

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОВАЛЕНКО ЄВГЕН ЛЕОНІДОВИЧ

Прим. № 1

УДК: 616.12-008.331.1-085.849.19(477.52) (043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

Модифікація факторів ризику артеріальної гіпертензії з використанням
низькоінтенсивної внутрішньовенної лазерної терапії

222 Медицина

22 «Охорона здоров'я»

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

_____ Є.Л. Коваленко

Науковий керівник Мелеховець Оксана Костянтинівна, кандидат медичних наук, доцент

Суми - 2020

АНОТАЦІЯ

Коваленко Є.Л. Модифікація факторів ризику артеріальної гіпертензії з використанням низькоінтенсивної внутрішньовенної лазерної терапії. – Кваліфікаційна наукова стаття на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Сумський державний університет МОН України, Суми, 2020 р.

Загальний результат дисертаційного дослідження містить раціональний підхід до вирішення завдання, що передбачає розробку ефективних засобів модифікації факторів ризику артеріальної гіпертензії (АГ) з використанням внутрішньовенної лазерної терапії (ВЛТ). У роботі були досліджені зв'язки між рівнем сечової кислоти (СК) та показниками жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка (ЛШ), змінами морфології еритроцитів та ступенем АГ. Встановлено підвищення відносних ризиків розвитку артеріальної гіпертензії за наявності гіперурикемії (ГУ). Розроблено спосіб корекції артеріального тиску (АТ), рівня сечової кислоти, ендотеліальної дисфункції, показників жорсткості артеріальної стінки, систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка, пойкилоцитозу, який передбачає застосування ВЛТ із потужністю лазерного випромінювання 1,5 мВт, довжиною хвилі $\lambda = 635$ нм десятиденним курсом по 15 хвилин щоденно у поєднанні зі стандартною антигіпертензивною терапією (АГТ). Обґрунтовано доцільність застосування ВЛТ для корекції порушення добових коливань артеріального тиску у хворих з есенціальною АГ І стадії, 1-2 ступенів.

Метою роботи є оптимізація комбінованої терапії модифікуючих факторів ризику у хворих на артеріальну гіпертензію І стадії з використанням внутрішньовенної лазерної терапії на підставі вивчення рівня гіперурикемії, ендотеліальної дисфункції та систолодіастолічної функції міокарду, швидкості пульсової хвилі по аорті та пойкилоцитозу.

Задачі роботи:

1. Проаналізувати дані сучасних багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо поширеності гіперурикемії, артеріальної гіпертензії та їх асоціації.

2. Дослідити та провести порівняльну характеристику рівнів сечової кислоти, функціонального стану ендотелію, міокарда, швидкості поширення пульсової хвилі, рівня пойкилоцитозу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією І стадії з нормальним рівнем сечової кислоти відносно контрольної групи з нормальним артеріальним тиском та нормальним рівнем сечової кислоти.

3. Визначити зв'язок між гіперурикемією та функціональним станом ендотелію і міокарда, швидкістю поширення пульсової хвилі по аорті та рівнем пойкилоцитозу у пацієнтів з АГ І стадії, 1–2 ступенів.

4. Проаналізувати відносні ризики розвитку артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ, збільшення жорсткості артеріальної стінки, виникнення пойкилоцитозу у нормотензивних пацієнтів з ГУ по відношенню до нормотензивних пацієнтів.

5. Визначити ефективність внутрішньовенної лазерної терапії як метода корекції артеріального тиску, гіперурикемії, дисфункції ендотелію і міокарда, швидкості поширення пульсової хвилі по аорті та пойкилоцитозу в комплексному лікуванні пацієнтів з АГ І стадії у порівнянні зі стандартною антигіпертензивною терапією.

6. Встановити можливість корекції факторів ризику АГ (ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), швидкості пульсової хвилі (ШПХ), індексу Теі, пойкилоцитозу, гіперурикемії) за допомогою внутрішньовенної лазерної терапії у нормотензивних осіб з ГУ.

Об'єкт дослідження – фактори ризику артеріальної гіпертензії, що підлягають модифікації.

Предмет дослідження – вплив внутрішньовенної лазерної терапії на рівень АТ, сечової кислоти, жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної та систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка, утворення патологічно змінених форм еритроцитів.

Матеріали та методи. Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Сумського державного університету «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи» (№ державної реєстрації 0117U002157; 01.17-12.21).

З метою формування груп дослідження було обстежено 480 хворих, що звертались за первинною допомогою до лікаря загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) протягом 2016 – 2018 рр. Було відібрано 370 осіб: 250 пацієнтів з АГ I стадії, 1–2 ступенів; та 120 осіб з нормальним АТ. Обстеження та лікування пацієнтів призначалось згідно рекомендацій Європейської асоціації з лікування АГ та чинних наказів МОЗ України (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії"; Європейської асоціації WALT (World Association for Laser Therapy).

Пацієнти при включенні у дисертаційне дослідження підписували інформовану згоду на проведення лікування згідно міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики» та протоколу комісії з питань біомедичної етики медичного інституту Сумського державного університету (протокол №2/2 від 20 лютого 2020 р.).

Було сформовано 4 групи: 1 група, порівняльна (n=30) (практично здорові особи); 2 група (n=52) – нормотензивні пацієнти з гіперурикемією; 3 група (n = 48) – пацієнти з есенціальною АГ I стадії, 1–2 ступенів; 4 група (n = 54) – пацієнти з есенціальною АГ I стадії, 1–2 ступеня у поєднанні з ГУ. Згідно схем лікування групи 3 та 4 були поділені на підгрупи: 3А (n = 24), 4А (n = 26) (стандартна АГТ відповідно до національних протоколів: лозартан 100 мг один раз на добу з подальшим підбором дози) та 3Б (n = 24), 4Б (n = 28) (комбіноване лікування АГТ та ВЛТ).

Добове моніторування АТ проводили осцилометричним методом апаратом АВМР-50 НЕАСО протягом 24 годин при включенні у дослідження та через 2 тижні після закінчення курсу ВЛТ.

Пробу з реактивною гіперемією для визначення ЕЗВД проводили з використанням ультразвукового апарату SonoScape S6Pro та сфігноманометра LittleDoctor LD-SO13. Критеріями вазомоторної дисфункції ендотелію вважали відсутність приросту діаметра плечової артерії більше ніж на 10 % у відповідь на проведення проби з реактивною гіперемією або появу вазоконстрикції.

Лабораторні аналізи крові (клінічний аналіз, ліпідограма, вміст креатиніну, сечової кислоти, глюкози) виконувались за стандартними методиками з використанням напівавтоматичного аналізатора RT-9800 (Rayto). Дослідження морфології еритроцитів виконувалось за методом Романовського-Гімзи з модифікацією Майн-Грюнвальда та з використанням растрової електронної мікроскопії. Растрову електронну мікроскопію проводили на растровому електронному мікроскопі РЭИ-106И "SELMI" з камерою низького вакууму.

Стандартне ехокардіографічне дослідження проводили на ультразвуковому апараті SonoScape S6Pro. Систолодіастолічна функція ЛШ визначалася з використанням неінвазивної ехокардіографічної проби з визначенням індексу T_{ei} , який дозволяє оцінити як систолічну, так і діастолічну функцію міокарда ЛШ з урахуванням періодів ізоволюметричного скорочення та ізоволюметричної релаксації міокарда ЛШ. Вимірювання швидкості розповсюдження пульсової хвилі по аорті здійснювали за допомогою апарату SonoScape S6Pro синхронізованим з ЕКГ каналом. Для реєстрації ЕКГ використовували електрокардіограф Неасо 100G.

Курс ВЛТ проводили з використанням стерильного світловоду діаметром 500 мкм. Режим ВЛТ: довжина хвилі 635 нм, потужність на виході світловоду 1,5 мВт, щільність потужності випромінювання 0,2 Вт/см² у постійному режимі, флюєнс 0,2 Дж/см², експозицією 900 сек, сумарною дозою

випромінювання до 180 Дж/см², курс – щоденно, загальною кількістю 10 процедур.

Порівняння вираженості факторів ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АГ І стадії по відношенню до контрольної групи виявило на 22,6 % вищий рівень СК крові ($p < 0,05$), на 7,5 % вищий рівень ендотеліальної дисфункції із зниженням ендотелійзалежної вазодилатації ($p < 0,05$), на 46,1% - швидкості пульсової хвилі ($p < 0,05$), та на 13,9% – рівня пойкилоцитозу ($p < 0,05$), що свідчить про роль вказаних факторів ризику у розвитку АГ.

З метою встановлення кореляційних зв'язків між вивченими факторами ризику у досліджуваних групах здійснювали розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена: у 2-й групі виявлено прямий зв'язок середньої сили між вмістом СК та рівнем САТ ($r = 0,49$; $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,35$; $p < 0,05$), ШПХ ($r = 0,58$), міокардіальною дисфункцією ($r = 0,64$), рівнем пойкилоцитозу ($r = 0,42$) та обернений зв'язок середньої сили з ендотеліальною дисфункцією ($r = - 0,52$) ($p < 0,05$ для всіх). У 3-й групі знайдено прямий зв'язок середньої сили між вмістом СК та САТ ($r = 0,32$; $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), ШПХ ($r = 0,34$), міокардіальною дисфункцією ($r = 0,47$), рівнем пойкилоцитозу ($r = 0,69$) та обернений зв'язок середньої сили з ендотеліальною дисфункцією ($r = - 0,35$) ($p < 0,05$ для всіх). У 4-й групі за наявності АГ та ГУ виявлено прямий кореляційний зв'язок з вищим рівнем достовірності ($p < 0,001$) у парах СК – ДАТд ($r = 0,33$; $p < 0,05$), СК – ЕЗВД ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

Встановлено суттєве збільшення відносного ризику розвитку АГ за наявності ГУ у нормотензивних пацієнтів за піврічний період спостереження у 4,62 разів, перевищення нормальних показників ШПХ у 5,97 разів, індексу Теі у 5,39, ЕЗВД у 4,48, пойкилоцитозу у 3,62 разів ($p < 0,05$ для всіх).

У дослідженні було встановлено зв'язок між ГУ та підвищенням АТ як у нормотензивних пацієнтів (денний та нічний САТ та ДАТ на 10 %), так і у пацієнтів з АГ. У нормотензивних пацієнтів з ГУ на фоні зменшення рівня СК на 14,7 % виявлено наступне зниження середньоденних показників АТ: САТд

на 9,0 %, ДАТд на 14,4 %, ІЧ ДАТд на 7,3 %, ШПХ на 20,5%, індекс Теі на 12,2%, пойкилоцитозу на 4,7 % та збільшення ЕЗВД на 6,6 %.

Оцінка ефективності АГТ у гіпертензивних хворих без ГУ (3А група) продемонструвала динаміку зниження показників денного та нічного АТ: САТд на 7,9 %, ДАТд на 8,3%, ДАТн на 12,4 %. При оцінці навантаження АТ в денний та нічний час відмічається статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження ІЧ АТ протягом доби. У пацієнтів 3А групи після лікування відбулося зниження показників ранкового підйому САТ (ШРП САТ на 26,1% і ВРП САТ на 18,8%), але достовірного зниження вказаних параметрів ДАТ не виявлено. Слід зазначити, що проведене лікування у 3А групі було асоційоване зі зменшенням жорсткості аорти (зниження ШПХ на 7,8 %) та зниженням рівня пойкилоцитозу на 0,8 %.

У гіпертензивних хворих без ГУ (3Б група) після комбінованого лікування АГТ та ВЛТ виявлене статистично достовірне зниження САТд на 12,1 %, ДАТд на 10,7 %, ДАТн на 14,9 %. На відміну від групи 3А, комбіноване лікування у 3Б групі було асоційоване із зниженням усіх показників ДМАТ, які відповідали за навантаження АТ, швидкість і величину його ранкового підйому ($p < 0,05$). Після проведеного курсу лікування у 3Б групі відмічалось зниження ШПХ на 11,9 %, ЕЗВД на 1,8 %, індекс Теі на 9,3 %, рівня СК на 6,7 %, пойкилоцитозу на 3,7 %

У групі 4А гіпертензивних хворих з ГУ використання АГТ показало зниження САТд на 4,5 %, ДАТд на 7,3 %, ДАТн на 15,2 %. Відповідна динаміка спостерігалася при аналізі показників ІЧ АТ, ВРП та ШРП АТ ($p < 0,05$). При дослідженні динаміки аналогічних показників пацієнтів з ГУ та АГ, які отримували АГТ, виявлене статистично достовірне зниження ШПХ на 8,5 %, СК на 6,8 %, індексу Теі на 10,5 % та підвищення ЕЗВД на 5,0 %.

Використання комбінації АГТ та ВЛТ у гіпертензивних хворих з ГУ (група 4Б) асоціюється із зниженням ШПХ на 21,9 %, індексу Теі на 29,3 %, рівня СК на 19,2 %, пойкилоцитозу на 7,3 % та зростанням ЕЗВД на 8,5 %, що у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними препаратами забезпечує від

5 до 28 % додаткового зниження вивчених факторів ризику АГ. Динаміка показників ДМАТ після проведеного лікування вказує на статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження показників САТ та ДАТ вдень та вночі.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає в тому, що вперше в Україні застосований спосіб корекції модифікованих факторів ризику у пацієнтів з поєднанням ГУ та артеріальної гіпертензії з використанням схеми комбінованого лікування з внутрішньовенною лазерною терапією. Автором вперше показано ефективність та запатентовано спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії з оптичним світловодом діаметром 500 мкм, джерелом випромінювання з довжиною хвилі 635 нм, флюєнс 0,2 Вт/см², експозицією 900 с із сумарною поглинутою дозою випромінювання 180 Дж/см² та курсом 10 процедур з наступним контролем динаміки показників сечової кислоти та артеріального тиску. Також вперше досліджено поширеність гіперурикемії серед нормотензивних та пацієнтів з АГ І стадії, 1–2 ступенів серед пацієнтів, які звертаються до лікаря загальної практики – сімейної медицини.

Вперше виявлена асоціація ГУ зі збільшенням жорсткості артеріальної стінки, формуванням ендотеліальної та систолодіастолічної дисфункції, підвищенням середньодобових показників АТ. Встановлено зв'язок між рівнем СК та вираженістю окремих ФР АГ (ендотеліальна дисфункція, міокардіальна дисфункція, понаднормове збільшення жорсткості стінки аорти). Розширено відомості про здатність СК впливати на морфологію еритроцитів шляхом формування пойкилоцитозу. Вперше вивчено асоціацію показників добових профілів АТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ та обґрунтовано використання ВЛТ у комплексній терапії як методу немедикаментозної корекції добових профілів АТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ з метою первинної профілактики АГ.

Результати роботи включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу

охорони здоров'я»: Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії. Патент України на корисну модель № 129250 U, МПК 61К 31/722 (2006.01) та Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня. Патент України на корисну модель № 119092 U, МПК А61N 5/06 (2006.01).

Отримані результати дозволили розробити та впровадити в практику спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії. Обґрунтовано доцільність використання ВЛТ для зниження рівня сечової кислоти у випадках, коли згідно сучасних рекомендацій по лікуванню АГ, фармакологічне лікування не показане. Застосування ВЛТ в комбінації з АГТ дозволяє швидше проводити корекцію факторів ризику АГ у гіпертензивних пацієнтів в амбулаторних умовах, досягаючи утримання стійкого результату впродовж піврічного терміну.

Практичне впровадження результатів дослідження у клінічну практику здійснено на базі КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» (Акт про впровадження від 05.03.2020 р.), КНП «*Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1*» СМР (Акт про впровадження від 17.01.2020 р.), ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини» (Акт про впровадження від 04.11.2019 р.), КНП БРР «Буринська центральної районна лікарні ім. проф. М.П. Новаченка» (Акт про впровадження від 12.02.2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці: 2 статті, які індексується у БД Scopus, 2 статті – БД WoS, з них 3 статті в іноземних виданнях країни Європейського Союзу (Польща); 5 статей у наукових фахових виданнях України; 11 тез в матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій; отримано 2 патенти на корисну модель України.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз чисельних багатоцентрових досліджень свідчить про зростаючий інтерес до гіперурикемії як до фактора ризику, що обтяжує перебіг артеріальної гіпертензії та асоціює з фатальними ускладненнями.

Розповсюдженість ГУ у країнах Східної Європи складає 25,5%, що майже співставно з поширеністю АГ – 28,5%, що робить актуальним оптимізацію комбінованих лікувальних схем для корекції модифікуючих факторів ризику у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії.

2. При вивченні факторів ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АГ I стадії по відношенню до контрольної групи було встановлено на 22,6 % вищий рівень СК крові ($p < 0,05$), на 7,5 % вищий рівень ендотеліальної дисфункції із зниженням ендотеліозалежної вазодилатації ($p < 0,05$), на 46,1% – швидкості пульсової хвилі ($p < 0,05$), та на 13,9% – рівня поїкілоцитозу ($p < 0,05$), що свідчить про роль вказаних показників у розвитку АГ.

3. У пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії I стадії, 1-2 ступеня та гіперурикемії встановлено наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом сечової кислоти та рівнем артеріального тиску: САТд ($r = 0,48$, $p < 0,001$), ДАТд ($r = 0,33$, $p < 0,05$). При цьому підвищення рівня сечової кислоти негативно асоціює з дисфункцією ендотелію (ЕЗВД $r = -0,62$, $p < 0,001$), та має пряму асоціацію з дисфункцією міокарда лівого шлуночка (індекс Теі $r = 0,33$, $p < 0,05$), понаднормовим підвищенням жорсткості артеріальної стінки (ШПХ $r = 0,68$, $p < 0,05$) та зміною морфології еритроцитів (поїкілоцитоз $r = 0,69$, $p < 0,05$).

4. Встановлено суттєво збільшений ризик розвитку артеріальної гіпертензії у 4,62 рази (95% ДІ 1,8 - 11,7), систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка – 5,39 (95% ДІ 1,7 - 16,2), надмірної жорсткості аортальної стінки – 5,97 (95% ДІ 1,9 - 17,8), ендотеліальної дисфункції – 4,48 (95% ДІ 1,4 - 13,5), поїкілоцитозу – у 3,62 разів (95% ДІ 1,17 - 11,3), у нормотензивних пацієнтів з ГУ відносно до нормотензивних пацієнтів без ГУ протягом 6-ти місячного періоду спостереження ($p < 0,05$).

5. Використання внутрішньовенної лазерної терапії у поєднанні з антигіпертензивною терапією дозволяє досягти у пацієнтів з АГ I стадії, 1-2 ступеня статистично значимого ($p < 0,05$) додаткового зниження САТд на 4,2 %, ДАТд на 2,4 %, ДАТн на 2,5 %, ІЧ САТд на 5,1 %, ІЧ ДАТд на 2,7 %, ІЧ

САТн на 19,0 %, ШРП САТ на 33,8%, ШРП ДАТ на 31,0 %, ВРП САТ на 17,3 %, ВРП ДАТ на 12,8 %, ШПХ на 4,1 %, проявів ендотеліальної дисфункції на 1,4 %, систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка на 4,5 %, пойкилоцитозу на 2,9 %, рівня сечової кислоти на 3,1 % порівняно зі стандартною терапією. При коморбідності АГ І стадії, 1-2 ступеня та ГУ додавання ВЛТ до АГТ дозволяє досягти додаткового зниження САТд на 9,3 %, ДАТд (7,4 %), САТн (11,5 %), ДАТн (2,7 %), ІЧ САТд (18,8 %), ІЧ ДАТд (18,9 %), ІЧ САТн (1,8 %), ІЧ ДАТн (8,7 %), ШРП САТ (25,8 %), ШРП ДАТ (28,5 %), ВРП САТ (8,2 %), ВРП ДАТ (6,0 %), ШПХ (13,4 %), проявів ендотеліальної дисфункції на 3,5%, систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка на 18,8 %, пойкилоцитозу на 5,7 %, рівня сечової кислоти на 11,6 % у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними препаратами.

