0,11$). Кількість інсультів/ТІА в анамнезі та частота супутнього ЦД була зіставною в групах порівняння. В пацієнтів з ХХН в анамнезі налічувалось 12 інсультів, без ХХН – їх було 8 (Хі-квадрат 0,14; $p = 0,71$); ЦД відповідно мав місце у 24 і 21 пацієнтів (Хі-квадрат 1,3; $p = 0,25$). При первинному обстеженні не визначено достовірної різниці в групах порівняння між показниками ІМТ ($33,7 \pm 0,6$ проти $32,2 \pm 1,0$ кг/м²; $p = 0,19$) та глюкози в венозній крові ($5,9 \pm 0,2$ проти $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л; $p = 0,59$).

Таким чином, пацієнти з РАГ були старші, мали вищі показники ІМТ та ОТ (чоловіки) та характеризувались більшою частотою серцево-судинних ускладнень, супутнього ЦД 2-го типу та ХХН в порівнянні з пацієнтами з КАГ. Пацієнти з РАГ і ХХН в порівнянні з групою зі збереженою функцією нирок були старші, мали триваліший анамнез АГ та частіше хворіли на ІХС. Натомість частота супутнього ЦД, перенесеного інсульту/ТІА не різнились в пацієнтів з РАГ за наявності та відсутності ХХН [314].

3.2 Особливості показників добового ритму АТ у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

3.2.1 Характеристики добового профілю АТ в пацієнтів з резистентною і контрольованою АГ

Вивчення показників офісного АТ і даних АМАТ пацієнтів з РАГ у зіставленні з даними пацієнтів з КАГ дозволило встановити певні особливості. Вихідні рівні офісного САТ і ПАТ були на 6,0 % та 17,6 % ($p < 0,001$ для обох показників) вищими у пацієнтів з РАГ в порівнянні з групою КАГ. Аналіз середньодобового, середньоденного і середньонічного САТ показав достовірне переважання показників в групі РАГ у порівнянні з групою КАГ: на 10,2 % , на 10 % і на 12 % відповідно ($p < 0,001$ для всіх показників). Крім того, в групі РАГ рівень середньонічного ДАТ на 16,6 % ($p = 0,01$), а показник середньоденного ДАТ незначно, проте достовірно, були вищими за резистентного перебігу АГ в порівнянні з групою КАГ (табл. 3.2) [306].

Таблиця 3.2

Показники офісного і амбулаторного АТ пацієнтів із КАГ та РАГ

Показник	Група КАГ n = 114	Група РАГ n = 117	p
САТ офісний, мм рт. ст.	163,7 ± 1,4	174,1 ± 1,6	<0,001
ДАТ офісний, мм рт. ст.	98,8 ± 1,2	96,5 ± 1,3	0,18
ПАТ офісний, мм. рт. ст	64,9 ± 1,1	78,1 ± 1,7	<0,001
САТ доба, мм рт. ст.	150,9 ± 1,1	168,0 ± 1,2	<0,001
ДАТ доба, мм рт. ст.	90,4 ± 1,0	94,1 ± 1,3	0,02
ПАТ доба, мм. рт. ст	60,5 ± 1,1	73,8 ± 1,3	<0,001
САТ день, мм рт. ст.	155,6 ± 1,2	172,7 ± 1,2	<0,001
ДАТ день, мм рт. ст.	94,6 ± 1,1	98,3 ± 1,4	0,04
ПАТ день, мм. рт. ст	61,2 ± 1,1	74,5 ± 1,3	0,03

Продовження таблиці 3.2			
Показник	Група КАГ n = 114	Група РАГ n = 117	p
САТ ніч, мм рт. ст.	139,9 ± 1,3	159,0 ± 1,5	<0,001
ДАТ ніч, мм рт. ст.	82,0 ± 1,0	98,3 ± 1,4	0,01
ПАТ ніч, мм. рт. ст	57,9 ± 1,2	72,8 ± 1,4	<0,001
ДІ САТ, %	9,7 ± 0,6	8,0 ± 0,6	0,06
ДІ ДАТ, %	13,3 ± 0,8	12,1 ± 0,7	0,27
ВСАТ день, мм рт. ст.	14,7 ± 0,3	16,7 ± 0,3	<0,001
ВДАТ день, мм рт. ст.	10,7 ± 0,2	11,6 ± 0,3	0,02
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	12,9 ± 0,4	15,0 ± 0,4	<0,001
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	10,5 ± 0,3	10,6 ± 0,3	0,63
РП САТ, мм рт. ст	55,6 ± 1,7	53,4 ± 1,2	0,29
РП ДАТ, мм рт. ст	40,6 ± 1,2	42,5 ± 1,4	0,24
ШРП САТ, мм.рт.ст.	21,4 ± 1,3	29,2 ± 1,8	<0,001
ШРП ДАТ, мм.рт.ст.	20,0 ± 1,8	21,5 ± 1,5	0,52

Примітки: В – варіабельність, РП – ранковий приріст, ШРП – швидкість ранкового приросту.

Рівні ПАТ в усі періоди доби були достовірно вищими в групі РАГ: на 18,5% (p = 0,001) в середньому за добу, на 18,2% (p = 0,03) – за денний період і на 20,7 % (p <0,001) – за нічний період в порівнянні з групою КАГ (табл. 3.2).

Показники добового індексу САТ і ДАТ в обох групах достовірно не різнились, проте відмічалась тенденція до нижчого значення добового індексу САТ в групі РАГ. Важливо зазначити, що середнє значення добового індексу САТ в обох групах було < 10 %, що вказує на значну частку пацієнтів з порушеннями циркадного ритму АТ. За результатами аналізу добового профілю АТ було встановлено, що в обох групах був зіставний відсоток пацієнтів з нормальним двофазним добовим ритмом АТ (тип «dipper») та з

недостатнім зниженням АТ в нічний період (тип «non-dipper»). Особливістю пацієнтів з РАГ був високий відсоток порушень добового ритму за типом «night-peaker», який вважається найнесприятливішим в прогностичному плані типом циркадного ритму АТ. Так, в групі РАГ таких пацієнтів налічувалось 12,1 %, в групі КАГ – 3,9 % ($\chi^2=4,23$; $p=0,03$) (рис. 3.2).

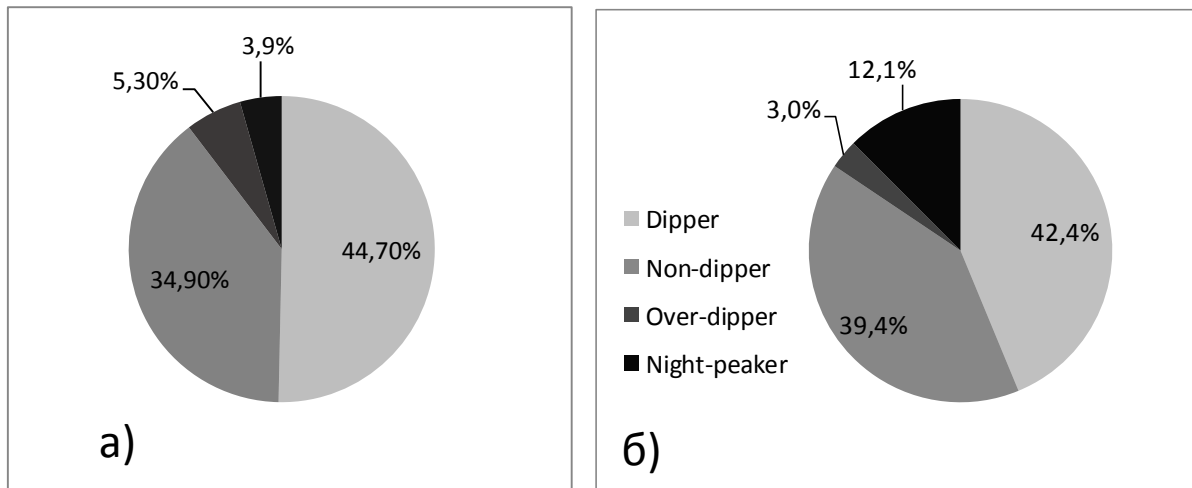


Рисунок 3.2. Співвідношення типів циркадного ритму АТ у пацієнтів з КАГ (а) та РАГ (б).

Порушення циркадного ритму за типом «over-dipper», яке полягає в надмірному зниженні АТ в нічний період, було зареєстровано у 5,3 % і 3,0 % пацієнтів з КАГ і РАГ відповідно.

Пацієнти з РАГ характеризувались вищими показниками варіабельності САТ у всі періоди доби: середньоденної – на 12 % ($p < 0,001$); середньонічної – на 14 % ($p < 0,001$). Натомість розмах коливань ДАТ був зіставним в групах порівняння, за виключенням денного періоду. В обох групах спостерігали доволі високі показники ранкового приросту САТ і ДАТ, що не різнились між собою, тоді як у пацієнтів з РАГ швидкість ранкового приросту САТ була на 36,4 % вищою ($p < 0,001$), ніж в групі порівняння (табл. 3.2).

З метою вивчення особливостей показників АМАТ в пацієнтів з РАГ та супутнім ЦД було проведено аналіз, який дозволив виявити наступне. За наявності ЦД у пацієнтів з РАГ визначалися суттєво вищі рівні офісного та амбулаторного ПАТ в порівнянні з пацієнтами без діабету. Так, офісний ПАТ

був на 19 % ($p < 0,001$), середньодобовий – на 20 % ($p < 0,001$), середньоденний – на 19,9 % ($p < 0,001$) та середньонічний – на 20,2 % ($p < 0,001$) вищі, ніж в групі порівняння (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники офісного АТ і АМАТ пацієнтів з РАГ і супутнім ЦД

Показники	Група РАГ без ЦД (n=72)	Група РАГ з ЦД (n=45)	p
САТ офісний, мм рт. ст.	171,6 ± 2,2	178,0 ± 2,4	0,06
ДАТ офісний, мм рт. ст.	100,7 ± 1,5	89,7 ± 2,0	<0,001
ПАТ офісний, мм. рт. ст.	71,7 ± 2,0	88,3 ± 2,5	<0,001
САТ доба, мм рт. ст.	165,8 ± 1,6	171,3 ± 1,9	0,03
ДАТ доба, мм рт. ст.	98,6 ± 1,3	87,1 ± 2,2	<0,001
ПАТ доба, мм. рт. ст.	67,2 ± 1,2	84,2 ± 2,1	<0,001
САТ день, мм рт. ст.	170,7 ± 1,6	176,0 ± 1,9	0,04
ДАТ день, мм рт. ст.	102,8 ± 1,5	91,2 ± 2,3	<0,001
ПАТ день, мм. рт. ст.	67,9 ± 1,2	84,8 ± 2,1	<0,001
САТ ніч, мм рт. ст.	157,0 ± 1,9	162,2 ± 2,5	0,10
ДАТ ніч, мм рт. ст.	90,3 ± 1,4	79,7 ± 2,3	<0,001
ПАТ ніч, мм. рт. ст.	66,3 ± 1,4	83,0 ± 2,2	<0,001
ДІ САТ, %	8,0 ± 0,8	7,9 ± 1,0	0,97
ДІ ДАТ, %	11,8 ± 0,9	12,5 ± 1,2	0,66
ВСАТ день, мм рт. ст.	16,3 ± 0,5	17,5 ± 0,5	0,10
ВДАТ день, мм рт. ст.	12,0 ± 0,4	10,9 ± 0,4	0,05
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	14,3 ± 0,4	16,0 ± 0,6	0,02
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	10,8 ± 0,3	10,3 ± 0,6	0,38
РП САТ, мм рт. ст.	51,1 ± 1,6	56,7 ± 2,1	0,04
РП ДАТ, мм рт. ст.	43,6 ± 1,4	41,0 ± 1,8	0,27

За зіставних показників САТ вищий ПАТ в пацієнтів з ЦД був результатом нижчого рівня ДАТ. Вочевидь це зумовлено з одного боку старшим віком пацієнтів з ЦД ($60,5 \pm 1,8$ проти $47,6 \pm 1,3$ р.; $p = 0,001$), з іншого – зростанням жорсткості артерій внаслідок метаболічних порушень. Рівень ДАТ в усі періоди доби був вищим у пацієнтів з РАГ без ЦД: середньодобовий – на 11,7 % ($p <$

0,001), середньоденний – на 11,3 % ($< 0,001$) та середньонічний – 11,7 на % ($p < 0,001$) (табл. 3.3).

Крім того, у пацієнтів з РАГ та супутнім ЦД спостерігали вищу на 10,6 % ($p = 0,02$) варіабельність середньонічного САТ та на 10% ($p = 0,04$) вищий показник ранкового приросту САТ, ніж у пацієнтів без ЦД (табл. 3.3).

Показники добового індексу САТ і ДАТ були зіставними в групах порівняння, не різнилась між групами також структура порушень циркадного ритму АТ. Кількість пацієнтів з нормальним двофазним профілем АТ була меншою в групі РАГ з діабетом і становила 40,9 проти і 46,4 % в пацієнтів без ЦД. В пацієнтів з діабетом домінуючим типом порушень добового ритму АТ було недостатнє зниження його в нічний період (рис. 3.3).

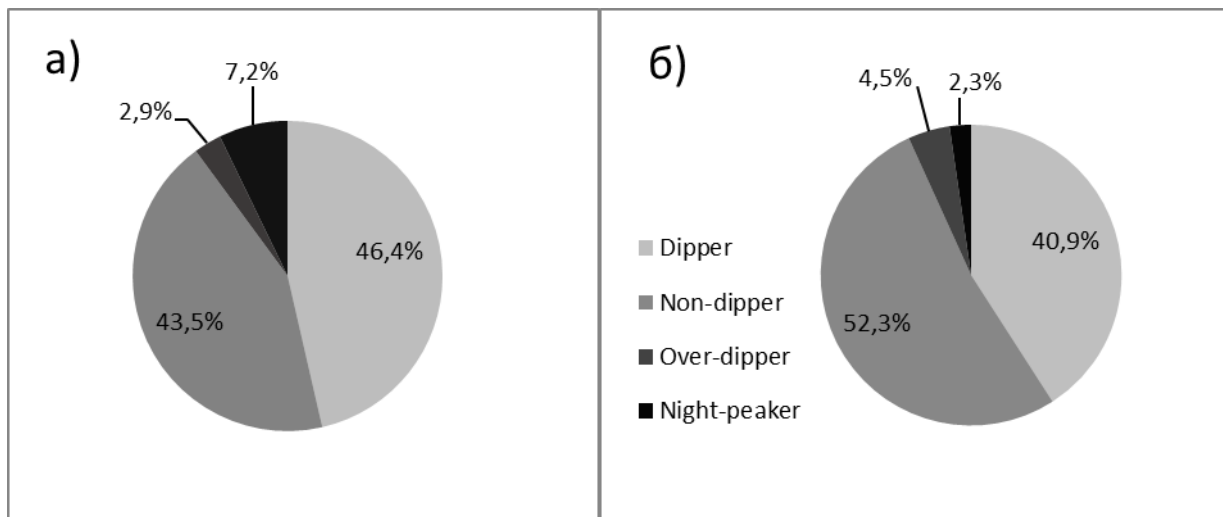


Рисунок 3.3. Співвідношення типів циркадного ритму АТ у пацієнтів з без ЦД (а) та з ЦД (б).

3.2.2 Характеристики добового профілю АТ в пацієнтів з резистентною АГ і хронічною хворобою нирок

Для вивчення особливостей циркадного ритму АТ у пацієнтів з РАГ з супутньою ХХН було проведено зіставний аналіз показників АМАТ в групах без та з ХХН. Цей аналіз дозволив визначити наступні особливості у

пацієнтів з РАГ та ХХН. Рівень офісного і амбулаторного САТ при включенні в дослідження був зіставний в групах порівняння (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники АМАТ у пацієнтів з РАГ за відсутності та наявності ХХН

Показник	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p
САТ офісний, мм рт. ст.	174,1 ± 2,6	174,0 ± 1,9	0,98
ДАТ офісний, мм рт. ст.	99,3 ± 1,9	93,4 ± 1,8	0,02
ПАТ офісний, мм. рт. ст.	74,8 ± 2,3	81,6 ± 2,6	0,05
САТ доба, мм рт. ст.	167,2 ± 1,8	168,8 ± 1,7	0,53
ДАТ доба, мм рт. ст.	96,3 ± 1,9	91,8 ± 1,7	0,08
ПАТ доба, мм. рт. ст.	70,9 ± 1,7	76,9 ± 1,9	0,02
САТ день, мм рт. ст.	172,6 ± 1,8	172,9 ± 1,7	0,90
ДАТ день, мм рт. ст.	101,0 ± 2,0	95,4 ± 1,7	0,04
ПАТ день, мм. рт. ст.	71,6 ± 1,7	77,5 ± 2,0	0,03
САТ ніч, мм рт. ст.	157,5 ± 2,3	160,6 ± 2,1	0,32
ДАТ ніч, мм рт. ст.	87,5 ± 1,9	84,7 ± 1,8	0,29
ПАТ ніч, мм. рт. ст.	69,5 ± 2,0	76,3 ± 1,9	0,02
ДІ САТ, %	8,8 ± 0,9	7,1 ± 0,9	0,20
ДІ ДАТ, %	13,1 ± 1,0	11,0 ± 1,0	0,16
ВСАТ доба, мм рт. ст.	16,9 ± 0,4	18,7 ± 0,5	0,009
ВДАТ доба, мм рт. ст.	12,6 ± 0,3	12,9 ± 0,5	0,60
ВСАТ день, мм рт. ст.	15,6 ± 0,5	18,0 ± 0,5	0,001
ВДАТ день, мм рт. ст.	11,5 ± 0,4	11,7 ± 0,4	0,66
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	14,6 ± 0,5	15,3 ± 0,5	0,33

Продовження таблиці 3.4			
Показник	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	10,1 ± 0,3	11,2 ± 0,5	0,07
РП САТ, мм рт. ст	55,8 ± 2,0	50,9 ± 1,7	0,07
РП ДАТ, мм рт. ст	43,6 ± 1,6	41,4 ± 1,6	0,33
ШРП САТ, мм.рт.ст.	27,9 ± 2,1	30,5 ± 2,8	0,46
ШРП ДАТ, мм.рт.ст.	18,2 ± 1,8	25,1 ± 2,4	0,02

Примітки: В – варіабельність, ДІ – добовий індекс, РП – ранковий приріст, ШРП – швидкість ранкового приросту.

Проте показник офісного ПАТ був на межі достовірності вищим у пацієнтів з ХХН: $81,6 \pm 2,6$ мм.рт.ст. проти $74,8 \pm 2,3$ мм. рт. ст. ($p = 0,05$). Натомість рівень середньоденного ДАТ був нижчим у хворих на ХХН на 8,4 % ($p = 0,04$). В групі 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 % ($p = 0,02$).

Значення добового індексу САТ в обох групах в середньому становило < 10 % і не різнилось достовірно; показник добового індексу ДАТ визначався в середньому в межах нормальних величин і також був зіставним у хворих з та без ХХН. Проте в групах порівняння відмічалась суттєва різниця в частоті порушень добового ритму АТ за типом «night-peaker» (рис. 3.4). За наявності супутньої ХХН відсоток пацієнтів з нічною гіпертензією становив 9,4 %, за її відсутності – лише 1,7 %. Кількість пацієнтів з нормальним двофазним ритмом АТ була відповідно меншою за наявності ХХН – 47,2 проти 41,7% (рис. 3.4) [305].

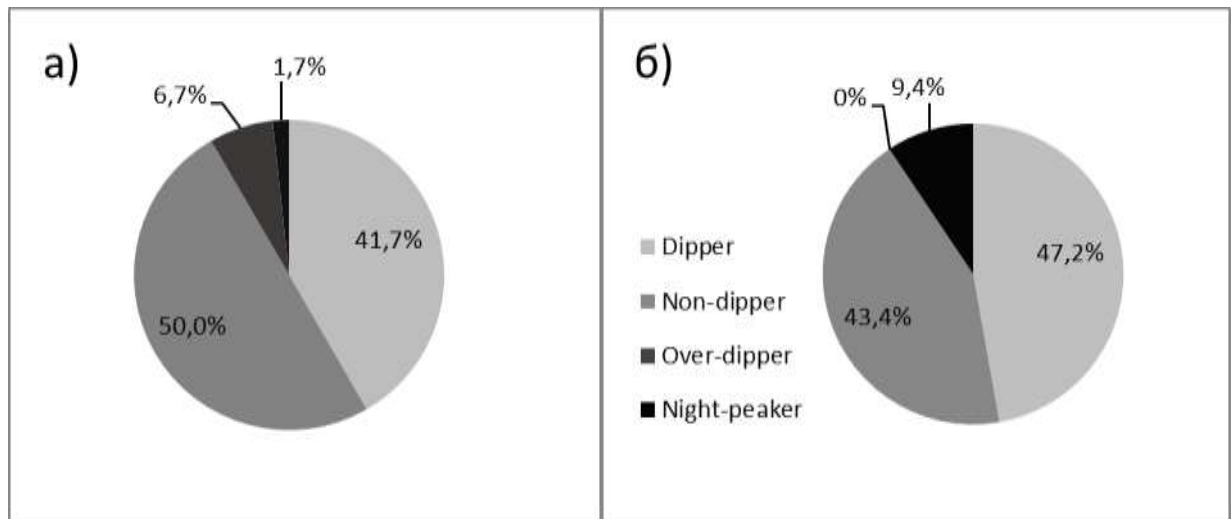


Рисунок 3.4 Співвідношення типів циркадного ритму АТ у пацієнтів з без ХХН (а) та з ХХН (б).

Порівняльний аналіз даних АМАТ у пацієнтів з РАГ в залежності від стадії ХХН показав, що достовірної різниці між показниками АТ при офісному та амбулаторному вимірюваннях в групах пацієнтів зі збереженою функцією нирок та ХХН II ст. виявлено не було. Проте у хворих з помірним ураженням нирок спостерігали на 8 % ($p = 0,006$) нижчий офісний ДАТ в порівнянні з групою без ХХН. Показники ПАТ за добу, день і ніч були достовірно вищими у пацієнтів з ХХН III ст. - на 11,5 %, 11,2% та на 12,6 % відповідно (табл. 3.5).

Розмах коливань САТ був значно більшим в групі пацієнтів з помірним ураженням нирок - за добу на 13,3 % ($p = 0,001$), в денний період на 34,6 % ($p = 0,001$). А також в групі з ХХН III ст. визначено достовірно нижчий показник ранкового приросту САТ – на 12,4 %, проте вищу швидкість ранкового приросту ДАТ – на 30 % (табл. 3.5).

Порівнюючи показники АМАТ в групах з незначним ураженням нирок та ХХН III ст. виявлено, що середньодобовий та середньоденний рівень САТ були на 5 % ($p = 0,02$) та на 4,9 % ($p = 0,01$) вищими в групі з помірним ураженням нирок. Значення ПАТ за добу, в денний та нічний період були на 13% ($p = 0,009$), 12,9 % ($p = 0,009$) та на 13,1 % ($p = 0,008$) вищими в групі пацієнтів з ХХН III ст. (табл. 3.5).

Пацієнти з помірним ураженням нирок характеризувались більшою варіабельністю САТ у всі періоди доби: середньодобова – на 15,3 % ($p = 0,001$), середньоденна – на 18,8 % ($p < 0,001$), середньонічна – на 13,7 % ($p = 0,04$). Не було відмічено різниці між показниками швидкості ранкового приросту САТ і ДАТ, проте ранковий приріст ДАТ був на 11 % ($p = 0,01$) нижчим в групі з ХХН ІІІ ст. (табл. 3.5).

Порівняльний аналіз даних офісного АТ у пацієнтів з РАГ і ХХН ІІІ А ст. та ІІІ Б ст. показав, що рівень офісного ДАТ був на 16,3 % вищим у пацієнтів з ХХН ІІІ Б ст. за співставного рівня офісного САТ в групах.

За даними АМАТ встановлено, що в групі пацієнтів з ХХН ІІІ Б ст. рівень ДАТ переважав в усі періоди доби: середньодобовий – на 17,7 % ($p < 0,001$), середньоденний – на 16,8 % ($p < 0,001$) та середньонічний – на 17,7 % ($p < 0,001$) (табл. 3.5).

Натомість, рівень ПАТ, як офісний, так і в усі періоди доби був достовірно вищим в групі з ХХН ІІІ А ст. – офісний – на 21,1 % ($p = 0,006$), середньодобовий – на 22,9 % ($p = 0,001$), середньоденний – на 22,4м% ($p = 0,001$) та середньонічний – на 21,7 % ($p = 0,002$). Розмах коливань САТ і ДАТ за добу та денний період часу достовірно переважав у пацієнтів з ХХН ІІІ Б ст. за зіставних показниках варіабельності в нічний період у хворих з ХХН ІІІ А ст. та ІІІ Б ст. Так, добова варіабельність САТ переважала на 16,0 % ($p = 0,009$), добова варіабельність ДАТ – на 34,0 % ($p < 0,001$), варіабельність САТ в денний період – на 22,7 % ($p < 0,001$) та ДАТ в денний період – на 41,6 % ($p < 0,001$) відповідно (табл. 3.5).

