

АНОТАЦІЯ

Рак Н.О. Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) тісно пов'язані з артеріальною гіпертензією (АГ), яка займає провідне місце в структурі смертності та збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Високий рівень артеріального тиску (АТ) – провідний фактор ризику (ФР) розвитку кардіальної та цереброваскулярної патології, який суттєво впливає на тривалість життя в усьому світі та в Україні. Одним з ФР, який відіграє важливу роль в патогенезі АГ, але недостатньо вивчений щодо її перебігу та прогресування, є наявність дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Складовою серцево-судинного синдрому при ДСТ є АГ, перші прояви якої припадають на друге десятиліття життя. Особи з ДСТ частіше мають артеріальну гіпотонію або нейроциркуляторну дистонію, але, в подальшому, в третини таких молодих людей формується синдром АГ. Основа патогенезу АГ, поєднаної з ДСТ – дисфункція ендотелію артеріального русла, вираженість якої залежить від тривалості, ступеня важкості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності антигіпертензивної терапії та її ангіопротекторної активності. При виникненні імунного запалення ендотелій стає однією з мішеней дії цитокінів, які регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини (СТ) та епітелію. Медіаторне пошкодження ендотелію може призвести до його дисфункції, оголення або фокального клітинного некрозу.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ, показників неспецифічного системного запалення (С-

реактивний протеїн (СРП), серомукоїд (СМ), інтерлейкіни (ІЛ) -1 бета (1 β), ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α)), вільного та загального оксипроліну крові, ліпідного спектра крові, сечової кислоти (СК), результатів інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів та розробці алгоритму оцінки ризику розвитку АГ за наявності ДСТ.

Завданнями дослідження було підвищити ефективність діагностики хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, на основі вивчення зовнішніх та внутрішніх ознак ДСТ, дослідити показники неспецифічного системного запалення (СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), проаналізувати показники вільного та загального оксипроліну крові, провести аналіз ліпідного спектру крові та рівня СК, оцінити результати добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), розробити алгоритм оцінки ризику розвитку АГ за наявності ознак ДСТ.

Об'єкт дослідження – АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднана з ДСТ.

Предмет дослідження: особливості перебігу АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної з ДСТ, згідно результатів вивчення зовнішніх та внутрішніх ознак ДСТ, показників рівня неспецифічного системного запалення (СРП, СМ; інтерлейкіни -1 β , -6, -8; ФНП- α); вільного та загального оксипроліну крові; ліпідного спектру крові, СК; результатів інструментальних методів дослідження (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, ДМАТ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, ультразвукове дуплексне обстеження сонних та хребтових артерій, рентгенологічне дослідження кістково-суглобової системи); консультацій лікарів-спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог).

Відповідно до поставлених завдань до дослідження включено 100 хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, та 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ, які надали добровільну згоду на участь в дослідженні. Під час клінічного дослідження, залежно від ступеня важкості АГ II стадії, поєднаної з ДСТ, та згідно даних ДМАТ, хворі, відповідно до поставлених завдань, були розподілені на 3 групи: I група (n = 19) – АГ II стадії, 1 ступеня, поєднана з ДСТ (середній вік – 49,37 \pm 16,67 років); II група (n = 32) – АГ II стадії, 2 ступеня, поєднана з ДСТ (середній вік – 65,16 \pm 10,45 років); III група (n = 49) – АГ II стадії, 3 ступеня,

поєднана з ДСТ (середній вік – $64,63 \pm 11,21$ років). Контрольну групу склали 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ (середній вік – $42,03 \pm 11,02$ років).

При виконанні дисертаційної роботи обстеження хворих проводили на основі загальноприйнятих сучасних інформативних методів дослідження, які включали клінічні (скарги, анамнез захворювання та життя, пальпація, перкусія, аускультация), соматометричні, лабораторні (СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , вільний та загальний оксипролін крові, ліпідний спектр (β -ліпопротеїди, загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ) та коефіцієнт атерогенності (КА)), СК), інструментальні (ЕКГ, ехокардіографія, ДМАТ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, ультразвукове дуплексне обстеження сонних та хребтових артерій, рентгенологічне дослідження кістково-суглобової системи) дослідження, консультації лікарів-спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог). Для діагностики зовнішніх ознак ДСТ застосовували методику, розроблену Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуною (2009), яка включає оцінку фізичного розвитку, дослідження клінічних проявів скелетних аномалій, оцінку стану шкіри та додатків, м'язів, суглобів. Різні автори пропонують свої діагностичні критерії ДСТ, оптимальними є критерії діагностики дисплазії СТ за І.А. Вікторовою (2004), що розроблені для різних вікових груп пацієнтів на основі розрахунку діагностичного коефіцієнта та коефіцієнта інформативності для виявлення зовнішніх ознак ДСТ і стигм дизембріогенезу. При досягненні діагностичного порогу (21 бал) формулювали висновок про наявність ДСТ. Дослідження внутрішніх ознак ДСТ: використовували лабораторно-інструментальні методи дослідження, консультації лікарів-спеціалістів. Для оцінювання ступеня важкості ДСТ використовували критерії визначення за Т.І. Кадуріною, В.Н. Горбуною (2009) з оцінкою в балах в залежності від вираженості клінічних маркерів та клінічно-інструментальних, лабораторних показників. Ступінь важкості ДСТ в кожного хворого встановлювали за сумою балів: легкий ступінь ДСТ – сума балів < 20 , середній – 21-40, важкий – 41 і більше.