6. Доведено ефективність застосування внутрішньовенної лазерної терапії у пацієнтів з високими нормальними значеннями артеріального тиску та гіперурикемією, що дозволяє знизити вміст сечової кислоти на 14,7 %; рівні САТд – на 9,0 %, ДАТд – на 14,4 %, ШПХ – на 20,5 %, ендотеліальну дисфункцію на 6,6 %, систолодіастолічну дисфункцію міокарду – на 12,2 %, пойкилоцитоз – на 4,7 %, ($p < 0,05$).

Ключові слова: низькоінтенсивна внутрішньовенна лазерна терапія, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, фактори ризику артеріальної гіпертензії.

SUMMARY

Kovalenko Ye.L. Modification of risk factors for arterial hypertension using low-intensity intravenous laser therapy. Qualifying scientific work on the rights of a manuscript. Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine. – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2020.

The total result of the research contains a rational approach to solving the problem of modification risk factors for arterial hypertension (AH) using intravenous laser therapy (IVLT). The relationship between uric acid levels (UA) and indicators of arterial wall stiffness, endothelial dysfunction, systolodiastolic function of the left ventricular myocardium, changes in erythrocyte morphology and the degree of hypertension was studied. An increase in the relative risks of hypertension in the presence of hyperuricemia (HU) has been established. A method for correcting blood pressure, uric acid level, endothelial dysfunction, arterial wall stiffness, systolodiastolic function of the left ventricular, poikilocytosis has been developed, which involves the use of IVLT with a laser power of 1.5 mW, a wavelength $\lambda = 635$ of 15 minutes every day, in combination with standard antihypertensive therapy (AHT). The effectiveness of IVLT for the correction of disorders of blood pressure (BP) disturbances at patients with essential hypertension of the I stage, 1-2 degrees was justified.

The aim of the study is to optimize the combination therapy of modifying risk factors in patients with stage I arterial hypertension using intravenous laser therapy based on the study of hyperuricemia, endothelial dysfunction and myocardial systolodiastolic function, pulse and pulse wave velocity.

Tasks of the work:

1. Analyze the data of modern multicenter randomized trials on the prevalence of hyperuricemia, hypertension and their association.
2. To investigate and conduct a comparative characterization of uric acid levels, functional status of the endothelium, myocardium, pulse wave velocity, poikilocytosis in patients with stage I hypertension relative to the control group.

3. To determine the association between hyperuricemia and the functional state of the endothelium and myocardium, the rate of propagation of the pulse wave in the aorta and the level of poikilocytosis in patients with stage I hypertension, grade 1-2.
4. To analyze the relative risks of hypertension, endothelial dysfunction, systolodiastolic dysfunction of the left ventricle (LV), increased stiffness of the arterial wall, the occurrence of poikilocytosis in normotensive patients with GU in relation to normotensive patients.
5. To determine the effectiveness of intravenous laser therapy as a method of correction of the blood pressure, hyperuricemia, endothelial and myocardial dysfunction, pulse wave velocity and poikilocytosis, in the complex treatment of patients with stage I hypertension compared with standard antihypertensive therapy.
6. To establish the possibility of correction of risk factors for hypertension (ED, EDVD, Tei index, poikilocytosis, hyperuricemia) with intravenous laser therapy in normotensive individuals with HU.

The object of study is the risk factors for hypertension that can be modified.

The subject of the research - the effect of intravenous laser therapy on the level of blood pressure, uric acid, arterial wall stiffness, endothelial and systolic-diastolic function of the left ventricular, the formation of pathologically altered forms of erythrocytes.

Materials and methods. The dissertation was performed within the research work of Sumy State University "Study of the comorbid course of diseases of the internal organs and endocrine system" (№ state registration 0117U002157; 01.17-12.21).

In order to form study groups, 480 patients were examined by general practitioner - family medicine (GP-FM) during 2016 - 2018. 370 people were selected: 250 patients with stage I hypertension, 1-2 degrees; and 120 people with normal blood pressure. Examination and treatment of patients was prescribed in accordance with the recommendations of the European Association for the Treatment of Hypertension and current orders of the Ministry of Health of Ukraine (2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; Order of the Ministry of Health of Ukraine from 24.05.2012 № 384 "On approval and implementation of

medical standards medical care for hypertension "; European Association of WALT (World Association for Laser Therapy).

Patients, who were included in the study, signed an informed consent for treatment in accordance with international and national legislation on ethics in accordance with the law of Ukraine 23.09.2009 № 690 "On approval of the procedure for clinical trials of drugs and examination of clinical trial materials and standard regulations of the commission on issues of ethics "and the protocol of the commission on biomedical ethics of the medical institute of Sumy State University (protocol №2 / 2 of February 20, 2020).

4 groups were formed: the 1st group, comparative (n = 30) (almost healthy individuals); the 2nd group (n = 52) - normotensive patients with hyperuricemia; the 3rd group (n = 48) - patients with essential hypertension stage I, 1-2 degrees; the 4rd group (n = 54) - patients with essential hypertension stage I, 1-2 degrees in combination with HU. According to the treatment regimens, groups 3 and 4 were divided into subgroups: 3A (n = 24), 4A (n = 26) (standard AHT according to national protocols: losartan 100 mg once daily with subsequent adjustment the dose) and 3B (n = 24), 4B (n = 28) (combined treatment of AHT and IVLT).

Daily BP monitoring was performed by oscillometric method with the device ABMP-50 HEACO for 24 hours at the baseline and 2 weeks after the course of IVLT.

The test with reactive hyperemia was performed to determine endothelium-dependent vasodilation (EDVD) using a SonoScape S6Pro ultrasound machine and a LittleDoctor LD-SO13 sphygmomanometer. Criteria for endothelium vasomotor dysfunction were considered as no increase in the diameter of the brachial artery by more than 10% in response to a test with reactive hyperemia, or the appearance of vasoconstriction.

Laboratory blood tests (clinical analysis, lipid profile, creatinine, uric acid, glucose) were performed according to standard methods using a semi-automatic analyzer RT-9800 (Rayto). The study of erythrocyte morphology was performed by the Romanowski-Gimza method with modification of Mein-Grunwald, and using

scanning electron microscopy. Raster electron microscopy was performed with a scanning electron microscope REI-106I "SELMi" with a low vacuum chamber.

A standard echocardiographic examination was performed with a SonoScape S6Pro ultrasound machine. Left ventricular systolic diastolic function was determined using a noninvasive echocardiographic test to determine the Tei index, which allows to assess both systolic and diastolic LV myocardial function taking into account periods of isovolumetric contraction and isovolumetric relaxation of the LV myocardium. Measurement of propagation rate of the pulse wave through the aorta was performed using a SonoScape S6Pro device synchronized with the ECG channel. A Heaco 100G electrocardiograph was used to record the ECG.

The IVLT course was performed using a sterile light guide with a diameter of 500 μm . IVLT mode: wavelength 635 nm, fiber output power 1.5 mW, radiation power density 0.2 W / cm^2 in constant mode, fluence 0.2 J / cm^2 , exposure 900 sec, total radiation doses up to 180 J / cm^2 , course - daily, a total of 10 procedures.

Comparison of the degree of risk factors for hypertension in patients with stage I hypertension in relation to the control group revealed a 22.6% higher level of UA ($p < 0.05$), 7.5 % higher endothelial dysfunction with reduced endothelium-dependent vasodilation ($p < 0.05$), 46.1 % - pulse wave velocity ($p < 0.05$), and 13.9 % - the level of poikilocytosis ($p < 0.05$), which indicates the role of these risk factors in the development of hypertension.

In order to establish correlations between the studied risk factors in the studied groups, the Spearman rank correlation coefficient was calculated: in the 2nd group a direct relationship of average strength between the level of UA and SBP was found ($r = 0.49$, $p < 0.05$), DBP ($r = 0.35$, $p < 0.05$), PWV ($r = 0.58$), myocardial dysfunction ($r = 0.64$), poikilocytosis level ($r = 0.42$) and inverse moderate strength with endothelial dysfunction ($r = - 0.52$) ($p < 0.05$ for all). In the 3rd group, a direct relationship of medium strength was found between the level of UA and SBP ($r = 0.32$, $p < 0.05$), DBP ($r = 0.29$, $p < 0.05$), PWV ($r = 0.34$), myocardial dysfunction ($r = 0.47$), the level of poikilocytosis ($r = 0.69$) and the inverse relationship of moderate strength with endothelial dysfunction ($r = - 0.35$) ($p < 0.05$ for all). In the

4th group, with hypertension and HU, a direct correlation was found with a higher level of reliability ($p < 0.001$) in the pairs UA – DBPd ($r = 0.33$, $p < 0.05$), UA – EDVD ($r = 0.33$, $p < 0.05$).

There was a significant increase of 4.62 times in the relative risk of hypertension in the presence of HU in normotensive patients for six months' observation period, exceeding the normal values of PWV in 5.97 times, Tei index in 5.39, EDVD in 4.48, poikilocytosis in 3.62 times ($p < 0.05$, for all).

The study found an association between HU and elevated blood pressure in both normotensive patients (day and night SBP and DBP) by 10% and in patients with hypertension. In normotensive patients with HU on the background of a decrease in the level of UA by 14.7% revealed the following decrease in average daily blood pressure: SBPd - by 9.0%, DBPd - by 14.4%, TI DBPd, by 7.3%, PWV by 20.5%, Tei index by 12.2%, poikilocytosis by 4.7% and increase in EDVD, by 6.6%.

Evaluation of the effectiveness of AHT in hypertensive patients without HU (4rd group) showed the dynamics of reduction of day and night blood pressure: SATd by 7.9%, DBPd by 8.3%, DBPn by 12.4%. An assessing the blood pressure during the day and night, there was a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in TI blood pressure during the day. There was a decrease in the morning rise of SBP in patients of group 3A after treatment (RMR SBP by 26.1% and EMBPS SBP by 18.8%), but no significant reduction in these parameters of CAT. It should be noted that the treatment results in group 3A were associated with a decrease in aortic rigidity (decrease in PWV by 7.8%) and a decrease in poikilocytosis by 0.8%.

In hypertensive patients without HU (group 3B) after combined treatment of AHT and IVLT were revealed a statistically significant decrease in SBPd by 12.1%, DBPd by 10.7%, DBPn by 14.9%. In the contrast to group 3A, combination therapy in group 3B was associated with a decrease in all indicators of DBPM, which were responsible for blood pressure, speed and magnitude of its morning rise ($p < 0.05$). After treatment in group 3B there was a decrease in PWV by 11.9%, EDVD by 1.8%, Tei index by 9.3%, uric acid level by 6.7%, poikilocytosis by 3.7%

In group 4A of hypertensive patients with HU, the use of AHT showed a decrease in SBPd by 4.5%, DBPd by 7.3%, DBPn by 15.2%. The corresponding dynamics was observed in the analysis of TI blood pressure, EMBPS and RMR of the blood pressure ($p < 0.05$). The study of the dynamics of similar indicators of patients with HU and hypertension who received AHT revealed a statistically significant decrease in PWV by 8.5%, UA by 6.8%, Tei index by 10.5% and an increase EDVD by 5.0%.

The use of a combination of AHT and IVLT in hypertensive patients with HU (group 4B) is associated with a decrease in PWV by 21.9%, Tei index by 29.3%, UA level by 19.2%, poikilocytosis by 7.3% and an increase in EDVD by 8.5%, which provides from 5 to 28 % additional reduction of the studied risk factors for hypertension in comparison with monotherapy with antihypertensive drugs. The dynamics of DBPM indicators after treatment indicates a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in SBP and DBP during the day and night.

The scientific novelty lies in the application of the method of correction of modified risk factors in patients with a combination of hyperuricemia and hypertension using combined treatment with intravenous laser therapy for the first time in Ukraine. The author first showed efficacy and patented a method for correcting hyperuricemia in patients with arterial hypertension using intravenous laser therapy with an optical fibre with a diameter of 500 μm , a radiation source with a wavelength of 635 nm, radiation power density of 0.2 W/cm^2 with exposure radiation dose of 180 J/cm^2 and a course of 10 procedures, followed by control of the dynamics of uric acid and blood pressure. Also it was found the prevalence of hyperuricemia among normotensive patients and patients with stage I hypertension, 1-2 degrees among outpatients.

For the first time, the association of HU with the stiffness of the arterial wall, the endothelial and myocardial dysfunction, an increase in daily blood pressure. The relationship between the level of UA and the severity of individual hypertension risk factor (endothelial dysfunction, myocardial dysfunction, excessive increase in aortic

wall stiffness). Information about the ability of UA affect the morphology of erythrocytes by forming poikilocytosis was expanded.

The association of indicators of daily blood pressure profiles in normotensive patients with hyperuricemia was studied for the first time, and the use of IVLT in complex therapy as a method of non-drug correction of daily blood pressure profiles in normotensive patients with HU for primary prevention of hypertension was substantiated.

The results are included in the "List of scientific (scientific and technical) products intended for the implementation of medical science in health care": A method of hyperuricemia correcting in patients with hypertension by using intravenous laser therapy / Patent 129250 U Ukraine, MPK 61K 31 / 722 (2006.01) and A method of complex treatment of hypertension of I-II degree. Patent 119092 U Ukraine, MPK A61N 5/06 (2006.01).

The obtained results allowed to develop and implement a method of correction of hyperuricemia in patients with hypertension by using intravenous laser therapy. The feasibility of using IVLT to reduce uric acid levels in those cases when, according to modern recommendations for the treatment of arterial hypertension, pharmacological treatment is not indicated. The use of IVLT in combination with AHT allows faster correction of hypertension risk factors in hypertensive patients achieving a stable result for six months.

The practical implementation of the research results in clinical practice was carried out on the basis of "Sumy Regional Clinical Hospital" (Act of implementation from 05.03.2020), "Center of primary health care № 1" Sumy (Act of implementation from 17.01.2020), "Sumy Clinic Laser Medicine" (Act of implementation of 04.11.2019), "Buryn Central District Hospital." Sumy region (Act of implementation of 12.02.2020).

Publications. Based on the materials of the dissertation, 22 scientific works were published: 2 articles indexed in the Scopus database, 2 articles - WoS database, including 3 articles in foreign publications of the European Union (Poland); 5 articles in scientific professional publications of Ukraine; 11 abstracts in

the materials of International and Ukrainian conferences; received 2 patents for utility model of Ukraine.

CONCLUSIONS

1. Analysis of numerous multicenter studies shows a growing interest in hyperuricemia as a factor in the disease, which aggravates the course of hypertension and is associated with fatal complications. The prevalence of GU in Eastern Europe is 25.5%, which is almost comparable to the prevalence of hypertension - 28.5%, which makes it important to optimize combined treatment regimens for the correction of modifying risk factors in patients with stage I hypertension.
2. The study of hypertension risk factors in patients with stage I hypertension demonstrates 22.6% higher blood UA ($p < 0.05$), 7.5% higher endothelial dysfunction with reduced endothelium-dependent vasodilation ($p < 0.05$), 46.1% - pulse wave velocity ($p < 0.05$), and 13.9% higher the level of poikilocytosis ($p < 0.05$) in comparison with the control group, which indicates the role of these indicators in development of hypertension.
3. In patients with comorbidity of arterial hypertension of the I stage, 1-2 degrees and hyperuricemia the presence of a direct association of medium strength between the level of uric acid and the level of blood pressure was established: SBPd ($r = 0.48$, $p < 0.001$), DBPd ($r = 0.33$, $p < 0.05$). The increase in uric acid is negatively associated with endothelial dysfunction (EDVD $r = - 0.62$, $p < 0.001$), and has a direct association with left ventricular myocardial dysfunction (Tei index $r = 0.33$, $p < 0.05$), excessive increase in arterial wall stiffness (PWV $r = 0.68$, $p < 0.05$) and change in erythrocyte morphology (poikilocytosis $r = 0.69$, $p < 0.05$).
4. There was a significantly increased risk of hypertension by 4.62 times (95% CI 1.8 - 11.7), myocardial dysfunction - 5.39 (95% CI 1.7 - 16.2), excessive aortic stiffness walls - 5.97 (95% CI 1.9 - 17.8), endothelial dysfunction - 4.48 (95% CI 1.4 - 13.5), poikilocytosis - 3.62 times (95% CI 1, 17 - 11,3), in normotensive patients with HU relative to normotensive patients without HU during the 6-month follow-up period ($p < 0.05$).

5. The use of intravenous laser therapy in combination with antihypertensive therapy allows to achieve the significant additional reduction of SBPd by 4.2%, DBPd by 2.4%, DBPn by 2.5%, TI SBPd by 5.1%, TI DBPd by 2.7%, TI SBPn by 19%, rate of morning rise (RMR) SBP by 33.8%, RMR DBP by 31.0%, EMBPS SBP by 17.3%, early morning blood pressure surge (EMBPS) DBP by 12.8%, PWV by 4.1%, manifestations of endothelial dysfunction by 1.4%, systolodiastolic dysfunction of the left ventricular by 4.5%, poikilocytosis by 2.9%, uric acid levels by 3,1 % compared to standard therapy in patients with hypertension stage I, 1-2 degrees. Combination of IVLT with AHT allows to achieve additional decrease in SBPd by 9,3%, DBPd (7,4%), SBPn (11,5%), DBPn (2,7%), TI SBPd (18.8%),TI DBPd (18.9%), TI SBPn (1.8%), TI DBPn (8.7%), RMR SBP (25.8%), RMR DBP (28,5%), EMBPS SBP (8.2%), EMBPS DBP (6.0%), PWV (13.4%), manifestations of endothelial dysfunction by 3.5%, systolodiastolic dysfunction of the left ventricular by 18.8%, poikilocytosis by 5.7%, uric acid level by 11.6% compared with antihypertensive drugs monotherapy in patients with comorbidity of AH of the I stage, 1-2 degrees and HU.

6. The effectiveness of intravenous laser therapy in patients with high normal blood pressure and hyperuricemia was demonstrated by reducing uric acid levels by 14.7%; SBPd levels - by 9.0%, DBPd - by 14.4%, PWV - by 20.5%, endothelial dysfunction by 6.6%, myocardial dysfunction - by 12.2%, poikilocytosis - by 4.7% (p <0.05)

Key words: low-intensity intravenous laser therapy, hypertension, hyperuricemia, arterial hypertension risk factors.

