

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

РАК НАТАЛІЯ ОЛЕГІВНА

УДК 616.12–008.331.1:616–018.2–007.17]–036

ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ,
ПОЄДНАНОЇ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

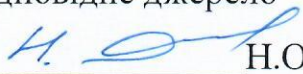
222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Н.О. Рак

Науковий керівник: Заремба Євгенія Хомівна, доктор медичних наук, професор

Львів – 2021

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 тканин (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, oxyproline, 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/>.
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>.
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.
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.
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://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_5_\(57\)_2017.pdf](http://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_5_(57)_2017.pdf).

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
7. Заремба ЄХ, Карпьяк ВМ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. 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
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>.
9. 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;ТомLXXI;czescI:356-360. PMID: 29729173.
10. 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/>.
11. 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>.
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/>.

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
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

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.
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.
17. Заремба ЄХ, Голик ОМ, Рак НО, Турченок ОТ. Клінічний випадок вазоренальної гіпертензії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фібромускулярної дисплазії. Матеріали науково-практичної конференції інтернів «Актуальні питання терапії та сімейної медицини»; 2014 травня 19; Львів. Львів: 2014, с.30.
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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 22.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.
- 23.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.
- 24.Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ, Гриб НВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини – сучасний погляд на проблему. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сьогодення та перспективи розвитку сімейної медицини». 2016;3-4. Науково-практичний журнал «Здоров'я суспільства»; 2016 жовтня 27-28; Київ. Київ: 2016, с.122-123.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 01-30 листопада; Київ. Київ: 2017, с.24-26.
- 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 01-30 листопада; Київ. Київ: 2017, с.26-28.

32. Заремба ЄХ, Карпляк 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.
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; Київ. Київ: 2018, с.62-64.
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; Київ. Київ: 2018, с.64-68.
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.
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.
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.
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.

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.
- 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.
- 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.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	28
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ДІАГНОСТИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНАНОЇ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ (огляд літератури)	
1.1 Епідеміологія, патогенез, фактори ризику, класифікація та діагностика артеріальної гіпертензії.....	36
1.2 Клінічні особливості перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини.....	39
1.3 Дисплазія сполучної тканини як предиктор розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії	43
1.4 Роль неспецифічного системного запалення в розвитку артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини	46
1.5 Поширеність та маркери діагностики дисплазії сполучної тканини	51
1.6 Зміни ліпідного обміну в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини	58
1.7 Гіперурикемія в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини	62
1.8 Діагностична цінність добового моніторингу артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини.....	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Загальна характеристика хворих.....	70
2.2 Методи дослідження.....	77
2.2.1 Загальноклінічні та соматометричні методи обстеження	78
2.2.2 Лабораторні методи	85
2.2.3 Інструментальні методи.....	87
2.3 Методи статистичного аналізу.....	89

РОЗДІЛ 3. ЗОВНІШНІ ТА ВНУТРІШНІ ФЕНОТИПОВІ ОЗНАКИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

3.1 Наявність зовнішніх фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію.....	92
3.2 Наявність внутрішніх фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію.....	100
3.3. Оцінка ризику виникнення артеріальної гіпертензії в осіб з дисплазією сполучної тканини.....	108

РОЗДІЛ 4. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ОКСИПРОЛІНУ КРОВІ В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

4.1 Зміни показників неспецифічного системного запалення в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини.....	113
4.2 Показники оксипроліну крові в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини.....	116

РОЗДІЛ 5. ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ТА СЕЧОВА КИСЛОТА В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

5.1 Ліпідний спектр крові у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини.....	122
5.2 Сечова кислота в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини.....	128

РОЗДІЛ 6. ЗМІНИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	140
ВИСНОВКИ.....	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	152

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	153
ДОДАТКИ	
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	187
Додаток Б. Відомості про апробацію результатів дисертації.....	196
Додаток В. Акти впроваджень в лікувальний процес.....	203
Додаток Д. Акти впроваджень в навчальний процес.....	210

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АТ	артеріальний тиск
ГБХ	«гіпертензія білого халата»
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ДСТ	дисплазія сполучної тканини
ДМАТ	добовий моніторинг артеріального тиску
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	добовий індекс
ЕКГ	електрокардіографія
ЗХС	загальний холестерин
ІЛ-1 β	інтерлейкін-1 бета
ІЛ-6	інтерлейкін-6
ІЛ-8	інтерлейкін-8
ІНТ	індекс навантаження тиском
ІЧ	індекс часу
ІФА	імуноферментний аналіз
ІХС	ішемічна хвороба серця
ІМТ	індекс маси тіла (індекс Кетле)
КА	коефіцієнт атерогенності
ЛШ	лівий шлуночок
ПАТ	пульсовий артеріальний тиск
САТ	систолічний артеріальний тиск
ССС	серцево-судинна система
ССЗ	серцево-судинні захворювання
СК	сечова кислота
СРП	С-реактивний протеїн
СН	серцева недостатність
СТ	сполучна тканина
СМ	серомукоїди

ТГ	тригліцериди
ФНП- α	фактор некрозу пухлин-альфа
ФВ	фракція викиду
ФР	фактор ризику
ФК	функціональний клас
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС не-ЛПВЩ	холестерин не-ЛПВЩ
ХС ЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧСС	частота серцевих скорочень
ACC/АНА	Американська колегія кардіологів / Американська асоціація серця
ESC/EAS	Європейське товариство кардіологів / Європейське атеросклеротичне товариство
ESC/ESH	Європейське товариство кардіологів / Європейське товариство гіпертензії
IFN β	інтерферон- β
M-CSF	макрофагальний колонієстимулюючий фактор
MASS	фенотип «мітральний клапан, аорта, скелет, шкіра»
NO	оксид азоту
NICE	Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії
NF- κ B	ядерний фактор транскрипції
PAI-1	інгібітор активатора плазміногену
RHMTT	Національні рекомендації Російського наукового медичного товариства терапевтів
PolA	Польська ліпідна асоціація
Pg	простагландин

ВСТУП

Актуальність теми. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед хвороб системи кровообігу в Україні становить 46,8%, майже половина населення має підвищений рівень артеріального тиску (АТ) [30, 91]. За даними міжнародного дослідження в світі близько 46,5% людей хворіють на АГ і лише 33% з них контролюють рівень АТ в межах норми [174]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2025 року серцево-судинні захворювання (ССЗ) витиснуть інфекційні хвороби, як провідну причину смерті та інвалідності, при цьому ішемічна хвороба серця (ІХС) займатиме перше, а цереброваскулярні хвороби четверте місце в усьому світі [160, 215]. Захворюваність населення на АГ у світі, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5 млрд осіб, серед яких очікується 7,6 млн випадків передчасних смертей (близько 13,5% від загальної кількості), 54% інсультів і 47% ускладнень, які зумовлені ІХС [94, 149].

В рекомендаціях із ведення хворих на АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії 2018 року (European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), 2018) наведена класифікація АГ, яка розподілена за рівнем АТ, наявністю факторів кардіоваскулярного ризику, ураженням органів-мішеней (гіпертензивним поліорганним ураженням) та/або наявністю супутніх захворювань [30, 176, 270]. До демографічних характеристик і лабораторних параметрів, які впливають на кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із АГ, згідно рекомендацій ESC/ESH 2018 року, належать: стать, вік, куріння (курить чи курив у минулому), рівні загального холестерина (ЗХС) та холестерина ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), підвищений рівень сечової кислоти (СК), цукровий діабет, надмірна вага чи ожиріння, передчасні ССЗ в родичів (чоловіки віком до 55 років і жінки віком до 65 років), рання гіпертензія в батьків або інших близьких родичів, ранній початок менопаузи, малорухливий спосіб життя, психосоціальні та соціально-економічні фактори, частота серцевих скорочень (ЧСС) (значення в спокої >80 ударів за хвилину) [30, 270].

Коморбідність – це співіснування патогенетично або генетично взаємопов'язаних двох або більше захворювань у одного пацієнта. З кожним роком збільшується кількість хворих із коморбідними ураженнями, які погіршують перебіг основної хвороби або призводять до її хронізації, є причиною інвалідизації та передчасної смерті. Яскравим прикладом поєднаних станів може бути наявність у пацієнта з АГ цукрового діабету, ІХС, хронічного обструктивного захворювання легень, дисплазії сполучної тканини (ДСТ). ДСТ – це генетично детерміновані стани, що характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини (СТ), що призводять до порушення формування органів і систем, мають прогресивний перебіг та визначають особливості асоційованої патології [26, 83, 150, 207]. Характер успадкування ДСТ – полігенно-мультифакторіальний (захворювання зі спадковою схильністю), коли мутації великої кількості генів, випадкова перекомбінація алелей від батька та матері кожен раз призводять до формування нового унікального генотипу.

Клінічні спостереження свідчать про високу частоту поширення АГ в осіб із проявами ДСТ, яка може досягати 30-40% серед усього населення [28]. Основним морфо-функціональним проявом ДСТ є збільшення еластичності тканин, в тому числі судин, зменшення їх жорсткості, що вказує на більш сприятливий прогноз перебігу есенціальної АГ на фоні ДСТ [28, 84, 167]. Патогенез АГ при ДСТ залежить від факторів ризику (ФР), збільшення яких веде до прогресування дисфункції парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, дисбалансу α 1-адренорецепторів, зниження діапазону ауторегуляції мозкового кровообігу [168]. Клінічні прояви АГ, поєднаної з ДСТ, можуть виникати в будь-якому віці, частіше в періоди збільшення навантаження на організм і приєднання судинної недостатності.

Роль ДСТ як одного з можливих ФР розвитку та прогресування АГ на сьогоднішній день з'ясована недостатньо, а особливості перебігу поєднаної патології залишаються актуальною та до кінця не вирішеною проблемою внутрішньої медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини

факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512, термін виконання 2016-2020 рр.), співвиконавцем якої є дисертант.

Мета дослідження. Підвищити ефективність діагностики АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної 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 розробити алгоритм оцінки ризику розвитку АГ за наявності ДСТ.

Завдання дослідження

1. Вивчити зовнішні та внутрішні ознаки ДСТ у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів.
2. Дослідити показники неспецифічного системного запалення (СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ.
3. Проаналізувати показники вільного та загального оксипроліну крові у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ.
4. Провести аналіз ліпідного спектра крові та рівня СК у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ.
5. Оцінити результати добового моніторинга артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ.
6. Опрацювати алгоритм оцінки ризику розвитку АГ за наявності ознак ДСТ.

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

Методи дослідження. 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 крові (β -ліпопротеїди, ЗХС, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ХС

ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ) та коефіцієнт атерогенності (КА)), СК), інструментальні 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), консультації лікарів-спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог), статистичні.

Дослідження проводилося на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України упродовж 2017-2020 років, клінічною базою якого є інфарктне та кардіологічне відділення Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова». Набір матеріалу здійснено на базі Комунального некомерційного підприємства «Львівська 1-а міська клінічна лікарня імені Князя Лева» – амбулаторія сімейної медицини №2 та кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова». Лабораторні дослідження проводили в акредитованій клініко-біохімічній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», на кафедрах клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, токсикологічної та аналітичної хімії.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше з'ясовано особливості 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 прогресування АГ та, відповідно, виникнення серцево-судинних ускладнень. Встановлено підвищення рівня ІЛ-8 у досліджуваній когорти хворих, що асоціюється з наявністю запального

процесу у СТ, а також підвищений рівень 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 в СТ. Встановлено зростання концентрації загального оксипроліну, що свідчить про посилення обміну колагену і є характерним для запального процесу в 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 на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, який є інформативним методом оцінки перебігу АГ та дає можливість оптимізувати тактику ведення хворих.

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

Практичне значення одержаних результатів. З метою покращення первинної профілактики АГ рекомендується розглядати ДСТ як ФР її виникнення. Пропонується визначення індивідуального ризику розвитку АГ за допомогою бальної шкали оцінки ознак ДСТ, що допоможе практичному лікарю оцінити ймовірність виникнення захворювання. При обстеженні хворих на АГ необхідно проводити діагностику ДСТ з оцінкою ступеня її вираженості та визначати додаткові ФР: рівень СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , вміст вільного та загального оксипроліну в крові, зміни ліпідного обміну, рівень СК, що дозволить зв'язувати наявність запальної реакції, визначити ступінь розпаду чи посилення обміну колагену в СТ, ризик атерогенезу і надасть можливість прогнозувати клінічний перебіг захворювання та попереджати виникнення кардіоваскулярних ускладнень в хворих на АГ, поєднану з ДСТ.

За результатами дисертаційного дослідження видано 1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та отримано 1 патент на корисну модель.

Впровадження результатів дослідження. 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.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником проведено розробку основних теоретичних і практичних положень дисертаційної роботи, визначені основні напрямки, мета та завдання дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури та патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, здійснено підбір тематичних пацієнтів, їх клінічне обстеження та спостереження. Самостійно проведено статистичний аналіз результатів дослідження, здійснено підготовку матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт, патенту, інформаційного листа, методичних рекомендацій та дисертації.

Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції інтернів «Актуальні питання терапії та сімейної медицини» (м. Львів, 19 травня 2014 року); науково-практичному семінарі «Актуальні питання сімейної медицини в Україні» (м. Львів, 28 березня 2014 року); науково-практичній конференції «ГалМЕД Здоров'я та довголіття. Стандарти діагностики та лікування невідкладних станів в практиці сімейного лікаря» (м. Львів, 1-3 квітня 2014 року); науково-практичному семінарі «Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні» (м. Львів, 25 березня 2015 року); IV з'їзді сімейних лікарів України (з міжнародною участю) (м. Полтава, 11-12 червня 2015 року); науково-практичній конференції «ГалМЕД Сімейна медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку» (м. Львів, 13 квітня 2016 року); науково-практичній конференції за міжнародною участю «Сьогодні та перспективи розвитку сімейної медицини» (м. Київ, 27-28 жовтня 2016 року); науково-практичному семінарі «Медичні стандарти лікування внутрішніх хвороб у клінічній практиці сімейного лікаря» (м. Львів, 17 травня 2016 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку в рамках всесвітнього дня сімейного лікаря» (м. Київ, 18-19 травня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога: кращі практики сімейної медицини» (м. Київ, 7-8 червня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні» (м. Київ, 26-27 жовтня 2017 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Невизначеність та доказовість у клінічній практиці та управлінні первинною медичною допомогою» (м. Київ, 30 листопада – 1 грудня 2017 року); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання надання медичної допомоги на засадах ПМСД» (м. Ужгород, 18-19 квітня 2018 року); конгресі з міжнародною участю «Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи» (м. Київ, 07-08 червня 2018 року); XIX національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 26-28 вересня 2018 року); засіданні обласного терапевтичного

товариства (м. Львів, 03 жовтня 2018 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці» (м. Київ, 04-05 грудня 2018 року); конференції «Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря» (м. Львів, 24 квітня 2019 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (м. Київ, 06-07 червня 2019 року); XX національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 25-27 вересня 2019 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стан та перспективи розвитку первинної медичної допомоги в Україні» (м. Київ, 29-30 жовтня 2020 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 41 наукову працю, серед яких: праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (14 статей – 7 у фахових наукових виданнях України, 5 в інших періодичних виданнях України, 2 – у закордонних періодичних виданнях, одне з яких включене до міжнародної наукометричної бази даних Scopus); праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (24 тези доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій) та праці, які додатково відображають наукові результати дисертації (1 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист та отримано 1 патент на корисну модель).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація викладена на 212 сторінках, основний текст займає 120 сторінок, ілюстрований 33 таблицями, 19 рисунками, 1 формулою. Список використаних джерел налічує 280 посилань, з них 174 кирилицею, 106 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ДІАГНОСТИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНАНОЇ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ (огляд літератури)

1.1 Епідеміологія, патогенез, фактори ризику, класифікація та діагностика артеріальної гіпертензії

Загальна захворюваність на АГ у всьому світі складає понад 1 млрд осіб. В країнах Європи та Північної Америки поширеність гіпертензії становить від 20 до 50%. Середня розповсюдженість АГ у Великобританії, Німеччині, Італії, Іспанії, Швеції складає 44,2%, в Канаді та Сполучених Штатах Америки – 27,6%. Серед країн Європи найбільше випадків АГ зареєстровано в Німеччині (55,0%), Фінляндії (49,0%), Іспанії (47,0%), Великобританії (42,0%), Швеції та Італії (38,0%) [31, 199, 215, 269]. Розповсюдженість АГ серед міського та сільського населення коливається досить в широких межах. Підвищений АТ виявляють у сільських жителів Іспанії значно частіше, ніж у міських, тоді як у Парагваї, Ірані, Кореї, Камеруні, Таїланді та Тайвані відзначається зворотня тенденція, в Польщі, Танзанії та Китаї відмінності відсутні [31, 201].

В Україні в 2015 році було зареєстровано близько 9,7 млн осіб, хворих на АГ, а в 2018 році – 13 млн осіб [1, 36, 174]. За даними European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes, а «Prevention» registry (EUROASPIRE IV) 58% хворих з підвищеним рівнем АТ (понад 140/90 мм рт. ст.) не приймають антигіпертензивних засобів, серед тих, хто приймає, тільки 62% досягають цільового рівня АТ. В Україні у 82% хворих з гострим коронарним синдромом було діагностовано II та III стадію АГ [31].

Досліджуючи етіологію та патогенез АГ, R. Bright (1827-1836), пов'язував гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) з хронічним захворюванням нирок. С.П. Боткін (1883) підвищення АТ пояснював спазмом судин, що утруднює роботу серця.

Вивчення нервової регуляції АТ розпочав І.П. Павлов (1877). Тігерштедт і Бергман (1898) виділили перший пресорний субстрат – ренін. Це поклало початок вивченню гуморальної регуляції АТ. Роль депресорної системи в формуванні АГ досліджували в 40-х роках ХХ століття А. Grollman і співавт. У 1922 році Г.Ф. Ланг розділив АГ на первинну та вторинну та запропонував термін «гіпертонічна хвороба». Вчення Г.Ф. Ланга, А.Л. Мяснікова розвивають та конкретизують нейрогенну концепцію патогенезу АГ. З'ясовано, що при зміні активності нервової системи та певних субстратів, що впливають на регуляцію АТ, виникає гіперкінетичний тип кровообігу, збільшується серцевий викид при мало зміненому загальному периферичному судинному опорі, підвищується судинний нирковий тиск. У 1959 році К. Аокі створив експериментальну модель генетичної «спонтанної» гіпертонії, де вивчались біофізичні, біохімічні аспекти патології клітинних мембран при АГ. Школа А. Guyton (1960-1987) визнала, що причиною виникнення АГ є вплив ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, натрій-об'ємзалежний механізм, а довготривале підвищення АТ пов'язане переважно з ростом загального периферичного судинного опору. Концепція Ю.В. Постнова, С.Н. Орлова (1975-1994) спростовує тези про невідому етіологію та невстановлений патогенез АГ на експериментальному та клінічному матеріалі, пояснює, що в основі лежать генетично обумовлені дефекти клітинних мембран. Б.І. Шулутко (1998) довів, що основою виникнення АГ є полігенний генетичний дефект, який запускає ренін-ангіотензин-альдостероновий механізм і/або викликає затримку натрію, внаслідок чого активуються депресорні системи, які можуть перебувати в рівновазі з пресорними, а коли депресорні системи будуть виснажуватися, АТ буде підвищуватися [27, 31, 36, 240].

Згідно рекомендацій із ведення хворих на АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC and the ESH, 2018) лікування пацієнтів залежить від виявленого рівня АТ, наявності ФР, супутніх захворювань, віку пацієнта та передбачає необхідність початку лікування АГ при офісному значенні АТ >140/90 мм рт. ст., крім пацієнтів старше 80 років [29, 30, 176, 270]. Діагноз гіпертензії має ґрунтуватися на повторних вимірюваннях офісного АТ

або вимірюванні АТ поза офісом лікаря за допомогою амбулаторного або домашнього моніторингу АТ.

Одним із ФР, який відіграє важливу роль в патогенезі, але є недостатньо вивчений в розвитку та прогресуванні АГ, є ДСТ. На сьогоднішній день визнано, що АГ при ДСТ виникає значно раніше, ніж есенціальна АГ, а саме у віці 8-9 років у хлопчиків і 10-12 років – у дівчаток, що в подальшому ускладнює прогноз [93]. Підвищення АТ при ДСТ – форма АГ, яка перебігає на фоні первинного ураження за умови ДСТ всіх органів-мішеней і має свої особливості [255]. Фактори, що визначають маніфестацію АГ при ДСТ – сімейний анамнез АГ, документований у 83,5% пацієнтів із ДСТ з явним переважанням по лінії матері (60%), нейроінфекції, травми черепа, нирок, хребта (перенесені з перших років життя), патологія хребта (сколіоз, остеохондропатії, юнацький остеохондроз та ін.) [93, 166].

Важливу роль в розвитку атеросклерозу, гіпертензії, інсультів, інфарктів, хронічної недостатності нирок, різних форм порушення обміну речовин та інших патологічних процесів при ДСТ відіграє ендотелій [93]. Дисфункція ендотелію на ранніх стадіях проявляється порушенням вазорегулюючої функції, яка забезпечується виробленням судинорозширювальних (оксид азоту (NO), простагландин 12 (Pg 12) та ін.) і судинозвужувальних (ендотелін-1, простагландин F2 (Pg F2), тромбоксан A2 та ін.) факторів ендотеліальними клітинами та підтримкою їх [27, 156, 210]. Локальний вазоспазм і збільшення агрегації тромбоцитів провокуються зміною їх функціональних властивостей та виділенням вазоактивних медіаторів (аденозиндифосфат, серотонін, адреналін), супроводжуються підвищенням профібринолітичної активності крові, збільшенням вмісту інтерлейкінів і хемокінів у сироватці крові.

При АГ, поєднаній з ДСТ, підвищується проникність ендотелію, відбувається заміщення судинних шарів СТ, утворюється фіброз. Збільшення жорсткості артерій стимулює формування та прогресування структурної патології артерій різного калібру [237, 250].

Функціональний стан ендотелію визначає перебіг ряду аутоімунних і запальних захворювань, лежить в основі реакції гіперчутливості сповільненого типу,

відторгнення трансплантанту, формування імунної відповіді на вірусні, бактерійні та паразитарні агенти. При розвитку імунного запалення ендотелій стає однією з мішеней дії цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , трансформуючий фактор росту бета), в той же час ендотеліальні клітини активно беруть участь в продукції ряду цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6), виконують імунорегуляторну функцію [99]. Цитокіни регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, СТ та епітелію. Медіаторне пошкодження ендотелію може призвести до його дисфункції, оголення або фокального клітинного некрозу. Цитокіни (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α і ФНП-бета) відіграють важливу роль в розвитку гіпертрофії міокарда.

Особливе місце в реалізації запальної реакції займає ІЛ-1 β , який продукується ендотеліоцитами та гладкими м'язами клітин, ІЛ-6, що індукує синтез білків гострої фази запалення, посилення експресії адгезивних молекул, стимулює вивільнення вазопресорних простагландинів та NO з ендотелію [128].

Структурно-функціональні зміни стінки судин при АГ, поєднаній з ДСТ, їх ремоделювання, ендотеліальна дисфункція, секреція вазоконстрикторів порушують авторегуляцію мозкового кровоплину та підвищують вірогідність ішемічного пошкодження.

1.2 Клінічні особливості перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

Прояви ДСТ доцільно розглядати в контексті формування відповідних клінічно-функціональних синдромів: бронхо-легеневого, аритмічного, клапанного, артеріальної гіпо- та гіпертензії, метаболічної кардіоміопатії, торако-діафрагмального серця, судинного синдрому, раптової смерті, тромбо-геморагічного, торако-діафрагмального, вертеброгенного; патології органу зору, травної, сечовидільної та вегетативної нервової систем; синдрому синкопальних станів, імунологічних порушень; гіпермобільності суглобів, остеопатії, диспластичної поліневропатії, патології стопи, репродуктивних порушень; синдрому анемії, астенії, хронічної втоми; косметичного синдрому; психічних розладів та розладів поведінки.

В жінок, що народжували, виділений синдром протрузії та релаксації тазового дна [77, 111]. Частина досліджень відносять АГ, поєднану з ДСТ, до самостійних форм симптоматичної АГ (Г.Н. Верещагіна, 2008), які, на їхню думку, неможливо віднести до есенціальної АГ в силу первинного ураження органів-мішеней [14, 15]. Патологія нирок, центральної нервової системи, ендокринних залоз при АГ за наявності ДСТ є взаємообумовленою [28]. В пацієнтів із підвищеним рівнем АТ та ознаками ДСТ відмічається домінування симпатичного відділу вегетативної нервової системи в спокої (58,8%) та розвиток надлишкового або недостатнього вегетативного забезпечення різних форм діяльності (91,3%) [144, 218]. За даними досліджень, АГ за наявності ознак ДСТ виникає в дитячому та юнацькому віці. Перші підйоми АТ за умови ДСТ можуть бути виявлені у віці $15,0 \pm 0,2$ років. Діапазон коливань АТ становить 140/80 мм рт. ст. – 190/110 мм рт. ст., у 32% осіб із ДСТ виявлено кризовий перебіг АГ із подальшою стабілізацією [96, 97]. Порівнюючи добовий профіль АТ хворих на АГ, поєднану з ДСТ, з відповідним в осіб без ДСТ, відмічено зменшення індексу часу (ІЧ) для діастолічного артеріального тиску (ДАТ) протягом доби на 13,5%, більш виражену варіабельність систолічного артеріального тиску (САТ) (на 31,8%) та ДАТ (на 18,7%) протягом доби та нормальне зниження АТ в нічні години [95]. На ранніх стадіях АГ відмічається ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) зі збільшенням систоли передсердь в структурі наповнення ЛШ (26,5%) [17]. Для диспластичного серця в осіб із підвищеним рівнем АТ характерні «псевдонормальні» показники товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ [95]. До факторів, що провокують розвиток гіпертензивних кризів у таких осіб, відносять: фізичні, психічні перевантаження, статичні навантаження, тривале, вимушене положення голови, шиї, закриті травми черепа, нирок, хребта, метеозалежність.

Факторами, які впливають на розвиток АГ в осіб із наявністю ДСТ, є: спадкова схильність (документована в 83,5% випадків, по лінії матері виявляється в 60% осіб); порушення вегетативної регуляції з переважанням симпатикотонії, збільшення числа адренергічних рецепторів, чутливості судинної стінки до адренергічної стимуляції на фоні зниження парасимпатичних впливів; прогресування диспластичних змін серця (пролапс мітрального клапана, міксоматозна дегенерація, регургітація), тахікардія,

подовження відновного періоду при велоергометрії, збільшення загального периферичного опору судин; патологія нирок: нефроптоз, гіпоплазія, ротація, вроджені аномалії ниркових судин; порушення та зміни кровотоку по хребтових артеріях за рахунок порушення входження в канал шийних хребців при диспластичних змінах шийного відділу хребта зі звуженням просвіту судин, що може призвести до закриття кровотоку; гіпоплазія артерій, як результат патології СТ, яка призводить до дефекту формування сполучнотканинного каркасу судинної стінки; ангіодисплазії брахіоцефальних судин: S-подібна деформація, різноманітні види патологічної звивистості внутрішніх сонних артерій, мішкоподібні аневризми мозкових артерій; вроджені особливості судинного русла, які призводять до ремоделювання артерій м'язового та еластичного типів, порушення їх пружно-еластичних властивостей зі змінами периферичного опору; нейроінфекції, травми черепа, нирок, хребта, перенесені з перших років життя; ожиріння та гіперпролактинемія, як прояв гіпоталамічного синдрому (гіперпролактинемія супроводжується стимуляцією $\beta 1$ -рецепторів, метаболічною дією на інтиму судин, гладенькі м'язи артеріол із їх проліферацією та підвищенням чутливості до вазопресорів); заняття важкими видами спорту [95, 111, 117, 118, 145, 156, 166].

Основа формування АГ, поєднаної з ДСТ, – дисфункція судинного ендотелію артеріального русла, вираженість якої залежить від тривалості, ступеня важкості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності антигіпертензивної терапії та її ангіопротекторної активності [167].

Провідною патологією в осіб із ДСТ, що визначає прогноз та якість життя, є зміни з боку серцево-судинної системи (ССС): пролапс клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанних структур, дилатація фіброзних кілець, пролабування міжшлуночкової перегородки, аневризми міжпередсердної перегородки, розширення кореня аорти та стовбура легеневої артерії у віці до 40 років при відсутності периферичного легеневого стенозу або будь-якої іншої причини, розширення або розшарування стінки грудного або черевного відділу аорти у віці до 50 років, аневризми, зниження діаметра та підвищена звивистість артеріальних судин, дисекція або розрив судини з крововиливом у внутрішні органи в молодому віці, структурні

зміни абдомінальної судинної системи, хронічна гіпотензія, синдром АГ (найчастіше асоційований з вертеброгенним, судинним синдромами, патологією сечовидільної системи), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, вульви, малого таза в молодому віці, варикоцеле [88, 235, 241, 255].

За даними досліджень, клінічні прояви ДСТ з боку ССС найчастіше проявляються у вигляді пролапсу клапанів серця, додаткових хорд ЛШ, порушення серцевого ритму та провідності серця, підвищенням ризику розвитку інфекційного ендокардиту, легеневої гіпертензії, синдрому раптової смерті [143]. Найбільш часто виявляють внутрішньошлуночкові блокади (46,4%), синдром Клерка-Леві-Крітеско (27,9%), синусову брадикардію, порушення процесів реполяризації по всіх стінках, шлуночкові екстрасистоли [277].

Патологія брахецефальних артерій (гемодинамічно значущі вигини хребетних артерій в каналі поперечних відростків, гіпоплазії хребетних артерій) може викликати ішемію головного мозку з рефлекторним підвищенням АТ [276].

Порушення статичної та динамічної функцій шийного відділу хребта в ранній період життя призводить до розвитку остеохондрозу. Порушення взаємодії функціонування кісткових та нервово-судинних структур головного та спинного мозку, постійна травматизація хребетних артерій та оточуючих їх нервових сплетінь призводить до ангіоспастичних розладів. Часто виявляється безпосередня компресія артерій аномальними кістково-м'язовими структурами. Наслідком синдрому хребетної артерії є ішемія головного мозку, що сприяє розвитку гіпертензії центрального генезу [273].

Клінічні прояви АГ, поєднаної з ДСТ, можуть виникати в будь-якому віці, частіше в періоди збільшення навантаження на організм і приєднання судинної недостатності мозку. Патологія нижньо-грудного та поперекового відділів хребта може призвести до нейрогенної дисфункції сечової системи, порушення пасажу сечі та розвитку захворювань нирок [277]. Ураження хребта веде також до подразнення вегетативних гангліїв, що розміщені вздовж хребта, з подальшим підвищенням тонуусу симпатичної нервової системи, рефлекторним спазмом периферичних судин.

Патологія нирок (нефроптоз, асоційований з аномаліями та вадами розвитку

нирок і ниркових судин) виявлено в значній кількості (80%) пацієнтів із ДСТ. При поєднанні порушень з боку нирок і хребетного стовпа в два рази зростає частота АГ і в чотири рази частіше спостерігається її ускладнений перебіг [276].

У формуванні та стабілізації АГ в осіб з ДСТ відіграє роль як вроджена, так і набута, асоційована з ДСТ, патологія хребта (80,4%), хребетних артерій (23,5%), щитовидної залози (21,6%), органів сечовидільної системи (41,7%), що необхідно враховувати при обстеженні та лікуванні хворих [28].

1.3 Дисплазія сполучної тканини як предиктор розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії

Вперше в матеріалах 5-го Всеросійського з'їзду кардіологів було запропоновано термін «диспластичне серце», який об'єднував спектр змін ССС при наявності ознак ДСТ, окрім даного терміну використовується термін «серцево-судинний синдром при ДСТ», «міксоїдна хвороба серця» [15, 121, 147, 168]. Диспластичне серце – поєднання конституційних, топографічних, анатомічних і функціональних особливостей серця в людини з 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 вегето-судинну дистонію, але, в подальшому в третини таких молодих людей формується синдром АГ [15, 24, 100, 168]. Відмічено, що в 46% осіб з ДСТ виявлено підвищення АТ, гіпертонічні кризи з'являються через 6 місяців занять важкими видами спорту; в 20% молодих людей раптова смерть виникає під час занять спортом, в 50% в період відпочинку, в 30% під час сну; в 2% померлих внаслідок раптової зупинки кровообігу причиною були аномалії коронарних судин [15, 85].

Численні факти свідчать про те, що особи, які мають ознаки ДСТ, помирають передчасно в молодому, працездатному віці внаслідок ускладнень ССЗ: фібриляції шлуночків, тромбоемболії легеневої артерії, геморагічного шоку внаслідок розриву аневризми аорти, крововиливу в мозок в результаті розривів артерій головного мозку, профузних кровотеч, обумовлених розривом дрібних артерій внутрішніх органів –

носових, стравохідних, маткових [15, 25, 86, 169]. Приєднання провокуючих факторів (фізичне навантаження, психоемоційний стрес, інфекції, інтоксикації, травми, оперативні втручання, біль) може послужити причиною маніфестації ускладнень, які є причиною раптової смерті.

Проведені патоморфологічні дослідження осіб молодого віку (до 39 років) з ДСТ, які загинули раптовою смертю, виявили зміни поперечних розмірів аорти, звивистість судинного русла серця, ураження судин еластичного типу з нерівномірною товщиною стінок судин і формуванням мішкоподібних аневризм [100, 170]. При мікроскопічному дослідженні відмічали зміни ендотеліального шару зі значною деформацією колагенових волокон адвентиції, розрідження та фрагментацію еластичних волокон, зменшення числа гладких клітин, розщеплення середньої оболонки збідненої колагеновими волокнами стінки аневризми, розростання колагенових волокон навколо ваза-вазорум (*vasa vasorum*) [7, 154, 157, 204, 238].

Наявність аритмічного синдрому при ДСТ, який ускладнює перебіг АГ, зумовлюють шлуночкова екстрасистолія різних градацій – мономорфна, рідше поліморфна; мономорфна передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярні та внутрішньошлуночкові блокади; аномалії проведення імпульсу по додаткових шляхах; синдром передчасного збудження шлуночків; синдром подовження інтервалу QT [15, 125, 220]. Частота виявлення аритмічного синдрому в пацієнтів з проявами ДСТ становить 50 – 65%, ЕКГ-ознаки гіпертрофії стінок ЛШ 22,9%; ЕКГ-заключення без ознак порушення ритму та провідності наявні в 18% осіб [85, 182]. Найбільш поширені скарги хворих на АГ, поєднану з ДСТ: кардіалгії (72,2%), серцебиття (67,2%), задишка (54,5%), головний біль (45,6%), запаморочення (71,1%), метеочутливість (78,6%), загальна слабкість (68,4%), зниження працездатності (48,%), депресія (54,7%), тривога, гнів (78,2%) [23, 34, 85].

ФР несприятливого прогнозу АГ за наявності ДСТ є асоційовані аномалії та вади розвитку, виражені прояви клапанного, аритмічного, судинного синдромів, обтяжена спадковість (випадки ранньої або раптової смерті), реанімація або

інтенсивна терапія в анамнезі, хронічні запальні захворювання, куріння, нерациональне харчування, гіпотрофія, низька фізична активність [148].

Синдроми та стани, що визначають високий ризик ускладнень або ранньої та раптової смерті в хворих на АГ, поєднану з ДСТ: пролапс клапанів із ознаками міксоматозної дегенерації або регургітацією II-IV ступеня; розширення кореня аорти, синуса Вальсальви, гирла легеневої артерії; аневризми церебральних судин, аорти; порушення серцевого ритму: синдром слабкості синусового вузла, шлуночкова тахікардія, шлуночкові екстрасистоли (III-IV клас, за класифікацією Лауна та Вольфа, 1971), фібриляція або асистолія шлуночків; метаболічна кардіоміопатія II-III ступеня, торакодіафрагмальне серце, легеневе серце, значне зниження варіабельності серцевого ритму, серцева недостатність з діастолічною або систолічною дисфункцією [102, 117, 146, 151].

Частота поширення порушень ритму і провідності серця та інших змін за даними ЕКГ-моніторингу в хворих із наявністю ДСТ складає: брадикадія (8,1%), тахікардія (9,8%), порушення процесів реполяризації (19,6%), депресія сегмента ST (3,2%), надшлуночкова екстрасистолія (31,1%), шлуночкова екстарасистолія (19,6%), порушення внутрішньошлуночкової провідності (11,4%), міграція водія ритму (6,8%), синдром подовженого QT (1,3%), блокада ніжок пучка Гіса (14,7%), синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта (1,9%), атріовентрикулярна блокада 1-2 ступеня важкості (8,1%), синоаурикулярна блокада (1,3%), фібриляція та тріпотіння передсердь (1,6%) [85, 148, 154, 265].

В осіб на АГ, поєднану з ДСТ, реєстрували підвищення показників добової варіабельності САТ. Незалежно від ступеня підвищення АТ виявлена несприятлива ранкова динаміка тиску, що виражалася в підвищенні швидкості ранкового підйому САТ, ДАТ та ІЧ [23]. Враховуючи зміни варіабельності АТ, як прогностично несприятливого фактора АГ, поєднаної з ДСТ, слід відмітити важливість моніторингу АТ в даної когорти пацієнтів з метою оптимізації його контролю.

1.4 Роль неспецифічного системного запалення в розвитку артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

Найбільш вивченим маркером запалення є СРП, який впливає на розвиток ССЗ. Підвищення рівня СРП взаємопов'язане з важкістю атеросклеротичного пошкодження судин та ризиком розвитку ускладнень. Встановлено зв'язок запального процесу з АГ та ДСТ [214, 268]. В пацієнтів з АГ виявлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією СРП в «субклінічному» інтервалі (3-10 мг/л), вмістом розчинних молекул прозапальних цитокінів (ІЛ-6) і показниками добового профілю (САТ, ДАТ і пульсовий АТ, підвищення АТ в нічний час). Є підстави вважати, що високий АТ може потенціювати розвиток хронічного запалення. За даними експериментальних досліджень при АГ виявлено взаємозв'язок запалення з дисбалансом ренін-ангіотензинової системи [135]. Синтез та секреція СРП регулюється прозапальними цитокінами та в першу чергу ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α на рівні транскрипції гена СРП [219, 249].

СМ (орозомукоїди, кислі глікопротеїни) – складні комплексні гострофазові білки родини ліпокаїнів із вуглеводневим компонентом, неспецифічні для певних нозологій, зі складною, остаточно ще не вивченою дією. Білки та вуглеводи у фракції вуглеводно-білкових комплексів знаходяться в співвідношенні 1:12, на 1 частину всіх плазмових білків припадає кілька груп всіх наявних у плазмі вуглеводів, які складаються з однакових або різних моносахаридних залишків (гетероолігосахариди) [127]. Основне місце «проживання» цих глікопротеїнів – СТ, де вони зосереджені у великих кількостях. Коли СТ піддається механічній дії, зміні та руйнуванню в силу різних причин, то СМ залишають звичні умови та направляються в кровоносне русло. СМ є досить чутливим маркером запальних процесів, під час яких їх рівень підвищується в декілька разів.

За іншими даними, СМ вважаються маркерами не гострого, а хронічного запалення [119]. Основний їх синтез відбувається в печінці, як відповідь на прозапальні цитокіни (ІЛ-1 β , -6, ФНП- α), в меншій кількості вони синтезуються в нирках, щитоподібній залозі, легенях, пародонті, нейтрофілах і моноцитах [164].

Продукція СМ у печінці регулюється фарнезоїд-Х рецептором (FXR), який також регулює метаболізм жовчних кислот, ліпідів і вуглеводів. Підвищення вмісту СМ у сечі визнано незалежним предиктором кардіоваскулярної та загальної смертності в хворих на цукровий діабет обох типів упродовж 5-10 років [127]. Особливістю СМ є те, що на відміну від СРП вони мають досить тривалий час півжиття (близько 5 діб), що дає змогу використовувати їх як критерій ефективності лікування. Визначення СРП та СМ може бути корисним для моніторингу перебігу запального синдрому: на ранніх стадіях відбувається підвищення лише СРП (гостра стадія запалення), потім обидва параметри є підвищеними, після ефективного лікування першим зменшується СРП, що дозволяє використовувати СМ як маркер хронічного запалення, який нормалізується за умови досягнення повної ремісії.