При проведенні статистичного аналізу було використано програму Microsoft Office Excel 2013 та «Statistica 10.0». Оформлення та друкування роботи виконували в текстовому редакторі Microsoft Word 2013.

Згідно результатів наших досліджень, серед зовнішніх фенотипових ознак ДСТ у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів найчастіше зустрічали атрофічні стрії в нижньогрудному або поперековому відділах хребта; геморагічні шкірні прояви; зміни з боку нігтів: м'які, ламкі, попереково посмуговані; зміни волосся: стоншення, ламкість, сухість, повільний ріст; зміни вушних раковин, у вигляді великих вух, що стирчать; зміни кістково-м'язової системи: сколіоз, біль в ділянці хребта, поперечна плоскостопість, вальгусна установка стоп, макродактилія першого пальця стопи, «хруст» у суглобах, другий палець стопи більший за перший. Кількість та частота виявлених зовнішніх ознак змін СТ та наявність стигм дизембріогенезу дає можливість сформулювати висновок про наявність ДСТ.

Дослідження внутрішніх фенотипових ознак ДСТ, які найчастіше зустрічали в групах хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, показало, що серед змін серцево-судинної системи були наявні додаткові хорди серця, фібриляція передсердь, варикозне розширення вен нижніх кінцівок легкого ступеня; з боку органів зору: ангіопатія сітківки; щелепно-лицевої ділянки: карієс зубів, пародонтит; шлунково-кишкового тракту: дискінезія жовчовивідних шляхів на фоні анатомічних порушень, а саме перегинів; сечовидільної системи: дисметаболічна нефропатія, неповне подвоєння нирок. Частим проявом ДСТ була патологія нервової системи у вигляді вродженої мальформації судин головного мозку.

У хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявлено підвищений рівень СРП в I групі хворих у 31,58%, в II – у 40,63%, в III – у 42,86%. Враховуючи вищезазначене, СРП можна розцінювати як додатковий предиктор прогресування АГ та, відповідно, виникнення серцево-судинних ускладнень. Виявлено підвищений рівень СМ в I групі хворих у 10,53%, в II – у 31,25%, в III – у 36,73%, що, згідно літературних даних [93, 109, 127], розцінюється як маркер не гострого, а хронічного запалення. Значне підвищення ІЛ-8 виявлено в I групі хворих у 10,53%, в II – у 87,50%, в III – у 87,76%; як відомо, синтез ІЛ-8 зростає при розвитку системної

запальної реакції, позитивно корелює з рівнями СРП, важкістю клінічних проявів і наслідками захворювання [93, 109, 128, 159, 165].

У хворих I групи вміст вільного оксипроліну був вищим, порівняно з III і II (61,28±31,52 мкмоль/л проти 57,32±28,81 мкмоль/л, 55,71±28,45 мкмоль/л) ($p>0,05$). Аналіз змін середніх значень загального оксипроліну крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявив достовірність між значеннями показників III та II груп хворих (98,20±39,64 мкмоль/л проти 80,09±38,18 мкмоль/л) ($p<0,05$). Підвищення концентрації вільного оксипроліну в крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили в I групі хворих у 19 осіб (100%), в II – у 31 (96,88%), в III – у 47 (95,92%), що відображає ступінь розпаду колагену, який найбільш виражений на перших етапах патологічного процесу, що перебігає в СТ. Збільшення концентрації загального оксипроліну крові спостерігали в I групі хворих в 10 осіб (52,63%), в II – у 25 (78,13%), в III – у 45 (91,84%), що свідчить про посилення обміну колагену, яке відмічається при запальних процесах в СТ.

Аналіз результатів нашого дослідження показав, що в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, гіперхолестеринемія в I групі хворих була наявна в 15 осіб (78,95%), в II – у 16 (50,00%), в III – у 37 (75,51%). Підвищення ХС ЛПНЩ виявили в I групі хворих у 15 осіб (78,95%), в II – у 23 (71,88%), в III – у 37 (75,51%). Зростання ХС ЛПДНЩ виявлено в I групі хворих у 12 осіб (63,16%), в II – у 18 (60,00%), в III – у 26 (55,32%). Гіпертригліцеридемію виявили в I групі хворих у 10 осіб (52,63%), в II – у 8 (25,00%), в III – у 18 (36,73%). Зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ виявлено в II групі хворих у 2 осіб (6,25±4,28%), в III – у 5 (10,20%). Зростання КА в чоловіків та жінок I групи хворих було наявним в 5 та 13 осіб (83,33% та 100%), II – у 14 та 13 (87,50% та 81,25%), III – у 20 та 27 хворих (90,91% та 100%). Отже, у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, наявна дисліпідемія, характерна для атерогенезу.