Список публікацій

1. Kovalenko YL, Rudenko LA, Melekhovets OK et al. Efficiency of hyperuricemia correction by low level laser therapy in the treatment of arterial hypertension. *Wiad Lek.* 2018;71(7):1310-1315. (Scopus) (0,3 авт. арк). *(Особистий венсок 0,2 авт. арк. Дисертант виконав обстеження пацієнтів з використанням ультразвукового методу діагностики, обробив отримані результати, сформував висновки)*
2. Коваленко Е.Л., Мелеховец О.К, Орловский В.Ф., Мелеховец Ю.В. Коррекция функциональной способности миокарда при артериальной гипертензии в коморбидности с гиперурикемией и пойкилоцитозом. // *Запорожский медицинский журнал.* 2019; Т. 21, № 4(115). – С. 420–427 – Режим доступа : DOI:10.14739/2310-1210.2019.4.173151. (Web of Science) (0,36 авт. арк). *(Особистий венсок 0,2 авт. арк. Дисертант виконував світлову та електронну мікроскопію еритроцитів, проводив ехокардіографічне дослідження, формував групи пацієнтів, виконував статистичний аналіз)*
3. O. O. Yezhova, O. K. Melekhovets, O. A. Sytnyk, Y. L. Kovalenko et al. Impact of the multimodal physical program on the endothelium function in diabetic patients with obesity // *Acta Balneol.* – 2019. – Т. LXI, № 1. – Р. 11 – 16. (Web of Science) (0,27 авт. арк). *(Особистий венсок 0,1 авт. арк. Дисертант виконував визначення ендотеліальної дисфункції з використанням проби з реактивною гіперемією плечової артерії, здійснював формування клінічних груп)*
4. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets. The influence of uric acid level on erythrocyte morphology in normotensive patients. *Wiad Lek.* 2019; 72 (11 cz 1):2082-2084. (Scopus) (0,14 авт. арк). *(Особистий венсок 0,1 авт. арк. Дисертант виконував формування досліджуваних груп, растрову електронну мікроскопію, проводив статистичну обробку отриманих даних)*
5. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets. Hyperuricemia as a risk factor of arterial hypertension. *Eastern Ukrainian Medical Journal,* 7(1), 2019, 11-19. (0,4 авт. арк). *(Особистий венсок 0,3 авт. арк.)*

Дисертант виконав літературний пошук, провів епідеміологічне дослідження поширення гіперурикемії)

6. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets. Intravenous laser therapy in a comprehensive approach to the correction of risk factor of arterial hypertension. EUMJ [Internet]. 2020Mar.29 [cited 2020Apr.20];8(1):43-1. Available from: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/71> (Особистий венсок 0,2 авт. арк. Дисертант здійснював лікування хворих з використанням ВЛТ)

7. Коваленко Є, Мелеховець О, Мелеховець Ю. Фізіотерапевтична корекція жорсткості артеріальної стінки при коморбідності артеріальної гіпертензії та гіперурикемії. Фотобіол Фотомед. 12 червня 2019; (26): 78-2. Available from: <https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/13057> (0,23 авт. арк). (Особистий венсок 0,18 авт. арк. Дисертант виконував статистичну обробку результатів, здійснював визначення швидкості проведення пульсової хвилі по аорті з використанням ультразвукової діагностичної системи, проводив добове моніторування артеріального тиску)

8. Kovalenko Y, Melekhovets O, Melekhovets Y. Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на циркадіанні ритми артеріального тиску. Фотобіол Фотомед. 23Лют2018;14(1, 2):29-6. Available from: <https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/10254> (0,36 авт. арк). (Особистий венсок 0,28 авт. арк. Дисертант виконував статистичну обробку результатів, здійснював добове моніторування артеріального тиску з наступною обробкою результатів)

9. Коваленко Є, Мелеховець О, Мелеховець Ю. Оцінка впливу фотобіомодуляції на ендотеліальну функцію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в умовах гіперурикемії. Фотобіол Фотомед [інтернет]. 13Січ2020; (28):9-15. Available from: <https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/15246> (0,36 авт. арк). (Особистий венсок 0,3 авт. арк. Дисертант здійснював набір груп, проводив

лікування пацієнтів та виконував інструментальні дослідження з визначенням ендотеліальної дисфункції).

10. Коваленко, Є. Л. Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня. Патент України на корисну модель № 119092 U, МПК А61N 5/06 (2006.01) / Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ. – К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2017. (0,36 авт. арк). *(Особистий венсок 0,3 авт. арк. Дисертант здійснював лікування хворих з використанням ВЛТ)*

11. Коваленко, Є. Л. Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії / Патент України на корисну модель № 129250 U, МПК 61K 31/722 (2006.01) /Є.Л. Коваленко, О. К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ. – К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2018. (0,35 авт. арк). *(Особистий венсок 0,3 авт. арк. Дисертант здійснював лікування хворих з використанням ВЛТ)*

12. Kovalenko Y., Melekhovets O. XVIIIth International Symposium on Atherosclerosis June 9-12, 2018 Toronto, Canada “Endothelial Dysfunction Correcting with Normalizing of the Hyperuricemia by the Using of LLLT in the Systemic Hypertension Patients” P. 444 (0,04 авт. арк). *(Особистий венсок 0,03 авт. (Дисертант виконав діагностичні проби для визначення ендотеліальної дисфункції та провів статистичні розрахунки з визначенням кореляційних зв'язків)*

13. Kovalenko Y. L. Influence of intravenous laser therapy on arterial stiffness in hypertension patients XLIX International Scientific and Practical Conference “Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia’s Readings 3-7 October 2018 Hajduszoboszlo, Hungary 2018 – P. 36-37 *(Дисертант виконував статистичну обробку результатів, здійснював визначення швидкості проведення пульсової хвилі по аорті з використанням ультразвукової діагностичної системи)*

14. Коваленко Є.Л. Корекція ендотеліальної дисфункції за допомогою внутрішньовенної лазерної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію у

поєднанні з гіперурикемією. Міжнародна науково-практична конференція «Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні» м. Черкаси: Вид-во Вертикаль, 2018. – С 215-217 (0,04 авт. арк). *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконав діагностичні проби для визначення ендотеліальної дисфункції та здійснював лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією)*

15. Коваленко Є. Л. Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на фактори ризику артеріальної гіпертензії у хворих із автоімунним тиреоїдитом /Є. Л. Коваленко, О.К. Мелеховець // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Шістнадцяті Данилевські читання): матеріали наук. -практ. конференції з міжнародною участю, м. Харків, 2-3 березня 2017 р. – Х.: Ін-т проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, 2017.– С. 52-53. (0,04 авт. арк). *(Особистий венсок 0,01 авт. Дисертант виконав статистичну обробку даних, формував групи хворих)*

16. Коваленко Є.Л. Особливості корекції ендотеліальної дисфункції та артеріальної гіпертензії у хворих із метаболічним синдромом / Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець //Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків,1-2 березня 2018 р. /під ред.: Ю.І. Караченцева, О.В. Козакова, Н.О. Кравчун.– Х.: Ін-т проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, 2018. – С. 71-72. (0,04 авт. арк). *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконав діагностичні проби для визначення ендотеліальної дисфункції та здійснював лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією)*

17. Коваленко, Є. Л. Оцінка лікування артеріальної гіпертензії за допомогою шкали SCORE у осіб середньої вікової групи /Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичній конференції з міжнарод. участю (м. Харків, 23-24 листопада 2017 р.) /під ред.: Ю.І. Караченцева, О.В. Козакова, Н.О. Кравчун та ін. – Х. Ін-т проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, 2017. – С. 49-50. (0,04

авт. арк). *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконав оцінку груп за прогностичною шкалою та здійснював лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією)*

18. Коваленко, Є.Л. Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на есенціальну артеріальну гіпертензію зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. /Відп. за вип. М.В. Погорєлов. – Суми: СумДУ, 2017.– С. 238. (0,04 авт. арк). *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконував ехокардіографічне дослідження та здійснював лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією)*

19. Kovalenko, Y. Impact of low level laser therapy on the left ventricular functional capacity in hypertension patient with hyperuricemia /Y. Kovalenko, O. Melekhovets; research advisor O. Melekhovets //Topical Issues of Theoretical and Clinical Medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. – Sumy: Sumy State University, 2018.– P. 94. (0,04 авт. арк) *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконував ехокардіографічне дослідження та здійснював лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіперурикемією)*

20. Kovalenko, Y. Effect of intravenous low level laser therapy on the systemic hypertension / Ye. Kovalenko, O. Melekhovets // Здоров'я людини: теорія і практика: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми 17–19 жовтня 2017 р. / За заг. ред. О.О. Єжової. Суми: СумДУ, 2017. – P. 52-53. (0,04 авт. арк) *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконував добове моніторування артеріального, проводив статистичний аналіз, здійснював лікування пацієнтів).*

21. Kovalenko Ye., Melekhovets O. Correlatin between serum uric acid and blood pressure levels in normotensive patients. International Scientific and Practical

Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists (Sumy, October 16-18, 2019) - P. 126. (0,04 авт. арк) *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконував добове моніторування артеріального, проводив статистичний аналіз).*

22. Коваленко Є.Л., Мелеховець О.К. Застосування внутрішньовенної лазерної терапії у комбінованому лікуванні артеріальної гіпертензії, поєднаної з гіперурикемією. Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика на сучасному етапі». Київ: «Київський медичний науковий центр», 2020. – С.63- 66 *(Особистий венсок 0,03 авт. Дисертант виконував добове моніторування артеріального, проводив статистичний аналіз, здійснював формування груп та лікування пацієнтів).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	29
ВСТУП.....	31
РОЗДІЛ 1. ФАКТОРИ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ	38
1.1 Цільові показники артеріального тиску та методи їх досягнення у пацієнтів в залежності від наявності коморбідних захворювань.....	38
1.2 Гіперурикемія як фактор ризику артеріальної гіпертензії.....	41
1.3 Жорсткість артеріальної стінки, ендотеліальна дисфункція та систолодіастолічна функція міокарда лівого шлуночка як фактори ризику артеріальної гіпертензії.....	47
1.4 Методи корекції модифікованих факторів ризику артеріальної гіпертензії та можливості їх ранньої профілактики із застосуванням лазерних технологій.....	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1 Дизайн дослідження. Загальна характеристика досліджуваних груп.....	60
2.2 Методи дослідження.....	66
2.3 Методи лікування.....	78
2.4 Статистичні методи.....	79
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ, ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ ТА В УМОВАХ ЇХ КОМОРБІДНОСТІ.....	81
3.1 Аналіз показників добового моніторування артеріального тиску.....	81
3.2 Оцінка показників індексу Tei, ендотелійзалежної вазодилатації та жорсткості артеріальної стінки	84
3.3 Зміна морфології еритроцитів при артеріальній гіпертензії.....	87
РОЗДІЛ 4. ЗНАЧЕННЯ ОКРЕМИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У РОЗВИТКУ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....	92

4.1	Прогнозування перебігу розвитку ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції та збільшення жорсткості артеріальної стінки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.....	92
4.2	Кореляційні зв'язки між рівнем сечової кислоти та модифікованими факторами ризику артеріальної гіпертензії.....	94
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФАКТОРИ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....		97
5.1	Динаміка показників добового артеріального тиску.....	97
5.2	Динаміка показників жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції та систолодіастолічної функції міокарду лівого шлуночка.....	107
5.3	Динаміка рівня пойкилоцитозу у нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів.....	113
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....		124
ВИСНОВКИ.....		136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		139
ДОДАТКИ.....		161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АГТ	антигіпертензивна терапія
АТ	артеріальний тиск
ВЛТ	внутрішньовенна лазерна терапія
ВР	відносний ризик
ВРП	величина ранкового підйому артеріального тиску
ГЛШ	гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	гіпертонічна хвороба
ГУ	гіперурикемія
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДАТ _д	середньоденний діастолічний артеріальний тиск
ДАТ _н	середньонічний діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	добове моніторування артеріального тиску
ЕЗВД	ендотелійзалежна вазодилатація
ЕХОКГ	ехокардіографія
ЗХС	загальний холестерин
ІМТ	індекс маси тіла
ІЧ	індекс часу
ЛШ	лівий шлуночок
ОТ	окружність талії
ПАТ	пульсовий артеріальний тиск
САТ	сistolічний артеріальний тиск
САТ _д	середньоденний систолічний артеріальний тиск
САТ _н	середньонічний систолічний артеріальний тиск
СК	сечова кислота
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССС	серцево-судинна система
УЗД	ультразвукове дослідження
ФВ	фракція викиду

ФР	фактори ризику
ХС-ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС-ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
ШПХ	швидкість пульсової хвилі по аорті
ШРП	швидкість ранкового підйому артеріального тиску

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. АГ залишається одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. За Kearney PM et al. у 2025 році кількість хворих на АГ досягне 1,5 млрд осіб [1]. Фактори ризику АГ впливають на її перебіг, прогресування, виникнення ускладнень та можливість ефективного лікування. У 2018 році Європейська асоціація з лікування АГ додала до вже існуючих факторів ризику (ФР) АГ частоту серцевих скорочень (ЧСС) > 80 у спокої та гіперурикемію (ГУ). Крім того, рекомендації ESC/ESH для більшості пацієнтів пропонують починати зниження АТ з рівнів САТ 130 мм рт. ст. та ДАТ 85 мм рт. ст., але початок фармакологічного лікування залишається на рівні для САТ ≥ 140 мм рт. ст., для ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. Таким чином, з'являється новий контингент хворих з високономральним АТ, який потребує нефармакологічного лікування, а також пацієнти з ГУ, у яких необхідно знижувати рівень СК, хоча консенсусу щодо застосування урикодепресивних препаратів у пацієнтів з АГ не досягнуто [2]. Внутрішньовенна лазерна терапія (ВЛТ) може стати ефективним нефармакологічним методом корекції ФР АГ. Останні дослідження розкривають механізми біоактивації еритроцитів лазерним випромінюванням з наступним виділенням оксиду азоту [3, 4]. Досліди *in vitro* вказують, що ВЛТ має достатні вазодилатуючі властивості для подолання вазоспазму артерій [5]. Гіпотензивний ефект ВЛТ пояснюється вазодилаторною дією вивільненого оксиду азоту [6]. В той же час, повідомляється про здатність ВЛТ знижувати рівень СК сироватки крові шляхом мембраностабілізуючого ефекту [7]. Останні дослідження підтверджують зменшення проявів ЕД під впливом лазерного випромінювання з довжиною хвилі 710 нм, що потенційно може використовуватися в клінічній практиці для її корекції [8]. Проте, залишаються недостатньо вивченими клінічні ефекти застосування ВЛТ для корекції добових коливань АТ, гіперурикемії, жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції міокарду ЛШ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Сумського державного університету «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи» (№ державної реєстрації 0117U002157 01.17-12.21). Тему дисертації затверджено на засіданні Вченої ради Сумського державного університету (протокол № 6 від грудня 2016 року). Дисертаційна робота виконана на кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету (завідуючий кафедрою д.м.н., професор Орловський Віктор Феліксович)

Метою роботи є оптимізація комбінованої терапії модифікуючих факторів ризику у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії з використанням внутрішньовенної лазерної терапії на підставі вивчення рівня гіперурикемії, ендотеліальної дисфункції та систолодіастолічної функції міокарду, швидкості пульсової хвилі по аорті та поїкілоцитозу.

Об'єкт дослідження – фактори ризику артеріальної гіпертензії, що підлягають модифікації: гіперурикемія, ендотеліальна дисфункція, систолодіастолічна дисфункція, швидкість пульсової хвилі по аорті, поїкілоцитоз.

Предмет дослідження – вплив внутрішньовенної лазерної терапії на рівень АТ, жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної та систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка, утворення патологічно змінених форм еритроцитів, гіперурикемію.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Проаналізувати дані сучасних багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо поширеності гіперурикемії, артеріальної гіпертензії та їх асоціації.

2. Дослідити та провести порівняльну характеристику рівнів сечової кислоти, функціонального стану ендотелію, міокарда, швидкості поширення пульсової хвилі, рівня поїкілоцитозу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

I стадії з нормальним рівнем сечової кислоти відносно контрольної групи з нормальним артеріальним тиском та нормальним рівнем сечової кислоти.

3. Визначити зв'язок між гіперурикемією та функціональним станом ендотелію і міокарда, швидкістю поширення пульсової хвилі по аорті та рівнем пойкилоцитозу у пацієнтів з АГ I стадії, 1–2 ступенів.

4. Проаналізувати відносні ризики розвитку артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ, збільшення жорсткості артеріальної стінки, виникнення пойкилоцитозу у нормотензивних пацієнтів з ГУ по відношенню до нормотензивних пацієнтів.

5. Визначити ефективність внутрішньовенної лазерної терапії як метода корекції артеріального тиску, гіперурикемії, дисфункції ендотелію і міокарда, швидкості поширення пульсової хвилі по аорті та пойкилоцитозу в комплексному лікуванні пацієнтів з АГ I стадії у порівнянні зі стандартною антигіпертензивною терапією.

6. Встановити можливість корекції факторів ризику АГ (ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), швидкості пульсової хвилі (ШПХ), індексу Теі, пойкилоцитозу, гіперурикемії) за допомогою внутрішньовенної лазерної терапії у нормотензивних осіб з ГУ.

Методи дослідження – загальноклінічне обстеження пацієнтів (збір скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд всіх органів та систем), оцінка антропометричних даних (маса тіла, окружність талії (ОТ), індекс маси тіла (ІМТ)); біохімічний аналіз крові з визначенням ліпідного спектру, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), проба з реактивною гіперемією (РГ) для визначення ЕЗВД. Дослідження морфології еритроцитів виконували за допомогою світлової та растрової електронної мікроскопії. Стандартне ехокардіографічне дослідження виконували з розрахунком систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка (індекс Теі). Швидкість розповсюдження пульсової хвилі по аорті здійснювали за допомогою ультразвукового апарату синхронізованого з ЕКГ каналом. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного

пакету статистичного аналізу Windows 10 – Office Professional Plus відповідно ліцензійній угоді з компанією Microsoft (Agreement ID: V0731528).

Наукова новизна отриманих результатів

У роботі вперше застосований спосіб корекції модифікованих факторів ризику у пацієнтів з поєднанням гіперурикемії та артеріальної гіпертензії з використанням схеми комбінованого лікування з внутрішньовенною лазерною терапією. Автором вперше показано ефективність та запатентовано спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії з оптичним світловодом діаметром 500 мкм, джерелом випромінювання з довжиною хвилі 635 нм, щільністю потужності випромінювання 0,2 Вт/см², експозицією 900 с із сумарною поглинутою дозою випромінювання 180 Дж/см² та курсом 10 процедур з наступним контролем динаміки показників сечової кислоти та артеріального тиску.

Також вперше досліджено поширеність гіперурикемії серед нормотензивних та пацієнтів з АГ I стадії, 1-2 ступеня серед пацієнтів, які звертаються до лікаря загальної практики - сімейної медицини.

Вперше виявлена асоціація ГУ зі збільшенням жорсткості артеріальної стінки, формуванням ендотеліальної та систолодіастолічної дисфункції, підвищенням середньодобових показників АТ. Встановлено зв'язок між рівнем СК та вираженістю окремих ФР АГ (ендотеліальна дисфункція, міокардіальна дисфункція, понаднормове збільшення жорсткості стінки аорти). Розширено відомості про здатність СК впливати на морфологію еритроцитів шляхом формування пойкилоцитозу. Вперше вивчено асоціацію показників добових профілів артеріального тиску у нормотензивних пацієнтів з гіперурикемією та обґрунтовано використання ВЛТ у комплексній терапії як методу немедикаментозної корекції добових профілів АТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ з метою первинної профілактики АГ.

Результати роботи включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу

охорони здоров'я»: Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії. Патент України на корисну модель № 129250 U, МПК 61К 31/722 (2006.01) та Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня. Патент України на корисну модель № 119092 U, МПК А61N 5/06 (2006.01).

Практичне значення отриманих результатів.

Було розроблено та запатентовано спосіб корекції гіперурикемії у хворих на АГ шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії з оптичним світловодом діаметром 500 мкм, джерелом випромінювання з довжиною хвилі 635 нм, щільністю потужності випромінювання 0,2 Вт/см², експозицією 900 секунд із сумарною поглинутою дозою випромінювання 180 Дж/см² та курсом 10 процедур з наступним контролем динаміки показників сечової кислоти та артеріального тиску.