В даний час широко застосовується вивчення імунологічного стану в хворих із ДСТ, а саме дослідження цитокінового профілю [4]. Встановлено, що цитокіни є міжклітинними регуляторами імунних реакцій, беруть участь в регуляції синтезу колагену, генетично детермінований дефект якого асоційований із зовнішніми та внутрішніми фенотиповими проявами ознак сполучнотканинної дисплазії [5]. Немає даних про вивчення цитокінів при серцево-судинній патології, поєднаній з ДСТ. Досить часто зустрічаються в хворих із ДСТ хронічні захворювання, що обумовлює активацію синтезу прозапальних цитокінів (в тому числі ІЛ-1 β) [11, 13].

На сьогоднішній час широко обговорюється роль цитокінів у імунопатогенезі багатьох захворювань. Вони відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на альтерацію будь-якого генезу. Цитокіни відіграють важливу роль в регуляції диференціювання та функціональної активності лімфоцитів в імунологічному балансі [122]. Бактеріальна інфекція, яка запускає каскад цитокінових реакцій, бере участь у формуванні запального процесу, у відповідь на який синтезується білок гострої фази – СРП [130, 264]. В останні роки з'явилися переконливі дані про вплив на АГ, атерогенез та ІХС імунозапальних реакцій, а саме активації системи цитокінів із індукцією молекул міжклітинної адгезії та хемокінів, білків гострої фази запалення [16]. Саме цитокіни стимулюють утворення та подальший вихід інших вторинних медіаторів, таких як нейропептиди та деривати

арахідонової кислоти. Кількість цитокінів у крові різко підвищується в хворих з ішемічним пошкодженням та плазматичні рівні їх можуть бути прогностичним критерієм захворювання.

Лабораторні та клінічні дослідження показали, що існує як мінімум три головних прозапальних цитокіни, які вивільняються при зниженні перфузії міокарда: ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α [128, 216]. ІЛ-1 β разом з ФНП- α ініціює каскад прозапальних медіаторів, цитокінів (особливо ІЛ-6), комплементу, а також активність лейкоцитів, лімфоцитів і макрофагів, формуючи таким чином імунну відповідь. Підвищення концентрації ІЛ-6 та ФНП- α корелює з несприятливим прогнозом [120, 217]. Прогресування атеросклерозу відбувається через розвиток системної запальної реакції: підвищення в системному кровотоці рівня прозапальних цитокінів, таких, як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α [159].

ІЛ-1 β є головним медіатором, який відповідає за розвиток місцевої реакції запалення та гострої фази, приймає активну участь в розвитку атеросклерозу, що обумовлено його впливом на функцію ендотелію та систему зсідання крові, індукує синтез прозапальних цитокінів та експресію адгезивних молекул, стимулює прокоагулянтну активність, впливає на метаболізм ліпідів [133, 137, 247, 261]. ІЛ-1 β відноситься до ключових прозапальних цитокінів, є поліпептидом із молекулярною масою 17,5 кДа. ІЛ-1 β в основному продукується моноцитами, макрофагами та дендритними клітинами, лімфоцитами, фібробластами, епітеліальними клітинами, ініціює та регулює запальні, імунні процеси, активує нейтрофіли, Т- та В-лімфоцити, стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів, молекул адгезії, простагландинів. Виявлення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові та сечі може бути використано для контролю за ефективністю лікування та прогнозування захворювання. Концентрація ІЛ-1 β в сироватці крові у здорових чоловіків і жінок не перевищує 5 пг/мл [164].

ІЛ-6, відомий маркер запалення, найбільш доведений та вивчений серед інших цитокінів як предиктор несприятливого перебігу ССЗ. ІЛ-6 – багатофункціональний, плейотропний прозапальний цитокін із молекулярною масою 26 кДа. Синтезується різними типами лімфоїдних і нелімфоїдних клітин, включаючи Т- і В-лімфоцити, фібробласти, ендотеліальні клітини, макрофаги/моноцити, клітини жирової тканини,

мезангіальні та гліальні клітини, клітини синовіальної оболонки суглоба [164]. За допомогою ІЛ-6 активуються клітини ендотелію, моноцити, відбуваються прокоагулянтні реакції, він приймає участь в імунорегуляції, впливає на процеси проліферації та диференціювання В-лімфоцитів. Біологічні ефекти ІЛ-6 схожі з ІЛ-1 β та ФНП- α , які приймають участь в реалізації імунної запальної реакції. Одним із найважливіших системних прозапальних ефектів ІЛ-6 є індукція гострофазової запальної відповіді, збільшення синтезу білків гострої фази (СРП, сироваткового амілоїдного білка А, фібриногену, гаптоглобіну) та порушення метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів крові. Підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові може передувати підйому рівня СРП, сприяє як загостренню хронічних, так і хронізації гострих запальних процесів. Він виділяється пізніше, ніж ІЛ-1 і ФНП- α , пригнічує їх утворення, тому відноситься до цитокінів, які завершують розвиток запальної реакції [128, 164, 217, 261]. Концентрація ІЛ-6 в сироватці крові у здорових чоловіків і жінок не перевищує 7 пг/мл [164].

ІЛ-8 належить до групи прозапальних хемокінів, що забезпечують хемотаксис у зону запалення імунокomпетентних клітин та викликають міграцію нейтрофілів і лімфоцитів у вогнище запалення [159]. Основним джерелом ІЛ-8 вважаються моноцити, однак цитокін може продукуватися ендотеліоцитами, епітеліоцитами, гепатоцитами, фібробластами, хондроцитами. Підвищення рівня інтерлейкіну характеризує розвиток вираженої запальної реакції (незалежно від типу запалення). Дія патологічно високих концентрацій цитокінів призводить до нейроендокринних змін, порушень терморегуляції, колапсу, дисемінованого внутрішньо-судинного зсідання крові та поліорганної недостатності [164, 261]. Синтез більшості цитокінів, що беруть участь в регуляції запалення, зростає при розвитку системної запальної реакції та позитивно корелює з рівнем інших лабораторних показників (СРП), важкістю клінічних проявів і наслідком захворювання. Концентрація ІЛ-8 в сироватці крові у здорових чоловіків і жінок становить <62,0 пг/мл [164].

ФНП- α – поліпептидний цитокін, що виконує регуляторні та ефекторні функції в імунній відповіді та запаленні, відноситься до прозапальних цитокінів, виконує важливі функції в період запуску запалення: активує ендотелій, сприяє адгезії

лейкоцитів до ендотелію за рахунок індукції експресії на ендотеліальних клітинах адгезійних молекул із подальшою трансендотеліальною міграцією лейкоцитів у вогнище запалення, активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити), індукує продукцію цитокінів, які мають синергічний ефект з ФНП- α : ІЛ-1 β , ІЛ-6, інтерферон- β (IFN β) [245]. ФНП- α – один з найбільш активних цитокінів, що відіграє ключову роль у процесі запалення. Взаємодія ФНП- α із специфічними рецепторами призводить до активації факторів транскрипції, які є регуляторами генів широкого спектру прозапальних медіаторів: ІЛ-1 β , ІЛ-6, простагландинів, фактора активації тромбоцитів, а також гормонів [136, 165]. Концентрація ФНП- α в сироватці крові здорових чоловіків і жінок не перевищує 8,1 пг/мл [164].

При сполучнотканинній дисплазії запальний процес супроводжується цитокіновим дисбалансом із підвищенням в сироватці крові прозапальних інтерлейкінів, що пояснює їх роль в ініціації та підтримці запалення. Неспецифічне системне запалення є однією з причин розвитку судинної патології при АГ, поєднаній з ДСТ, та наслідком патологічних процесів, які відбуваються в судинній стінці й органах-мішенях, ураження яких призводить до неконтрольованої АГ [88]. На експериментальних моделях показано, що воно пов'язане з ренін-ангіотензиною, симпатoadреналовою системою та ендотеліальною дисфункцією [214, 222]. Існує кілька механізмів, які пояснюють можливий взаємозв'язок між неспецифічним системним запаленням і ураженнями органів-мішеней. Надмірна активація ренін-ангіотензинової системи, зокрема ангіотензину-II, викликає ряд несприятливих ефектів: вазоконстрикцію, активацію синтезу альдостерону, гіпертрофію міокарда, проліферацію гладеньком'язових клітин, активацію процесів перекисного окиснення ліпідів та синтез прозапальних цитокінів у судинній стінці [23, 26].

Біохімічні маркери СТ реагують на основну патологію, що пояснюється високим рівнем прозапальних цитокінів в сироватці крові (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), які патогенетично пов'язані зі зниженням рівня біохімічних маркерів ДСТ та мають адаптаційно-компенсаторний характер, направлений на інтенсифікацію обміну колагену [120, 136, 214, 268]. Колагеногенез стимулюється рядом сигнальних

молекул, а саме: тромбоцитарним фактором росту, фактором росту фібробластів, трансформуючим фактором росту бета, ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α [120,128].

У дослідженнях хворих із АГ, поєднаною з ДСТ, відмічаються зміни рівня СРП, СМ, загального фібриногену, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , які є не лише чутливими маркерами запалення, а й відіграють важливу роль в патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження, виникненні та дестабілізації атеросклеротичних бляшок і тромботичної оклюзії судин [16, 122, 135]. Дослідження рівня неспецифічного системного запалення в механізмах прогресування АГ, поєднаної з ДСТ, його впливу на морфофункціональний стан міокарда є важливим, потребує подальшого вивчення, що сприятиме покращенню діагностики поєднаної патології та попередженню виникнення ускладнень.

1.5 Поширеність та маркери діагностики дисплазії сполучної тканини

Термін ДСТ широко використовується в медичній літературі з кінця 1980-х років [9, 14]. За даними досліджень дисплазією в широкому розумінні слід називати аномальний стан органів і тканин, що зумовлений спадковими властивостями всього організму та його клітин [9, 34]. Відомо, що термін ДСТ запропоновано, як констатацію клінічних проявів порушення синтезу та функціонування колагенових і еластичних білків, які свідчать про аномалії розвитку органів і тканин в ембріональному та постнатальному періодах [131].

У класифікації захворювань ССС Нью-Йоркської асоціації кардіологів був виділений в самостійну нозологічну форму синдром диспластичного серця (малі аномалії серця), що включає аневризму міжпередсердної перегородки, пролапс мітрального, аортального та тристулкового клапанів, асиметрію тристулкового та аортального клапанів, аномальні хорди лівого шлуночка.

У розвитку ДСТ провідне значення мають мутації генів, які кодують синтез і просторову організацію колагену, відповідають за формування структурних компонентів матриксу та ферментів, які беруть участь в процесах фібрилогенезу [81]. Стани, які пов'язані зі зміною колагену та захворюваннями СТ, виділено в окремий

розділ в базі даних спадкових захворювань людини «On-line Mendelian Inheritance In Man» (OMIM) [78, 272].

Автори А.В. Ягода та Н.Н. Гладких розглядають синдром ранньої реполяризації шлуночків як кардіальний маркер ДСТ [20, 81, 99]. Є.Л. Трисветовим показано, що поперечно аномально розташовані хорди шлуночків серця обмежують діастолічне розслаблення серцевого м'яза, що створює передумови для розвитку гострої серцевої недостатності при надмірному фізичному навантаженні [154, 155]. За даними досліджень в хворих на ІХС за наявності ознак ДСТ частіше виявляється подовження інтервалу QT, надшлуночкові та шлуночкові порушення ритму, а при поєднанні пролабування атріовентрикулярних клапанів із аномально розташованими хордами шлуночків серця частота аритмічних ускладнень збільшується в 2-2,5 рази [99, 125]. За даними І.А. Вікторової (2007), в половині раптово померлих осіб молодого віку виявляються ознаки ДСТ [112]. Диспластичне серце лежить в основі багатьох випадків раптової серцевої смерті осіб молодого віку, причинами є небезпечні порушення ритму та провідності, розриви та аневризми аорти, коронарних і мозкових артерій.

ДСТ – це генетично детерміновані стани, що характеризуються дефектами волокнистих структур і основної речовини СТ, які призводять до порушення формування утворення органів і систем, мають прогресивний перебіг та визначають особливості асоційованої патології, фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів [26, 150, 187, 207].

Характер успадкування ДСТ – полігенно-мультифакторіальний (захворювання зі спадковою схильністю), характеризується мутацією великої кількості генів, випадковою перекомбінацією алелей від батька та матері, що кожен раз призводить до формування нового унікального генотипу. Ознаки ДСТ проявляються протягом життя, в період новонародженості виявлення ознак ДСТ мінімальні, у віці 4-5 років починає формуватися пролапс клапанів серця, в 5-7 років – торакодіафрагмальний синдром (деформації грудної клітки та хребта), плоскостопість, міопія, в підлітковому та молодому віці – судинний синдром [13].

Критичним періодом проявів ДСТ є підлітковий вік, коли приріст кількості

ознак неспроможності СТ може становити більше 300%. У більшості пацієнтів з ДСТ у віці старше 35 років ризик появи нової ознаки мінімальний, основну проблему складають ускладнення диспластичних синдромів, що визначають інвалідизацію пацієнтів і летальні втрати [79]. Подібна динаміка пояснюється прогресивним характером маніфестації ознак ДСТ в періоді максимального розвитку організму, пов'язаного зі збільшенням загальної маси СТ.

ДСТ розділяють на диференційовану та недиференційовану. До диференційованих ДСТ належать захворювання, які мають певний тип успадкування та чіткі клінічні ознаки (синдром Марфана, Елерса-Данлоса, синдром млявої шкіри, недосконалий остеогенез та ін.), до недиференційованої дисплазії сполучної тканини входить безліч аномалій СТ без чітко окресленої симптоматики. Сьогодні виділено безліч фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини та мікроаномалій, які умовно можна розділити на зовнішні, що виявляються при фізикальному обстеженні, та вісцеральні ознаки – з боку внутрішніх органів.

Перші спроби діагностики ДСТ були спрямовані на створення спеціальних карт із метою виявлення зовнішніх фенотипових маркерів ДСТ. Для виявлення так званого змішаного фенотипу описано 16 відомих фенотипових ознак: астенічний тип конституції, готичне піднебіння, гіпермобільність суглобів, втрата нормальної постави, сколіоз, плоскостопість, арахнодактилія, позитивний симптом «зап'ястка», позитивний симптом «великого пальця», воронкоподібна деформація грудної клітки, кілоподібна деформація грудної клітки, пряма спина, підвищена еластичність шкіри, пігментні плями на шкірі, ектопія кришталика, міопія [35, 229]. Враховуючи гетерогенність проявів ДСТ, пацієнтів із диспластичнозалежними змінами органів і тканин вважають групою високого ризику виникнення асоційованої патології, клінічний перебіг якої завдяки диспластичному фону суттєво відрізняється від «класичних» варіантів. У даний час відомо більше 200 видів спадкової патології, пов'язаної з порушенням СТ.

Класифікація, яка запропонована Г.І. Нечаєвою (2007), враховує поліорганність ураження при ДСТ і заснована на виділенні синдромів, пов'язаних з диспластичнозалежними змінами та патологічними станами. Ця класифікація включає:

синдром неврологічних порушень, астенічний синдром, клапанний синдром (ізолювані та комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів), судинний синдром, зміни АТ (ідіопатична артеріальна гіпотензія та гіпертензія), аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій, передсердна екстрасистолія, пароксизмальні тахіаритмії, міграція водія ритму, атріовентрикулярна та внутрішньошлуночкові блокади, аномалії проведення імпульсу по додаткових шляхах, синдром передчасного скорочення шлуночків, синдром вкороченого інтервалу QT), синдром раптової смерті, бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхомалія, трахеобронхомегалія та ін.), синдром імунологічних порушень (синдром імунодефіциту, аутоімунний синдром, алергічний синдром), вісцеральний синдром (нефроптоз і дистопії нирок, птоз органів шлунково-кишкового тракту, органів малого таза), синдром патології органа зору (міопія, астигматизм, гіперметропія, косоокість, ністагм, відшарування сітківки, вивих і підвивих кришталика), геморагічні гематомезенхімальні дисплазії, синдром патології стопи (клишоногість, плоскостопість, порожниста стопа), синдром гіпермобільності суглобів (нестабільність суглобів, вивихи та підвивихи суглобів), вертеброгенний синдром (ювенільний остеохондроз хребта, міжхребцеві грижі, сколіоз, спондилітез), косметичний синдром (дисплазія щелепно-лицевої ділянки (аномалії прикусу, готичне піднебіння, виражена асиметрія обличчя), О і Х-подібні деформації кінцівок, зміни шкірних покривів (тонка, легко ранима шкіра, гіпереластичність шкіри), порушення психічної діяльності (невротичні розлади, депресії, тривожність) [26, 79, 81, 83, 110, 111, 112].

Є.В. Земцовський пропонує виділяти такі основні фенотипи: мітральний клапан, аорта, скелет, шкіра – так званий «MASS-фенотип» (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin), пролапс мітрального клапана, марфаноподібна зовнішність, марфаноподібний фенотип, елерсоподібний фенотип (класичний або судинний), елерсоподібний гіпермобільний фенотип, доброякісна гіпермобільність суглобів, недиференційована дисплазія сполучної тканини, підвищена диспластична стигматизація, підвищена диспластична стигматизація з переважно вісцеральними проявами [77, 78, 79].

Провідною патологією, що скорочує життя пацієнтів, є кардіоваскулярні захворювання. При збільшенні кількості фенотипових проявів ДСТ з 3-4 ознак до 10-12 ознак достовірно збільшується частота серцевої стигматизації, з 40% до 86,9% [26].

Т.І. Кадуріна (2009) в своїй монографії виділяє MASS-фенотип, марфаноподібний та елерсоподібний фенотипи, відзначаючи, що саме ці три фенотипи є найбільш частими формами ДСТ. Слід відмітити, що MASS-фенотип займає самостійну позицію в електронному каталозі спадкових захворювань (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) – OMIM (MASS-синдром; OMIM 604308, генний локус: 15q21.1) [83, 93, 99].

Аналіз публікацій поширення ДСТ в популяції дозволяє зробити висновок про те, що їх частота становить за різними джерелами від 8-9% до 26-86% випадків серед населення планети [93, 123].

Зовнішні прояви ДСТ у дітей дошкільного віку виявляються набагато рідше (11,1%), ніж у школярів (31,1%), тобто у віковому аспекті симптоми ДСТ, що можуть визначатися візуально, стають більш різноманітними та вираженими з віком [13, 173].

Рівень захворюваності на ДСТ, а саме з боку кістково-суглобової системи, у різних регіонах світу є дуже варіабельними і перебуває в межах від 0,1% до >10%. Низький рівень поширеності наявний в Азії: Індії, Китаї, Австралії (0,73%), африканських країнах, тоді як у Європі виявлена більша поширеність, зокрема в Греції, Італії, Словаччині та Польщі. Показник поширеності в Ізраїлі становить від 0,6% до 3% [156, 243]. Серед країн пострадянського простору найбільш часто (57-94%) діагностується патологія скелета: деформація грудної клітки та хребта, плоскостопість, гіпермобільність суглобів, ювенільний остеохондроз [26].

Найпоширенішим проявом диспластичного серця є пролапс мітрального клапана, частота якого в загальній популяції становить від 1,8 до 38% випадків. Аномально розташовані хорди при ДСТ виявляють у 2,5-95% випадків – значно частіше, ніж у практично здорових людей (21%), при ІХС і дилатаційній кардіоміопатії (25-43%), атеросклеротичному та ревматичному ураженні серця (38%) [85, 99, 150, 200]. Частота виявлення шлуночкових екстрасистол при ДСТ коливається в межах від 18% до 91%, надшлуночкових екстрасистол – 16-80%. Встановлено, що

при ІХС в поєднанні з ДСТ збільшується число випадків фібриляції передсердь, а також підвищується ризик виникнення шлуночкової екстрасистоїї та пароксизмальної шлуночкової тахікардії, в порівнянні з випадками ІХС, що перебігає в ізольованій формі [200, 202].

Виявлено зміни АТ за наявності ДСТ: у молодих осіб частіше зустрічається так звана ідіопатична артеріальна гіпотензія, з віком переважає АГ [274]. З боку видільної системи ДСТ частіше проявляється нефроптозом – у 9,1-20% випадків, аномаліями нирок – у 11,6%. З боку нервової системи відмічається синдромом вегетосудинної дистонії – в 68-87,0% випадків [150].

Розвиток ДСТ пов'язаний як з порушенням синтезу колагену та фібрилогенезу, так і з аномаліями його біодеградації, ферментопатіями, дефектом фібронектину, глікопротеїдів, протеогліканів і дефіцитом різних кофакторів (мідь, цинк, кисень, аскорбінова кислота та інші), які беруть участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків для стабілізації колагенових структур.

Дефіцит вітамінів, макро- і мікроелементів є однією з основних причин, що сприяють розвитку ДСТ. Вітаміни групи В (тіамін, рибофлавін, ніацин, піридоксин) нормалізують білковий обмін, аскорбінова кислота та токоферол підтримують нормальний синтез колагену, мають антиоксидантну активність. Макроелементи (кальцій, фосфор, магній) та мікроелементи (мідь, цинк, селен, марганець, фтор, ванадій, кремній, бор) є кофакторами ферментів, що активують синтез колагену та мінералізацію кісткової тканини.

Мікроелементи беруть участь у водно-сольовому та кислотно-лужному обмінах. Іони калію, магнію та цинку сприяють зростанню кістки, підтримують мінеральну щільність кісткової тканини [9, 190].

Відомо близько 28 типів колагену, які кодуються більше ніж 40 генами. Типи колагену відрізняються один від одного за амінокислотною послідовністю, а також за ступенем модифікації, інтенсивності гідроксилювання або глікозилювання. Більше 90% всього колагену припадає на I-IV типи. Найбільш широко представлений в організмі людини колаген I типу, який знаходиться в м'яких і твердих тканинах, кістках, шкірі, він найбільш стійкий. Колаген II типу в основному входить до складу

зв'язкового апарату, хрящової тканини. Колаген III типу реагує на зміни, що виникають в дихальній та ССС. Колаген – родина білків, які є переважаючим компонентом позаклітинної матриці СТ. Колаген відіграє важливу роль в процесах пре- та постнатального диференціювання, регенерації та старіння клітин СТ [172]. В основі клінічних проявів ДСТ лежать 24 аномалії колагенових структур, питома вага яких в організмі людини становить близько 30%, а саме 40% є аномаліями шкіри, 50% - тканин скелету, 10% - строми внутрішніх органів.

У структурному складі міокарда, поряд із кардіоміоцитами та іншими клітинами (65% з яких фібробласти, ендотеліоцити та гладкі міоцити стінки судин, клітини провідної системи серця, макрофаги), виділяють колагенові волокна I типу та в меншій кількості III типу, що формують сполучнотканинний «каркас» міокарда [99, 256, 276].

Однією з основних амінокислот колагену, що відображає його катаболізм, є оксипролін. Оксипролін – це амінокислота, яка характерна для білків СТ, складається з колагену (12-14%) і еластину (1-2%). Саме вміст оксипроліну в крові та сечі характеризує інтенсивність катаболізму колагену та швидкість обміну цієї амінокислоти. Оксипролін може знаходитись в стані, зв'язаному з білками, пептидами, а також у вільному стані, як у сироватці крові, так і в сечі. У людини віком 10-20 років з сечею виділяється до 200 мг оксипроліну за добу, а у дорослих 15-50 мг. Близько 20% оксипролінвмісних пептидів, що вивільняються з колагенових молекул, екскретується із сечею, а 80% метаболізуються в печінці. Практично 90% оксипроліну сечі є компонентом пептидів невеликої молекулярної маси, близько 9% – великої (переважно фрагментів N-кінцевих пропептидів проколагену I типу). Збільшення концентрації загального оксипроліну в біологічних рідинах свідчить про посилення обміну колагену, що відмічається при деструктивних і запальних процесах в СТ, відповідно збільшення концентрації вільного оксипроліну відображає ступінь розпаду колагену, що є найбільш вираженим на перших етапах патологічного процесу в СТ [22, 173, 274].

За даними літератури, нормальний рівень вільного оксипроліну в крові становить $12,20 \pm 3,08$ мкмоль/л, рівень загального оксипроліну $49,8 \pm 8,24$ мкмоль/л.

Збільшення вільного оксипроліну в хворих у віці 51-60 років свідчить, що процеси розпаду колагену переважають над його синтезом [22, 80, 103, 124].

У хворих із ДСТ тяжкого ступеня рівень вільного оксипроліну є вищим, ніж у хворих із ДСТ середнього та легкого ступеня важкості, що свідчить про більш виражений розпад колагену. В хворих із ДСТ тяжкого ступеня рівень загального оксипроліну є вищим, ніж у хворих з ДСТ середнього та легкого ступеня, що свідчить про більш виражені деструктивні та запальні процеси в СТ.

Найбільш доступною для практичного застосування є біохімічна оцінка рівня оксипроліну в біологічних рідинах: кров, сеча, шлунковий сік, слина. Основними біохімічними маркерами ДСТ слід вважати визначення рівнів оксипроліну та глікозаміногліканів у сечі, а також лізину, проліну, оксипроліну в сироватці крові, які мають найбільшу діагностичну цінність. Отже, оксипролін вважається основним біохімічним маркером наявності ДСТ в організмі людини [101, 112, 171, 226, 277].

Загальні підходи до діагностики ДСТ повинні бути засновані на комплексних підходах до діагностики стану СТ, з врахуванням результатів клінічних, генеалогічних і лабораторно-інструментальних досліджень.

1.6 Зміни ліпідного обміну в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Дослідження ліпідного спектра крові в пацієнтів з АГ полягає у вивченні впливу ЗХС та фракцій ліпідів на патогенез АГ. Однак співвідношення між фракціями ліпідів у пацієнтів різних вікових груп з АГ за наявності супутньої патології, різних ФР ССЗ залишається остаточно не з'ясованим. Слід зазначити, що важливо не лише прогнозувати виникнення АГ, а й виявити ФР, ураження органів-мішеней та стабілізувати їх функціональні механізми [21, 33, 90, 178].

Найважливішим ФР розвитку та прогресування серцево-судинної патології, пов'язаної з атеросклерозом, є порушення ліпідного обміну (атерогенна дисліпідемія). Найбільш частим варіантом атерогенної дисліпідемії є «ліпідна тріада»: гіпертригліцеридемія, низький рівень ХС ЛПВЩ та підвищення ХС ЛПНЩ [33, 107,

184, 246, 248]. При зниженні ХС ЛПНЩ на кожні 0,26 ммоль/л смертність від ІХС знижується на 7,2 %, ризик ускладнень ІХС на 7,1%, а ризик смерті від усіх причин на 4,4%. Збільшення ХС ЛПВЩ не завжди супроводжувалося позитивними ефектами щодо смертності від ССЗ [3, 106, 185]. Серед всіх класів ліпопротеїдів особливу увагу заслуговують ліпопротеїди низької та високої щільності, так як вони мають велике значення в оцінці атерогенезу.

Гіперхолестеринемія часто поєднується з високим АТ. Це спричиняє до 18% розвитку інсультів та 56% випадків ІХС [32, 106].

Першим етапом патогенезу АГ є ендотеліальна дисфункція, що проявляється насамперед недостатньою продукцією NO та порушенням його біодоступності в стінці артерій. Гіперхолестеринемія посилює синтез ендогенного інгібітора NO – диметиларгініну. Куріння тютюну порушує центральну регуляцію судинного тону, є незалежним фактором підвищення артеріальної жорсткості та спричиняє прогресування ендотеліальної дисфункції. Негативний вплив атеросклеротичних бляшок на АГ є насамперед механічним: ламінарний потік крові змінюється на турбулентний, через що знижується активність ендотеліальної NO-синтетази. В умовах оксидативного стресу утворені вільні радикали блокують дію NO на стінку судини, через що зростають її тонус, експресія молекул адгезії та агрегація тромбоцитів, прогресують гіпертрофія та проліферація гладеньком'язових клітин, персистують хронічне запалення та прокоагулянтний стан. Зростає продукція вазоконстрикторів — ендотеліну-1 та ангіотензину II. Атерогенна модифікація ХС ЛПНЩ полягає в окисненні ліпідів і апопротеїну-В, гідролізі фосфоліпідів, агрегації змінених ліпопротеїнових часточок. Лише модифікований ХС ЛПНЩ є прозапальним. Він зв'язується з утвореним у печінці чи в атеросклеротичній бляшці СРП, що через активацію ядерного фактора транскрипції (NF- κ B) сприяє персистенції запалення. Мінімально окислений ХС ЛПНЩ посилює активність молекул міжклітинної адгезії 1-го типу «intercellular adhesion molecule» (ICAM), молекул адгезії судинного ендотелію 1-го типу «vascular cell adhesion molecule type 1» (VCAM-1), інгібітора активатора плазміногену (PAI-1), макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF), тканинного фактора та ін. Надлишок більш

окисленого ХС ЛНПЩ поглинають макрофаги, що надалі трансформуються в «пінисті» клітини. Інші макрофаги під впливом М-CSF продукують прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α), що сприяє активації та міграції гладеньком'язових клітин до інтими, їх проліферації, деградації позаклітинного матриксу під впливом металопротеаз [32, 37, 107, 138, 266].

Підвищення систолічного, пульсового та середнього АТ корелює з вмістом молекул адгезії та прозапальних цитокінів, ангіотензин II активує ядерний фактор транскрипції. Інфільтрація ліпідів у стінки артерій відбувається через vasa-vasorum. Причиною їх накопичення в стінці артерій є зменшення ферментативного обміну між ліпопротеїдами плазматичного походження та ліпопротеїдами, які дренують судинну стінку. При ДСТ утворення комплексів ліпопротеїдів і глікозаміногліканів, які накопичуються в судинній стінці, сприяє атерогенезу [12]. З віком найбільш характерними для ДСТ стають АГ, атеросклероз, кардіосклероз, ураження судин головного мозку.

Згідно наявних даних особи з ДСТ мають значніші порушення ліпідного обміну, тому атеросклероз у них може проявлятися в більш ранньому віці та важче піддається лікуванню. Вивчали особливості ліпідного обміну в 60 підлітків (без АГ, ожиріння, куріння, атеросклерозу, гіперглікемії, атеросклеротичної спадковості, але з наявністю ДСТ, в яких у 36,7% випадків виявляли пролапс мітрального клапана, в 48,33% – додаткові хорди ЛШ, в 15% випадків їх поєднання). Виявлено кореляцію між віком і рівнем атерогенних фракцій холестерину та індексом атерогенності. Виявлено також тенденцію до підвищення з віком рівня атерогенних фракцій холестерину та індексом атерогенності та зниження рівня антиатерогенної фракції холестерину [93, 106, 116, 126, 129]. У дітей пубертатного віку з ДСТ характерними є наступні зміни показників ліпідного обміну: підвищення в сироватці крові концентрації ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, зниження вмісту ХС ЛПВЩ. За наявності додаткових ознак ДСТ КА у цих осіб достовірно вищий, а антиатерогенна фракція – достовірно нижча, ніж у осіб без додаткових ознак ДСТ [129].

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського атеросклеротичного товариства (ESC/EAS, 2018), Польської ліпідної асоціації (PoLA,

2018) та китайських настанов слід ретельно контролювати рівень ліпідів у крові, оскільки це є надзвичайно важливим для підвищення ефективності лікування ССЗ та є основною метою терапії таких хворих [30, 176, 244, 270].

Американська колегія кардіології / Американська асоціація серця (ACC/ANA, 2018) теж постійно рекомендує проводити моніторинг ліпідів крові для забезпечення зниження рівня ХС ЛПНЩ і оцінки терапевтичної прихильності до лікування [181, 204].

Рекомендації Національного інститута охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) також вважають, що контроль ліпідного спектра та фармакологічна прихильність важливі в управлінні ризиком кардіоваскулярних захворювань, хоча не вказують жодних специфічних і ефективних стратегій для підвищення ефективності лікування статинами [105, 194]. Для контролю ліпідного профілю ESC/EAS і PoLA рекомендують досліджувати ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ та холестерина не-ЛПВЩ (ХС не-ЛПВЩ) [30, 176, 244, 270]. ACC/ANA та NICE рекомендують досліджувати ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ. Настанови NICE є унікальними, оскільки в них вчені не рекомендують проведення аналізу крові натще [105, 181, 194, 205].

Китайські рекомендації пропонують вимірювати не лише ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС не-ЛПВЩ, а також включати інші ліпіди крові, такі як ліпопротеїн (а) і аполіпопротеїн А1 або В [176, 197, 205, 206, 208, 227, 233, 246]. Усі асоціації фахівців рекомендують розпочинати терапію статинами в пацієнтів, у яких рівень ХС ЛПНЩ $\geq 4,9$ ммоль/л. Вчені одночасно наголошують: для зниження кардіоваскулярного ризику важливо провести корекцію способу життя. В усіх рекомендаціях чітко зазначено, що лікарськими засобами першої лінії під час фармакологічної терапії ССС слід розглядати статини [142, 185, 203, 228, 244, 275].

Рекомендації ACC/ANA вказують на необхідність застосування помірно- чи високоінтенсивної терапії статинами у пацієнтів, у яких 10-річний ризик розвитку атеросклеротичних ССЗ перевищує 7,5 % [181, 204].

При АГ, поєднаній з ДСТ, назвичайно важливим є раннє виявлення осіб з підвищеним кардіоваскулярним ризиком. Суттєва роль у його зниженні належить модифікації способу життя та нефармакологічній терапії [93, 129].

1.7 Гіперурикемія в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Згідно даних досліджень з лікування подагри, гіперурикемія – це рівень СК більше 360 мкмоль/л (6 мг/дл) [92, 153, 262]. Збільшення рівня СК в сироватці крові навіть до рівня, який нижчий, ніж зазвичай виявляється в хворих на подагру, є незалежним асоційованим ФР, як в загальній популяції, так і в пацієнтів з АГ, тому визначення рівня СК в сироватці крові рекомендується, як частина скринінгу хворих на АГ. Багато епідеміологічних досліджень показали сильний зв'язок між АГ та СК. СК розглядається як незалежний ФР, особливо якщо її рівень зростає в більш ранньому віці. Асимптоматична гіперурикемія також є ваговим ФР резистентної АГ у осіб похилого віку [1, 104, 113]. Вважається, що гіпертензія є наслідком циркулюючих в крові токсинів, які спричиняють підвищення АТ з ураженням судин серця та нирок. Базуючись на факті підвищеного АТ у більшості хворих на подагру, одним із таких токсинів вважають СК [104, 114]. За даними досліджень відомо, що подагра є провідною причиною розвитку АГ, яка призводить до ураженням артеріол, інтерстицію нирок і міокардіальної гіпертрофії. Серед причин ураження судин при гіпертензії є підвищений вміст СК в крові та вживання жирної їжі [104, 132]. Вивчення ролі СК в розвитку та прогресуванні ССЗ невпинно зростає. В епідеміологічних дослідженнях встановлено зв'язок між урикемією та АГ, мозковим інсультом, ІХС, серцевою недостатністю (СН). Цей зв'язок має місце як в умовах вираженої гіперурикемії, так і зберігається в межах нормальних значень сироваткового рівня СК [19,104]. За даними популяційного дослідження в США, безсимптомна гіперурикемія є самостійними предиктором серцево-судинної та загальної смертності, ризик якої зростає зі збільшенням сироваткового рівня СК [115, 198, 224]. Дослідження PIUMA Study (Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G.,

Santeusanio F., Porcellati C. and Brunett P., 2000) показало прогностичну роль СК у розвитку серцево-судинних ускладнень та загальної смертності в хворих на АГ, проте в дослідженні Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC, 2006) не виявлено взаємозв'язку між сироватковим рівнем СК та розвитком серцево-судинних ускладнень в популяції. Результати дослідження Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT, 2007) свідчать про зростання ризику АГ на 80% протягом 6 років у чоловіків при вихідному підвищенні сироваткового вмісту СК більше 7 мг/дл, незалежно від вихідного рівня АТ, ліпідного профілю, протеїнурії та функціонального стану нирок. Незалежна прогностична роль СК в розвитку гіпертензії в жінок була встановлена в дослідженні Nurses Health («Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident of hypertension») [104, 188, 192, 195]. За проспективним дослідженням в Італійській популяції (2045 учасників, період спостереження 16 років) збільшення сироваткового рівня СК у чоловіків та жінок на 1 мг/дл призводить до зростання ризику АГ на 34% ($p=0,02$) і на 29% ($p=0,01$) відповідно [104, 186]. У метааналізі, який включив 18 досліджень, що загалом охопили більше 55000 осіб, встановлено, що ризик розвитку АГ збільшується на 41% за наявності гіперурикемії, при цьому зростання сироваткового рівня СК на 1 мг/дл асоціюється зі збільшенням ризику АГ на 13% [104, 176, 231]. У 90% підлітків із вперше виявленою АГ спостерігалось підвищення сироваткового вмісту СК більше ніж 5,5 мг/дл. Встановлений прямий лінійний зв'язок між урикемією та рівнем САТ [2, 225, 257].

Збільшення вмісту в крові СК асоційоване з АГ та її поєднаною патологією, підвищеною реабсорбцією натрію в проксимальних канальцях нирок, мікроальбумінурією, протеїнурією, ураженням нирок, ожирінням, гіпертригліцеридемією, низьким вмістом ХС ЛПВЩ, гіперінсулінемією, гіперліпідемією, гіпоадипонектинемією, ураженням периферичних, сонних і коронарних артерій, ендотеліальною дисфункцією, окислювальним стресом, підвищенням концентрації реніну, ендотеліну-1 та СРП [139, 170]. За даними популяційних досліджень, проведених серед дітей та підлітків, в яких виявлені ознаки ДСТ, частота підвищення АТ становить 3-18%. В подальшому в кожній третій дитини формується стійка АГ [139]. Особливу увагу заслуговує АГ, поєднана з ДСТ

у молодих осіб, що мають спадкову схильність та ризик серцево-судинних ускладнень в більш старшому віці. В основі великого числа вторинних АГ лежать спадкові аномалії та захворювання нирок, їх судин і органів сечовидільної системи, а також ендокринної та ССС [260]. Згідно досліджень відомо, що в дітей віком до 12 років виявлено реноваскулярні та ниркові паренхіматозні форми симптоматичних АГ, в 12-18 років превалює есенціальна АГ [139]. Частина дослідників, які вивчали причини дисфункції нирок у таких хворих з АГ, передбачають, що в основі виявлених у них рено-тубулярних порушень можуть лежати спадкові порушення обміну СК з механізмами, аналогічними уратно-інтерстиціальному нефриту в хворих з подагрою [280]. Ознаки вроджених аномалій нирок і їх чашечко-мискової системи спостерігаються в 40-45% хворих з гіперурикемією. Однією з причин важкості перебігу АГ є підвищення рівня СК в крові, що призводить до ГЛШ. В групі хворих із гіперурикемією АГ 2 ступеня важкості спостерігалася частіше, ніж в групі хворих без порушення обміну СК [10]. У той же час ми не можемо стверджувати вплив самої гіперурикемії на метаболізм міокарда та можливість розвитку його гіпертрофії, більший вплив має поєднання практично всіх зазначених вище ФР. Згідно національних рекомендацій Російського наукового медичного товариства терапевтів (РНМТТ, 2017) з діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з ДСТ, розроблених групою спеціалістів секції «Дисплазія сполучної тканини» у 2017 році, визначення рівня показників СК в хворих із АГ входить до класу рекомендацій І з рівнем доказовості – В [93].