Ранковий приріст САТ виявився на 12,9% ($p = 0,04$) вищим у хворих з ХХН ІІІ А ст., проте швидкість ранкового приросту ДАТ виявилась майже вдвічі вищою ($p = 0,004$) у пацієнтів з ХХН ІІІ Б ст. (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники АМАТ у пацієнтів з РАГ в залежності від стадії ХХН

Показник	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН II ст. n = 17	Група з ХХН III ст. n = 37	Група з ХХН III А ст. n = 25	Група з ХХН III Б ст. n = 12	p 1-2	p 1-3	p 2-3	p 4-5
	1	2	3	4	5				
САТ офісний, мм.рт. ст.	174,2 ± 2,5	178,8 ± 3,8	171,9 ± 2,1	173,2 ± 3,8	171,0 ± 1,2	0,37	0,55	0,12	0,74
ДАТ офісний, мм рт. ст.	99,3 ± 1,8	97,8 ± 3,6	91,4 ± 1,9	85,4 ± 2,3	102,0 ± 1,5	0,70	0,006	0,07	<0,001
ПАТ офісний, мм. рт.ст	74,8 ± 2,2	81,0 ± 4,2	81,9 ± 3,5	87,4 ± 5,1	69,0 ± 0,3	0,20	0,07	0,95	0,006
САТ доба, мм рт. ст.	167,1 ± 1,8	162,9 ± 2,5	171,3 ± 2,1	174,3 ± 2,9	171,5 ± 3,2	0,67	0,15	0,02	0,99
ДАТ доба, мм рт. ст.	96,2 ± 1,9	93,2 ± 2,5	91,2 ± 2,1	84,4 ± 2,6	102,5 ± 1,4	0,25	0,08	0,47	<0,001
ПАТ доба, мм. рт. ст	70,9 ± 1,7	69,7 ± 1,7	80,1 ± 2,6	89,5 ± 3,6	69,0 ± 1,8	0,44	0,003	0,009	0,001
САТ день, мм рт. ст.	172,5 ± 1,8	166,9 ± 2,5	175,5 ± 2,0	177,8 ± 3,1	175,5 ± 2,3	0,70	0,31	0,01	0,93
ДАТ день, мм рт. ст.	100,9 ± 2,0	96,8 ± 2,5	94,7 ± 2,2	88,2 ± 2,9	106,0 ± 0,6	0,13	0,05	0,50	<0,001
ПАТ день, мм. рт. ст	71,7 ± 1,7	70,2 ± 1,7	80,7 ± 2,7	89,6 ± 3,7	69,5 ± 1,7	0,31	0,003	0,009	0,001
САТ ніч, мм рт. ст.	157,5 ± 2,2	155,3 ± 3,3	162,9 ± 2,5	166,3 ± 3,1	164,0 ± 5,1	0,66	0,13	0,10	0,75
ДАТ ніч, мм рт. ст.	87,5 ± 1,9	86,2 ± 2,9	84,1 ± 2,2	78,2 ± 2,3	95,0 ± 3,3	0,62	0,25	0,45	<0,001
ПАТ ніч, мм. рт. ст	69,5 ± 1,9	69,1 ± 1,7	79,5 ± 2,5	88,1 ± 3,7	69,0 ± 1,8	0,75	0,002	0,008	0,002
ДІ САТ, %	8,7 ± 0,9	7,0 ± 1,9	7,2 ± 0,9	7,7 ± 1,3	6,7 ± 1,6	0,91	0,26	0,82	0,6

ДІ ДАТ, %	13,0 ± 1,0	10,8 ± 2,0	11,1 ± 1,2	11,9 ± 1,4	10,3 ± 2,6	0,38	0,22	0,82	0,54
ВСАТ день, мм рт. ст.	12,5 ± 0,3	15,5 ± 0,6	19,1 ± 0,6	17,4 ± 0,7	22,5 ± 0,8	0,82	0,001	<0,001	<0,001
ВДАТ день, мм рт. ст.	11,4 ± 0,4	11,1 ± 0,4	12,0 ± 0,6	9,7 ± 0,6	16,6 ± 0,1	0,62	0,44	0,34	<0,001
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	14,6 ± 0,5	13,8 ± 0,9	16,0 ± 0,6	16,6 ± 0,9	15,2 ± 0,1	0,46	0,09	0,04	0,31
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	10,1 ± 0,3	11,7 ± 0,2	10,9 ± 0,3	10,3 ± 0,5	12,5 ± 0,2	0,11	0,11	0,52	0,07
РП САТ, мм рт. ст	55,7 ± 1,9	55,8 ± 2,0	48,8 ± 2,1	48,8 ± 3,4	42,5 ± 1,4	0,99	0,02	0,07	0,04
РП ДАТ, мм рт. ст	43,5 ± 1,6	47,7 ± 2,4	38,7 ± 1,9	36,8 ± 2,5	40,0 ± 0,9	0,19	0,05	0,01	0,05
ШРП САТ, мм.рт.ст.	27,7 ± 2,1	30,5 ± 3,3	30,6 ± 3,8	28,5 ± 4,4	36,5 ± 8,0	0,52	0,52	0,90	0,06
ШРП ДАТ, мм.рт.ст.	18,1 ± 1,8	21,6 ± 3,9	26,7 ± 2,9	20,9 ± 3,8	38,5 ± 3,2	0,38	0,01	0,29	0,004

Примітки: В – варіабельність, ДІ – добовий індекс, РП – ранковий приріст, ШРП – швидкість ранкового приросту.

Таким чином, пацієнти з ХХН ІІІ ст. мали найвищі показники ПАТ, як в середньому за добу, так і за денний і нічний період в порівнянні з пацієнтами без ХХН та ХХН ІІ ст. Проте аналіз в підгрупах ХХН ІІІ А ст. та ІІІ Б ст. дозволив встановити, що високий ПАТ був у пацієнтів з ХХН ІІІ А ст. за рахунок нижчого рівня ДАТ. У пацієнтів з ХХН ІІІ Б ст. рівень ДАТ в усі періоди доби був значно вищим в порівнянні з пацієнтами з ХХН ІІІ А ст. Для пацієнтів з ХХН ІІІ Б ст. також була характерна вища варіабельність АТ в денний період, ніж у хворих з ХХН ІІІ А ст., середньонічна варіабельність САТ і ДАТ була однаково високою при ХХН ІІІ А ст. [309].

З метою виявлення особливостей показників добового профілю АТ в пацієнтів з РАГ за наявності ХХН і супутнього ЦД був проведений зіставний аналіз з даними пацієнтів з РАГ і ХХН без ЦД.

Проведений порівняльний аналіз офісних вимірювань АТ в пацієнтів з ХХН показав, що в групі хворих з супутнім ЦД були значно вищими рівні ПАТ, як офісного – на 18,7 % ($p = 0,005$), так і в усі періоди доби: середньодобового ПАТ – на 19,2 % ($p = 0,02$), середньоденного ПАТ - на 20,4 % ($p < 0,001$) та середньонічного ПАТ – на 15,8 % (0,004). За зіставного рівня офісного САТ у пацієнтів обох груп, хворі без ЦД характеризувались достовірно вищим рівнем офісного ДАТ - 13,8 % ($p < 0,001$) (табл. 3.6)

Аналіз вихідних показників АМАТ у пацієнтів з РАГ та ХХН показав наступні закономірності в залежності від наявності ЦД. Середньодобовий та середньонічний рівень САТ не відрізнялись між групами, проте САТ в денний період часу був достовірно вищим в групі хворих з ЦД – на 4,5 % ($p = 0,03$). Натомість рівень ДАТ за добу, денний та нічний періоди був достовірно вищим в групі без ЦД – на 9,1 % ($p = 0,02$), на 7,7 % ($p = 0,04$) та на 11,5 % ($p = 0,01$) відповідно (табл. 3.6).

У пацієнтів без ЦД спостерігалась тенденція до нижчого ДІ САТ та була вища на 28,7 % ($p = 0,001$) варіабельність ДАТ в денний період часу. Ранковий приріст ДАТ виявився співставним в обох групах, а ранковий приріст САТ на 21,4 % ($p = 0,003$) був більшим в групі з ЦД (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники АМАТ в пацієнтів з ХХН в залежності від наявності ЦД

Показник	Група без ЦД n = 30	Група з ЦД n = 24	p
САТ офісний, мм рт. ст.	173,3 ± 2,8	175,4 ± 2,7	0,59
ДАТ офісний, мм рт. ст.	98,3 ± 2,4	86,4 ± 2,1	<0,001
ПАТ офісний, мм. рт. ст.	75,0 ± 2,9	89,0 ± 3,9	0,005
САТ доба, мм рт. ст.	166,2 ± 2,2	172 ± 2,6	0,09
ДАТ доба, мм рт. ст.	94,9 ± 1,8	87,0 ± 2,9	0,02
ПАТ доба, мм. рт. ст	71,3 ± 1,8	85,0 ± 3,4	<0,001
САТ день, мм рт. ст.	169,6 ± 2,1	177,2 ± 2,6	0,03
ДАТ день, мм рт. ст.	98,1 ± 1,9	91,1 ± 3,0	0,04
ПАТ день, мм. рт. ст	71,5 ± 1,8	86,1 ± 3,5	<0,001
САТ ніч, мм рт. ст.	160,0 ± 3,0	160,1 ± 3,0	0,81
ДАТ ніч, мм рт. ст.	88,3 ± 2,0	79,2 ± 2,9	0,01
ПАТ ніч, мм. рт. ст	71,7 ± 2,0	83,0 ± 3,3	0,004
ДІ САТ, %	5,7 ± 1,2	9,3 ± 1,3	0,05
ДІ ДАТ, %	9,7 ± 1,5	13,1 ± 1,5	0,11
ВСАТ доба, мм рт. ст.	18,7 ± 0,7	18,9 ± 3,0	0,87
ВДАТ доба, мм рт. ст.	13,7 ± 0,7	11,8 ± 0,6	0,05
ВСАТ день, мм рт. ст.	18,5 ± 0,8	17,5 ± 0,5	0,32
ВДАТ день, мм рт. ст.	13,0 ± 0,6	10,1 ± 0,4	0,001
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	14,8 ± 0,5	16,1 ± 1,0	0,25
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	11,2 ± 0,9	11,2 ± 0,9	0,99
РП САТ, мм рт. ст	46,8 ± 1,9	56,8 ± 2,6	0,003

Продовження таблиці 3.6			
Показник	Група без ЦД n = 30	Група з ЦД n = 24	p
РП ДАТ, мм рт. ст	40,6 ± 1,9	43,0 ± 2,8	0,45
ШРП САТ, мм.рт.ст.	31,2 ± 4,1	30,7 ± 4,1	0,92
ШРП ДАТ, мм.рт.ст.	26,4 ± 3,2	24,0 ± 3,8	0,64

Примітки: В – варіабельність, ДІ – добовий індекс, РП – ранковий приріст, ШРП – швидкість ранкового приросту.

3.2.3. Кореляційні зв'язки характеристик функції нирок з показниками офісного АТ і даними АМАТ

Для вивчення наявності та характеру зв'язку показників, які відображають функціональний стан нирок, з показниками офісного і амбулаторного АТ було проведено кореляційний аналіз. В даний аналіз було включено САТ, ДАТ за даними офісних вимірювань, середньодобовий, середньоденний і середньонічний САТ і ДАТ; варіабельність САТ і ДАТ в середньому за добу, день і ніч; ранковий приріст та його швидкість для САТ і ДАТ, але зв'язок з характеристиками функції нирок було встановлено для наступних показників (табл. 3.7).

Спостерігали прямий кореляційний зв'язок вмісту креатиніну в крові з рівнем середньодобового САТ ($r = 0,19$; $p = 0,04$), варіабельністю САТ протягом доби ($r = 0,29$; $p = 0,002$) та в денний період ($r = 0,21$; $p < 0,001$), варіабельністю ДАТ протягом всього періоду вимірювання: середньодобовою ($r = 0,21$; $p = 0,03$), середньоденною ($r = 0,19$; $p = 0,04$) та середньонічною ($r = 0,34$; $p < 0,001$), а також зі швидкістю ранкового приросту ДАТ ($r = 0,36$; $p < 0,001$). Відповідно обернена кореляція вищезазначених показників була визначена з ШКФ (табл. 3.7).

Крім цього спостерігався обернений кореляційний зв'язок ШКФ з рівнем ПАТ: офісним - ($r = -0,23$; $p = 0,01$), середньодобовим ($r = -0,30$; $p =$

0,001), середньоденним ($r = -0,26$; $p = 0,005$) і середньонічним ($r = -0,31$; $p = 0,001$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Кореляційні зв'язки (r) показників функції нирок з показниками АМАТ і офісного АТ в пацієнтів з РАГ ($n = 117$)

Показник	Креатинін	ШКФ	Цистатин С	ШКФ-цС	ЕАС	НРІ
ДАТ офісний		0,31***	-0,27**			
ПАТ офісний		-0,23**				
САТ доба		0,20*			-0,19*	
ДАТ доба				0,27*		
ПАТ доба		-0,30***	0,22*	0,21*		
САТ день	0,19*				-0,12*	
ДАТ день		0,20*				
ПАТ день		-0,26**		-0,25*		
ПАТ ніч		-0,31***	-0,28**	-,035***		
ВСАТ доба	0,29**	-0,33***				0,50***
ВДАТ доба	0,21*					
ВСАТ день	0,37***	-0,51***	0,22*	-,026**	0,22*	0,56***
ВДАТ день	0,19*					
ВСАТ ніч		-0,23**		-0,24*		
ВДАТ ніч	0,34***	-0,27***			0,24**	
РП САТ					-0,23*	-0,32*
РП ДАТ						-0,38**
ШРП ДАТ	0,36***	-0,30**				0,40**

Примітки: ШКФ-цС – ШКФ за цистатином С; ДІ – добовий індекс; вар. – варіабельність; РП – ранковий приріст; ШРП – швидкість ранкового приросту; НРІ – нирковий резистивний індекс; “-” – кореляційного зв'язку не визначено; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Не було визначено зв'язку між ШКФ та ранковим приростом САТ і ДАТ, проте швидкість ранкового приросту ДАТ була обернено асоційована з ШКФ ($r = -0,30$; $p = 0,002$). ШКФ прямо корелювала з рівнем офісного ДАТ ($r = 0,31$; $p = 0,001$), середньодобовим ($r = 0,20$; $p = 0,03$) та середньоденним ДАТ ($r = 0,20$; $p = 0,03$). Рівень цистатину С прямо асоціювався з рівнем середньодобового ПАТ ($r = 0,22$; $p = 0,04$) та з варіабельністю САТ в денний період ($r = 0,22$; $p = 0,04$) і обернено - з

офісним ДАТ ($r = -0,27$; $p=0,008$) та середньонічним ПАТ ($r = -0,28$; $p=0,007$). Зв'язок між функціональним станом нирок та рівнем діастолічного і пульсового АТ підтверджується наявністю асоціації між показником ШКФ за цистатином С з середньодобовим ДАТ ($r = 0,27$; $p = 0,01$) та показниками ПАТ за добу ($r = 0,21$; $p = 0,04$), день ($r = -0,25$; $p = 0,02$) і ніч ($r = -0,35$; $p = 0,001$) (табл. 3.7).

Рівень ЕАС прямо корелював з середньоденною варіабельністю САТ ($r = 0,22$; $p = 0,04$) і середньонічною варіабельністю ДАТ ($r = 0,24$; $p=0,01$), та обернено - з рівнем САТ протягом доби ($r = -0,19$; $p=0,04$) і в денний період ($r = -0,12$; $p=0,04$).

Кореляційний аналіз між НРІ та показниками АМАТ дозволив виявити його тісний прямий кореляційний зв'язок з варіабельністю САТ за добу ($r = 0,50$; $p<0,001$) та день ($r = 0,56$; $p<0,001$), а також зі швидкістю ранкового приросту ДАТ ($r = 0,40$; $p = 0,003$). Натомість ранковий приріст САТ і ДАТ обернено корелював з НРІ: $r = -0,32$; $p = 0,02$ та $r = -0,38$; $p = 0,003$ відповідно (табл. 3.7).

Підсумовуючи вищеописане, пацієнти з РАГ в порівнянні з групою КАГ характеризуються більш високим рівнем офісного та амбулаторного систолічного та пульсового АТ, а також варіабельності САТ і ДАТ в денний і нічний періоди. Особливістю пацієнтів з РАГ є також високий відсоток порушень добового ритму АТ за типом “night-peaker”, чого не спостерігали в групі порівняння. Встановлено, що високий рівень ПАТ в групі РАГ реєструється переважно за рахунок пацієнтів з ЦД, а високий відсоток нічної гіпертензії – за рахунок пацієнтів з ХХН, у яких цей тип порушення добового ритму зустрічається в 9,4% хворих.

Крім того, пацієнтам з РАГ і ХХН були притаманні вищі рівні офісного та амбулаторного ПАТ, ступінь підвищення якого асоціювався зі стадією ХХН. Так, пацієнти з ХХН III ст. характеризувались вищим рівнем не тільки ПАТ, а й САТ в порівнянні з хворими без ХХН та з пацієнтами з ХХН II ст. Аналіз в підгрупах ХХН III ст. і III Б ст. показав, що в пацієнтів з ХХН III Б ст. рівень

ДАТ був вище, а ПАТ відповідно нижчим, ніж в групі ХХН ІІІ А ст. Крім того, за ІІІ стадії ХХН було встановлено вищу варіабельність САТ протягом доби, дня та ночі. Натомість пацієнти з ХХН ІІ ст. мали вищий ранковий приріст САТ і ДАТ в порівнянні з хворими з ХХН ІІІ ст. За наявності ЦД в пацієнтів з ХХН встановлено вищі показники ПАТ на тлі нижчого рівня ДАТ, а також вищий рівень САТ в денний період АМАТ [311].

За даними кореляційного аналізу нижча ШКФ асоціювалось з вищим рівнем офісного і амбулаторного ПАТ, а також зі зростанням швидкості ранкового приросту ДАТ. Рівень ЕАС та величина НРІ були прямо пов'язані з варіабельністю САТ і ДАТ, а також зі швидкістю ранкового приросту АТ.

Висновки розділу три:

Таким чином, пацієнти з РАГ, в порівнянні з групою КАГ, були старші, мали вищі показники ІМТ та ОТ (чоловіки) та характеризувались більшою частотою серцево-судинних ускладнень та супутнього ЦД 2-го типу. Крім того, в пацієнтів з істиною РАГ мала місце більш важка АГ про що свідчить як вища частота ускладнень, так і вищий рівень офісного і амбулаторного систолічного і пульсового АТ, варіабельності АТ та високий відсоток порушень добового ритму у вигляді нічної гіпертензії. Встановлено, що високий рівень ПАТ в групі РАГ реєструється переважно за рахунок пацієнтів з ЦД, а високий відсоток нічної гіпертензії – за рахунок пацієнтів з ХХН, у яких цей тип порушення добового ритму зустрічається в 9,4% випадків.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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).

2. Міщенко ЛА, Матова ОО, Сербенюк КІ, Безродна ЛВ, Безродний ВВ, 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 статті\, висновки сформульовано спільно з керівником).

3. 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/Pl.2020.12.4.008.(Здобувачка брала участь в обстеженні хворих, аналізі літературних джерел, спільно з керівником написанні та підготовці статті до друку).

4. 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.

5. 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 XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28;Київ):28.

6. Matova O, Mishchenko L, Sheremet M, Serbeniyk K, Matova O. A11669 clinical factors associated with resistant hypertension. 2018; 36:e203-e204. 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).

7. 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; 29th European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 37:e108.

8. 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 XX Національного конгресу кардіологів України; 2019; Верес.25-27;Київ):26-27.

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ТА ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ, МЕТАБОЛІЧНИХ І ГУМОРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ В ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

4.1 Структурно-функціональний стан нирок у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

4.1.1 Структурно-функціональний стан нирок у пацієнтів з резистентною та контрольованою АГ

З метою вивчення структурно-функціонального стану нирок і особливостей прозапальних, метаболічних і гуморальних показників в пацієнтів з РАГ було проведено порівняльний аналіз даних 117 пацієнтів з РАГ і 114 пацієнтів з КАГ в залежності від вихідного функціонального стану нирок.

На етапі первинного скринінгу у 54 пацієнтів з РАГ була наявною ХХН, тоді як в групі КАГ таких пацієнтів налічувалось 16, що становило відповідно 45,9 % і 14 % ($\chi^2 = 29,0$; $p = 0,001$). З метою вивчення особливостей структурно-функціонального стану нирок у пацієнтів з РАГ було проведено порівняльний аналіз за відсутності та за наявності ХХН у пацієнтів з КАГ і РАГ.

Аналіз показників функціонального стану нирок в пацієнтів, у яких при первинному обстеженні не було встановлено діагнозу ХХН, тобто за нормальної функції нирок, показав на 8,2 % ($p = 0,006$) вищу концентрацію креатиніну крові та відповідно на 8,7 % ($p = 0,008$) нижчу ШКФ, в порівнянні з пацієнтами з РАГ (табл. 4.1). Натомість величина ЕАС на 21,7 % ($p=0,03$) і плазмовий рівень цистатину С на 54,5 % ($p<0,001$) були вищими в групі РАГ. Відповідно ШКФ розрахована за цистатином С була на 19,7 % ($p = 0,006$) нижчою в пацієнтів з РАГ в зіставленні з групою порівняння. Отримані дані

свідчать про те, що у пацієнтів з РАГ має місце ураження нирок, яке виявляється при оцінці їх функції за ШКФ, розрахованою за цистатином С .

Таблиця 4.1

Функціональний стан нирок в пацієнтів з КАГ і РАГ зі збереженою функцією нирок

Показники	Група КАГ n = 98	Група РАГ n = 63	p
Креатинін мкмоль/л	90,6 ± 1,8	83,2 ± 1,9	0,006
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	81,0 ± 1,7	88,1 ± 1,9	0,008
Цистатин С, мг/л	1,1 ± 0,05	1,7 ± 0,1	<0,001
ШКФ - цС, мл/хв/1,73 м ²	83,2 ± 3,3	69,5 ± 3,4	0,006
ЕАС, мг/л	14,3 ± 0,5	17,4 ± 1,5	0,03

Примітка: ЕАС – екскреція альбуміну з сечею.

Аналіз функціонального стану нирок у пацієнтів з ХХН при первинному обстеженні виявив наступні особливості в групах КАГ і РАГ. В групі РАГ у 17 хворих діагностована ХХН II ст., у 37 пацієнтів - ХХН III ст. Лише 6 пацієнтів з КАГ мали ураження нирок, яке відповідає ХХН III ст., більшість (11 хворих) мали ХХН II ст. Таким чином, в групі КАГ переважала ХХН II ст. (68 %), а у пацієнтів із РАГ частіше діагностували ХХН III ст. (54,1 %). Показники ШКФ і ЕАС у пацієнтів із ХХН II ст. та III ст. були зіставними в групах КАГ та РАГ (табл. 4.2).

Проте, при оцінці функції нирок за розрахунковою ШКФ за цистатином С, який є більш стабільним і незалежним від віку, ІМТ, кількості м'язової маси та ін. факторів на відміну від креатиніну, в пацієнтів з РАГ і ХХН II ст. ШКФ була на 12,9 % (p=0,03) меншою, ніж в групі КАГ з подібною стадією ХХН (табл. 4.2).

З метою оцінки структурних параметрів нирок та визначення ниркового індексу резистивності було проведено аналіз даних УЗД нирок та доплерографії ниркових артерій у пацієнтів обстежених груп. Порівняння даних УЗД нирок у

пацієнтів з РАГ та КАГ зі збереженою функцією нирок не виявило достовірних відмінностей розмірів нирок і товщини їх паренхіми.

Таблиця 4.2

Функціональний стан нирок в пацієнтів з КАГ і РАГ з супутньою ХХН

Показники	ХХН II ст.		ХХН III ст.		р 1-2	р 3-4
	Група КАГ n = 11	Група РАГ n = 17	Група КАГ n = 6	Група РАГ n = 37		
	1	2	3	4		
Креатинін, мкмоль/л	84,9 ± 4,0	90,7 ± 4,0	103,7 ± 4,3	128,9 ± 5,3	0,06	0,37
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	77,7 ± 2,6	74,1 ± 1,8	54,8 ± 0,9	48,4 ± 1,5	0,10	0,27
Цистатин С, мг/л	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,1	0,05	0,69
ШКФ-цС, мл/хв/1,73м ²	81,4 ± 9,2	70,9 ± 6,0	59,8 ± 7,8	45,6 ± 2,4	0,03	0,34
ЕАС, мг/л	25,9 ± 1,3	31,0 ± 3,0	18,3 ± 0,7	24,2 ± 1,8	0,24	0,25

Примітка: ШКФ – цС – швидкість клубочкової фільтрації з врахуванням цистатину С.