Згідно результатів нашого дослідження, підвищення рівня СК в крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів виявили в I групі у 17 осіб (89,47%), в II – у 15 (46,88%), III – у 14 (28,57%). Підвищення рівня СК у даної когорти хворих свідчить про

наявність додаткового ФР розвитку серцево-судинних ускладнень та потребу її скринінгового дослідження.

Згідно наших спостережень, середні денні значення САТ та ДАТ, за даними ДМАТ, в I групі хворих становили $153,35 \pm 3,38$ та $101,18 \pm 13,62$ мм рт. ст., в II – $159,95 \pm 5,93$ та $100,51 \pm 3,55$ мм рт. ст., в III – $167,14 \pm 4,40$ та $103,13 \pm 2,27$ мм рт. ст. Середні нічні значення САТ і ДАТ в I групі склали $152,09 \pm 6,04$ та $95,25 \pm 15,52$ мм рт. ст., в II – $150,63 \pm 5,80$ та $95,21 \pm 5,14$ мм рт. ст., в III – $151,46 \pm 7,46$ та $96,67 \pm 5,20$ мм рт. ст. Добові значення САТ та ДАТ в I групі хворих становили $152,73 \pm 4,15$ та $97,60 \pm 14,49$ мм рт. ст., в II – $155,11 \pm 4,07$ та $97,96 \pm 3,22$ мм рт. ст., в III – $159,27 \pm 3,93$ та $99,91 \pm 2,80$ мм рт. ст. За результатами нашого дослідження середні значення ЧСС в I групі хворих становили $93,68 \pm 16,15$ ударів за хвилину, в II – $93,26 \pm 15,99$ ударів за хвилину, в III – $92,89 \pm 15,94$. Слід зазначити, що серед наших хворих – з АГ, поєднаною з ДСТ – адекватне зниження АТ в нічний період (профіль «dipper») виявили лише у 21,05% осіб I групи, 43,75% – II групи і 20,41% – III.

Вперше отримано нові наукові результати особливостей клінічного перебігу АГ, поєднаної з ДСТ.

Вперше оцінено ступінь важкості ураження СТ на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ та його вплив на перебіг АГ.

З'ясовано, що підвищений рівень СРП у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, можна розцінювати як додатковий предиктор погресування АГ та, відповідно, виникнення серцево-судинних ускладнень. Встановлено підвищення вмісту у крові ІЛ-8, що відображає наявність запального процесу у СТ, а також зростання рівня СМ, що вказує на хронічний характер запалення.

Вперше встановлено підвищення концентрації вільного оксипроліну в крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, що відображає ступінь розпаду колагену – процесу, характерного для ДСТ. Встановлено зростання концентрації загального оксипроліну, що свідчить про посилення обміну колагену за наявності запального процесу у СТ.

Вперше встановлено підвищення в крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА та зниження вмісту ХС ЛПВЩ.

Вперше відмічено підвищення рівня СК у даної когорти хворих, що свідчить про наявність додаткового ФР розвитку серцево-судинних ускладнень.

Доповнено наукові дані щодо застосування ДМАТ у хворих з АГ за наявності ДСТ, що є необхідним для встановлення діагнозу та оптимізації ведення таких хворих, а також забезпечує більш інформативне спостереження за перебігом хвороби.

Вперше розроблена бальна шкала оцінки кожної з ознак ДСТ та опрацьований алгоритм ризику виникнення АГ за наявності ДСТ, з врахуванням ступеня АГ.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу клінік кафедри терапії та сімейної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет», в клінічну практику денного стаціонару комунального некомерційного підприємства «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», терапевтичного відділення центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківськ, кардіологічного відділення Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології та кардіологічного відділення Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дисплазія сполучної тканини, активність системного запалення, оксипролін, дисліпідемія, сечова кислота, добовий моніторинг артеріального тиску, ризик виникнення артеріальної гіпертензії.

ANNOTATION

Rak N.O. Peculiarities of the clinical course of arterial hypertension, combined with connective tissue dysplasia. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

Cardiovascular diseases (CVD) are closely linked to arterial hypertension (AH), which plays a leading role in mortality and increases the risk of cardiovascular complications. High blood pressure (BP) is a principal risk factor (RF) for the development of cardiac and cerebrovascular pathology, which significantly affects life expectancy worldwide and in Ukraine. One of the RF, which plays an important role in the pathogenesis of hypertension, but is insufficiently studied in its course and progression, is the presence of connective tissue dysplasia (CTD). A component of the cardiovascular syndrome in CTD is hypertension, the first manifestations of which occur in the second decade of life. People with CTD are more likely to have hypotension or neurocirculatory dystonia, however, later a third of such young people develop hypertension. The basis of the pathogenesis of hypertension combined with CTD – dysfunction of the endothelium of the arterial bed, the severity of which depends on the duration, degree of hypertension, the presence of atherogenic dyslipidemia, the effectiveness of antihypertensive therapy and its angioprotective activity. When immune inflammation occurs, the endothelium becomes one of the targets of cytokines, which regulate the development of local protective reactions in tissues involving different types of blood cells, endothelium, connective tissue (CT) and epithelium. Mediator endothelial damage can lead to dysfunction, exposure, or focal cell necrosis.