Обґрунтовано доцільність використання внутрішньовенної лазерної терапії для зниження рівня сечової кислоти у випадках, коли згідно сучасних рекомендацій з лікування АГ, фармакологічне лікування не показане. Застосування ВЛТ в комбінації з АГТ дозволяє швидше проводити корекцію факторів ризику АГ у гіпертензивних пацієнтів в амбулаторних умовах, досягаючи утримання стійкого результату впродовж піврічного терміну.

Практичне впровадження результатів дослідження у клінічну практику здійснено на базі КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» (Акт про впровадження від 05.03.2020 р.), КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» СМР (Акт про впровадження від 17.01.2020 р.), ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини» (Акт про впровадження від 04.11.2019 р.), КНП БРР «Буринська центральної районна лікарні ім. проф. М.П. Новаченка» (Акт про впровадження від 12.02.2020 р.). Результати дисертації використанні в освітньому процесі під час проведення занять та підготовки навчально-методичної літератури з дисциплін: внутрішня медицина, загальна практика-сімейна медицина, ендокринологія, які здійснювалися на кафедрі внутрішньої медицини №1 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.

Горбачевського (Акт про впровадження від 10.02.2020 р.), кафедрі ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І Пирогова (Акт про впровадження від 03.02.2020 р.), кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету (Акт про впровадження від 20.02.2019 р.). (Додатки 1-7).

Особистий внесок здобувача. Подані в роботі матеріали є особистим внеском автора у вирішенні поставлених завдань. За участі наукового керівника автор обрав тему дисертаційної роботи, визначив мету та поставив завдання дослідження. Автор самостійно здійснив літературно-патентний пошук, вибір методів дослідження, формування груп хворих, планування лікувальних схем. Автором проведено всі інструментальні методи дослідження використані в дисертаційній роботі, статистично оброблені дані, проаналізовані отримані результати, написано всі розділи дисертації, підготовлено наукові матеріали до публікацій. Разом із науковим керівником дисертант розробив алгоритми комплексного лікування АГ з використанням комбінації внутрішньовенної лазерної та антигіпертензивної терапії. В опублікованих працях використано отримані здобувачем результати.

Апробація матеріалів дисертації. Основні матеріали та положення дисертації були викладені та обговорені на XVIIIth International Symposium on Atherosclerosis, Toronto, Canada, June 9-12, 2018; XLIX International Scientific and Practical Conference “Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia’s Readings, 3-7 October 2018, Hajduszoboszlo, Hungary 2018; Міжнародна науково-практична конференція «Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні», м. Черкаси, 2018; наук.-практ. конференції з міжнародною участю Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Шістнадцяті Данилевські читання), м. Харків, 2-3 березня 2017 р.; практ. конф. з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання)», Харків, 1-2 березня 2018 р.; Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V

Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р.; Topical Issues of Theoretical and Clinical Medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018; Міжнародна науково-практичної конференції «Здоров'я людини: теорія і практика», м. Суми 17–19 жовтня 2018 р.; «International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists», Sumy, October 16-18, 2019; науково-практична конференція «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі», м. Київ, 1-2 травня 2020 р.

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці: 2 статті, які індексується у БД Scopus, 2 статті – БД WoS, з них 3 статті в іноземних виданнях країни Європейського Союзу (Польща); 5 статей у наукових фахових виданнях України; 11 тез в матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій; отримано 2 патенти на корисну модель України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 171 сторінках друкованого тексту; складається з анотації, вступу, літературного огляду сучасного стану проблеми ранньої діагностики та можливостей корекції факторів ризику АГ, матеріалів і методів дослідження, власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних 181 літературних джерел (7 – кирилицею, 174 – латиною) та додатків. Робота ілюстрована 19 таблицями та 35 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ФАКТОРИ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ (огляд літератури)

1.1. Цільові показники артеріального тиску та методи їх досягнення у пацієнтів залежно від наявності коморбідних захворювань

Глобальна поширеність АГ у світі оцінювалася у 2015 році в 1,13 млрд осіб [9]. Поширеність АГ у Центральній та Східній Європі досягає 150 млн. чоловік [10]. За оцінками Kearney PM et al. до 2025 року кількість людей з АГ збільшиться на 15-20% та досягне 1,5 млрд чоловік [1]. У 2017 році Американський коледж кардіології та Американська асоціація серця (American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA)) запропонувала нову класифікацію АГ, яка знижувала цільові рівні АТ. Нові вказівки викликали інтенсивне обговорення серед лікарів усього світу. Відповідно, нормальними референтними показниками АТ пропонуються показники САТ: 120 – 129 мм рт. ст. і ДАТ < 80 мм рт. ст., 1 АГ ступінь: САТ 130 – 139 мм рт. ст. і ДАТ 80 – 89 мм рт. ст., 2 ступінь АГ: САТ \geq 140 мм рт. ст. ДАТ \geq 90 мм рт. ст. При цьому, ACC/AHA не рекомендує приймати антигіпертензивні препарати всім особам з 1 ступенем підвищення АТ. Настанова наголошує на важливості нефармакологічного лікування хворих та контролю за факторами ризику АГ [11].

Європейська асоціація кардіологів/Європейська асоціація по лікуванню артеріальної гіпертензії (ESC/ESH) оновила рекомендації 2018 року з урахуванням тенденцій до зниження порогових рівнів у класифікації АГ. У порівнянні з переглядом 2013 року, нові рекомендації внесли зміни в принципи діагностики АГ. Діагноз має ґрунтуватися на повторних вимірюваннях АТ або вимірюванні АТ поза офісом за допомогою

амбулаторного або домашнього моніторингу. Граничний рівень для ініціації немедикаментозного лікування встановлюється на рівні високо нормального АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.), але фармакотерапію можна розглядати лише в разі дуже високого кардіоваскулярного ризику, внаслідок наявності кардіоваскулярного захворювання. Немедикаментозне лікування пацієнтів з АГ 1 ступеня низького або помірного ризику має починатись у пацієнтів без ураження органів мішеней, зумовленого АГ. Антигіпертензивна фармакотерапія рекомендується у випадку збереження підвищеного АТ після зміни способу життя. В усіх пацієнтів початковою метою терапії залишається зниження АТ < 140/90 мм рт. ст. Якщо лікування добре переноситься, більшості пацієнтів рекомендується подальше зниження АТ до 130/80 мм рт. ст., або нижче. У пацієнтів < 65 років рекомендовано знижувати САТ до 120-129 мм рт. ст. Цільовий рівень ДАТ рекомендовано знижувати < 80 мм рт. ст. в усіх пацієнтів незалежно від ступеня кардіоваскулярного ризику та супутніх захворювань [2].

До вже існуючих факторів ризику АГ ESC/ESH додано ГУ та ЧСС > 80 у спокої. У зазначених рекомендаціях також зауважено, що збільшення рівня СК у сироватці крові навіть до рівня, який нижчий, ніж зазвичай виявляється у хворих на подагру, є незалежним асоційованим фактором кардіоваскулярного ризику як в загальній популяції, так і в пацієнтів з АГ. Тому визначення рівня СК в сироватці крові рекомендується як частина скринінгу хворих на АГ [2]. Таким чином, рекомендації ESC/ESH наголошують на необхідності зниження АТ починаючи з рівнів САТ 130 мм рт. ст. та ДАТ 85 мм рт. ст., але початок фармакологічного лікування залишається на рівні для САТ \geq 140 мм рт. ст., для ДАТ \geq 90 мм рт. ст. (табл. 1.1). Ситуація, яка складається вказує на важливість модифікації стилю життя та використання немедикаментозного лікування АГ, особливо на початкових стадіях АГ.

Таблиця 1.1 – Порогове значення офісного артеріального тиску для ініціації фармакологічного лікування [2].

Вікові групи	Порогове значення офісного САТ (мм рт. ст.)					Порогове значення ДАТ (мм рт. ст.)
	АГ	+ЦД	+ХХН	+ІХС	+інсульт/ ТІА	
18-65 років	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
65-79 років	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
≥80 років	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Порогове значення ДАТ (мм рт.ст)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90

Примітки: ХХН – хронічна хвороба нирок; ТІА – транзиторна ішемічна атака.

Підвищений АТ визначений провідним джерелом передчасної смерті у 2015 році. На його долю припадає майже 10 млн. смертей та більш ніж 200 млн. років життя з поправкою на інвалідність [12]. Як офісний, так і амбулаторний АТ, мають незалежний зв'язок з частотою виникнення судинних катастроф (гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, серцева недостатність, захворювання периферичних артерій, а також термінальної стадії хронічної ниркової недостатності) [13]. Прямий кореляційний зв'язок між АТ та розвитком ССЗ доведений для всіх вікових груп [14] та залишається актуальним від високих рівнів АТ до відносно низьких значень. Підвищення САТ більшою мірою впливає на виникнення ускладнень, ніж ДАТ [15].

Згідно ESC/ESH до факторів ризику АГ відносяться стать (чоловіки > жінки), вік, куріння (поточне або в минулому), рівень СК, наявність цукрового діабету, надмірна вага або ожиріння, сімейний анамнез з раннім розвитком ССЗ (чоловіки віком < 55 років та жінки у віці < 65 років), сімейний або генетичний анамнез ранньої АГ, ранній клімакс, малорухливий спосіб життя,

психосоціальні та соціально-економічні фактори, ЧСС (значення спокою > 80 уд/хв), асимптомне ураження органів мішеней пов'язані з АГ, підвищення показників жорсткості артеріальної стінки [2].

Таким чином, існує загальносвітова тенденція до зниження порогових значень АТ для встановлення діагнозу АГ: САТ > 129 мм рт. ст. та < 139 мм рт. ст. і ДАТ > 80 мм рт. ст. та < 89 мм рт. ст. вважається висококонормальним та потребує немедикаментозної корекції. Крім того, ГУ визнана незалежним ФР АТ та потребує нових підходів щодо корекції у пацієнтів з АГ.

1.2 Гіперурикемія як фактор ризику артеріальної гіпертензії

У популяції центральної та Східної Європи поширеність ГУ складає 28 % для жінок та 23 % для чоловіків. У пацієнтів з ГУ виявляють комплаєнтність з багатьма факторами ризику розвитку ССЗ (АГ, зайва вага та ожиріння, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія). Так, у пацієнтів з ГУ у поєднанні з АГ частіше зустрічаються метаболічний синдром, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність [16]. Популяційні дослідження в азіатському регіоні вказують на розповсюдженість ГУ до 9,3 % серед жінок та 8,4 % серед чоловіків [17]. Масштабне дослідження китайських вчених, виконане на 100226 особах, вказує на розповсюдженість ГУ – 6,87 % серед жінок та 8,57 % серед чоловіків [18]. Більша поширеність ГУ серед жителів Європи у порівнянні з Китаєм може пояснюватися традиційним стилем харчування західного світу з переважанням фастфуду. Ще одним доказом значення аліментарного фактору у розвитку ГУ є дані про її поширеність серед населення США: за результатами національного дослідження, що охоплювало період часу з 2007 по 2016 рр., ГУ склала 20,2 % для чоловіків та 20 % для жінок, що співставно з країнами Європи [19]. Незважаючи на десятки років вивчення патогенезу ГУ та обговорення можливих негативних впливів ГУ на перебіг АГ, тільки у 2018 році Європейська асоціація по вивченню АГ офіційно додала ГУ до самостійних факторів ризику АГ [20]. Оскільки лікарі

України мають використовувати міжнародні протоколи для впровадження в практичну діяльність, пояснення механізмів патогенетичного впливу ГУ та формування відповідних діагностичних алгоритмів при її поєднанні ССЗ є актуальним для лікарів первинної ланки.

Існування нечітких меж референтних величин, які до того ж різняться в залежності від статі створює труднощі у питанні щодо порогового рівня СК, який можна вважати патогенетично значимим у розвитку прогресування ССЗ. Аденін та гуанін – пурини, з яких утворюється СК. Існує два шляхи надходження пуринів в організм: пероральний прийом та біосинтез, який переважає у формуванні загального пулу. Кристалізація СК *in vitro* досягається при концентрації 355 мкмоль/л (6,4 мг/дл). Але присутність білків *in vivo* збільшує поріг розчинності до 7мг/дл, після цього рівня СК починає кристалізуватися в організмі людини. Існують дослідження, які вказують, що рівні СК 315 мкмоль/л для чоловіків та 256 мкмоль/л для жінок були асоційовані з розповсюдженістю АГ [21]. Таким чином, кристалізація СК та її клінічний прояв у вигляді подагричного артриту чи тофусів не може бути маркером наявності ГУ.

Механізми ініціації АГ за наявності ГУ описують уратними кристалзалежними та кристалнезалежними шляхами. Макрофаги артеріальної стінки можуть поглинати кристал урату, що викликає активацію рецепторів NLRP3 з вивільненням інтерлейкіну-1 β з активацією запалення та гіперпродукцією колагену. Вказані процеси викликають підвищення артеріальної жорсткості з розвитком АГ та атеросклерозу. Кристалнезалежні механізми пов'язані з активацією ГУ внутрішньоклітинних та мітохондріальних шляхів оксидантного стресу, що знижує біодоступність ендотеліального оксиду азоту і стимулює ренін-ангіотензинову систему [22].

Відомо, що продукція СК супроводжується активацією ксантиноксиредуктази, яка вивільняє синглетний кисень впродовж всього часу своєї роботи. Деякі дослідники вказують на той факт, що СК може бути

лише маркером активності ксантиноксиредуктази (КОР), а негативний вплив на судинну стінку чинить активний кисень, який утворюється при її роботі.

Існують дослідження, які вказують, що гіпоксія викликає експресію та підсилення активності КОР, в той час як гіпероксія слугує негативним регулятором активності КОР [23]. Інгібування продукції NO сечовою кислотою на фоні підвищеної активності КОР може пояснити депресію вазодилататорних ефектів через окислювальні механізми. Інгібування активності КОР за допомогою алопуринола покращило периферичні вазодилататорні здатності локального і системного кровообігу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю [24]. Для пошуку доказів, які б пов'язували ГУ з загальноприйнятими класичними механізмами розвитку АГ були ініційовані дослідження, які виявили здатність ангіотензину II підвищувати рівні КОР та активацію продукції супероксиду у культурі ендотеліальних клітин [25]. Не зважаючи на це, питання про застосування інгібіторів КОР для лікування ССЗ залишається дискутабельним.

Оксид азоту відіграє важливу роль у формуванні судинного тону та жорсткості артеріальної стінки. Зниження біодоступності NO або зменшення його продукції призводить до ендотеліальної дисфункції та підвищення АТ [25, 26]. Повідомлення про здатність ендотелію кровеносних судин активно поглинати СК за допомогою рецепторів GLUT9/URATv1, що зумовлює її накопичення в ендотеліоциті з активацією окислювального стресу та зниженням активності eNOS (ендотеліальна синтаза оксиду азоту) узгоджується з сучасними поглядами на патогенез розвитку АГ [27].

Наступним важливим питанням є взаємозв'язок ГУ з традиційними факторами ризику АГ. Підвищення рівня СК так часто супроводжує їх, що вченим тривалий час доводилося вирішувати цю проблему з риторичними висновками, схожими на відповідь до запитання: «Що було першим: курка чи яйце?» З часом більш складні методи обробки даних дозволили внести ясність щодо клінічної значимості ГУ. Згідно дослідження RIUMA, коли рівень сироваткової СК у хворих на АГ досягає 250 мкмоль/л (4,5 мг/дл) для чоловіків

та 178 мкмоль/л (3,2 мг/дл) для жінок, вірогідність ускладнень зі сторони ССС та смертність значно зростає (феномен J-кривої). Ризик розвитку АГ у осіб з ГУ вищий у 3,66 рази. Більш того, середній рівень СК був значно вищий у осіб з вперше діагностованою есенціальною АГ у порівнянні зі здоровими людьми. При співставних рівнях АТ пацієнти з АГ у поєднанні з ГУ статистично достовірно мали більший відсоток ураження органів-мішеней [28]. Більш високі концентрації СК в сироватці крові та у сечі корелюють з високими показниками систолічного діастолічного та пульсового АТ при добовому моніторингу АТ [29, 30]. Підвищення рівня СК на 1мг/дл призводить до підвищення САТ на 10 мм рт.ст. та на 15 % підвищує ризик розвитку АГ [31, 32]. Підтверджена можливість ГУ підвищувати АТ у пацієнтів з добовим профілем за типом non-dipper [33].

Актуальність проблеми комобрідності ГУ настільки виражена, що уряди деяких країн фінансують загальнонаціональні дослідження, як, наприклад, програма SEPHEAR III, що організована румунським урядом з метою оцінки впливу ГУ на розповсюдженість есенціальної АГ, контроль за АТ, функцією нирок, розвитком атеросклерозу [34]. Масштабне дослідження Токійської асоціації охорони здоров'я, виконане на 85286 пацієнтах, встановило, що гіперурикемія пов'язана з підвищенням АТ серед обох статей. Крім того, рівні СК 315 мкмоль/л для чоловіків та 256 мкмоль/л для жінок були асоційовані з розповсюдженістю АГ [21]. Тривале дев'ятирічне дослідження, яке оцінювало вплив рівнів СК на розвиток АГ у здорових осіб виявило існування прямих кореляційних зв'язків між рівнем СК та розвитком АГ. Для цього 5105 осіб без АГ було розподілено на чотири квартали за рівнем СК (медіана) наступним чином: 1 – 260 мкмоль/л, 2 – 325 мкмоль/л, 3 – 365 мкмоль/л, 4 – 420 мкмоль/л. Через дев'ять років у 2259 (43,3 %) осіб була виявлена АГ, при цьому дев'ятирічна інцидентність по кварталям становила 1 – 36,6%, 2 – 42,4%, 3 – 44,1%, 4 – 54,5% [35]. Рівні СК більше 389 мкмоль/л (7 мг/дл) були знайдені у 90% підлітків з уперше виявленою АГ [36]. Більш того, ГУ виступає самостійним ФР розвитку високо нормального АТ як у чоловіків, так і у жінок

[37]. Метааналіз, який охоплював 97824 пацієнта, показував, що високий рівень СК передбачає розвиток АГ [38]. Як показує повсякденна практика лікарів, проблема успішного контролю АТ залишається актуальною, незважаючи на зростаючий арсенал антигіпертензивних препаратів. Резистентна АГ характеризується підвищенням АТ на фоні лікування не менше ніж трьома антигіпертензивними препаратами у максимальному дозуванні включаючи діуретики [39]. ГУ підвищує вірогідність розвитку резистентної АГ у жінок, але не у чоловіків. У жінок літнього віку із загальної популяції підвищення рівні СК вище 377 мкмоль/л (6,8 мг/дл) у 3 рази підвищує ризик розвитку резистентної АГ [40]. Дослідження Cicero AF et al. [41] встановили, що ГУ асоціюється з неадекватним контролем АТ у осіб, що отримують антигіпертензивну терапію. Більш того, чим вищий рівень СК в межах референтних величин, тим більша вірогідність розвитку АГ [42].

ГУ здійснює негативний вплив на інші фактори ризику АГ. Ретроспективне п'ятирічне дослідження, яке включало 6476 здорових осіб, виявило, що ГУ була незалежним предиктором розвитку підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в обох статей. Крім того, підвищення рівня СК протягом 5 років є фактором ризику розвитку гіпертригліцеридемії [43]. В загальній популяції серед здорового населення поєднана присутність субоптимальних рівнів ЛПНЩ та СК пов'язана з підвищеним ризиком розвитку АГ [44]. ГУ є предиктором розвитку метаболічного синдрому у поєднанні з артеріальною гіпертензією [45]. Метааналіз, який включав 11 досліджень та 54000 пацієнтів, продемонстрував, що підвищення рівня СК позитивно корелює з розвитком метаболічного синдрому [46].