Аналіз показників НРІ за даними доплерографії судин нирок показав відсутність істотних відмінностей між пацієнтами з РАГ і КАГ за цим параметром, як в групі зі збереженою функцією нирок, так і з врахуванням виразності ХХН (табл. 4.3, 4.4).

Таблиця 4.3.

Структурні показники нирок та НРІ в пацієнтів з КАГ і РАГ без ХХН

Показник	Група КАГ n = 98	Група РАГ n = 63	р
Повздовжній розмір, мм	114,8 ± 2,5	117,9 ± 1,7	0,38
Поперековий розмір, мм	52,0 ± 1,2	53,4 ± 0,9	0,17
Товщина паренхіми, мм	18,7 ± 0,6	18,6 ± 0,3	0,98
НРІ, умов. од.	0,66 ± 0,01	0,65 ± 0,01	0,24

Примітка: НРІ - нирковий резистивний індекс.

Таблиця 4.4

Структурні показники нирок та НРІ в пацієнтів з КАГ і РАГ залежно від стадії ХХН

Показник	ХХН II ст.		p	ХХН III ст.		p
	Група КАГ n = 11	Група РАГ n = 17		Група КАГ n = 6	Група РАГ n = 37	
Повздовжній розмір, мм	117,5 ± 2,7	117,9 ± 2,2	0,68	106,5 ± 2,5	101,2 ± 3,6	0,34
Поперековий розмір, мм	53,5 ± 2,7	56,0 ± 1,6	0,53	53,2 ± 3,1	44,7 ± 2,6	0,29
Товщина паренхіми, мм	19,2 ± 0,9	19,8 ± 0,5	0,87	16,6 ± 1,0	16,6 ± 0,5	0,96
НРІ, умов.од.	0,69 ± 0,1	0,67 ± 0,2	0,13	0,65 ± 0,1	0,67 ± 0,1	0,62

Примітка: НРІ - нирковий резистивний індекс.

В результаті проведеного аналізу встановлено, що за відсутності ХХН при первинному обстеженні ШКФ була незначно, але достовірно нижчою в пацієнтів з КАГ. Проте хворі на РАГ вирізнялись достовірно вищими показниками альбумінурії та плазмового цистатину С і, відповідно, нижчою ШКФ оціненою за цистатином С. В пацієнтів з РАГ і КАГ і супутньою ХХН не було визначено різниці в структурно-функціональних показниках нирок .

4.1.2 Характеристика структурно-функціонального стану нирок в пацієнтів з резистентною АГ в залежності від стадії хронічної хвороби нирок

Порівняльний аналіз показників функціонального стану нирок в пацієнтів з РАГ за наявності ХХН встановив, що показники креатиніну та ЕАС достовірно перевищували такі в пацієнтів з РАГ без ураження нирок. Як наслідок, в групі з ХХН ШКФ розрахована за формулою СКД-ЕРІ та ШКФ за цистатином С були нижчими, ніж в групі порівняння: на 36 % ($p < 0,001$) та на 26 % ($p < 0,001$) відповідно (табл. 4.5)

Таблиця 4.5

Характеристика функціонального стану нирок в пацієнтів з РАГ в залежності від наявності ХХН

Показник	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p
Креатинін, мкмоль/л	83,2 ± 1,9	116,9 ± 4,5	<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	88,1 ± 1,9	56,5 ± 2,0	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,07	0,02
ШКФ-цС, мл/хв/1,73 м ²	69,5 ± 3,4	51,4 ± 2,8	<0,001
ЕАС, мг/л	17,4 ± 1,5	26,3 ± 1,6	<0,001

Примітка: ЕАС – екскреція альбуміну з сечею.

Аналіз показників функціонального стану нирок в пацієнтів з РАГ з різними стадіями ХХН показав, що при ХХН III ст. концентрація креатиніну була на 30 % ($p < 0,001$) вищою, а ШКФ відповідно на 33 % ($p < 0,001$) нижчою в порівнянні з пацієнтами з ХХН II ст. (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Характеристика функціонального стану нирок у пацієнтів з РАГ в залежності від стадії ХХН

Показник	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН II ст. n = 17	Група з ХХН III ст. n = 37	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
Креатинін, мкмоль/л	83,2 ± 1,9	90,7 ± 4,0	128,9 ± 5,3	0,08	<0,001	<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	88,1 ± 1,9	74,1 ± 1,8	48,4 ± 1,5	0,003	<0,001	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,7 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,1	0,07	0,73	0,005
ШКФ-цС, мл/хв/1,73 м ²	69,5 ± 3,4	70,9 ± 6,0	45,6 ± 2,4	0,79	<0,001	<0,001
ЕАС, мг/л	17,4 ± 1,5	31,0 ± 3,0	24,2 ± 1,8	0,001	0,001	0,04

Примітка: ШКФ-цС – швидкість клубочкової фільтрації за цистатином С, ЕАС – екскреція альбуміну з сечею.

Аналогічну закономірність спостерігали і для цистатину С та ШКФ за цистатином С – різниця становила 33,4 % ($p=0,005$) та 35,7 % ($p < 0,001$). Показник ЕАС був на 22 % ($p = 0,04$) вищим в групі пацієнтів з ХХН ІІ ст. в порівнянні з хворими з ХХН ІІІ ст. та майже вдвічі вищим, ніж у пацієнтів без ХХН (табл. 4.6).

З метою вивчення динаміки функціонального стану нирок у пацієнтів з ХХН ІІІ А ст. та ІІІ Б ст. було проведено аналіз в цих підгрупах. Пацієнти з ХХН ІІІ Б ст. характеризувались на 35,5 % вищим рівнем креатиніну ($p < 0,001$) та відповідно на 32,9 % ($p < 0,001$) нижчою ШКФ в порівнянні з хворими з ХХН ІІІ А ст. Пацієнти обох груп не різнились за показником цистатину С, проте за наявності ХХН ІІІ Б ст. рівень ЕАС переважав на 38,1 % ($p < 0,001$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Характеристика функціонального стану нирок в пацієнтів
з РАГ та ХХН ІІІ ст.

Показник	Група РАГ ХХН ІІІ А ст. n = 25	Група РАГ ХХН ІІІ Б ст. n = 12	p
Креатинін, мкмоль/л	108,9 ± 4,0	169,0 ± 3,3	< 0,001
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	54,4 ± 1,1	36,5 ± 0,5	< 0,001
Цистатин С, мг/л	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,1	0,95
ШКФ-цС, мл/хв/1,73 м ²	47,1 ± 3,0	47,9 ± 3,7	0,40
ЕАС, мг/л	18,7 ± 1,8	30,2 ± 0,5	< 0,001

Примітка: ЕАС – екскреція альбуміну з сечею.

Аналізуючи інтегральні структурні показники за даними УЗД нирок у пацієнтів з РАГ і ХХН виявлено достовірно менші значення повздовжнього та поперекового розмірів нирок, а також достовірно менша товщина паренхіми нирок. Пацієнти з ХХН характеризувались також вищим показником НРІ, що свідчить про підвищення опору ниркових артерій на рівні сегментарних в даній групі (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Структурні показники нирок пацієнтів з РАГ в залежності від наявності
ХХН

Показник	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p
Повздовжній розмір, мм	118,3 ± 1,8	105,8 ± 2,4	0,003
Поперековий розмір, мм	54,0 ± 1,1	47,4 ± 2,3	0,01
Товщина паренхіми, мм	18,6 ± 0,3	17,8 ± 0,4	0,002
НРІ	0,65 ± 0,01	0,67 ± 0,01	<0,001

Примітка: НРІ – нирковий резистивний індекс.

Аналіз структурних показників нирок залежно від стадії ХХН у пацієнтів з РАГ показав, що за наявності ХХН II ст. вони не відрізнялися від таких у пацієнтів зі збереженою функцією нирок (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Структурні показники нирок 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			
Повздовжній розмір, мм	117,9 ± 1,5	117,4 ± 2,1	101,1 ± 1,6	0,77	<0,001	0,03
Поперековий розмір, мм	53,9 ± 0,9	57,2 ± 1,5	44,7 ± 1,3	0,33	<0,001	<0,001
Товщина паренхіми, мм	18,6 ± 0,3	19,7 ± 0,4	16,7 ± 0,5	0,18	<0,001	0,001
НРІ	0,65 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,69 ± 0,01	0,50	<0,001	0,002

Примітка: НРІ – нирковий резистивний індекс.

Проте, пацієнти з помірним ураженням нирок (ХХН III ст.) характеризувались значно меншими розмірами нирок, товщиною їх паренхіми та суттєво вищим НРІ в порівнянні з пацієнтами 1-ї та 2-ї груп. Так,

повздовжній та поперековий розміри нирок були відповідно на 13,9 % і 21,8 %, меншими, ніж у хворих з ХХН II ст. Значно вищим у пацієнтів з ХХН III ст. був показник НРІ в порівнянні пацієнтами зі збереженою функцією нирок на 6,1 % ($p < 0,001$), з ХХН II ст. – на 7,8 % ($p = 0,002$) (табл. 4.9).

В результаті проведеного аналізу встановлено, що за відсутності ХХН при первинному обстеженні ШКФ була незначно, але достовірно нижче у пацієнтів з КАГ. Проте хворі на РАГ вирізнялись достовірно вищим рівнем ЕАС, цистатину С в плазмі крові і відповідно значно нижчою ШКФ оціненою з урахуванням цистатину С.

В пацієнтів з РАГ та зниженою функцією нирок спостерігалась закономірно нижча розрахункова ШКФ, переважно за рахунок хворих з ХХН III ст., в порівнянні з пацієнтами зі збереженою функцією нирок. Натомість рівень ЕАС був вищим в групі з ХХН за рахунок хворих з незначним ураженням нирок (ХХН II ст.). За даними УЗД нирок та доплерографії ниркових артерій у пацієнтів з ХХН розміри нирок були меншими, а показник НРІ - вищим за аналогічні показники у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, що свідчить про підвищений опір судинної стінки у пацієнтів групи порівняння.

4.2 Особливості прозапальних, метаболічних та гуморальних показників в пацієнтів з РАГ і ХХН

4.2.1 Активність системного запалення та метаболічні показники в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією і хронічною хворобою нирок

Першим етапом вивчення активності системного запалення у пацієнтів з РАГ був порівняльний аналіз прозапальних показників в групах РАГ і КАГ. За його результатами було продемонстровано на 12,2 % ($4,6 \pm 1,4$ проти $4,1 \pm 1,3$ мг/л; $p = 0,03$) вищий вміст в крові маркеру запалення СРП та прозапальних цитокінів – ІЛ-6 на 8,3% ($1,8 \pm 0,1$ проти $1,5 \pm 0,1$ пг/мл; $p =$

0,04), ФНП- α – на 11,0% ($8,9 \pm 0,32$ проти $8,1 \pm 0,21$ пг/мл; $p = 0,04$) в групі РАГ в порівнянні з пацієнтами з КАГ (рис. 4.1).

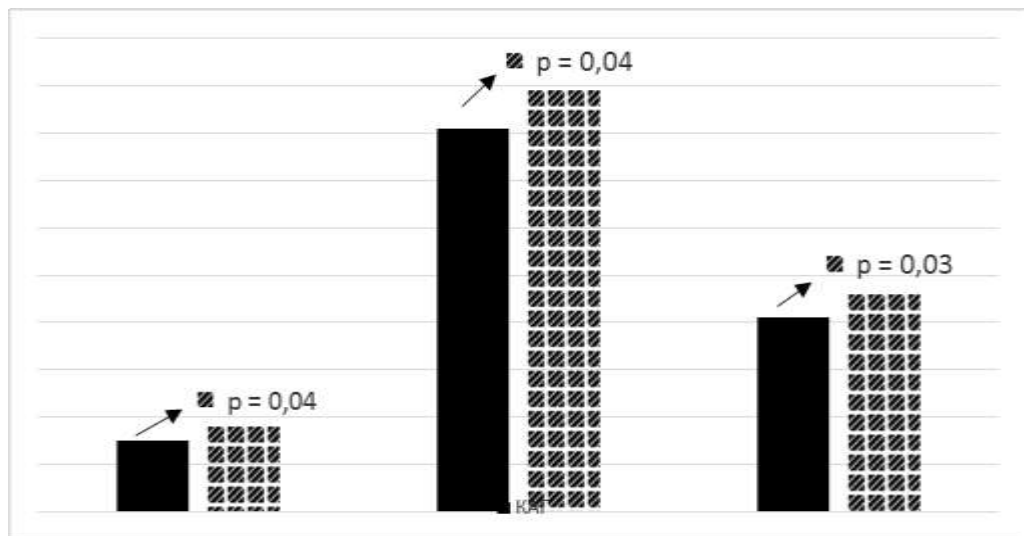


Рисунок 4.1 Показники активності системного запалення в пацієнтів з КАГ та РАГ.

Крім того, в пацієнтів з РАГ, в порівнянні з групою КАГ, на 13,8 % був вищим рівень цитруліну, який становив відповідно $82,1 \pm 1,8$ проти $72,1 \pm 2,0$ мкмоль/л ($p = 0,23$). Цитрулін розглядається як маркер активності системного запалення, проте він також може бути маркером ниркового ураження оскільки його екскреція відбувається нирками.

Порівняльний аналіз пацієнтів з РАГ і КАГ зі збереженою функцією нирок не виявив достовірних відмінностей показників активності системного запалення, натомість за наявності ХХН активність запалення низької градації була вищою в групі РАГ в порівнянні з групою КАГ, про свідчили вищі рівні прозапальних цитокінів - ІЛ-6 на 47% та ФНП- α на 16,3 % ($p = 0,04$ в обох випадках). Крім того, за наявності ХХН у пацієнтів з РАГ вміст цитруліну в крові перевищував на 17 % ($p = 0,02$) його значення в групі КАГ (табл. 4.10) [304].

Таблиця 4.10

Прозапальні та метаболічні показники у пацієнтів з КАГ і РАГ зі збереженою функцією нирок і за наявності ХХН

Показник	Без ХХН		ХХН		р 1-2	р 3-4	р 2-4
	Група КАГ n = 98	Група РАГ n = 63	Група КАГ n = 17	Група РАГ n = 54			
	1	2	3	4			
СРП, мг/л	4,3 ± 0,1	4,0 ± 0,2	4,1 ± 0,2	4,6 ± 0,2	0,21	0,05	0,02
ФНП-α, пг/мл	8,2 ± 0,3	7,3 ± 0,5	8,6 ± 0,04	10,0 ± 0,3	0,10	0,04	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,7 ± 0,1	2,5 ± 0,2	0,05	0,04	<0,001
Цитрулін, мкмоль/л	69,4 ± 2,2	72,6 ± 2,8	82,0 ± 3,9	90,7 ± 1,6	0,33	0,02	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,1	6,0 ± 0,2	5,3 ± 0,3	6,2 ± 0,2	0,001	0,03	<0,001
СК, мкмоль/л	326,5 ± 8,8	323,1 ± 11,7	314,5 ± 19,7	389,2 ± 12,6	0,81	0,01	0,28

Примітка: СК - сечова кислота.

Аналіз показників системного запалення в групі РАГ продемонстрував вищий рівень прозапальних факторів в пацієнтів з ХХН, порівняно з групою РАГ без ХХН. Так, рівень СРП - на 15,0 %, ФНП-α – на 37,9 %, ІЛ-6 - на 66,7 % були вищими у пацієнтів з ХХН, як і вміст цитруліну в крові – на 24,9 % ($p < 0,001$ для всіх показників) (табл. 4.10) [310].

Вища активність системного запалення в групі пацієнтів зі зниженою функцією нирок визначалась за рахунок його активації в пацієнтів з ХХН III ст. В пацієнтів з помірним ураженням нирок рівень СРП на 20 % ($p = 0,001$), ФНП-α на 43,8 %, ІЛ-6 в 2,3 рази, цитруліну на 27,9 % ($p < 0,001$ для трьох останніх показників) були вищими у в порівнянні з групою без ХХН. Крім того, всі вищезазначені показники були вищими в групі ХХН III ст. в порівнянні з пацієнтами з ХХН II ст.: СРП – на 23,1 % ($p = 0,04$), ФНП-α – на 26,5 % ($p = 0,008$), ІЛ-6 – на 55,6 % ($p = 0,006$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

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 ± 0,2	3,9 ± 0,4	4,8 ± 0,2	0,98	0,001	0,04
ФНП-α, пг/мл	7,3 ± 0,5	8,3 ± 0,3	10,5 ± 0,4	0,19	<0,001	0,008
ІЛ-6, пг/мл	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,2	2,8 ± 0,2	0,07	<0,001	0,006
Цитрулін, мкмоль/л	72,6 ± 2,8	81,6 ± 5,1	92,9 ± 1,5	0,04	<0,001	0,03
Сечова кислота, мкмоль/л	323,1 ± 11,7	360,1 ± 15,6	403,6 ± 16,8	0,09	<0,001	0,11
Глюкоза, ммоль/л	6,0 ± 0,2	6,0 ± 0,3	6,4 ± 0,2	0,71	0,23	0,45

З метою виявлення особливостей вуглеводного та пуринового метаболізму в пацієнтів з РАГ і КАГ проведено зіставний аналіз, який виявив наступні особливості. В пацієнтів з 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 поміж пацієнтів з РАГ. Сироватковий рівень сечової кислоти був 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/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 (табл. 4.11).

Порівняння метаболічних показників пацієнтів з РАГ в залежності від стадії ХХН продемонстрував, що при ХХН III ст. концентрація сечової кислоти в сироватці крові була значно вищою (на 24,9 %; $p < 0,001$),

порівняно з пацієнтами без ХХН, тоді як рівень глікемії не різнився в групах порівняння (табл. 4.11).

Порівняльний аналіз всередині групи ХХН III ст. в залежності від важкості ниркового ураження показав, що активність системного запалення була вищою у пацієнтів з ХХН III Б ст.: рівень СРП - на 20,3 % ($p = 0,005$), ФНП- α – на 25,8 % ($< 0,001$), цитрулін – на 7,2 % ($p = 0,02$) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Прозапальні та метаболічні показники в пацієнтів з РАГ та ХХН III ст.

Показник	Група РАГ ХХН III А ст. n = 25	Група РАГ ХХН III Б ст. n = 12	p
СРП, мг/л	4,7 $\pm$ 0,2	5,9 $\pm$ 0,4	0,005
ФНП- α , пг/мл	9,5 $\pm$ 0,5	12,8 $\pm$ 0,4	< 0,001
ІЛ-6, пг/мл	2,4 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,3	0,48
Цитрулін, мкмоль/л	91,5 $\pm$ 2,0	98,6 $\pm$ 0,5	0,02
Сечова кислота, мкмоль/л	344,6 $\pm$ 13,5	522,0 $\pm$ 5,4	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,7 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,3	0,05

Показники вуглеводного та пуринового метаболізму в пацієнтів з ХХН III А ст. та III Б ст. також різнились між собою. В групі з ХХН III Б ст. переважав рівень сечової кислоти – на 33,9 % ($p < 0,001$), натомість вміст глюкози в венозній крові був на межі достовірності ($p = 0,05$) вищим у пацієнтів з ХХН III А ст., що зумовлено більшою кількістю в даній групі пацієнтів з супутнім ЦД – 18 (75 %) проти 6 (25 %) в групі з ХХН III Б ст. (табл. 4.12) [313].

Порівняльний аналіз прозапальних і метаболічних показників у пацієнтів з РАГ та ХХН в залежності від наявності супутнього ЦД показав достовірне переважання рівня сечової кислоти в групі без ЦД, як у пацієнтів зі збереженою функцією нирок так і в групі з наявністю ХХН – на 33,9 %

(<0,001) та на 30,4 % (<0,001). В групі пацієнтів з ЦД був закономірно вищий рівень глюкози крові в порівнянні з групою без супутнього ЦД: НА 42,3 % (<0,001) в групі зі збереженою функцією нирок та на % 30,0 (<0,001) у хворих з ХХН (табл. 4.13).

Порівняльний аналіз прозапальних показників між групами з супутнім ЦД в залежності від наявності ХХН продемонстрував вищі рівні ФНП-α (на 38,7 %; $p < 0,001$), ІЛ-6 (в 2,1 рази; $p < 0,001$) і цитруліну (на 25,1 %, $p = 0,02$) у пацієнтів з ЦД за наявності ХХН в порівнянні з пацієнтами з ЦД без ХХН (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Прозапальні та метаболічні показники у пацієнтів з РАГ зі збереженою функцією нирок та з ХХН в залежності від наявності ЦД

Показник	Без ХХН		ХХН		p 1-2	p 3-4	p 2-4
	Група без ЦД n = 42	Група з ЦД n = 21	Група без ЦД n = 30	Група з ЦД n = 24			
	1	2	3	4			
СРП, мг/л	4,3 ± 0,2	3,9 ± 0,4	4,8 ± 0,3	4,7 ± 0,3	0,34	0,74	0,13
ФНП-α, пг/мл	7,8 ± 0,7	6,2 ± 0,2	11,1 ± 0,4	8,6 ± 0,4	0,09	0,001	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,12	0,44	0,001
Цитрулін, мкмоль/л	73,3 ± 2,6	70,6 ± 8,5	93,4 ± 1,2	88,3 ± 2,5	0,68	0,12	0,02
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,1	7,4 ± 0,3	5,5 ± 0,1	7,2 ± 0,2	<0,001	<0,001	0,64
СК, мкмоль/л	352,4 ± 13,3	263,1 ± 16,7	435,7 ± 16,0	334,2 ± 13,3	<0,001	<0,001	0,002

Примітка: СК – сечова кислота.

Таким чином, у пацієнтів з РАГ має місце більш виражена активація системного запалення, ніж у пацієнтів з КАГ, про що свідчить вищий сироватковий рівень високочутливого СРП та прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП-α). Вочевидь ця різниця зумовлена вищою активністю запалення низької

градації у пацієнтів з РАГ і ХХН, тому що у пацієнтів з РАГ і КАГ без ураження нирок вміст прозапальних показників в крові був зіставним. Крім того, навіть за наявності ЦД активність системного запалення визначається наявністю ХХН. При цьому, зростання активності системного запалення в пацієнтів з РАГ і ХХН відбувається по мірі зростання стадії ХХН. Подібна закономірність спостерігалась і для сироваткового рівня сечової кислоти – загалом він був вищим в пацієнтів з РАГ, що було наслідком більшого вмісту сечової кислоти при ХХН в групі РАГ, порівняно з пацієнтами з КАГ. Натомість рівень глікемії був вищим в пацієнтів з РАГ, незалежно від наявності/відсутності ХХН.

4.2.2 Активність гуморальних факторів регуляції АТ в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією і хронічною хворобою нирок

Першим етапом у вивченні особливостей стану гуморальних факторів регуляції АТ був порівняльний аналіз плазмових концентрацій активного реніну та альдостерону, а також добової екскреції загальних метанефринів із сечею. Було встановлено, що в пацієнтів з РАГ їх показники перевищували значення в групі КАГ. Вміст в крові активного реніну становив $14,5 \pm 1,1$ нг/л в пацієнтів з РАГ проти $10,0 \pm 0,6$ нг/л в групі КАГ ($p = 0,02$), а концентрація альдостерону плазми була відповідно $24,3 \pm 1,4$ проти $20,1 \pm 1,1$ нг/л ($p = 0,04$). Проте показник АРС достовірно не різнився в групах порівняння - $1,7 \pm 0,2$ та $1,9 \pm 0,2$ умов. од. ($p = 0,09$) відповідно при РАГ і КАГ. Рівень ЕАС був достовірно ($p = 0,01$) вищим в групі РАГ і становив $151,3 \pm 8,3$ проти $130,5 \pm 6,7$ у пацієнтів групи КАГ.

При порівнянні гуморальних показників регуляції АТ у пацієнтів з РАГ в залежності від наявності/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 (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Гуморальні показники регуляції АТ у пацієнтів з РАГ в залежності від стадії ХХН

Показник	Без ХХН n = 63	ХХН II n = 17	ХХН III n = 37	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
Активний ренін, нг/л	10,3 ± 0,2	14,7 ± 2,4	16,6 ± 0,6	0,07	0,001	0,04
Альдостерон, нг/дл	20,3 ± 1,7	19,7 ± 1,2	26,1 ± 0,4	0,87	0,39	0,46
АРС, ум.од.	1,8 ± 0,3	1,4 ± 1,6	1,6 ± 0,3	0,64	0,08	0,30
ЕМС, мкг /24 год	156,6 ± 12,3	134,3 ± 9,5	140,9 ± 0,3	0,77	0,23	0,18

Примітка: ЕМС –екскреція метанефринів з сечею.

Незалежно від наявності ХХН концентрація альдостерону була зіставною в пацієнтів з істиною РАГ, як і показники АРС та ЕМС. При аналізі цих показників в залежності від стадії ХХН було встановлено, що вміст активного реніну вищий у хворих з ХХН III ст. в порівнянні з пацієнтами зі збереженою функцією нирок і з ХХН II ст. відповідно на 20,4 % (p=0,001) і на 15,4 % (p=0,04). Що стосується вмісту альдостерону і ЕМС – їх рівні не відрізнялись у хворих без ХХН, з ХХН II ст. і ХХН III ст. (табл. 4.14).