The thesis is devoted to improving the diagnosis effectiveness of patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, based on studying of external and internal signs of CTD, indicators of nonspecific systemic inflammation (C-reactive protein (CRP), seromucoid (SM), interleukins (IL) -1 beta (1β), IL-6, IL-8, tumor necrosis factor-alpha ($TNF-\alpha$)), free and total blood oxyproline, blood lipid spectrum, uric acid (UA), the results of instrumental research methods, consultations of specialists and development of an algorithm for assessing the risk of developing hypertension in the presence of CTD.

The objectives of the research were to increase the effectiveness of diagnosis of patients with stage II hypertension, 1-3 degrees, combined with CTD, based on the study of CTD external and internal signs, to investigate indicators of nonspecific systemic inflammation (CRP, SM, IL- 1β , IL-6, IL- 8 and $TNF-\alpha$), to analyze the indicators of free and total oxyproline in the blood, the blood lipid spectrum and the level of UA, to evaluate the results of blood pressure daily monitoring (DBPM), to develop an algorithm for assessing the risk of hypertension.

The object of study – stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD.

The subject of research: course peculiarities of the stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, according to the results of studying the external and internal signs of CTD, indicators of nonspecific systemic inflammation (CRP, SM; interleukins - 1β , -6, -8; $TNF-\alpha$); free and total blood oxyproline; blood lipid spectrum, UA; results of instrumental research methods (electrocardiography (ECG), echocardiography, DBPM, ultrasound examination of the abdominal cavity and vessels of the lower extremities, ultrasound duplex examination of the carotid and vertebral arteries, X-ray examination of the bone and joint system); consultations of specialists (ophthalmologist, neurologist, traumatologist and dentist).

In accordance with the objectives, the study included 100 patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, and 30 people without the high blood pressure and established CTD, who voluntarily agreed to participate in the research. During the clinical study, depending on the severity of stage II hypertension combined with CTD and DBPM data, patients, according to the tasks, were divided into 3 groups: Group I (n = 19) – stage II hypertension of the 1st degree, combined with CTD (mean age

– 49.37 ± 16.67 years); Group II (n = 32) – stage II hypertension of the 2nd degree, combined with CTD (mean age – 65.16 ± 10.45 years); Group III (n = 49) – stage II hypertension of the 3rd degree, combined with CTD (mean age – 64.63 ± 11.21 years). The control group consisted of 30 people without the high blood pressure and established CTD (mean age – 42.03 ± 11.02 years).

In the dissertation work, examination of patients was performed based on generally accepted modern informative study methods, which included clinical (complaints, medical history and lifestyle, palpation, percussion and auscultation), somatometric, laboratory (CRP, SM, IL-1 β , IL-6, IL -8, TNF- α , free and total blood oxyproline, lipid spectrum (β -lipoproteins, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL cholesterol), triglycerides (TG) and atherogenic factor (AF)), UA), instrumental (ECG, echocardiography, DBPM, ultrasound examination of the abdominal cavity and vessels of the lower extremities, duplex ultrasound examination of the carotid and vertebral arteries, X-rays of bones and joints system) research, consultations with specialists (ophthalmologist, neurologist, traumatologist and dentist). To diagnose the external signs of CTD the method developed by T.I. Kadurina and V.N. Gorbunova (2009), was used. It included assessment of physical development, the study of clinical manifestations of skeletal abnormalities, assessment of the condition of the skin, appendages, muscles and joints. Various authors offer their diagnostic criteria for CT, the optimal criteria for the diagnosis of CT dysplasia developed by I.A. Viktorova (2004) for different age groups of patients and based on the calculation of the diagnostic coefficient and the coefficient of informativeness to identify external signs of CTD and stigmas of dysembryogenesis. Upon reaching the diagnostic threshold (21 points), a conclusion about the presence of CTD is being formulated. Investigation of internal signs of CTD: laboratory and instrumental research methods, consultations with specialists were used. To assess the severity of CTD the criteria for determining of T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova (2009) with a score in points depending on the severity of clinical markers, clinical-instrumental and laboratory parameters were used. The severity of CTD in each patient

was determined by the sum of points: mild CTD – the sum of points <20, moderate – 21-40, severe – 41 and more.

Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 10.0 were used in the statistical analysis. The design and printing of the work were performed in a text editor Microsoft Word 2013.