Швидкість проведення пульсової хвилі по артеріям використовують для оцінки їх жорсткості. Доведено, що зі зростанням судинної жорсткості, зростає швидкість проведення пульсової хвилі по її стінці. СК один із факторів, який впливає на судинну жорсткість. Пошук кореляційних зв'язків між рівнем СК та ШПХ виявила прямий кореляційний зв'язок високої сили ($r + 0,92$, $p < 0,001$). Ступінчата регресія у зворотному напрямку показує, що

ШПХ можна прогнозувати за рівнем СК [47]. При цьому механізм ініціації підвищення АТ здійснюється через створення запального процесу в артеріальній стінці та підвищення її жорсткості [48, 49]. Деякі автори відмічають, що рівні СК фактично можуть відображати ранню стадію ниркової недостатності, що збігається з даними раніше проведених досліджень [50]. Нирки відповідають за виведення 70 % добового пулу СК [51]. Ниркова екскреція СК передбачає клубочкову фільтрацію, проксимальну канальцеву реабсорбцію, секрецію та постсекреторну реабсорбцію. При експериментальному підвищенні рівня СК у сироватці крові розвивалася АГ, гломерулосклероз та інтерстиціальний фіброз. Ці зміни пов'язані з активацією НАДФ оксидази, що викликає внутрішньоклітинний окислювальний стрес, пошкодження мітохондрій, виснаження запасів АТФ та пошкодження ендотелію з наступною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [52, 53]. При оцінці функції нирок у пацієнтів з вперше діагностованою АГ був виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового креатиніну та СК та обернений кореляційний зв'язок між рівнем СК та швидкістю клубочкової фільтрації [54]. За результатами дослідження Chen Y et al. [55] повідомляється про існування прямих позитивних кореляційних зв'язків між рівнем СК та товщиною комплексу інтима-медіа сонних артерій у пацієнтів з АГ та без неї. Це дозволяє припустити можливу роль ГУ у розвитку атеросклеротичного ураження судин у нормотензивних пацієнтів та осіб з АГ.

Виявлена роль СК у розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГЛШ). Але досі тривають дискусії щодо існування незалежного механізму впливу ГУ на ГЛШ. Це пов'язане з наявністю як прямого патогенетичного механізму впливу на міокард через активацію оксидантного стресу та інтерстиціального фіброзу, так і вторинного впливу через властивість ГУ підвищувати АТ [56]. Після моніторингу рівнів СК у 400000 пацієнтів, які спостерігалися протягом 7-17 років у медичних центрах Стокгольма було встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем СК та вірогідністю розвитку

інфаркту міокарда, серцевої недостатності та гострого порушення мозкового кровообігу [57]. Окремо вивчався вплив рівнів СК на перебіг та частоту виникнення серцевої недостатності зі збереженою ФВ у пацієнтів з АГ. Було виявлено незалежну роль ГУ як предиктора інцидентності СН із збереженою ФВ у пацієнтів з АГ поєднаною з ГЛШ та діастолічною дисфункцією [58].

Питання застосування інгібіторів КОР для лікування пацієнтів з АГ у поєднанні з ГУ залишається не вирішеним. Шестимісячне лікування фебуксостатом призводило до значного зниження активності реніна в плазмі крові та концентрації альдостерону, а також вираженому збільшенні швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів з АГ у коморбідності з ГУ [59]. В іншому плацебоконтрольованому дослідженні шеститижневий прийом фебуксостату (80 мг на добу) у пацієнтів з ГУ та АГ показав необнадійливі результати. За результатами добового моніторингу АТ виявлено у групі пацієнтів, які приймали фебуксостат не виявлено статистично достовірного зниження АТ у порівнянні з групою плацебо [60]. Аналіз цих досліджень змушує критично переосмислити гіпотезу, що ефекти, отримані внаслідок ГУ, пов'язані не з самою молекулою СК, а з індукцією КОР, а позитивні плейотропні результати отримані від інгібіторів КОР викликані блокуванням ферменту, а не наступним зниженням рівня СК [61].

Таким чином, хоча ГУ являється ФР АГ та її вплив на прогресування АГ підтверджується численними дослідженнями, залишається невизначеним питання меж референтних величин для встановлення діагнозу ГУ. Також відсутні рекомендації по застосуванню урикодепресивних препаратів у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ. Це змушує шукати додаткові способи корекції ГУ у пацієнтів з АГ.

1.3 Жорсткість артеріальної стінки, ендотеліальна дисфункція, систолодіастолічна дисфункція лівого шлуночка та пойкилоцитоз як фактори ризику артеріальної гіпертензії

Ендотеліальна дисфункція – патологічний стан, який характеризується дисбалансом між речовинами із вазодилатуючими, антимітогенними та антитромботичними властивостями та речовинами з вазоконстрикторними, протромботичними та проліферативними властивостями. Найбільш важливою молекулою з вазодилатуючими властивостями являється оксид азоту. Більшість відомих факторів ризику серцево-судинних захворювань пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [62].

Все більше досліджень свідчать про те, що ЕД пов'язана майже з кожним фактором ризику ССЗ та передує розвитку атеросклерозу, прогнозує серцево-судинні події незалежно від класичного розрахунку ступеню ризику. Вона може бути використана для визначення підгруп пацієнтів, у яких застосування стандартного лікування є недостатнім для контролю за перебігом АГ. Крім того, ЕД супроводжує передгіпертензію [63].

Масштабний метааналіз, який охоплює 17280 учасників виявив здатність тесту з ЕЗВД плечової артерії прогнозувати ризик виникнення ССЗ [64]. Більш того, ендотеліальна дисфункція була виявлена у нормотензивних осіб, які мали лише сімейний ананез з наявністю споріднених родичів з АГ [65]. Вказаний факт дозволяє вважати ЕД чутливим предиктором схильності до АГ.

Modena MG et al. у своєму дослідженні повідомляють, що пацієнти з АГ, які продемонстрували зменшення проявів ЕД після фармакологічного антигіпертензивного лікування, також мали кращі результати у зниженні добових показників артеріального тиску, ніж пацієнти, у яких зберігалася ЕД [66]. Клінічні дослідження вказують на існування тісного зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та підвищенням артеріальної жорсткості [67, 68]. У пацієнтів з АГ ендотеліальна дисфункція, виміряна на основі методу ЕЗВД, асоціюється з прогресуванням АГ, хоча зворотної асоціації не фіксують [70]. Пацієнти з ГУ мають підвищений ризик розвитку АГ, а низький базовий рівень ЕЗВД у пацієнтів з ГУ без АГ пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АГ [71]. Проте залишаються дискусійними питання щодо рівня

СК, з якого починається формування ендотеліальної дисфункції, а також методи її корекції.

ШПХ є незалежним факториом ризику АГ. Відмічається підвищення її рівня у пацієнтів з АГ. Використовуючи результати численних метааналізів Ceserja et al. повідомляють про АТ та вік як найбільш значимі фактори, що впливають на підвищення показників жорсткості артеріальної стінки [72]. Основу молекулярного механізму, що обумовлюють зростання ШПХ складають запалення судинної стінки та оксидативний стрес, які призводять до ендотеліальної дисфункції, деградації колагену та еластину, гідратації протеогліканових комплексів та кальцифікації медії [73]. Підвищення АТ та запальні процеси в судинній стінці також призводять до гіпертрофії гладких м'язових клітин у її стінці з подальшим підвищенням жорсткості [74]. Дослідження Chen S. et al. вказують, що стимуляція симпатичної нервової системи також підвищує жорсткість артеріальної стінки [75].

Kitagava et al., зазначають, що підвищення ШПХ виявляє більшу силу кореляційного зв'язку з результатами амбулаторного вимірювання АТ, ніж з офісним його визначенням. [76]. Зростання судинної жорсткості являється причиною мікросудинного ушкодження у периферичних артеріях та нирках, що у подальшому призводить до розвтку АГ та хронічної ниркової недостатності [77]. З іншої сторони АГ, цукровий діабет та хронічна ниркова недостатність сприяють прискоренню ШПХ, що створює патофізіологічне замкнуте коло, яке підвищує ризик розвитку ССЗ [78].

Підвищення жорсткості артеріальної стінки призводить до зростання постнавантаження на ЛШ, що зменшує ударний об'єм та підвищує швидкість зворотньої пульсової хвилі у аорті, яка повертається передчасно під час систоли, з наступним зменшенням наповнення коронарих артерій під час діастоли [79].

Зростання жорсткості артеріальної стінки реалізує збільшення механічного навантаження за двома напрямками: сила розтягнення та сила зсуву. Поєднуючись з оксидативним стресом, механічне пошкодження

судинної стінки запускає фосфорилування тирозинкіназ, інозитол-3-кінази, протеїнкінази C, епітеліальних натрієвих каналів, що активує сигнальний каскад, який ініціює атеросклеротичне ушкодження артерії і/або дестабілізує вже існуючу атеросклеротичну бляшку [80].

Численні дослідження вказують, що лікування АГ, цукрового діабету, гіперхолестеринемії та модифікація стилю життя призводить до зниження ШПХ [81, 82, 83].

Коморбідність АГ з ГУ підвищує жорсткість артеріальної стінки у порівнянні з пацієнтами з АГ без ГУ, що відображається у вигляді збільшення ШПХ. Тобто, ГУ незалежний фактор, який асоціюється з підвищенням ШПХ [84]. ШПХ корелює із середньодобовим САТ та циркадними порушеннями коливання АТ [85]. Крім того, підвищення рівня ЛПНЩ було пов'язане зі збільшенням ШПХ [86]. Вивчення ШПХ у світлі нових рекомендацій АСС/АНА 2018 по класифікації та лікуванню АТ, показують значне підвищення жорсткості аорти у групі, які національні та Європейські рекомендації класифікують як висококонормальний АТ [87].

Індекс Теі - інформативний показник систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ навіть за відсутності ГЛШ [88]. У пацієнтів з АГ існує чітка кореляція між величиною індексу Теі та рівнем гомоцистеїну [89]. Визначення систолодіастолічного індексу дозволяє діагностувати безсимптомну ішемію міокарда як у гіпертензивних так і нормотензивних пацієнтів [90, 91]. Прогностичне значення міокардіального індексу дає змогу прогнозувати ранні зміни міокарда нормотензивних дітей, батьки яких хворі на АГ [92].

Індекс Теі отримав визнання як надійний метод для комбінованої оцінки систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. Його використовують для прогнозування перебігу АГ [93], інфаркту міокарда [94] та серцевої недостатності [95]. Дослідження, яке порівнює оцінку індексу Теі визначеного за допомогою імпульснохвильового методу та тканинного доплеру, підтверджує діагностичну цінність обох методів для діагностики різниці ССЗ [96]. Крім того, цінність методу для пацієнтів з АГ підвищується внаслідок того,

що на визначення міокардіального індексу не впливає геометрія ЛШ, яка за умови тривалої роботи з підвищеним АТ може бути концентрично чи ексцентрично гіпертрофована [97].

Вплив ГУ та ГУ у коморбідності з АГ на індекс Теі потребує подальшого вивчення. Крім того, не встановлено зв'язків між ЕЗВД, ШПХ по аорті та індексом Теі у пацієнтів з ГУ та АГ.

Останні дослідження вказують, що роль еритроцитів у формуванні тромбу більш значима, ніж вважали раніше [98]. Зокрема показана роль еритроцитів у модулюванні утворення тромбіну, фібрину та структурних в'язкоеластичних характеристик тромбу. Скорочення або об'ємна усадка тромбу відбувається завдяки здатності еритроцитів змінювати форму. Зниження ступеня скорочення еритроцитів означає утворення більш об'ємних та менш компактних тромбів, що посилює артеріальний та венозний тромбоз [99]. Математичне моделювання формування та скорочення тромбу [100] вказує, що підвищення в'язкості еритроцитарного пула зменшує швидкість скорочення тромбу. Так як в'язкість еритроцитів підвищується зі зростанням рівня ехіноцитозу [101], можна зробити висновок, що пойкилоцитоз є прогностичним маркером негативного перебігу тромботичного процесу (інфаркту міокарда, ішемічного інфаркту головного мозку, венозної тромбоемболії). Враховуючи, що ризик тромбоутворення у пацієнтів з АГ подвоюється у 2 рази при підвищенні САД на 20 мм рт. ст. або ДАТ на 10 мм рт. ст [102] виникає необхідність у зменшенні всіх можливих патогенетичних механізмів його формування.

ГУ визнана вагомим ФР, який впливає на реологічні властивості крові, морфологію еритроцитів та їх здатність до сладжування. Дослідження щодо впливу рівня СК на морфологію еритроцитів у пацієнтів з АГ, виявляють прямий зв'язок між рівнем СК та шириною розподілу еритроцитів [103]. При вивченні впливу ГУ на функціональну здатність міокарду ЛШ в дослідженні «Framingham Offspring» оцінені ехокардіографічні показники для встановлення систолічної дисфункції міокарду у хворих на подагру. За

результатами дослідження доля обстежених із систолічною дисфункцією серед пацієнтів з ГУ складала 12,7 % проти 3,5 % у контрольній групі [104]. Одним із механізмів впливу ГУ на реологію крові являється формування патологічних форм еритроцитів (ехіноцитів) в умовах підвищеного рівня СК. Ехіноцитоз підвищує в'язкість крові та викликає синдром реологічної обструкції, в тому числі в коронарних артеріях [105]. Здатність СК впливати на морфологію еритроцита в умовах ГУ обумовлена її хімічною структурою. Еритроцит має на своїй поверхні негативний заряд – дзета потенціал, який зменшується по мірі віддалення від мембрани за рахунок екранування катіонами натрію хлориду. Він попереджує агрегацію еритроцитів, так як відомо, що тіла з однаковим електричним зарядом відштовхуються. Аніон СК конкурує з аніонами хлориду в іонній хмарі і здатний зменшувати дзета-потенціал еритроциту шляхом його нейтралізації. Зменшення потенціалу на мембрані еритроциту призводить до утворення пойкилоцитозу, зокрема ехіноцитозу. В'язкість крові з наявністю ехіноцитозу збільшується внаслідок механічних перепон руху крові, які виникають внаслідок взаємодії між спікулами ехіноцитів [101]. Здатність еритроцитів рухатися по кровоносним судинам обумовлена діаметром судини, формою клітини (співвідношення її площі та об'єму) та реологічними параметрами плазми крові. За нормальних умов при максимальній площі поверхні еритроцит має мінімальний об'єм, що відповідає просторовій концепції двобічноввігнутого дискоциту. Ехіноцит за рахунок спікул зберігає площу поверхні. Таким чином, здатність ехіноциту проходити через капіляр зберігається або навіть покращується у порівнянні з дискоцитом, але у судинах діаметр просвіту яких дозволяє взаємодіяти пойкилоцитам один з одним виникає утруднення кровотоку. Залишається маловисвітленим питанням здатності зміни морфології еритроцитів впливати на перебіг АГ. Зокрема, не вивчена здатність ехіноцитозу формувати явище реологічної обструкції в коронарних судинах з наступним зниженням функціональних резервів міокарду у нормотензивних пацієнтів з ГУ та хворих на АГ з ГУ.

Незважаючи на розрізнене вивчення ендотеліальної та систолодіастолічної дисфункції, жорсткості судин та пойкилоцитозу, всі ці фактори можуть бути взаємопов'язані єдиним патогенетичним механізмом. Оскільки представлені вище дослідження казують на роль ГУ як потенціуючого чинника у формуванні даних ФР АГ, існує необхідність їх вивчення у комплексі з аналізом результатів оцінених при різних рівнях СК.

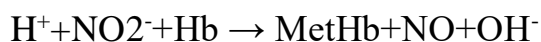
1.4 Методи корекції модифікованих факторів ризику артеріальної гіпертензії із застосуванням лазерних технологій

Публікація Szymczyszyn A. et al. висвітлює результати клінічних досліджень, що описують вплив ВЛТ на функцію ендотелію [106]. Проте, слабкою ланкою завжди було пояснення багатогранного впливу ВЛТ на різноманітні фактори ризику АГ. Наприклад, відомі властивості лазерного випромінювання впливати на функцію ендотелію шляхом стимуляції проліферації ендотеліоцитів та трансформації секреції факторів росту судин [107].

Більшість робіт, у першу чергу, пояснюють біологічні ефекти лазерного випромінювання на клітину активацією ферментів дихального ланцюга, а саме мітохондріальної цитохром-С-оксидази [108]. Вказаний механізм добре пояснював клінічні ефекти отримані при локальній взаємодії біологічних структур з випромінюванням на уражених ділянках, але виникали труднощі в інтерпретації дії внутрішньовенного лазерного опромінення через елементи крові чи плазму, оскільки еритроцити позбавлені мітохондрій, а біоактивація лейкоцитів не могла пояснити численні різноманітні біохімічні та фізіологічні ефекти.

Логічним висновком про дію лазерного випромінювання на елементи крові з отриманням віддаленого біологічного ефекту є теорія про те, що акцептор лазерного випромінювання знаходиться у циркулюючій крові у великій кількості. Функції гемоглобіну включають не тільки доставку кисню

до тканини, а і механізм доставки NO в ділянку гіпоксії для вазодилатації. Для цього у молекулі гемоглобіну міститься депо нітриту, яке використовується в умовах гіпоксії [103]. Відновлення нітриту до NO за допомогою деоксигенованого гемоглобіну з двовалентним залізом добре вивчене [3]:



Таким чином, гемоглобін виступає у ролі нітроредуктази, яка приймає участь у гіпоксичній вазодилатації. В 2019 році у спільному дослідженні провідних наукових центрів США був виявлений ефект біоактивації гемоглобіну еритроцитів світловим випромінюванням з довжиною хвилі 660 нм з наступним вивільненням оксиду азоту (NO) [3,4]. (Рис. 1.1)

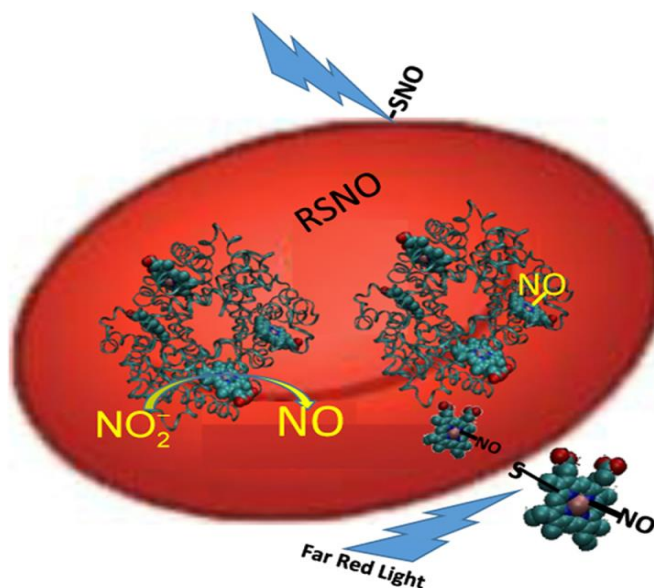


Рисунок 1.1. Механізм гемоглобін опосередкованої біоактивації нітритів та її підсилення червоним світлом [3].