При порівнянні гуморальних показників регуляції АТ у пацієнтів з РАГ та ХХН III ст. не встановлено достовірної різниці між групами з ХХН III А ст. та III Б ст. (табл. 4.15).

Аналіз гуморальних показників в пацієнтів з РАГ залежно від наявності ЦД дозволив встановити, що в групі пацієнтів без ЦД концентрація альдостерону плазми була достовірно вищою, ніж в пацієнтів з супутнім ЦД, незалежно від стану ниркової функції. Відповідно це позначилось на показнику АРС, який був вищим у пацієнтів без діабету, ніж в групі з ЦД. Крім того, величина ЕМС був достовірно вищою в пацієнтів з РАГ без ХХН та діабету (табл. 4.16).

Таблиця 4.15

Гуморальні показники регуляції АТ у пацієнтів з РАГ та ХХН ІІІ ст.

Показник	Група РАГ ХХН ІІІ А ст. n = 25	Група РАГ ХХН ІІІ Б ст. n = 12	p
Активний ренін, нг/л	14,5 ± 0,9	17,9 ± 2,3	0,23
Альдостерон, нг/дл	20,7 ± 2,5	28,6 ± 0,1	0,11
АРС, ум.од.	2,0 ± 0,3	1,6 ± 1,5	0,32
ЕМС, мкг /24 год	140,6 ± 3,2	145,0 ± 2,7	0,15

Примітка: ЕМС –екскреція метанефринів з сечею.

Таблиця 4.16

Гуморальні показники регуляції АТ у пацієнтів з РАГ зі збереженою функцією нирок та з ХХН в залежності від наявності ЦД

Показник	Без ХХН		ХХН		p 1-2	p 3-4	p 2-4
	Група без ЦД n = 42	Група з ЦД n = 21	Група без ЦД n = 30	Група з ЦД n = 24			
	1	2	3	4			
Активний ренін, нг/л	11,2 ± 0,6	8,5 ± 0,3	16,7 ± 1,6	13,5 ± 0,9	0,57	0,80	0,02
Альдостерон, нг/дл	25,3 ± 2,1	12,5 ± 1,7	25,9 ± 2,0	18,4 ± 2,1	<0,001	0,02	0,007
АРС, ум.од.	2,3 ± 1,1	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,8	1,4 ± 0,4	0,02	0,15	0,14
ЕМС, мкг/24 год	170,7±14,4	112,7±15,0	147,7±19,1	127,1 ±14,3	0,04	0,39	0,14

Примітка: ЕМС – екскреція метанефринів з сечею.

Отже, пацієнти з ураженням нирок характеризувались достовірно вищими прозапальними та метаболічними показниками, крім рівня глюкози крові, яка була зіставною у пацієнтів з РАГ не залежно від стадії ХХН та перевищувала в середньому показники норми за рахунок пацієнтів з ЦД. Натомість гуморальні показники, за виключенням рівня активного реніну плазми, не різнились між

групами пацієнтів з ХХН і без ХХН. Крім того, в пацієнтів з РАГ за наявності ЦД спостерігали меншу концентрацію альдостерону плазми і нижчий рівень ЕАС.

Висновок розділу чотири

На момент первинного обстеження ХХН мала місце в 45,9 % пацієнтів з РАГ, що значно перевищувало частку таких хворих в групі КАГ - 14 %. Навіть за відсутності ХХН за діагностичними критеріями розрахункової ШКФ на основі креатиніну, пацієнти з РАГ в порівнянні з групою КАГ мали нижчу ШКФ, розраховану на основі цистатину С, та більшу альбумінурію. За даними УЗД нирок та доплерографії ниркових артерій в пацієнтів з ХХН відмічались менші розміри нирок і вищий показник НРІ в порівнянні з пацієнтами зі збереженою функцією нирок.

В пацієнтів з РАГ має місце більш виражена активація системного запалення, ніж у пацієнтів з КАГ, про що свідчить вищий сироватковий рівень високочутливого СРП та прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП- α). Вочевидь ця різниця зумовлена вищою активністю запалення низької градації у пацієнтів з РАГ і ХХН, так як у пацієнтів з РАГ і КАГ без ураження нирок вміст прозапальних показників в крові був зіставним. При цьому, зростання активності системного запалення в пацієнтів з РАГ і ХХН відбувається по мірі зростання стадії ХХН. Подібна закономірність спостерігалась і для сироваткового рівня сечової кислоти – загалом він був вищим в пацієнтів з КАГ, що було наслідком більшого вмісту сечової кислоти при ХХН в групі РАГ, порівняно з пацієнтами з КАГ. Натомість рівень глікемії був вищим в пацієнтів з РАГ, незалежно від наявності/відсутності ХХН.

Активність показників, які відображають стан РААС і САС, була зіставною в пацієнтів з РАГ з та без ХХН. Виключення становив лише рівень активного реніну, вміст якого був вищим за наявності ХХН за рахунок пацієнтів з III ст. ХХН.

В пацієнтів з РАГ без ЦД концентрація альдостерону плазми та показник АРС були вищими, ніж в пацієнтів з супутнім ЦД. Крім того, в пацієнтів з РАГ за відсутності ЦД та ХХН вищою була також величина ЕМС. Ймовірно, у пацієнтів з ЦД резистентність до терапії зумовлена не стільки активацією гуморальних систем регуляції АТ, як іншими чинниками, зокрема судинною жорсткістю, про що непрямо свідчить вищий рівень ПАТ в цій групі.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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 літератур та в аналізі результатів і підготовці статті до друку).

2. 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.

3. 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; 3(13):75–83.<http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.13.23.2020.205339>.

(Здобувачка приймала участь в обстеження тематичних пацієнтів, статистичній обробці отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці статті до друку).

4. 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. 2018; 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)

РОЗДІЛ 5

ДИНАМІКА ФУНКЦІЇ НИРОК В ПАЦІЄНТІВ З РАГ ПРОТЯГОМ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

5.1 Динаміка АТ та функціонального стану нирок у пацієнтів з РАГ з нормальною функцією нирок та за наявності ХХН

Аналіз динаміки АТ у пацієнтів з РАГ при його офісному вимірюванні та амбулаторному добовому моніторингу представлено в таблиці 5.1.

За період спостереження у пацієнтів з РАГ вдалось досягти та утримати істотне зниження АТ як за даними офісного вимірювання, так і за результатами його добового моніторингу. Цільовий рівень офісного АТ на етапі трьох років лікування було зареєстровано у 56,4 % пацієнтів (66 осіб), за даними поєднаного аналізу офісного АТ та показників АМАТ цей відсоток був нижчим і становив 46,2 % (54 пацієнта). В інших 63 пацієнтів з РАГ (53,8 %) АТ теж суттєво знизився, хоча й залишався вищим за цільові рівні. В цілому по групі спостереження під впливом лікування офісні значення САТ і ДАТ знизились відповідно на 17,9 та 11,7 %, середньодобові САТ і ДАТ – відповідно на 16,8 і 15,4 %, середньоденні САТ і ДАТ – на 16,6 і 14,4 %, середньонічні САТ і ДАТ – на 17,6 і 17,4 % (в усіх випадках $p < 0,0001$). Значне зниження АТ в нічний період позначилось на показниках добового індексу САТ і ДАТ, які достовірно зросли – відповідно на 21,3 та 24,8 %. Зростання добового індексу обумовлено зменшенням частки пацієнтів з порушеннями циркадного ритму АТ за типом «non-dipper» та «nigh-peaker» від 49 до 34 % ($p = 0,04$) (табл. 5.1).

Пацієнтам з попереднім діагност РАГ, залученим в дослідження з метою стандартизації терапії було застосовано потрібну ФК у складі блокатор РААС/тіазидний (тіазидоподібний діуретик)/блокатор кальцієвих каналів протягом 3-х міс в максимально переносимих дозах. Її застосування дозволило

Таблиця 5.1

Динаміка показників офісного та амбулаторного АТ впливом лікування в пацієнтів з РАГ, n = 117

Показники	До лікування	3 міс. лікування	6 міс. лікування	24 міс. лікування	36 міс. лікування	p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5
	1	2	3	4	5				
САТ офісний, мм.рт.ст.	174,1 ± 1,6	150,2 ± 1,5	133,5 ± 1,5	144,0 ± 1,7	146,9 ± 1,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ДАТ офісний, мм.рт.ст.	96,5 ± 1,3	88,5 ± 1,3	82,1 ± 1,2	88,4 ± 1,6	86,2 ± 1,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
САТ доба, мм.рт.ст.	168,0 ± 1,2	149,4 ± 1,5	138,4 ± 1,4	140,2 ± 1,8	142,8 ± 1,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ДАТ доба, мм.рт.ст.	94,1 ± 1,3	84,5 ± 1,3	80,0 ± 1,4	83,7 ± 2,0	82,5 ± 1,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
САТ день, мм.рт.ст.	172,7 ± 1,2	153,8 ± 1,5	141,7 ± 1,7	146,4 ± 1,8	147,1 ± 1,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ДАТ день, мм.рт.ст.	98,3 ± 1,4	88,8 ± 1,5	83,5 ± 1,4	88,2 ± 1,7	86,4 ± 1,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
САТ ніч, мм.рт.ст.	159,0 ± 1,5	140,7 ± 1,7	126,8 ± 1,9	135,1 ± 1,9	137,0 ± 1,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ДАТ ніч, мм.рт.ст.	98,3 ± 1,4	76,5 ± 1,2	69,9 ± 1,5	76,4 ± 1,6	76,2 ± 1,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ДІ САТ, %	8,0 ± 0,6	9,1 ± 0,7	10,5 ± 0,9	9,5 ± 0,8	9,7 ± 0,6	0,78	0,03	0,12	0,02
ДІ ДАТ, %	11,3 ± 0,7	12,7 ± 0,4	13,9 ± 0,9	14,0 ± 0,6	14,1 ± 0,7	0,30	0,46	0,05	0,04

суттєво покращити прихильності до терапії: в середньому по групі кількість балів за анкетною Моріскі-Грін зросла в 2,2 рази і становила $3,4 \pm 0,8$ проти $1,4 \pm 1,0$ балів на візиті включення ($p < 0,01$) за рахунок зменшення кількості таблеток до $1,4 \pm 0,5$ таблетки/добу (при включенні пацієнти отримували від 3-х до 5 антигіпертензивних препаратів (в середньому $3,9 \pm 1,6$) у вигляді $3,2 \pm 1,6$ таблеток на добу).

Застосування ефективних комбінацій препаратів в адекватних дозах та збільшення прихильності до терапії призвело до суттєвого зниження АТ. За даними поєднаного аналізу офісних і амбулаторних вимірювань через 3 міс. лікування ФК блокатор РААС / тіазидний або тіазидоподібний діуретик / блокатор кальцієвих каналів вдалось досягти цільового АТ у 114 пацієнтів (49,4 %), які склали групу КАГ, у 117 пацієнтів було підтверджено діагноз РАГ [306].

Аналіз динаміки офісного і амбулаторного АТ через 3 місяці лікування потрійною фіксованою комбінацією - 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, як для САТ ($p = 0,001$), так і для ДАТ ($p = 0,007$) (табл. 5.2).

Подібну закономірність спостерігали і для показників ДАТ за добу та денний період: зниження середньодобового ДАТ становило ($13,9 \pm 1,4$) проти ($6,6 \pm 1,2$) % ($p < 0,001$), середньоденного ДАТ – ($13,4 \pm 1,4$) проти ($5,0 \pm 1,4$) % ($p < 0,001$), а також середньоденного САТ – ($14,2 \pm 1,2$) проти ($14,2 \pm 1,2$) % ($p = 0,003$) у хворих без та з ХХН відповідно. Проте різниці в зниженні середніх показників САТ і ДАТ в нічний період між групами з нормальною функцією нирок та з вихідною ХХН знайдено не було (табл. 5.2).

На етапі 6 міс. лікування із застосуванням чотирьох-компонентної антигіпертензивної терапії спостерігали посилення антигіпертензивного ефекту

Таблиця 5.2

Динаміка показників офісного та амбулаторного АТ впливом лікування в пацієнтів з РАГ в залежності від наявності ХХН

	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p	Група без ХХН n = 63	Група з ХХН n = 54	p
САТ офісний	17,4 ± 1,2	10,7 ± 1,6	0,001	23,9 ± 1,5	22,2 ± 1,6	0,44	17,5 ± 2,2	16,9 ± 1,0	0,78	17,2 ± 2,1	17,1 ± 1,0	0,54
ДАТ офісний	11,5 ± 2,0	3,6 ± 2,0	0,007	17,6 ± 1,9	11,2 ± 1,6	0,01	17,5 ± 2,7	10,3 ± 2,0	0,07	16,7 ± 1,9	9,8 ± 2,2	0,05
САТ доба	18,5 ± 1,7	17,6 ± 1,9	0,70	18,5 ± 1,7	17,6 ± 1,9	0,70	18,0 ± 1,6	16,0 ± 1,1	0,32	17,2 ± 1,5	16,9 ± 1,7	0,45
ДАТ доба	13,9 ± 1,4	6,6 ± 1,2	<0,001	17,6 ± 1,8	11,4 ± 1,4	0,009	16,6 ± 1,7	12,4 ± 1,0	0,04	15,8 ± 1,4	11,3 ± 1,2	0,03
САТ день	14,2 ± 1,2	9,4 ± 1,0	0,003	17,5 ± 1,5	17,5 ± 1,7	0,99	17,5 ± 1,4	16,1 ± 1,0	0,40	16,5 ± 1,8	15,8 ± 2,1	0,36
ДАТ день	13,4 ± 1,4	5,0 ± 1,4	<0,001	16,9 ± 1,6	12,1 ± 2,0	0,05	16,5 ± 1,4	11,8 ± 1,0	0,007	16,0 ± 1,7	10,9 ± 1,2	0,04
САТ ніч	14,7 ± 1,2	11,8 ± 1,5	0,13	20,9 ± 2,2	17,9 ± 2,3	0,36	19,0 ± 2,2	16,0 ± 1,6	0,27	18,4 ± 2,0	16,3 ± 1,4	0,67
ДАТ ніч	13,9 ± 1,7	9,5 ± 1,8	0,08	19,5 ± 2,6	16,2 ± 2,9	0,41	17,1 ± 2,5	13,8 ± 1,5	0,25	16,6 ± 1,8	13,1 ± 1,8	0,46

у пацієнтів обох груп. За даними офісних вимірювань більш значне зниження ДАТ зареєстровано у пацієнтів без ХХН, у порівнянні з групою з вихідною ХХН. 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 ДАТ – ($16,6 \pm 1,7$) проти ($12,4 \pm 1,0$) % ($p = 0,04$) та середньоденного ДАТ ($16,5 \pm 1,4$) проти ($11,8 \pm 1,0$) % ($p = 0,007$). Через 36 міс. у пацієнтів обох груп відмічали збереження антигіпертензивного ефекту на фоні застосованої терапії (табл. 5.2).

З метою вивчення динаміки АТ та функціонального стану нирок у пацієнтів з ХХН III А ст. та III Б ст. було проведено аналіз в цих підгрупах. Рівень зниження офісного САТ і ДАТ у пацієнтів з ХХН III А ст. та ХХН III Б ст. протягом лікування був співставним, проте через 36 міс. у пацієнтів з ХХН III А ст. відмічали більш значне зниження офісний ДАТ ($p = 0,03$) (табл. 5.3).

Аналіз динаміки показників АМАТ через 3 місяці лікування показав краще зниження середньоденного ДАТ в групі з ХХН III А ст. ($p = 0,02$), натомість рівень середньонічного САТ достовірно краще знизився в підгрупі з ХХН III Б ст. ($p = 0,04$). Через 6 місяців лікування спостерігали стабільний контроль офісного та амбулаторного АТ у пацієнтів обох підгруп, що свідчить про ефективність антигіпертензивної терапії. Відмінність була лише щодо рівня середньодобового ДАТ, який майже вдвічі більше знизився у пацієнтів з ХХН III А ст. ($p = 0,006$) (табл. 5.3). На тлі значного покращення контролю рівня АТ через 24 міс. в підгрупах пацієнтів з ХХН III А ст. та III Б ст. спостерігали його стабілізацію, а через 36 міс. при зіставному рівні офісного та амбулаторного САТ в групах порівняння, у пацієнтів з ХХН III А ст. достовірно більше знизився офісний ДАТ ($p = 0,03$), а також середньодобовий ($p = 0,02$) та середньоденний ДАТ ($<0,001$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка показників офісного та амбулаторного АТ впливом лікування в пацієнтів з РАГ та ХХН ІІІ ст.

	Група РАГ ХХН ІІІ А ст. n = 25	Група РАГ ХХН ІІІ Б ст. n = 12	p	Група РАГ ХХН ІІІ А ст. n = 25	Група РАГ ХХН ІІІ Б ст. n = 12	p	Група РАГ ХХН ІІІ А ст. n = 25	Група РАГ ХХН ІІІ Б ст. n = 12	p	Група РАГ ХХН ІІІ А ст. n = 25	Група РАГ ХХН ІІІ Б ст. n = 12	p
САТ офісний	16,8 ± 2,1	14,8 ± 1,0	0,07	19,8 ± 2,2	17,2 ± 1,3	0,32	17,2 ± 1,6	15,8 ± 1,6	0,51	17,1 ± 1,9	15,3 ± 1,2	0,49
ДАТ офісний	10,1 ± 0,3	5,0 ± 0,1	0,08	9,1 ± 3,4	7,9 ± 1,4	0,77	18,2 ± 1,4	13,2 ± 1,8	0,02	17,2 ± 0,4	12,2 ± 1,3	0,03
САТ доба	16,5 ± 2,5	12,1 ± 2,3	0,31	16,5 ± 2,5	12,1 ± 2,3	0,21	16,5 ± 1,2	18,0 ± 1,4	0,50	15,5 ± 1,2	17,7 ± 1,6	0,39
ДАТ доб	6,1 ± 2,0	2,8 ± 1,0	0,39	14,3 ± 2,4	8,6 ± 2,0	0,006	15,3 ± 1,4	10,6 ± 2,4	0,04	14,6 ± 1,6	9,7 ± 1,4	0,02
САТ день	7,7 ± 1,4	10,4 ± 1,0	0,34	16,4 ± 2,3	12,6 ± 1,5	0,21	15,9 ± 1,4	18,1 ± 1,4	0,42	15,6 ± 1,8	17,7 ± 1,0	0,38
ДАТ день	5,9 ± 2,0	3,7 ± 1,0	0,02	14,7 ± 1,9	14,0 ± 2,6	0,83	16,2 ± 1,6	8,9 ± 1,9	0,001	15,1 ± 1,4	7,6 ± 0,6	<0,00 1
САТ ніч	8,4 ± 2,6	12,8 ± 1,2	0,04	16,7 ± 3,1	11,1 ± 4,2	0,28	15,1 ± 1,8	18,1 ± 1,4	0,54	14,8 ± 2,6	17,8 ± 1,1	0,41
ДАТ ніч	6,1 ± 3,1	15,1 ± 1,0	0,14	15,0 ± 3,2	6,6 ± 4,9	0,14	15,3 ± 1,6	14,9 ± 1,2	0,32	14,0 ± 2,2	13,1 ± 2,9	0,81

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) ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,02$) (рис. 5.1).

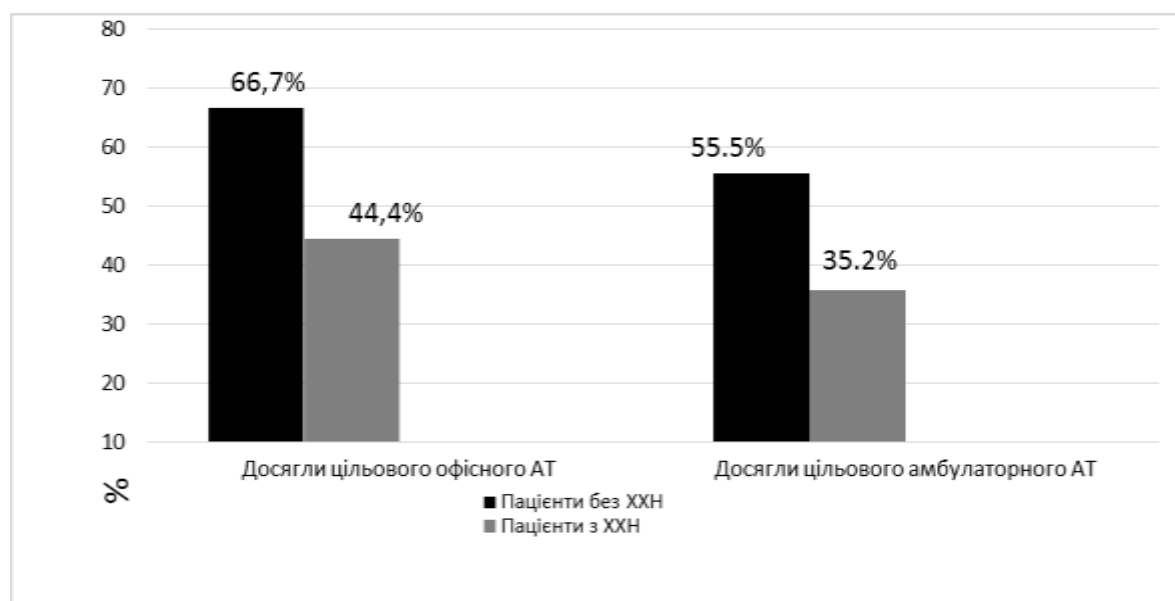


Рисунок 5.1. Досягнення цільових рівнів офісного АТ та амбулаторного АТ у пацієнтів з РАГ з та без ХХН.

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 м², тобто річний темп її зниження становив 1,7 мл/хв/1,73 м² (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка показників функції нирок у пацієнтів з РАГ під впливом лікування

Показники	До лікування	3 міс. лікування	6 міс. лікування	24 міс. лікування	36 міс. лікування	р 1-2	р 1-3	р 1-4	р 1-5
	1	2	3	4	5				
Пацієнти без ХХН n = 63									
Креатинін, мкмоль/л	83,2 ± 1,9	86,6 ± 2,2	85,2 ± 2,5	80,2 ± 2,1	83,3 ± 1,9	0,03	0,16	0,28	0,84
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	86,1 ± 1,9	82,3 ± 1,2	82,6 ± 3,0	83,8 ± 1,9	80,8 ± 2,4	0,006	0,27	0,60	0,66
ЕАС, мг/дл	17,4 ± 1,5	17,0 ± 1,3	27,6 ± 1,6	26,3 ± 1,9	28,7 ± 1,6	0,10	<0,001	<0,001	<0,001
Пацієнти з ХХН n = 54									
Креатинін, мкмоль/л	116,9 ± 4,5	116,1 ± 5,1	112,5 ± 5,5	115,2 ± 1,9	119,4 ± 4,1	0,86	0,13	0,09	0,01
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	52,5 ± 2,0	52,5 ± 2,5	58,9 ± 3,1	56,1 ± 1,8	53,9 ± 2,0	0,72	0,06	0,12	0,08
ЕАС, мг/дл	26,3 ± 1,6	28,4 ± 1,7	31,9 ± 2,4	23,6 ± 2,1	25,7 ± 2,0	0,06	0,35	0,67	0,89

Примітка. Достовірність зміни показника порівняно з вихідними даними: р 1-2 – через три місяці лікування, р 1-3 – через шість місяців лікування, р 1-4- через 24 місяці лікування, р 1-5 через 36 місяців лікування.

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 (табл. 5.4, табл. 5.2). Проте через 6 міс. рівень креатиніну зменшився і ШКФ зросла на $6,4 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$ від початкового рівня. Вподальшому рівень ШКФ стабілізувався і через 36 міс. становив $53,9 \pm 2,0 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2$. У апцієнтів з ХХН III А ст. спостерігали стабілізацію функції нирок впродовж спостереження, зниження ШКФ через 36 міс. становило $4,2 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$. В групі ХХН III Б 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 (табл. 5.5).

Аналіз динаміки ЕАС протягом спостереження показав, її зростання у хворих на РАГ без ХХН, натомість в групі ХХН вона залишалась незмінною (табл. 5.4). 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 вподальшому спостерігали її зростання до рівня $42,0 \pm 4,0 \text{ мг/дл}$ ($p = 0,001$) наприкінці спостереження (табл. 5.5).

Індивідуальний аналіз динаміки ЕАС в групі без вихідної ХХН засвідчив, що трирічне зростання ЕАС найбільш притаманне хворим з супутнім ЦД, яких в цій групі було 21 особа (33,3 %).