Беручи до уваги аргументи на користь ролі СК у прогресуванні АГ, поєднаної з ДСТ, та розвитку серцево-судинних ускладнень, актуальним є питання фармакологічної корекції гіперурикемії в цієї категорії пацієнтів. Результати ретроспективного аналізу дослідження AMIS (Eswar K., Pandya B., Lingala B., Hariri A., Dabbous O., 2012) вказують на те, що зменшення урикемії під впливом лікування (алопуринол, колхіцин або пробенецид) асоціюється з поліпшенням прогнозу в хворих на гострий інфаркт міокарда [104, 158, 232].

У випадку клінічно маніфестної гіперурикемії, а саме подагри, пацієнтам показаний прийом інгібіторів ксантиноксидази (алопуринол, фебуксостат), які

належать до лікарських засобів першої лінії. Дія цих засобів направлена на зменшення синтезу СК, цільовий рівень якої на фоні терапії становить менше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [162, 163].

Не визначеним залишається питання корекції безсимптомної гіперурикемії, для якої відсутні покази для застосування інгібіторів ксантинооксидази, в пацієнтів з АГ та її поєднаною патологією. Актуальність корекції безсимптомної гіперурикемії зумовлена також її значною поширеністю серед хворих на важку АГ [161].

Визначення рівня СК у хворих із АГ, поєднаною з ДСТ, на нашу думку, є важливим, а його корекція здатна попередити виникнення серцево-судинних ускладнень та покращити перебіг поєднаної патології.

1.8 Діагностична цінність добового моніторингу артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Перспективним методом визначення АТ та ЧСС є ДМАТ. Даний метод дозволяє отримати додаткову інформацію, відкриває нові діагностичні та лікувальні можливості при веденні хворих на АГ, зокрема за наявності поєднаної патології [140, 175, 183, 209]. Використання автоматизованих систем для ДМАТ дозволило підтвердити неоднозначність вимірювань та виявити закономірності коливань АТ протягом доби в звичайних для пацієнта умовах життєдіяльності. Значення АТ, отримані при ДМАТ, відрізняються від «офісного» АТ на прийомі в лікаря, а багатогранність інформації, що отримується при проведенні ДМАТ, обумовлює складність її інтерпретації [180, 196, 251]. На даний час єдиною методикою аналізу даних ДМАТ є методика, що заснована на візуальному аналізі профілів АТ та обчисленні кількісних характеристик ДМАТ, що поділяються на статистичні та інтегральні показники. Статистичні показники обчислюються за класичними методами теорії імовірності та математичної статистики, характеризують середні значення коливань первинних показників – САТ, ДАТ, ЧСС та їх відхилення від середнього в різні періоди доби [6, 193, 211, 252]. Інтегральні показники ДМАТ обчислюються з урахуванням встановлених добових, денних та нічних значень САТ,

ДАТ та ЧСС і характеризують в певній мірі порушення нормальних значень первинних показників ДМАТ [140, 141, 230, 253].

Діагностика АГ, поєднаної з ДСТ, за допомогою ДМАТ дає можливість виявлення в молодих людей ранньої гіпертензії [23, 108]. Особливість даної проблеми полягає в неповноцінності СТ, яка виступає однією із значних ланок ендотеліально-тромбоцитарної дисфункції, створює передумови для зміни агрегаційної активності тромбоцитів, посилення судинного тонуусу, ремоделювання судинної стінки [20, 82]. У зв'язку з цим вивчення функціонального стану ендотелію та тромбоцитів у хворих на АГ, поєднану з ДСТ, є важливим для встановлення взаємозв'язку та взаємовпливу патології; виявлення особливостей конституційних характеристик у цієї категорії хворих дає можливість в процесі скринінгу виявити групи ризику гемоваскулярних ускладнень [87].

Одним із ранніх проявів дисфункції ендотелію, що передуює ураженню судин у вигляді атеросклерозу, АГ, є порушення здатності ендотелію до регуляції судинного тонуусу. Переважання пресорних судинних реакцій над депресорними формує функціональну основу для розвитку АГ [18, 254, 264].

Особливою формою АГ є «гіпертензія білого халата» (ГБХ), яка є маркером генетичної схильності до гіпертензивних реакцій або ж є варіантом норми. Відмічено взаємозв'язок між ГБХ та дисфункцією ендотелію, при цьому відбувається зниження потікзалежної дилатації плечової артерії, підвищення рівня гомоцистеїну, судинного фактора росту ендотеліоцитів, Е-селектину, ендотеліну-1 і зниження рівня NO [82, 118, 152]. Обстеження за допомогою ДМАТ хворих із ДСТ без ГБХ в денний час доби встановило, що реєструвалися більш часті епізоди гіпотензії, а для пацієнтів із ДСТ та ГБХ була характерна порівняно висока швидкість ранкового підйому САТ [20]. Виникнення ГБХ відображає виражену лабільність АТ, дисфункцію вегетативної нервової системи, генетичну схильність до гіпертензивних реакцій на стрес [8]. Висока швидкість ранкового підйому АТ в пацієнтів із ДСТ, більш виражена в випадках ГБХ, обумовлена значною активізацією симпато-адреналової системи. Хворі з ДСТ при наявності ГБХ можуть розглядатися в якості групи ризику щодо

розвитку стабільної АГ – у зв'язку з тим, що ендотеліальна дисфункція призводить до формування та прогресування гіпертензії [20].

Згідно національних рекомендацій РНМТТ, застосування ДМАТ у хворих із АГ входить до класу рекомендацій з I рівнем доказовості – В [93]. Виділення такого варіанту контролю АТ доцільне з точки зору раціонального лікування, яке проводиться відповідно до сучасних рекомендацій з лікування АГ (2013, 2018) [30, 108, 109, 175, 176, 270].

ESC/EAS (2018) зберегли класифікацію рівнів АТ та рекомендують розцінювати САТ/ДАТ як оптимальний (<120/<80 мм рт. ст.), нормальний (120 – 129 і/або 80 – 84 мм рт. ст.), високий нормальний (130 – 139 і/або 85 – 89 мм рт. ст.) та виділяти АГ 1 ступеня (140 – 159 і/або 90 – 99 мм рт. ст.), АГ 2 ступеня (160 – 179 і/або 100 – 109 мм рт. ст.), АГ 3 ступеня (≥ 180 і/або ≥ 110 мм рт. ст.), ізольовану систолічну АГ (≥ 140 / < 90 мм рт. ст.). Критерієм АГ за даними клінічного вимірювання залишився рівень АТ 140 мм рт. ст. і вище для САТ та 90 мм рт. ст. і вище для ДАТ. В домашніх умовах вимірювання АТ в якості критерію АГ розцінено значення САТ 135 мм рт. ст. і вище та/або ДАТ 85 мм рт. ст. і вище. За даними ДМАТ діагностичні межі склали для середньодобового АТ 130 і 80 мм рт. ст., денного 135 і 85 мм рт. ст., нічного 120 і 70 мм рт. ст. [30, 176, 189, 191, 270]. Діагноз АГ ґрунтується на даних клінічного вимірювання АТ, при цьому використання амбулаторних методів вимірювання АТ заохочується та доповнює значення ДМАТ і домашнього вимірювання АТ. Відносно офісного вимірювання АТ без присутності медичного персоналу визнано, що в даний час недостатньо даних для того, щоб рекомендувати його для широкого клінічного використання.

До переваг ДМАТ відносяться: виявлення ГБХ, оцінка рівня АТ в нічний час, вимірювання АТ в умовах реального життя пацієнта, додаткова можливість виявлення прогностично значущих фенотипів АТ, широка інформація при одноразовому виконанні дослідження, включаючи короткострокову варіабельність АТ. До обмежень ДМАТ відноситься висока ціна даного приладу, обмежена доступність дослідження, незручність для пацієнта [6, 8, 18, 179, 221, 223].

До переваг домашнього вимірювання АТ відносять виявлення ГБХ, економічність та широку доступність, вимірювання АТ в звичних умовах, коли пацієнт більш розслаблений, ніж на прийомі в лікаря, участь пацієнта в вимірюванні АТ, можливість повторного використання протягом тривалих періодів часу та оцінку варіабельності «день від дня». Недоліком методу вважають можливість отримання вимірювань тільки в спокої, ймовірність помилкових вимірювань та відсутність вимірювань в період сну [8, 18, 213, 259].

Амбулаторне вимірювання АТ (ДМАТ або домашнє вимірювання АТ) рекомендоване, коли наявна висока ймовірність ГБХ (АГ 1 ступеня при клінічному вимірі, значне підвищення клінічного АТ без ураження органів-мішеней, пов'язаних з АГ), прихованої АГ (високий нормальний АТ за даними клінічного вимірювання, нормальний клінічний АТ у пацієнта з ураженням органів-мішеней або високим загальним серцево-судинним ризиком), постуральної та постпрандіальної гіпотонії в пацієнтів, які не отримують або отримують антигіпертензивну терапію, а також для оцінки резистентної гіпертензії, контролю АТ, особливо в пацієнтів високого ризику, та у випадках надмірно вираженої реакції АТ на фізичне навантаження, значної варіабельності клінічного АТ, оцінки симптомів, що вказують на гіпотонію при проведенні антигіпертензивної терапії. Специфічним показанням для виконання ДМАТ вважається оцінка нічного АТ та нічного зниження АТ (наприклад, при підозрі на нічну АГ у пацієнтів) [118, 251, 258, 263].

Одним з найважливіших показників є величина середньодобового АТ. Вважається, що хворий добре відповів на антигіпертензивну терапію, якщо офісний САТ/ДАТ знизилася на 20/10 мм рт. ст., а середньодобовий – на 10/5 мм рт. ст. [141, 234, 236, 242, 271].

Велике значення має тривалість підвищення АТ протягом доби. Для кількісної оцінки його величини використовують індекс навантаження тиском (ІНТ). Цей показник має кілька назв (частота підвищення АТ, навантаження тиском, гіпертонічне навантаження, ІЧ); це відсоток вимірів АТ, що перевищує верхню межу норми в загальній кількості реєстрацій. ІНТ може служити додатковим критерієм оцінки антигіпертензивної терапії [140, 212].

У нормальних умовах фізіологічним є нічне зниження АТ під час сну, яке характеризується величиною добового індексу (ДІ). В нормі ДІ повинен становити від 10 до 20% зниження АТ порівняно з денним. Осіб, в яких АТ знижується <10%, називають non-dipper (від англ. dipper – «ківш»); >20% – over-dipper; коли нічний рівень АТ вищий від денного (<0%) – night-peaker або «райзінг» (від англ. night peak – «нічний пік», або night rise – «нічний підйом»). Оцінити цей показник можна за допомогою методу ДМАТ [6, 267].

Застосування ДМАТ дозволяє виявити та оцінити особливості коливання рівнів АТ в хворих на АГ, поєднану з ДСТ, та забезпечити індивідуальний підбір антигіпертензивної терапії протягом усього періоду лікування. ДМАТ є високоінформативним методом діагностики, показники якого є незалежними предикторами ризику серцево-судинних ускладнень.

Таким чином, згідно наявних на сьогоднішній день результатів наукових досліджень, можна стверджувати, що багато питань, що стосуються патогенезу АГ, факторів ризику її виникнення, особливостей контролю АТ, залишаються не з'ясованими.

Вивченню особливостей перебігу АГ за наявності ДСТ присвячені лише поодинокі дослідження, тому розв'язання завдань, передбачених дисертаційним дослідженням, є доцільним та актуальним.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України упродовж 2017-2020 років. Відповідно до поставленої мети та завдань в основі роботи лежить підвищення ефективності діагностики АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної з ДСТ, на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ, показників неспецифічного системного запалення (СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), вільного та загального оксипроліну крові, ліпідного спектра, СК, результатів інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів у 130 осіб, репрезентативних за віком і статтю, з подальшою статистичною обробкою отриманих даних та розробленням алгоритму оцінки ризику виникнення АГ в осіб з ДСТ. Набір матеріалу здійснено на базі Комунального некомерційного підприємства «Львівська 1-а міська клінічна лікарня імені Князя Лева» – амбулаторія сімейної медицини №2 та кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова». В дослідження включено 100 хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, які перебували на амбулаторному контрольованому лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Львівська 1-а міська клінічна лікарня імені Князя Лева» – амбулаторія сімейної медицини №2 та на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» або зверталися за консультацією на кафедру сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. Контрольну групу склали 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ.

Під час клінічного дослідження залежно від ступеня важкості АГ II стадії, поєднаної з ДСТ, з врахуванням даних ДМАТ, відповідно до поставлених завдань хворі були розподілені на 3 групи:

I група (n = 19) – АГ II стадії, 1 ступеня, поєднана з ДСТ;

II група (n = 32) – АГ II стадії, 2 ступеня, поєднана з ДСТ;

III група (n = 49) – АГ II стадії, 3 ступеня, поєднана з ДСТ.

Контрольну групу склали 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ (рис. 2.1).

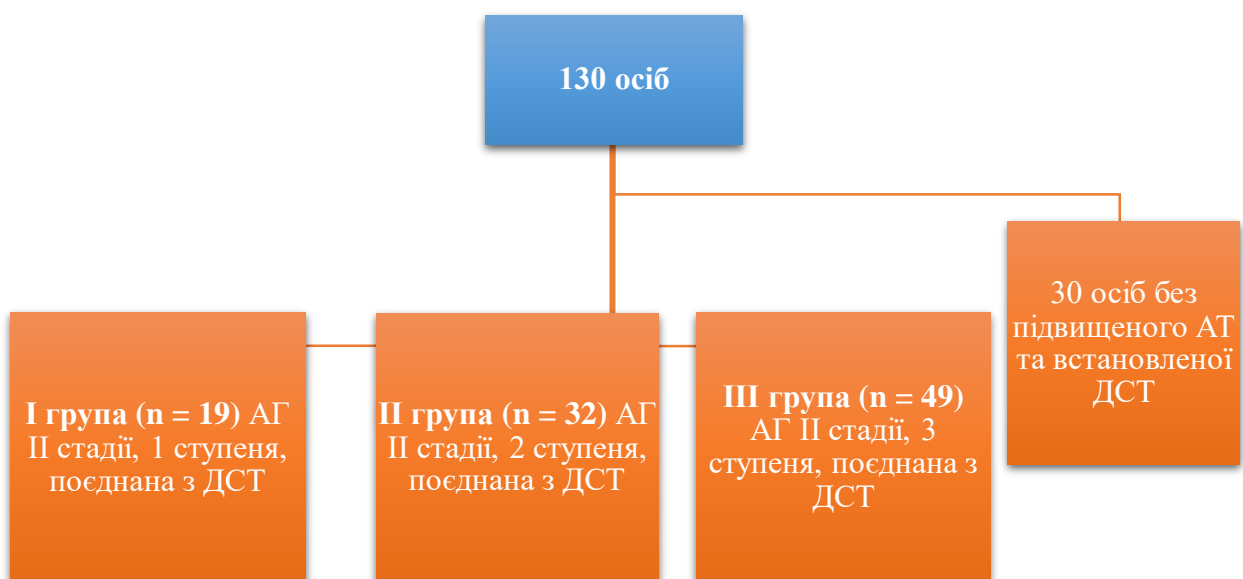


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих на групи залежно від ступеня важкості артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

Діагноз АГ встановлювали згідно рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ, розроблених у 2007, 2013 та 2018 роках, рекомендацій комітету ВООЗ (1996) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016). Діагноз ІХС встановлювали згідно рекомендацій Європейської асоціації кардіологів, щодо ведення хворих із ІХС (2013, 2019), Уніфікованого клінічного протоколу первинної,

вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2016) та рекомендацій від 2019 року АСС/АНА з первинної профілактики серцево-судинних захворювань. При встановленні функціонального класу стенокардії використовували класифікацію, запропоновану Канадською кардіологічною асоціацією, з урахуванням відповідного комплексу клінічно-інструментальних даних. Функціональний стан СН визначали згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). При визначенні особливостей введення хворих із ДСТ використовували клінічні рекомендації РНМТТ «Дисплазія сполучної тканини», затверджені на XII Національному конгресі терапевтів 22-24 листопада 2017 року.

Діагноз АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної з ДСТ, встановлювали, якщо середньодобовий АТ перевищував 130/80 мм рт. ст. Цільовим рівнем АТ при офісному вимірюванні вважали 140/90 мм рт. ст., при добовому моніторингу – 130/80 мм рт. ст.

Для діагностики зовнішніх ознак ДСТ застосовували методику, розроблену Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуновою (2009), яка включає оцінку фізичного розвитку (будова тіла, масо-зростовий показник), дослідження клінічних проявів скелетних аномалій (доліхостеномелії, арахнодактилії, деформації грудної клітки, плоскостопість, патології хребта, щелепно-лицевий дисморфізм), оцінку стану шкіри та додатків, м'язів, суглобів (гіпермобільність 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, що було невід'ємним критерієм включення (поряд з наявністю АГ) такого пацієнта у дослідження.

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. Горбуновою (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.

Дослідження хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, проводили в порядку звернення в амбулаторію, на консультацію, поступлення в стаціонар. Критеріями включення в дослідження були: наявність есенціальної АГ II стадії, 1-3 ступенів з помірним, високим і дуже високим ризиком, ІХС.

В дослідження не включили хворих на симптоматичну АГ, тяжку СН (III-IV функціональний класу (ФК) за NYHA), запальні та дегенеративні захворювання СТ, печінкову та ниркову недостатність, онкологічні, ендокринні, імунні, інфекційні захворювання.

Контрольну групу склали 30 осіб без підвищених показників АТ, АГ в анамнезі, без встановленої ДСТ, які не перебували на диспансерному спостереженні з приводу соматичної патології.

Серед хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, було 48 чоловіків (48%) та 52 жінки (52%), середній вік яких становив $59,72 \pm 2,42$ років. Середній вік у групах хворих склав: в I групі (n=19) – $49,37 \pm 3,82$ років, в II (n=32) – $65,16 \pm 1,85$ років, в III (n=49) – $64,63 \pm 1,60$, в контрольній групі (n=30) – $42,03 \pm 2,01$ років. Переважали хворі віком від 60 до 75 років (47 осіб, 47%), як серед чоловіків, так і серед жінок (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих за віком і статтю у досліджуваних групах ($P \pm m_p$, %)

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		Контрольна група (n=30)	
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стать								
чоловіки	8	$42,11 \pm 11,33$	18	$56,25 \pm 8,77$	22	$44,90 \pm 7,11$	11	$36,67 \pm 8,80$
жінки	11	$57,89 \pm 11,33$	14	$43,75 \pm 8,77$	27	$55,10 \pm 7,11$	19	$63,33 \pm 8,80$

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вік								
25-44 роки (молодий)	7	36,84±11,07	1	3,13±3,08	2	4,08±2,83	17	56,67±9,05
44-60 років (середній)	7	36,84±11,07	7	21,88±7,31	13	26,53±6,31	12	40,00±8,94
60-75 років (похилий)	3	15,79±8,37	18	56,25±8,77	26	53,06±7,13	1	3,33±3,28
75-90 років (старечий)	2	10,53±7,04	6	18,75±6,90	8	16,33±5,28	0	0±0

При визначенні вираженості ДСТ у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів виявили наявність середнього ступеня важкості ДСТ в I групі хворих у 19 осіб (100 %), в II – у 20 (62,50 %), в III – у 10 (20,41 %). Важкий ступінь перебігу ДСТ виявили в II групі хворих у 12 осіб (37,50 %), в III – у 39 (79,59 %) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію за ступенем важкості дисплазії сполучної тканини (P±m_p, %)

Ступінь важкості дисплазії сполучної тканини	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)	
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %
середній ступінь	19	100±0	20	62,50±8,56	10	20,41±5,76
важкий ступінь	0	0±0	12	37,50±8,56	39	79,59±5,76

Хворим визначали індекс маси тіла (ІМТ) (табл. 2.3). Пацієнтів з ІМТ, який становив більше 40,0, в дослідження не включали.

Таблиця 2.3 – Показники індексу маси тіла в хворих досліджуваних груп (P±m_p, %)

Індекс маси тіла	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		Контрольна група (n=30)	
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
>18,5	2	10,53±7,04	0	0±0	0	0±0	0	0±0

Продовження табл. 2.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
18,5 - 24,9	6	31,58±10,66	5	15,63±6,42	7	14,29±5,00	15	50,00±9,13
25 - 29,9	6	31,58±10,66	18	56,25±8,77	26	53,06±7,13	14	46,67±9,11
30 - 34,9	4	21,05±9,35	8	25,00±7,65	15	30,61±6,58	1	3,33±3,28
35 - 39,9	1	5,26±5,12	1	3,13±3,08	1	2,04±2,02	0	0±0

Щодо анамнезу життя, звертали увагу на ФР розвитку та прогресування АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної з ДСТ: спадковість, професійний анамнез (згідно класифікації професій за Є.О. Клімовим) та шкідливі звички. Серед хворих на АГ II стадії, 1 ступеня, поєднану з ДСТ, спадковість була обтяжена по лінії батька в 1 (5,26%) особи, по лінії матері в 3 (15,79%); професійний анамнез: людина-техніка в 4 (21,05%), людина-людина в 12 (63,16%) випадках; шкідливі звички: куріння в 2 (10,53%) осіб. Серед хворих на АГ II стадії, 2 ступеня, поєднану з ДСТ, при вивченні професійного анамнезу з'ясовано: людина-техніка – 4 (21,05%), людина-людина – 16 (50,0%) випадків; шкідливі звички: куріння в 4 (12,50%) осіб. Серед хворих на АГ 3 ступеня, поєднану з ДСТ, спадковість була обтяжена по лінії матері в 2 (4,08%) осіб; професійний анамнез: людина-техніка – 14 (28,57%), людина-людина – 28 (57,14%) випадків; шкідливі звички: куріння – 7 (14,29%), алкоголь – 3 (6,12%) особи. В контрольній групі: куріння – 1 особа (3,33%); вивчення професійного анамнезу: людина-людина – 19 (63,33%) випадків (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл хворих досліджуваних груп за факторами ризику ($P \pm m_p$, %)

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		Контр. група (n=30)	
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фактори ризику								
спадковість: батько	1	5,26±5,12	0	0±0	0	0±0	0	0±0
спадковість: мати	3	15,79±8,37	0	0±0	2	4,08±2,83	0	0±0
шкідливі звички: куріння	2	10,53±7,04	4	12,50±5,85	7	14,29±5,00	1	3,33±3,28

Продовження табл. 2.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
шкідливі звички: алкоголь	0	0±0	0	0±0	3	6,12±3,42	0	0±0
Професія								
людина-природа	0	0±0	0	0±0	0	0±0	2	6,67±4,55
людина-техніка	4	21,05±9,35	4	12,50±5,85	14	28,57±6,45	1	3,33±3,28
людина-людина	12	63,16±11,07	16	50,00±8,84	28	57,14±7,07	19	63,33±8,80
людина-знакова система	3	15,79±8,37	11	34,38±8,40	7	14,29±5,00	7	23,33±7,72
людина-художній образ	0	0±0	1	3,13±3,08	0	0±0	1	3,33±3,28

Тривалість АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної з ДСТ, становила до 5 років у 17 (17%) хворих, від 5 до 10 років – у 36 (36%), від 10 до 15 років – у 33 (33%), більше 15 років – у 14 (14%) осіб (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Розподіл хворих за тривалістю артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини (P±m_p, %)

Тривалість захворювання	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)	
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %
від 1 до 5 років	10	52,63±11,45	4	12,5±5,85	3	6,12±3,42
від 5 до 10	9	47,37±11,45	10	31,25±8,19	17	34,69±6,80
від 10 до 15 років	0	0±0	13	40,63±8,68	20	40,82±7,02
більше 15 років	0	0±0	5	15,63±6,42	9	18,37±5,53

Найпоширенішими клінічними ознаками, які виявили в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, були в I групі хворих: серцебиття, задишка при навантаженні та «мушки» перед очима в 16 (84,21%) осіб, головний біль – у 18 (94,74%), загальна слабкість – у 19 (100%); в II групі: за груди́нний біль – у 28 (87,5%), серцебиття, задишка при навантаженні – у 26 (81,25%), перебої в роботі серця – у 13 осіб (40,63%), головний біль, загальна слабкість – у 32 (100%), запаморочення – у 23 (71,88%), «мушки» перед очима – у 30 (93,75%) хворих; в III групі: за груди́нний біль – у 44 (89,80%), біль в ділянці серця – у 28 (57,14%), серцебиття, головний біль – у 48 (97,96%), перебої в роботі серця – у 16 (32,65%), задишка при навантаженні,

загальна слабкість – у 49 (100%), запаморочення, шум у вухах, голові – у 29 (59,18%), «мушки» перед очима – у 47 (95,92%) осіб (табл. 2.6).

Табл. 2.6 – Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини, за основними клінічними ознаками ($P \pm m_p$, %)

Скарги	І група (n=19)		ІІ група (n=32)		ІІІ група (n=49)	
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %
загрудинний біль	1	5,26±5,12	28	87,5±5,85	44	89,80±4,32
біль в ділянці серця	1	5,26±5,12	0	0±0	28	57,14±7,07
серцебиття	16	84,21±8,37	26	81,25±6,90	48	97,96±2,02
перебої в роботі серця	0	0±0	13	40,63±8,68	16	32,65±6,70
задишка при навантаженні	16	84,21±8,37	26	81,25±6,90	49	100±0
задишка в спокої	1	5,26±5,12	5	15,63±6,42	8	16,33±5,28
головний біль	18	94,74±5,12	32	100±0	48	97,96±2,02
головокружіння	0	0±0	23	71,88±7,95	29	59,18±7,02
«мушки» перед очима	16	84,21±8,37	30	93,75±4,28	47	95,92±2,83
шум у вухах, голові	0	0±0	2	6,25±4,28	29	59,18±7,02
нудота	3	15,79±8,37	5	15,63±6,42	6	12,24±4,68
загальна слабкість	19	100±0	32	100±0	49	100±0

На момент дослідження усі супутні захворювання були в стадії стійкої ремісії, не впливали на перебіг основного захворювання і на показники, які вивчалися в ході дослідження, та не вимагали додаткового лікування.

2.2 Методи дослідження

Обстеження хворих на АГ ІІ стадії, 1-3 ступенів та контрольної групи проводили на основі загальноприйнятих сучасних інформативних методів дослідження, які включали клінічні (скарги, анамнез захворювання та життя, пальпація, перкусія, аускультация); соматометричні; лабораторні (СРП, СМ; інтерлейкіни ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-α; вільний та загальний оксипролін крові; ліпідний спектр (β-ліпопротеїди, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та КА), СК); інструментальні дослідження (ЕКГ, ехокардіографія, ДМАТ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, ультразвукове

дулексне обстеження сонних та хребтових артерій, рентгенологічне дослідження кістково-суглобової системи); консультації лікарів-спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог).

Під час проведення обстежень керувалися «Етичними принципами проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (Хельсінська декларація всесвітньої медичної асоціації). Комплекс діагностичних заходів погоджений з біоетичною комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. Обстеження хворих проводили при зверненні в амбулаторію, при поступленні в стаціонар або при зверненні на консультацію. Медична карта амбулаторного хворого (форма N 025/о) та медична карта стаціонарного хворого (форма 003/0) були основним джерелом інформації.

2.2.1 Загальноклінічні та соматометричні методи обстеження

На кожну особу був створений поетапний протокол обстеження, що включав: паспортні дані, дату звернення в амбулаторію, на консультацію, поступлення в стаціонар та дату завершеного огляду, лікування із зазначенням повного діагнозу, скарг, даних анамнезу захворювання та життя, результатів соматометричних, лабораторно-інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів. Для виявлення зовнішніх ознак ДСТ застосовували методику, розроблену Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуновою (2009), яка включає оцінку фізичного розвитку (будова тіла, масо-зростовий показник), дослідження клінічних проявів скелетних аномалій (доліхостеномелії, арахнодактилії, деформації грудної клітки, плоскостопість, патології хребта, щелепно-лицевий дисморфізм), оцінку стану шкіри та додатків, м'язів, суглобів (гіпермобільність суглобів) [83].

Застосовували 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 (табл. 2.7) [81].

Таблиця 2.7 – Діагностичні коефіцієнти та коефіцієнти інформативності ознак дисплазії сполучної тканини та стигм дизембріогенезу

№ з/п	Ознака дисплазії сполучної тканини	Діагностичний коефіцієнт	Коефіцієнт інформативності
1	2	3	4
1	Деформація грудної клітки 2-3 ступеня	15,17	2,684
2	Плоскостопість	4,95	1,231
3	Зниження масо-ростового показника	5,34	1,080
4	Помірна гіпермобільність суглобів	6,42	0,967
5	Астенічна грудна клітка	5,91	0,857
6	Синдром прямої спини	8,39	0,826
7	Гіпотрофія м'язів	7,50	0,771
8	Доліхостеномелія	8,64	0,654
9	Сколиоз 1-2 ступеня	4,57	0,521
10	Діастаз прямих м'язів живота	4,44	0,484
11	Вентральні грижі	9,54	0,425
12	Шкірні стрії	6,08	0,413
13	Варикозно розширені вени	4,89	0,397
14	Деформація грудної клітки 1 ступеня	5,87	0,370
15	Гіпереластоз шкіри	7,32	0,359
16	Гіперкіфоз грудного відділу хребта	4,98	0,296
17	Виражена гіпермобільність суглобів	8,57	0,295
18	Шов «цигарковий» папір	6,02	0,262
19	Геморагічні шкірні прояви	8,45	0,249
20	Арахнодактилія	7,99	0,235
21	Готичне піднебіння	6,08	0,207
22	В'яла дрябла шкіра	7,72	0,202
23	Коротка вуздечка язика	4,98	0,179
24	Низько розташовані вушні раковини	5,62	0,166
25	Відхилення першого пальця стопи дозовні	2,97	0,162
26	Вуздечка верхньої губи	8,61	0,157
27	Гіперлордоз поперекового відділу	4,13	0,147
28	Гіпотонія м'язів	1,90	0,144
29	Деформовані вушні раковини	5,33	0,141
30	Гіпертелоризм очей	6,58	0,128
31	Тонка прозора шкіра	1,97	0,126
32	Гіпотелоризм очей	4,98	0,120
33	Другий палець стопи більший за перший	1,52	0,116

Продовження табл. 2.7

1	2	3	4
34	Екзофтальм	4,73	0,104
35	Епікант	4,59	0,096
36	Гетерохромія райдужки	3,16	0,093
37	Додаткові зуби	2,71	0,091
38	Сандалеподібна щілина	1,34	0,090
39	Передня діастема	3,80	0,089
40	Енофтальм	4,36	0,083
41	«Порожниста стопа»	2,55	0,068
42	Низький ріст волосся на чолі, шиї	1,92	0,065
43	Великі вуха, що стирчать	8,22	0,060
44	«М'яті» вушні раковини	3,57	0,050

Для оцінювання ступеня важкості ДСТ використовували критерії визначення за Т.І. Кадуриною, В.Н. Горбуною (2009) з оцінкою в балах окремих клінічних маркерів (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Клінічні маркери в оцінці ступеня вираженості дисплазії сполучної тканини

№ з/п	Показник	Бали
1	2	3
I	Фізичний розвиток / конституціональний тип	
	1. Індекс Кетле (ІМТ) 18,5-17	2
	Індекс Кетле 17 – 15	3
	Індекс Кетле <15	4
	2. Астенічний тип конституції	2
II	Шкіра, волосся, нігті, вушні раковини, рогівка, м'язи	
	1. Шкіра бархатиста, ніжна	2
	2. Шкіра тонка	3
	3. Шкіра гіпереластична	
	– легкий ступінь	3
	– помірний ступінь	4
	4. Келоїдні рубці	
	– поодинокі	2
	– множинні	3
	5. Гіперпигментація шкіри над остистими відростками хребців	4
	6. Атрофічні стрії в нижньогрудному або поперековому відділі хребта	6
	7. Симптом «цигаркового паперу»	
	– дрібні ділянки	3

Продовження табл. 2.8

1	2	3
	– великі ділянки	6
	8. Петехії/екхімози/носові кровотечі	3
	9. Голубуваті/голубі склери	3
	10. Волосся (тонке/ламке/ділянки алопеції)	2
	11. Нігті (м'які/ламкі/розшаровані)	2
	12. Вушні раковини (м'які/згортаються у трубочку)	3
	13. Міатонічний синдром	3
	14. Діастаз прямих м'язів живота	3
	15. Грижі/опущення органів/післяопераційні грижі	4
III	Щелепно-лицева ділянка	
	1. Вузкий лицевий скелет	2
	2. Звуження щелеп	2
	3. Хруст, підвивихи скронево-нижньощелепного суглобу	4
	4. Готичне/високе піднебіння	3
	5. Великі розміри/аномалії прорізування зубів	3
	6. Порушення прикусу	2
	7. Гіпоплазія/ерозія/клиновидні дефекти емалі	3
	8. Парадонтит	3
	9. Карієс зубів	2
IV	Кістково-суглобова система	
	1. Доліхостеномелія	4
	2. Гіпермобільність суглобів	
	– помірна	3
	– виражена	6
	3. Арахнодактилія	6
	4. Сколіоз	
	– I ступеня	3
	– II ступеня	4
	– III ступеня	6
	5. Патологічний кіфоз грудного відділу хребта	4
	6. Патологічний лордоз поперекового відділу хребта	2
	7. Асиметрія стояння лопаток, «в'яла постава»	2
	8. Плоска спина	2
	9. Біль в ділянці хребта	4
	10. Асиметрія кісток тазу	2
	11. Воронкоподібна деформація грудної клітки	
	– I ступеня	3
	– II ступеня	4
	– III ступеня	6
	12. Кілеподібна деформація грудної клітки	6
	13. Плоскоступість: поперечна / поздовжня	3

Продовження табл. 2.8

1	2	3
	14. Вальгусна установка стоп	3
	15. Варусна/ вальгусна деформація нижніх кінцівок	3
	16. Мозолі на тильній поверхні стоп	2
	17. Макродактилія першого пальця стопи	2
	18. Артралгії/мікротравматичний минучий синовіт	4
	19. «Хруст» у суглобах	2
V	Статева система	
	1. Затримка статевого розвитку	2
	2. Ювенільні маткові кровотечі	2
	3. В'яла мошонка	2
	4. Пахові/пахово-калиткові грижі	3
	5. Варикоцеле	3

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 клінічно-інструментальних та лабораторних показників (табл. 2.9). Ступінь важкості ДСТ в кожного хворого встановлювали за сумою балів: легкий ступінь ДСТ – сума балів <20, середній – 21-40, важкий – 41 і більше.

Таблиця 2.9 – Ступінь важкості ДСТ в залежності від вираженості клінічно-інструментальних та лабораторних показників

№ з/п	Показники	Бали
1	2	3
I	Серцево-судинна система	
	1. Додаткова хорда/одиночні трабекули в порожнині лівого шлуночка	2
	2. Міксоматозні зміни клапана/декількох клапанів	3
	3. Пропалс мітрального клапана	
	– без регургітації/з регургітацією I ступеня	1
	– з регургітацією II ступеня	2
	– з регургітацією III ступеня	3
	– з регургітацією I-II ступеня декількох клапанів	4
	4. Дилатація фіброзних кілець	6

Продовження табл. 2.9

1	2	3
	5. Розширення кореня аорти/легеневої артерії/пролабування стінки правого передсердя та ін.	6
	6. Поєднання пролабування стулок клапанів з вродженими вадами серця	3
	7. Ангїодисплазії (артеріальні, венозні та змішані)	2
	8. Бікуспідальний аортальний клапан	1
	9. Дистопія папілярних м'язів	2
	10. ЕКГ-зміни: синусова аритмія/брадикардія, вкорочення інтервалу PQ, суправентрикулярна екстрасистоля та ін.	2
	11. Торако-діафрагмальний синдром	6
	12. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	
	– легкого ступеня	2
	– середнього ступеня	3
	– важкого ступеня	4
	13. Варикозне розширення судин малого тазу	3
II	Органи зору	
	1. Радіально-лакунарний тип райдужки	3
	2. Міопія	
	– легка	2
	– середня	3
	– важка	6
	3. Мегалокорнеа	4
	4. Плоска рогівка	4
	5. Підвивих кришталика	6
	6. Відшарування сітківки	6
	7. Деструкція скловидного тіла	6
	8. Ангїопатія сітківки	3
	9. Астигматизм/гіперметропія	1
III	Бронхо-легенева система	
	1. Дискінезія/пролабування/трахео/бронхомегалія	4
	2. Бронхоектатична емфізема Лешке	4
	3. Спонтанний пневмоторакс	6
	4. Бульозна емфізема легень	5
	5. Хронічна обструктивна хвороба легень	3
IV	Шлунково-кишковий тракт	
	1. Дискінезія жовчовивідних шляхів на фоні функціональних/анатомічних порушень (перегини, S-подібна форма, мембрани та ін.)	2
	2. Гастроптоз, гепатоптоз, спланхноптоз	3
	3. Мегаколон, доліхосигма	4
	4. Дивертикули стравоходу, кишківника, первинна недостатність баугінієвої затулки	5
	5. Грижа стравохідного отвору діафрагми	5

Продовження табл. 2.9

1	2	3
	6. Хронічний гастродуоденіт у поєднанні з рефлюксною хворобою	
	– 1 ступеня важкості	2
	– 2 ступеня важкості	4
	– 3 ступеня важкості	6
	7. Хронічний езофагіт, бульбіт, коліт та ін.	2
V	Нервова система	
	1. Синдром вегетативної дистонії	2
	2. Синкопальні стани	3
	3. Ювенільний остеохондроз	4
	4. Грижа Шморля	5
	5. Вертебробазиллярна недостатність на фоні нестабільності шийного відділу хребта/аномалії Кіммерлі/краніоцервікального відділу хребта	4
	6. Попереково-крижова дуральна ектазія	6
	7. Вроджена мальформація судин головного мозку/хребетних артерій	4
	8. Психічні та поведінкові розлади:	
	– афективні	2
	– панічні	2
	– іпохондричні	2
	– церебростенічні	3
	– астенічні	4
VI	Сечовидільна система	
	1. Нефроптоз	3
	2. Атонія чашечко-мискової системи	2
	3. Дисметаболічна нефропатія	2
	4. Міхурово-сечовідний рефлюкс	3
VII	Імунна система	
	1. Рецидивуючі вірусні/бактеріальні інфекції	2
	2. Дані імунологічних досліджень	
	– зменшення показників до 10 % від норми	2
	– зменшення від 10% до 30 % від норми	3
	– зменшення показників >30% від норми	4
VIII	Лабораторні показники обміну сполучної тканини	
	– зменшення/збільшення показників до 10% норми	2
	– зменшення/збільшення показників від 10% до 30% від норми	3
	– зменшення/збільшення показників більше 30% від норми	4
IX	Денситометрія	
	Остеопенія осьового скелету/остеопороз	
	– до 10 % від норми	3
	– від 10 до 20 % від норми	4
	– від 20 до 30 % від норми	5
	– більше 30 % від норми	6

2.2.2 Лабораторні методи

Усім хворим на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, що знаходились в Комунальному некомерційному підприємстві «Львівська 1-а міська клінічна лікарня імені Князя Лева» – амбулаторія сімейної медицини №2, в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» або зверталися за консультацією на кафедру сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, та групі порівняння проводили забір венозної крові зранку натще в об'ємі 20 мл для визначення рівнів основних показників СРП, СМ, інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , вільного та загального оксипроліну, ліпідного спектра (β -ліпопротеїди, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та КА), СК. Дослідження проводили в акредитованій клінічно-біохімічній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», а також в лабораторіях кафедр клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України і токсикологічної та аналітичної хімії.

Визначення СРП, СМ проводили зранку натще, застосовували латекс-турбодиметричний метод дослідження [127, 163, 219]. Дослідження проводили на аналізаторі Gobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). За нормальні значення приймали наступні показники: рівень СРП до 6 мг/л, серомукоїди 0,100-0,200 умовних одиниць.

Визначення прозапальних цитокінів здійснювали імуноферментним методом за допомогою наборів «Вектор-Бест» (Росія). Метод визначення базується на «сандвіч» варіанті твердофазового імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α [164]. За норму (лабораторія клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України)

приймали значення ІЛ-1 β до 5 пг/мл, ІЛ-6 1,5-7,0 пг/мл, ІЛ-8 <62 пг/мл, ФНП- α до 8,1 пг/мл.