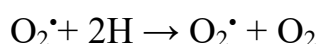
Потенційний механізм гемоглобін опосередкованої біоактивації нітритів та її підсилення червоним світлом полягає у взаємодії нітриту з деоксигенованим гемоглобіном з утворенням оксиду азоту, який потім зв'яже інші вільні геми або утворює нітрозотіол (RSNO). Нітрозотіол експортується та зв'яжується з поверхнею мембрани еритроциту. Наступне відділення оксиду

азоту індукується червоним світлом з довжиною хвилі в діапазоні 600-700 нм [4].

Оксид азоту – важлива сигнальна молекула, яка має вазодилатуючі, гіпотензивні, антипроліферативні, ренопротективні властивості [110]. Потрапляючи до мітохондрій NO інгібує цитохром-С-оксидазу (ССО), яка є компонентом дихального ланцюга, що призводить до зменшення продукції АТФ. Слід зазначити, що інгібування ССО проходить за умов гіпоксії та зменшується при підвищенні концентрації O₂. Таким чином, можна пояснити гіпотензивний ефект ВЛТ: вивільнений з еритроциту випромінюванням, NO блокує ССО у мітохондріях судинної стінки, викликаючи зменшення АТФ у гладких м'язових клітинах та вазодилатацію. Розширення судини викликає підвищене надходження крові, збільшення кількості кисню, що супроводжується послабленням блокуючого ефекту NO на ССО, відновленням її активності з наступним відновлення синтезу АТФ та поверненням тону судини [111].

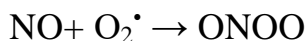
Впливом лазерного випромінювання як на гемоглобін так і на ССО з фотолізом NO можна пояснити клінічний ефект від освітлення ран та м'яких тканин. Оскільки NO нековалентно зв'язаний з центром гему ССО, то конкурентно блокує приєднання кисню у співвідношенні 1:10, фотон з відносно низькою енергією може вибити молекулу NO і підвищити ефективність клітинного дихання у тканині [112].

Ще одним доведеним механізмом лазерного випромінювання в червоному спектрі є активація ферменту супероксиддисмутази 3 (СОД3) [113]. СОД3 – акцептор лазерного випромінювання як і цитохром-С-оксидаза. СОД3 розщеплює активну форму кисню O₂[•] з виділенням перекису водню та кисню:



При цьому у процесі використання СОД3 відбуваються циклічні зміни з її окиснення та відновлення. Значна кількість СОД3 міститься також між ендотелієм та гладком'язовими клітинами судин, де реалізується

судинорозширювальна дія NO [114]. Взаємодія NO з активними формами кисню викликає утворення пероксинітриту:



Пероксинітрит індукує, нітрозилування білків та інгібує тетрагідроптерин (НВ4) – кофактор необхідний для роботи NO-синтетази (NOS). При відсутності НВ4, NOS зменшує синтез NO та починає синтезувати активні форми кисню (ROS) [115].

Отже, кінцевим біологічним ефектом лазерного опромінення крові людини є активація вивільнення оксиду азоту еритроцитами та активація сироваткової СОД3. Таким чином, можна пояснити отримані клініко-лабораторні ефекти дії лазерного випромінювання. Гіпотензивний ефект ВЛТ пояснюється вазодилататорною дією вивільненого оксиду азоту [6].

Зниження рівня СК після проведення ВЛТ обумовлений впливом виділеного оксиду азоту на ксантиноксидазу (КО). В умовах гіпоксії ксантиноксиредуктаза перетворюється на КО з нітроредуктазною властивістю. Оскільки синтетаза оксиду азоту в умовах гіпоксії перестає продукувати оксид азоту та починає продукувати активні форми кисню, КО являється резервним джерелом NO [116]. При цьому ксантин використовується як джерело отримання електронів для продукції оксиду азоту КО. Таким, чином підвищення рівня СК може бути результатом активності КО, а її зниження після ВЛТ пояснюється додатковим постачанням оксиду азоту внаслідок його фотолізу з еритроциту, зменшенням нітроредуктазної активності КО та наступним зменшенням рівня СК [117]. В регуляції роботи КО залучена також і зниження активності СОД3 призводить до накопичення неутилізованого нею O_2^{\bullet} , що у тягне за собою каскад біохімічних реакції з продукцією проміжних активних радикалів, які блокують активність синтетази оксиду азоту та зменшення продукції NO [118]. При взаємодії активного радикалу NO^{\bullet} з супероксидом O_2^{\bullet} утворюється пероксинітрит (ONOO^-). Слід зазначити, що O_2^{\bullet} або ONOO^- можуть самостійно стимулювати активність КО, що призводить до підвищеного

синтезу СК [119]. Таким чином, СОДЗ завдяки своєму позаклітинному розташуванню відіграє вирішальну роль у блокуванні продукції O_2^{\bullet} . Зниження його концентрації зменшує перетворенню NO^{\bullet} на $ONOO^{\bullet}$ тим самим підвищує біодоступність NOS, яка знижує активність КО і відповідно рівень СК [120]. Слід зазначити, що КО при синтезі СК сама є джерелом O_2^{\bullet} та H_2O_2 [121].

Оскільки, формування ендотеліальної дисфункції залежить від кількості вивільненого оксиду азоту, можна припустити існування здатності ВЛТ зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції, а також знижувати АТ. Неінвазивна проба з реактивною гіперемією простий у виконанні та добре відтворюваний метод визначення функціонального стану артерій [122].

Останні дослідження підтверджують зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та вазодилатацію артерій під впливом випромінювання з довжиною хвилі 710 нм, але як основне джерело оксиду азоту називають S-нітрозотіюльні групи еритроцитів. Свою теорію дослідники підтверджують експериментальними даними отриманими з ліній мишей нокаутуваних за геном ендотеліальної синтетази оксиду азоту, яка виключала її як джерело оксиду азоту, яке могло бути активоване після випромінювання [8].

Здатність лазерного світла у червоному спектрі випромінювання активувати виділення оксиду азоту пояснює сповільнення швидкості пульсової хвилі по артеріальній стінці, що свідчить про можливість застосування ВЛТ для корекції жорсткості артеріальної стінки [123].

Вважається, що рівновага між кількістю оксиду азоту та ангіотензину II відіграє важливу роль у формуванні АГ [124]. Зниження середньодобових показників АТ після курсу ВЛТ може бути пояснена як підвищенням рівня оксиду азоту так і підвищенням його біодоступності [125, 126]. Дослідження проведені на лабораторних тваринах підтверджують зниження САТ, ДАТ, ПАТ та збільшення кількості оксиду азоту та його біодоступності після проведення фотомодуляційної терапії з використанням світла з довжиною хвилі 660 нм [127]. Наукові публікації, які вказують на вазодилатуючі

властивості ВЛТ, виявили що низькоінтенсивне лазерне випромінювання має достатній потенціал для подолання вазоспазму артерій людини [5].

В експериментальних дослідженнях курс ВЛТ призводив до зниження рівнів загального холестерину та ЛПНЩ у кролів. Крім того, ефекти були співставні з використанням ловастатину у контрольній групі [128]. Натомість зниження рівнів ТГ після ВЛТ пов'язане із безпосереднім впливом лазерного випромінювання на тригліцеридліпазу із зменшенням її активності [129]. Дані щодо, застосування ВЛТ для корекції інших показників ліпідного спектру суперечливі та потребують подальших досліджень [130].

Дослідження щодо впливу рівня СК на морфологію еритроциту показують, що існує зв'язок між рівнем СК та шириною розподілу еритроцитів (ШРЕ) [131]. Однак масштабне дослідження на практично здорових людях не виявило взаємозв'язку між рівнем СК та ШРЕ, що свідчить про наявність додаткових патогенетичних механізмів формування пойкилоцитозу [132]. Після опромінення еритроцитів низькоінтенсивним лазерним випромінюванням з довжиною хвилі 632,8 нм з флюєнсом 4,4 мВт/см², виявлено зменшення активності фосфофруктокінази та підсилення активності гліцеральдегід-3-фосфатгідрогенази. Таким чином, ВЛТ в еритроцитах знижує активність енергоспоживаючих ферментів, але підсилює активність енергогенеруючих ферментів, що покращує деформабельність еритроцитів [133]. Ще одним механізмом впливу ВЛТ на морфологію еритроцитів є зниження рівня СК та підвищенням рівня оксигенованого гемоглобіну [134].

Залишається відкритим для вивчення питання щодо можливостей корекції систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ шляхом зниження рівня пойкилоцитозу із застосуванням ВЛТ. Потребує подальшого дослідження виявлення зв'язку між рівнем пойкилоцитозу, ГУ та іншими факторами ризику АГ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets. Hyperuricemia as a risk factor of arterial hypertension. Eastern Ukrainian Medical Journal, 7(1), 2019, 11-19.
2. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets. The influence of uric acid level on erythrocyte morphology in normotensive patients. Wiad Lek. 2019; 72 (11 cz 1):2082-2084.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження. Загальна характеристика клінічних груп

Робота виконана на клінічній базі кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету та ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини» (договір про співпрацю № 62.14-01.16-21/н).

Наукове дослідження виконано з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики». Дизайн дослідження схвалено комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/2 від 20 лютого 2020 р.). У всіх хворих та осіб порівняльної групи було отримано інформаційну згоду на участь у дослідженні у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Критерієм включення у досліджувані групи була наявність есенціальної артеріальної гіпертензії I стадії, 1-2 ступенів. У контрольну групу увійшли майже здорові особи.

Критеріями виключення були: вторинна АГ, захворювання системи крові, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, мультифокальний атеросклероз, захворювання периферичних артерій; цукровий діабет, порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв/1,73/м²), онкологічна патологія; наявність кістково-суглобової та ендокринологічної патології; психічні розлади; вагітність; непереносимість

препаратів, що застосовуються у дослідженні; відмова від участі у дослідженні. Враховувались також протипокази для проведення ВЛТ: гострі та хронічні кровотечі, анемія, захворювання системи крові, гострий період будь-якого захворювання; вагітність; епілепсія, лихоманка неясного генезу.

З метою формування груп дослідження було обстежено 480 хворих, що звертались за первинною допомогою до лікаря ЗПСМ протягом 2016 - 2018 рр. Критеріям включення відповідало 370 осіб: 250 пацієнтів з вперше встановленою АГ I стадії, 1-2 ступенів, та 120 осіб з нормальним АТ. Після отримання інформаційної згоди пацієнтам було проведено комплекс лабораторних та інструментальних досліджень. На підставі рівня САТ більше 139 мм рт. ст. та ДАТ більше за 89 мм рт. ст. (згідно рекомендацій Європейського товариства з лікування артеріальної гіпертензії [2].) було сформовано 3-ю та 4-у групи, тоді як нормотензивні особи увійшли до 1-2 груп. Наступний розподіл було проведено на підставі рівня СК. Для встановлення межі гіперурикемії було використано дані аналітичного огляду на платформі British Medical Journal, який продемонстрував системний аналіз світових клінічних настанов та консенсусів. Думка провідних вчених постулює використання рівня СК ≥ 400 мкмоль/л (6,8 мг/дл), що відповідає порогу кристалізації СК в організмі людини без урахування статі [135]. Нормотензивні особи з ГУ були включені до 2 групи, гіпертензивні пацієнти з ГУ – до 4 групи. 12 осіб були виключені з дослідження на II-III етапах через немедичні причини (рис. 2.1). Для епідеміологічного аналізу було використано медичну документацію 370 осіб. Для формування груп дослідження було відібрано 184 осіб:

- 1 група - 30 нормотензивних осіб без ГУ;
- 2 група - 52 нормотензивних пацієнти з ГУ;
- 3 група - 48 пацієнтів з есенціальною АГ (I стадія, 1-2 ступенів) без ГУ;
- 4 група - 54 пацієнти з есенціальною АГ (I стадія, 1-2 ступенів) з ГУ.

Відсутність АГ підтверджувалося вимірюванням АТ на прийомі сімейного лікаря та після проведення ДМАТ з наступною оцінкою.

Відсутність чи наявність ГУ підтверджувалася виконанням біохімічного дослідження з визначенням рівня СК сироватки крові.

Преаналітичний етап

Відбір хворих за критеріями включення (n=480)

I етап

Дослідження частоти виявлення коморбідності артеріальної гіпертензії та гіперурикемії



Рисунок 2.1 – I етап дослідження: дослідження частоти виявлення коморбідності артеріальної гіпертензії та гіперурикемії

В залежності від рівня АТ та СК були сформовані 4 групи (рис. 2.2).

II етап дослідження

Вивчення факторів ризику у досліджуваних групах

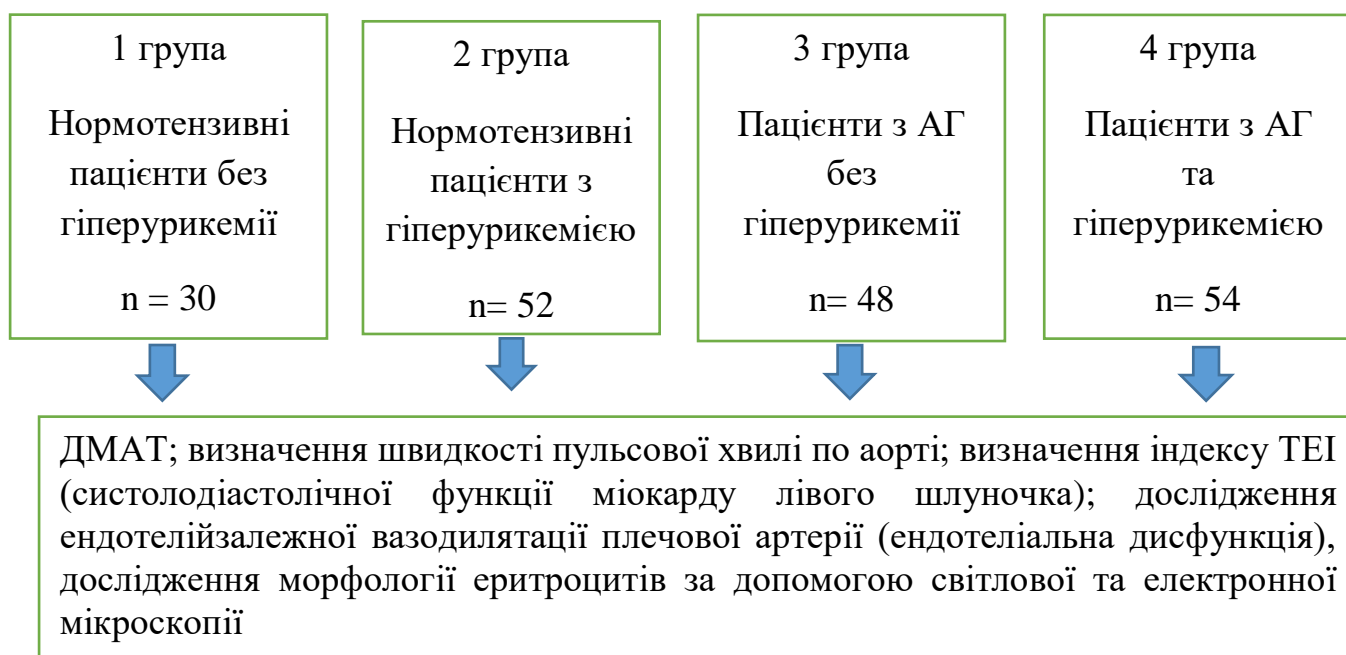


Рисунок 2.2. - II етап дослідження: вивчення факторів ризику у досліджуваних групах

З метою вивчення впливу ВЛТ на ФР АГ були сформовані підгрупи:

- 3А (n=24), 4А (n=26) (стандартна АГТ відповідно до національних протоколів: лозартан 100 мг один раз на добу з наступним підбором дози);
- 3Б (n=24), 4Б (n=28) (комбіноване лікування: стандартна АГТ та ВЛТ).

Призначення низькоінтенсивної лазерної терапії з метою фотобіомодуляції практично здоровим особам доведено в роботах Barolet D, Boucher A, що демонструють захисну дію випромінювання з довжиною хвилі 660 нм [136]. Рандомізоване, одноцентрове, сліпе, плацебоконтрольоване дослідження, яке проводилося на практично здорових жінках та було схвалене канадською комісією з біоетики SHIELD, виявило високу ефективність фітобіомодуляції з використанням довжини хвилі 400-470 нм для корекції наслідків фотостаріння. В результатах зазначено, що фотобіомодуляція є не лише ефективним, а і безпечним та безболісним методом, що надає йому переваги перед абляційними методиками [137]. (рис. 2.3).

III етап дослідження

Корекція факторів ризику АГ із застосуванням внутрішньовенної лазерної терапії

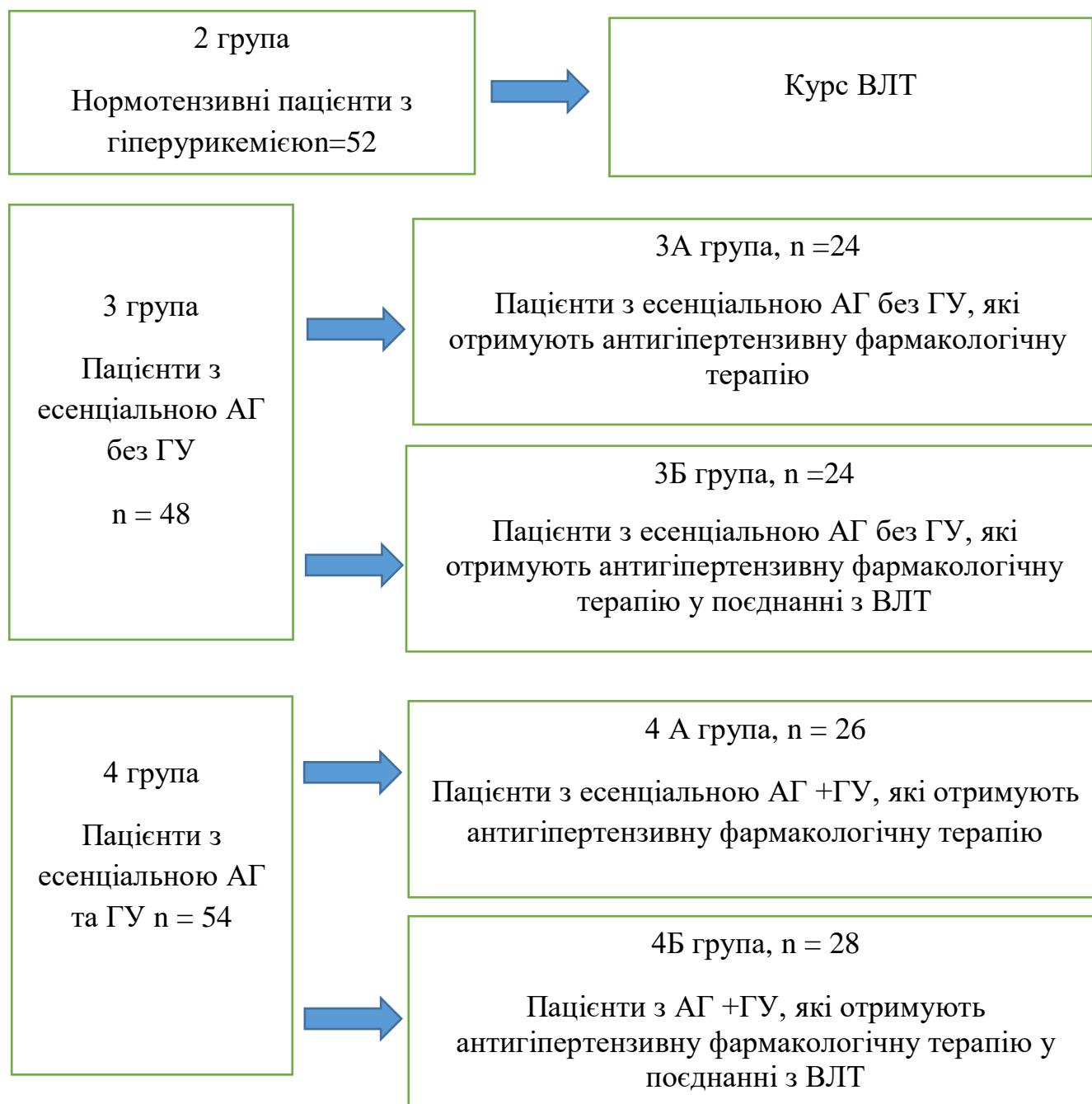


Рисунок 2.3 - III етап дослідження: корекція факторів ризику АГ із застосуванням внутрішньовенної лазерної терапії