Проведений аналіз даних динаміки ШКФ в цій когорті пацієнтів виявив її зниження на 10,6 % - з $79,2 \pm 1,9$ до $70,8 \pm 2,9 \text{ мл/хв.}/1,73\text{м}^2$ ($p = 0,01$), тобто на $8,4 \text{ мл/хв.}/1,73\text{м}^2$ за три роки, що відповідає річному її зниженню на $2,8 \text{ мл/хв}/1,73\text{м}^2/\text{рік}$. У цій підгрупі пацієнтів паралельно зі зниженням ШКФ реєстрували збільшення ЕАС у 2,2 рази – з $14,1 \pm 0,7$ до $31,2 \pm 1,1 \text{ мг}/24 \text{ год.}$ ($p < 0,0001$) та вмісту в крові СК на 13,9 % – з $304,2 \pm 14,6$ до $346,2 \pm 11,4 \text{ мкмоль/л}$ ($p = 0,005$).

В пацієнтів з РАГ без ХХН і без діабету значення ШКФ за три роки лікування не змінились: $84,7 \pm 2,1$ на початку і $83,7 \pm 2,9 \text{ мл/хв.}/1,73\text{м}^2$ в кінці спостереження. Рівень ЕАС мав тенденцію до збільшення ($p = 0,07$), склавши

Таблиця 5.5

Динаміка показників функції нирок в пацієнтів з РАГ та ХХН III ст. під впливом лікування

Показники	До лікування	3 міс. лікування	6 міс. лікування	24 міс. лікування	36 міс. лікування	р 1-2	р 1-3	р 1-4	р 1-5
	1	2	3	4	5				
Пацієнти з РАГ ХХН III А n = 25									
Креатинін, мкмоль/л	108,9 ± 4,0	116,0 ± 5,8	106,5 ± 6,1	109,4 ± 5,2	114,8 ± 4,1	0,15	0,28	0,89	0,20
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	54,4 ± 1,1	52,5 ± 2,4	53,1 ± 5,3	50,2 ± 3,1	51,9 ± 2,9	0,68	0,54	0,67	0,002
ЕАС, мг/дл	18,7 ± 1,8	22,7 ± 2,2	25,6 ± 3,1	27,7 ± 2,2	36,1 ± 2,7	0,13	0,68	0,52	0,62
Пацієнти з РАГ ХХН III Б n = 12									
Креатинін, мкмоль/л	169,0 ± 3,3	160,0 ± 2,3	137,5 ± 6,8	134,7 ± 3,9	138,7 ± 6,3	0,23	0,01	< 0,001	< 0,001
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	36,5 ± 0,5	44,0 ± 1,1	50,0 ± 2,5	53,0 ± 3,6	49,2 ± 3,1	0,04	0,007	< 0,001	< 0,001
ЕАС, мг/дл	30,2 ± 0,5	22,0 ± 0,1	45,0 ± 0,1	32,2 ± 1,4	42,0 ± 4,0	< 0,001	< 0,001	0,09	0,001

Примітка. Достовірність зміни показника порівняно з вихідними даними: р 1-2 – через три місяці лікування, р 1-3 – через шість місяців лікування, р 1-4- через 24 місяці лікування, р 1-5 через 36 місяців лікування.

відповідно $22,3 \pm 2,1$ і $32,6 \pm 1,5$ мг/24 год. до та через три роки. Вміст в крові сечової кислоти за цей час збільшився на 25,0 % ($p < 0,0001$) – відповідно з $335,3 \pm 9,3$ до $419,1 \pm 18,3$ мкмоль/л.

При цьому, цільового рівня АТ через три роки лікування досягли 30,4 % пацієнтів без ХХН і без ЦД та 55,6 % хворих з ЦД ($P > 0,05$). У значної кількості хворих цієї групи спостерігали регрес гіпертрофії ЛШ, причому, відсоток осіб з регресією ГЛШ серед пацієнтів цієї групи без і з ЦД був зіставним і склав, відповідно 78,3 % та 77,8 % ($P > 0,05$).

У пацієнтів зі збереженою функцією нирок спостерігали зростання рівня сечової кислоти через 6 міс. – на 14,8 % ($p = 0,02$) та через 3 роки антигіпертензивної терапії – на 21,3 % ($p = 0,001$). Рівень СРП підвищився через 3 місяці лікування на 20 % ($p = 0,03$), через 24 міс. – на 12,5 % ($p = 0,04$) і залишився незмінним через 3 роки спостереження. Натомість у пацієнтів з ХХН показник СРП достовірно не відрізнявся протягом 3 років лікування, проте був на межі достовірності через 6 міс. та підвищився на 17,4 %. Рівень сечової кислоти у пацієнтів з ураженням нирок був в межах однієї величини протягом 2-х років спостереження, а через 3 роки лікування її концентрація збільшилась на 11,9 % ($p = 0,03$) (табл. 5.6) [315].

Аналіз динаміки показника гіпертензивного ураження серця – ГЛШ у пацієнтів з РАГ і ХХН дозволив встановити наступне [301].

Таблиця 5.7

Регрес ГЛШ у пацієнтів з РАГ в залежності від наявності ХХН

Показник	Група РАГ без ХХН n = 52		Група РАГ з ХХН n = 44		p 1-2	p 3-4
	До лікування	36 міс. лікування	До лікування	36 міс. лікування		
	1	2	3	4		
ІММЛШ	$142,6 \pm 5,2$	$102,2 \pm 2,5$	$166,2 \pm 8,0$	$120,4 \pm 3,9$	$< 000,1$	$< 000,1$

Таблиця 5.6

Динаміка метаболічних показників та показників системного запалення у пацієнтів з РАГ без вихідної ХХН під впливом лікування

Показники	До лікування	3 міс. лікування	6 міс. лікування	24 міс. лікування	36 міс. лікування	p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5
	1	2	3	4	5				
Пацієнти без ХХН, n = 63									
Глюкоза, ммоль/л	6,0 ± 0,2	7,1 ± 0,9	6,2 ± 0,4	6,0 ± 1,1	6,3 ± 0,2	0,34	0,71	0,54	0,38
Сечова кислота, мкмоль/л	323,1±11,7	301,7±14,3	370,8±10,3	389,7±15,4	391,9±18,1	0,25	0,02	0,01	0,001
К, ммоль/л	4,2 ± 0,03	4,3 ± 0,5	4,6 ± 0,1	4,3 ± 0,2	4,4 ± 0,1	0,33	0,01	0,23	0,08
Na, ммоль/л	145,2 ± 0,3	143,2 ± 0,4	142,3 ± 0,4	141,3 ± 0,5	142,3 ± 0,3	0,08	0,32	0,30	0,12
СРП, мг/л	4,0 ± 0,2	4,8 ± 1,3	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,6 ± 0,2	0,03	0,06	0,04	0,03
Цитрулін, мкмоль/л	72,6 ± 2,8	-	-	-	92,4 ± 5,8	-	-	-	0,85
Пацієнти з ХХН, n = 54									
Глюкоза, ммоль/л	6,2 ± 0,2	5,6 ± 0,3	5,6 ± 0,2	5,6 ± 0,2	5,6 ± 0,2	0,12	0,13	0,34	0,12
Сечова кислота, мкмоль/л	389,2±12,6	364,8±13,9	381,0±16,3	391,6±14,2	435,5±12,2	0,81	0,12	0,09	0,03
К, ммоль/л	4,6 ± 0,06	4,5 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,2	4,6 ± 0,1	0,30	0,89	0,78	0,50
Na, ммоль/л	144,6 ± 0,4	145,0 ± 0,5	143,2 ± 0,4	144,4 ± 0,3	142,6 ± 0,4	0,97	0,67	0,12	0,23
СРП, мг/л	4,6 ± 0,2	4,3 ± 0,7	5,4 ± 0,2	5,0 ± 0,1	5,1 ± 0,2	0,11	0,05	0,33	0,15
Цитрулін, мкмоль/л	90,7 ± 1,6	-	-	-	83,3 ± 3,7	-	-	-	0,12

Під час первинного обстеження (до призначення трикомпонентної антигіпертензивної терапії) у 96 (94,1 %) хворих на РАГ встановлено концентричну гіпертрофію ЛШ, у 6 (5,9 %) – концентричне ремоделювання ЛШ. Через 3 роки лікування регрес ГЛШ спостерігали у 66,7 % пацієнтів, а частка хворих з ознаками ГЛШ зменшилася до 68,6%. Аналіз динаміки ІММЛШ у пацієнтів з ХХН показав, що протягом 3-х років ІММЛШ зменшився в цій групі на 27,6 % ($p < 0,001$), що було зіставним з зниженням цього показника в групі без ХХН – 21,3 % ($p < 0,001$) (табл. 5.7).

Варто зазначити, що у пацієнтів з ХХН ІММЛШ, як на початку, так і в кінці дослідження, був суттєво вищим в порівнянні з пацієнтами без ХХН. В групі зі збереженою функцією нирок кількість пацієнтів з ГЛШ зменшилась протягом спостереження з 90,2 % до 35,7 %, а в групі з ХХН їх кількість зменшилась з 95,5 % до 51,1 %, проте залишалась вищою, ніж в групі порівняння (табл. 5.7) [316].

Оцінка динаміки стану факторів ССР впродовж періоду спостереження дозволила встановити, що протягом всього дослідження пацієнтам згідно рекомендацій по лікуванню РАГ (2013 р., 2018 р.) разом з фармакотерапією були рекомендовані заходи модифікації способу життя: обмеження калорійності їжі, вживання солі, помірна кількість споживання алкоголю, регулярні фізичні навантаження, відмова від тютюнопаління та зменшення маси тіла. На початку дослідження більшість пацієнтів (80,4 %) мали ожиріння ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), з них 94,1 % - абдомінальне ожиріння (табл. 5.8).

Через три роки спостереження чисельність хворих з ожирінням зменшилась з 82 (80,4 %) до 76 осіб (74,5 %) ($p = 0,04$). Проте, лише шість пацієнтів (7,3 %) з вихідним ожирінням виявились спроможними зменшити вагу до значень ІМТ менших за 30 кг/м^2 . Слід зауважити, що ОТ в середньому по групі за період спостереження не змінилась. Результати нашого дослідження продемонстрували, що більшість пацієнтів з РАГ нездатні значимо зменшити масу тіла, незважаючи на отримані рекомендації та поінформованість щодо

негативного впливу ожиріння на перебіг і прогноз захворювання, роз'яснення, що ожиріння є одним із чинників формування резистентності до антигіпертензивної терапії. Нездатність пацієнтів змінити спосіб життя є одним із чинників стійкої резистентності лікування (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка факторів ССР у пацієнтів з РАГ

Показник	Хворі на РАГ (n=102)		р
	Вихідні дані	3 роки	
ІМТ, кг/м ²	32,9 ± 0,4	31,6 ± 0,5	0,12
ОТ, см	108,6 ± 1,2	108,6 ± 1,2	> 0,05
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м ²)	82 (80,4 %)	76 (74,5 %)	0,04

Таким чином, оцінка динаміки показників АМАТ на фоні лікування продемонструвала більше зниження офісного АТ в групі РАГ без ХХН через 3 міс., тоді як через 6 міс. відмічалось більш виражене зниження лише офісного ДАТ, а також ДАТ за добу та денний період, а зниження САТ за добу і день через 6 міс. було співставним в обох групах, що свідчить про посилення антигіпертензивного ефекту в групі пацієнтів зі зниженою функцією нирок, який зберігався і через 36 місяці лікування. Що стосується показників функції нирок, то через 3 місяці лікування у пацієнтів без ХХН відмічали достовірне зменшення ШКФ на тлі вираженого зниження АТ. В групі з ХХН в перші 3 міс. зниження АТ було менш вираженим і ШКФ залишилась незмінною. Впродовж 3-х років лікування в пацієнтів з ХХН в середньому по групі в перші 6 міс. спостерігали зростання з подальшою стабілізацією ШКФ, тоді як в групі з нормальною функцією нирок рівень ШКФ залишався майже незмінним. Крім того, суттєве поліпшення контролю АТ супроводжувалось відчутним регресом ГЛШ, в тому числі в пацієнтів з ХХН [307].

5.2 Клінічна характеристика та показники АМАТ у пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки функції нирок

В залежності від динаміки ШКФ через 36 місяців спостереження для порівняльного аналізу було сформовано дві групи. В групу 1 було віднесено 83 пацієнта, у яких ШКФ протягом вказаного періоду покращилась або не змінилась (зміна ШКФ < 6 мл/хв/1,73 м² продовж 36 міс.) В групу 2 було віднесено 34 хворих з РАГ, у яких через 36 міс. спостерігали негативну динаміку функції нирок (зниження ШКФ > 6 мл/хв/1,73 м²).

За період спостереження у пацієнтів з покращенням функції нирок ШКФ в середньому зросла на $7,4 \pm 1,5$ мл/хв/1,73 м², що становить 3,0 мл/хв/рік; в групі з негативною динамікою функції нирок зменшення ШКФ становило $15,2 \pm 1,8$ мл/хв/1,73 м², а річний середній темп зниження функції нирок визначався на рівні $-6,1$ мл/хв/рік. Це значно перебільшує вікові темпи зниження ШКФ.

Порівняльний аналіз супутньої патології, статі та статусу паління у хворих з РАГ в залежності від динаміки ШКФ дозволив встановити наступні особливості. В групі пацієнтів з негативною динамікою функція нирок домінували пацієнти з ЦД 2-го типу (21 особа, 61,8 %). Наявність мозкового інсульту в анамнезі асоціювали з негативною динамікою функціонального стану нирок у 47,1 % хворих, тоді як у пацієнтів з РАГ без ГПМК функція нирок погіршилась лише у 5,4 % ($X^2 = 30,10$; $p < 0,001$). Динаміка функції нирок була зіставною у чоловіків та жінок ($X^2 = 1,10$; $p = 0,40$), не залежала від статусу паління ($X^2 = 4,01$; $p = 0,06$), наявності ожиріння ($X^2 = 4,05$; $p = 0,06$) та не різнилась у пацієнтів з ІХС та без ІХС ($X^2 = 0,47$; $p = 0,49$).

Проведений порівняльний аналіз офісних вимірювань АТ показав, що вихідний рівень ДАТ на 6,8 % ($p = 0,04$) був вищим в групі пацієнтів з позитивною динамікою ШКФ. Відносно вихідних показників АМАТ спостерігались наступні закономірності. Середньодобові рівні САТ достовірно не відрізнялися між групами. Проте рівень середньодобового ДАТ був вищим на 9,5 % ($p = 0,001$) в групі зі зростанням ШКФ, в порівнянні з групою з

негативною динамікою ШКФ. Відповідно в групі зі зниженням ШКФ середньодобовий ПАТ був на 9,5 % ($p = 0,04$) вищим, ніж в групі порівняння (табл. 5.9)

Таблиця 5.9

Вихідні показники офісного і АМАТ у пацієнтів із РАГ в залежності від динаміки функції нирок під впливом лікування

Показник	Група 1 n = 83	Група 2 n = 34	p
САТ офісний, мм. рт. ст	174,0 ± 2,2	174,9 ± 3,0	0,79
ДАТ офісний, мм. рт. ст	98,0 ± 1,6	91,7 ± 2,5	0,04
ПАТ офісний, мм. рт. ст	76,7 ± 2,2	83,2 ± 3,1	0,09
САТ доба, мм. рт. ст	168,1 ± 1,6	166,6 ± 2,9	0,59
ДАТ доба, мм. рт. ст	96,05 ± 1,7	87,7 ± 2,0	0,001
ПАТ доба, мм. рт. ст	72,08 ± 1,4	78,9 ± 2,3	0,04
САТ день, мм. рт. ст	172,63 ± 1,6	172,2 ± 2,4	0,92
ДАТ день, мм. рт. ст	100,1 ± 1,8	92,3 ± 2,1	0,01
ПАТ день, мм. рт. ст	72,6 ± 1,4	79,9 ± 2,6	0,04
САТ ніч, мм. рт. ст	159,9 ± 2,0	155,7 ± 2,4	0,18
ДАТ ніч, мм. рт. ст	88,3 ± 1,7	79,2 ± 2,0	0,001
ПАТ ніч, мм. рт. ст	71,5 ± 1,7	76,5 ± 3,0	0,16
ДІ САТ, %	7,4 ± 0,9	9,6 ± 0,9	0,09
ДІ ДАТ, %	11,4 ± 1,0	14,2 ± 1,2	0,07
ВСАТ доба, мм. рт. ст	17,4 ± 0,4	17,8 ± 0,6	0,64
ВДАТ доба, мм. рт. ст	12,5 ± 0,3	12,2 ± 0,6	0,63
ВСАТ день, мм. рт. ст.	16,2 ± 0,4	16,7 ± 0,7	0,50
ВДАТ день, мм. рт. ст	11, ± 0,3	10,5 ± 0,5	0,07
ВСАТ ніч, мм. рт. ст	15,4 ± 0,5	14,1 ± 0,8	0,17
ВДАТ ніч, мм. рт. ст	10,7 ± 0,3	10,1 ± 0,7	0,44

Продовження таблиці 5.9			
Показник	Група 1 n = 83	Група 2 n = 34	p
РП САТ, мм. рт. ст	55,6 ± 2,1	53,5 ± 1,9	0,45
РП ДАТ, мм. рт. ст	41,8 ± 1,4	44,7 ± 2,5	0,31
ШРП САТ, мм. рт. ст	27,9 ± 2,1	30,3 ± 3,0	0,52
ШРП ДАТ, мм. рт. ст	18,8 ± 1,7	23,2 ± 3,2	0,23

Примітки: В – варіабельність, ДІ – добовий індекс; РП – ранковий приріст, ШРП – швидкість ранкового приросту.

Середньоденні значення САТ достовірно не різнилися між групами, проте середньоденний ПАТ достовірно переважав в групі з негативною динамікою ШКФ на 10,1 % ($p = 0,04$). У пацієнтів з покращенням функції нирок вихідний середньонічний ДАТ був на 11,5 % ($p = 0,001$) вищим, ніж в групі порівняння. Крім того, у хворих з негативною динамікою ШКФ спостерігалась тенденція до більш високого вихідного значення ДІ, але вона не набула межі достовірності (табл. 5.9).

Зниження офісного та амбулаторного АТ через 36 міс. під впливом багатокomпонентної терапії в групах порівняння було значним і достовірним. У пацієнтів з позитивною динамікою функції нирок спостерігали більш виражене зниження ПАТ, яке становило для показника ПАТ за добу – 21,5 % ($p < 0,001$), в денний період – 21,2 % ($p < 0,001$) та ніч – 21,7 % ($p < 0,001$). Натомість в групі з негативною динамікою функції нирок зниження ПАТ в усі періоди доби, хоча і було достовірним, проте було практично вдвічі меншим, ніж в групі зі зростанням ШКФ: середньодобовий ПАТ знизився на 9,3 % ($p = 0,03$), середньоденний - на 10,4 % ($p = 0,04$), середньонічний – на 6,6 % ($p = 0,03$). 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 $11,1 \pm 1,6$ ($p = 0,04$). Крім того, у пацієнтів зі зниженням ШКФ спостерігалось зниження середньої варіабельності ДАТ і САТ, що ймовірно є наслідком зменшення ДІ – перепаду день/ніч, що не можна розцінити як позитивний тренд. Можливим позитивним зрушенням є зменшення РП САТ і ДАТ у хворих цієї групи (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Динаміка показників АМАТ у пацієнтів із РАГ в залежності від динаміки функції нирок під впливом лікування

Показник	Група 1		р	Група 2		р
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
САТ офісний, мм. рт. ст	$174,0 \pm 2,2$	$142,4 \pm 0,7$	<0,001	$174,9 \pm 2,2$	$144,3 \pm 0,6$	<0,001
ДАТ офісний, мм. рт. ст	$98,0 \pm 1,6$	$85,3 \pm 0,6$	<0,001	$94,7 \pm 2,5$	$85,0 \pm 0,8$	0,04
ПАТ офісний, мм. рт. ст	$76,7 \pm 2,2$	$57,9 \pm 0,8$	<0,001	$83,2 \pm 3,1$	$59,7 \pm 1,0$	<0,001
САТ доба, мм. рт. ст	$168,1 \pm 1,6$	$138,2 \pm 1,2$	<0,001	$166,6 \pm 2,9$	$146,6 \pm 4,6$	<0,001
ДАТ доба, мм. рт. ст	$96,1 \pm 1,7$	$81,7 \pm 1,4$	<0,001	$87,7 \pm 2,0$	$75,1 \pm 2,9$	<0,001
ПАТ доба, мм. рт. ст	$72,1 \pm 1,4$	$56,6 \pm 1,1$	<0,001	$78,9 \pm 2,3$	$71,6 \pm 5,3$	0,03
САТ день, мм. рт. ст	$172,6 \pm 1,6$	$142,9 \pm 1,2$	<0,001	$172,2 \pm 2,4$	$149,4 \pm 4,7$	<0,001
ДАТ день, мм. рт. ст	$100,1 \pm 1,8$	$85,6 \pm 1,5$	<0,001	$92,3 \pm 2,1$	$77,8 \pm 2,9$	<0,001
ПАТ день, мм. рт. ст	$72,6 \pm 1,4$	$57,2 \pm 1,2$	<0,001	$79,9 \pm 2,6$	$71,6 \pm 5,4$	0,04
САТ ніч, мм. рт. ст	$159,9 \pm 2,0$	$130,0 \pm 1,3$	<0,001	$155,7 \pm 2,4$	$140,1 \pm 4,9$	0,003
ДАТ ніч, мм. рт. ст	$88,3 \pm 1,7$	$73,0 \pm 1,2$	<0,001	$79,2 \pm 2,0$	$68,6 \pm 2,1$	0,003
ПАТ ніч, мм. рт. ст	$71,5 \pm 1,7$	$56,0 \pm 1,1$	<0,001	$76,5 \pm 3,0$	$71,5 \pm 4,9$	0,03
ДІ САТ, %	$7,4 \pm 0,9$	$10,4 \pm 0,6$	0,001	$9,6 \pm 0,9$	$6,5 \pm 1,3$	0,16
ДІ ДАТ, %	$11,4 \pm 1,0$	$14,7 \pm 0,8$	0,003	$14,2 \pm 1,2$	$11,1 \pm 1,6$	0,04
ВСАТ доба, мм. рт. ст	$17,4 \pm 0,4$	$16,0 \pm 0,3$	0,56	$17,8 \pm 0,6$	$15,4 \pm 0,7$	0,04
ВДАТ доба, мм. рт. ст	$12,5 \pm 0,3$	$11,5 \pm 0,3$	0,29	$12,2 \pm 0,6$	$9,4 \pm 0,4$	<0,001

Продовження таблиці 5.10						
Показник	Група 1		р	Група 2		р
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
ВСАТ день, мм. рт. ст	16,2 ± 0,4	14,5 ± 0,3	0,08	16,7 ± 0,7	15,1 ± 0,9	0,27
ВДАТ день, мм. рт. ст	11,0 ± 0,3	9,9 ± 0,2	0,07	10,5 ± 0,5	8,9 ± 0,5	0,06
ВСАТ ніч, мм. рт. ст	15,4 ± 0,5	14,9 ± 0,4	0,43	14,1 ± 0,8	13,4 ± 1,9	0,61
ВДАТ ніч, мм. рт. ст	10,7 ± 0,3	10,4 ± 0,5	0,55	10,1 ± 0,7	8,6 ± 0,6	0,41
РП САТ, мм.рт.ст.	55,6 ± 2,1	58,8 ± 1,4	0,06	53,5 ± 1,9	42,3 ± 2,9	0,02
РП ДАТ, мм. рт. ст	41,8 ± 1,4	38,3 ± 1,2	0,05	44,7 ± 2,5	27,1 ± 2,1	0,001
ШРП САТ, мм. рт. ст	27,9 ± 2,1	28,9 ± 1,3	0,44	30,3 ± 3,0	26,6 ± 1,2	0,43
ШРП ДАТ, мм. рт. ст	18,8 ± 1,7	17,6 ± 1,2	0,38	23,2 ± 3,2	16,8 ± 1,3	0,04

Примітки: В – варіабельність, ДІ – добовий індекс, РП – ранковий приріст, ШРП – швидкість ранкового приросту.

Порівняльний аналіз зміни (Δ %) характеристик офісного та амбулаторного АТ виявили певні особливості у пацієнтів з різнонаправленою динамікою функції нирок. В групах порівняння відмічалось зіставне зниження офісного САТ, ДАТ і ПАТ. У пацієнтів з негативною динамікою функції нирок визначалась стійка тенденція до меншого зниження САТ в середньому за добу та в денний період. Натомість, зниження середньонічного АТ в цій групі було практично в два рази меншим, ніж у пацієнтів з позитивною динамікою функції нирок. Що стосується ДАТ, то у хворих з негативною динамікою функції нирок його зниження в нічні години було значно меншим (в 1,7 раз), ніж в групі порівняння. Не було відмічено достовірної різниці між групами порівняння в ДАТ за добу і день та ПАТ в усі періоди доби. Важливо зазначити, що в групі з негативною динамікою функції нирок спостерігалось зменшення показника ДІ в порівнянні з вихідними даними. Крім того, у пацієнтів з негативною динамікою функції нирок спостерігали збільшення варіабельності ДАТ в середньому за добу (табл. 5.11) [302].