З метою оцінки катаболічних процесів у СТ визначали рівень вільного та загального оксипроліну крові. Оксипролін – одна з основних амінокислот колагену та є маркером, який відображає катаболізм цього білка. Фізіологічні та патологічні зміни, що сприяють метаболізму колагену, супроводжуються виділенням в кров та сечу метаболітів, які містять оксипролін. З цією метою використовували метод П.Н. Шараєва (1990) з визначенням рівня вільного та загального оксипроліну в сироватці крові [22, 101, 124].

Забір венозної крові для визначення рівнів основних показників ліпідного спектра крові (β -ліпопротеїди, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та КА) проводили зранку натще. Дослідження здійснювали ферментним методом на аналізаторі ФП-900 (Фінляндія) з використанням реактивів «Human» за наступною методикою [105, 275]:

- ЗХС та ХС ЛПВЩ визначали за методом А.Н. Клімова, Н.Г. Никульчева (1984);

- рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ встановлювали шляхом відповідних розрахунків. Щодо вмісту ХС ЛПНЩ, то його визначали за формулою Фридвальда: $\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,2$ ммоль/л;

- визначення ТГ проводили методом окиснення гліцерину до формальдегіду (М.І. Fletcher, 1968 рік, в модифікації фірми Lachema (Чехія)). Триацилгліцероли омилуються гідроксидом калію в гліцерин, під час окиснення якого утворюється формальдегід, який визначають за реакцією з метилацетоном як жовтий 3,5-діацетил-1,4-дигідролутидин;

- КА (холестериновий коефіцієнт), розраховували за формулою А.Н. Клімова (1984): $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$.

За нормальні значення в акредитованій клінічно-біохімічній лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» приймали наступні показники: β -ліпопротеїди 40-60 одиниць/л, ЗХС 3,6-5,2 ммоль/л, ХС ЛПВЩ більше 0,9 ммоль/л, ХС ЛПНЩ менше 2,6 ммоль/л,

ХС ЛПДНЩ 0,3-0,6 ммоль/л, ТГ 0,44-1,82 ммоль/л, КА для чоловіків 2,36-2,64, для жінок 1,74-2,14.

Визначення СК проводили зранку натще. За 12 год. до дослідження виключали прийом алкоголю, куріння, прийом їжі, обмежували фізичну активність, виключали прийом ліків. Для визначення рівня СК застосовували колориметричний ферментний метод [127, 163, 219]. Дослідження проводили на аналізаторі Gobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). За нормальні значення СК приймали наступні показники: 142,8-339,2 мкмоль/л.

2.2.3 Інструментальні методи

Усім хворим з метою скринінгу порушень ритму та провідності, діагностики вогнищевих змін міокарда шлуночків проводили ЕКГ-обстеження в 12 стандартних відведеннях на апараті «Portrait» (США) з визначенням джерела збудження, оцінкою регулярності серцевих скорочень, підрахунком ЧСС за 1 хвилину, визначенням вольтажу, напрямку електричної вісі та визначенням перехідної зони серця.

За допомогою ехокардіографії визначали структурні та гемодинамічні характеристики серцевого м'яза. Ехокардіографію та доплерокардіографію виконували в стандартних позиціях на апараті Siemens ACV/SON/Cypress 3,2 МГц (США) за загальноприйнятими рекомендаціями робочої групи ВООЗ зі стандартизації ехокардіографічних вимірювань. Локацію серцевих структур здійснювали з парастернального та верхівкового доступів по довгій та короткій осях у положенні хворого лежачи на спині або на лівому боці, з піднятим на 30 градусів головним кінцем кушетки.

Використання ДМАТ є необхідним для встановлення діагнозу та ведення хворих на АГ, поєднану з ДСТ, що забезпечує більш інформативний спосіб діагностики. Дане дослідження дозволяє не тільки оцінити рівень АТ, але й отримати цілий ряд додаткових показників, які мають незалежне прогностичне значення. Вимірювання офісного АТ проводили згідно рекомендацій (тричі з інтервалом 2 хвилини при спокійному стані хворого в сидячому положенні)

стандартним сфігмоманометром, ЧСС визначали безпосередньо після другого виміру АТ. При проведенні ДМАТ хворого ознайомлювали з метою та завданням дослідження, з режимом вимірювання тиску. Обов'язковий предмет, який мав хворий – це щоденник, в якому він зазначав режим дня, емоційне, розумове навантаження, зміни в самопочутті, час прийняття ліків і процедур із зазначенням періоду сну та активності. Манжетку накладали на «неробочій» руці хворого, на плечі на 2 см вище ліктьового згину, однак при асиметрії АТ на обох руках більше 10 мм рт.ст. брали до уваги більший рівень АТ. Використовували прилад, який вимірював АТ осцилометричним методом – АВРМ50 (NEASO, London), реєстрацію показників проводили кожні 15 хвилин вдень (06:00-22:00) та кожні 30 хвилин вночі (22:00-06:00). Після завершення обстеження результати завантажували в комп'ютер, на якому за допомогою програмного забезпечення до апарату здійснювали аналіз отриманих даних АТ. Результати ДМАТ враховували при наявності не менше 70% вдалих вимірів протягом доби. При аналізі даних ДМАТ розраховували такі параметри:

- середні значення АТ (систоличного, діастолічного, пульсового АТ (ПАТ)), ЧСС за добу;
- максимальні та мінімальні значення АТ за добу;
- показники «навантаження тиском» (ІЧ, індекс площі гіпертензії) за добу;
- ДІ (ступінь нічного зниження АТ);
- варіабельність АТ;
- ранковий підйом АТ (величина і швидкість ранішнього підйому АТ).

Цільовим середньодобовим рівнем АТ вважали показник менше 130/80 мм рт. ст. (вдень менше 135/85 мм рт. ст., вночі менше 120/70 мм рт. ст.), ЧСС – 60-70 ударів за хвилину [8].

Залежно від ступеня нічного зниження АТ виділяють: нормальний (оптимальний) ступінь нічного зниження АТ («dipper») – ДІ 10-20%, недостатній ступінь нічного зниження АТ («non-dipper») – ДІ 0-10%, підвищений ступінь нічного зниження АТ («over-dipper») – ДІ більше 20%, стійко підвищений нічний АТ («night-reaker») – ДІ менше 0 [140]. Підвищеним АТ вважали збільшення варіабельності

показників САТ протягом доби більше 15 мм рт. ст. і ДАТ більше 12 мм рт. ст. ІНТ відображає відсоток вимірів АТ, який перевищує верхню межу норми в загальній кількості реєстрацій. Він не повинен перевищувати 25%. Показник швидкості ранкового підйому АТ розраховували окремо для САТ і ДАТ за формулою: $(АТ_{\text{максимальне}} - АТ_{\text{мінімальне}}) / (t_{\text{максимальне}} - t_{\text{мінімальне}})$, де АТ максимальне – максимальна величина ранкового АТ, АТ мінімальне – мінімальна величина ранкового АТ, $t_{\text{максимальне}}$ – час максимального ранкового АТ, $t_{\text{мінімальне}}$ – час мінімального нічного АТ. Швидкість ранкового підйому САТ не повинна перевищувати 10 мм рт. ст. за годину [18].

Аномалії нирок (нефроптоз, атонія чашечко-мискової системи, дисметаболічна нефропатія, міхурово-сечовідний рефлюкс, неповне подвоєння нирок), жовчного міхура (перегини, S-подібна форма мембрани), гастроптоз, гепатоптоз, спланхноптоз, варикозне розширення вен нижніх кінцівок визначали при використанні даних ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, які проводили на апараті Ultima Pro-30 (Україна).

Вроджену мальформацію судин головного мозку та хребетних артерій визначали за допомогою ультразвукового дуплексного обстеження сонних та хребтових артерій, яке проводили на апараті Siemens Acuson Cypress (Німеччина).

Рентгенологічне дослідження кістково-суглобової системи проводили на апараті Siemens Iconos R200 (Німеччина).

Консультативні заключення спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог), додаткові методи обстеження, проведене лікування та рекомендації фіксували в протоколі обстежуваного хворого.

2.3 Методи статистичного аналізу

Медично-статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою методів описової та аналітичної статистики. За допомогою тесту Шапіро-Уїлка визначали вид статистичного розподілу кількісних даних – встановлено гаусівський тип розподілу, що дозволило для кожного з досліджуваних середніх значень (M)

визначити стандартне відхилення у вибірці (m). Нормально розподілені дані представлені у формі середнього значення та стандартного відхилення $M \pm m$.

Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою t -критерію Стьюдента. Порогова величина ймовірності похибки для статистично значимої різниці встановлювалась на рівні 0,05.

Для опису відносних величин розраховували відсоток та його похибку ($P \pm m_p$, %). Для порівняння двох досліджуваних груп за категоріальними змінними та частотами використовували критерій χ^2 Пірсона.

Розрахунок вибіркової сукупності проводили за допомогою формули для стратифікованої випадкової вибірки за показником частки при кінцевій генеральній сукупності з вірогідністю отримання безпомилкового прогнозу 95% ($p < 0,05$) (форм. 2.1).

Формула (2.1)

$$n = \frac{t^2 \times w \times (100 - w) \times N}{\Delta^2 \times N + t^2 \times w \times (100 - w)}$$

де n – обсяг вибірки

w – показник частки

N – розмір генеральної сукупності

t – критерій Стьюдента (при $p < 0,05$ $t=2$)

Δ – припустима межа похибки (не більше 5%)

Розрахунок кореляційної взаємозалежності між досліджуваними ознаками проводили методом лінійної кореляції Пірсона (r). Результати вважали достовірними при мінімальному рівні значущості $p < 0,05$.

Інформативність ознак ДСТ оцінювали методом альтернативного послідовного аналізу Вальда для кожної ознаки СТ, що мала достовірність $p < 0,05$, визначали її прогностичний бал.

Для аналізу підрахунків було використано програму Microsoft Office Excel 2013 та «Statistica 10.0». Оформлення та друкування роботи виконували а текстовому редакторі Microsoft Word 2013.

РОЗДІЛ 3

ЗОВНІШНІ ТА ВНУТРІШНІ ФЕНОТИПОВІ ОЗНАКИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

3.1 Наявність зовнішніх фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію

Аналіз зовнішніх фенотипових ознак ДСТ, які достовірно частіше зустрічали в групах хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, показав, що серед змін шкіри частка осіб, в яких виявили геморагічні шкірні прояви, була вища в хворих II групи, порівняно з I ($40,63 \pm 8,68\%$ проти $5,26 \pm 5,12\%$) ($p < 0,01$), в III порівняно з I ($57,14 \pm 7,07\%$ проти $5,26 \pm 5,12\%$) ($p < 0,001$) (рис. 3.1).



Рисунок 3.1 – Хвора О., 51 рік, із наявністю зовнішніх ознак ДСТ: великі вуха, що стирчать, геморагічні шкірні прояви

Щодо виявлення змін з боку нігтів, а саме поперекової посмугованості, то частота її наявності була вищою в II групі хворих, порівняно з I ($43,75 \pm 8,77\%$ проти $15,79 \pm 8,3\%$) ($p < 0,05$), в III порівняно з I ($79,59 \pm 5,76\%$ проти $15,79 \pm 8,37\%$) ($p < 0,001$), в III порівняно з II ($79,59 \pm 5,76\%$ проти $43,75 \pm 8,77\%$) ($p < 0,01$). Повільний ріст волосся, виявляли частіше в I групі хворих, порівняно з II ($63,16 \pm 11,07\%$ проти $31,25 \pm 8,19\%$) ($p < 0,05$).

Частка осіб, в яких виявили стигми дизембріогенезу, а саме великі вуха, що стирчать, була вища серед хворих I групи, порівняно з II ($84,21 \pm 8,37\%$ проти $31,25 \pm 8,19\%$) ($p < 0,001$), в III групі, порівняно з II ($61,22 \pm 6,96\%$ проти $31,25 \pm 8,19\%$) ($p < 0,01$) (рис. 3.1, 3.2).



Рисунок 3.2 – Хворий М., 34 роки, з наявністю стигм дизембріогенезу ДСТ:
прирощені мочки вух, великі вуха, що стирчать

Виявлено «м'яті» вушні раковини – більш часто в III групі хворих, порівняно з I ($18,37 \pm 5,53\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Зміни шкіри, волосся, нігтів, вушних раковин у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		p (χ ² -критерій Пірсона)		
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	I з II	I з III	II з III
Шкіра									
тонка	3	15,79±8,37	3	9,38±5,15	13	26,53±6,31	0,492	0,349	0,058
гіпереластична	0	0±0	3	9,38±5,15	5	10,20±4,32	0,169	0,148	0,903
атрофічні стрії в нижньогрудному або поперековому відділі хребта	6	31,58±10,66	12	37,50±8,56	23	46,94±7,13	0,669	0,250	0,402
геморагічні шкірні прояви	1	5,26±5,12	13	40,63±8,68	28	57,14±7,07	0,006**	0,000*	0,146
носові кровотечі	0	0±0	1	3,13±3,08	0	0±0	0,436	0	0,213
Нігті									
м'які	11	57,89±11,33	20	62,50±8,56	39	79,59±5,76	0,745	0,069	0,091
ламкі	12	63,16±11,07	20	62,50±8,56	30	61,22±6,96	0,963	0,883	0,908
поперекова посмугованість	3	15,79±8,37	14	43,75±8,77	39	79,59±5,76	0,041*	0,000***	0,001**
Волосся									
тонке	12	63,16±11,07	16	50,00±8,84	27	55,10±7,11	0,361	0,547	0,653
ділянки алопеції	0	0±0	0	0±0	2	4,08±2,83	0	0,371	0,247
ламкість, сухість	12	63,16±11,07	15	46,88±8,82	27	55,10±7,11	0,260	0,547	0,469
повільний ріст	12	63,16±11,07	10	31,25±8,19	26	53,06±7,13	0,026*	0,452	0,053
низький ріст на чолі, шиї	0	0±0	1	3,13±3,08	0	0±0	0,436	0	0,213
Вушні раковини									
м'які, легко згортаються в трубочку	5	26,32±10,10	8	25,00±7,65	17	34,69±6,80	0,917	0,508	0,356
великі вуха, що стирчать	16	84,21±8,37	10	31,25±8,9	30	61,22±6,96	0,000***	0,069	0,008**
«М'яті» вушні раковини	0	0±0	4	12,50±5,85	9	18,37±5,53	0,108	0,045*	0,482

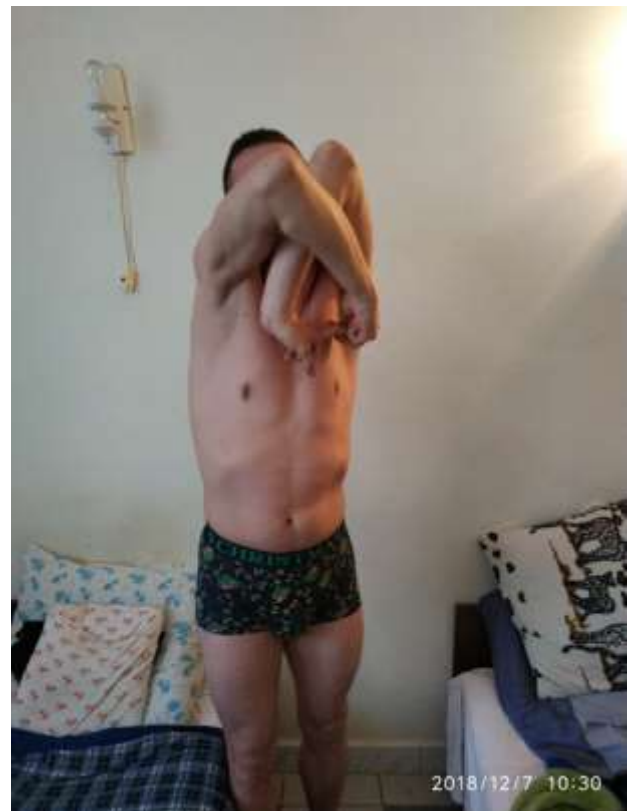
Примітки: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 – достовірність різниці між показниками груп

Серед ознак ДСТ щелепно-лицевої ділянки в хворих на АГ в I групі виявили аномалії прорізування зубів у 10,53% хворих ($p < 0,05$), великі розміри зубів – у 5,26%; в II – хруст скронево-нижньощелепного суглоба у 3,13%; в III – порушення прикусу у 4,08%, передню діастему – у 2,04%.

При аналізі змін кістково-м'язової системи виявлено частіше виражену гіпермобільність суглобів в хворих I групи, порівняно з II ($15,79 \pm 8,37\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,05$), в I порівняно з III ($15,79 \pm 8,37\%$ та $2,04 \pm 2,02\%$) ($p < 0,05$) (рис. 3.3, А, Б).



А



Б

Рисунок 3.3 – Хворий Р., 35 років, із наявністю зовнішніх ознак ДСТ: виражена гіпермобільність суглобів (А, Б)

Сколіоз I ступеня важкості виявили частіше в II групі хворих, порівняно з III ($100 \pm 0\%$ проти $77,55 \pm 5,96$) ($p < 0,01$) (рис. 3.4).



Рисунок 3.4 – Хвора О., 51 рік, із наявністю зовнішніх ознак ДСТ: сколіоз I ступеня важкості

Сколіоз II ступеня важкості виявили частіше в III групі хворих, порівняно з I ($22,45 \pm 5,96\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,05$), в III порівняно з II ($22,45 \pm 5,96\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,01$). Поперечну плоскостопість виявили частіше в III групі хворих, порівняно з I ($100 \pm 0\%$ проти $78,95 \pm 9,35\%$) ($p < 0,01$).

Вальгусну установку стоп виявили з вищими показниками в II групі хворих, порівняно з I ($40,63 \pm 8,68\%$ проти $10,53 \pm 7,04\%$) ($p < 0,05$), в III порівняно з I ($57,14 \pm 7,07\%$ проти $10,53 \pm 7,04\%$) ($p < 0,01$) (рис. 3.5).



Рисунок 3.5 – Хвора М., 72 роки, з наявністю зовнішніх ознак ДСТ: вальгусна установка стоп

Мозолі на тильній поверхні стоп виявили частіше в III групі хворих, порівняно з I ($53,06 \pm 7,13\%$ проти $5,26 \pm 5,12\%$) ($p < 0,001$), в III порівняно з II ($p < 0,01$) (рис. 3.6, А, Б).



А



Б

Рисунок 3.6 – Хвора Т., 44 роки, з наявністю зовнішніх ознак ДСТ: поперечна плоскостопість, вальгусна установка стоп, мозолі на тильній поверхні стоп, другий палець стопи більший за перший (А, Б)

Макродактилія першого пальця стопи частіше була наявна в II групі хворих, порівняно з I ($40,63 \pm 8,68\%$ проти $10,53 \pm 7,04\%$) ($p < 0,05$), в III порівняно з I ($57,14 \pm 7,07\%$ проти $10,53 \pm 7,04\%$) ($p < 0,01$).

«Хруст» в суглобах виявили частіше в III групі хворих, порівняно з II ($57,14 \pm 7,07\%$ проти $31,25 \pm 8,19\%$) ($p < 0,05$).

Серед стигм дизембріогенезу виявлено сандалеподібну щілину між I і II пальцями стопи, яку частіше відмічали в II групі хворих, порівняно з III ($15,63 \pm 6,42\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,01$) (рис. 3.7) (табл.3.2).



Рисунок 3.7 – Хворий М., 34 роки, з наявністю зовнішніх ознак ДСТ:
сандалеподібна щілина

Таблиця 3.2 – Зміни кістково-м'язової системи в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		p (χ^2 -критерій Пірсона)		
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	I з II	I з III	II з III
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
арахнодактилія	1	5,26 \pm 5,12	4	12,50 \pm 5,85	6	12,24 \pm 4,68	0,401	0,395	0,973
помірна гіпермобільність суглобів	4	21,05 \pm 9,35	4	12,50 \pm 5,85	6	12,24 \pm 4,68	0,417	0,357	0,973
виражена гіпермобільність суглобів	3	15,79 \pm 8,37	0	0 \pm 0	1	2,04 \pm 2,02	0,021*	0,031*	0,416
сколіоз I ступеня важкості	17	89,47 \pm 7,04	32	100 \pm 0**	38	77,55 \pm 5,96	0,061	0,262	0,004

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
сколіоз II ступеня важкості	0	0±0	0	0±0	11	22,45±5,96	0	0,024*	0,004**
патологічний кіфоз грудного відділу хребта	1	5,26±5,12	0	0±0	2	4,08±2,83	0,190	0,831	0,247
патологічний лордоз поперекового відділу хребта	0	0±0	0	0±0	1	2,04±2,02	0	0,530	0,416
біль в ділянці хребта	18	94,74±5,12	32	100±0	48	97,96±2,02	0,190	0,480	0,416
поперечна плоскостопість	15	78,95±9,35	30	93,75±4,28	49	100±0	0,113	0,001**	0,076
вальгусна установка стоп	2	10,53±7,04	13	40,63±8,68	28	57,14±7,07	0,023*	0,001**	0,146
мозолі на тильній поверхні стоп	1	5,26±5,12	7	21,88±7,31	26	53,06±7,13	0,115	0,000***	0,005**
сандалеподібна щілина між I і II пальцями стопи	1	5,26±5,12	5	15,63±6,42	0	0±0	0,267	0,106	0,004**
макродактилія першого пальця стопи	2	10,53±7,04	13	40,63±8,68	28	57,14±7,07	0,023*	0,001**	0,146
«хруст» у суглобах	9	47,37±11,45	10	31,25±8,19	28	57,14±7,07	0,250	0,468	0,022*
другий палець стопи більший за перший	15	78,95±9,35	25	78,13±7,31	34	69,39±6,58	0,945	0,431	0,387

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками груп

3.2 Наявність внутрішніх фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію

Аналіз внутрішніх фенотипових ознак ДСТ, які достовірно частіше виявлено в групах хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, показав, що серед змін з боку серцево-судинної системи наявність додаткових хорд серця вища в I групі хворих, порівняно з II ($63,16 \pm 11,07\%$ проти $31,25 \pm 8,19\%$) ($p < 0,05$), в I порівняно з III ($63,16 \pm 11,07\%$ проти $28,57 \pm 6,45\%$) ($p < 0,01$). З порушень ритму серця виявлено шлуночкову екстрасистолю, яка частіше була в III групі хворих, порівняно з II ($16,33 \pm 5,28\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,05$). Зміни провідної системи серця, фібриляцію передсердь частіше виявили в II групі хворих, порівняно з I ($34,38 \pm 8,40\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,01$), в III порівняно з I ($22,45 \pm 5,96\%$ проти $0 \pm 0\%$) ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Зміни з боку серцево-судинної системи в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		p (χ^2 -критерій Пірсона)		
	n	P \pm m _p , %	n	P \pm m _p , %	n	P \pm m _p , %	I з II	I з III	II з III
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
додаткова хорда	12	63,16 \pm 11,07	10	31,25 \pm 8,19	14	28,57 \pm 6,45	0,026*	0,008**	0,796
бікуспідальний аортальний клапан	0	0 \pm 0	1	3,13 \pm 3,08	0	0 \pm 0	0,436	0	0,213
дилатація фіброзних кілець	0	0 \pm 0	0	0 \pm 0	1	2,04 \pm 2,02	0	0,530	0,416
розширення кореня аорти	0	0 \pm 0	2	6,25 \pm 4,28	0	0 \pm 0	0,266	0	0,076
надшлуночкова тахікардія	0	0 \pm 0	0	0 \pm 0	2	4,08 \pm 2,83	0	0,371	0,247
суправентрикулярна екстрасистолія	0	0 \pm 0	1	3,13 \pm 3,08	1	2,04 \pm 2,02	0,436	0,530	0,759

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
шлуночкова екстрасисто-лія	1	5,26±5,12	0	0±0	8	16,33±5,28	0,190	0,227	0,016*
фібриляція передсердь	0	0±0	11	34,38±8,40	11	22,45±5,96	0,004**	0,024*	0,238
блокада правої ніжки пучка Гісса	0	0±0	1	3,13±3,08	0	0±0	0,436	0	0,213
варикозне розширення вен нижніх кінцівок легкого ступеня	4	21,05±9,35	4	12,50±5,85	6	12,24±4,68	0,417	0,357	0,973
варикозне розширення вен нижніх кінцівок середнього ступеня	0	0±0	3	9,38±5,15	4	8,16±3,91	0,169	0,199	0,850
варикозне розширення вен нижніх кінцівок важкого ступеня	1	5,26±5,12	0	0±0	1	2,04±2,02	0,190	0,480	0,416

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достовірність різниці між показниками груп

При виявленні змін з боку органів зору частіше відмічали ангіопатію сітківки, серед хворих I групи у 19 осіб (100±0%), II – у 32 (100±0%), III – у 48 (97,96±2,02%) ($p > 0,05$). Міопію легкого ступеня важкості виявили серед хворих I та II груп у 1 особи (5,26±5,12% та 3,13±3,08%), III – у 6 (12,24±4,68%) ($p > 0,05$). Гіперметропію виявлено серед хворих II групи у 3 осіб (9,38±5,15%), III – у 2 (4,08±2,83%) ($p > 0,05$).

Серед внутрішніх ознак ДСТ щелепно-лицевої ділянки карієс зубів виявлено частіше в I групі хворих, порівняно з II (78,95±9,35% проти 40,63±8,68%), в I порівняно з III (78,95±9,35% проти 40,82±7,02%) ($p < 0,01$). Пародонтит зубів виявлено частіше в

II групі хворих, порівняно з I ($100\pm 0\%$ проти $78,95\pm 9,35\%$), в III, порівняно з I ($100\pm 0\%$ проти $78,95\pm 9,35\%$) ($p < 0,01$).

Досліджуючи зміни шлунково-кишкового тракту при АГ, серед ознак ДСТ відмітили наявність дискінезії жовчовивідних шляхів на фоні анатомічних порушень, а саме перегини більше виявляли в III групі хворих, порівняно з I ($28,57\pm 6,45\%$ проти $5,26\pm 5,12\%$) ($p < 0,05$).

Частим проявом ДСТ була патологія нервової системи у вигляді вродженої мальформації судин головного мозку, яку частіше виявили в II групі хворих, порівняно з I ($93,75\pm 4,28\%$ проти $47,37\pm 11,45\%$), в III порівняно з I ($97,96\pm 2,02\%$ проти $47,37\pm 11,45\%$) ($p < 0,001$).

При аналізі змін сечовидільної системи часто виявляли неповне подвоєння нирок, що склало більшу кількість випадків у III групі хворих, порівняно з I ($32,65\pm 6,70\%$ проти $5,26\pm 5,12\%$) ($p < 0,05$), в III порівняно з II ($32,65\pm 6,70\%$ проти $3,13\pm 3,08\%$) ($p < 0,01$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Зміни з боку сечовидільної системи в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		p (χ^2 -критерій Пірсона)		
	n	P \pm m _p , %	n	P \pm m _p , %	n	P \pm m _p , %	I з II	I з III	II з III
нефроптоз	1	5,26 \pm 5,12	3	9,38 \pm 5,15	2	4,08 \pm 2,83	0,597	0,831	0,333
атонія чашково-мискової системи	0	0 \pm 0	4	12,50 \pm 5,85	3	6,12 \pm 3,42	0,108	0,270	0,318
дисметаболична нефропатія	16	84,21 \pm 8,37	25	78,13 \pm 7,31	37	75,51 \pm 6,14	0,597	0,438	0,786
неповне подвоєння нирок	1	5,26 \pm 5,12	1	3,13 \pm 3,08	16	32,65 \pm 6,70	0,704	0,019*	0,001**

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достовірність різниці між показниками груп

Ми провели оцінку ступеня вираженості ДСТ у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів. Встановили, що наявність середнього ступеня важкості була вищою в I

групі хворих, порівняно з II (100±0% проти 62,50±8,56%) (p<0,01), в I порівняно з III (100±0% проти 20,41±5,76%), в II порівняно з III (62,50±8,56% проти 20,41±5,76%) (p<0,001). Важкий ступінь ДСТ був вищим в II групі осіб, порівняно з I (37,50±8,56% проти 0±0%) (p<0,01), в III порівняно з I (79,59±5,76% проти 0±0%), в III порівняно з II (79,59±5,76% проти 37,50±8,56%) (p<0,001) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Розподіл хворих на артеріальну гіпертензію за ступенем важкості дисплазії сполучної тканини за (P±m_p, %)

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		p (χ ² -критерій Пірсона)		
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	I з II	I з III	II з III
середній ступінь	19	100±0	20	62,50±8,56	10	20,41±5,76	0,002*	0,000**	0,000**
важкий ступінь	0	0±0	12	37,50±8,56	39	79,59±5,76	0,002*	0,000**	0,000**

Примітки: * - p<0,01; ** - p<0,001 – достовірність різниці між показниками груп

Аналіз хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ згідно віку досліджуваних встановив достовірно вищу кількість осіб молодого віку у I групі хворих, порівняно з II (36,84±11,07% проти 3,13±3,08%), у I групі хворих, порівняно з III (36,84±11,07% проти 4,08±2,83%) (p<0,001). При дослідженні у групах частки хворих похилого віку достовірно більшою була кількість таких осіб в II групі хворих, порівняно з I (56,25±8,77% проти 15,79±8,37%), в III групі хворих, порівняно з I (53,06±7,13% проти 15,79±8,37%) (p<0,001) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Розподіл хворих за віком із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини (P±m_p, %)

Параметри	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		p (χ ² -критерій Пірсона)		
	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	n	P±m _p , %	I з II	I з III	II з III
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Продовження табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
25-44 роки (молодий)	7	36,84±11,07	1	3,13±3,08	2	4,08±2,83	0,000 **	0,000**	0,824
44-60 років (середній)	7	36,84±11,07	7	21,88±7,31	13	26,53±6,31	0,247	0,402	0,635
60-75 років (похилий)	3	15,79±8,37	18	56,25±8,77	26	53,06±7,13	0,005*	0,005*	0,778
75-90 років (старечий)	2	10,53±7,04	6	18,75±6,90	8	16,33±5,28	0,435	0,545	0,778

Примітки: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками груп

Як приклад АГ, поєднаної з ДСТ, наводимо клінічний випадок.

Хвора Ю., 39 років, перебувала на стаціонарному лікуванні в 1-му терапевтичному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова».

Поступила зі скаргами на підвищення АТ до 190/110 мм рт. ст., біль в ділянці серця колючого характеру в стані спокою та при незначному фізичному, психоемоційному навантаженні, який проходив самостійно, відчуття прискореного серцебиття, задишку при незначному фізичному навантаженні, головний біль, запаморочення, «мушки» перед очима, шум в голові, вухах, нудоту, затерпання кінцівок, відчуття нестачі повітря, біль в горлі, різку загальну слабкість, зниження працездатності.

Було проаналізовано анамнез захворювання та життя. Відомо, що хвора має аутосомно-домінантне захворювання – синдром Марфана. Підвищення АТ до 160/100 мм рт. ст. почала відмічати близько 2-х років тому, гіпотензивної терапії не приймала.

В амбулаторних умовах було зроблено ехокардіографічне дослідження. Заключення: Помірний пролапс обох стулок мітрального клапана з недостатністю середнього ступеня. Аортальна недостатність легкого ступеня, внаслідок розширення синусів Вальсальви.

Спадковий анамнез обтяжений (в матері та брата – синдром Марфана). Перенесені захворювання: часті простудні захворювання, хронічний тонзиліт, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок важкого ступеня.

У хворої наявна ДСТ – синдром Марфана. Серед зовнішніх ознак ДСТ та стигм дизембріогенезу виявили: астенічний тип конституції; атрофічні стрії на поперековому відділі хребта; гіпереластичність шкіри легкого ступеня важкості; м'якість, ламкість та розшарування нігтів; парадонтит, карієс зубів; доліхостеномелія, виражена гіпермобільність суглобів, арахнодактилія, сколіоз I ступеня важкості, асиметрія стояння лопаток, кілеподібна деформація грудної клітки (рис. 3.8); поздовжня плоскостопість, макродактилія другого пальця стопи (рис. 3.9, А); варикозне розширення вен нижніх кінцівок важкого ступеня (рис. 3.9, Б).



Рисунок 3.8 – Наявність зовнішніх ознак ДСТ: доліхостеномелія, арахнодактилія, асиметрія стояння лопаток, кілеподібна деформація грудної клітки



А



Б

Рисунок 3.9 – Наявність зовнішніх ознак ДСТ: поздовжня плоскостопість, макродактилія другого пальця стопи (А), варикозне розширення вен нижніх кінцівок важкого ступеня (Б)

Результати лабораторних досліджень: звертали увагу на відхилення від норми. Загальний аналіз сечі: оксалати в значній кількості. Ревмопроби: антистрептолізин-О 418,9 МО/мл, СМ 5,3 одиниць. Бактеріологічне дослідження мазка із зіву: *Str. β-hemolyticus* 10^3 , чутливий до ампіциліну, амоксициліну, незначно – до цефотоксиму, цефтріаксону. Визначення рівня цитокінів: ІЛ-1 β 2,59 пг/мл, ІЛ-6 2,2 пг/мл, ІЛ-8 66 пг/мл, ФНП- α 2,65 пг/мл. Дослідження стану метаболізму сполучної тканини: оксипролін вільний 60,39 мкмоль/л, оксипролін загальний 127,25 мкмоль/л.

Додаткові методи обстеження та консультації спеціалістів:

1. ЕКГ: Ритм синусовий, правильний, електрична вісь серця відхилена вліво, вольтаж достатній, ЧСС – 115 ударів за хвилину, високі зубці Т у V3 – V4 – V5, незначне перевантаження лівих відділів серця, порушення процесів реполяризації по всіх стінках.
2. ДМАТ при застосуванні дилтіазему, 90 мг по 1 таблетці 2 рази на день (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Динаміка показників ДМАТ при застосуванні дилтіазему

Показники/час проведення	До лікування	Після лікування	Норма
САТ д, мм рт. ст.	171,4	119,6	120 мм рт. ст.
ДАТ д, мм рт. ст.	104,1	74,6	70 мм рт. ст.
САТ н, мм рт. ст.	150,3	103,8	130 мм рт. ст.
ДАТ н, мм рт. ст.	101,5	62,7	80 мм рт. ст.
ЧСС, уд/хв	92,7	75,7	60-80 уд/хв
САТ доб, мм рт. ст.	160,9	111,7	135 мм рт. ст.
ДАТ доб, мм рт. ст.	102,8	68,7	85 мм рт. ст.
ПАТ д, мм рт. ст.	67,3	45	50 мм рт. ст.
ПАТ н, мм рт. ст.	48,8	41,1	50 мм рт. ст.
ПАТ доб, мм рт. ст.	58,1	43,1	45 мм рт. ст.
ІЧ САТ, %	64,3	22,6	менше 25 %
ІЧ ДАТ, %	66,7	22,6	менше 25 %
ІНТ, %	56,7	18,7	менше 25 %
ДІ	21,5	14,5	

- Ехокардіографічне дослідження: Дилатація лівого передсердя. Гіпертрофія стінок ЛШ, незначна. Аорта розширена – 4,3 (норма 3,6 см). Пропалс мітрального клапана з міксоматозом стулок. Недостатність мітрального клапана +1. Скоротливість міокарда ЛШ задовільна (фракція викиду (ФВ) – 60%).
- Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, малого тазу та щитоподібної залози: Гепатоз. Хронічний двобічний пієлонефрит в стадії ремісії. Сечокислий діатез. Генітальний ендометріоз. Щитоподібна залоза невеликих розмірів, без патологічних ознак, в межах вікової норми.
- Рентгенологічне дослідження обох кистей: Синдром Марфана (рис. 3.10).



Рисунок 3.10 – Рентгенологічне дослідження обох кистей: арахнодактилія

6. Консультація офтальмолога: Очі спокійні. Оптичні середовища прозорі. Очне дно: диски зорових нервів блідо-рожеві, контури чіткі, виражений ангіоспазм сітківки.

На амбулаторному етапі у хворі діагноз був не встановлений, лише при детальному вивченні анамнезу, клінічного обстеження з консультацією багатьох спеціалістів виставлений клінічний діагноз:

Артеріальна гіпертензія, II стадія, 3 ступінь, ризик високий (3). Гіпертензивне серце з дилатацією лівого передсердя та гіпертрофією стінок ЛШ. Неускладнений гіпертензивний криз. Надшлуночкова тахікардія. Ангіопатія сітківки.

СН I, ФК II зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ – 60%).

Синдром Марфана з ураженням серця (кардит, коронарит, недостатність мітрального клапана +1, пролапс мітрального клапана без регургітації з міксоматозом стулок, розширення кореня аорти), нирок (дисметаболична нефропатія), кістково-суглобової системи (доліхостеномелія, виражена гіпермобільність суглобів, арахнодактилія, сколіоз I ступеня важкості, асиметрія стояння лопаток, кілеподібна деформація грудної клітки, поздовжня плоскостопість, макродактилія другого пальця стопи), щелепно-лицевої ділянки (парадонтит, карієс зубів); варикозне розширення вен нижніх кінцівок важкого ступеня.

Хворій було проведено лікування та надано подальші рекомендації.

3.3 Оцінка ризику виникнення артеріальної гіпертензії в осіб з дисплазією сполучної тканини

На основі методу альтернативного послідовного аналізу Вальда для кожної ознаки ДСТ (що мала достовірність $p < 0,05$) у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів визначили її прогностичний бал. Розробили бальну шкалу значення кожної з ознак ураження СТ, яка інформативна в прогнозуванні оцінки ризику розвитку АГ з визначенням ступеня важкості (табл. 3.8, табл. 3.9, табл. 3.11).

Таблиця 3.8 – Прогностичні бали ознак дисплазії сполучної тканини та стигм дизембріогенезу розвитку артеріальної гіпертензії 1 ступеня

№ з/п	Ознака дисплазії сполучної тканини	Прогностичні бали
1	2	3
1	геморагічні шкірні прояви	10
2	поперекова посмугованість нігтів	7
3	пародонтит	1
4	плоскостопість поперечна	1
5	вальгусна установка стоп	7
6	натоптиші	10
7	мозолі на тильній поверхні стоп	6
8	макродактилія першого пальця стопи	7
9	«хруст» у суглобах	1
10	шлуночкова екстрасистолія	5
11	перегин жовчного міхура	7
12	неповне подвоєння нирок	8
13	вроджена мальформація судин головного мозку	3
14	збільшення показників обміну сполучної тканини від 10% до 30% від норми	6

Таблиця 3.9 – Прогностичні бали ознак дисплазії сполучної тканини та стигм дизембріогенезу розвитку артеріальної гіпертензії 2 ступеня

№ з/п	Ознака дисплазії сполучної тканини	Прогностичні бали
1	2	3
1	геморагічні шкірні прояви	1
2	поперекова посмугованість нігтів	3
3	великі вуха, що стирчать	3
4	«м'яті» вушні раковини	2
5	вальгусна установка стоп	1
6	натоптиші	4
7	мозолі на тильній поверхні стоп	5
8	макродактилія першого пальця стопи	1
9	«хруст» у суглобах	3
10	перегин жовчного міхура	4
11	неповне подвоєння нирок	10
12	збільшення показників обміну сполучної тканини більше 30% від норми	2

В залежності від суми балів виділено чотири ступені ризику розвитку АГ 1 та 2 ступенів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Оцінка ступеня ризику розвитку артеріальної гіпертензії 1 та 2 ступеня

Сума балів	Ступінь ризику	Прогностична оцінка
до 12	низький	ризик виникнення АГ 1 та 2 ступеня важкості до 10%
від 13 до 19	середній	ризик виникнення АГ 1 та 2 ступеня важкості до 11 – 40%
від 20 до 29	високий	ризик виникнення АГ 1 та 2 ступеня важкості до 41 – 90%
від 30 і більше	дуже високий	ризик виникнення АГ 1 та 2 ступеня важкості до 91 – 100%

В залежності від суми балів ризику розвитку АГ 1 та 2 ступенів зростає ризик розвитку АГ 3 ступеня (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Прогностичні бали ознак дисплазії сполучної тканини та стигм дизембріогенезу розвитку артеріальної гіпертензії 3 ступеня

№ з/п	Ознака дисплазії сполучної тканини	Прогностичні бали
1	великі вуха, що стирчать	3
2	поперекова посмугованість нігтів	3
3	натоптиші	4
4	мозолі на тильній поверхні стоп	5
5	«хруст» у суглобах	3
6	неповне подвоєння нирок	10

Виділено чотири ступені ризику розвитку АГ 3 ступеня важкості (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Оцінка ступеня ризику розвитку артеріальної гіпертензії 3 ступеня важкості

Сума балів	Ступінь ризику	Прогностична оцінка
до 6	низький	ризик виникнення АГ 3 ступеня важкості до 10%
від 7 до 14	середній	ризик виникнення АГ 3 ступеня важкості 11 – 40%
від 15 до 19	високий	ризик виникнення АГ 3 ступеня важкості 41 – 90%
від 20 і більше	дуже високий	ризик виникнення АГ 3 ступеня важкості 91 – 100%

Резюме. 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 відділі 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 з боку СТ та наявність стигм дизембріогенезу дає можливість формулювати 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.