Групи були співставні за віком, статтю, ІМТ (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Загальна характеристика досліджуваних груп

Показник, одиниця виміру	Групи			
	1 група	2 група	3 група	4 група
1	2	3	4	5
Кількість, n	30	52	48	54
Вік, роки	48±5,5	49±4,9	49±5,1	51±4,8
Стать, чоловіки, n (%)	16(53)	24(49)	23(48)	25(49)
Ризик за шкалою SCORE (%) чол./жін.	1,02/0,25	1,49/0,38	1,92/0,50	3,43/0,91
ЗХ, ммоль/л	4,47±0,826	4,67±0,932	4,62±0,612	5,98±0,721 ^{1,2,3}
ЗХ ЛПНЦ, ммоль/л	3,11±0,730	3,33±0,615	3,61±0,515	4,29±0,526 ^{1,2,3}
ТГ, ммоль/л	0,62±0,232	0,89±0,212	1,26±0,321	1,68±0,241 ^{1,2,3}
Вага, кг	79,3±9,55	82,4±8,29	81,21±8,21	83,21±14,44
Обвід талії, см	72,1±6,74	73,2±5,87	72,5±6,12	73,4±5,94
ІМТ, кг/м ²	22,5±4,45	23,2±3,32	23,8±4,88	23,2±4,29
Сечова кислота, мкмоль/л	298,5±18,25	457,3±12,54 ¹	365,8±15,62 ¹ , 3	498,5±18,31 ^{1,2} , 3
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	106,2±21,32	110,5±22,12	109,4±20,54	112,4±18,35
САТд, мм рт. ст.	120,4±5,24	132,3±6,36 ¹	146,2±5,32 ^{1,2}	152,3±7,48 ^{1,2,3}
ДАТд, мм рт. ст.	74,2±4,25	82,5±4,65 ¹	92,4±2,36 ^{1,3}	96,4±5,29 ^{1,3}
НьА1*, %	4,8±0,58	4,6±0,71	4,5±0,62	5,0±0,68

1	2	3	4	5
Глюкоза капілярної крові, ммоль/л	3,8±0,75	3,9±0,86	4,1±0,87	4,0±0,82
Гемоглобін, г/л	131,2±6,85	128,4±7,22	130,1±7,89	125,3±9,62
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,2±0,89	4,4±0,77 ²	4,8±0,83	4,7±0,92
ЕКГ індекс Соколова-Лайона, мм	22,5±7,63	25,4±8,24	23,6±6,98	24,4±8,12

Примітки:

¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником 1 групи ($p < 0,05$);

² – достовірність відмінностей порівняно з показником 3 групи ($p < 0,05$);

³ – достовірність відмінностей порівняно з показником 2 групи ($p < 0,05$).

Для оцінки асоціації ГУ та розвитку АГ, ЕД, систолодіастолічної дисфункції, пойкилоцитозу, збільшення жорсткості артеріальної стінки у хворих було розраховано відношення ризиків (ВР) розвитку вказаних ФР АГ у нормотензивних пацієнтів з ГУ за піврічний період. За факт наявності ФР вважали показники жорсткості стінки аорти (ШПХ > 8 м/с), розвиток ендотеліальної (ЕЗВД $\leq 10\%$) та систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ (індекс Tei $> 0,49$).

2.2 Методи дослідження

Дослідження проводилося згідно розробленого протоколу обстеження пацієнтів з оцінкою клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Обстеження пацієнтів досліджуваних груп здійснювали на момент включення у дослідження, на преаналітичному етапі перед проведенням лікування та на 14-й день від початку лікування. З метою розрахунку відночних ризиків виникнення АГ, ендотеліальної та

систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ, понаднормового збільшення жорсткості стінки аорти, виникнення пойкилоцитозу додаткове обстеження виконували пацієнтам 2 групи через 6 місяців після проведеного лікування (табл. 2.2).

Програма обстеження пацієнтів проводилася згідно наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Для аналізу було використано наступні показники: вимірювання АТ на обох руках; аналіз крові загальний; аналіз сечі загальний; рівень креатиніну в плазмі крові з розрахунком кліренсу креатиніну; рівень цукру в плазмі крові; рівень холестерину та тригліцеридів в плазмі крові; реєстрація ЕКГ; ультразвукове дослідження серця (з визначенням індекса Tei); амбулаторне моніторування АТ; швидкість пульсової хвилі; проба з реактивною гіперемією плечової артерії для визначення наявності ендотеліальної дисфункції; растрова електронна мікроскопія мазка крові з вивченням морфології еритроцитів.

Таблиця 2.2 - Протокол обстеження пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Періоди обстеження			
	I етап	II етап	III етап	IV етап
1	2	3	4	5
Кількість хворих, n	480	152	152	52
Контрольний візит		●	●	
Амбулаторне вимірювання АТ	●	●	●	●
Добове моніторування АТ		●	●	
Загальний ХС, ммоль/л		●	●	
Тригліцериди, ммоль/л		●	●	
ЗХ ЛПНЩ, ммоль/л		●	●	
ЗХ ЛПВЩ, ммоль/л		●	●	
Індекс атерогенності		●	●	

1	2	3	4	5
Сечова кислота	•		•	•
Загальний аналіз крові		•	•	
Загальний аналіз сечі		•		
ЕКГ		•	•	
Ехокардіографічне дослідження + індекс Tei		•	•	•
Вимірювання швидкості розповсюдження пульсової хвилі по аорті		•	•	•
Проба з реактивною гіперемією		•	•	•
Растрова електронна мікроскопія мазка крові		•	•	•

Стандартне клінічне обстеження пацієнтів було направлене на виявлення клінічної симптоматики характерної для ГУ у поєднанні з АГ: періодична м'язово-суглобова біль, комплекс астенічних проявів (підвищена пітливість, синдром хронічного виснаження). Для оцінки антропометричних параметрів здійснювали визначення маси тіла (кг) та зросту (м) за допомогою медичних ваг та ростоміру з наступним розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = \text{вага}/\text{зріст}^2$. Обвід талії вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки, накладаючи її на рівні пупка (референтні величини: < 80 см для жінок, < 94 см для чоловіків). ІМТ від 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, ІМТ 25 кг/м²– 29,9 кг/м² – зайву масу тіла, ІМТ > 30 кг/м² – як ожиріння.

Вимірювання АТ здійснювалось за стандартною методикою: у положенні сидячи, після 5-хвилинного відпочинку, при умові, що протягом 30 хвилин до вимірювання пацієнт не палив та не пив каву. Використовувався механічний тонометр Little Doctor LD-70 з довжиною манжетки 25 – 36 см

(виробництво Китай), повітря з манжетки випускалося зі швидкістю 2 – 4 мм рт. ст. на 1 секунду. Визначалася I фаза тонів Короткова (поява) та V фаза (зникнення), що відповідає САТ та ДАТ. Для результатів використовувалося середнє значення трьох вимірювань. ДМАТ проводилося апаратом добового моніторування АТ АВМР-50 НЕАСО (рис. 2.4).



Рисунок 2.4 – Монітор добового моніторування артеріального тиску АВМР-50 НЕАСО

Методика ДМАТ включала наступні етапи: встановлення приладу, виконання контрольних вимірів, усний інструктаж пацієнта, демонтаж приладу та ввід отриманих даних у персональний комп'ютер з наступною обробкою за допомогою статистичних та графічних методів, аналіз отриманих результатів. Дослідження починали з 12:00 до 14:00. Інтервали виміру встановлювали: 15 хвилин для періоду активності та 30 хвилин для періоду сну. Для адекватної оцінки динаміки повторних сеансів ДМАТ пацієнту пропонували вибрати дні, коли він міг виконати обидві процедури в одному із запропонованих режимів:

- режим робочого дня;
- режим вихідного дня;

- режим із мінімізованими фізичними та психоемоційними навантаженнями;
- режим із функціональними пробами (для виявлення ступеня вираженості реакції АТ).

При встановленні манжети її розмір підбирався індивідуально таким чином, щоб частина манжети, яка розширюється охоплювала не менше 80% окружності руки. Нижній край манжети не опускали вище 2 см від згину ліктьової ямки. Якщо асиметрія рівня САТ становила більше 10 мм рт. ст., використовували руку, на якій АТ був вищим. Максимальний тиск вимірювання встановлювали автоматично з обмеженням у 250 мм рт. ст. Декомпресію виконували зі швидкістю 2 мм рт.ст./сек. Інтервали вимірювання становили кожні 15 хвилин вдень та кожні 30 хвилин вночі.

Референтні показники САТд ≤ 135 мм рт. ст., ДАТд ≤ 85 мм рт. ст., САТн ≤ 120 мм рт. ст., ДАТн ≤ 70 мм рт. ст. Індекс часу (ІЧ) навантаженням артеріальним тиском – відсоток часу, під час якого АТ перевищував пороговий рівень (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Референтні дані показників ДМАТ

Показник, одиниця виміру	Значення	День	Ніч
Середній АТ, мм рт. ст.		$\leq 135/85$	$\leq 120/70$
ІЧ САТ, %		< 20	< 10
ІЧ ДАТ, %		< 15	< 10
ВРП САТ, мм рт. ст.	< 56		
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	$< 30-36$		
ШРП САТ, мм рт. ст./год	< 10		
ШРП ДАТ, мм рт.ст./год	< 6		

Для оцінки динаміки ранкового підйому АТ визначають величину ранкового підйому артеріального тиску (ВРП АТ), як різницю між

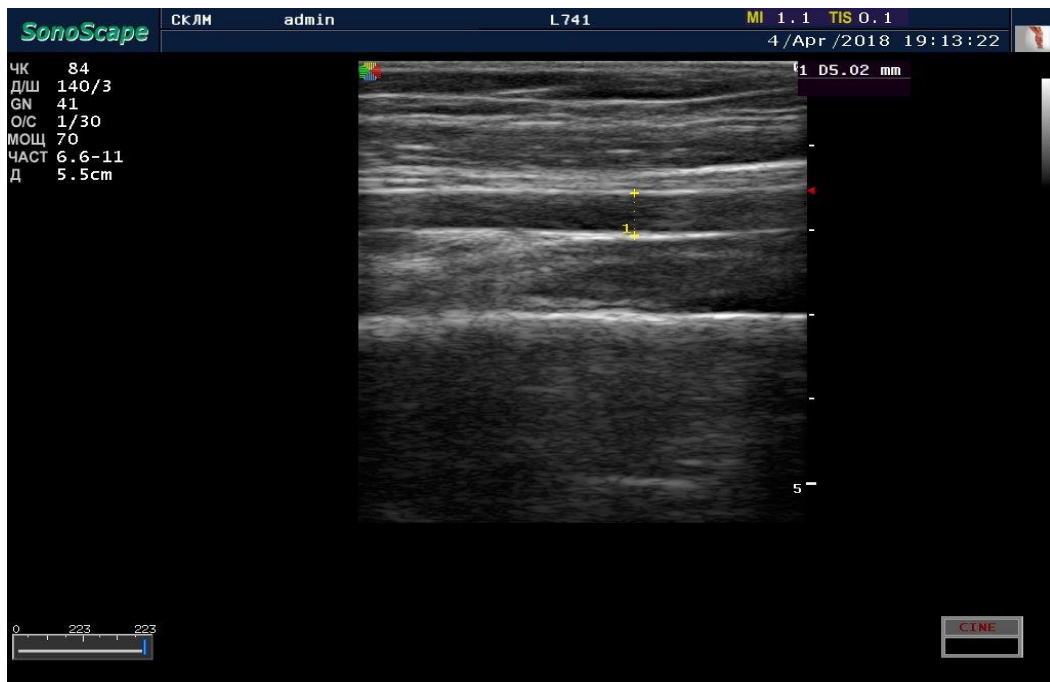


Рисунок 2.6 – Вимірювання діаметру плечової артерії у двовірному режимі

Швидкісні параметри артеріального кровотоку вимірювалися у режимі імпульсно-хвильового доплерівського дослідження (рис. 2.7).

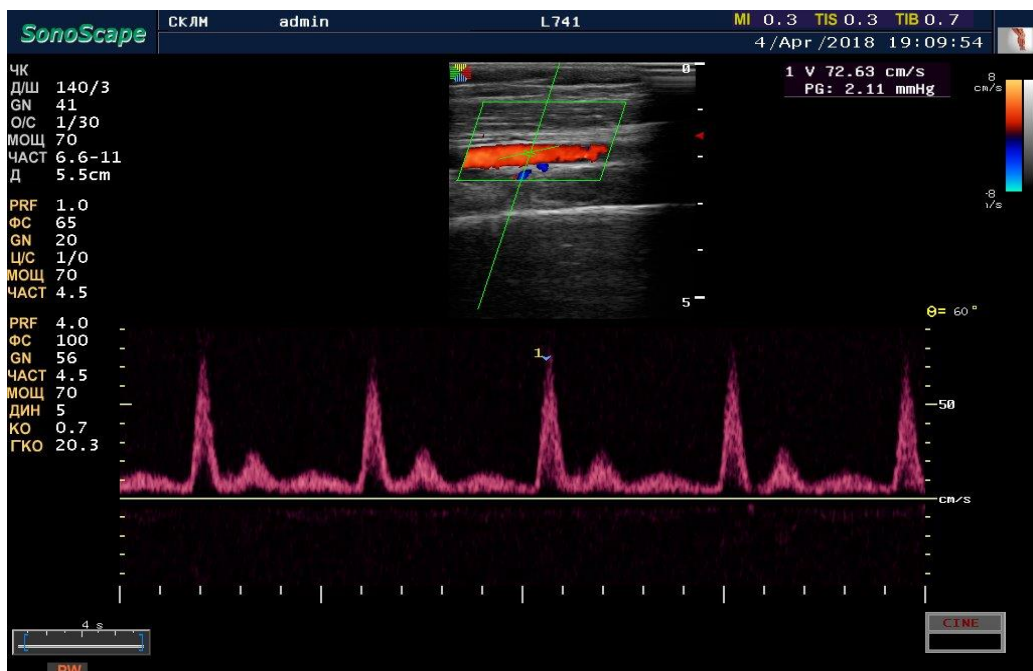


Рисунок 2.7 – Доплерограма кровотоку у плечовій артерії, виконана у триплексному режимі

Компресію плеча та вимір АТ здійснювали на сфігмоманометрі Little Doctor LD-SO13 (Китай). Пробу з реактивною гіперемією виконували натщесерце вранці в кімнаті з температурою 23°C. За добу до її проведення відмінялися препарати, які впливають на судинний тонус, енергетичні напої, кава, чай, паління, вживання спиртних напоїв. Манжету, тиск в якій перевищував САТ на 50 мм рт.ст., накладали на верхню третину плеча, що призводило до тимчасового блокування кровотоку у плечовій артерії. Компресію здійснювали протягом 5 хвилин, після чого виконували швидку декомпресію. Розмір артерії та параметри кровотоку визначали через 60 секунд після декомпресії. За критерії вазомоторної дисфункції ендотелію вважали відсутність приросту діаметра плечової артерії у відповідь на проведення проби з реактивною гіперемією більш ніж на 10 % або поява вазоконстрикції [138].

Електрокардіографічне дослідження виконували за стандартною методикою з використанням апарату NeasoG100 з розрахунком ЕКГ критеріїв гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (критерії Соколова-Лайона > 38 мм, Корнельський > 2440 мм/мс) згідно наказу МОЗ № 384 від 24 травня 2012 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».

Швидкість пульсової хвилі по аорті вимірювали за допомогою ультразвукового апарату SonoScape S6Pro з секторним датчиком 2P1 синхронізованим із лінією електрокардіографа.

За контрольні точки, у яких проводили реєстрацію доплерограми, були взяті нисхідна дуга аорти відразу після відгалуження лівої підключичної артерії та абдомінальна частина аорти. Після маркування проекції контрольних точок на поверхню передньої грудної та черевної стінок відстань між ними вимірювалася сантиметровою стрічкою. Зубець R електрокардіограми використовували як вихідну точку часу розповсюдження пульсової хвилі. У контрольних точках визначали час від зубця R до початку реєстрації систолічного потоку доплерограми. ШПХ вираховували як відстань

між контрольними точками поділеною на різницю у часі досягнення контрольних точок систолічною хвилею доплерограми (рис. 2.8).

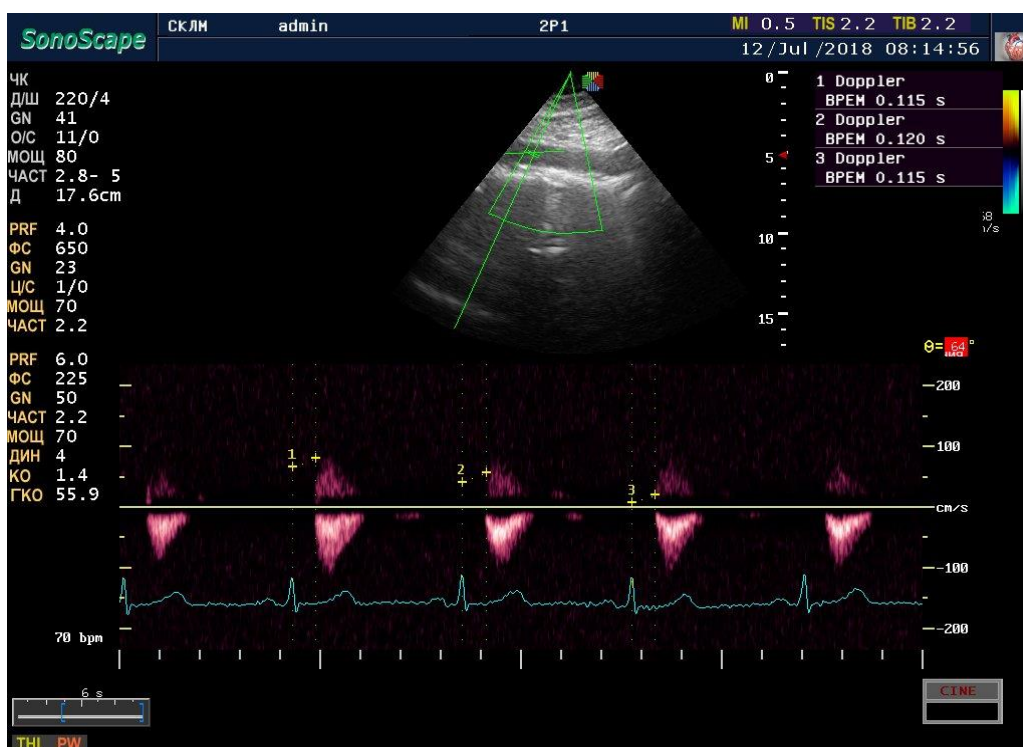


Рисунок 2.8 – Дуплексне сканування черевного відділу аорти за допомогою ультразвукового апарату SonoScape S6Pro

ШПХ обчислювали діленням відстані між точками виміру доплерограми (низхідна та абдомінальна аорта) на час, за який пульсова хвиля долає цю відстань ($ШПХ=L/(t_2-t_1)$). За референтні величини ШПХ по аорті приймали 5,5 – 8 м/сек [139].