Таблиця 5.11

Динаміка показників АМАД у пацієнтів із РАГ в залежності від динаміки функції нирок під впливом лікування

Показник	Група 1 n = 75	Група 2 n = 34	p
САТ офісний, Δ %	16,9 ± 1,4	18,6 ± 1,6	0,49
ДАТ офісний, Δ %	10,2 ± 2,2	6,6 ± 3,0	0,34
ПАТ офісний, Δ %	19,6 ± 3,3	27,9 ± 3,3	0,13
САТ доба, Δ %	17,9 ± 1,2	13,0 ± 2,4	0,07
ДАТ доба, Δ %	15,5 ± 1,2	12,3 ± 2,4	0,24
ПАТ доба, Δ %	20,6 ± 1,5	13,9 ± 3,0	0,07
САТ день, Δ %	17,2 ± 1,0	14,2 ± 2,1	0,20
ДАТ день, Δ %	14,8 ± 1,1	14,0 ± 2,0	0,72
ПАТ день, Δ %	19,5 ± 1,6	14,6 ± 3,0	0,17
САТ ніч, Δ %	19,3 ± 1,6	9,9 ± 2,7	0,02
ДАТ ніч, Δ %	17,2 ± 1,8	9,9 ± 1,7	0,03
ПАТ ніч, Δ %	18,5 ± 3,4	10,6 ± 5,0	0,28
ДІ САТ, Δ %	3,8 ± 0,9	-2,7 ± 1,9	0,002
ДІ ДАТ, Δ %	3,8 ± 1,3	-4,0 ± 1,8	0,005

Примітки: В – варіабельність, ДІ – добовий індекс.

Отже, у пацієнтів з позитивною динамікою функції нирок величина 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. В групі з негативною динамікою відмічалось стійке зниження САТ за добу та день, натомість зниження АТ в нічний період було майже в два рази меншим, ніж в групі порівняння.

5.3 Вихідні прозапальні, метаболічні і гуморальні показники та їх динаміка у пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки функції нирок.

Перш за все, важливо зазначити, що при первинному обстеженні рівні креатиніну, ШКФ, цистатину С і ЕАС не різнилися у пацієнтів груп порівняння. Зіставними також були показники сироваткового вмісту сечової кислоти, калію, натрію і цитруліну. Достовірно різнилися показники активності системного запалення і глюкози натще. Порівняльний 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 рівнем глюкози крові, ніж в групі порівняння (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Вихідні прозапальні та метаболічні показники пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки ШКФ

Показник	Група 1 n = 75	Група 2 n = 34	p
Креатинін, мкмоль/л	101,6 ± 3,7	92,7 ± 3,2	0,15
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	73,3 ± 2,6	72,3 ± 2,7	0,83
Цистатин С, мг/л	1,7 ± 0,07	1,6 ± 0,1	0,63
ЕАС, мг/л	21,2 ± 1,3	23,4 ± 2,5	0,40
СРП, мг/л	4,2 ± 0,6	5,0 ± 0,2	0,002
ФНП-α, пг/мл	6,9 ± 0,2	8,3 ± 0,6	0,04
ІЛ-6, пг/мл	1,1 ± 0,1	1,9 ± 0,2	0,001
Цитрулін, МО/мл	83,2 ± 2,2	86,6 ± 3,3	0,43
К, ммоль/л	4,4 ± 0,05	4,5 ± 0,06	0,07
Na, ммоль/л	144,7 ± 0,3	145,5 ± 0,5	0,23
Сечова кислота, мкмоль/л	364,6 ± 11,4	328,5 ± 13,7	0,07
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 0,1	6,7 ± 0,3	0,001

В групі з негативною динамікою ШКФ відмічався практично вдвічі вищий рівень активного реніну ($p = 0,02$), проте на 33,6 % ($p = 0,03$) нижчий рівень загальних метанефринів в добовій сечі (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Вихідні гуморальні показники регуляції АТ у пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки ШКФ

Показник	Група 1 n = 75	Група 2 n = 34	p
Ренін активний, нг/л	$8,8 \pm 0,4$	$15,6 \pm 1,2$	0,02
Альдостерон, нг/дл	$21,4 \pm 1,7$	$20,6 \pm 1,5$	0,72
АРС, ум. од.	$2,7 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,5$	0,49
ЕМС, мкг/24 год	$168,9 \pm 12,1$	$126,4 \pm 15,6$	0,03

Примітка: АРС – альдостерон-ренінове співвідношення, ЕМС – екскреція загальних метанефринів з сечею.

Аналіз динаміки метаболічних і прозапальних показників дозволив встановити наступне. У пацієнтів з РАГ через 36 міс. спостерігали збільшення вмісту глюкози в венозній крові з $6,1 \pm 0,1$ до $6,7 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$). Зростання глікемії відбувалось як у пацієнтів без ЦД (з $5,4 \pm 0,1$ до $5,9 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,001$), так і з супутнім ЦД (з $7,4 \pm 0,2$ до $8,1 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,001$). Впродовж спостереження діагностовано 2 нових випадки ЦД.

В пацієнтів з негативною динамікою ШКФ спостерігали зростання глікемії на 15,2 %, що є логічним з огляду на те, що більшість хворих цієї групи мала ЦД при включенні в дослідження. В групі 1 рівень глюкози не зазнав змін протягом спостереження (табл. 5.14).

У пацієнтів обох груп відмічалось збільшення рівня сечової кислоти протягом 36 міс. лікування: в групі з позитивною динамікою функції нирок - на 13,5 % ($p = 0,001$), в групі з негативною динамікою функції нирок – на 44,0 % ($p < 0,001$) (табл. 5.14).

Таблиця 5.14

Динаміка метаболічних та прозапальних показників у пацієнтів з РАГ в залежності від динаміки ШКФ на фоні лікування

Показник	Група 1 n = 75		p	Група 2 n = 34		p
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
Креатинін, мкмоль/л	101,6 ± 3,7	89,4 ± 2,3	<0,001	92,7 ± 3,2	108,4 ± 2,4	0,001
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	73,3 ± 2,6	81,6 ± 2,3	0,001	72,3 ± 2,7	57,2 ± 1,6	0,001
СРП, мг/л	4,2 ± 0,6	3,9 ± 0,2	0,23	5,0 ± 0,2	4,4 ± 0,3	0,98
Цитрулін, МО/мл	83,2 ± 2,2	74,2 ± 3,6	0,02	86,6 ± 3,3	89,0 ± 5,8	0,05
ЕАС, мг/л	20,6 ± 1,3	25,4 ± 1,3	0,07	23,4 ± 2,5	32,0 ± 5,0	0,03
К, ммоль/л	4,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1	0,35	4,3 ± 0,1	4,5 ± 0,2	0,57
Na, ммоль/л	144,7 ± 0,3	142,4 ± 0,3	0,07	145,5 ± 0,5	142,9 ± 0,8	0,11
Сечова кислота, мкмоль/л	364,6 ± 11,4	413,4 ± 12,8	0,001	328,5 ± 13,7	473,2 ± 14,3	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 0,1	6,0 ± 0,1	0,58	6,7 ± 0,3	7,9 ± 0,4	0,001

Рівень ЕАС у пацієнтів з погіршенням функції нирок підвищився на 36,8 % ($p = 0,03$), і залишався незмінним в групі 1. Протягом тривалого лікування не зазнали також достовірних змін рівень СРП і натрію в групах порівняння. Хоча варто зазначити, що вміст натрію в крові демонстрував чітку тенденцію до зниження у пацієнтів з РАГ, незалежно від характеру динаміки функції нирок. Крім того, між групами різнилась динаміка вмісту цитруліну, вона відповідала динаміці ШКФ – у пацієнтів групи 1 вміст цитруліну зменшився з $83,2 \pm 2,2$ до $74,2 \pm 3,6$ ($p = 0,02$), тоді як в групі 2 – навпаки спостерігали тенденцію до його підвищення з $86,6 \pm 3,3$ до $89,0 \pm 5,8$ ($p = 0,05$) (табл. 5.14).

Таким чином, пацієнти з негативною динамікою функції нирок демонстрували вищі вихідні показники активного реніну, СРП, прозапальних

цитокінів та глюкози крові. У пацієнтів з негативною динамікою функції нирок впродовж спостереження відмічали зростання глікемії натще, переважно за рахунок пацієнтів з ЦД. Динаміка цитруліну відповідала змінам ШКФ, натомість рівень сечової кислоти зріс достовірно в обох групах. Його зростання паралельно з тенденцією до зменшення рівня натрію в крові є результатом терапії тіазидним (тіазидоподібним) діуретиком з додаванням антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів більшій частині пацієнтів.

5.4 Предиктори покращення функції нирок у пацієнтів з РАГ і ХХН

Для вивчення факторів, асоційованих з покращенням функції нирок у пацієнтів з РАГ при тривалому спостереженні, було проведено кореляційний аналіз вихідних показників АТ, вуглеводного і пуринового метаболізму, активності неспецифічного запалення, гуморального профілю з динамікою ШКФ. В табл. 5.15 представлено коефіцієнти кореляції для показників, які були достовірно асоційовані з динамікою ШКФ. Було встановлено, що зростання ШКФ прямо асоційовано вищими показниками НРІ, амбулаторного ДАТ в усі періоди доби та з вищим рівнем варіабельністю САТ і ДАТ в нічний період, обернено – з величиною ДІ ДАТ.

Таблиця 5.15

Зв'язок динаміки ШКФ з вихідними характеристиками функції нирок, ДМАТ, прозапальними, гуморальними та метаболічними показниками в пацієнтів з РАГ

Показники	Коефіцієнт r	p	Коефіцієнт r^1	p^1
Креатинін	0,476	<0,001	0,343	0,001
ШКФ	-0,423	<0,001	-0,398	0,001
Сечова кислота	0,451	<0,001	0,237	0,01
Глюкоза	0,350	<0,001	0,115	0,32
Калій	0,248	0,009	0,238	0,03
ІЛ-6	-0,340	0,001	-0,356	0,001

Продовження таблиці 5.15				
Показники	Коефіцієнт r	p	Коефіцієнт r^1	p^1
Активний ренін	-0,261	0,009	-0,298	0,004
Варіабельність ДАТ ніч	0,434	<0,001	0,312	0,04
Варіабельність САТ ніч	0,289	0,002	0,203	0,09
ДАТ доба	0,267	0,005	0,192	0,15
ДАТ день	0,241	0,01	0,182	0,21
ДАТ ніч	0,259	0,006	0,216	0,06
ДІ ДАТ	-0,20	0,03	-0,13	0,24
НРІ, умов.од.	0, 318	0,04	0, 205	0,23

Примітка: r^1 – коефіцієнт кореляції з урахуванням динаміки середньонічного АТ, ДІ АТ, цитруліну і глюкози.

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 ($r= -0,261$; $p<0,001$) [305].

Як було встановлено в підрозділі 5.2 (табл. 5.11), зростання ШКФ напряду 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 ($r=0,29$; $p=0,02$). За даними, наведеними в підрозділі 5.2 (табл. 5.14) зниження ШКФ було тісно асоційоване зі зростанням рівня глюкози натще впродовж спостереження ($r=0,35$; $p=0,003$). Першим етапом у визначенні предикторів динаміки функції нирок було проведення аналізу із застосуванням часткової кореляції. Було встановлено, що після урахування 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 (табл. 5.15).

Для визначення предикторів покращення функції нирок у пацієнтів з РАГ було застосовано покроковий множинний регресійний аналіз. В його модель було включено всі показники, що корелювали з динамікою ШКФ і кореляція зберігалась після поправки на динаміки середньонічного АТ, ДІ АТ, цитруліну і глюкози. За результатами аналізу предикторами зростання та стабілізації ШКФ в пацієнтів з РАГ на тлі лікування 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 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; $p=0,03$). Для показників, які аналізувались в якості предикторів, застосований розподіл за медіаною значення.

Таким чином, предикторами покращання функції нирок у пацієнтів з РАГ на тлі лікування є нижча вихідна ШКФ та нижчі концентрації в крові ІЛ-6 і активного реніну, а також вищий рівень калію крові. Вихідна каліємія $> 4,3$ ммоль/л і рівень ІЛ-6 $< 1,3$ пг/мл асоційовані зі зростання ШКФ у пацієнтів з РАГ і ХХН.

Висновки розділу 5

В пацієнтів з РАГ багатокомпонентна антигіпертензивна терапія протягом трирічного періоду сприяла суттєвому зниженню систолічного і діастолічного АТ: відповідно офісного на 17,9 та 11,7 %, середньодобового – на 16,8 і 15,4 %

($P < 0,001$ в усіх випадках). Цільового офісного АТ вдалось досягти у 56,4 %, а офісного й амбулаторного – у 46,2 % пацієнтів з РАГ.

Наявність ХХН є зумовлює збереження резистентності до багатокomпонентної терапії: в цій групі відсоток досягнення цільового офісного і амбулаторного АТ був нижчим, ніж в загальній групі РАГ – 44,4 та 35,2 % відповідно; та суттєво меншим, ніж в пацієнтів без ХХН – 66,7 та 55,5 % відповідно. Більш суттєве зниження пульсового АТ в усі періоди доби асоціювалось з позитивною динамікою функції нирок у пацієнтів з РАГ, натомість зниження АТ в нічний період було практично вдвічі меншим у пацієнтів з погіршенням функції нирок, ніж у хворих з її покращанням.

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 мл/хв./1,73м², що супроводжувалось зростанням альбумінурії в 2,2 рази.

Предикторами зростання ШКФ впродовж трьох років лікування у хворих на РАГ були вищий вихідний рівень креатиніну і калію крові, нижча ШКФ за нижчого вмісту в крові ІЛ-6 і активного реніну.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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;6:64-70. <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).

2. 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).

3. Шеремет МЮ, Мищенко 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).

4. Мищенко 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 статті, висновки сформульовано спільно з керівником).

5. Матова ОО, Мищенко 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.

6. 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; 36:e49. doi: [10.1097/01.hjh.0000539094.81925.ca](https://doi.org/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).

7. 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; 29th European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 37:e262.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія є головним чинником серцево-судинних захворювань, провідною причиною захворюваності та смертності в усьому світі — пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією мають особливо високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [1, 1, 3].

Істинна резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) відноситься до діагнозу первинної гіпертензії з виключенням усіх інших потенційних причин неконтрольованого артеріального тиску, включаючи вторинну гіпертензію, псевдорезистентність через погану схильність до антигіпертензивної терапії чи ефект «білого халату» [1, 3, 5, 6].

Ризик РАГ підвищується у пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, дисфункцією нирок або обструктивним апное сну [6–14]. Поширеність РАГ у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію дуже варіабельна, коливається, за даними різних джерел, від 5 % до 48 % через різноманітні діагностичні підходи та недостатнього диференціювання пацієнтів з псевдорезистентною гіпертензією [1–22].

Неконтрольовано підвищений АТ є потужним фактором ризику прогресування ураження нирок і другою, після ЦД, причиною розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН).

Великі популяційні дослідження показали, що, незважаючи на прогрес у виявленні та лікуванні АГ, лише невеликий відсоток пацієнтів із медикаментозним лікуванням досягає адекватного контролю АТ. Ще менший успіх в контролі АТ було продемонстровано в дослідженнях, проведених за участі пацієнтів з ХХН та (або) цукровим діабетом [27].

ХХН давно вважають однією з найчастіших причин РАГ [27, 29]. Ряд патофізіологічних факторів ХХН є підґрунтям розвитку та прогресування РАГ. Вони включають порушення обміну натрію і тривале перевантаження натрієм та рідиною, підвищену активність ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, ендотеліальну дисфункцію, атеросклеротичні

процеси тощо. Істотно більшою, ніж у загальній популяції, є поширеність РАГ за ХХН. Кілька великих популяційних досліджень показали, що пацієнти з РАГ частіше хворіють на ХНН і у них виявляють мікро- або макроальбумінурію [27].

Відомо, що системне запалення та стабільно підвищений АТ викликають порушення мікроциркуляції, що сприяє розвитку РАГ. Судинна система виконує функції модуляції запалення, підтримки рівня АТ за рахунок тону м'язового шару стінки судини, а також бере участь у процесах коагуляції. Через пошкодження ендотелію підвищеним АТ усі судинно-захисні властивості втрачаються або спотворюються, і ендотелій набуває парадоксальних властивостей, протромботичних і антифібринолітичних, що призводить до агрегації тромбоцитів, міграції клітин і проліферації судинних гладком'язових клітин, накопичення ліпопротеїнів низької щільності, атракції моноцитів і адгезії тромбоцитів та синтез запальних цитокінів. Дія вазоконстрикторів, таких як ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан А₂ і реактивні види кисню перевищують ефекти вазодилаторів, такі як оксид азоту (NO), ендотеліальний гіперполяризуючий фактор, кініни і простаглікліни [202]. Серед відомих запальних маркерів С-реактивний білок є найбільш широко вивченим і використовується як референтний показник системного запалення у наукових дослідженнях та в клінічній практиці. Рівень запалення, який оцінюється за концентрацією С-реактивного білку в плазмі крові, дозволяє прогнозувати віддалений ризик виникнення першого інфаркту міокарда, ішемічного інсульту або ураження периферичних артеріальних судин і безпосередньо сприяє підвищенню судинної резистентності шляхом зменшення синтезу оксиду азоту ендотеліальними клітинами [202].

Зниження АТ, незалежно від класу застосованих антигіпертензивних препаратів сприяє покращенню функції нирок [203,204,290]. Антигіпертензивна терапія може впливати на функцію нирок за участю різних механізмів залежно від особливостей фармакодинаміки застосовуваного препарату [203,204]. Відомо, що найпотужніший нефропротекторний ефект мають блокатори РААС,

інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. На ШКФ істотно не впливають вазодилататори, альфа-блокатори та симпатолітики центральної дії і можуть погіршувати бета-адреноблокатори.

Важливим є підвищення ефективності лікування пацієнтів з РАГ на основі формування терапевтичних підходів з урахуванням функціонального стану нирок та вихідних показників біомаркерів ниркового ураження.

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.

Провівши аналіз вище сказаного, *метою* нашого дослідження було підвищення ефективності лікування пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією на основі визначення предикторів покращення функціонального стану нирок за даними тривалого спостереження.

Відповідно до поставленої мети при виконанні дисертаційної роботи вирішувалися наступні завдання:

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

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

8. Дослідити стан прозапальних (С-реактивний протеїн, ІЛ-6, ФНП-а), метаболічних (глюкоза, сечова кислота, ліпідний спектр крові) та гуморальних

(концентрація альдостерону та активного реніну в плазмі, добова екскреція метанефринів з сечею) показників в пацієнтів з РАГ за нормальної та порушеної функції нирок.

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

10. 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.

Для вирішення поставлених завдань були застосовані наступні методи обстеження: загально-клінічне, антропометричні (зріст, вага, ІМТ), оцінка прихильності пацієнтів до терапії за опитувальником Моріски-Грін, інструментальні (офісне та добове вимірювання АТ), біохімічні (К, На, креатинін, сечова кислота, глюкоза, СРП), екскреція альбуміну та метанефринів в добовій сечі, імуноферментні (ІЛ-6, ФНП- α , активний ренін, концентрація альдостерону плазми) та статистичну обробку отриманих результатів за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics V.22.0.

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.

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, ІІ-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/ тіазидний (тіазидоподібний) 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 компонента терапії, якими були почергово антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон або еплеренон, бета-адреноблокатор небіволол, 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.

Для вивчення характеристик клінічного профілю пацієнтів із РАГ було проведено порівняльний аналіз отриманих даних обстеження 117 пацієнтів з РАГ та 114 пацієнтів з КАГ. Переважна 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/м²; $p = 0,01$).

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% ($\chi^2 = 21,7$; $p < 0,001$), персистоючої 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 % ($\chi^2 = 31,21$; $p < 0,001$), що співпадає з даними літератури [248]. 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 [55].

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. ХХН давно вважають однією з найчастіших причин РАГ [27, 29]. Ряд патофізіологічних факторів ХХН є підґрунтям розвитку та прогресування РАГ. Кілька великих популяційних досліджень показали, що пацієнти з РАГ частіше хворіють на ХНН і у них виявляють мікро- або макроальбумінурію [27].

Пацієнти з РАГ в 4,9 разів частіше мали супутній ЦД 2-го типу, в порівнянні з пацієнтами з КАГ – 38,5 % проти 7,9 % ($\chi^2 = 31,21$; $p < 0,001$). Середній вміст глюкози у венозній крові в пацієнтів з ЦД становив $7,3 \pm 0,2$ ммоль/л, показник глікованого гемоглобіну відмічався на рівні $7,1 \pm 0,2$ %. Анамнестичні та антропометричні дані пацієнтів з РАГ із супутнім ЦД засвідчили, що ці хворі були значно старшого віку $60,5 \pm 1,8$ проти $47,6 \pm 1,3$ р. ($p = 0,001$), мали триваліший анамнез гіпертензії $19,6 \pm 2,4$ проти $12,9 \pm 1,0$ р. ($p = 0,03$), а також в гендерній структурі переважали жінки - 64,4 %, тоді як в

групі без ЦД більшість становили чоловіки - 68,1 %. Пацієнти з РАГ мають підвищений ризик серцево-судинної та ниркової патології, безпосередньо пов'язаний зі ступенем підвищення АТ. Проте, РАГ також пов'язана з комбінацією інших факторів ризику, таких як вік понад 55 років, тютюнопаління, ожиріння, ЦД та ХХН, що можуть призвести до додаткового ризику майбутніх серцево-судинних подій [27]. Багато факторів ризику розвитку ХХН та АГ є спільними, а деякі супутні захворювання, такі як ЦД, також залежать від загальних умов, таких як ожиріння або соціально-економічний стан. Важливо те, що функція нирок та протеїнурія були незалежно пов'язані з РАГ після коригування за віком, статтю, расою, ІМТ та ЦД [51].

Наступним етапом роботи було проведення аналізу показників ДМАТ та визначення особливостей циркадного ритму АТ у пацієнтів з істинною РАГ. Вивчення показників офісного АТ і даних АМАТ пацієнтів з РАГ у зіставленні з даними пацієнтів з КАГ дозволило встановити певні особливості. Вихідні рівні офісного САТ і ПАТ були на 6,0 % та 17,6 % ($p < 0,001$ для обох показників) вищими у пацієнтів з РАГ в порівнянні з групою КАГ. Аналіз середньодобового, середньоденного і середньонічного САТ показав достовірне переважання показників в групі РАГ у порівнянні з групою КАГ: на 10,2 % , на 10 % і на 12 % відповідно ($p < 0,001$ для всіх показників). Крім того, в групі РАГ рівень середньонічного ДАТ на 16,6 % ($p = 0,01$), а показник середньоденного ДАТ незначно, проте достовірно, були вищими за резистентного перебігу АГ в порівнянні з групою КАГ. Рівні ПАТ в усі періоди доби були достовірно вищими в групі РАГ: на 18,5% ($p = 0,001$) в середньому за добу, на 18,2% ($p = 0,03$) – за денний період і на 20,7 % ($p < 0,001$) – за нічний період в порівнянні з групою КАГ.

За результатами аналізу добового профілю АТ було встановлено, що в обох групах був зіставний відсоток пацієнтів з нормальним двофазним добовим ритмом АТ (тип «dipper») та з недостатнім зниженням АТ в нічний період (тип «non-dipper»). Особливістю пацієнтів з РАГ був високий відсоток

порушень добового ритму за типом «night-peaker», який вважається найнесприятливішим в прогностичному плані типом циркадного ритму АТ. Так, в групі РАГ таких пацієнтів налічувалось 12,1 %, в групі КАГ – 3,9 % ($\chi^2=4,23$; $p=0,03$). Зміни у добовому профілі АТ пов'язують з підвищеним ризиком смертельних та нефатальних випадків серцево-судинної системи. Крім того, проспективні дослідження виявили, що АТ сну у більшій мірі прогнозує ризик серцево-судинних захворювань, ніж офісний, пробудження або середній 24-годинний АТ у осіб з нормальним АТ та АГ [60].

Зіставний аналіз показників АМАТ 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 % (0,002). У зрізовому дослідженні було проведено обстеження 102.771 пацієнтів з АГ, серед яких у 3227 хворих мали ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² і/або співвідношення альбуміну й креатиніну в сечі ≥ 30 мг/г. У цих пацієнтів в порівнянні з тими, у кого немає ХХН, амбулаторний систолічний АТ був вищим, особливо вночі, тоді як загальний діастолічний АТ був нижчим. Поширеність добового профілю АТ «non-dipper» була вищою у хворих на ХХН [64].