Виявлені зовнішні та внутрішні фенотипові ознаки ДСТ дають можливість оцінити ступінь важкості ураження СТ та його вплив на перебіг АГ. Наявність ДСТ середнього ступеня важкості у хворих на АГ II стадії виявлена у 100% за наявності АГ 1 ступеня (I група хворих) та у 62,50% – за наявності АГ 2 ступеня (II група хворих); в той же час важкий ступінь перебігу ДСТ реєструвався у 37,50% осіб з АГ 2 ступеня (II група хворих) та у 79,59% – з АГ 3 ступеня (III група хворих). Отже, ступінь АГ зростає пропорційно зростанню важкості ДСТ.

Встановлено, що серед хворих похилого віку (60-75 років), за наявності у них АГ II стадії, 2 та 3 ступенів, ДСТ середнього та важкого ступенів наявна більш ніж у половини осіб (у 56,25% – II групи та у 53,06% – III групи).

Характер розповсюдженості зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ різного ступеня важкості серед хворих на АГ дає можливість віднести ДСТ до можливих ФР виникнення АГ. Ступінь важкості ДСТ впливає на клінічний перебіг АГ, а, отже, і на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень.

На основі бальної оцінки проявів ДСТ щодо їх прогностичної цінності розроблений алгоритм оцінки ризику виникнення АГ в осіб з ДСТ.

У залежності від кількості набраних балів виділили чотири ступені ризику розвитку АГ 1 та 2 ступенів: низький – сума балів до 12, середній – сума балів від 13 до 19, високий – сума балів від 20 до 29 та дуже високий – сума балів від 30 і більше.

В залежності від набраних балів ризику розвитку АГ 1 та 2 ступенів зростає ризик розвитку АГ 3 ступеня. Виділили чотири ступені ризику розвитку АГ 3 ступеня: низький – сума балів до 6, середній – сума балів від 7 до 14, високий – сума балів від 15 до 19 та дуже високий – сума балів від 20 і більше.

Дослідження ступеня вираженості ДСТ у хворих на АГ дозволить прогнозувати важкість клінічного перебігу захворювання, що визначатиме особливості лікування та проведення вторинної профілактики.

ДСТ, згідно розповсюдженості її зовнішніх та внутрішніх ознак серед хворих на АГ, можна розцінювати як фактор ризику виникнення АГ.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [38, 46, 68, 70, 71, 75] та апробовані на наукових форумах [39, 40, 41, 42, 43, 44, 48, 56].

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ОКСИПРОЛІНУ КРОВІ В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

4.1 Зміни показників неспецифічного системного запалення в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

Активація запалення є одним із ФР та прогресування АГ. Системне запалення розглядається, як один із ключових патогенетичних механізмів атерогенезу – від формування атеросклеротичної бляшки до її розриву та розвитку серцево-судинних ускладнень. Характерні також імунні реакції з виділенням клітинами ендотелію і периферичної крові цитокінів та біологічно активних молекул, що мають властивості активаторів і інгібіторів запалення. Встановлено, що цитокіни є міжклітинними регуляторами імунних реакцій, беруть участь у регуляції синтезу колагену, генетично детермінований дефект якого асоційований з ДСТ.

При порівнянні середніх значень показників неспецифічного системного запалення крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили достовірно вищі показники СРП в III групі хворих, порівняно з I ($12,49 \pm 11,65$ мг/л проти $6,60 \pm 6,30$ мг/л) ($p < 0,01$), в II порівняно з I ($11,30 \pm 10,38$ мг/л проти $6,60 \pm 6,30$ мг/л) ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень показників неспецифічного системного запалення у крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

Показники	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	p (t-критерій Стьюдента)		
	M±m	M±m	M±m	I з II	I з III	II з III
1	2	3	4	5	6	7
СРП, мг/л	$6,60 \pm 6,30$	$11,3 \pm 10,38$	$12,49 \pm 11,65$	0,049*	0,009**	0,633

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7
СМ, умовних одиниць	0,18±0,04	0,22±0,10	0,21±0,08	0,075	0,024*	0,901
ІЛ-1β, пг/мл	1,85±0,11	2,41±0,16	2,65±0,70	0,000***	0,000***	0,027*
ІЛ-6, пг/мл	1,83±0,11	2,17±0,14	2,39±0,46	0,000***	0,000***	0,012*
ІЛ-8, пг/мл	59,28±2,64	64,38±1,43	65,47±3,55	0,000***	0,000***	0,058
ФНП-α, пг/мл	1,88±0,11	2,46±0,15	2,73±0,63	0,000***	0,000***	0,006**

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками груп

Рівень СМ був вищим у ІІІ групі хворих, порівняно з І (0,21±0,08 одиниць проти 0,18±0,04 одиниць) ($p < 0,05$). Достовірно вищі показники ІЛ-1β виявлено в ІІІ групі хворих, порівняно з І (2,65±0,70 пг/мл проти 1,85±0,11 пг/мл), ІІ порівняно з І (2,41±0,16 пг/мл проти 1,85±0,11 пг/мл) ($p < 0,001$), ІІІ порівняно з ІІ (2,65±0,70 пг/мл проти 2,41±0,16 пг/мл) ($p < 0,05$). Встановлено вищі значення ІЛ-6 в ІІІ групі хворих, порівняно з І (2,39±0,46 пг/мл проти 1,83±0,11 пг/мл), в ІІ порівняно з І (2,17±0,14 пг/мл проти 1,83±0,11 пг/мл) ($p < 0,001$), ІІІ порівняно з ІІ (2,39±0,46 пг/мл проти 2,17±0,14 пг/мл) ($p < 0,01$). Достовірно вищі показники виявлено щодо ІЛ-8 – у ІІІ групі хворих, порівняно з І (65,47±3,55 пг/мл проти 59,28±2,64 пг/мл), ІІ порівняно з І (64,38±1,43 пг/мл проти 59,28±2,64 пг/мл) ($p < 0,001$). Порівнюючи середні значення ФНП-α, виявлено їх вищі рівні в ІІІ групі хворих, порівняно з І (2,73±0,63 пг/мл проти 1,88±0,11 пг/мл), ІІ порівняно з І (2,46±0,15 пг/мл проти 1,88±0,11 пг/мл) ($p < 0,001$), ІІІ порівняно з ІІ (2,73±0,63 пг/мл проти 2,46±0,15 пг/мл) ($p < 0,01$).

При порівнянні середніх значень показників системного запалення у хворих на АГ ІІ стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, з відповідними показниками осіб контрольної групи виявлено, що вміст у крові практично всіх показників перевищував референтні значення у хворих всіх досліджуваних груп (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень показників неспецифічного системного запалення у крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, та групи контролю

Показники	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	Контрольна група (n=30)	p (t-критерій Стьюдента)		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	I група з групою контролю	II група з групою контролю	III група з групою контролю
СМ, умовних одиниць	0,18±0,04	0,22±0,10	0,21±0,08	0,15±0,03	0,002 **	0,0003 ***	0,0000 ****
ІЛ-1β, пг/мл	1,85±0,11	2,41±0,16	2,65±0,70	1,64±0,46	0,022 **	0,000 ***	0,000 ***
ІЛ-6, пг/мл	1,83±0,11	2,17±0,14	2,39±0,46	1,57±0,40	0,001 **	0,000 ***	0,000 ***
ІЛ-8, пг/мл	59,28±2,64	64,38±1,43	65,47±3,55	25,12±6,45	0,000 ***	0,000 ***	0,000 ***
ФНП-α, пг/мл	1,88±0,11	2,46±0,15	2,73±0,63	1,68±0,46	0,023 *	0,000 ***	0,000 ***

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; **** - $p < 0,0001$ – достовірність різниці між показниками груп та групою контролю

Так, вміст СМ складав, відповідно, $0,18 \pm 0,04$ (I група), $0,22 \pm 0,10$ (II група) та $0,21 \pm 0,08$ (III група) умовних одиниць проти $0,15 \pm 0,03$ ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$ відповідно); ІЛ-1β – $1,85 \pm 0,11$ (I група), $2,41 \pm 0,16$ (II група) та $2,65 \pm 0,70$ (III група) пг/мл проти $1,64 \pm 0,46$ ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно); ІЛ-6 – $1,83 \pm 0,11$ (I група), $2,17 \pm 0,14$ (II група), $2,39 \pm 0,46$ (III група) пг/мл проти $1,57 \pm 0,40$ ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно); ІЛ-8 – $59,28 \pm 2,64$ (I група), $64,38 \pm 1,43$ (II група), $65,47 \pm 3,55$ (III група) пг/мл проти $25,12 \pm 6,45$ ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно); ФНП-α – $1,88 \pm 0,11$ (I група), $2,46 \pm 0,15$ (II група), $2,73 \pm 0,63$ (III група) пг/мл проти $1,68 \pm 0,46$ ($p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ відповідно).

При порівнянні середніх значень показника СРП у крові хворих із різним

ступенем АГ, поєднаної з ДСТ, та групи контролю достовірної різниці між показниками не виявили ($p>0,05$).

У хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили підвищений рівень СРП в I групі хворих у 31,58% осіб, в II – у 40,63%, в III – у 42,86%. Підвищений рівень СМ виявили в I групі хворих у 10,53% осіб, в II – у 31,25%, в III – у 36,73%. Значне підвищення ІЛ-8 виявили в I групі хворих у 10,53% осіб, в II – у 87,50%, в III – у 87,76%.

4.2 Показники оксипроліну крові в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

СТ відіграє важливу роль у формуванні судинної системи, приймає участь в атерогенезі. Завдяки присутності сполучнотканниних елементів атеросклеротично змінена судинна стінка здатна витримувати значні коливання тиску, запобігати ерозії та виразкуванню атеросклеротичної бляшки.

Механічні властивості СТ (міцність, жорсткість, розтяжність) в значній мірі залежать від концентрації білка колагену і визначаються інтенсивністю процесів його синтезу та розпаду.

Однією з основних амінокислот колагену, що відображає його катаболізм, є оксипролін. Саме вміст оксипроліну в крові характеризує інтенсивність катаболізму колагену та швидкість обміну цієї амінокислоти.

При порівнянні середніх значень вільного оксипроліну крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, достовірності між показниками досліджуваних груп не виявлено ($p>0,05$). У хворих I групи вміст вільного оксипроліну був вищим, порівняно з III і II ($61,28\pm 31,52$ мкмоль/л проти $57,32\pm 28,81$ мкмоль/л, $55,71\pm 28,45$ 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 різниці між показниками III та II груп хворих ($98,20\pm 39,64$ мкмоль/л проти $80,09\pm 38,18$ мкмоль/л) ($p<0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень показників оксипроліну крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, та групи контролю

Показники	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	Контроль- на група (n=30)	p (t-критерій Стьюдента)		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	I група з групою контролю	II група з групою контролю	III група з групою контролю
оксипролін вільний, мкмоль/л	61,28± 31,52	55,71± 28,45	57,32± 28,81	1,54±0,31	0,000*	0,000*	0,000*
оксипролін загальний, мкмоль/л	82,39± 42,11	80,09± 38,18	98,20± 39,64	29,70±4,58	0,000*	0,000*	0,000*

Примітка: * - $p < 0,001$ – достовірна різниця між показниками досліджуваних груп та групи контролю

Аналіз середніх значень показників оксипроліну крові хворих із різним ступенем АГ, поєднаної з ДСТ, та групи контролю встановив достовірну різницю між значеннями вільного оксипроліну у всіх трьох груп та групі контролю (61,28±31,52 мкмоль/л, 55,71±28,45 мкмоль/л, 57,32±28,81 мкмоль/л проти 1,54±0,31 мкмоль/л) ($p < 0,001$).

Аналогічну ситуацію виявлено щодо рівня загального оксипроліну крові в усіх трьох групах та контрольній (82,39±42,11 мкмоль/л, 80,09±38,18 мкмоль/л, 98,20±39,64 мкмоль/л проти 29,7±4,58 мкмоль/л) ($p < 0,001$).

При аналізі показників загального оксипроліну крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили достовірно частіше зростання ($p < 0,05$) значень цього показника серед осіб III групи, порівняно з I (91,84±3,91% проти 52,63±11,45%) ($p < 0,001$).

При порівнянні частоти достовірного зростання значень вільного оксипроліну крові серед хворих I групи (100±0%), II (96,88±3,08%), та III (95,92±2,83%) достовірності між групами не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Зміни показників оксипроліну крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднану з дисплазією сполучної тканини ($P \pm m_p$, %)

Показники	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		P (χ^2 -критерій Пірсона)		
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	I з II	I з III	II з III
оксипролін вільний, мкмоль/л	19	100±0	31	96,88±3,08	47	95,92±2,83	0,436	0,371	0,824
оксипролін загальний, мкмоль/л	10	52,63±11,45	25	78,13±7,31	45	91,84±3,91	0,058	0,0002*	0,078

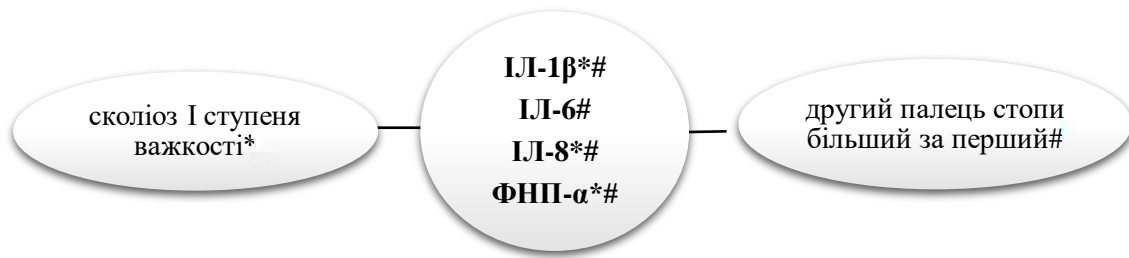
Примітка: * - $p < 0,001$ – достовірна різниця між показниками груп I і III

Порівняння змін оксипроліну крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, з групою контролю виявило достовірну різницю між значеннями загального оксипроліну крові в осіб I групи та групи контролю (52,63±11,45% проти 100±0%) ($p < 0,001$), а також в осіб II групи та групи контролю (78,13±7,31% проти 100±0%) ($p < 0,01$).

Підвищення концентрації вільного оксипроліну в крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили в I групі у 19 осіб (100%), в II – у 31 (96,88%), в III – у 47 (95,92%); збільшення концентрації загального оксипроліну крові в I групі хворих в 10 осіб (52,63%), в II – у 25 (78,13%), в III – у 45 (91,84%).

Встановлений прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α та наявністю сколіозу I ступеня ($r=0,43$, $p=0,04$; $r=0,44$, $p=0,04$; $r=0,44$, $p=0,04$ відповідно).

Наявність ознаки «другий палець стопи більший за перший» достовірно прямо (зв'язок середньої сили) корелює з наступними показниками периферичної крові: ІЛ-1 β ($r=0,59$; $p=0,003$), ІЛ-6 ($r=0,59$; $p=0,003$), ІЛ-8 ($r=0,51$; $p=0,01$), ФНП- α ($r=0,58$; $p=0,003$) (рис. 4.1).

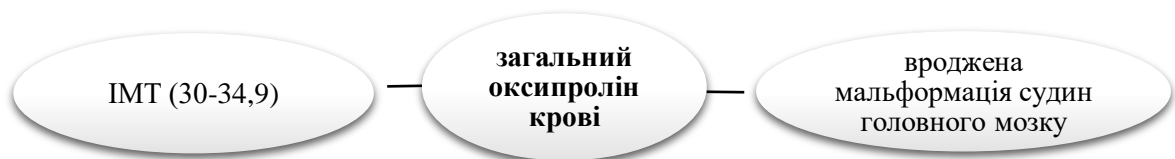


Примітка: ○ – прямиий зв'язок

Рисунок 4.1 – Кореляційні зв'язки між показниками неспецифічного системного запалення та ознаками ДСТ (*, #)

Наявний прямиий, середньої сили кореляційний зв'язок між загальним оксипроліном та ІМТ (30-34,9), значення якого характеризують ожиріння I ступеня: $r=0,53$; $p=0,01$.

Встановлений прямиий, середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом у крові загального оксипроліну та вродженою мальформацією судин головного мозку ($r=0,44$, $p=0,04$) (рис. 4.2).



Примітка: ○ – прямиий зв'язок

Рисунок 4.2 – Кореляційні зв'язки між показником загального оксипроліну крові та ознаками ДСТ

Резюме. Середні значення вмісту маркерів системного запалення (СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) у крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, достовірно перевищують відповідні значення практично здорових осіб, що вказує на наявність у таких осіб підвищеного ризику виникнення серцево-судинних ускладнень.

Активність системного запалення у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, згідно динаміки зазначених вище показників, достовірно зростає в міру підвищення АТ, на що вказує достовірна різниця між середнім значенням показників II і I, III і I, III і II груп.

В той же час середні значення СРП у всіх групах хворих не перевищували параметри норми, хоча слід зауважити, що кількість хворих з достовірним підвищенням рівня СРП зростала ($p < 0,05$) в міру зростання ступеня АГ. Така ж сама тенденція виявлена щодо динаміки середніх значень СРП у групах хворих.

Зростання середніх значень СМ, у порівнянні з контрольною групою, свідчить, на нашу думку, про хронічний характер запальної відповіді.

Середні значення вільного оксипроліну, який є маркером розпаду колагену, зокрема на початкових етапах ДСТ, достовірно підвищені, у порівнянні з референтними значеннями, у всіх досліджуваних нами групах хворих на АГ, поєднану з ДСТ ($p < 0,001$).

Середні значення загального оксипроліну теж достовірно підвищені у всіх досліджуваних групах хворих ($p < 0,001$).

Значення загального оксипроліну достовірно частіше зростали серед хворих III групи (45 осіб; $91,84 \pm 3,91\%$) у порівнянні з хворими I групи (10 осіб; $52,63 \pm 11,45\%$), а також мали тенденцію до переважання серед хворих III групи у порівнянні з II групою ($p = 0,078$).

Отримані результати свідчать, що деструктивні процеси в СТ найбільш виражені за наявності АГ 3 ступеня і мають найменші прояви у хворих з АГ 1 ступеня.

Згідно встановлених кореляційних зв'язків, вираженість ДСТ перебуває у прямій залежності від активності системного запалення; зростання вмісту в

периферичній крові загального оксипроліну вказує на існування у хворого ознак ДСТ; ожиріння I ступеня, згідно отриманих нами результатів, теж можна розглядати як один із маркерів наявності ДСТ.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [47, 59, 60, 76, 278] та апробовані на наукових форумах [50, 51, 52, 55, 64, 65, 67, 73, 74].

РОЗДІЛ 5

ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ТА СЕЧОВА КИСЛОТА В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

5.1 Ліпідний спектр крові у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

При аналізі середніх значень показників ліпідного спектра крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДС, виявили достовірно вищі показники КА в жінок III групи хворих, порівняно з I ($3,65 \pm 1,71$ проти $3,07 \pm 0,45$) ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей середніх значень інших показників – β -ліпопротеїдів, ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та КА (в чоловіків) між досліджуваними групами не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень показників ліпідного спектра крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

Показники	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	p (t-критерій Стьюдента)		
	M±m	M±m	M±m	I з II	I з III	II з III
1	2	3	4	5	6	7
β -ліпопротеїди, одиниць/л	$61,21 \pm 8,84$	$64,31 \pm 18,73$	$69,12 \pm 24,64$	0,428	0,056	0,324
ЗХС, ммоль/л	$5,75 \pm 0,89$	$5,32 \pm 1,27$	$5,83 \pm 1,54$	0,154	0,786	0,103
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,25 \pm 0,29$	$1,23 \pm 0,24$	$1,32 \pm 0,42$	0,805	0,430	0,227
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,29 \pm 0,81$	$3,35 \pm 1,17$	$3,64 \pm 1,24$	0,825	0,171	0,285
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,70 \pm 0,34$	$0,75 \pm 0,49$	$0,93 \pm 0,67$	0,703	0,067	0,153

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7
ТГ, ммоль/л	1,97±0,61	1,60±1,09	1,75±1,19	0,127	0,326	0,556
КА (чоловіки)	3,12±0,74	3,41±1,20	3,53±1,54	0,288	0,148	0,710
КА (жінки)	3,07±0,45	3,60±1,99	3,65±1,71	0,153	0,032*	0,906

Примітка: * - $p < 0,05$ – достовірна різниця між показниками груп I і III

При порівнянні середніх значень показників ліпідного спектра крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, та показників групи контролю виявлено достовірно вищі значення β -ліпопротеїдів у всіх трьох групах, порівняно з групою контролю (61,21±8,84 одиниць/л, 64,31±18,73 одиниць/л, 69,12±24,64 одиниць/л проти 49,70±5,74 одиниць/л) ($p < 0,001$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень показників ліпідного спектра крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, з групою контролю

Показники	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	Контрольн а група (n=30)	p (t-критерій Стьюдента)		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	I група з групою контро лю	II група з групо ю контр олью	III група з групою контро лю
1	2	3	4	5	6	7	8
β - ліпопротеї- ди, одиниць/л	61,21±8,84	64,31±18,73	69,12±24,64	49,70±5,74	0,000 ***	0,000 ***	0,000 ***
ЗХС, ммоль/л	5,75±0,89	5,32±1,27	5,83±1,54	4,53±0,53	0,000 ***	0,002 **	0,000 ***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25±0,29	1,23±0,24	1,32±0,42	1,32±0,29	0,387	0,177	0,969

Продовження табл. 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,29±0,81	3,35±1,17	3,64±1,24	2,88±3,58	0,551	0,496	0,264
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,70±0,34	0,75±0,49	0,93±0,67	0,52±0,19	0,034 *	0,015 *	0,0001 ***
ТГ, ммоль/л	1,97±0,61	1,6±1,09	1,75±1,19	1,19±0,43	0,000 ***	0,053	0,004 **
КА (чоловіки)	3,12±0,74	3,41±1,20	3,53±1,54	2,24±0,31	0,000 ***	0,000 ***	0,000 ***
КА (жінки)	3,07±0,45	3,60±1,99	3,65±1,71	1,91±0,30	0,000 ***	0,000 ***	0,000 ***

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками груп та групою контролю

Аналогічні зміни виявили і щодо показників ЗХС у I, III групах хворих, порівняно з групою контролю (5,75±0,89 ммоль/л, 5,83±1,54 ммоль/л проти 4,53±0,53 ммоль/л) ($p < 0,001$), а також у II групі (5,83±1,54 ммоль/л проти 4,53±0,53 ммоль/л) ($p < 0,01$). Достовірно вищими були середні значення ХС ЛПДНЩ в I, II групах хворих, порівняно з групою контролю (0,70±0,34 ммоль/л, 0,75±0,49 ммоль/л проти 0,52±0,19 ммоль/л) ($p < 0,05$), а також в III групі (0,93±0,67 ммоль/л проти 0,52±0,19 ммоль/л) ($p < 0,001$). Значення ТГ були вищими в I групі хворих порівняно з групою контролю (1,97±0,61 ммоль/л проти 1,19±0,43 ммоль/л) ($p < 0,001$) та у III групі (1,75±1,19 ммоль/л проти 1,19±0,43 ммоль/л) ($p < 0,05$). Достовірно вищі значення індексу атерогенності, як в чоловіків, так і в жінок, виявили в I групі хворих, порівняно з групою контролю (3,12±0,74 ммоль/л і 3,07±0,45 ммоль/л проти 2,24±0,31 ммоль/л і 1,91±0,30 ммоль/л відповідно), в II (3,41±1,20 ммоль/л і 3,60±1,99 ммоль/л проти 2,24±0,31 ммоль/л проти 1,91±0,30 ммоль/л відповідно) та в III групі (3,53±1,54 ммоль/л і 3,65±1,71 ммоль/л проти 2,24±0,31 ммоль/л проти 1,91±0,30 ммоль/л відповідно) ($p < 0,001$).

При аналізі частоти зростання показників ЗХС в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили достовірно вищі її значення в I групі хворих, порівняно з II (78,95±9,35% проти 50,00±8,84%) та в III порівняно з II (75,51±6,14%

проти $50,00 \pm 8,84\%$) ($p < 0,05$). При аналізі рівня ТГ крові з'ясовано, що достовірно частіше він був підвищений серед осіб I групи хворих, порівняно з II ($52,63 \pm 11,45\%$ проти $25,00 \pm 7,65\%$) ($p < 0,05$). КА в жінок достовірно частіше був вищим у III групі хворих, порівняно з II ($100 \pm 0\%$ проти $81,25 \pm 9,76\%$) ($p < 0,05$). (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Зміни показників ліпідного спектра крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини ($P \pm m_p$, %)

Показники	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		p (χ^2 -критерій Пірсона)		
	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	n	$P \pm m_p$, %	I з II	I з III	II з III
β -ліпопротеїди, одиниць/л	10	$52,63 \pm 11,45$	16	$50,00 \pm 8,84$	29	$59,18 \pm 7,02$	0,856	0,624	0,416
ЗХС, ммоль/л	15	$78,95 \pm 9,35$	16	$50,00 \pm 8,84$	37	$75,51 \pm 6,14$	0,041*	0,764	0,018*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0	0 ± 0	2	$6,25 \pm 4,28$	5	$10,20 \pm 4,32$	0,266	0,148	0,536
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	15	$78,95 \pm 9,35$	23	$71,88 \pm 7,95$	37	$75,51 \pm 6,14$	0,575	0,764	0,715
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	12	$63,16 \pm 11,07$	19	$59,38 \pm 8,68$	27	$55,10 \pm 7,11$	0,789	0,308	0,704
ТГ, ммоль/л	10	$52,63 \pm 11,45$	8	$25,00 \pm 7,65$	18	$36,73 \pm 6,89$	0,046*	0,232	0,269
КА (чоловіки)	5	$83,33 \pm 15,21$	14	$87,50 \pm 8,27$	20	$90,91 \pm 6,13$	0,800	0,595	0,735
КА (жінки)	13	100 ± 0	13	$81,25 \pm 9,76$	27	100 ± 0	0,099	0,302	0,020*

Примітка: * - $p < 0,05$ – достовірна різниця між показниками груп

При аналізі показників β -ліпопротеїдів хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили достовірність різниці показників у всіх трьох групах, порівняно з контрольною групою ($52,63 \pm 11,45\%$, $50,00 \pm 8,84\%$, $59,18 \pm 7,02\%$ проти $3,33 \pm 3,28\%$) ($p < 0,001$). Аналогічну ситуацію виявлено щодо показників ЗХС у I, II та III групах, порівняно з групою контролю ($78,95 \pm 9,35\%$, $50,00 \pm 8,84$, $75,51 \pm 6,14$ проти $3,33 \pm 3,28\%$) ($p < 0,001$). Достовірність відмінності показників ХС ЛПНЩ теж відмічали в I, II, III групах осіб, порівняно з контрольною групою ($78,95 \pm 9,35\%$,

71,88±7,95%, 75,51±6,14% проти 10,00±5,48%) ($p<0,001$). При аналізі рівнів ТГ достовірно вищі показники виявили в I групі хворих, порівняно з групою контролю (52,63±11,45% проти 3,33±3,28%) ($p<0,001$); достовірно вищими, у порівнянні з групою контролю, були значення ТГ в II (25,00±7,65% проти 3,33±3,28%) ($p<0,05$) та в III (36,73±6,89% проти 3,33±3,28%) ($p<0,01$). КА в жінок був достовірно вищий в I групі хворих, порівняно з контрольною групою (100±0% проти 52,63±11,45%) ($p<0,01$), а також в III групі (100±0% проти 52,63±11,45%) ($p<0,001$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Зміни показників ліпідного спектра крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, у порівнянні з групою контролю ($P\pm m_p$, %)

Показники	I група (n=19)		II група (n=32)		III група (n=49)		Контроль-на група (n=30)		p (χ^2 -критерій Пірсона)		
	n	$P\pm m_p$, %	n	$P\pm m_p$, %	n	$P\pm m_p$, %	n	$P\pm m_p$, %	I група з групою контролю	II група з групою контролю	III група з групою контролю
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
β -ліпопротейди, одиниць/л	10	52,63±11,45	16	50,00±8,84	29	59,18±7,02	1	3,33±3,28	0,000***	0,000***	0,000***
ЗХС, ммоль/л	15	78,95±9,35	16	50,00±8,84	37	75,51±6,14	1	3,33±3,28	0,000***	0,000***	0,000***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0	0±0	2	6,25±4,28	5	10,20±4,32	1	3,33±3,28	0,421	0,593	0,263
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	15	78,95±9,35	23	71,88±7,95	37	75,51±6,14	3	10,00±5,48	0,000***	0,000***	0,000***

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ХС ЛПДН Щ, ммоль/ л	1 2	63,16±11, 07	1 9	59,38±8, 68	2 7	55,10±7, 11	1 1	36,67±8,8 0	0,070	0,074	0,111
ТГ, ммоль/ л	1 0	52,63±11, 45	8	25,00±7, 65	1 8	36,73±6, 89	1	3,33±3,28	0,000 ***	0,016 *	0,001 **
КА (чоло- віки)	5	83,33±15, 21	1 4	87,50±8, 27	2 0	90,91±6, 13	7	63,64±14, 5	0,394	0,143	0,056
КА (жінки)	1 3	100±0	1 3	81,25±9, 76	2 7	100±0	1 0	52,63±11, 45	0,003 **	0,076	0,000 ***

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками груп та групою контролю

При дослідженні ліпідного спектра крові в групах хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили зміни, що характерні для атерогенезу (підвищення в крові рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА та зниження вмісту ХС ЛПВЩ). Згідно сучасних уявлень, при наявності ДСТ характерними є наступні зміни показників ліпідного обміну: підвищення в сироватці крові ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ.

Слід зазначити, що в досліджуваних нами 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%). Підвищення ХС ЛПНЩ разом з підвищенням ЗХС вказує на наявність дисліпідемії IIб класу за класифікацією D. Fredrickson, що свідчить про атерогенний характер цієї дисліпідемії. Підвищення ХС ЛПДНЩ виявили 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 виявили в II групі хворих у 2 осіб (6,25±4,28%), в III -

у 5 (10,20%). Зміни КА в чоловіків та жінок I групи хворих були наявні 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%).

5.2 Сечова кислота в хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини

При аналізі середніх значень рівня СК в крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили достовірно вищі показники I групи хворих, порівняно з III (364,64±44,91 мкмоль/л проти 292,21±87,61 мкмоль/л) ($p<0,001$). При порівнянні значень СК в осіб I та II груп (364,64±44,91 мкмоль/л та 328,86±110,77 мкмоль/л), II та III груп (328,86±110,77 мкмоль/л та 292,21±87,61 мкмоль/л) достовірності між показниками не виявлено ($p>0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Порівняння середніх ($M\pm m$) значень рівня сечової кислоти в крові хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

Показник	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	p (t-критерій Стьюдента)		
	$M\pm m$	$M\pm m$	$M\pm m$	I з II	I з III	II з III
Сечова кислота, мкмоль/л	364,64±44,91	328,86±110,77	292,21±87,61	0,112	0,000*	0,120

Примітка: * - $p<0,001$ – достовірна різниця між показниками груп I і III

Нами проведено порівняльний аналіз середніх значень рівня СК в крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, та в осіб групи контролю. Встановлено достовірну різницю між I групою хворих та групою контролю (364,64±44,91 мкмоль/л проти 264,07±32,02 мкмоль/л) ($p<0,001$); II (328,86±110,77 мкмоль/л проти 264,07±32,02 мкмоль/л) ($p<0,01$) та III групою (292,21±87,61 мкмоль/л проти 264,07±32,02 мкмоль/л) та групою контролю ($p<0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень рівня сечової кислоти хворих із різним ступенем артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, та групи контролю

Показник	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	Конт- рольна група (n=30)	p (t-критерій Стьюдента)		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	I група з групою контролю	II група з групою контролю	III група з групою контролю
Сечова кислота, мкмоль/л	364,64±4 4,91	328,86±110 ,77	292,21±8 7,61	264,07±32 ,02	0,000***	0,002**	0,045*

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками досліджуваних груп та групи контролю

У хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили достовірно частіше зростання рівня СК в I групі хворих, порівняно з II ($89,47 \pm 7,04\%$ проти $46,88 \pm 8,82\%$) ($p < 0,01$), в I порівняно з III ($89,47 \pm 7,04\%$ проти $28,57 \pm 6,45\%$) ($p < 0,001$) та в II порівняно з III групою ($46,88 \pm 8,82\%$ проти $28,57 \pm 6,45\%$) ($p > 0,05$).

Підвищення рівня СК виявили в I групі у 17 осіб ($89,47\%$), в II – у 15 ($46,88\%$), III – у 14 ($28,57\%$).

Наявний прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між ХС ЛПВЩ та ІМТ ($18,5-24,9$): $r = 0,61$; $p = 0,002$, а також обернений, середньої сили – між ХС ЛПВЩ та наявністю сколіозу I ступеня ($r = -0,58$; $p = 0,003$).

Встановлений прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом у крові тригліцеридів та наявністю поперекової посмугованості нігтів: $r = 0,52$; $p = 0,01$.

Виявлений прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між КА у чоловіків і наявністю пародонтиту ($r = 0,66$; $p = 0,04$) та сколіозу I ступеня ($r = 0,66$; $p = 0,04$).

Встановлений зворотний, середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем β -ліпопротеїдів та наявністю додаткової хорди в лівому шлуночку ($r = -0,43$; $p = 0,048$).

Наявний прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та вродженою мальформацією судин головного мозку ($r = 0,45$, $p = 0,03$).

Встановлений прямий, сильний кореляційний зв'язок між рівнем β -ліпопротеїдів та вмістом у крові СРП ($r=0,71$; $p<0,001$); прямий, середньої сили кореляційний зв'язок – між рівнем β -ліпопротеїдів та вмістом у крові СМ ($r=0,63$; $p=0,001$); прямий, середньої сили кореляційний зв'язок – між рівнем ЗХС та вмістом у крові СРП ($r=0,60$; $p=0,003$).

Наявний зворотний, середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ХС ЛПВЩ та вмістом у крові ІЛ-8 і ФНП- α ($r=-0,44$, $p=0,04$; $r=-0,43$, $p=0,045$ відповідно).

Виявлений прямий, сильний кореляційний зв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ та вмістом у крові СРП ($r=0,76$; $p<0,001$), прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ і вмістом у крові СМ ($r=0,59$, $p=0,003$) (рис. 5.1).

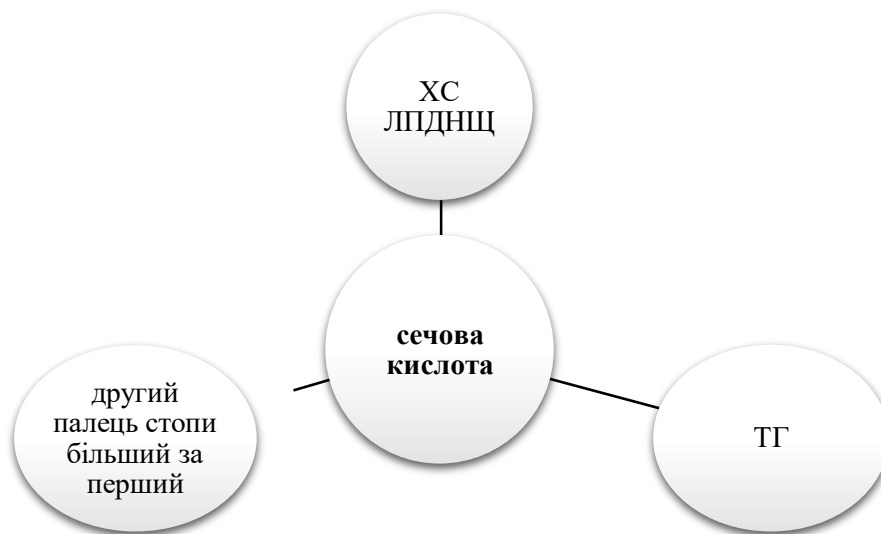


Примітка: ○ – прямий зв'язок, ○ – зворотний зв'язок

Рисунок 5.1 – Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектра крові та показниками активності системного запалення й ознаками ДСТ (*, **, ***, #, Δ)

Встановлений прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом у крові СК та рівнем показників ліпідного спектру крові – ХС ЛПДНЩ і ТГ ($r=0,51$, $p=0,01$; $r=0,47$, $p=0,02$ відповідно).

Наявність ознаки «другий палець стопи більший за перший» достовірно прямо (зв'язок середньої сили) корелює з вмістом у периферичній крові СК: $r=0,47$; $p=0,03$ (рис. 5.2).



Примітка: ○ – прямий зв'язок

Рисунок 5.2 – Кореляційні зв'язки між вмістом у крові сечової кислоти та показниками ліпідного спектра крові й ознаками ДСТ

Резюме. У хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, достовірно вищі, у порівнянні з референтними, середні значення ЗХС ($p<0,001$ – I група; $p<0,01$ – II група; $p<0,001$ – III група), ХС ЛПДНЩ ($p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,001$ відповідно у I, II, III групах), ТГ ($p<0,001$; $p<0,01$ відповідно у I і III групах), КА ($p<0,001$ у всіх групах, як у чоловіків, так і в жінок).

Достовірної різниці між середніми значеннями показників ліпідного спектра крові, залежно від ступеня АГ, не відмічено, окрім КА у жінок III групи (АГ 3-го ступеня), який був достовірно вищим від відповідного значення у жінок I групи (АГ 1-го ступеня).

Характерних особливостей щодо частоти достовірних змін значень окремих показників ліпідного спектра крові залежно від ступеня АГ (I, II, III групи) нами теж відмічено не було.

У хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, достовірно підвищені середні значення вмісту СК в плазмі крові хворих усіх досліджуваних груп – з наявністю АГ 1-го, 2-го та 3-го ступенів. Достовірно частіше рівень СК підвищувався серед хворих I групи, у порівнянні з II ($p > 0,05$) та III групою ($p < 0,001$).

Отримані нами результати свідчать, що дисліпідемія та безсимптомна гіперурикемія є важливим складовим патогенезу АГ за наявності ДСТ, які можна розцінювати, як вагомні фактори ризику цієї коморбідної патології.

Згідно встановлених кореляційних зв'язків, зростання рівня ХС ЛПВЩ у великій мірі визначається наявністю у хворого нормальної маси тіла. Зниження вмісту у крові ХС ЛПВЩ асоціюється із зростанням активності системного запалення. Наявність у хворого сколіозу I ступеня може вказувати на зниження вмісту у крові ХС ЛПВЩ.

Зростання вмісту у крові тригліцеридів, ЗХС, а також підвищення КА у чоловіків є характерним для ДСТ.

Підвищення рівнів β -ліпопротеїдів, ЗХС, ХС ЛПНЩ асоціюється із зростанням активності системного запалення.