According to the results of our studies, among the external phenotypic signs of CTD in patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, atrophic striae in the lower thoracic or lumbar spine; hemorrhagic skin manifestations; nail changes: soft, brittle, lumbar striped; hair changes: thinning, fragility, dryness, slow growth; changes in the auricles, in the form of large protruding ears; changes in the musculoskeletal system: scoliosis, pain in the spine, transverse flat feet, valgus of the feet, macrodactyly of the first toe, "crunch" in the joints, the second toe larger than the first were the most common. The number and frequency of detected external signs of changes in CT and the presence of stigmas of dysembryogenesis make it possible to conclude the presence of CTD.

The study of internal phenotypic signs of CTD, which were most common in groups of patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, showed that among the changes in the cardiovascular system there were additional heart chords, atrial fibrillation, varicose veins of the lower extremities; from the visual organs: retinal angiopathy; maxillofacial area: dental caries, periodontitis; gastrointestinal tract: dyskinesia of the biliary tract on the background of anatomical disorders, namely inflexions; urinary system: dysmetabolic nephropathy, incomplete doubling of the kidneys. A frequent manifestation of CTD was the pathology of the nervous system in the form of congenital malformation of the brain vessels.

In patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, an increased level of CRP in group I of patients was observed in 31.58%, in group II – 40.63%, in group III – 42.86%. Given the above, CRP can be regarded as an additional predictor of the progression of hypertension and, consequently, the occurrence of cardiovascular complications. An increased level of SM in the first group of patients was detected in 10.53%, in the second – 31.25%, in the third – 36.73%, which, according to the literature [93, 109, 127], is regarded as a marker of non-acute, but chronic inflammation. A significant increase in IL-8 was found in group I of patients in 10.53%, in group II –

87.50%, in group III – 87.76%; It is known that the synthesis of IL-8 increases with the development of systemic inflammatory reactions, positively correlate with the levels of CRP, the severity of clinical manifestations and the consequences of the disease [93, 109, 128, 159, 165].

In patients of group I the content of free oxyproline was higher, compared with groups III and II ($61.28 \pm 31.52 \mu\text{mol/l}$ vs. $57.32 \pm 28.81 \mu\text{mol/l}$, $55.71 \pm 28.45 \mu\text{mol/l}$) ($p > 0.05$). Analysis of changes in mean values of total blood oxyproline in patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, revealed reliability between the values of indicators of groups III and II of patients ($98.20 \pm 39.64 \mu\text{mol/l}$ vs. $80.09 \pm 38.18 \mu\text{mol/l}$) ($p < 0.05$). The increase in the concentration of free oxyproline in the blood of patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, was found in group I of patients in 19 persons (100%), group II – in 31 (96.88%), group III – in 47 (95.92%), which reflects the degree of collagen breakdown, that is most pronounced in the early stages of the pathological process occurring in the CT. An increase in the concentration of total oxyproline in the blood was observed in group I of patients in 10 persons (52.63%), in group II – 25 (78.13%), in group III – 45 (91.84%), which indicates an increase in collagen metabolism, that is observed in CT inflammatory processes.

Analysis of our study results showed that in patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, hypercholesterolemia in group I of patients was observed in 15 people (78.95%), group II – in 16 (50.00%), III – in 37 (75.51%). Elevation of LDL cholesterol was detected in group I of patients in 15 people (78.95%), group II – in 23 (71.88%), group III – in 37 (75.51%). The growth of VLDL cholesterol level was found in group I of patients in 12 people (63.16%), in group II – 18 (60.00%), in group III – 26 (55.32%). Hypertriglyceridemia was observed in group I of patients in 10 people (52.63%), in group II – 8 (25.00%), in group III – 18 (36.73%). The decrease in the content of antiatherogenic HDL cholesterol was found in group II of patients in 2 people ($6.25 \pm 4.28\%$), in group III – 5 (10.20%). The increase in AF in men and women of group I was observed in 5 and 13 people (83.33% and 100%), II – in 14 and 13 (87.50% and 81.25%), III – in 20 and 27 patients (90.91% and 100%). Thus, patients with stage II

hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, have dyslipidemia, characteristic of atherogenesis.

According to the results of our study, an increase in the level of UA in the blood of patients with stage II hypertension of 1-3 degrees was found in group I in 17 people (89.47%), group II – in 15 (46.88%), group III – in 14 (28.57%). The increase in the level of UA in this cohort of patients indicates the presence of additional RF of the cardiovascular complications development and the need for its screening.