Після вивчення особливостей офісного та амбулаторного АТ у пацієнтів з КАГ та РАГ наступним кроком нашої роботи було детальне вивчення структурно-функціонального стану нирок та особливостей прозапальних,

метаболических і гуморальних показників в пацієнтів з РАГ. 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 м², а у пацієнтів зі збереженою функцією нирок - $88,1 \pm 1,9$ мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$). 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. ($p < 0,001$). Більше половини учасників дослідження CRIC з ШКФ до 30 мл/хв/ 1,73 м² відповідали критеріям РАГ. У скоригованій моделі зниження розрахункової ШКФ на кожні 5 мл/хв/1,73 м² було пов'язане з вищою вірогідністю РАГ на 14%, а підвищення протеїнурії вдвічі пов'язано з вищою вірогідністю РАГ на 28% [37,38].

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-α - 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 підвищеним рівнем в пацієнтів ХХН, на що вказує зіставний рівень СРП і прозапальних цитокінів у пацієнтів з КАГ і РАГ без ураження нирок. Системне запалення та стабільно підвищений

АТ викликають порушення мікроциркуляції, що сприяє розвитку РАГ. Через пошкодження ендотелію підвищеним АТ усі судинно-захисні властивості втрачаються або спотворюються, і ендотелій набуває парадоксальних властивостей, протромботичних і антифібринолітичних, що призводить до агрегації тромбоцитів, міграції клітин і проліферації судинних гладком'язових клітин, накопичення ліпопротеїнів низької щільності, атракції моноцитів і адгезії тромбоцитів та синтез запальних цитокінів. Дія вазоконстрикторів, таких як ангіотензин II, ендотелін-1, тромбоксан А₂ і реактивні види кисню перевищують ефекти вазодилататорів, такі як оксид азоту (NO), ендотеліальний гіперполяризуючий фактор, кініни і простагліцини [202].

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- α – 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- α – 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. Про тісний патогенетичний зв'язок свідчать множинні зв'язки наявності та тяжкості як хвороб нирок, так і асоційованої із ними серцево-судинної патології, а також класичних маркерів запалення — СРП, інтерлейкінів (1, 6), фактору некрозу пухлин, мікробіому тощо [286, 287]. 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- α - на 25,8 % ($p < 0,001$). Серед відомих запальних маркерів С-реактивний білок є найбільш широко вивченим і використовується як референтний показник системного запалення у наукових дослідженнях та в клінічній практиці [202].

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 $47,1\%$ ($p = 0,02$).

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення динаміки функції нирок в пацієнтів з РАГ протягом тривалого спостереження. Аналіз динаміки офісного і амбулаторного АТ через 3 міс. лікування продемонстрував достовірне зниження офісного АТ в обох групах, але у пацієнтів без ХХН динаміка була суттєвішою для обох показників - САТ ($p = 0,001$) і ДАТ ($p = 0,007$). Зниження АТ, незалежно від класу застосованих антигіпертензивних препаратів сприяє покращенню функції нирок [203,204,290]. Антигіпертензивна терапія може впливати на функцію нирок за участю різних механізмів залежно від особливостей фармакодинаміки застосовуваного препарату [203,204]. 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 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 м², тобто річний темп її зниження становив 1,7 мл/хв/1,73 м².

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/1,73м² від початкового рівня. В подальшому рівень ШКФ стабілізувався і через 36 міс. становив $53,9 \pm 2,0$ мл/хв/1,73м². 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 м². 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.

Проведений аналіз в групах пацієнтів в залежності від динаміки ШКФ показав, що 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 $11,1 \pm 1,6$ ($p = 0,04$).

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.

Для визначення предикторів покращення функції нирок у пацієнтів з РАГ було застосовано покроковий множинний регресійний аналіз. В його модель було включено всі показники, що корелювали з динамікою ШКФ і кореляція зберігалась після поправки на динаміки середньонічного АТ, ДІ АТ, цитруліну і глюкози. За результатами аналізу предикторами зростання та стабілізації ШКФ в пацієнтів з РАГ на тлі лікування 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 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 вищий 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- α 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 ІІІ 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 мл/хв./1,73м², 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 $< 1,3$ 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; $p=0,03$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з резистентною АГ для контролю ефективності антигіпертензивної терапії доцільно використовувати добове 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 ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol*. 2018.
2. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors-results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Am Soc Hypertens*. 2016; 10 (11): 838-846.
3. Nansseu JR, Noubiap JJ, Mengnjo MK [et al.]. The highly neglected burden of resistant hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6 (9): e011452.
4. Lee KN, Na JO, Choi CU [et al.]. Prevalence and characteristics of resistant hypertension at primary clinics in Korea: a nationwide cross-sectional study. *Clin Hypertens*. 2016; 22: 4.
5. Verdalles Ú, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S [et al.]. Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2016; 36 (5): 523-529.
6. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E [et al.]. Resistant Hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25 (1): 173-183.
7. Coca A. Hipertens Riesgo Vasc. Coca A. Physician knowledge and attitudes on the clinical evaluation and treatment of resistant hypertension: The RESIST study. 2017; 34 (1): 4-16.
8. Wolley MJ. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18 (5): 36.
9. de Beus E, Bots ML, van Zuilen AD [et al.]. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2015; 66(5): 998-1005.
10. Arias-Rodríguez M, Fernández-Fresnedo G, Campistol JM [et al.]. Prevalence and clinical characteristics of renal transplant patients with true resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015; 33 (5): 1074-1081.

11. Wang Wang AY. Sleep-disordered breathing and resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 520-531.
12. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 483-491.
13. Muntner P, Davis BR, Cushman WC [et al.]. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension.* 2014; 64 (5): 1012-1021.
14. Vega J, Bisognano JD. The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (3):247-256.
15. Bayliss G, Weinrauch LA, D'Elia. Resistant hypertension in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014; 14 (8): 516.
16. Buess D, Henny-Fullin K, Handschin A [et al.]. Therapy-resistant arterial hypertension. *Ther Umsch* 2015; 72 (6): 389-396.
17. Izzo R, Stabile E, Esposito G [et al.]. Prevalence and characteristics of true and apparent treatment resistant hypertension in the Campania Salute Network. *Int J Cardiol.* 2015; 184: 417-419.
18. Agarwal R. Agarwal R. Introduction: resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 481-482.
19. Vetromile F, Pernin V, Szwarc I [et al.]. Prevalence and risk factors of noncontrolled and resistant arterial hypertension in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2015; 99 (5): 1016-1022.
20. Chia YC, Ching SM. Prevalence and predictors of resistant hypertension in a primary care setting: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2014; 15: 131.
21. Weitzman D, Chodick G, Shalev V [et al.]. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension.* 2014; 64 (3): 501-507.

22. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK [et al.]. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (5): 781-788.
23. Achelrod D, Wenzel U, Frey Achelrod D. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2015; 28 (3): 355-361.
24. Galletti F, Barbato A, MINISAL-SIIA Study Group. Prevalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: results from the MINISAL-SIIA study program. *J Hum Hypertens.* 2016; 30 (11): 703-708.
25. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015; 88 (3): 622-632.
26. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens.* 2014; 32 (2): 415-422.
27. Staessen JA, Li Y, Hara A, et al. Blood Pressure Measurement Anno. 2016; *Am J Hypertens.* 2017; 30 (5): 453-463.
28. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 483-491.
29. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens.* 2013; 31 (10): 2018-2024.
30. Drexler YR, Bomback AS. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (7): 1327-1335.
31. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8 (9):1583-1590.

32. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61 (24): 2461-2467.
33. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012; 125 (13): 1635-1642.
34. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62 (2): 285-294.
35. Evans RG, Bie P. Role of the kidney in the pathogenesis of hypertension: time for a neo-Guytonian paradigm or a paradigm shift. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310 (3): R217-R229.
36. Judd E. Obesity, African American Race, Chronic Kidney Disease, and Resistant Hypertension: The Step Beyond Observed Risk / E. Judd, D. A. Calhoun // *Hypertension.* — 2016. — Vol. 67, No. 2. — P. 275-277.
37. Rossignol P, Juillard L. Interactions cardiorénales. *Nephrol Ther.* 2017; 13 (6S): 6S11-6S15.
38. Prkacin I, Corić-Martinović V, Bulum T, et al. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation. *Acta Clin Croat.* 2015; 54 (4): 547-550.
39. Hougardy JM, Leeman M. Management of high blood pressure in patients with chronic kidney disease : Summary of recent guidelines. *Rev Med Brux.* 2016; 37 (5): 409-418.
40. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension.* 2016; 67 (2): 387-396.

41. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol.* 2015; 200: 25-29.
42. Romero CA, Peixoto AJ, Orias M. Estimated GFR or albuminuria: which one is really associated with resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 492-497.
43. Kaboré J, Metzger M, Helmer C, et al. Kidney function decline and apparent treatment-resistant hypertension in the elderly. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146056 .
44. de la Sierra A, Pareja J, Armario P, et al. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens.* 2017; 30 (1) 37-41.
45. Boddi M. Renal ultrasound (and doppler sonography) in hypertension: an update. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 191-208.
46. Meola M, Petrucci I, Giovannini L, et al. Ultrasound and color Doppler applications in nephrology. The normal kidney: anatomy, vessels and congenital anomalies. *G Ital Nefrol.* 2012; 29 (3): 333-347.
47. Castelli K, Dillman JR, Kershaw DB, et al. Renal sonography with Doppler for detecting suspected pediatric renin-mediated hypertension - is it adequate. *Pediatr Radiol.* 2014; 44 (1): 42-49.
48. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock.* 2012; 37 (4): 360-365.
49. Grupp C, Koziolk MJ, Wallbach M, et al. Difference between renal and splenic resistive index as a novel criterion in Doppler evaluation of renal artery stenosis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20 (3): 582-588.
50. Mocny G, Bachul P, Chang ES, Kulig P. The value of Doppler ultrasound in predicting delayed graft function occurrence after kidney transplantation. *Folia Med Cracov.* 2016; (56): 51-62.

51. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, et al. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2015; 30 (3): 629-635.
52. Tsioufis C, Andrikou I, Pruijm M, et al. Should renal color Doppler ultrasonography be a routine test in newly diagnosed hypertensive patient. *J Hypertens*. 2018; 36 (1): 16-22.
53. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound*. 2016; 19 (4): 243-250.
54. Takenaka T, Ohno Y, Suzuki H. Kidney resistive index relates to variations of home blood pressure in chronic kidney diseases. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38 (8): 751-756.
55. Rabbia F, Testa E, Fulcheri C, Berra E, Di Monaco S, Covella M, et al. Procedural Reassessment of Radiofrequency Renal Denervation in Resistant Hypertensive Patients. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2017; 24(2):187-92.
56. Kintis K, Tsioufis C, Kasiakogias A. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. *J Hypertens*. 2017; 35 (3): 578-584.
57. Raff U, Schmidt BM, Schwab J, et al. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010; 28 (3): 608-614.
58. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by doppler ultrasonography in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016; 4 (8): 674-682.
59. Prkacin I, Corić-Martinović V, Bulum T, et al. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation. *Acta Clin Croat*. 2015; 54 (4): 547-550.

60. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, et al. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration. *Ann Pharmacother.* 2015; 49 (3): 323-334.
61. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy. *Heart Fail Clin.* 2017; 13 (4): 775-792.
62. Tsuda K. Associations Between Inflammation and Endothelial Dysfunction in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016; 29 (11): e4.
63. Cortez AF, Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016; 29 (8): 992-1000.
64. Judd E, Calhoun DA, Judd E. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22 (2): 116-122.
65. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине, пер. с англ. под ред. Леонова ВП. Практическая медицина. 2011; 480 с.
66. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера. 2006; 312 с.
67. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К. : Морион, 2001; 408 с.
68. Völz S, Andersson B, Ljungman C, et al. Effect of renal denervation on coronary flow reserve in patients with resistant hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018.
69. Dejerome C, Grange C, De Laforcade L, et al. Doppler ultrasonography of the renal artery: Guidelines and predictive factors for the presence of a tight stenosis. Retrospective analysis of 450 consecutive examinations. *J Med Vasc.* 2018; 43 (3): 163-173.

70. Pappaccogli M, Covella M, Berra E, et al. Effectiveness of Renal Denervation in Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of 11 Controlled Studies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018.
71. Wallbach M, Koziolk MJ. Therapy-resistant and therapy-refractory arterial hypertension. *Internist (Berl)*. 2018.
72. Kasiakogias A, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. *J Hum Hypertens*. 2018.
73. Viazzi F, Greco E, Ceriello A, et al. Apparent Treatment Resistant Hypertension, Blood Pressure Control and the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney Blood Press Res*. 2018. 43 (2): 422-438.
74. Sata Y, Head GA, Denton K, et al. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2018 (5): 82.
75. Ching-Wei Tsai, I-Wen Ting, Hung-Chieh Yeh, Chin-Chi Kuo. Longitudinal change in estimated GFR among CKD patients: A 10-year follow-up study of an integrated kidney disease care program in Taiwan. *Plos one*. 2017; 12(4): e0173843.
76. Solomonica A, Lavi S, Choudhury T, Bagur R. Renal denervation therapy beyond resistant hypertension. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (2): 707-713.
77. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMet, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment/ Hypertension. 2018; 71 (4): 681-690.
78. Cestário ED, Fernandes LA, Giollo-Júnior LT, et al. Resistant Hypertension On Treatment (ResHypOT): sequential nephron blockade compared to dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system plus bisoprolol in the treatment of resistant arterial hypertension - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19 (1): 101.

79. Ott C, Franzen KF, Graf T, et al. Renal denervation improves 24-hour central and peripheral blood pressures, arterial stiffness, and peripheral resistance. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20 (2): 366-372.
80. Wang S, Yang S, Zhao X, Shi J. Effects of Renal Denervation on Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients with Resistant Hypertension or Diastolic Dysfunction. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): P. 1172.
81. Oliveras A, Armario P, Sans L, et al. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20 (1): 69-75.
82. Morganti A, Mancia G. Resistant hypertension: Renal denervation or intensified medical treatment. *Eur J Intern Med*. 2018; 50: 6-11.
83. da Costa PM, Cortez AF, de Souza F, et al. Prognostic impact of baseline urinary albumin excretion rate in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Hum Hypertens*. 2018; 32 (2): 139-149.
84. Rossignol P, Claggett BL, Liu J et al. Spironolactone and Resistant Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Hypertens*. 2018; 31 (4): 407-414.
85. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*; 2017; 96 (7): 453-461.
86. Diminić-Lisica I, L Bukmir, I. Lisica. Esistant arterial hypertension – approach to patient in family medicine. *Acta Med Croatica*. 2016; 70 (4-5): P. 283-288.
87. Kapil V, Sobotka PA, Lobo MD, Schmieder RE. Central arteriovenous anastomosis to treat resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018; 27 (1): 8-15.
88. Bulsei J, Darlington M, Durand-Zaleski I et al. How to perform a cost-effectiveness analysis with surrogate endpoint: renal denervation in patients with resistant hypertension (DENERHTN) trial as an example. *Blood Press*. 2018; 27 (2): 66-72.

89. Complicated Case of Resistant Hypertension A, Chiarito M, Scotti A, A Pivato C, et al. *Acta Med Iran*. 2017; 55 (8): 525-529.
90. Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe. 2017; 6: 1738.
91. Okamura K, Shirai K, Okuda T, Urata The Prevalence of Japanese Outpatients with Hypertension Who Meet the Definition of Treatment Resistant Hypertension and Are Eligible for Enrolment in Clinical Trials of Endovascular Ultrasound Renal Denervation. *Intern Med*. 2018; 57 (1): 1-12.
92. Toutouzas K, Synetos A, Pietri P, Stefanadis C. Chemical renal denervation: an effective method to treat resistant hypertension. *EuroIntervention*. 2017; 13 (9): e1129-e1130.
93. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens*. 2018; 31 (2): 139-149.
94. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A, et al. Resistant Hypertension, Time-Updated Blood Pressure Values and Renal Outcome in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6.
95. Waksman R, Bakris GL, Steinvil A, et al. High screen failure rate in patients with resistant hypertension: Findings from SYMPLICITY HTN-3. *Am Heart J*. 2017; 192: 76-84.
96. Delacroix S, Chokka RG, Nelson AJ, et al. Renal sympathetic denervation increases renal blood volume per cardiac cycle: a serial magnetic resonance imaging study in resistant hypertension. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017; 10: 243-249.
97. Pedrinelli R, Dell' Omo G, Ambrosio G, et al. Resistant hypertension: an overview. *Minerva Cardioangiol*. 2017.
98. Cicconetti P, Di Berardino A, Tortorelli D'Ambrosio M, Cacciafesta M. Resistant hypertension in the elderly. *Recenti Prog Med*. 2017; 108 (7): 316-323.
99. Peters CD, Mathiassen ON, Vase H, et al. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-

controlled double-blinded trial (the ReSET trial). *Blood Press.* 2017; 26 (6): 366-380.

100. de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML et al. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (1): 18-24.

101. Gudsoorkar PS, Tobe Gudsoorkar SW. Changing concepts in hypertension management. *J Hum Hypertens.* 2017; 31 (12): 763-767.

102. Mullick AE, Yeh ST, Graham MJ, et al. Blood Pressure Lowering and Safety Improvements With Liver Angiotensinogen Inhibition in Models of Hypertension and Kidney Injury. *Hypertension.* 2017; 70 (3): 566-576.

103. Schiefer J, Amthauer H, Genseke P, et al. Position-related renal perfusion disturbances as a possible underestimated mechanism in patients with resistant hypertension: a case vignette. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49 (10): 1823-1833.

104. Gordin D, Fadl Elmula FE, Andersson B, et al. The effects of baroreflex activation therapy on blood pressure and sympathetic function in patients with refractory hypertension: the rationale and design of the Nordic BAT study. *Blood Press.* 2017; 26 (5): 294-302.

105. Sarafidis PA, Bikos A, Loutradis C, et al. Diagnosis of tuberous sclerosis complex in a patient referred for uncontrolled hypertension and renal dysfunction: a case highlighting the importance of proper diagnostic work-up of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017; 35 (10): 2109-2114.

106. Tanemoto M. Renal resistive index for resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017; 35 (7): 1525-1526.

107. Callus R, Bugeja M, Delicata L, Mizzi A. Resistant hypertension after kidney transplantation. *BMJ Case Rep.* 2017.

108. Hans S, Reilly JP. Resistant hypertension in 2017. *Curr Opin Cardiol.* 2017; 32 (4): 389-396.

109. Bolignano D, Coppolino G. Cochrane corner: renal denervation for resistant hypertension-a broken promise. *Heart.* 2017; 103 (22): 1753-1755.

110. Doumas M, Boutari C, Tsioufis C, et al. Clinical Value of Measuring the Renin/Aldosterone Levels: Optimising the Management of Uncontrolled/Resistant Hypertension. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 16 (1): 10-14.
111. Hamrahian S. M. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19 (5): 43.
112. Tankut SS, Yoruk A, Bisognano JD. Device-Directed Therapy for Resistant Hypertension. *Cardiol Clin*. 2017; 35 (2): 255-260.
113. Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127 (3): 195-204.
114. Hamdidouche I, Boutouyrie P. Is renal denervation an alternative or a complement to aldosterone antagonists in treatment of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2017; 35 (5): 955-957.
115. Kulenthiran S, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to SPYRAL. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106 (7): 475-484.
116. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens*. 2017; 35 (6): 1133-1144.
117. Chidambaram R. The Probability of Resistant Hypertension During Dental Treatment of Chronic Kidney Disease Patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017; 27 (1): 44-46.
118. Makai P, IntHout J, Deinum J, et al. A Network Meta-Analysis of Clinical Management Strategies for Treatment-Resistant Hypertension: Making Optimal Use of the Evidence. *J Gen Intern Med*. 2017; 32 (8): 921-930.
119. Kuang ZM, Wang Y, Wang JJ. et al. The importance of genetic counseling and genetic screening: a case report of a 16-year-old boy with resistant hypertension and severe hypokalemia. *J Am Soc Hypertens*. 2017; 11 (3): 136-139.
120. Kalizki T, Schmidt BM, Raff U, et al. Low dose-eplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19 (7): 669-676.

121. Potthoff SA, Vonend O. Multidisciplinary Approach in the Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19 (1): 9.
122. Ghazi L, Dudenbostel T, Hachem ME, et al. 11 -Beta Dehydrogenase Type 2 Activity Is Not Reduced in Treatment Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017; 30 (5): 518-523.
123. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540.
124. Rosa J, Widimský P, Waldauf P. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *J Hypertens.* 2017; 35 (5): 1093-1099.
125. Petramala L, Olmati F, Mancone M, et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with resistant hypertension: effects of renal sympathetic denervation. *Ann Med.* 2017; 49 (5): 396-403.
126. Kobayashi R, Wakui H, Azushima K, et al. An angiotensin II type 1 receptor binding molecule has a critical role in hypertension in a chronic kidney disease model. *Kidney Int.* 2017; 91 (5): 1115-1125.
127. Mariampillai JE, Eskås PA, Heimark S, et al. Apparent treatment-resistant hypertension - patient-physician relationship and ethical issues. *Blood Press.* 2017; 26 (3): 133-138.
128. Jones ES, Spence JD, McIntyre AD, et al. High Frequency of Variants of Candidate Genes in Black Africans with Low Renin-Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017; 30 (5): 478-483.
129. Wojtaszek E, Jaguś D. Resistant hypertension. *Wiad Lek.* 2017; 70 (6 pt 2): 1209-1214.
130. O'Shea PM, Griffin TP, Fitzgibbon M. Hypertension: The role of biochemistry in the diagnosis and management. *Clin Chim Acta.* 2017; 465: 131-143.
131. Daidoji H, Tamada Y, Suzuki S, et al. Plasma Renin Activity Predicts the Improvement in Resistant Hypertension after Percutaneous Transluminal Renal Artery Angioplasty. *Intern Med.* 2016; 55 (23): 3421-3426.

132. Braam B, Taler SJ, Rahman M, et al. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (3): 524-535.
133. Sternlicht H, Bakris GL. The Kidney in Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017; 101 (1): 207-217.
134. Hamrahan SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017 (956): 307-325.
135. Valsan D, Burhan U, Teehan G. Resistant Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 181-189.
136. Mundt HM, Matenaer M, Lammert A, et al. Minoxidil for Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease--A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 18 (11): 1162-1167.
137. Mendes M, Dubourg J, Blanchard A, et al. Copeptin is increased in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2016; 34 (12): 2458-2464.
138. Prado JC, Ruilope LM, Segura J. Benefits of spironolactone as the optimal treatment for drug resistant hypertension. Pathway-2 trial review. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2016; 33 (4): 150-154.
139. Völz S, Svedlund S, Andersson B, et al. Coronary flow reserve in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106 (2): 151-157.
140. Cohen JB, Cohen DL. Integrating Out-of-Office Blood Pressure in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2016. 18 (11): 112.
141. Hering D, Schultz C, Schlaich MP. Device Therapies for Resistant Hypertension. *Clin Ther*. 2016; 38 (10): 2152-2158.
142. Eikelis N, Hering D, Marusic P, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 is reduced in patients with resistant hypertension after renal denervation. *J Hum Hypertens*. 2017; 31 (4): 248-252.
143. Afsar B, Sag AA, Yalcin CE. et al. Brain-kidney cross-talk: Definition and emerging evidence. *Eur J Intern Med*. 2016; 36: 7-12.
144. Calhoun DA. Spironolactone versus renal nerve denervation for treatment of uncontrolled resistant hypertension. *J Hypertens*. 2016; 34(9): 1701-1703.

145. Flatt DM, Brown MC, Mizeracki AM, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Management of Heart Failure and Resistant Hypertension: A Review. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (5): 607-612.
146. Li P, Nader M, Arunagiri K, Papademetriou V. Device-Based Therapy for Drug-Resistant Hypertension: An Update. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18 (8):. — P. 64.
147. Eirin A, Textor SC, Lerman LO, et al. Emerging concepts for patients with treatment-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26 (8): P. 700-706.
148. Oliveras A, Armario P, Clarà A, et al. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study - a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2016; 34 (9): 1863-1871.
149. Chang CP, Li TC, Hang LW, et al. The relationships of sleep apnea, hypertension, and resistant hypertension on chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (23): e3859.
150. Puar TH, Mok Y, Debajyoti R, et al. Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J.* 2016. — Vol. 57 (5): 228-232.
151. Neumann JT, Schwerg M, Dörr O, et al. Biomarker response and therapy prediction in renal denervation therapy - the role of MR-proadrenomedullin in a multicenter approach. *Biomarkers.* 2017; 22 (3-4): 225-231.
152. Heimark S, Eskås PA, Mariampillai JE, et al. Tertiary work-up of apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2016; 25 (5): 312-318.
153. Stumpf C, Raaz D, Klinghammer L, et al. Platelet CD40 contributes to enhanced monocyte chemoattractant protein 1 levels in patients with resistant hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46 (6): 564-571.
154. Sica DA. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2015; 11: 235-239.