Зростання вмісту у крові СК пов'язане з підвищенням рівнів ХС ЛПДНЩ і ТГ. Гіперурикемія є однією з характерних ознак ДСТ.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [58, 61, 62, 63, 279] та апробовані на наукових форумах [45, 49, 53, 54, 57].

РОЗДІЛ 6

ЗМІНИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Перспективним методом вивчення АТ та ЧСС в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, є ДМАТ, який дає можливість виявити в молодих людей ранню гіпертонію, дозволяє отримати додаткову інформацію про ступінь важкості АГ, відкриває нові діагностичні та лікувальні можливості при лікуванні хворих.

Встановлено, що середні значення максимального підйому САТ та ДАТ, згідно анамнезу захворювання, в I групі хворих (n=19) становили 150,00±2,89 та 91,32±3,27 мм рт. ст., в II (n=32) – 168,13±5,92 та 100,00±2,54 мм рт. ст., в III (n=49) – 198,78±12,44 та 106,12±7,31 мм рт. ст. (достовірність різниці між групами – p<0,001). Робочий САТ та ДАТ в I групі хворих склав 137,11±8,05 та 87,37±8,06 мм рт. ст., в II – 152,81±6,34 та 91,88±4,16 мм рт. ст., в III – 163,27±13,29 та 96,73±5,36 мм рт. ст. Доведена достовірність різниці робочого САТ в досліджених групах (p<0,001). Аналіз робочого ДАТ: достовірна різниця виявлена в II групі хворих, порівняно з I (91,88±4,16 мм рт. ст. проти 87,37±8,06 мм рт. ст.) (p<0,05), в III порівняно з I (96,73±5,36 мм рт. ст. проти 87,37±8,06 мм рт. ст.), в III порівняно з II (96,73±5,36 мм рт. ст. проти 91,88±4,16 мм рт. ст.) (p<0,001).

Згідно результатів порівняння середніх значень ДМАТ в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, денний САТ був достовірно вищий в II групі хворих, порівняно з I (159,95±5,93 мм рт. ст. проти 153,35±3,38 мм рт. ст.), в III порівняно з I (167,14±4,40 мм рт. ст. проти 153,35±3,38 мм рт. ст.), в III порівняно з II (167,14±4,40 мм рт. ст. проти 159,95±5,93 мм рт. ст.) (p<0,001). Аналіз денного ДАТ: достовірно вищими були показники в III групі хворих, порівняно з II (103,13±2,27 мм рт. ст. проти 100,51±3,55 мм рт. ст.) (p<0,001). Значення добового САТ були достовірно вищими в III групі хворих, порівняно з I та II (159,27±3,93 мм рт. ст. проти 152,73±4,15 мм рт. ст. та 155,11±4,07 мм рт. ст.) (p<0,001), добового ДАТ в III порівняно з II (99,91±2,80 мм рт. ст. проти 97,96±3,22 мм рт. ст.) (p<0,01). Середні значення денного ПАТ були

вищими в III групі хворих, порівняно з II ($63,40 \pm 4,36$ мм рт. ст. проти $59,10 \pm 4,66$ мм рт. ст.) ($p < 0,001$), добового ПАТ в III порівняно з II ($59,21 \pm 3,33$ мм рт. ст. проти $57,55 \pm 2,57$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$). ІЧ САТ був достовірно вищим в III групі хворих, порівняно з II ($70,22 \pm 10,10$ мм рт. ст. проти $65,22 \pm 4,56$ мм рт. ст.) ($p < 0,01$), ІЧ ДАТ в III порівняно з II ($68,03 \pm 8,90$ мм рт. ст. проти $64,11 \pm 5,01$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$). Показники ДІ були вищими в III групі хворих, порівняно з II ($15,94 \pm 7,67$ мм рт. ст. проти $11,62 \pm 9,01$ мм рт. ст.) ($p < 0,05$) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень ДМАТ хворих із різним ступенем АГ, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

Показники	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	p (t-критерій Стьюдента)		
	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	I з II	I з III	II з III
САТ д., мм рт. ст.	$153,35 \pm 3,38$	$159,95 \pm 5,93$	$167,14 \pm 4,40$	0,000 ***	0,000 ***	0,000 ***
ДАТ д., мм рт. ст.	$101,18 \pm 13,62$	$100,51 \pm 3,55$	$103,13 \pm 2,27$	0,834	0,536	0,0004 ***
САТ н., мм рт. ст.	$152,09 \pm 6,04$	$150,63 \pm 5,80$	$151,46 \pm 7,46$	0,401	0,719	0,579
ДАТ н., мм рт. ст.	$95,25 \pm 15,52$	$95,21 \pm 5,14$	$96,67 \pm 5,20$	0,991	0,698	0,219
ЧСС, уд/хв.	$93,68 \pm 16,15$	$93,26 \pm 15,99$	$92,89 \pm 15,94$	0,929	0,856	0,919
САТ доб., мм рт. ст.	$152,73 \pm 4,15$	$155,11 \pm 4,07$	$159,27 \pm 3,93$	0,051	0,000 ***	0,000 ***
ДАТ доб., мм рт. ст.	$97,60 \pm 14,49$	$97,96 \pm 3,22$	$99,91 \pm 2,80$	0,915	0,493	0,007 **
ПАТ д., мм рт. ст.	$61,08 \pm 22,67$	$59,10 \pm 4,66$	$63,40 \pm 4,36$	0,708	0,659	0,0001 ***
ПАТ н., мм рт. ст.	$63,41 \pm 22,60$	$55,96 \pm 5,72$	$54,94 \pm 5,38$	0,165	0,111	0,423
ПАТ доб., мм рт. ст.	$61,76 \pm 22,51$	$57,55 \pm 2,57$	$59,21 \pm 3,33$	0,420	0,624	0,014*
ІЧ САТ, %	$68,35 \pm 23,24$	$65,22 \pm 4,56$	$70,22 \pm 10,10$	0,564	0,736	0,004 **
ІЧ ДАТ, %	$68,33 \pm 21,39$	$64,11 \pm 5,01$	$68,03 \pm 8,90$	0,402	0,954	0,014*
ІНТ, %	$68,78 \pm 21,20$	$65,19 \pm 5,39$	$65,00 \pm 6,98$	0,472	0,448	0,888
ДІ	$11,79 \pm 35,28$	$11,62 \pm 9,01$	$15,94 \pm 7,67$	0,984	0,613	0,029*

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками груп

Встановлено, що зміни ДМАТ визначаються у великій мірі неповноцінністю СТ, яка виступає однією із суттєвих ланок ендотеліально-тромбоцитаної дисфункції, створює передумови посилення судинного тону, ремоделювання судинної стінки, порушень здатності ендотелію до регуляції судинного тону та характеризує переважання пресорних судинних реакцій над депресорними, що в свою чергу формує функціональну основу для розвитку АГ.

Порівняння середніх значень ДМАТ у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, встановили достовірну різницю показників денного САТ, ДАТ, нічного САТ, ДАТ, ЧСС, добового САТ, ДАТ, ІЧ САТ, ДАТ, ІНТ з групою контролю та денного, добового ПАТ в II, III групах хворих, порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). При визначенні денного, нічного та добового ПАТ в I групі хворих, нічного та ДІ в III групі виявляли достовірну різницю показників, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Значення нічного ПАТ в III групі хворих достовірно вищі, порівняно з контрольною ($54,94 \pm 5,38$ мм рт. ст. проти $49,48 \pm 7,60$ мм рт. ст.) ($p < 0,01$) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Порівняння середніх ($M \pm m$) значень ДМАТ хворих із різним ступенем АГ, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, з групою контролю

Показники	I група (n=19)	II група (n=32)	III група (n=49)	Контроль на група (n=30)	p (t-критерій Стьюдента)		
	M±m	M±m	M±m	M±m	I група з групою контро- лю	II група з групою контро- лю	III група з групою контро- лю
1	2	3	4	5	6	7	8
САТ д., мм рт. ст.	153,35 ±3,38	159,95 ±5,93	167,14 ±4,40	122,67 ±4,56	0,000***	0,000***	0,000***
ДАТ д., мм рт. ст.	101,18 ±13,62	100,51 ±3,55	103,13 ±2,27	73,52± 5,82	0,000***	0,000***	0,000***
САТ н., мм рт. ст.	152,09 ±6,04	150,63 ±5,80	151,46 ±7,46	111,93 ±5,63	0,000***	0,000***	0,000***

Продовження табл. 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8
ДАТ н., мм рт. ст.	95,25± 15,52	95,21± 5,14	96,67± 5,20	64,9±5, 53	0,000***	0,000***	0,000***
ЧСС, уд/хв.	93,68± 16,15	93,26± 15,99	92,89± 15,94	71,91± 5,77	0,000***	0,000***	0,000***
САТ доб., мм рт. ст.	152,73 ±4,15	155,11 ±4,07	159,27 ±3,93	117,28 ±4,99	0,000***	0,000***	0,000***
ДАТ доб., мм рт. ст.	97,60± 14,49	97,96± 3,22	99,91± 2,80	69,19± 5,52	0,000***	0,000***	0,000***
ПАТ д., мм рт. ст.	61,08± 22,67	59,10± 4,66	63,40± 4,36	48,47± 4,60	0,020*	0,000***	0,000***
ПАТ н., мм рт. ст.	63,41± 22,60	55,96± 5,72	54,94± 5,38	49,48± 7,60	0,012*	0,000***	0,001**
ПАТ доб., мм рт. ст.	61,76± 22,51	57,55± 2,57	59,21± 3,33	49,01± 5,39	0,019*	0,000***	0,000***
ІЧ САТ, %	68,35± 23,24	65,22± 4,56	70,22± 10,10	17,36± 3,65	0,000***	0,000***	0,000***
ІЧ ДАТ, %	68,33± 21,39	64,11± 5,01	68,03± 8,90	16,82± 3,46	0,000***	0,000***	0,000***
ІНТ, %	68,78± 21,20	65,19± 5,39	65,00± 6,98	16,82± 4,31	0,000***	0,000***	0,000***
ДІ	11,79± 35,28	11,62± 9,01	15,94± 7,67	13,20± 2,93	0,863	0,352	0,027*

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достовірність різниці між показниками досліджуваних груп та групи контролю

Наявний прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між ІМТ (25-29,9) та ДАТ нічним ($r=0,45$; $p=0,03$) і ДАТ добовим ($r=0,43$; $p=0,04$).

Виявлений прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між наявністю поперекової посмугованості нігтів та: ДАТ денним ($r=0,50$; $p=0,02$); ДАТ нічним ($r=0,58$; $p=0,004$), ДАТ добовим ($r=0,56$; $p=0,01$); ПАТ денним ($r=0,56$; $p=0,01$); ПАТ

нічним ($r=0,50$; $p=0,02$); ПАТ добовим ($r=0,54$; $p=0,01$); ІЧ САТ ($r=0,60$; $p=0,003$); ІЧ ДАТ ($r=0,54$; $p=0,01$); ІНТ ($r=0,61$; $p=0,002$); ДІ ($r=0,53$; $p=0,01$).

Виявлений прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між наявністю великих вух, що стирчать, та САТ нічним ($r=0,51$; $p=0,01$).

Наявність варикозно розширених вен нижніх кінцівок легкого ступеня (згідно результатів УЗД-дослідження) достовірно прямо (зв'язок середньої сили) корелює з наступними показниками ДМАТ: ДАТ денним ($r=0,49$; $p=0,02$), ДАТ нічним ($r=0,42$; $p=0,050$), ЧСС ($r=0,44$; $p=0,04$), ДАТ добовим ($r=0,45$; $p=0,03$), ПАТ нічним ($r=0,45$; $p=0,04$), ПАТ добовим ($r=0,45$; $p=0,04$), ДІ ($r=0,48$; $p=0,02$).

Наявність дисметаболічної нефропатії достовірно прямо (зв'язок середньої сили) корелює з таким показником ДМАТ як САТ нічний ($r=0,45$; $p=0,04$).

Наявний прямий, сильний кореляційний зв'язок між ЧСС та наступними показниками ДМАТ: ДАТ добовим ($r=0,84$; $p<0,001$), ПАТ денним ($r=0,90$; $p<0,001$), ПАТ нічним ($r=0,86$; $p<0,001$), ПАТ добовим ($r=0,89$; $p<0,001$), ІЧ САТ ($r=0,74$; $p<0,001$), ІЧ ДАТ ($r=0,84$; $p<0,001$), ІНТ ($r=0,86$; $p<0,001$), ДІ ($r=0,91$; $p<0,001$) (рис. 6.1).



Примітка: ○ – прямий зв'язок

Рисунок 6.1 – Кореляційні зв'язки показників ДМАТ та ознак DST

Резюме. ДМАТ є цінним діагностичним методом при вивченні показників АТ та ЧСС в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ.

Згідно наших спостережень, середні денні значення САТ та ДАТ 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 – $92,89 \pm 15,94$.

Отримані нами результати свідчать про достовірно підвищені середні значення САТ і ДАТ у всіх групах хворих, відповідно до ступеня АГ – як в денний та нічний період, так і впродовж доби.

Достовірно перевищують межі нормальних значень у всіх групах хворих і середні рівні ПАТ, ІЧ, ІНТ. Такі результати вказують на необхідність ретельного контролю АТ у даної когорти хворих.

Достовірно зростання середніх значень ЧСС у всіх досліджуваних групах хворих носить, на нашу думку, компенсаторний характер і теж вказує на важливість оптимального контролю АТ у таких хворих.

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.

Наявність у хворого надмірної маси тіла сприяє зростанню показників ДАТ.

Наявність ДСТ сприяє зростанню ступеня АГ; останнє тісно пов'язане із збільшенням ЧСС.

Основні положення розділу дисертації викладені в наукових статтях [69] та апробованих на наукових форумах [66, 72].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 100 хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ. Метою дослідження було підвищити ефективність діагностики АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної з ДСТ, на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ, показників неспецифічного системного запалення (СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), вільного та загального оксипроліну крові, ліпідного спектра, СК, результатів інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів та розробити алгоритм оцінки ризику розвитку АГ за наявності ДСТ. Контрольну групу склали 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ.

Серед хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, було 48 чоловіків (48%) та 52 жінки (52%), середній вік яких становив $59,72 \pm 2,42$ років. Середній вік у групах хворих склав: в I групі (n=19) – $49,37 \pm 3,82$ років, в II (n=32) – $65,16 \pm 1,85$ років, в III (n=49) – $64,63 \pm 1,60$, в контрольній групі (n=30) – $42,03 \pm 2,01$ років. Переважали хворі віком від 60 до 75 років (47 осіб, 47%), як серед чоловіків, так і серед жінок.

Серед найпоширеніших клінічних ознак, які виявили в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, були в I групі хворих: серцебиття, задишка при навантаженні та «мушки» перед очима в 16 (84,21%) осіб, головний біль – у 18 (94,74%), загальна слабкість – у 19 (100%); в II групі: за грудинний біль – у 28 (87,5%), серцебиття, задишка при навантаженні – у 26 (81,25%), перебої в роботі серця – у 13 осіб (40,63%), головний біль, загальна слабкість – у 32 (100%), запаморочення – у 23 (71,88%), «мушки» перед очима – у 30 (93,75%) хворих; в III групі: за грудинний біль – у 44 (89,80%), біль в ділянці серця – у 28 (57,14%), серцебиття, головний біль – у 48 (97,96%), перебої в роботі серця – у 16 (32,65%), задишка при навантаженні, загальна слабкість – у 49 (100%), запаморочення, шум у вухах, голові – у 29 (59,18%), «мушки» перед очима – у 47 (95,92%) осіб.

Різноманітність клінічних проявів зумовлена присутністю в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, різних факторів ризику (спадковість, професійна шкідливість, шкідливі звички).

На сьогодні виділено безліч фенотипових ознак ДСТ та мікроаномалій, які можна поділити на зовнішні, що виявляються при фізикальному обстеженні, та вісцеральні ознаки (з боку внутрішніх органів). З огляду на гетерогенність проявів ДСТ, пацієнти із диспластичними змінами органів і тканин вважаються групою високого ризику виникнення асоційованої патології, клінічний перебіг якої, завдяки диспластичному фону, суттєво відрізняється від «класичних» варіантів [28]. Враховуючи поліорганність ураження при ДСТ, провідною патологією, яка скорочує життя пацієнтів, є кардіоваскулярна [26].

Основною умовою зменшення ймовірності ускладнень АГ насамперед було виявлення зовнішніх і внутрішніх фенотипових ознак ДСТ. Серед зовнішніх ознак ураження СТ, які найчастіше зустрічали в групах хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, була наявність атрофічних стрій в нижньогрудному або поперековому відділі хребта, які виявили в I групі хворих у 6 осіб ($31,58 \pm 10,66\%$), в II – у 12 ($37,50 \pm 8,56\%$), в III – у 23 ($46,94 \pm 7,13\%$).

Геморагічні шкірні прояви виявили в I групі хворих у 1 особи ($5,26 \pm 5,12\%$), в II – у 13 ($40,63 \pm 8,68\%$), в III – у 28 ($57,14 \pm 7,07\%$).

Зміни з боку нігтів виявили в I групі хворих в 11 осіб ($57,89 \pm 11,33\%$), в II – у 20 ($62,50 \pm 8,56\%$), в III – у 39 ($79,59 \pm 5,76\%$). Ламкість нігтів була наявна у I групі хворих в 12 осіб ($63,16 \pm 11,07\%$), в II – у 20 ($62,50 \pm 8,56\%$), в III – у 30 ($61,22 \pm 6,96\%$); поперекова посмугованість нігтів – у I групі хворих в 3 осіб ($15,79 \pm 8,37\%$), в II – у 14 ($43,75 \pm 8,77\%$), в III – у 39 ($79,59 \pm 5,76\%$). Аналіз змін волосся, а саме тонкість, відмітили в I групі хворих у 12 осіб ($63,16 \pm 11,07\%$), в II – у 16 ($50,00 \pm 8,84\%$), в III – у 27 ($55,10 \pm 7,11\%$). Ламкість, сухість волосся в I групі хворих виявили в 12 осіб ($63,16 \pm 11,07\%$), в II – у 15 ($46,88 \pm 8,82\%$), в III – у 27 ($55,10 \pm 7,11\%$). Повільний ріст волосся відмітили в I групі хворих у 12 осіб ($63,16 \pm 11,07\%$), в II – у 10 ($31,25 \pm 8,19\%$), в III – у 26 ($53,06 \pm 7,13\%$). Зміни вушних раковин, у вигляді великих вух, що стирчать в I групі хворих виявили у 16 осіб ($84,21 \pm 8,37\%$), в II – у 10 ($31,25 \pm 8,19\%$), в III – у 30 ($61,22 \pm 6,96\%$).

При аналізі змін кістково-м'язової системи виявляли частіше сколіоз I ступеня важкості: в I групі хворих у 17 осіб ($89,47 \pm 7,04\%$), в II – у 32 ($100 \pm 0\%$), в III – у 38

(77,55±5,96%). Болі в ділянці хребта були наявні в I групі хворих у 18 осіб (94,74±5,12%), в II – у 32 (100±0%), в III – у 48 (97,96±2,02%). Поперечну плоскостопість виявили в I групі хворих у 15 осіб (78,95±9,35%), в II – у 30 (93,75±4,28%), в III – у 49 (100±0%). Вальгусну установку стоп виявили в I групі хворих у 2 осіб (10,53±7,04%), в II – у 13 (40,63±8,68%), в III – у 28 (57,14±7,07%). Макродактилія першого пальця стопи була наявна в I групі хворих у 2 осіб (10,53±7,04%), в II – у 13 (40,63±8,68%), в III – у 28 (57,14±7,07%). «Хруст» у суглобах виявили в I групі хворих у 9 осіб (47,37±11,45%), в II – у 10 (31,25±8,19%), в III – у 28 (57,14±7,07%). Другий палець стопи більший за перший спостерігався в I групі хворих у 15 осіб (78,95±9,35%), в II – у 25 (78,13±7,31%), в III – у 34 (69,39±6,58). Кількість та частота виявлених зовнішніх ознак СТ та наявність стигм дизембріогенезу дали можливість сформулювати висновок про наявність ДСТ.

Дослідження внутрішніх фенотипових ознак ДСТ, які найчастіше зустрічали в групах хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів: серед змін серцево-судинної системи виявили додаткові хорди серця в I групі хворих в 12 осіб (63,16±11,07%), в II – у 10 (31,25±8,19%), в III – у 14 (28,57±6,45%); серед порушень ритму виявлено фібриляцію передсердь в II, III групах хворих в 11 осіб (34,38±8,40% та 22,45±5,96%). Варикозне розширення вен нижніх кінцівок легкого ступеня було наявне в I, II групах хворих у 4 осіб (21,05±9,35% та 12,50±5,85%), в III – у 6 (12,24±4,68%).

При з'ясуванні змін з боку органів зору виявили ангіопатію сітківки: серед хворих I групи в 19 осіб (100±0%), II – у 32 (100±0%), III – у 48 (97,96±2,02%).

Серед ознак ДСТ щелепно-лищевої ділянки карієс зубів в I групі хворих виявили в 15 осіб (78,95±9,35%), в II – у 13 (40,63±8,68%), в III – у 19 (38,78±6,96%); пародонтит в I групі хворих у 16 осіб (84,21±8,37%), в II – у 32 (100±0%), в III – у 49 (100±0%).

Згідно наших спостережень щодо змін шлунково-кишкового тракту при АГ, серед ознак ДСТ відмітили наявність дискінезії жовчовивідних шляхів на фоні анатомічних порушень – перегинів, які виявили в I групі хворих у 1 особи (5,26±5,12%), в II – у 4 (12,50±5,85%), в III – у 14 (28,57±6,45%).

Частим проявом ДСТ була патологія нервової системи у вигляді вродженої мальформації судин головного мозку, яку виявлено в I групі хворих у 9 осіб ($47,37 \pm 11,45\%$), в II – у 30 ($93,75 \pm 4,28\%$), в III – у 48 ($97,96 \pm 2,02\%$).

При аналізі змін сечовидільної системи виявили дисметаболичну нефропатію, яка в I групі була наявна в 16 осіб ($84,21 \pm 8,37\%$), в II – у 25 ($78,13 \pm 7,31\%$), в III – 37 ($75,51 \pm 6,14\%$). Неповне подвоєння нирок виявлено в III групі хворих, у 16 осіб ($32,65 \pm 6,70\%$).

Для оцінки ступеня важкості ДСТ важливою є комплексна оцінка як зовнішніх, так і внутрішніх ознак ураження СТ, оскільки важкість ураження суттєво впливає на перебіг АГ. Наявність ДСТ середнього ступеня важкості у хворих на АГ II стадії виявлена у 100% випадків за наявності АГ I ступеня (I група хворих) та у 62,50% – за наявності АГ 2 ступеня (II група хворих); в той же час важкий ступінь перебігу ДСТ реєструвався у 37,50% осіб з АГ 2 ступеня (II група хворих) та у 79,59% – з АГ 3 ступеня (III група хворих).

Слід відмітити, що вивченню особливостей патогенезу АГ, поєднаної з ДСТ, клінічного перебігу поєднаної патології, ризику виникнення ускладнень, а також визначенню прогнозу в даній когорті пацієнтів присвячена велика кількість досліджень, проведених науковцями світу [14, 15, 19, 86, 93, 95, 96, 182, 220], однак подібних результатів, отриманих нами, щодо залежності ступеня АГ від вираженості уражень СТ, в доступних нам літературних джерелах ми не знайшли.

При сполучнотканинній дисплазії запальний процес супроводжується цитокіновим дисбалансом із підвищенням в сироватці крові прозапальних цитокінів (у т. ч. інтерлейкінів), що пояснює його роль в ініціації та підтримці запалення [5, 118]. Неспецифічне системне запалення є одним із причин розвитку судинної патології при АГ, поєднаній з ДСТ, або наслідком патологічних процесів, які відбуваються в судинній стінці та органах-мішенях, ураження яких призводить до неконтрольованої АГ [87]. Біохімічні маркери ураження СТ реагують на основну патологію, що пояснюється високим рівнем прозапальних цитокінів в сироватці крові (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α), які патогенетично пов'язані та мають адаптаційно-компенсаторний характер, направлений на інтенсифікацію обміну колагену [119, 135,

213, 221, 267]. Згідно результатів наших досліджень, при порівнянні середніх значень показників неспецифічного системного запалення крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, виявили достовірно вищі показники між рівнем СРП в III групі хворих, порівняно з I ($12,49 \pm 11,65$ мг/л проти $6,60 \pm 6,30$ мг/л) ($p < 0,01$), в II порівняно з I ($11,30 \pm 10,38$ мг/л проти $6,60 \pm 6,30$ мг/л) ($p < 0,05$). Рівень СМ був вищим у III групі хворих, порівняно з I ($0,21 \pm 0,08$ одиниць проти $0,18 \pm 0,04$ одиниць) ($p < 0,05$). Достовірно вищі показники середніх значень ІЛ-1 β виявлено в III групі хворих, порівняно з I ($2,65 \pm 0,70$ пг/мл проти $1,85 \pm 0,11$ пг/мл), II порівняно з I ($2,41 \pm 0,16$ пг/мл проти $1,85 \pm 0,11$ пг/мл) ($p < 0,001$), III порівняно з II ($2,65 \pm 0,70$ пг/мл проти $2,41 \pm 0,16$ пг/мл) ($p < 0,05$). Встановлено вищі значення ІЛ-6 в III групі хворих, порівняно з I ($2,39 \pm 0,46$ пг/мл проти $1,83 \pm 0,11$ пг/мл), в II порівняно з I ($2,17 \pm 0,14$ пг/мл проти $1,83 \pm 0,11$ пг/мл) ($p < 0,001$), III порівняно з II ($2,39 \pm 0,46$ пг/мл проти $2,17 \pm 0,14$ пг/мл) ($p < 0,01$). Достовірно вищі показники виявлено щодо середніх значень ІЛ-8 у III групі хворих, порівняно з I ($65,47 \pm 3,55$ пг/мл проти $59,28 \pm 2,64$ пг/мл), II порівняно з I ($64,38 \pm 1,43$ пг/мл проти $59,28 \pm 2,64$ пг/мл) ($p < 0,001$). Порівнюючи середні значення ФНП- α , виявлено вищі його значення в III групі хворих, порівняно з I ($2,73 \pm 0,63$ пг/мл проти $1,88 \pm 0,11$ пг/мл), II порівняно з I ($2,46 \pm 0,15$ пг/мл проти $1,88 \pm 0,11$ пг/мл) ($p < 0,001$), III порівняно з II ($2,73 \pm 0,63$ пг/мл проти $2,46 \pm 0,15$ пг/мл) ($p < 0,01$).

Отже, активність системного запалення достовірно зростає в міру підвищення ступеня АГ.

У хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, підвищений рівень СРП виявили в I групі хворих у 31,58%, в II – у 40,63%, в III – у 42,86%. Враховуючи вищезазначене, СРП – визнаний на сьогодні маркер несприятливого перебігу серцево-судинної патології, можна розцінювати теж як додатковий предиктор прогресування АГ та, відповідно, виникнення серцево-судинних ускладнень на її ґрунті.

Підвищений рівень СМ виявили 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, яке, згідно отриманих нами результатів, прогресує в міру зростання ступеня АГ.

Значне підвищення ІЛ-8 виявлено в І групі хворих у 10,53%, в II – у 87,50%, в III – у 87,76%. Як відомо синтез ІЛ-8 зростає при поглибленні системної запальної реакції, позитивно корелює з рівнями СРП, важкістю клінічних проявів і наслідком захворювання [93, 109, 128, 159, 165], що підтверджують отримані нами результати.

Основними біохімічними маркерами наявності ДСТ вважається визначення рівнів оксипроліну в досліджуваних рідинах, які мають найбільшу діагностичну цінність та характеризують інтенсивність катаболізму колагену і швидкість обміну цієї амінокислоти. При порівнянні середніх значень вільного оксипроліну крові в хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, достовірності між показниками досліджуваних груп не виявлено ($p > 0,05$). У хворих I групи вміст вільного оксипроліну був вищим, порівняно з III і II ($61,28 \pm 31,52$ мкмоль/л проти $57,32 \pm 28,81$ мкмоль/л, $55,71 \pm 28,45$ 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 показників між III та II групами хворих ($98,20 \pm 39,64$ мкмоль/л проти $80,09 \pm 38,18$ 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 [22, 173, 274]. Збільшення концентрації загального оксипроліну крові в I групі хворих виявили у 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 [93, 108, 109].

Нами встановлені достовірні прямі кореляційні зв'язки між прозапальними цитокінами (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) та наявністю ознак ДСТ (сколіоз I ступеня, ознака «другий палець стопи більший за перший»), що переконливо демонструє взаємозв'язок між системним запаленням і ДСТ. Кореляційні зв'язки такого ж характеру встановлені між оксипроліном та проявами ДСТ, що підкреслює цінність визначення рівня оксипроліну як важливого маркера ураження СТ.

До демографічних характеристик і лабораторних параметрів, які впливають на кардіоваскулярний ризик у пацієнтів на АГ, згідно з рекомендаціями ESC/ESH 2018

року, належать: стать, вік, куріння (курить чи кутив у минулому), рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ, підвищений рівень СК, цукровий діабет, надмірна вага чи ожиріння, передчасні ССЗ в родичів (чоловіки віком до 55 років і жінки віком до 65 років), рання гіпертензія в батьків або інших близьких родичів, ранній початок менопаузи, малорухливий спосіб життя, психосоціальні та соціально-економічні фактори, ЧСС (значення в спокої >80 ударів за хвилину) [30, 269]. Збільшення СК асоційоване з АГ та її поєднаною патологією, підвищеною реабсорбцією натрію в проксимальних каналцях нирок, мікроальбумінурією, протеїнурією, ураженням нирок, ожирінням, гіпертригліцеридемією, низьким вмістом ХС ЛПВЩ, гіперінсулінемією, гіперліпідемією, гіпоадипонектинемією, ураженням периферичних, сонних і коронарних артерій, ендотеліальною дисфункцією, окислювальним стресом, підвищенням концентрації реніну, ендотеліну-1 та СРП [138, 169].

Найбільш частим варіантом атерогенної дисліпідемії є «ліпідна тріада»: гіпертригліцеридемія, низький рівень ХС ЛПВЩ та підвищення ХС ЛПНЩ [106, 108, 109, 183, 245]. Згідно національних настанов РНМТТ визначення ліпідного спектра крові в хворих на АГ, поєднану з ДСТ, входить в клас рекомендацій І, рівень доказовості – В [93]. Існують дані, що особи з ознаками ДСТ особливо часто мають порушення ліпідного обміну, тому атеросклероз у них може проявлятися скоріше та важче буде підлягати лікуванню. За даними Т.В. Починок та ін. (2013) в дітей пубертатного віку з ДСТ характерні наступні зміни показників ліпідного обміну: підвищення в сироватці крові концентрації ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, зниження вмісту ХС ЛПВЩ [3, 177, 184]. При наявності, згідно результатів додаткових клінічно-інструментальних методів обстеження, ознак ДСТ КА був у них достовірно вищий, антиатерогенна фракція – достовірно нижчою, ніж в осіб без ознак ДСТ [108, 109, 128].

Отримані нами результати співзвучні з результатами вказаних досліджень, що базуються на ранньому виявленні у пацієнтів з ДСТ змін показників ліпідного обміну, в яких відмічається підвищений кардіоваскулярний ризик.

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 спостерігали 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%). Зміни КА в чоловіків та жінок I групи хворих були наявні 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, відмічаються зміни, що характерні для атерогенезу.

Нами встановлені достовірні кореляційні зв'язки між рядом показників ліпідного обміну та ознаками ДСТ: прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між ХС ЛПВЩ та ІМТ (18,5-24,9): $r=0,61$; $p=0,002$; обернений, середньої сили – між ХС ЛПВЩ та наявністю сколіозу I ступеня ($r=-0,58$; $p=0,003$); прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом у крові тригліцеридів та наявністю поперекової посмугованості нігтів: $r=0,52$; $p=0,01$; прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між КА у чоловіків і наявністю пародонтиту ($r=0,66$; $p=0,04$) та сколіозу I ступеня ($r=0,66$; $p=0,04$); зворотний, середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем β -ліпопротеїдів та наявністю додаткової хорди в лівому шлуночку ($r=-0,43$; $p=0,048$); прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та вродженою мальформацією судин головного мозку ($r=0,45$, $p=0,03$).

Отримані нами результати, на нашу думку, можуть вказувати на здатність порушень в обміні колагену впливати на вираженість атерогенних змін в обміні ліпідів.

Згідно національних рекомендацій РНМТТ, визначення рівня СК в хворих на АГ, поєднану з ДСТ, відповідає класу I, з рівнем доказовості – В [93]. 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.

Нами встановлено прямий, середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом у крові СК та рівнем показників ліпідного спектра крові – ХС ЛПДНЩ і ТГ ($r=0,51$, $p=0,01$; $r=0,47$, $p=0,02$ відповідно), а також між вмістом у крові СК та наявністю ознаки ДСТ «другий палець стопи більший за перший» ($r=0,47$; $p=0,03$), що є свідченням ролі гіперурикемії як в порушенні обміну ліпідів, так в ураженні СТ.

Перспективним методом вивчення динаміки АТ та ЧСС у хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, є ДМАТ. Згідно сучасних рекомендацій, застосування ДМАТ у хворих з АГ, поєднаною з ДСТ, входить в клас рекомендацій I, рівень доказовості – B [93, 108, 109]. Застосування ДМАТ дозволяє оцінити коливання рівнів АТ в хворих на АГ, поєднану з ДСТ, дає можливість виявити в молодих людей ранню гіпертонію, ГБХ, яка є маркером генетичної схильності до гіпертензивних реакцій [17, 20, 93].

Згідно наших спостережень середні денні значення САТ та ДАТ, згідно результатів 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.

Встановлені нами кореляційні зв'язки між показниками ДМАТ та ознаками ДСТ показали, що наявність ДСТ сприяє зростанню ступеня АГ; останнє тісно пов'язане із збільшенням ЧСС.

Проведення ДМАТ у цієї когорти хворих значно полегшує контроль за досягненням цільових рівнів АТ.

На ґрунті бальної оцінки кожної з ознак ураження СТ нами опрацьований алгоритм ризику розвитку АГ за наявності ДСТ. У залежності від кількості набраних балів виділено чотири ступені ризику розвитку АГ 1 та 2 ступенів: низький – сума балів до 12, середній – сума балів від 13 до 19, високий – сума балів від 20 до 29 та дуже високий – сума балів від 30 і більше. В залежності від набраних балів ризику розвитку АГ 1 та 2 ступенів зростає ризик розвитку АГ 3 ступеня у таких осіб. Виділено чотири ступені ризику розвитку АГ 3 ступеня: низький – сума балів до 6, середній – сума балів від 7 до 14, високий – сума балів від 15 до 19 та дуже високий – сума балів від 20 і більше.

Отже, проведене нами дослідження з'ясувало, що наявність ДСТ у хворих на АГ значно погіршує її перебіг, факторами несприятливого прогнозу у таких осіб слід вважати зростання активності системного запалення, атерогенну дисліпідемію, безсимптомну гіперурикемію, підвищені рівні оксипроліну.

Запропонований нами алгоритм ризику розвитку АГ за наявності ДСТ сприятиме вчасному виявленню таких осіб та ефективнішому контролю за перебігом поєднаної патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримані нові науково обґрунтовані результати, які вирішують актуальне наукове завдання покращення діагностики АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднаної з ДСТ.

1. В міру зростання важкості ДСТ підвищується ступінь АГ: дисплазія середнього ступеня важкості у хворих на АГ II стадії виявлена у 100% осіб за наявності АГ 1 ступеня та у 62,50% – за наявності АГ 2 ступеня; в той же час важкий ступінь перебігу ДСТ реєструвався у 37,50% осіб з АГ 2 ступеня та у 79,59% – з АГ 3 ступеня.

ДСТ, згідно розповсюдженості її зовнішніх та внутрішніх ознак серед хворих на АГ, можна розцінювати як фактор ризику виникнення АГ.

2. Середні значення вмісту маркерів системного запалення (СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) у крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, достовірно ($p < 0,05$) перевищують відповідні у практично здорових осіб. Активність системного запалення у таких хворих, згідно динаміки зазначених вище показників, достовірно зростає з підвищенням ступеня АГ.

В міру зростання ступеня АГ збільшується ($p < 0,05$) кількість хворих з достовірним підвищенням рівня СРП (31,58% осіб – I група хворих, 40,63% - II, 42,86% - III) та СМ (10,53% осіб - I група хворих, 31,25% - II, 36,73% - III).

Отримані результати свідчать про наявність у хворих на АГ, поєднану з ДСТ, системної запальної відповіді, яка носить хронічний характер. Активність системного запалення достовірно зростає в міру зростання ступеня АГ, а також, згідно встановлених кореляційних зв'язків, важкості перебігу ДСТ.

3. Середні значення вільного оксипроліну, маркера розпаду колагену, а також загального оксипроліну достовірно ($p < 0,001$) підвищені, у порівнянні з референтними значеннями, у всіх досліджуваних групах хворих на АГ, поєднану з ДСТ.

Значення загального оксипроліну достовірно частіше зростали серед хворих III групи (45 осіб; $91,84 \pm 3,91\%$), у порівнянні з хворими I групи (10 осіб; $52,63 \pm 11,45\%$) ($p = 0,0002$), а також мали тенденцію до переважання серед хворих III

групи у порівнянні з II (25 осіб; $78,13 \pm 7,31\%$) ($p=0,078$). Отримані результати свідчать, що деструктивні процеси в СТ найбільш виражені за наявності АГ 3 ступеня і мають найменші прояви у хворих з АГ 1 ступеня.

4. У хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, достовірно вищі, у порівнянні з референтними, середні значення β -ліпопротеїдів ($p<0,001$), ЗХС ($p<0,01$), ХС ЛПДНЩ ($p<0,05$), ТГ ($p<0,01$), КА ($p<0,001$) у всіх досліджуваних групах. Достовірної різниці між середніми значеннями показників ліпідного спектра крові, залежно від ступеня АГ, не відмічено.

Середні значення вмісту СК в плазмі крові хворих на АГ II стадії, 1-3 ступенів, поєднану з ДСТ, теж достовірно підвищені в усіх досліджуваних групах ($p<0,05$).

Отже, дисліпідемія та безсимптомна гіперурикемія є важливими складовим патогенезу АГ за наявності ДСТ, які можна розцінювати, як вагомні фактори ризику цієї коморбідної патології.

5. Проведення ДМАТ у хворих з АГ, поєднаною з ДСТ, значно полегшує контроль за досягненням цільових рівнів АТ.

Адекватне зниження АТ в нічний період доби (профіль «dipper») спостерігали лише у 21,05% осіб I групи, 43,75% – II групи і 20,41% – III.

Наявність кореляційних зв'язки між показниками ДМАТ та ознаками ДСТ вказує, що наявність ДСТ сприяє зростанню ступеня АГ.

6. Розроблена бальна шкала оцінки кожної з ознак ДСТ та опрацьований алгоритм ризику виникнення АГ за наявності ДСТ, з врахуванням ступеня АГ, що сприятиме вчасному виявленню осіб з коморбідною патологією та ефективнішому контролю за її перебігом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення первинної профілактики АГ рекомендується розглядати ДСТ, як можливий ФР її виникнення.

2. Визначення індивідуального ризику розвитку АГ за допомогою бальної шкали оцінки ознак ДСТ допоможе практичному лікарю оцінити ймовірність виникнення АГ.

3. Особи з наявністю ознак ДСТ потребують диспансерного спостереження з метою попередження виникнення АГ. Це має особливе значення для первинної ланки системи охорони здоров'я, на рівні якої можна з'ясувати спадкову схильність до ДСТ, діагностувати її наявність в ранньому дитячому віці та проводити профілактичні заходи щодо появи АГ.