Under our observations, the average daily values of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), according to DBPM, in group I of patients were 153.35 ± 3.38 and 101.18 ± 13.62 mm Hg, in II – 159.95 ± 5.93 and 100.51 ± 3.55 mm Hg, in III – 167.14 ± 4.40 and 103.13 ± 2.27 mm Hg. The average night values of SBP and DBP in group I were 152.09 ± 6.04 and 95.25 ± 15.52 mm Hg, in II – 150.63 ± 5.80 and 95.21 ± 5.14 mm Hg, in III – 151.46 ± 7.46 and 96.67 ± 5.20 mm Hg. Daily values of SBP and DBP in group I of patients were 152.73 ± 4.15 and 97.60 ± 14.49 mm Hg, in II – 155.11 ± 4.07 and 97.96 ± 3.22 mm Hg, in III – 159.27 ± 3.93 and 99.91 ± 2.80 mm Hg. According to the results of our study, the average heart rate in the first group of patients was 93.68 ± 16.15 beats per minute, in the second – 93.26 ± 15.99 beats per minute, in the third – 92.89 ± 15.94 . It should be noted that among our patients with hypertension combined with CTD – adequate reduction of blood pressure at night (profile "dipper") was found only in 21.05% of group I persons, 43.75% – group II and 20.41% – group III patients.

For the first time, the new scientific results of hypertension combined with CTD clinical course peculiarities are being received.

Moreover, for the first time, the degree of CT lesions severity was assessed based on studying the external and internal signs of CTD and its influence on the course of hypertension.

It was found that the increased level of CRP in patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, can be regarded as an additional predictor of progression of hypertension and, consequently, the occurrence of cardiovascular complications. An increase in the content of IL-8 in the blood was observed, which

reflects the presence of an inflammatory process in the CT, as well as an increase in the level of SM, which indicates the chronic nature of inflammation.

For the first time, an increase in the concentration of free oxyproline in the blood of patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, which reflects the degree of collagen breakdown (a process characteristic of CTD), was found. An increase in the concentration of total oxyproline was observed, which indicates an increase in collagen metabolism in the presence of an inflammatory process in the CT.

For the first time, an increase in the blood of patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, levels of TC, LDL cholesterol, AF and a decrease in HDL cholesterol was found. Moreover, for the first time, an increase in the level of UA in this cohort of patients was noted, which indicates the presence of additional RF of cardiovascular complications.

Scientific data on the use of DBPM in patients with hypertension in the presence of CTD, which is necessary to diagnose and optimize the management of such patients, as well as to provide more informative monitoring of the disease were updated.

For the first time, a score scale for assessing each of the signs of CTD and an algorithm for the risk of hypertension in the presence of CTD, taking into account the degree of hypertension were developed.

The main results of the thesis are introduced into the practical work of the clinics of the Department of Therapy and Family Medicine of Ivano-Frankivsk National Medical University, the Department of Therapy and Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of Bogomolets National Medical University, Department of Therapy and Family Medicine of Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training of Uzhhorod National University, in the clinical day practice of the Public Non-profit Enterprise "Ternopil Municipal City Hospital No. 2", Therapeutic Department of the Ivano-Frankivsk Central Clinical Hospital, Cardiology Department of Vinnytsia Regional Clinical Medical and Diagnostic Center for Cardiovascular Pathology and Cardiology Department of Communal Noncommercial Enterprise of Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Treatment and Diagnostic Cardiological Center".

Theoretical provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of General Practice – Family Medicine with courses in dermatovenereology and psychiatry of the State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Education", the Department of Primary Health Care and General Practice – Family Medicine of The State Higher Education Institution "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine" and at the Department of Therapy No 1, Medical Diagnostics, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Keywords: arterial hypertension, connective tissue dysplasia, systemic inflammatory activity, oxypoline, dyslipidemia, uric acid, daily monitoring of blood pressure, risk of arterial hypertension.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Заремба ЄХ, Голик ОМ, Рак НО. Клінічний випадок вазоренальної гіпертензії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фібромускулярної дисплазії. Практикуючий лікар. 2014;1:11-14. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/download/376/319/>. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).
2. Заремба ЄХ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію. Львівський медичний часопис. 2015;2;ТомXXI:14-18. <http://aml.lviv.ua/filemanager/files/file.php?file=2027>. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).
3. Заремба ЄХ, Рак НО, Шевчун-Пудлик ОМ, Донарська ТП, Гриб НВ. Ураження органа зору у хворих на артеріальну гіпертензію при недиференційованій дисплазії

сполучної тканини. Архів офтальмології України. 2017;1(7);Том5:27-31. http://nbuv.gov.ua/j-pdf/aroft_2017_5_1_7.pdf. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

4. Заремба ЄХ, Рак НО. Зміни артерій і вен у хворих на артеріальну гіпертензію при недиференційованій дисплазії сполучної тканини. Науково-практичний журнал «Сімейна медицина». 2017;1(69):69-71. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_1_16 (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

5. Заремба ЄХ, Рак НО, Шевчун-Пудлик ОМ. Возрастные различия проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с артериальной гипертензией: прогноз. Лечебное дело. 2017;5(57):26-28. [http://lechdelo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_5_\(57\)_2017.pdf](http://lechdelo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_5_(57)_2017.pdf) (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

6. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини в практиці сімейного лікаря. Здоров'я суспільства. 2017;3;Том6:20-27. DOI: 10.22141/2306-2436.6.3.2017.123485. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

7. Заремба ЄХ, Карпляк ВМ, Заремба ОВ, Рак НО. Оптимальний метод лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. Здобутки клінічної експериментальної медицини. 2018;3:61-68. DOI: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9276. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

8. Заремба ЄХ, Заремба ОВ, Рак НО, Прокоса МІ, Чех СР. Вплив кверцетину на ліпідний спектр крові, гострофазові реакції та рівень сечової кислоти у хворих на артеріальну гіпертензію поєднаною з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Фітотерапія. Науково-практичний часопис. 2018;3:26-30. <http://uanm.org.ua/?p=2721>. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).
9. Заремба ЄХ, Заремба ВС, Рак НО, Федчишин НР. Артеріальна гіпертензія та артеріовенозна мальформація лівої гомілки, як одна із проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (клінічний випадок). Практикуючий лікар. 2019;1(29);Том8:25-30. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/download/265/228/>. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).
10. Заремба ЄХ, Кобецька ЛМ, Рак НО, Чикиречко МА, Чех СР. Синдром Марфана як прояв дисплазії сполучної тканини, поєднаний з артеріальною гіпертензією (клінічний випадок). Практикуючий лікар. 2019;2(30);Том8:28-32. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/282>. (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).
11. Zaremba EH, Rak NO, Zaremba OV. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia. Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego “Wiadomosci Lekarskie”. 2018;2;TomLXXI;czescI:356-360. PMID: 29729173 (Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).
12. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Пухлина правого передсердя серця (клінічний випадок). Практикуючий лікар. 2019;4:9-16. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/download/494/424/> (Здобувач здійснила

огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).

13. Zaremba YeH, Rak NO, Zaremba OV, Zaremba-Fedchyshyn OV, Virna MM, Odnorih LO. Diagnostic criteria for undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with arterial hypertension. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;2:49-54. Doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.1130. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

14. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Рак НО, Заремба ОВ, Вірна ММ. Проблема первинної профілактики дисплазії сполучної тканини в практиці сімейного лікаря. *Scientific research of the XXI century*. Sherman Oaks, Los Angeles. 2021;Volume1:167 – 172. DOI: 10.51587/9781-7364-13302-2021-001-167-172. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

15. Заремба ЄХ, Голик ОМ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих з гіпертонічною хворобою у віці до 50 років. Національний конгрес «Людина та ліки-Україна»; 2014 квітня 01-03; Київ. Київ: 2014, с.54. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

16. Заремба ЄХ, Голик ОМ, Рак НО. Невідкладна допомога при шлуночкових екстрасистоліях різної етіології. Науково-практична конференція «ГалМЕД Здоров'я та довголіття. Стандарти діагностики та лікування невідкладних станів в практиці сімейного лікаря»; 2014 квітня 01-03; Львів. Львів: 2014, с.30-31. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

17. Заремба ЄХ, Голик ОМ, Рак НО, Турченок ОТ. Клінічний випадок вазоренальної гіпертенії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на

грунті фібромускулярної дисплазії. Матеріали науково-практичної конференції інтернів «Актуальні питання терапії та сімейної медицини»; 2014 травня 19; Львів. Львів: 2014, с.30. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

18. Заремба ЄХ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих з гіпертонічною хворобою. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми народної і нетрадиційної медицини»; 2014; Київ. Київ: 2014, с.82. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

19. Заремба ЄХ, Заремба ОВ, Рак НО. Симптоми дисплазії сполучної тканини у хворих на артеріальну гіпертензію. Науково-практична конференція «ГалМЕД» «Профілактика, лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря»; 2015 квітня 21-23; Львів. Львів: 2015, с.42-43. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

20. Заремба ЄХ, Рак НО. Симптоми дисплазії сполучної тканини в серцево-судинній системі у хворих на артеріальну гіпертензію. Тези доповідей міжнародного конгресу Людина та ліки – Україна; 2015 вересня 10-11; Київ. Київ: 2015, с.44. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

21. Заремба ЄХ, Рак НО. Вплив дисплазії сполучної тканини на розвиток і клінічний перебіг артеріальної гіпертензії. Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України. 2015;1. Український кардіологічний журнал; 2015 вересня 23-25; Київ. Київ: 2015, с.32-33. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

22. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ. Показники ліпідного спектра крові, С-реактивного протеїну та сечової кислоти у хворих на артеріальну гіпертензію із

симптомами дисплазії сполучної тканини. Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України. 2016;3. Український кардіологічний журнал; 2016 вересня 21-23; Київ. Київ: 2016, с.42-43. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

23. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ, Донарська ТП. Зміни в органах зору у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з дисплазією сполучної тканини. Науково-практична конференція «ГалМЕД» «Сімейна медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку»; 2016 квітня 13-15; Львів. Львів: 2016, с.18-19. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

24. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ, Гриб НВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини – сучасний погляд на проблему. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сьогодні та перспективи розвитку сімейної медицини». 2016;3-4. Науково-практичний журнал «Здоров'я суспільства»; 2016 жовтня 27-28; Київ. Київ: 2016, с.122-123. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

25. Заремба ЄХ, Рак НО, Шевчун-Пудлик ОМ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини, як одна з проявів розвитку артеріальної гіпертензії. Збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога: кращі практики сімейної медицини»; 2017 червня 7-8; Київ. Київ: 2017, с.27-29. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

26. Заремба ЄХ, Рак НО, Гриб НВ, Шевчун-Пудлик ОМ. Зв'язок між недиференційованою дисплазією сполучної тканини та артеріальною гіпертензією. Здоров'я і суспільство. 2017;№1-2. Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал; 2017; Київ. Київ: 2017, с.139-140. *(Здобувач здійснила підбір і*

обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

27. Заремба ЄХ, Шевчун-Пудлик ОМ, Рак НО. Недиференційована дисплазія сполучної тканини в хворих з порушеннями ритму та провідності серця. Здоров'я і суспільство. 2017;№1-2. Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал; 2017; Київ. Київ: 2017, с.140-141. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

28. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як одна з проявів розвитку артеріальної гіпертензії. Здоров'я суспільства. 2017;№3-4(6). Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал; 2017; Київ. Київ: 2017, с.141. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

29. Заремба ЄХ, Шевчун-Пудлик ОМ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини в хворих з аритміями. Збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога: кращі практики сімейної медицини»; 2017 червня 7-8; Київ. Київ: 2017, с.30-32. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

30. Заремба ЄХ, Шевчун-Пудлик ОМ, Рак НО. Вплив ступеня вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини зі сторони серцево-судинної системи в хворих з порушенням ритму та провідності серця. Збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Невизначеність та доказовість у клінічній практиці та управлінні первинною медичною допомогою; 2017 грудня 01-листопада 30; Київ. Київ: 2017, с.24-26. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

31. Заремба ЄХ, Рак НО, Гриб НВ. Зміни зі сторони нирок у хворих на артеріальну гіпертензію поєднаною з дисплазією сполучної тканини. Збірник праць

Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Невизначеність та доказовість у клінічній практиці та управлінні первинною медичною допомогою»; 2017 грудня 01-листопада 30; Київ. Київ: 2017, с.26-28. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

32. Заремба ЄХ, Карпьяк ВМ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Ефективність метаболічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини. Матеріали ХІХ національного конгресу кардіологів України. 2018;1. Український кардіологічний журнал; 2018 вересня 26-28; Київ. Київ: 2018, с.13-14. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

33. Заремба ЄХ, Рак НО, Вірна ММ. Рівень факторів неспецифічної імунної відповіді в хворих на артеріальну гіпертензію поєднаною з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»; 2018 грудня 04-05 грудня; Київ. Київ: 2018, с.62-64. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

34. Заремба ЄХ, Рак НО. Особливості сучасного лікування артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»; 2018 грудня 04-05 грудня; Київ. Київ: 2018, с.64-68. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

35. Заремба ЄХ, Рак НО. Значення дисплазії сполучної тканини у патогенезі розвитку артеріальної гіпертензії Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»; 2018 грудня 04-05; Київ. Київ: 2018, с.69-72. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження*

пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).

36. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Поєднане застосування антигіпертензивної та метаболічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію з дисплазією сполучної тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 червня 06-07; Київ. Київ: 2019, с.18-21. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

37. Заремба ЄХ, Рак НО, Вірна ММ. Показники цитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з дисплазією сполучної тканини. Матеріали ХХ національного конгресу кардіологів України. 2019;1. Український кардіологічний журнал. 2019 вересня 25-27; Київ. Київ: 2019, с.11. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

38. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Рак НО, Заремба ОВ, Вірна ММ. Динаміка показників оксипроліну крові у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з дисплазією сполучної тканини. Матеріали ХХІ національного конгресу кардіологів України. 2020;2. Український кардіологічний журнал. 2020 вересня 22-25; Київ. Київ: 2020, с. 9-11. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

39. Заремба ЄХ, Зімба ОО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ, Рак НО. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у практиці сімейного лікаря: клініка, діагностика та зв'язок з ревматизмом. Методичні рекомендації. Львів: 2015, 36 с. *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір і обстеження частини пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

40. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ, винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. Патент на корисну модель № 133170 U Україна; МПК А61К 31/00, А61К 31/4422, А61В 5/02. 2019 березня 25. *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*

41. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ, Вірна ММ. Алгоритм ризику розвитку артеріальної гіпертензії за наявності ознак дисплазії сполучної тканини. Інформаційний лист. Київ. 2020;178:3 *(Здобувач здійснила підбір і обстеження пацієнтів, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів і підготувала публікацію до друку).*