155. Vilela-Martin JF, Giollo-Junior LT, Chiappa GR, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on arterial stiffness and blood pressure in resistant hypertensive individuals: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17: 168.
156. Kühl C, Frey N, Frank D. Recent Developments and Controversies in the Treatment of Resistant Hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016; 124 (3): 178-186.
157. Rossignol P. Carotid barostimulation in the treatment of resistant hypertension. *Nephrol Ther*. 2016; 12 (1): S133-S134.
158. Heusser K, Tank J, Brinkmann J, et al. Acute Response to Unilateral Unipolar Electrical Carotid Sinus Stimulation in Patients With Resistant Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2016; 67 (3): 585-591.
159. Pulido-Olmo H, García-Prieto CF, Álvarez-Llamas G, et al. Role of matrix metalloproteinase-9 in chronic kidney disease: a new biomarker of resistant albuminuria. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130 (7): 525-538.
160. Eskås PA, Heimark S, Eek Mariampillai J, et al. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2016; 25 (4):199-205.
161. Tsuruya K, Eriguchi M, Yamada S, et al. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease. *Blood Purif*. 2015; 40 (4): 337-343.
162. Takahashi H. Laboratory Medicine Learned Through Research on the Pathogenesis of Hypertension. *Rinsho Byori*. 2015; 63 (5): 612-622.
163. Beige J, Koziolk MJ, Hennig G, et al. Baroreflex activation therapy in patients with end-stage renal failure: proof of concept. *J Hypertens*. 2015; 33 (11): 2344-2349.
164. Chobanian-Jürgens K, Jordan J. Electrical carotid sinus stimulation: chances and challenges in the management of treatment resistant arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17 (9): 587.

165. Kintis K, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. 8A.07: Non-invasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of renal haemodynamics. *J Hypertens*. 2015; 33 (1): e106.
166. Kong Y, Li H, Yu Z, Yang G. Change of ambulatory blood pressure-related parameters for different levels of renal function in resistant hypertension. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015; 95 (11): 836-840.
167. Prkacin I, Balenovic D, Djermanovic-Dobrota V, et al. Resistant hypertension and chronotherapy. *Mater Sociomed*. 2015; 27 (2):118-121.
168. Roderjan CN, Cardoso CR, Ferreira MT, et al. Correlates of aortic stiffness progression in patients with resistant hypertension: importance of clinic and ambulatory blood pressure changes. *J Hypertens*. 2015; 33 (4): 827-834.
169. Rao A, Pandya V, Whaley-Connell A. Obesity and insulin resistance in resistant hypertension: implications for the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22 (3): 211-217.
170. Glicklich D, Frishman WH. Drug therapy of apparent treatment-resistant hypertension: focus on mineralocorticoid receptor antagonists. *Drugs*. 2015; 75 (5): 473-485.
171. Prejbisz A, Klocek M, Gąsowski J, et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125 (4): 249-259.
172. G Fernandez, Lee JA, Liu LC, Gassler JP. The Baroreflex in Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17 (3): 19.
173. Ferrario CM, Schiffrin EL. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2015; 116 (1): 206-213.
174. Boesen EI. Endothelin receptors, renal effects and blood pressure. *Curr Opin Pharmacol*. 2015; 21: 25-34.
175. Oxlund CS, Buhl KB, et al. Amiloride lowers blood pressure and attenuates urine plasminogen activation in patients with treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8 (12): 872-881.

176. Boyle SM, Berns JS. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 540-549.
177. Sinnakirouchenan R, Kotchen TA. Sinnakirouchenan R. Role of sodium restriction and diuretic therapy for "resistant" hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 514-519.
178. Townsend RR. Pathogenesis of drug-resistant hypertension. *Semin Nephrol.* 2014; 34 (5): 506-513.
179. Gopalakrishnan K, Kumarasamy S, Mell B, Joe B. Genome-wide identification of long noncoding RNAs in rat models of cardiovascular and renal disease. *Hypertension.* 2015; 65 (1): 200-210.
180. Fontana V, McDonough CW, Gong Y, et al. Large-scale gene-centric analysis identifies polymorphisms for resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3 (6): e001398.
181. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Impact of baroreflex activation therapy on renal function--a pilot study. *Am J Nephrol.* 2014; 40 (4): 371-380.
182. Solini A, Zoppini G, Orsi E, et al. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *J Hypertens.* 2014; 32 (12): 2401-2410.
183. de Faria AP, Modolo R, Fontana V, Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014; 16 (10): 754-759.
184. Muxfeldt ES, de Souza F, Margallo VS, Salles GF. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16 (9): 471.
185. Korhonen PE, Kautiainen H, Kantola I. Patients with resistant hypertension have more peripheral arterial disease than other uncontrolled hypertensives. *J Hum Hypertens.* 2015; 29 (1): 46-49.

186. Oxlund CS, Cangemi C, Henriksen JE, et al. Low-dose spironolactone reduces plasma fibulin-1 levels in patients with type 2 diabetes and resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015; 29 (1): 28-32.
187. Torun D. Approach to cases with resistant hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014; 14 (2): 192-195.
188. Borisenko O, Beige J, Lovett EG, et al. Cost-effectiveness of Barostim therapy for the treatment of resistant hypertension in European settings. *J Hypertens*. 2014; 32 (3): 681-692.
189. Prkacin I, Ozvald I, Cavrić G, et al. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension. *Coll Antropol*. 2013; 37 (3): 821-825.
190. Kansui Y, Matsumura K, Kida H, et al. Clinical characteristics of resistant hypertension evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens*. 2014; 36 (7): 454-458.
191. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*. 2016; 30 (2): 83-89.
192. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014; 28 (4): 213-217.
193. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015; 28 (3): 355-361.
194. Galletti F, Barbato A. Revalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: results from the MINISAL-SIIA study program. MINISAL-SIIA Study Group. *J Hum Hypertens*. 2016 ; 30 (11): 703-708.
195. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8 (9): 1583-1590.

196. Liang ZR, Gao LG, Cao J, et al. Clinical characteristics, target organ damage and associate risk factors of resistant hypertension determined by ambulatory blood pressure monitoring in patients aged ≥ 80 years. *J Geriatr Cardiol*. 2017; 14 (5): 308-314.
197. Segura De La Morena J, Ruilope Urioste LM. What blood pressure levels have more influence in the development of target organ damage in patients with resistant hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2013; 140 (1): 20-21.
198. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*. 2013; 36 (6): 485-491.
199. Armario, P Oliveras A, Hernández Del Rey R, et al. Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137 (10): 435-439.
200. Pio-Abreu A, Drager LF. Resistant hypertension: time to consider the best fifth anti-hypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (8): 67.
201. Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2018.
202. Junqueira CL, Magalhães ME, Brandão AA, et al. Microcirculation and biomarkers in patients with resistant or mild-to-moderate hypertension: a cross-sectional study. *Hypertens Res*. — 2018.
203. Кузьмин ОБ, Бучнева НВ, Жежа ВВ, Сердюк СВ. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019; 59 (12): 64-71.
204. Frei U, Schindler R, Koch KM. Influence of antihypertensive therapy on renal function. *Clin Investig*. 1992; 70 (1): 120-126.
205. Kreutz R, Scholze J, Douros A. Single-Pill Triple Fixed Dose Combination Therapy With Single Component Drug Monitoring in Treatment-Resistant Hypertension: A Pilot Study. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 16 (2):197-203.

206. Okuda T, Okamura K, Shirai K, Urata H. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Calcium Antagonist Combination Therapy on Renal Function in Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease: Chikushi Anti-Hypertension Trial - Benidipine and Perindopril. *J Clin Med Res.* 2018; 10 (2): 117-124.
207. Lévy BI, Taddei S. Vascular legacy beyond blood pressure control: benefits of perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34 (9): 1557-1570.
208. Elliott WJ, EA Bistrika. Perindopril Arginine and Amlodipine Besylate for Hypertension: A Safety Evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17 (2): 207-216.
209. Issiakhem M, Liu KL, Benzoni D. Effect of Perindopril on Renal Medullary Blood Flow: Comparison With Other Antihypertensive Treatments. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008; 51 (3): 280-285.
210. Mourad JJ, Le Jeune S. Evaluation of High Dose of Perindopril/Indapamide Fixed Combination in Reducing Blood Pressure and Improving End-Organ Protection in Hypertensive Patients. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (9): 2271-2280.
211. Knudsen ST, Cooper ME. Renal Protection: What Have We Learnt From ADVANCE About Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 (2): 12-18.
212. Бегун ИВ, Папкевич ИИ. Индекс резистентности в диагностике заболеваний почек — возможности и ограничения. *Нефрология.* 2009; 13 (4): 18-27.
213. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1988; 24 (1): 67-74.
214. Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol.* 2018.

215. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, et al. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors-results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Am Soc Hypertens*. 2016; 10 (11):838-846.
216. Nansseu JR, Noubiap JJ, Mengnjo MK, et al. The highly neglected burden of resistant hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6 (9): e011452.
217. Lee KN, Na JO, Choi CU, et al. Prevalence and characteristics of resistant hypertension at primary clinics in Korea: a nationwide cross-sectional study. *Clin Hypertens*. 2016; 22 (4).
218. Verdalles Ú, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, et al. Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2016; 36 (5): 523-529.
219. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, et al. Resistant Hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25 (1): 173-183.
220. Coca A. Physician knowledge and attitudes on the clinical evaluation and treatment of resistant hypertension: The RESIST study. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017; 34 (1): 4-16.
221. Wolley MJ, Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18 (5): 36.
222. de Beus E, Bots ML, van Zuilen AD, et al. Prevalence of Apparent Therapy-Resistant Hypertension and Its Effect on Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2015; 66 (5): 998-1005.
223. Arias-Rodríguez M, Fernández-Fresnedo G, Campistol JM, et al. Prevalence and clinical characteristics of renal transplant patients with true resistant hypertension. *J Hypertens*. 2015; 33 (5): 1074-1081.
224. Wang AY. Sleep-disordered breathing and resistant hypertension. *Semin Nephrol*. 2014; 34 (5): 520-531.
225. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol*. 2014; 34 (5): 483-491.

226. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014; 64 (5): 1012-1021.
227. Vega J, Bisognano JD. The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension. *Semin Nephrol*. 2014; 34 (3): 247-256.
228. Bayliss G, Weinrauch LA, D'Elia JA. Resistant hypertension in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2014; 14 (8): 516.
229. Buess D, Henny-Fullin K, Handschin A, et al. Therapy-resistant arterial hypertension. *Ther Umsch*. 2015; 72 (6): 389-396.
230. Izzo R, Stabile E, Esposito G, et al. Prevalence and characteristics of true and apparent treatment resistant hypertension in the Campania Salute Network. *Int J Cardiol*. 2015; 184: 417-419.
231. Agarwal R. Introduction: resistant hypertension. // *Semin Nephrol*. 2014; 34 (5): 481-482.
232. Vetromile F, Pernin V, Szwarc I, et al. Prevalence and risk factors of noncontrolled and resistant arterial hypertension in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2015 (99) 5: 1016-1022.
233. Chia YC, Ching SM. Prevalence and predictors of resistant hypertension in a primary care setting: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2014; 15: 131.
234. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, et al. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014; 64 (3): 501-507.
235. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (5): 781-788.
236. Achelrod D, Wenzel U, Frey S, Achelrod D. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015; 28 (3): 355-361.

237. Galletti F, Barbato A. prevalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: results from the MINISAL-SIIA study program. MINISAL-SIIA Study Group. *J Hum Hypertens*. 2016; 30 (11): 703-708.
238. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015; 88 (3): 622-632.
239. Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens*. 2014; 32 (2): 415-422.
240. Staessen JA, Li Y, Hara A, et al. Blood Pressure Measurement Anno 2016. *Am J Hypertens*. 2017; 30 (5): 453-463.
241. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol*. 2014; 34 (5): 483-491.
242. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens*. 2013; 31 (10): 2018-2024.
243. Drexler YR, Bomback AS. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (7): 1327-1335.
244. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8 (9): 1583-1590.
245. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (24): 2461-2467.
246. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012; 125 (13): 1635-1642.

247. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62 (2): 285-294.
248. Evans RG, Bie P. Role of the kidney in the pathogenesis of hypertension: time for a neo-Guytonian paradigm or a paradigm shift. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016; 310 (3): R217-R229.
249. Stavropoulos K, Imprialos KP. Sacubitril/valsartan instead of renin-angiotensin system inhibition alone: A step forward in resistant hypertension. 2018; 20(1) :65-8.
250. Rossignol P, L Juillard. Interactions cardiorénales. *Nephrol Ther.* 2017; 13 (6S): 6S11-6S15.
251. Prkacin I, Corić-Martinović V, Bulum T, et al. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation. *Acta Clin Croat.* 2015; 54 (4): 547-550.
252. Hougardy JM, M. Leeman Management of high blood pressure in patients with chronic kidney disease : Summary of recent guidelines. *Rev Med Brux.* 2016; 37 (5): 409-418.
253. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension.* 2016; 67 (2): 387-396.
254. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone, *Int J Cardiol.* 2015; 200: 25-29.
255. de la Sierra A, Pareja J, Armario P, et al. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens.* 2017; 30 (1): 37-41.

256. Boddi M. Renal ultrasound (and doppler sonography) in hypertension: an update. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 191-208.
257. Meola M, Petrucci I, Giovannini L, et al. Ultrasound and color Doppler applications in nephrology. The normal kidney: anatomy, vessels and congenital anomalies. *G Ital Nefrol.* 2012; 29 (3): 333-347.
258. Castelli PK, Dillman JR, Kershaw DB, et al. Renal sonography with Doppler for detecting suspected pediatric renin-mediated hypertension - is it adequate. *Pediatr Radiol.* 2014; 44 (1): 42-49.
259. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock.* 2012; 37 (4): 360-365.
260. Grupp C, Koziolk MJ, Wallbach M, et al. Difference between renal and splenic resistive index as a novel criterion in Doppler evaluation of renal artery stenosis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20 (3): 582-588.
261. Mocny G, Bachul P, Chang ES, Kulig P. The value of Doppler ultrasound in predicting delayed graft function occurrence after kidney transplantation. *Folia Med Cracov.* 2016; 56 (4): 51-62.
262. Ninet S, Schnell D, Dewitte A, et al. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2015 (30) 3: 629-635.
263. Tsioufis C, Andrikou I, Pruijm M, et al. Should renal color Doppler ultrasonography be a routine test in newly diagnosed hypertensive patient. *J Hypertens.* 2018; 36 (1): 16-22.
264. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound.* 2016; 19 (4): 243-250.
265. Ohno Y, Suzuki H, Takenaka T. Kidney resistive index relates to variations of home blood pressure in chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens.* 2016; 38 (8): 751-756.

266. Prejbisz A, Warchoł-Celińska E, Florczak E, et al. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study. *Kardiol Pol.* 2016; 74 (2): 142-150.
267. Kintis K, Tsioufis C, Kasiakogias A. Noninvasive assessment of haemodynamics in resistant hypertension: the role of the renal resistive index. *J Hypertens.* 2017; 35 (3): 578-584.
268. Raff U, Schmidt BM, Schwab J, et al. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2010; 28 (3): 608-614.
269. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by doppler ultrasonography in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (8): 674-682.
270. Prkacin I, Corić-Martinović V, Bulum T, et al. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation. *Acta Clin Croat.* 2015; 54 (4): 547-550.
271. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, et al. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration. *Ann Pharmacother.* 2015; 49 (3): 323-334.
272. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy. *Heart Fail Clin.* 2017; 13 (4): 775-792.
273. Tsuda K. Associations Between Inflammation and Endothelial Dysfunction in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016; 29 (11): e4.
274. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012.

275. Fiorini F, Granata A, Noce A, et al. Index resistance in renal ultrasound: what is the clinical significance. *G Ital Nefrol.* 2013; 30 (2).
276. Boddi M. Renal ultrasound (and doppler sonography) in hypertension: an update. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 191-208.
277. Granata A, Zanolli L, Clementi S, et al. Resistive intrarenal index: myth or reality. *Br J Radiol.* 2014; 87 (1038): 20140004 .
278. Costache II, Costea CF, Fotea V, et al. Morphological and functional renovascular changes as cause of resistant arterial hypertension - case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59 (1): 323-328.
279. Prkacin I, Balenovic D, Djermanovic-Dobrota V, et al. Resistant hypertension and chronotherapy. *Mater Sociomed.* 2015; 27 (2): 118-121.
280. Irvin MR, 3rd. Booth JN, Sims M , et al. The association of nocturnal hypertension and nondipping blood pressure with treatment-resistant hypertension: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20 (3): 438-446.
281. de la Sierra A. Profile of ambulatory blood pressure in resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2013; 36 (7): 565-569.
282. Palla M, Saber H, Konda S, Briasoulis A. Masked Hypertension and Cardiovascular Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis . *Integr Blood Press Control.* 2018; 11: 11-24.
283. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, et al. Predictive Factors for Masked Hypertension Within a Population of Controlled Hypertensives. *J Hypertens.* 2006; 24 (12): 2365-2370.
284. Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked Hypertension: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* 2020; 29 (1): 102-111.
285. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked Hypertension: Understanding Its Complexity. *Eur Heart J.* 2017; 38 (15): 1112-1118.
286. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, et al. The Systemic Nature of CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13 (6): 344-358.

287. Jovanovich A, Isakova T, Stubbs J, Jovanovich A. Microbiome and Cardiovascular Disease in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13 (10): — P. 1598-1604.
288. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, et al. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2019; 21 (1): 263.
289. Elewa U, Sanchez -Niño MD, Martin-Cleary C, et al. Cardiovascular Risk Biomarkers in CKD: The Inflammation Link and the Road Less Traveled. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44 (6): 1731-1744.
290. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Cardiovascular and Renal Outcomes: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet.* 2016; 387 (10017): 435-443.
291. Williams B, Mancina G, Spierin g W, et al. , 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–3104.
292. Ewen S, Dörr O, Ukena Ch, et al. Blood Pressure Variability After Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *J Hypertens.* 2015; 33 (12): 2512-2518.
293. Miroslawska A, Solbu M, Skjølsvik E, et al. Renal Sympathetic Denervation: Effect on Ambulatory Blood Pressure and Blood Pressure Variability in Patients With Treatment-Resistant Hypertension. The ReShape CV-risk Study. *J Hum Hypertens.* 2016; 30 (3): 153-157.
294. Vogiatzakis N, Tsioufis C, Georgiopoulos G, et al. Effect of Renal Sympathetic Denervation on Short-Term Blood Pressure Variability in Resistant Hypertension: A Meta-Analysis. *J Hypertens.* 2017; 35 (9): 1750-1757.
295. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, et al. Impact of Multi-Electrode Renal Sympathetic Denervation on Short-Term Blood Pressure Variability in Patients With Drug-Resistant Hypertension. Insights From the EnligHTN I Study. *Int J Cardiol.* 2015; 180: 237-242.

296. Claudia RL, Nathalie C Leite, Giovanna Bacan, Dayane S, Ata'ide, Larissa KC. Gorgonio, and Gil F. Salles Prognostic Importance of Resistant Hypertension in Patients With Type 2 Diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(1) : 219-227.

297. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012-21.

298. Kevin S. Fay and Debbie L. Cohen. Resistant Hypertension in People With CKD: A Review. *Am J Kidney Dis*. - July 23, 2020; 77(1): 110-121.

299. Cortez AF, Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(8):992-1000.

300. Mohammad Taghi Najafi,^a Pegah Khaloo,^b Hamid Alemi. Ambulatory blood pressure monitoring and diabetes complications. Targeting morning blood pressure surge and nocturnal dipping. 2018 ; 97 (38): 12185.

301. 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.

302. 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.

303. 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.

304. 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.

305. 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.

306. 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.

307. 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.

308. 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.

309. 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 XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28;Київ):28.

310. 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 XX Національного конгресу кардіологів України; 2019; Верес. 25-27;Київ):18.

311. 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 XX Національного конгресу кардіологів України; 2019; Верес.25-27;Київ):26-27.

312. Matova O, Mishchenko L, Sheremet M, Serbeniyk K, Matova O. A11669 clinical factors associated with resistant hypertension. Journal of Hypertension. 2018. 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 36:e203-e204.

313. 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; 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection 36:e204.

314. 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; 29th European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 37:e108.

315. 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; 28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 36:e49.

316. Bezrodnyi V, Mishchenko L, Matova O, Kupchynska O, Bezrodna L, Sheremet M, Serbenjuk K, Gulkevych O, Ovdienko, 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; 29th European meeting on hypertension and cardiovascular protection. 37:e262.

317. Garabed Eknoyan, MD Norbert Lameire, MD, PhD Founding KDIGO Co-Chairs. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012. 2012.

318. Giuseppe Mancia RF, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redon, Alberto Zanchetti, Michael Böhm, Thierry Christiaens, Renata Cifkova, Guy De Backer. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 21 July 2013; 34(28):2159–219.

Додаток А.

Список публікацій здобувача

1. Матова ОО, Міщенко ЛА, Купчинська ОГ, Сербенюк КІ. Трирічна динаміка структурних показників лівого шлуночка у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі чотирьохкомпонентної. Запорозький медичинський 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 статті\, 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/Pl.2020.12.4.008](https://doi.org/10.34883/Pl.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 обстеженні 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 XIX 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 XX 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 XX 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 проведене 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. 28th 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; 28th 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; 29th 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; 28th 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, Ovdienko, 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; 29th 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).

17. Деклараційний патент України на корисну модель № 132748U. МПК (2019.01) А61К 31/00 «Спосіб коригування добового АТ у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії» / Матова О.О., Міщенко Л.А., Логвиненко А.О., Безродний В.Б., Сербенюк К.І., Моспан М.П.; патентовластник Державна Установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України – заявка № u 2018 08418; заявлено 21.09.2018, опубліковано 11.03.2019, Бюл. № 5.

18. Деклараційний патент України на корисну модель № 132751U. МПК (2019.01) А61В 5/00 «Спосіб диференційної діагностики псевдорезистентної АГ від резистентної артеріальної гіпертензії» / Міщенко Л.А., Матова О.О., Логвиненко А.О., Сербенюк К.І., Моспан М.П.; патентовластник Державна Установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д.Стражеска» НАМН України – заявка № u 2018 09529; заявлено 21.09.2018, опубліковано 11.03.2019, Бюл. № 5.

Додаток Б.

Апробація результатів дисертаційної роботи

Матеріали та основні положення роботи були представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт 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.).

На засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім.акад. М.Д.Стражеска» НАМН України 26 січня 2021 року були заслухані основні положення дисертаційної роботи.

Додаток В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. першого проректора
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
чл.-кор. НАМН України
д.мед.н., проф.

Вдовиченко Ю.П.

« 30 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес кафедри кардіології
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика

результатів, що отримані при виконанні дисертаційної роботи, поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, Сербенюк Катерини Ігорівни «Функціональний стан нирок і прогностичні маркери його динаміки в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією».

№	Назва наукового досягнення, автор, рік, місце та тип видання	Форма впровадження	Дата впровадження
I.	Мищенко Л.А., Матова Е.А., Сербенюк Е.И. 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.	Лек.	15.12.2020
		Сем.	28.12.2020

Завідувач кафедри кардіології
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика,
доктор медичних наук, професор



М.М. Долженко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зам. директора з наукових
питань ДУ «Інститут
ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»
д.б.н., професор
Ковзун О.І.

« 12 » 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії в пацієнтів з ХХН.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Міщенко Л.А., Сербенюк К.І.

3. Джерело інформації: Стаття - Міщенко Л.А., Матова О.О., Сербенюк К.І., Безродна Л.В., Безродний В.Б., Радченко В.В. 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.

4. Де впроваджено: відділ діабетології Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка НАМН України».

5. Строки провадження: вересень 2020 р. – грудень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 18 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: Концентрація активного реніну, калію та ІІ-6 в крові пацієнтів з РАГ дозволяє прогнозувати перебіг ХХН.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка відділом діабетології
Державна установа «Інститут
ендокринології та обміну речовин
ім.В.П.Комісаренка НАМН України»

« 12 » 10 2020 р.

д.м.н. Соколова Л. К.

Затверджую
Зам. директора
з науково-лікувальної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М. Д. Стражеска
НАМН України
д-р мед. наук, професор
Корнацький В. М.



« 04 » 01 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

Спосіб корегування добового профілю артеріального тиску в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії на основі застосування фіксованої комбінації амлодипіну/гідрохлортіазиду/валсартану.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України, відділ гіпертонічної хвороби, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5
Матова О.О., Міщенко Л.А., Логвиненко А.О., Безродний В.Б., Сербенюк К.І., Моспан М.П.

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель № 132748 «Спосіб коригування добового АТ у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії».

4. Впроваджено в роботу приймального відділення ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

5. Термін впровадження з 20.02.2020 по 20.12.2020 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 23

7. Ефективність впровадження: даний спосіб дозволяє оптимізувати лікування пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії - покращити контроль артеріального тиску впродовж доби, підвищити їх прихильність до лікування за рахунок зменшення кількості таблеток при застосуванні адекватних для кожного пацієнта (в т.ч. максимальних) доз препаратів.

8. Зауваження, додатки: немає

Відповідальний за впровадження
заступник головного лікаря
по поліклінічній роботі
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України

к.м.н. Циж О.В.