4. При обстеженні хворих на АГ необхідно з'ясувати можливу наявність у них ДСТ, з оцінкою ступеня її вираженості та визначенням додаткових ФР несприятливого перебігу коморбідної патології (рівень СРП, СМ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , вміст вільного та загального оксипроліну в крові, зміни ліпідного обміну, рівень СК). Отримані результати сприятимуть визначенню активності системного запалення, ступеня ушкодження СТ, ризику атерогенезу, виявленню гіперурикемії і нададуть можливість прогнозувати клінічний перебіг захворювання та попереджати виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на АГ, поєднану з ДСТ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії. Укр. Мед. Часопис. 2018;№5(127); Том1(IX/X):2-11.
2. Антропова ОН, Осипова ИВ, Силкина СБ, Маркина ИЛ, Смышляева ТЛ, Мешкова ТВ. Состояние органов-мишеней у лиц молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и нелеченой эссенциальной артериальной гипертензией. Атеросклероз. 2019;4;Том15:39-45.
3. Амаева АМ. Состояние липидного профиля и качество жизни студентов из разных регионов мира. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2018:110.
4. Аникин ВВ, Беганская НС. Изменение цитокинового профиля как механизм адаптации при соединительнотканной дисплазии. Научное обозрение. Медицинские науки. 2014;1:28. Url: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=11>.
5. Альтман ІВ. Сучасний погляд на етіологію та патогенез різних видів та форм вроджених судинних мальформацій. Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. 2018;4(26):14-26.
6. Ахметзянова ЭХ. Методические аспекты определения типа суточного ритма по данным суточного мониторирования артериального давления. Российский кардиологический журнал. 2006;3(59):49-53.
7. Баев ВМ, Вагапов ТФ, Шмелева СА. Коморбидность артериальной гипертензии и хронических заболеваний вен у мужчин. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):27-32. Doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3258.
8. Боев СС, Доценко МЯ, Герасименко ЛВ, Шехунова Ю. Актуальні аспекти варіабельності артеріального тиску при артеріальній гіпертензії. Артеріальна гіпертензія. 2018;2(58):44-51. Doi: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131065.

9. Богомолова ИК, Левченко НВ. Дисплазия соединительной ткани. Забайкальский медицинский вестник. 2010;2:46-50.
10. Білай СІ, Довбиш МА, Міщенко ОМ, Довбиш ІМ. Стан пуринового обміну у хворих на уратний нефролітіаз коморбідний з метаболічним синдромом. Український науково-практичний журнал урологів, андрологів та нефрологів. Урологія. 2020;11-19. Doi: 10.26641/2307-5279.24.1.2020.199490.
11. Беганская НС. Клинико-функциональные и иммунологические особенности у больных с пролапсом митрального клапана при соединительнотканной дисплазии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тверь. 2015:22.
12. Васина АЮ, Чурилов ЛП, Утехин ВИ, Строев ЮИ и др. Особенности миокиновой регуляции и метаболомики у юных спортсменов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017;1;Vol.14:49-61. Doi: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-49-61.
13. Волошин ОМ, Чумак ОЮ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури). Здоров'я дитини. 2017;6;Том 12:720-727. Doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842.
14. Верещагина ГН. Системная дисплазия соединительной ткани. Методическое пособие для врачей. Новосибирск. 2008:70.
15. Верещагина ГН, Лисиченко ОВ. Сердечно-сосудистый синдром при системной дисплазии соединительной ткани у мужчин молодого возраста. Медицинский вестник северного кавказа. 2008;2:64-67.
16. Гаврилюк ЕВ, Конопля АИ, Караулов АВ. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии. Иммунология. 2016;37(1):29–35. Doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29–35.
17. Горбунова СИ, Евсевьева МЕ. Особенности артериальной гипертензии и поражения сердца на фоне дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста. Медицинский вестник северного кавказа. 2006;4:30-34.

18. Гечко ММ, Чубірко КІ, Чопей ІВ, Маршалік КЕ, Гечко ХА. Значення добового моніторингу артеріального тиску у практиці сімейного лікаря. Методичні рекомендації. Ужгород. 2013:24 с.
19. Гельцер БИ, Котельников ВН, Ветрова ОО, Карпов РС. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2019;24(9):92–98. Url: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-9-92-98>.
20. Гладких НН, Ягода АВ. «Гипертония белого халата» при недифференцированной дисплазии соединительной ткани: конституциональная характеристика и эндотелиальноатромбоцитарная дисфункция. Российский кардиологический журнал. 2007;2(64):61-65.
21. Груздева ОВ, Паличева ЕИ, Максимов СА, Дылева ЮА, Жилыева ТП, Макаров СА. Метаболические факторы риска развития болезней системы кровообращения в разных возрастных группах. Клиническая медицина. 2017; 95(11):1035-1041. Url: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-11-1035-1041>.
22. Гривенко СГ, Деркач НН, Кондратюк ЭР. Особенности нарушений метаболизма соединительной ткани при послеоперационных грыжах живота и возможные пути их коррекции. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(3):33-37. Doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-3-33-37.
23. Гребенкина ИА, Попова АА, Маянская СД, Третьяков СВ. Суточный профиль артериального давления у молодых лиц с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии. Практическая медицина. 2019;2;Том 17:42-48. Doi: 10.32000/2072-1757-2019-2-42-48.
24. Гнусаева СФ, Кадуриной ТИ, Николаевой ЕА. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Российский сборник научных трудов с международным участием, вып. 3. Москва – Тверь – Санкт-Петербург. 2013:404.

25. Денесюк ВІ, Денесюк ОВ. Раптова серцева смерть. Етіопатогенез, фактори ризику, стратифікація виникнення та діагностика. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2018;1(70):28-33.
26. Демидов РО, Лапшина СА, Якупова СП, Мухина РГ. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. Инновационные технологии в медицине. 2015;4(89);Том 2:37-40.
27. Дєдова ВО, Боев СС, Доценко МЯ, Шехунова Ю. Нові уявлення про місце факторів ризику в патогенезі артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія. 2015;1(39):68-72.
28. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ИА, Герасименко ЛВ, Дєдова ВО. Кардиологические аспекты дисплазии соединительной ткани у взрослых. Традиции и доказательная медицина. Харків. 2012:144.
29. Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ИА, Герасименко ЛВ. Новые рекомендации по артериальной гипертензии, а вопросы клиницистов старые. Артеріальна гіпертензія. 2019;1(63):38-43. Doi: 10.22141/2224-1485.1.63.2019.162953.
30. Долженко ММ, Давидова ІВ, Шершнева ОВ. Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018: фокус на ішемічну хворобу серця. Здоров'я України. 2018;15-16:435-436.
31. Дячук ДД, Мороз ГЗ, Гідзинська ІМ, Кравченко АМ, Ласиця ТС, Дзизінська ОО. Профілактика серцево-судинних захворювань: теоретичні засади та практичне впровадження. Київ. 2019:178.
32. Дідик НВ. Дисліпідемія у хворих на артеріальну гіпертензію та екстрасистолю. Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. 2016;7(2):73–77. Doi:10.15421/021613.
33. Драпкина ОМ, Буеверова ЕЛ, Ивашкин ВТ. Атерогенная дислипидемия и печень. Атеросклероз и дислипидемии. 2010;1:25-30.
34. Евтушенко СК, Лисовский ЕВ, Евтушенко ОС. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). Руководство для врачей. Издательство: Заславский А.Ю. 2009:372.

35. Эверт ЛС, Бороздун СВ, Боброва ЕИ, Паничеваа ЕС и др. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров. Siberian Federal University. Chemistry. 2009;4(2):385-390.
36. Жавріченко КВ. Фактори ризику гіпертонічної хвороби. Медсестринство. 2019;2:67-70.
37. Журова ОН. Дисфункция эндотелия и состояние вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией. Вестник ВГМУ. 2007;3;Том6:1-19.
38. 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. Url: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/download/376/319/>.
39. 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.
40. 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.
41. Заремба ЄХ, Голик ОМ, Рак НО, Турченок ОТ. Клінічний випадок вазоренальної гіпертензії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фібромускулярної дисплазії. Матеріали науково-практичної конференції інтернів «Актуальні питання терапії та сімейної медицини»; 2014 травня 19; Львів. Львів: 2014, с.30.
42. 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.

- 43.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.
- 44.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.
- 45.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
- 46.Заремба ЄХ, Рак НО. Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію. АМЛ. 2015;2(XXI):14-18.
- 47.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.
- 48.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.
- 49.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.
- 50.Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ, Гриб НВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини – сучасний погляд на проблему. Матеріали науково-

- практичної конференції з міжнародною участю «Сьогодення та перспективи розвитку сімейної медицини». 2016;3-4. Науково-практичний журнал «Здоров'я суспільства»; 2016 жовтня 27-28; Київ. Київ: 2016, с.122-123.
- 51.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.
- 52.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.
- 53.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.
- 54.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.
- 55.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.
- 56.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 01-30 листопада; Київ. Київ: 2017, с.24-26.

57. 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 01-30 листопада; Київ. Київ: 2017, с.26-28.
58. 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);Том 5:27-31. Url: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/aroft_2017_5_1_7.pdf.
59. Заремба ЕФ, 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. Url: [http://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_5_\(57\)_2017.pdf](http://lech-delo.by/wp-content/uploads/arxiv/ld/lech_delo_5_(57)_2017.pdf).
60. Заремба ЄХ, Рак НО. Зміни артерій і вен у хворих на артеріальну гіпертензію при недиференційованій дисплазії сполучної тканини. Семейная медицина. 2017;1(69):69-71. Url: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_1_16.
61. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини, у практиці сімейного лікаря. Здоров'я суспільства. 2017;3;Том 6:20-27. Doi: 10.22141/2306-2436.6.3.2017.123485.
62. Заремба ЄХ, Карпьяк ВМ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Оптимальний метод лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:61-68. Doi 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9276.
63. 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. Url: <http://uanm.org.ua/?p=2721>.

64. 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.
65. 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; Київ. Київ: 2018, с.62-64.
66. 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; Київ. Київ: 2018, с.64-68.
67. 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.
68. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Пухлина правого передсердя серця (клінічний випадок). ПЛ. 2019;4;Том 8:9-16. Url: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/download/494/424/>.
69. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. Патент на корисну модель. 25.03.2019;6;UA 133170 U:5.
70. Заремба ЄХ, Заремба ВС, Рак НО, Федчишин НР. Артеріальна гіпертензія та артеріовенозна мальформація лівої гомілки як один із проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (клінічний випадок). ПЛ. 2019;1;Том8:25-30. Url: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/download/265/228/>.

71. Заремба ЄХ, Кобецька ЛМ, Рак НО, Чикеречко МА, Чех СР. Синдром Марфана як прояв дисплазії сполучної тканини, поєднаний з артеріальною гіпертензією (клінічний випадок). ПЛ. 2019;2;Том 8:28-32. Url: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/282>.
72. 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.
73. Заремба ЄХ, Рак НО, Вірна ММ. Показники цитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з дисплазією сполучної тканини. Матеріали XX національного конгресу кардіологів України. 2019;1. Український кардіологічний журнал. 2019 вересня 25-27; Київ. Київ: 2019, с. 11.
74. 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 XXI національного конгресу кардіологів України. 2020;2. Український кардіологічний журнал. 2020 вересня 22-25; Київ. Київ: 2020, с. 9-11.
75. 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.
76. 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.
77. Земцовский ЭВ. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. СПб: ИНКАРТ. 2004:80.

78. Земцовский ЭВ. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции. Медицинский вестник северного кавказа. 2008;2:8-14.
79. Земцовский ЭВ. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб: ТОО Политекс–Норд–Вест. 2000:114.
80. Захарьян ЕА. Оценка выраженности синдрома дисплазии соединительной ткани у лиц с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Експериментальна і клінічна медицина. 2013;1(58):122-126.
81. Иванова ИИ., Гнусаев СФ., Коваль НЮ. Герасимов НА и др. Метаболические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;4(1):103-111.
82. Іськів М.Ю, Лук'яненко НС. Роль ендотеліальної дисфункції у дітей з пієлонефритом на фоні порушення фібрилогенезу. Journal of V.N. Karazin KhNU. Series «Medicine». 2019;38:14-25. Doi: 10.26565/2313-6693-2019-38-02.
83. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани. СПб.:ЭЛБИ. 2009:704.
84. Кавацук ОО. Фенотипічні особливості та вегетативний баланс у пацієнтів різного віку з аневризмом висхідного відділу аорти. Запорозький медичинський журнал. 2014;3(84):18–22.
85. Казакова ТА, Головина НВ, Сергеева ДИ, Степаненко ИА. Структура и частота проявлений диспластического сердца у военнослужащих. Кардиология. 2018;Том19:624-635.
86. Кильдиярова РР, Нечаева ГИ, Чернышова ТЕ. Дисплазия соединительной ткани. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. 2020:160.
87. Косинова МВ, Курина НН, Третьяков СВ, Грицай ЛН. Особенности показателей суточного профиля артериального давления при гемофилии с синдромом дисплазии соединительной ткани. Бюллетень со рамн. 2013;2;Том33:116-120.

88. Корж ИВ. Биохимические маркеры метаболизма соединительной ткани у больных остеоартрозом с артериальной гипертензией и ожирением. Серия Медицина. Фармация. 2013;11(154);Выпуск22:37-40.
89. Кузнецова МА. Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини в осіб молодого віку з пролапсом мітрального клапана. Медичні перспективи. 2018;2(1);ТомXXIII:15-18. Doi:org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129509.
90. Клінічний протокол профілактики серцево-судинних захворювань на первинній ланці. Для лікарів загальної практики — сімейної медицини, лікарів — терапевтів дільничних. Укр. Мед. Часопис. 21 липня 2016;Електронна публікація:1-7.
91. Кротова ВЮ. Особливості когнітивних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію невисокого серцево-судинного ризику. Клінічна медицина. 2019;2;ТомXXIV:65-72. Doi:org/10.26641/2307-0404.2019.2.170152.
92. Крючкова ОН, Кот ТО. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии. Крымский терапевтический журнал. 2019;3:12-17.
93. Клинические рекомендации РНМОТ «Дисплазии соединительной ткани» утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22-24 ноября 2017 года / Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 2017:181.
94. Лашкул ЗВ. Концептуальні підходи до профілактики артеріальної гіпертензії в умовах реформування охорони здоров'я. Укр. Мед. Часопис. 2014;6(104); XI/XII:149-151.
95. Ларина ГИ. Артериальная гипертензия при дисплазии соединительной ткани: клинико-морфологические особенности. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Омск 2005:24.
96. Мартынов АИ., Нечаева ГИ. Дисплазия соединительной ткани. Сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. МИА. 2017:400.
97. Мартынов АИ, Нечаева ГИ. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский

- вестник северного кавказа. 2016;1;Том11:72. Url:
<http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>.
98. Мамбетова АМ, Жетишев РА, Шабалова НН. Продукция эритропоэтина и провоспалительных цитокинов на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани при врождённых пороках развития органов мочевой системы у детей. Медицинский вестник северного кавказа. 2013;1(8):17-20.
99. Масловская МВ, Лоллини ВА. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии сердца как предиктор развития нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вестник ВГМУ. 2014;3;Том 13:68-76.
100. Маскова ГС, Ганузин ВМ. Врачебная профессиональная консультация подростков с артериальной гипертензией как фактор профилактики сердечно-сосудистых нарушений у взрослых. Практическая медицина. 2017;10(111):68-70.
101. Морозенко ДВ., Леонтьева ФС. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині. Молодий вчений. 2016;2(29):168-172.
102. Мирошниченко ЕП, Ушаков АВ. Особенности магниевого гомеостаза и ремоделирование сердца у пациентов с инфарктом миокарда на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal. 2016;22(5):238-242. Doi: 10.18821/0869-2106-2016-22-5-238-242.
103. Мирович ЕЕ. Биохимические особенности обмена коллагена у больных генитальным пролапсом с наличием клинично-фенотипических признаков соединительнотканной недостаточности. Таврический медико-биологический вестник. 2012;2(1);Том15:217-220.
104. Міщенко ЛА. Гіперурикемія та артеріальна гіпертензія – чи існує зв'язок? Український кардіологічний журнал. 2016;3:24-29.

105. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу. Асоціації кардіологів України. Київ 2017:43.
106. Наумова ЛА, Осипова ОН. Коморбидность: как ее понимать?. Вестник СурГУ. Медицина. 2017;2(32):57-64.
107. Наумова ЛА, Осипова ОН. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. Современные проблемы науки и образования. 2016;5:1-14.
108. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Разработаны комитетом экспертов Российского кардиологического общества. Российские рекомендации (1-й пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013;1(99):32.
109. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Всероссийское научное общество терапевтов. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(1):2-76. Url: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>.
110. Нечаева ГИ, Семенова ЕВ, Семенкин АА, Друк ИВ и др. Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани. Российский кардиологический журнал. 2018;2(154):80–90. Url: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-80-90>.
111. Нечаева ГИ, Мартынов АИ. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2017:400.
112. Нечаева ГИ, Викторова ИА. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком. 2007:188.
113. Нетяженко В, Матюха Л, Нагорна О, Матвеева О та ін. Стан впровадження в лікарську практику клінічного протоколу з лікування пацієнтів

- із гіпертонічною хворобою та нагляду за безпекою й ефективністю антигіпертензивних препаратів. Укр. Мед. Часопис. 2014;2(100);III/IV:40-44.
114. Небиеридзе ДВ. Гиперурикемия – как фактор сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(1):156-157.
115. Нехайчик ТА, Рудой АС, Лычев ВН. Патогенетические взаимосвязи гиперурикемии и атеросклероза. БГМУ. 2019:50-53.
116. Німцович ТІ, Міщенко ОЮ, Кравченко АМ. Фактори серцево-судинного ризику та міжвізит на варіативність артеріального тиску. Клінічна та профілактична медицина. 2019;1(7):17-24.
117. Осовская НЮ. Взаємозв'язок аневризми висхідного відділу аорти із синдромом сполучнотканинної дисплазії. Клінічна медицина. 2014;44 ТомXIX:73-83.
118. Осовська НЮ, Шеремета БВ, Кузьміна НВ, Гаврилюк АО, Князькова П. Комплекс інструментальних показників, асоційованих з перед гіпертрофією лівого шлуночка у молодих здорових осіб. Світ медицини та біології. 2019;4(70);133-137. Doi: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-133-137.
119. Ошлянська ОА, Вовк ВМ. Особливості гуморального місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Perinatology and pediatric. Ukraine. 2017;4(72):89-94. Doi: 10.15574/pp.2017.72.89.
120. Павлов СБ. Механізми участі фізіологічної системи сполучної тканини у формуванні патологічних процесів. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук. Суми. 2017:394.
121. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Часть 2. Разработан комитетом экспертов педиатрической группы «дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов. Медицинский вестник северного кавказа. 2016;2(2);Том11:239-263. Url: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11050>.

122. Полунина ОС, Аксенов АИ. Роль белков-матриксина и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда. Клиническая медицина. 2016:42-57.
123. Потапов МП, Потапов ПП, Ставер ЕВ. Неспецифическая дисплазия соединительной ткани в развитии первичного варикозного расширения вен нижних конечностей. The Journal of scientific articles "Health and education millennium". 2016;8;Том18:54-59.
124. Писарева ЕВ, Власов МЮ, Голуб ЮВ, Стадлер ЕР. Модификация метода определения фракций оксипролина в сыворотке крови. Вестник СамГУ — Естественнонаучная серия. 2012;9(100):211-216.
125. Приступи ЛН, Фадєєвої ГА. Ревматологія. Навчальний посібник. Суми: Сумський державний університет. 2019:235.
126. Профессиональные ассоциации Российское кардиологическое общество одобрено научно-практическим советом минздрава РФ. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020:161.
127. Радченко ОМ, Стрільчу ЛМ. Роль серомукоїдів у патогенезі внутрішньої патології та діагностичне значення їх визначення. Практикуючий лікар. 2017;2; Том6:45-48.
128. Радаева ОА, Симбирцев АС. Анализ корреляции содержания цитокинов периферической крови с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных эссенциальной артериальной гипертензией II стадии. Вестник РГМУ. 2019;1:22-28. Doi: 10.24075/vrgmu.2019.006.
129. Разработанные комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Москва. 2012:76.
130. Романова ВО, Серкова ВК, Шершун СВ. Значущість змін в аналізі крові в діагностиці загострення ішемічної хвороби серця. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;2;Том21:453-456.

131. Румянцева ВА., Заклязьминская ЕВ. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. 2015;2:5–17.
132. Росул ММ, Бугір ІВ, Корабельщикова МО, Іваньо НВ. Гіперурикемія як предиктор серцево-судинних захворювань. Україна. Здоров'я нації. 2016;1–2(37–38):170-174.
133. Санеева ГА. Цитокиновая регуляция и особенности аутоиммунитета при синдроме гипермобильности суставов. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;2(2);Том1:319-323. Url: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11066>.
134. Самойлова СО, Пленова ОМ. Визначення активності факторів зсідання крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ХОЗЛ за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змій. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2016;6(2):4-9.
135. Солейко ОВ, Осипенко ІІ, Солейко ЛП. Біохімічне обличчя» синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Ліки України. 2014;1(177):6-14.
136. Семенова АБ. Клиникодиагностическое значение некоторых цитокинов и ауто антител к коллагенам при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Ставрополь. 2007:25.
137. Симбирцев АС. Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику. Медицинская иммунология. 2001;3(3):431-438.
138. Саковская АВ, Невзорова ВА, Коцюрбий ЕА, Костив РЕ, Бродская ТА, Репина НИ. Содержание адипокинов в сыворотке крови и экспрессия рецепторов к адипонектину 1-го типа в мышечной ткани артерий у пациентов с артериальной гипертензией молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):309–320. Doi:10.18705/1607-419x-2018-24-3-309-320.

139. Солейко ОВ, Рикало НА, Осипенко П, Солейко ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування. Вінниця. Нова Книга. 2014:168.
140. Севергіна Ю. Оцінка інформативності показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу із ішемічною хворобою серця. Кримський терапевтичний журнал. 2010;2;Том 2:120-124.
141. Сиволап ВВ, Жеманюк СП. Особливості добового профілю артеріального тиску (за даними добового моніторингу) у хворих на гіпертонічну хворобу, які не досягли цільового рівня артеріального тиску. Запорозький медичний журнал. 2016;4(97):11-15. Doi: 10.14739/2310-1210.2016.4.79894.
142. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Рековець ОЛ. Фактори ризику, що впливають на прогноз у хворих з артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2018;2(58):59-69. Doi: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131068.
143. Сметанин МЮ, Нургалиева СЮ, Сосновских МС, Скобелева ТЕ и др. Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы у женщин с дисплазией соединительной ткани. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2019;3:34-40. Doi: 10.21626/vestnik/2019-3/05.
144. Строев ЮИ, Чурилова ЛП. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей. ЭЛБИ-СПб изд-во. Россия. 2014:368.
145. Смирнова ТЛ, Герасимова ЛИ. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Cardiology Internal Medicine. 2018;8(152):40–44. Doi: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44.
146. Стяжкина СН, Губайдуллина ГЗ, Фаттахова ЭН, Казакова ВВ. Дисплазия соединительной ткани в клинической практике. Вестник науки и образования. 2016;5(17):76-78.
147. Сметанин МЮ, Нургалиева СЮ, Сосновских МС, Скобелева ТЕ и др. Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы у женщин с

- дисплазией соединительной ткани. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2019;3:34-40. Doi: 10.21626/vestnik/2019-3/05.
148. Стяжкина СН, Чернышова ТЕ, Валинуров АА, Королёв ВК. Сложные случаи проявления дисплазии соединительной ткани в клинической практике. The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2017;5;Том19:46-48.
149. Стаднюк ЛА, Кононенко ОА, Олійник МВ, Давидович ОВ та ін. Кардіоваскулярний ризик та стан органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію різного віку при високо- та низьконормальному рівнях тиреотропного гормону. Семейная медицина. 2019;1(81):71-75.
150. Тимофеева ЕП., Карцева ТВ., Рябиченко ТИ., Скосырева ГА. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;4(1):112-116.
151. Тимофеев ЕВ, Земцовский ЭВ. Распространенность внешних и кардиальных признаков дизэмбриогенеза у практически здоровых лиц молодого возраста. Медицина: теория и практика. 2017;2;Том2:21-29.
152. Туев АВ, Ховаева ЯБ, Головсой БВ, Усольцева ЛВ. Эндотелий-зависимая вазодилатация мелких артерий и артериол у лиц с дисплазией соединительной ткнани. Бюллетень со РАМН. 2003;3(109):21-24.
153. Теплякова ОВ, Изможерова НВ, Попов АА, Николаенко ОВ, Полетаева НБ. Ведение пациентов с ревматическими заболеваниями на амбулаторном этапе. Учебное пособие. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России:Екатеринбург. 2018:146.
154. Трисветова ЕЛ. Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):431-438. Doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438.
155. Трисветова ЕЛ. Причины, факторы риска развития и медикаментозная профилактика хронической сердечной недостаточности при наследственных нарушениях соединительной ткани. Медицинские новости. 2016;3:23-28.

156. Фадеева ТС. Дисплазия соединительной ткани: новые горизонты проблемы. Монография. Чебоксары: ИД «Среда». 2018:76.
157. Федонюк ЛЯ. Роль дисфункції ендотелію у формуванні вад клапанів серця. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;3:40-47. Doi 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10507.
158. Ханюков ОО, Єгудіна ЄД, Калашникова ОС. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з гіперурикемією: основи патогенезу, клінічне значення, діагностика, підходи до лікування. Артеріальна гіпертензія. 2018;3(59):37-49. Doi: 10.22141/2224-1485.3.59.2018.139904.
159. Хараева ЗФ, Хоконова ТМ, Камбачокова ЗА, Барокова ЕБ, Накова ЛВ. Сывороточные значения цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Клиническая лабораторная диагностика. 2018;63(10):626-629. Url: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-626-629>.
160. Хомазюк ТА, Кротова ВЮ. Качество жизни и когнитивное здоровье при артериальной гипертензии: возможно ли?. Ліки України. 2019;3(229):15-17.
161. Цурко ВВ, Громова МА, Червякова ЮБ, Копелев АА. Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания: современные аспекты терапии. Лечебное дело. 2019;1:14-19. Doi: 10.24411/2071-5315-2019-12085.
162. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8-21. Doi: 10.26442/2075082x.2019.4.190686.
163. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. Doi: 10.26442/2075082x.2019.1.190179.
164. Чуклин СН, Переяслов АА. Интерлейкины. Львов: Лига-Пресс. 2005:481.
165. Чукаева ИИ, Ганковская ЛВ, Орлова НВ, Хавка НН и др. Изучение цитокинового профиля у мужчин с артериальной гипертензией. Russian Clinical

- Laboratory Diagnostics. 2018;63(7):439-444. Url: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-439-444>.
166. Шерстюк ЛЛ. Прогностичне значення недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку коморбідної патології. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(20);Том 4:158-164. Doi: 10.26693/jmbs04.04.158.
167. Шерстюк ЛЛ. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Медицина неотложных состояний. 2018;7(94):65-69. Doi: 10.22141/2224-0586.7.94.2018.150823.
168. Шупина МИ, Нечаева ГИ, Логинова ЕН. Артериальная гипертензия среди лиц молодого возраста (18–27 лет) с дисплазией соединительной ткани: распространенность поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;2(2);Том11:309-312. Url: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2016.11063>.
169. Шилова МА, Глоба ИВ, Должанский ОВ, Кузнецова ГС. Морфологическое исследование аорты как основного маркера дисплазии соединительной ткани при внезапной смерти лиц молодого возраста. Вестник судебной медицины. 2018;1;Том7:10-17.
170. Шилова МА, Пиголкин ЮИ, Глоба ИВ, Севергина ЛО, Коровин ИА. Патология экстра- и интрацеребральных сосудов у лиц молодого возраста в аспекте внезапной смерти. Журнал неврологии и психиатрии. 2019;1:64-69. Url: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901164>.
171. Яковлев ВМ. Современное состояние и перспективы развития проблемы наследственной дисплазии соединительной ткани: мнение клинициста. Медицинский вестник северного кавказа. 2008;2:5-7.
172. Яковлев ВМ, Нечаева ГИ, Мартынов АИ, Викторова ИА. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. Руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум. 2016:520.

173. Яковлев ВМ, Карпов РС, Швецова ЕВ. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Томск:Изд-во «Сибирский издательский дом». 2004. 144:500.
174. Яцкова ГЮ, Максимович НМ, Заліська ОМ. Напрями оптимізації інформаційного забезпечення фармацевтичної профілактики при артеріальній гіпертензії. Фармацевтичний журнал. 2019;1:31-42. Doi: 10.32352/0367-3057.1.19.03.
175. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2013;34:2949–3003. Doi:10.1093/eurheartj/eh296.
176. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39:3021-3104. Doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
177. A scientific statement from the American Heart Association. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management. Hypertension. 2018;72:e53-e90. Doi: 10.1161/hyp.0000000000000084.
178. Absher JR. Cerebrovascular Disease. Encyclopedia of the Human Brain. 2019.;Vol.1:733-757. Doi: 10.1016/b0-12-227210-2/00095-9.
179. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000– 2005. Ann Rheum Dis. 2008;67:960-966. Doi:10.1136/ard.2007.076232.
180. Angeli F, Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, Clinical hypertension and vascular diseases. 2016;Chapter9:165-191. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_9.
181. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB et al. Рекомендації — 2019 Американського коледжу кардіології (ACC)/Американської асоціації серця (АНА) з первинної профілактики серцево-судинних захворювань.

- Артеріальна гіпертензія. 2019;2(64):42-51. Doi: 10.22141/2224-1485.2.64.2019.168753.
182. AlTurki A, Alotaibi B, Joza J, Proietti R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: mechanisms and management. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2020;11:19-29.
183. Asayama K, Wei F-F, Hara A, Hansen TW et al. Blood pressure variability as elusive harbinger of adverse health outcomes. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter7:129-148. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_7.
184. Barter P, Gotto A, LaRosa J, Phil D et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med*. 2007;357(13):1301-10.
185. Bartłomiejczyk M.A., Penson P., Banach M. Worldwide Dyslipidemia Guidelines. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2019;13(2):1-7. Doi: [org/10.1007/s12170-019-0597-x](https://doi.org/10.1007/s12170-019-0597-x).
186. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal*. 2018;5;Vol.25:545-564. Doi: 10.5603/cj.2018.0116.
187. Boudoulas H, Kolibach A, Baker P, King BD, Wooley CF. Mitral valve prolaps and the mitral valve prolaps syndrome: a diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Amer. Heart J*. 1989;4;Vol. 118:796-818. Url: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(89\)90594-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90594-2).
188. Becker BD, Borghi C, Burnier M, Borne P. Uric acid and hypertension: an update / (European Society of Hypertension (ESH). *Scientific newsletter update on hypertension management*. 2018;69(19):1-2. Doi:10.1056/nejmra0800885.
189. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A et al. An expert opinion from the European Society of hypertension – European Union Geriatric Medicine Society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. May 2016:820-825. Doi: 10.1161/hypertensionaha.115.07020.
190. Bharath KR, Malathi N, Narashiman S, Sharada TR. Evaluation of myofibroblasts by expression of alpha smooth muscle actin: a marker in fibrosis,

- dysplasia and carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(4):14-17. Doi: 10.7860/jcdr/2014/7820.4231.
191. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;1(178):28-36. Doi:10.1001/jamainternmed.2017.6015.
 192. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the american heart association hypertension. 2018;72:53-90. Doi: 10.1161/hyp.0000000000000084.
 193. Cave B, Hough AR. Evaluation of posttraumatic stress disorder diagnosis and therapy on diurnal blood pressure patterns from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Ment Health Clin*. 2019;9(1):24-9. Doi: 10.9740/mhc.2019.01.024.
 194. Collard J, Sherman OK. Treatment of lipid transport and metabolism gene related diseases by inhibition of natural antisense transcript to a lipid transport and metabolism gene. Patent Application Publication. Jul . 26, 2018;US 2018/0208930 A1:108.
 195. Cheng Y, Li Y. Hyperuricemia does it matter for the progression from prehypertension to hypertension?. *Hypertension*. 2018;71:66-67. Doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10443.
 196. Dadlani A, Madan K, Sawhney JPS. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Indian Heart Journal*. 2019;71:91-97. Url: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.11.015>.
 197. Ecobici M, Iliescu EL. Arterial Stiffness and Hypertension-Which Comes First?. *MAEDICA-a Journal of Clinical Medicine*. 2017;3(12):184-190.
 198. Elhefny NM, Elzohrib MH, Taherc SM. Possibility of association of hypertension and ischemic heart disease with primary hyperuricemia. *Journal of current medical research and practice*. 2020;5:109–114.
 199. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-

- analysis. *Lancet*. March 5, 2016;387:957-967. Doi: [org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8).
200. Ganesh SK, Morissette R, Xu Z, Schoenhoff F et al. Clinical and biochemical profiles suggest fibromuscular dysplasia is a systemic disease with altered TGF- β expression and connective tissue features. *The FASEB Journal*. 2014;28:3313-3324. Doi: [10.1096/fj.14-251207](https://doi.org/10.1096/fj.14-251207).
201. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Florence YL et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. November 2017;1042-1048. Doi: [10.1161/hypertensionaha.117.09631](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09631).
202. Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Shamtievaa KV et al. Markers of connective tissue dysplasia in cervical artery dissection and its predisposing factors. *Human physiology*. 2018;8(44):1-8. Doi: [10.1134/s0362119718080054](https://doi.org/10.1134/s0362119718080054).
203. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-1574.
204. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2013;34:3175-3181.
205. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:285–350. Url: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
206. Halpern A, Mancini MC, Magalhães EMC, Fisberg M et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010;2(55):1-20. Url: <http://www.dmsjournal.com/content/2/1/55>.

207. Harsanyi S, Zamborsky R, Krajciova L, Kokavec M, Danisovic L. Developmental dysplasia of the hip: a review of etiopathogenesis, risk factors, and genetic aspects. *Medicina*. 2020;56(153):1-12. Doi:10.3390/medicina56040153.
208. Havel PJ. Section IV: Lipid modulators of islet function update on adipocyte hormones regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;1;Vol.53:143-151.
209. Hermida RC, Ayala DE. Ambulatory blood pressure monitoring in special populations: during pregnancy. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, *Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter13:253-276. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_13.
210. Iadecola C, Yaffe Kr, Biller J, Bratzke LC et al. Impact of hypertension on cognitive function a scientific statement from the american heart association. *Hypertension*. December 2016:67-94. Doi: 10.1161/hyp.0000000000000053.
211. Islam S. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and treatment of hypertension. *Adv Exp Med Biol. Advances in Internal Medicine*. 2017;2:109–116. Doi: 10.1007/5584_2016_177.
212. Jacob KA, Nathoe HM, Dieleman JM, Osch D, Kluin J, Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review / Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation. 2014;44(4):402-428. Doi: 10.1111/eci.12237.
213. Jacobs M, Sajjad A, Zheng K, Crosson J. Integration of Home Blood Pressure Monitoring in Hypertension Management. *Arch Clin Hypertens*. 2017;3(1):021-026.
214. Jog NR, James JA. Biomarkers in Connective Tissue Diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6):1473–1483. Doi:10.1016/j.jaci.2017.10.003.
215. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension – diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:557–68. Doi: 10.3238/arztebl.2018.0557.
216. Jupe S, Ray K, Roca CD, Varusai T et al. Interleukins and their signaling pathways in the reactome biological pathway database. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;4(141):1411-1416. Url: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.992>.

217. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*. April 16, 2019;50:1007-1023. Url: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.026>.
218. Kushaeva DS, Yakubova MM. Age features of chronic cerebrovascular insufficiency in some forms of dysplasia of cerebral arteries. *European Science Review*. 2018;11:170-174.
219. Kuciel-Lewandowska J, Kasperczak M, Szybinska M, Gnus J, Paprocka-Borowicz M. C-Reactive Protein (CRP) and Health Resort Reaction. *Journal of Chemistry*. 2020;articleID 7059319:1-7. Url: <https://doi.org/10.1155/2020/7059319>.
220. Kuzyk J, Boiko O, Stetsko T. Fibromuscular dysplasia of the coronary arteries: a case report and review of the literature. *Turk Patoloji Derg*. 2018;34:269-273. Doi: 10.5146/tjpath.2015.01341.
221. Krakoff LR. White coat hypertension. *White Coat Hypertension. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter17:331-342. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_17.
222. Krylov VP, Manak NA, Titov LP, Gayduk VN et al. The role of atherosclerosis and inflammation in the development of descending aortic aneurysms: special aspects of medical correction. *Health*. 2016;8:1335-1348. Url: <http://dx.doi.org/10.4236/health.2016.813134>.
223. Krzesiński P, Stańczyk A, Gielerak G, Piotrowicz K et al. The diagnostic value of supine blood pressure in hypertension. *Arch Med Sci*. 2016;2(12):310–318. Doi: 10.5114/aoms.2016.59256.
224. Khoharo HK, Shah AA, Qureshi F, Almani SA. Hyperuricemia in systemic hypertension and its correlation with systolic and diastolic blood pressure. *Professional Med J*. 2020;27(1):89-93. Doi: 10.29309/tpmj/2020.27.1.3345.
225. Lopez-Pineda A, Cordero A, Carratala-Munuera C, Orozco-Beltran D et al. Association analysis between hyperuricemia and long term mortality after acute coronary syndrome in three subgroups of patients. *Data in Brief*. 2018;17:885-889. Doi: [org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.017](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.017).

226. Lobov IL, Malkov AV, Lobov NI. Analysis of the physical growth and markers of connective tissue dysplasia in patients with perthes disease. *Pediatric traumatology? Orthopaedics and reconstructive surgery*. 2018;2(6):12-21. Doi: 10.17816/ptors6212-21.
227. Liu C-X, Zhu L, Li Y-J. Correlation of carotid plaque vulnerability with lipid metabolism, inflammatory response and protease activity in patients with coronary artery disease. *Journal of Hainan Medical University*. 2018;24(12):11-14.
228. Lim J, Pearman ME, Park W, Alkatan M, Machin DR, Tanaka H. Impact of blood pressure perturbations on arterial stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309:1540-1545. Doi:10.1152/ajpregu.00368.2015.
229. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, Knudson RA et al. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. *J Med Genet*. 2006;43(2):1-8. Doi: 10.1136/jmg.2005.034256: 10.1136/jmg.2005.034256.
230. Mansoor GA. Activity monitoring and the effects of the environment on blood pressure. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter3:45-53. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_3.
231. Mehmood K, Pervez A, Hussain M, Taj A, Sawar S, Zahoor M. Frequency of hyperuricemia in patients with heart diseases. *KJMS*. 2019;2;Vol.12:302-305.
232. Miner J, Quart BD, Girardet J. Treatment of gout and hyperuricemia. *Patent Application Publication Jan . 17. 2019;US 2019/0015392 A1:24*.
233. Miller M, Cannon C, Murphy S, Qin J et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-30.
234. Mikami Y, Takai Y, Era S, Ono Y et al. Provisional criteria for the diagnosis of hypertension in pregnancy using home blood pressure measurements. *Hypertension Research*. 2017;40:679-684. Doi:10.1038/hr.2017.6.
235. Morris SA, Orbach DB, Geva T, Singh MN, Gauvreau K, Lacro RV. Increased vertebral artery tortuosity index is associated with adverse outcomes in children and

- young adults with connective tissue disorders. *Circulation*. 2011;124:388-396. Doi: 10.1161/circulationaha.110.990549.
236. Myers MG. Monitoring blood pressure in the office. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, *Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter1:3-14. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_1.
237. McNair PW, Parker A, Taylor A, Battle R, Norton P, Sharma AM. Spontaneous coronary artery dissection and its association with fibromuscular dysplasia and other vascular abnormalities. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125:34–39. Doi: org/10.1016/j.amjcard.2019.09.043.
238. McKenzie FJ, Tassanakijpanich N, Epps KC, March SK, Hagerman RJ. Spontaneous coronary artery dissection in females with the fragile X FMR1 premutation. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2020;2:40–44. Doi: org/10.1016/j.jaccas.2019.11.058.
239. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J*. 2013;34:3028-34.
240. Pancera P, Ribul R, Presciuttini B, Lechi A. Prevalence of carotid artery kinking in 590 consecutive subjects evaluated by Echocolor Doppler. Is there a correlation with arterial hypertension? *Journal of Internal Medicine*. 2010;248:7–12.
241. Palubinskas AJ, Perloff D, Newton TH. Fibromuscular hyperplasia an arterial dysplasia of increasing clinical importance. From the Departments of Radiology and Medicine, University of California School of Medicine. San Francisco. California. December.1966;1;Vol. 98:907-915.
242. Parati G, Ochoa JE. Home (self) monitoring of blood pressure. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, *Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016; Chapter2:15-43. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_2.
243. Pitcher D, Grahame R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1982;4:352-354.

244. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016 / M. Banach, P. Jankowski, J. Józwiak et al. *Arch Med Sci.* 2017;13(1):1-45. Doi: 10.5114/aoms.2017.64712.
245. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosinski P, Bomba-Opon D et al. Management of hypertension in pregnancy-prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. A position statement of the Polish Society of Hypertension, Polish Cardiac, Society and Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians. *Ginekologia Polska.* 2019;Vol.90(suppl.A):1–59. Doi: 10.5603/gp.2019.0074.
246. Priscilla YH, Vera AB, John B. Waters impact of female sex on lipid lowering, clinical outcomes, and adverse effects in atorvastatin trials *Am. Journal of Cardiol.* 2015;Vol.115:447–453.
247. Rothman AMK, MacFadyen J, Thuren T, Webb A et al. Effects of interleukin-1 β inhibition on blood pressure, incident hypertension, and residual inflammatory risk. A secondary analysis of CANTOS. *Hypertension.* 2020;2(75):477-482. Url: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.13642>.
248. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine.* 2008;359(21):2195-2207.
249. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1 moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circulation Research.* 2016;1(118):145-156. Url: <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306656>.
250. Saito H, Hayashi H, Ueda T, Takahiko M, Kumita S. Changes in aortic wall thickness at a site of entry tear on computed tomography before development of acute aortic dissection. *Annals of Vascular Diseases.* September 5. 2019:1-6. Doi: 10.3400/avd.oa.19-00051.
251. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension: data from the general population (Pressione arteriose monitorate e loro associazioni [PAMELA] study). *Circulation.* 2001;104:1385-1392.

252. Solak Y, Kario K, Covic A, Bertelsen N et al. Clinical value of ambulatory blood pressure: Is it time to recommend for all patients with hypertension?. *Clin Exp Nephrol*. 11 October 2015;1-9. Doi: 10.1007/s10157-015-1184-1.
253. Soliman EZ, Ambrosius WT, Cushman WC, Zhang Z et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension SPRINT (Systolic blood pressure intervention trial). *Circulation*. 1 August 2017;5;Vol.136:440-450. Url: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028441>.
254. Sherstiuk L. Optimization of the prediction of arterial hypertension development in the patients with type diabetes mellitus on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Archive of clinical medicine*. 2019;1;Vol.25:1-4. Doi: 10.21802/acm.2019.1.8.
255. Sherstyuk L, Nikolenko Y. Unifferentiated connective tissue dysplasia as a potential predictor of arterial hypertension development in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of V. N. Karazin` KhNU*. 2018;36:23-32.
256. Stein-Zamir C, Volovik I, Rishpon S, Roger S. Developmental dysplasia of the hip: Risk markers, clinical screening and outcome. *Pediatrics International*. 2008;50:341–345. Doi: 10.1111/j.1442-200x.2008.02575.x.
257. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks. *Integrated Blood Pressure Control*. 2019;12:43–62. Url: <http://doi.org/10.2147/ibpc.s184685>.
258. Stergiou G, Kollias A, Parati G, O'Brien E. Office blood pressure measurement the weak cornerstone of hypertension diagnosis. *Hypertension*. 2018;71:813-815. Doi: 10.1161/hypertensionaha.118.10850.
259. Stergiou GS, Ntineri A. Home (Self) Monitoring of blood pressure in clinical trials. Home (self) monitoring of blood pressure in clinical trials. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter19:353-369. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_19.
260. Shomanova Z, Ohnewein B, Schernthaner C, Höfer K et al. Classic and novel biomarkers as potential predictors of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. *J. Clin. Med*. 2020;9;578:1-29. Doi:10.3390/jcm9020578.

261. Tanase DM, Gosav EM, Radu Smaranda, Ouatu A et al. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *International Journal of Hypertension*. 2019;ArticleID3159283:1-8. Url: <https://doi.org/10.1155/2019/3159283>.
262. Tiwaskar M. Hypertension and hyperuricemia: a compelling correlation. *Journal of The Association of Physicians of India*. 2018;Vol.66:11-12.
263. Townsend RR. Out-of-office monitoring in clinical practice. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, *Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter21:395-410. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_21.
264. Thelle DS, Arnesen E. CRP level as risk marker of cardiovascular disease?. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;5(130):512-514.
265. Vanakker OM, Hemelsoet D, Paepe AD. Hereditary connective tissue diseases in young adult stroke: a comprehensive synthesis. *SAGE-hindawi access to research stroke research and treatment*. 2011:18. Doi:10.4061/2011/712903.
266. Vornovitsky M, McClintic BR, Beck GR, Bisognano JD. Ambulatory blood pressure monitoring: is 24 hours necessary?. *Cardiology Journal*.2013;6;Vol.20:662–664. Doi: 10.5603/cj.2013.0167.
267. Viera AJ. Ambulatory blood pressure monitoring in special populations: masked hypertension Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, *Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016;Chapter 16:323-330. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_16.
268. Wang X, Lou M, Li Y, Ye W et al. (2015) Cardiovascular Involvement in Connective Tissue Disease: The Role of Interstitial Lung Disease. *PLoS ONE*. 2015;10(3):1-12. Doi:10.1371/journal.pone.0121976.
269. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years a randomized clinical trial. *JAMA*. June 28, 2016;24(315):2673-2682. Doi:10.1001/jama.2016.7050.

270. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021–3104. Doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
271. White WB, Barber V. Ambulatory monitoring of blood pressure: an overview of devices, analyses, and clinical utility. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics, Clinical hypertension and vascular diseases*. 2016; Chapter4:55-76. Doi: 10.1007/978-3-319-22771-9_4.
272. Weber KT, Janick JS, Shroff SG, Pick R et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circulation Research*. 1988;4(62):757-765.
273. Wheeler JB, Ikonomidis JS, Jones JA. Connective tissue disorders and cardiovascular complications: the indomitable role of transforming growth factor-beta signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:107-127. Doi:10.1007/978-94-007-7893-1_8.
274. Yakubova O. Relationship of connective tissue dysplasia and hypomagnesemia in genesis of juvenile dysmenorrhea. *European Medical, Health and Pharmaceutical Journal*. 2012;3:5-6.
275. Yeghiazarians Y. Essential facts in cardiovascular medicine. Board review and clinical pearls. 2018:184. Url: <https://doi.org/10.36019/9780813579702>.
276. Yurt A, Vardar E, Selçuki M, Erturk AR et al. Biomarkers of connective tissue disease in patients with intracranial aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010;17:1119–1121. Doi:10.1016/j.jocn.2010.01.028.
277. Yagoda AV, Grigoryan YaS, Gladkikh NN. Role of dysplastic features in evaluation of qt interval disorder in patients with small heart anomalies. *Medical news of north caucasus*. 2014;2;Vol.9:157-159. Url: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09047>.
278. 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.

279. Zaremba YH, Rak NO, Zaremba OV, Zaremba-Fedchyshyn OV, Virna MM, Odnorih LO. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;2(I);Tom LXXI:356-360. PMID: 29729173.
280. Zeng F, Huang R, Lu Y, Wu Z, Wang L. Association of anti-hyperuricemia treatment and prevalent cardiovascular disease in hypertensive patients. *Arch Med Sci*. 2020;16 (3):545–550. Url: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84397>.

ДОДАТКИ

Додаток А

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 фіброромускулярної 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 ґрунті 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, Карпляк 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 XX 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 XXI 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).*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. 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. – Публікація тез.
2. 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. – Публікація тез, стендова доповідь.
3. Заремба ЄХ, Голик ОМ, Рак НО, Турченок ОТ. Клінічний випадок вазоренальної гіпертензії, зумовленої стенозом правої та лівої ниркових артерій на ґрунті фібромускулярної дисплазії. Матеріали науково-практичної конференції інтернів «Актуальні питання терапії та сімейної медицини»; 2014 травня 19; Львів. Львів: 2014, с.30. – Публікація тез, усна доповідь.
4. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ. Вікові відмінності прояву недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих на артеріальну гіпертензію. Прогноз. Науково-практичний семінар «Актуальні питання сімейної медицини в Україні»; 2014 березня 28; Львів. – Стендова доповідь.
5. 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. – Публікація тез.
6. Заремба ЄХ, Рак НО, Шевчун-Пудлик ОМ. Малі аномалії розвитку серця у хворих на артеріальну гіпертензію. Науково-практичний семінар «Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні»; 2015 березня 25; Львів. – Стендова доповідь.

7. 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. – Публікація тез.
8. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ. Частота поширеності дисплазії сполучної тканини у хворих на артеріальну гіпертензію у практиці сімейного лікаря. IV з'їзд сімейних лікарів України (з міжнародною участю); 2015 червня 11-12; Полтава. – Стендова доповідь.
9. 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 – Публікація тез.
10. 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. – Публікація тез.
11. 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. – Публікація тез.
12. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ, Донарська ТП. Ознаки дисплазії сполучної тканини в органах зору у хворих на артеріальну гіпертензію. Науково-практична конференція «ГалМЕД» «Сімейна медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку»; 2016 квітня 13; Львів. – Стендова доповідь.
13. Рак НО, Гриб НВ. Артеріальна гіпертензія поєднана з дисплазією сполучної тканини: перебіг, діагностика та лікування. Науково-практичний семінар «Медичні стандарти лікування внутрішніх хвороб у клінічній практиці сімейного лікаря»; 2016 травня 17 року; Львів. – Усна доповідь.

14. 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. – Публікація тез.

15. 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. – Публікація тез, стендова доповідь.

16. Заремба ЄХ, Рак НО, Гриб НВ, Шевчун-Пудлик ОМ. Зв'язок між недиференційованою дисплазією сполучної тканини та артеріальною гіпертензією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку в рамках всесвітнього дня сімейного лікаря»; 2017 травня 18-19; Київ. – Стендова доповідь.

17. Заремба ЄХ, Шевчун-Пудлик ОМ, Рак НО. Недиференційована дисплазія сполучної тканини в хворих із порушенням ритму та провідності серця. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сімейної медицини та перспективи її розвитку в рамках всесвітнього дня сімейного лікаря»; 2017 травня 18-19; Київ. – Стендова доповідь.

18. 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. – Публікація тез, стендова доповідь.

19. 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. – Публікація тез, стендова доповідь.

20. 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. – Публікація тез.

21. 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. – Публікація тез.

22. 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. – Публікація тез.

23. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини, як один із проявів розвитку артеріальної гіпертензії. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми та перспективи сімейної медицини в Україні»; 2017 жовтня 26-27; Київ. – Стендова доповідь.

24. 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 01-30 листопада; Київ. Київ: 2017, с.24-26. – Публікація тез.

25. 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 01-30 листопада; Київ. Київ: 2017, с.26-28. – Публікація тез, стендова доповідь.

26. Заремба ЄХ, Рак НО. Артеріальна гіпертензія та її зв'язок з дисплазією сполучної тканини у практиці сімейного лікаря. Міжнародна науково-практична

конференція «Актуальні питання надання медичної допомоги на засадах ПМСД»; 2018 квітня 18-19; Ужгород. – Усна доповідь.

27. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ, Вірна ММ, Одноріг ЛО. Показники ліпідного спектру крові, гострофазових реакцій і сечової кислоти в хворих на артеріальну гіпертензію поєднаною з дисплазією сполучної тканини. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання надання медичної допомоги на засадах ПМСД»; 2018 квітня 18-19; Ужгород. – Стендова доповідь.

28. Заремба ЄХ, Заремба ОВ, Рак НО, Гриб НВ. Дисплазія сполучної тканини як фактор ризику артеріальної гіпертензії. Конгрес з міжнародною участю «Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи»; 2018 червня 07-08; Київ. – Стендова доповідь.

29. Заремба ЄХ, Рак НО, Гриб НВ. Динаміка оксипроліну крові у хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з дисплазією сполучної тканини. Конгрес з міжнародною участю «Якість первинної медичної допомоги в ракурсі реформи»; 2018 червня 07-08; Київ. – Стендова доповідь.

30. Заремба ЄХ, Карпляк 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. – Публікація тез, усна доповідь.

31. Рак НО. Метаболічна терапія у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисплазією сполучної тканини. Засідання обласного терапевтичного товариства; 2018 жовтня 03; Львів. – Усна доповідь.

32. Рак НО, Заремба ЄХ. Показники цитокінів в хворих на артеріальну гіпертензію поєднаною з дисплазією сполучної тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»; 2018 грудня 04-05; Київ. – Стендова доповідь.

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; Київ. Київ: 2018, с.62-64. – Публікація тез.

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. – Публікація тез, стендова доповідь.

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. – Публікація тез, стендова доповідь.

36. Заремба ЄХ, Рак НО, Вірна ММ, Чикеречко МА. Синдром Марфана, як прояв дисплазії сполучної тканини поєднаний з артеріальною гіпертензією. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці»; 2018 грудня 04-05; Київ. Київ: 2018. –Стендова доповідь.

37. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба ОВ. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень в осіб з дисплазією сполучної тканини. Конференція: « Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря»; 2019 квітня 24; Львів. – Усна доповідь.

38. Заремба ЄХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ. Профілактично-лікувальні заходи у хворих з дисплазією серцево-судинної системи. Конференція: « Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря»; 2019 квітня 24; Львів. – Усна доповідь.

39. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Зміна прозапальних інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію поєднаною з дисплазією сполучної тканини. Конференція: « Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря»; 2019 квітня 24; Львів. – Усна доповідь.

40. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Рак НО. Сучасний принцип лікування артеріальної гіпертензії поєднаної з недиференційованою дисплазією

сполучної тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 червня 06-07; Київ. – Усна доповідь.

41. 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. – Публікація тез, стендова доповідь.

42. Заремба ЄХ, Рак НО, Вірна ММ. Показники цитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з дисплазією сполучної тканини. Матеріали XX національного конгресу кардіологів України; 2019;1. Український кардіологічний журнал; 2019 вересня 25-27; Київ. Київ: 2019, с. 11. – Публікація тез.

43. Рак НО. Артеріальна гіпертензія та дисплазія сполучної тканини. XX Національний конгрес кардіологів України; 2019 вересня 25-27; Київ. – Усна доповідь.

44. 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 XXI національного конгресу кардіологів України. 2020;2. Український кардіологічний журнал. 2020 вересня 22-25; Київ. Київ: 2020, с. 9-11. – Публікація тез.

45. Заремба ЄХ, Рак НО. Діагностичні критерії дисплазії сполучної тканини у хворих із артеріальною гіпертензією в практиці сімейного лікаря. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Стан та перспективи розвитку первинної медичної допомоги в Україні». 2020 жовтня 29-30; Київ. – Усна доповідь.

ДОДАТОК В

Акти впровадженнь в лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція 1
 "01" _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Зміни зі сторони органа зору в хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з дисплазією сполучної тканини.
найменування пропозицій для впровадження
2. Кафедра сімейної медицини ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Заремба С.Х., Рах Н.О., Шевчун-Пудлик О.М., Донарська Т.П., Грив Н.В.
установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
3. Джерело інформації: Ураження органа зору у хворих на артеріальну гіпертензію при недиференційованій дисплазії сполучної тканини // Журнал «Архів офтальмології України». – 2017. – том 5. – № 1(7) – С. 27-31
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.³
4. Впроваджено в *м. Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра сімейної медицини ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького*
найменування лікувально-профілактичного закладу⁴ *м. Івано-Франківськ*
5. Термін впровадження⁵ з 02.02.2017 по 01.06.2018
6. Загальна кількість спостережень⁶ 29
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3)
Підвищити ефективність діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії поєднану з дисплазією сполучної тканини.

Показники ⁷	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зміни зі сторони органа зору в хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з дисплазією сполучної тканини	Найчастіше зустрічали ангіотивну сітківку в 96,8%, обмеження периферичного поля зору – в 32,3% осіб, пребліяцію – в 32,3%, гіперметропію – в 25,8%, міопії легкого ступеня – в 16,1%, середнього – в 12,9%, катаракту зустрічали – в 12,9% хворих.	<i>Джерело інформації: Ураження органа зору у хворих на артеріальну гіпертензію при недиференційованій дисплазії сполучної тканини // Журнал «Архів офтальмології України». – 2017. – том 5. – № 1(7) – С. 27-31</i>
Лабораторні методи діагностики хворих із артеріальною гіпертензією поєднану з дисплазією сполучної тканини	При обмеженні ліпідного спектру крові виявлені зміни характерні для активації атерогенезу: підвищення в крові рівня загального холестерину в 55,2% випадків, холестерину ЛПНЩ – у 65,9%, зниження вмісту холестерину ЛПВЩ – у 21,3%, достовірне підвищення коефіцієнту атерогенності – в 67,5%. Підвищеною показників тригліцеридів спостерігалося в 23,9% хворих, сечової кислоти – в 54,7%, С-реактивного протеїну – в 27,2% та серомукоїдіну – у 19,1%.	<i>При обмеженні ліпідного спектру крові виявлені зміни характерні для активації атерогенезу: підвищення в крові рівня загального холестерину в 55,2% випадків, холестерину ЛПНЩ – у 65,9%, зниження вмісту холестерину ЛПВЩ – у 21,3%, достовірне підвищення коефіцієнту атерогенності – в 67,5%. Підвищеною показників тригліцеридів спостерігалося в 23,9% хворих, сечової кислоти – в 54,7%, С-реактивного протеїну – в 27,2% та серомукоїдіну – у 19,1%.</i>

8. Зауваження, пропозиції "Виявлення артеріальної гіпертензії поєднану з дисплазією сполучної тканини, проведення комплексу об'єктивних, лабораторно-інструментальних методів обстеження може бути рекомендовано для покращення процесу захворювання, лікування та профілактики.

" 1 " червня 2018 р.

Відповідальний за впровадження
 посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

1. Узгоджені акти впровадження затверджує заст. Завідуючого відділом охорони здоров'я.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
4. В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
 ВАТ "Бібльос" у Львові з. 136 т. 1000.

*Завідуючий відділом охорони здоров'я
 Іванко А.
 Лещенко Н.В.*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Керівник установи, який запроваджує пропозиції¹
 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини в практиці сімейного лікаря. *найменування пропозиції для запровадження*
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69, Заремба С.Х., Рак Н.О., Заремба-Федичина О.В., Заремба О.В. *установи, що розробили, її поштова адреса, прізвище, ім'я по-батьківки стипендіата²*
3. Джерело інформації: *Особливості перебігу артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини в практиці сімейного лікаря // Здоров'я і суспільство. – 2017. - №3. – том 6. – с. 20-27.* *назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, статті, довідки, № а. с., і т. п.³*
4. Впроваджено в *м. Львівська Бульварна лікарня м. Львів* *найменування лікувально-профілактичного закладу⁴, його найменування медичного закладу/лікарні/лікаря*
5. Термін впровадження⁴ з *10.2017 по 31.12.2018*
6. Загальна кількість спостережень⁴ *23*
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, наведеними у джерелі інформації (п. 3) *Покращити діагностику та лікування артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх симптомів дисплазії сполучної тканини, ліпідного спектру крові, гастрофізичних показників, сечової кислоти.*

Показники ⁵	За даними	
	авторів, які пропонують запровадження	організації, що впровадила
Зовнішні та внутрішні прояви дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію	При порівняльному аналізі хворих з артеріальною гіпертензією в 90,67% спостерігалися ряд зовнішніх і внутрішніх симптомів дисплазії сполучної тканини, у 9,33% були відсутні прояви дисплазії сполучної тканини.	<i>У зв'язку з тим, що в даній групі хворих з артеріальною гіпертензією спостерігалися ряд зовнішніх і внутрішніх симптомів дисплазії сполучної тканини, у 9,33% були відсутні прояви дисплазії сполучної тканини.</i>
Зміни ліпідного спектру крові та маркера запалення	При порівняльній групі хворих з артеріальною гіпертензією та наявністю дисплазії сполучної тканини відмічається вищі показники активності запального процесу та ліпідного спектра крові, ніж у хворих без дисплазії сполучної тканини.	<i>Висновки: вивчення зовнішніх і внутрішніх симптомів дисплазії сполучної тканини, ліпідного спектра крові, гастрофізичних показників, сечової кислоти може бути рекомендовано для проведення її лікування.</i>

8. *Зауваження, пропозиції⁴ Вивчення артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини на основі дослідження зовнішніх і внутрішніх симптомів дисплазії сполучної тканини, ліпідного спектру крові, гастрофізичних показників, сечової кислоти може бути рекомендовано для проведення її лікування.*
- “1” грудня 2018 р.
- Відповідальний за впровадження*
Г.В.В. (проект. М.В.В.В.В.)
 пост.ім. прізвище, ім'я, по-батьківки

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. Завідуючого відділом охорони здоров'я.
 2. Заповнюється розробником.
 3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
 4. В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
 ВАГ “Бібльос” у Львові т. 136 т. 1000.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП
 «Тернопільська комунальна лікарня №2»
 Кміт В.В.
 18 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Цілями недиференційованої дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію *написувати пропозиції для впровадження*
2. Кафедра сімейної медицини ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Зареба С.Х., Рук Н.О., Шеручи-Пудлик О.М.
установка, при розробці, її виступає адреса, при якому, ім'я, по-батьківській лінійці
3. Джерело інформації: *Возрастные различия проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с артериальной гипертензией: прогноз // Научно-практический терапевтический журнал «Лечебное дело», г. Минск – 2017. – № 5 (57) – С. 26 – 28.*
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а. с., і т. п.
4. Впроваджено впроваджено в клінічну практику денного стаціонару КНП ТКМЛ №2.
5. Термін впровадження з 11.2017 по 1.11.2018
6. Загальна кількість спостережень - 24
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3)
Підвищити ефективність діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії шляхом вивчення впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини на розвиток та клінічний перебіг гіпертензії.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадили
<p>Клінічні та внутрішні ознаки дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію</p> <p>Лабораторні методи дослідження хворих із артеріальною гіпертензією поєднаною з дисплазією сполучної тканини</p>	<p>В хворих старше 35 років наявність ознак дисплазії сполучної тканини спостерігали в 88,7% осіб, а молодше 35 років у 11,3% відповіли.</p> <p>При лабораторному обстеженні ліпідного спектра крові виявлені зміни, характерні для активації атерогенезу: підвищення в крові рівня загального холестерину в 55,2% випадків, ХС ЛПНП – в 64,9%, зниження рівня ХСЛПВЩ – в 21,3%, достовірне підвищення коефіцієнта атерогенності – в 66,5%. Підвищення показників тригліцеридів спостерігали в 22,9% хворих, С-реактивного протеїну – в 26,2%, серомукоїд – в 18,1%</p>	<p><i>У хворих із артеріальною гіпертензією у 88,7% осіб виявлено ознаки дисплазії сполучної тканини. При лабораторному обстеженні ліпідного спектра крові виявлені зміни, характерні для активації атерогенезу: підвищення в крові рівня загального холестерину в 55,2% випадків, ХС ЛПНП – в 64,9%, зниження рівня ХСЛПВЩ – в 21,3%, достовірне підвищення коефіцієнта атерогенності – в 66,5%. Підвищення показників тригліцеридів спостерігали в 22,9% хворих, С-реактивного протеїну – в 26,2%, серомукоїд – в 18,1%</i></p>

8. Заключення, пропозиції *Виявлення артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини, систематичний диспансерний нагляд, застосування гіпертензивної терапії, проведення комплексу лікування, спрямованого на покращення структури та функції сполучної тканини може бути рекомендовано для покращення перебігу захворювання.*

9. Відповідальний за впровадження:

Завідуючий денного стаціонару:
 КНП ТКМЛ №2

Яліська Г.П.

«28» грудня 2018 року

1. У зазначені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.
2. Затверджується розробником.
3. Затверджується організацією, яка впровадила розробку.
4. В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
 ВАТ "Бібіліс" у Львові з. 136 т. 1000.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Керівник установи, в якій впроваджується пропозиція
 «29» січня 2019р.
 Гол. лікар ВРКЛДЦСГП Гладких В.Ю.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Зміни серцево – судинної системи в хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з недиференційованою дисплазією сполученої тканини.

найменування пропозиції впровадження?

2. Кафедра сімейної медицини ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Заремба Є.Х., Рак Н.О.

установа, що розробила її повна адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів?

3. Джерело інформації: Прояви недиференційованої дисплазії сполученої тканини зі сторони серцево – судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію // Acta medica Leopoliensia Львівський медичний часопис. -2015р. – том XXI- №2- С. 14-18.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, висхідні дані статті, № а. с., і т.п.?

4. Впроваджено в кардіологічному відділенні лікарської клініки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького – профілактичного закладу

5. Термін впровадження з 10.2018р. по 29.01.2019р.

6. Загальна кількість спостережень 20

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3)

Підвищення ефективності діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії поєднаної з недиференційованою дисплазією сполученої тканини.

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації що впровадили
Зміни серцево – судинної системи в хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з недиференційованою дисплазією сполученої тканини.	Найпоширені зміни у серцево-судинній системі: надшлуночкова тахікардія – у 1,6%, надшлуночкова екстрасистолія – у 3,2% осіб, блокади ніжок пучка Гіса – у 4,8% фібриляція передсердь – 25,8%, шлуночкова екстрасистолія – 19,3% хворих, коарктація аорти виявлені у 1,6% осіб, зміни судин, аневризми аорти – у 1,6%, стеноз гирла аорти – у 4,8%, пролапс мітральної стулки – у 1,6%, розщеплення задньої мітральної стулки між сегментами, спостерігається у 1,6% хворих, у 15% пацієнтів спостерігали варикозне розширення вен ніжок кінцівок.	Кардіологічне відділення лікарської клініки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Показники ліпідного спектру крові та рівень гострофазових реакцій	Підвищення в крові рівня загального холестерину у 53,2% випадків, холестерину ЛПНЩ – у 62,9%, зниження вмісту холестерину ЛПВЩ – у 19,3%, достовірне підвищення коефіцієнту етерогенності – у 64,5%. Підвищення показників тригліцеридів спостерігалися у 20,9% хворих, С-реактивного протеїну – у 24,2%, серому кобіліну – у 16,1%.	Підвищення рівня ліпідів у крові

8. Зауваження, пропозиції - Визначення наявності та ступеня ураженості дисплазії сполученої тканини, дослідження лабораторних показників у хворих на артеріальну гіпертензію, може бути рекомендовано для виявлення важкості клінічного процесу у захворювання, імовірності розвитку вад, порушень ритму та провідності серця.

Відповідальний за впровадження
 Посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові

«29» січня 2019 р.

Зав. кардіол. відділення
 О.І. Семикон

Декан факультету педіатричної освіти
 Керівник установи, в якій впроваджується розробка
 "01.06.2019 р.
 проф. Колес

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування метаболічної терапії в хворих на артеріальну гіпертензію поєднанню з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.
 найменування пропозиції для впровадження²
2. Кафедра сімейної медицини ФІДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Заремба С.Х., Заремба О.В., Рух Н.О., Прокопа М.І., Вірни М.М., Чех С.Р.
 установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів³
3. Джерело інформації: Вплив кверцетину на ліпідний спектр крові, гострофазові реакції та рівень сечової кислоти у хворих на артеріальну гіпертензію поєднанню з недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Фітотерапія. Науково-практичний часопис. – 2018 р. – № 3. – 26-30
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листів, вихідні дані статті, № м. с. і т. н.⁴
4. Впроваджено на клінічних базис кафедрні терапії та сімейної медицини факультету педіатричної освіти
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁵ факультету педіатричної освіти
5. Термін впровадження⁴ з 12.2018 по 01.06.2019
6. Загальна кількість спостережень⁴ 25
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3)
 Покращити ефективність лікування хворих на артеріальну гіпертензію поєднанню з недиференційованою дисплазією сполучної тканини при застосуванні метаболічної терапії.

Показники ¹	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Зовнішні та внутрішні прояви дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію	В I-й групі хворих (n=30) виявлено дисплазію сполучної тканини середнього ступеня важкості – в 27 (90%), важкого ступеня – в 3 осіб (10%). У II-й групі хворих (n=22) середнього ступеня важкості виявлено – в 18 (81,8%), важкого ступеня – в 4 пацієнтів (18,2%).	Дисплазія сполучної тканини середнього ступеня важкості виявлена в 20 із 25 (80%) пацієнтів.
Зміни ліпідного спектру крові, гострофазових реакцій та рівня сечової кислоти в хворих на артеріальну гіпертензію поєднанню з дисплазією сполучної тканини	При дослідженні стану ліпідного обміну через 14 днів лікування достовірні зміни показників ліпідного спектру крові відмічено лише у групі хворих, яким проводилася метаболічна терапія із застосуванням водорозчинного кверцетину. Рівень ЗХС знизився на 24,9% (p<0,01), ХС ЛПНЩ на 24,7% (p<0,05), ХС ЛПВЩ на 25,1% (p<0,01) у порівнянні з даними до лікування. Рівень сечової кислоти знизився на 37,1% (p<0,05), СРБ – на 65,8% (p<0,001) у порівнянні з даними до лікування.	Після впливу водорозчинного кверцетину рівень ЗХС знизився на 25,2%, а рівень СРБ – на 52,4% у порівнянні з даними до лікування.

8. Зауваження, пропозиції⁴ Застосування водорозчинного кверцетину в комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію поєднанню з дисплазією сполучної тканини може бути рекомендовано для покращення клінічного перебігу захворювання, зменшення частоти рецидивів гіпертензивних кризів на постгоспітальному періоді, кількості ускладнень, додатковому гіпотензивному ефекту, нормалізації гострофазових реакцій, ліпідного спектру крові та рівня сечової кислоти.

"1" червня 2019 р.

Відповідальний за впровадження
 доц. кафедри терапії та сімейної медицини ФІДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
 посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові
 Стефуса С.Р.

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. Завідуючого відділом охорони здоров'я.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.
4. В акт вдруковуються тільки ті показники, яким відповідає дана розробка.
 ВАТ "Більюс" у Львові з. 136 т. 1000.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція¹
 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Метод лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини.
 найменування пропозиції для впровадження²
2. Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Заремба С.Х., Карпач В.М., Рак Н.О., Заремба-Федчишин О.В., Заремба О.В.
 установа, що розробила її поштова адреса, прізвище, ім'я, по-батькові авторів²
3. Джерело інформації: Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини // Збірник клінічної і експериментальної медицини. – 2018 р. – № 3. С. 61-68.
 назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, аксіомні дані статті № п.с. і м.п.²
4. Впроваджено в лікарсько-діагностичному центрі «Медіка»
 найменування лікувально-профілактичного закладу⁴ м.п. і підписи керівника
5. Термін впровадження⁴ з 10.10.2018 по 01.10.2019
6. Загальна кількість спостережень⁴ 21
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3)
Покращити ефективність лікування артеріальної гіпертензії поєднаної з дисплазією сполучної тканини на основі визначення домінуючих і внутрішніх симптомів дисплазії сполучної тканини, активності запалення, системи згортання крові, з застосуванням комбінації ДАП та ББК та використання метаболічної терапії в комплексному лікуванні

Показники ¹	За даними	
	авторів, які пропонували впровадження	організації, що впровадила
Прояви дисплазії сполучної тканини в хворих на артеріальну гіпертензію	У 1-й групі хворих (які крім базисної терапії, отримували 2-етил-6-метил-3-гідрооксипіридину сукцинат (мексикор)) дисплазія сполучної тканини середнього ступеня важкості виявлено 30 (85,7%), у 2-й групі (які отримували базисну терапію згідно клінічного протоколу) – в 20 (90,9%), важкого ступеня вираженості спостерігалися – в 5 (14,3%) та 2 (9,1%) пацієнтів відповідно.	<i>у 1-й групі хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з дисплазією сполучної тканини середнього ступеня важкості виявлено 20 осіб, важкого ступеня вираженості – 5 осіб. У 2-й групі хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з дисплазією сполучної тканини середнього ступеня важкості виявлено 20 осіб, важкого ступеня вираженості – 2 особи.</i>
Результати лабораторно-інструментальних методів обстеження у хворих артеріальну гіпертензію поєднаною з дифузійно-проліферативною дисплазією сполучної тканини.	До 10 діб лікування в основній групі середньодобове САТ і ДАТ знижувався на 15,6% і 17,5% відповідно, а до 30 діб – на 25,2% і 26,4%, рівень СРП знизився на 42,8% на 10 днів лікування та в 2 рази після 30 днів спостереження. Достовірно змінився рівень ПП на 10 днів – 85,52±4,93, через 30 днів стаціонарного лікування – 82,39±5,13.	<i>до 10 днів лікування рівень САТ і ДАТ знизився на 15,6% і 17,5% відповідно, а до 30 днів – на 25,2% і 26,4%. Рівень СРП знизився на 42,8% на 10 днів лікування та в 2 рази після 30 днів спостереження. Достовірно змінився рівень ПП на 10 днів – 85,52±4,93, через 30 днів стаціонарного лікування – 82,39±5,13.</i>

8. Зауваження, пропозиції¹ Застосування раміприл/амлодіпін та 2-етил-6-метил-3-гідрооксипіридину сукцинат в комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію поєднану з дисплазією сполучної тканини може бути рекомендована для покращення клінічного перебігу захворювання, зменшення частоти рецидивів гіпертонічних кризів, зниження кількості ускладнень, зменшення термінів стабілізації артеріального тиску, сприяння нормалізації СРП та показників системи згортання крові.

“ 1 ” жовтня 2019 р.

Відповідальний за впровадження
 посада, підпис, прізвище, ім'я, по-батькові
Забірюк М.В.
Григорук М.В.
Григорук М.В.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
« 04 » _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *Алгоритм ризику розвитку артеріальної гіпертензії за наявності ознак дисплазії сполучної тканини*
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Заремба Є.Х., Рак Н.О., Заремба-Федчишин О.В., Заремба О.В., Вірна М.М.
3. **Джерело інформації:** 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.
4. **Впроваджено в відділення кардіології Комунального закладу Львівської обласної ради "Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр", м.Львів, вул. Кульпарківська, 35.**
5. **Термін впровадження:** січень – червень 2021 року
6. **Загальна кількість спостережень:** 40.
7. **Позитивні результати (кількість спостережень):** 40.
8. **Негативні результати (кількість спостережень):** відсутні.
9. **Невизначені результати (кількість спостережень):** відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** результати досліджень використані в хворих із артеріальною гіпертензією для виявлення зовнішніх і внутрішніх ознак дисплазії сполучної тканини та попередження та зменшення ускладнень в хворих із артеріальною гіпертензією поєднаною з дисплазією сполучної тканини.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується виявлення зовнішніх і внутрішніх ознак дисплазії сполучної тканини, вплив її на розвиток, клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, попередження та зменшення виникнення кардіоваскулярних ускладнень в хворих із артеріальною гіпертензією поєднаною з дисплазією сполучної тканини.

« 04 » _____ 2021 р.

Відповідальний за впровадження

посади, татця, наставника, по-батькові



Додаток Д

Акти впровадженнь в навчальний процес



Акт впровадження

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, пов'язаної з дисплазією сполучної тканини
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010 м. Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра сімейної медицини ФПДО
3. **Джерело інформації:** Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, пов'язаної з дисплазією сполучної тканини. Патент на користь медаль № 133170 (UA) від 25.03.2019 р. Бюлетень № 6, Завья № 2 2018 10423 від 22.10.2018. Випадківник: Заремба Є.Х., Рак Н.О., Заремба-Федичини О.В., Заремба О.З. Патентодавники: ЛНМУ імені Данила Галицького
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини
5. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес для студентів
6. **Термін впровадження:** з вересня 2019 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** поглиблення знань студентів по покращенню ефективності лікування артеріальної гіпертензії, пов'язаної з дисплазією сполучної тканини


Заданіє		
Повеління	Розроблення	Організації, що впровадила
Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, пов'язаної з дисплазією сполучної тканини	Покращення ефективності лікування артеріальної гіпертензії, пов'язаної з дисплазією сполучної тканини, шляхом індивідуального підбору дози лікарського засобу на основі вимірювання вихідного рівня артеріального тиску (АТ), ДМАТ та додаткового визначення цільового середньодобового рівня АТ при загосуванні комбінації препаратів з амлодіпіном з наступним покращенням клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, лабораторно-інструментальних даних та попередженням розвитку ускладнень.	Підвищення рівня фактової підготовки студентів 6-го курсу медичного факультету при визначенні дисципліни «Загальна практика-сімейна медицина» і «Внутрішні хвороби в сімейній медицині».

8. **Зауваження, пропозиції:** немає, доцільно подальше впровадження

«1» вересня 2019 р.

Відповідальний за впровадження

Зачілувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «ТДМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
д-р мед. наук, професор

 Л.С. Бабіцький

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
 академік НАМН України,
 член-кореспондент НАН України
 д.мед.н., професор Нікопченко О.С.
 «01» вересня 2019 р.

Акт впровадження

- Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010 м.Львів, вул. Пекарська, 69, кафедра сімейної медицини ФПДО
- Джерело інформації:** Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. Патент на корисну модель № 133170 (UA) від 25.03.2019 р. Бюлетень № 6
- Базова установа, яка проводить впровадження:** ДЗ Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, кафедра загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії
- Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес для лікарів-інтернів, слухачів передгестаційних циклів
- Термін впровадження:** з вересня 2019 р.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** поглиблення знань лікарів-інтернів, слухачів передгестаційних циклів по тематичні комплексного лікування артеріальної гіпертензії

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впровадили
Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини	Покращення ефективності лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини з застосуванням комбінації раміприла та амлодіпіна («Хартіл АМ»)	Підвищення рівня фахової підготовки лікарів-інтернів, слухачів передгестаційних циклів з питань лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини

- Зауваження, пропозиції:** немає, доцільно подальше впровадження

«01» вересня 2019 р.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри загальної практики –
 Сімейної медицини з курсами
 дерматовенерології та психіатрії
 ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
 д.мед.н., професор


 В.І.Кощля


“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Перший проректор з науково-педагогічної роботи
 Львівського національного медичного університету
 імені Данила Галицького
 член-кор. НАН України, д. мед. н., професор
 М. Р. Гужовський
 « 04 » _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *Алгоритм ризику розвитку артеріальної гіпертензії за наявності ознак дисплазії сполучної тканини*
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Кафедра сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, Заремба С.Х., Рак Н.О., Заремба-Федчишин О.В., Заремба О.В., Вірна М.М.
3. **Джерело інформації:** Заремба СХ, 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.
4. **Впроваджено** в навчально-педагогічний процес кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, м. Львів, вул. Пекарська, 69.
5. **Термін впровадження:** січень – червень 2021 року
6. **Загальна кількість спостережень:** 46.
7. **Позитивні результати** (кількість спостережень): 46.
8. **Негативні результати** (кількість спостережень): відсутні.
9. **Невизначені результати** (кількість спостережень): відсутні.
10. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень використані для підготовки до семінарських та практичних занять слухачів кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО, лікарів-інтернів та клінічних ординаторів.
11. **Зауваження, пропозиції:** Пропонується для визначення індивідуального ризику розвитку артеріальної гіпертензії при наявності ознак дисплазії сполучної тканини та зменшення ускладнень в хворих із артеріальною гіпертензією поєднаною з дисплазією сполучної тканини застосовуючи алгоритм розвитку ризику артеріальної гіпертензії при наявності ознак дисплазії сполучної тканини, в якому для прогнозування ймовірності виникнення захворювання застосовується бальна шкала ознак сполучної тканини, для запровадження в навчально-педагогічний процес на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО.

Завідувач кафедри
 терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО
 д.мед.н., професор

« 05 » _____ 2021 р.



С.Я. Скліаров