Стандартне ехокардіографічне дослідження проводили в двовірному режимі сканування з визначенням динамічних показників в режимі кольорового доплерівського картування. Швидкісні параметри кровотоку вимірювалися в режимі імпульсно-хвильової доплерографії. Систолодіастолічна функція ЛШ визначалася з проведенням неінвазивної ехокардіографічної проби з визначенням індексу Te_i , який дозволяє оцінити як систолічну, так і діастолічну функцію міокарда ЛШ з урахуванням періодів

ізоволюметричного скорочення та ізоволюметричної релаксації міокарда ЛШ (рис.2.9).

Обчислення індексу Tei [140] виконували за формулою:

$$(IVCT+IVRT) / LVET,$$

де $LVET$ – час вигнання крові в аорту, $IVCT$ – час ізоволюметричного скорочення лівого шлуночка, $IVRT$ – час ізоволюметричної релаксації лівого шлуночка; (нормальне значення значення індексу $Tei < 0,49$).

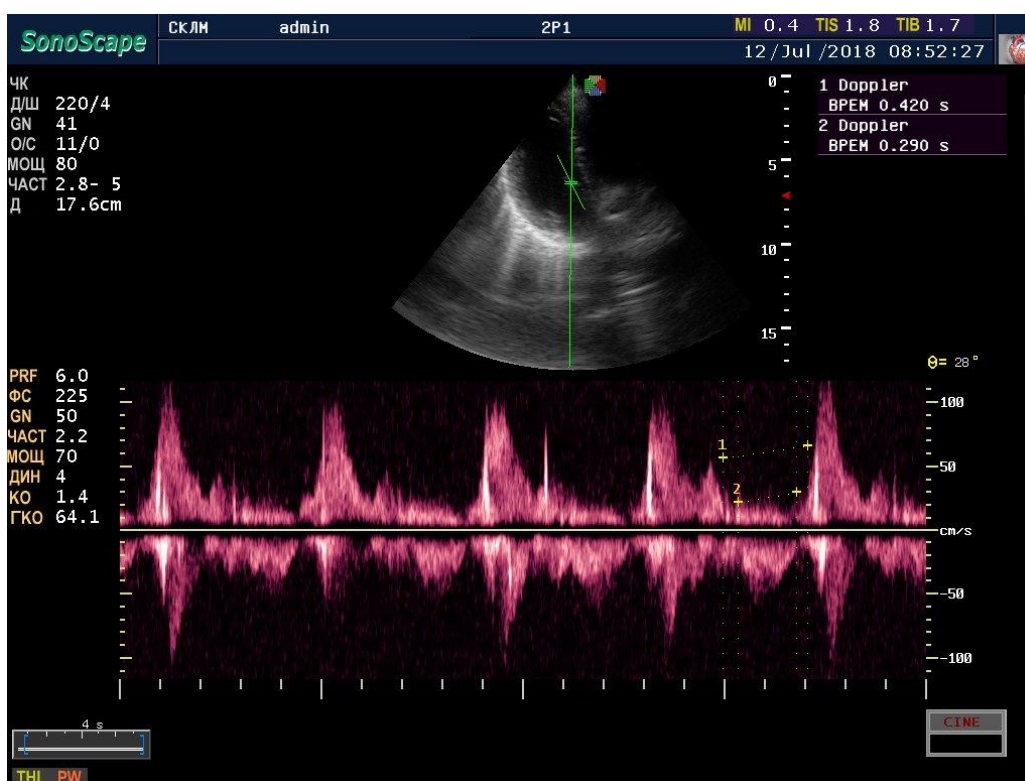


Рисунок 2.9 – Ультрасонограма серця, виконана з використанням дуплексного сканування. Контрольний об'єм імпульснохвильового доплера, встановлений у порожнині ЛШ у точці, яка дає можливість одночасно реєструвати трансмітральний кровотік та кровотік у вихідному тракті лівого шлуночка. Здійснюється вимір параметрів для обчислення індексу Tei .

Аналіз крові клінічний виконувався на автоматичному гематологічному аналізаторі MicroCC-20Plus (Швейцарія).

Мікроскопія мазка крові з описом морфології елементів виконувалася з використанням світлового мікроскопа Nikon SMZ-2 2B (Японія). Приготування мазка виконувалася за методом Романовського-Гімзе.

Підрахунок кількості пойкилоцитів здійснювали за допомогою розрахункової сітки Горяєва. Для цього 0,02 мл крові додавали до 4 мл 5 % розчину натрію цитрату, далі краплину переносили у сітку. Підрахунок вели у п'яти великих квадратах з перерахунком на 1 л. Відстань між покривним скельцем і глибиною камери становила 0,1 мм. Розрахунок кількості ехіноцитів в 1 мкл крові здійснюють за формулою: $X = (a \times 4000 \times 200) / 80$, де: X – кількість ехіноцитів в 1 мкл крові; a – кількість ехіноцитів у 80 квадратах; 80 – це кількість малих квадратів ($516 = 80$); 200 – ступінь розведення крові; 4000 – множник, який приводить результат до об'єму 1 мкл крові. Після визначення кількості ехіноцитів склали математичну пропорцію з рохрахунком процентного вмісту кожної форми ехіноцитів.

Ліпідний спектр крові визначали за вмістом у крові ЗХС, ТГ, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ та ІА. Нормами показників ліпідограми, відповідно до третього перегляду Рекомендацій Європейської асоціації з лікування артеріальної гіпертензії (2018 р.) вважали:

ЗХС < 5 ммоль/л – для пацієнтів з помірним ризиком, < 4,5 ммоль/л – для пацієнтів з високим ризиком, < 4 ммоль/л – для пацієнтів з дуже високим ризиком; ТГ < 1,7 ммоль/л;

ХС-ЛПНЩ < 3 ммоль/л – для пацієнтів з помірним ризиком, < 2,5 ммоль/л – для пацієнтів з високим ризиком < 1,8 ммоль/л;

ХС-ЛПВЩ > 1,0 (для чоловіків), > 1,3 ммоль/л (для жінок).

ІА розраховувався за формулою:

$$IA = (ЗХС - ХС-ЛПВЩ) / ХС-ЛПВЩ [20]$$

Скануючу електронну мікроскопію проводили на електронному мікроскопі РЭИ-106и "SELMI" (Україна) з камерою низького вакууму. Проби крові у пацієнтів забирали натщесерце. У цільну кров об'ємом 2 мл додавали 2 краплі гепарину натрію. На наступному етапі підготовки зразків проводили

центрифугування: 2000 обертів/хв. протягом 5 хвилин. Верхню фракцію центрифугату зливали, залишаючи 1 мл об'єму, який фіксувався альдегідним фіксатором на фосфатному буфері з експозицією 60 хвилин. Після повторного центрифугування (2000 об/хв, 5 хвилин) проводили заміну фіксатора з повторним центрифугуванням з аналогічними параметрами. Наступним етапом підготовки було відмивання еритроцитів від фіксатора з додаванням фосфатного буферного розчину. Отриману суспензію проводили через серію спиртів зростаючої концентрації з центрифугуванням після кожного етапу. Після обробки в 100% етиловому спирті здійснено кінцеве суспензування та наплення графіту з наступним виконанням растрової мікроскопії (рис. 2.10).

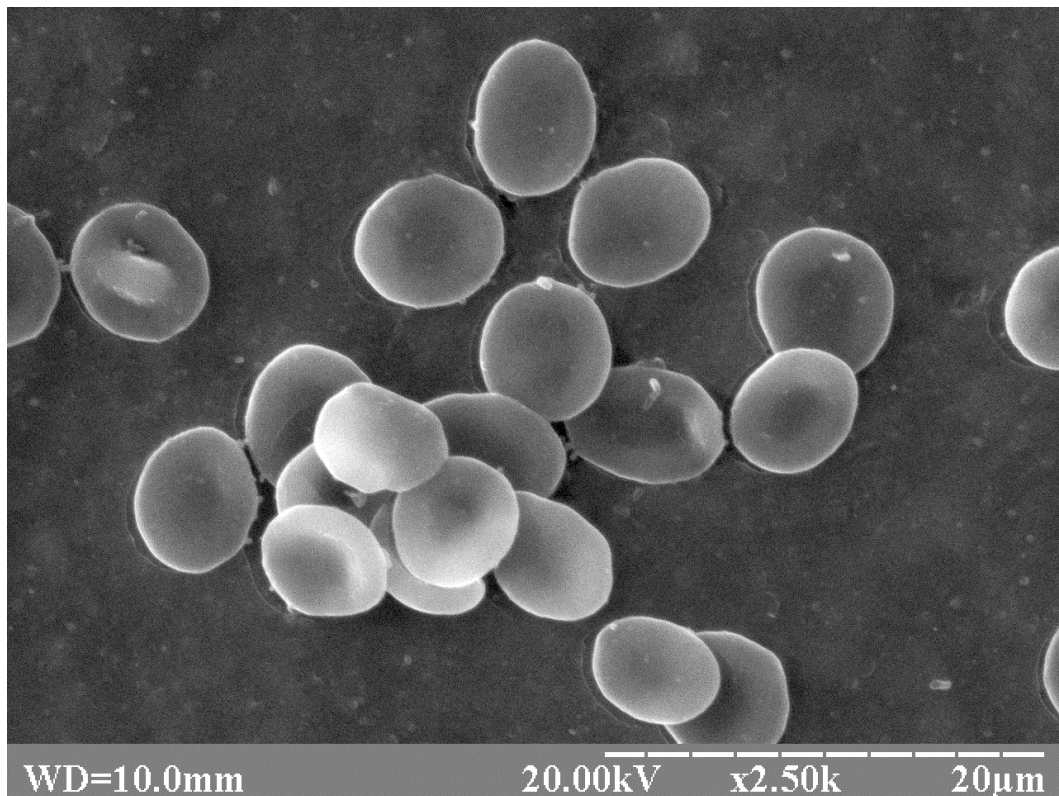


Рисунок 2.10. – Електронограма мазка крові. Збільшення x 2500.

У відповідності з сучасними даними пойкилоцитозом вважали стан, при якому кількість еритроцитів із зміненою морфологією складала 5% від загальної кількості еритроцитарного пула [141].

2.3 Методи лікування

Пацієнтам з ГУ було рекомендовано дотримуватися загальних принципів дієтичних рекомендацій, які включали зменшення частки вуглеводів та насичених жирів у раціоні, збільшення споживання води, зниження вживання білків тваринного походження та додавання білків з молочними продуктами. Пацієнтам з АГ було рекомендовано обмежити споживання солі, алкоголю, вуглеводів та насичених жирів, напоїв з кофеїном; адекватно скорегувати споживання продуктів багатих на кальцій, калій, магній. Модифікація стилю життя для всіх пацієнтів також включала рекомендації щодо виконання аеробних фізичних навантажень не менше 30 хвилин щодня, дотримання режиму сна та відпочинку.

Згідно протоколів лікування АГ у пацієнтів з АГ використовували АГТ, яка містила лозартан 100 мг. Пацієнти приймали АГТ згідно інструкції застосування препарату перорально, один раз на добу, незалежно від прийому їжі. Пред призначенням АГТ пацієнтам були надані рекомендації щодо зміни стилю життя: збільшення фізичної активності та дотримання дієтичних рекомендацій відповідно наявної АГ, ГУ чи їх коморбідності. Призначення монотерапії було регламентовано національними та європейськими рекомендаціями 2013 р. з лікування артеріальної гіпертензії.

ВЛТ проводилась з довжиною хвилі $\lambda=635$ нм червоного спектру та потужністю на кінці світловоду 1,5 мВт, щільність потужності – 0,2 Вт/см², флюєнс – 0,2 Дж/см², експозицією - 900 сек, курс – щоденно, загальною кількістю 10 процедур.

Перед кожною процедурою проводилось тестування потужності лазерної енергії на кінці світловоду за допомогою датчика лазерного випромінювання з довжиною хвилі $\lambda=635$ нм на панелі апарату.

2.4 Статистичні методи

Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалась за допомогою програмного пакету статистичного аналізу Windows 10 – Office Professional Plus відповідно ліцензійній угоді з компанією Microsoft (Agreement ID: V0731528), який реалізує функції інтелектуального аналізу і візуалізації даних із залученням статистичних методів.

Для перевірки відповідності нормальному розподілу вибірки використовували критерій Колмогорова-Смирнова.

Для оцінки достовірності результатів дослідження малих груп проводили визначення похибки репрезентативності, довірчих меж отриманих величин та достовірності різниці отриманих результатів за допомогою критерію Стьюдента (t), що розраховувався за відповідною формулою та отримані результати порівнювались з табличними значеннями. Статистично достовірними вважали показники з $p < 0,05$.

Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена використовується для виявлення та оцінки тісноти зв'язків між двома рядами співставних кількісних показників.

Для розрахунку динаміки змін параметрів використовувалась методика розрахунку дельта-відсотку:

$$\Delta = \frac{[x_{\text{fin}} - x_{\text{init}}]}{x_{\text{init}}} \cdot 100;$$

де x_{fin} – кінцеве значення параметру;

x_{init} – початкове значення параметру.

Для оцінки різниці між двома залежними вибірками використовували тест Вілкоксона.

Дані в таблицях представлені у вигляді: $M \pm SD$.

Відносний ризик (ВР) розраховувався як співвідношення абсолютних ризиків у групах експонованих та неекспонованих осіб. Це відношення частоти випадків серед досліджуваних, на яких впливав досліджуваний

фактор, до частоти випадків серед досліджуваних, що не піддавалися впливу цього фактора. Відносний ризик виражався у вигляді коефіцієнту ризику. Розрахунок довірчого інтервалу проводили з довірчою імовірністю 95 %.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ ТА В УМОВАХ ЇХ КОМОРБІДНОСТІ

3.1 Аналіз показників добового моніторування артеріального тиску.

Оскільки ДМАТ має більшу інформативність у порівнянні з амбулаторним вимірюванням та робить можливим контроль АТ у нічний час, у дослідженні оцінювали декілька груп показників ДМАТ. Рівні денного та нічного САТ та ДАТ вивчали для виявлення ступеня підвищення АТ, який корелює з частотою виникнення ускладнень АГ. ІЧ навантаження САТ та ДАТ вдень та вночі оцінювали з метою визначення тривалості періоду з перевищенням допустимих показників АТ. Важливість дослідження ІЧ АТ зумовлена тим, що протягом доби закономірно виникають понаднормові перевищення АТ, а тривале існування періодів підвищення АТ призводить до швидкого ушкодження органів мішеней. Більш того, при першому ступені АГ незначне цілодобове підвищення АТ так само призводить до прогресування АГ з розвитком ускладнень. Це обумовлює необхідність оцінки показників ранкового підвищення АТ та їх корекції.

Оскільки ГУ визнана окремим фактором ризику АГ, а її інцидентність серед жителів України вища за середні показники країн Європи, доцільно дослідити вплив ГУ на показники ДМАТ. З метою порівняння впливу ГУ на показники АТ у нормотензивних пацієнтів досліджували практично здорових нормотензивних осіб (1 група) та нормотензивних пацієнтів з ГУ (2 група).

У першій групі показники ДМАТ не виходили за межі референтних величин, тоді як у другій групі, спостерігалися достовірно вищі рівні добових значень АТ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Характеристика показників добового моніторингу артеріального тиску у досліджуваних групах

Показник, одиниця виміру	Група			
	1 (n=30)	2 (n=52)	3 (n=48)	4 (n=54)
САТд, мм рт. ст.	120,4±5,24	132,3±6,36 ¹	146,2±5,32 ^{1,3}	152,3±7,48 ^{1,2,3}
ДАТд, мм рт. ст.	74,2±4,25	86,5±4,65 ¹	92,4±2,58 ^{1,3}	96,4±5,29 ^{1,2,3}
САТн, мм рт. ст.	108,4±6,25	116,3±5,32 ¹	128,2±5,54 ^{1,3}	140,4±4,28 ^{1,3}
ДАТн, мм рт. ст.	66,2±3,16	76,1±3,24 ¹	88,3±3,41 ^{1,3}	92,6±2,49 ^{1,3}
ІЧ САТд, %	8,2±1,12	12,8±4,35 ¹	38,4±4,45 ^{1,3}	45,4±5,41 ^{1,3}
ІЧ ДАТд, %	16,7±2,8	17,5±5,34 ¹	37,2±4,24 ^{1,3}	38,3±5,54 ^{1,3}
ІЧ САТн, %	14,2±3,39	8,4±3,48 ¹	52±5,37 ^{1,3}	46,4±4,19 ^{1,2,3}
ІЧ ДАТн, %	10,1±1,86	17,5±5,34	37,5±3,48 ^{1,3}	36,1±4,29 ^{1,3}
ШРП САТ, мм рт.ст./год	5,59±2,12	5,4±2,28 ¹	22,3±3,24 ^{1,3}	28,3±4,75 ^{1,2,3}
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	4,5±1,29	4,8±1,68 ¹	14,1±3,48 ^{1,3}	18,3±4,41 ^{1,3}
ВРП САТ, мм рт. ст.	16,3±3,42	18,6±4,21 ¹	48,4±4,29 ^{1,3}	56,1±8,22 ^{1,2,3}
ВРП ДАТ, мм рт.ст.	15,4±2,46	14,1±2,38 ¹	27,2±4,42 ¹	32,1±6,54 ^{1,2,3}
Сечова кислота, мкмоль/л	298,5±18,25	457,3±12,54 1,2	365,8±15,62 ¹ 3	498,54±18,31 ¹ 2,3

Примітки:

- ¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником 1 групи ($p < 0,05$);
² – достовірність відмінностей порівняно з показником 3 групи ($p < 0,05$);
³ – достовірність відмінностей порівняно з показником 2 групи ($p < 0,05$).

Порівняльна характеристика показників ДМАТ у нормотензивних пацієнтів продемонструвала достовірне їх підвищення за наявності ГУ у

пацієнтів 2 групи: САТд на 9,9%, ДАТд на 16,6%, САТн на 7,3 %, ДАТн на 15,0% порівняно з 1 групою ($p < 0,05$).

При аналізі тривалості періодів підвищення АТ встановлено, що у нормотензивних осіб 1 та 2 груп ІЧ САТд та ДАТд не перевищував референтних величин. Нічні показники ІЧ САТ та ДАТ не мали достовірної різниці між групами. При порівнянні показників швидкості та величини ранкового підйому АТ виявлено, що як для САТ, так і для ДАТ показники у 1 та 2 групі не виходили за межі референтних величин і достовірно не відрізнялися, що вказує на відсутність зростання ВРП АТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ.

Для оцінки впливу ГУ на показники ДМАТ у пацієнтів із АГ порівнювали результати (3 група) та при коморбідності АГ з ГУ (4 група). Було встановлено, що у пацієнтів, які мали АГ з ГУ, показники АТ були вищими у порівнянні з пацієнтами з АГ: САТд на 4,2%; ДАТд на 4,3%; САТн на 9,5%; ДАТн на 4,9% ($p < 0,05$). Відзначається рівномірне перевищення за показниками АТ вдень для групи АГ з ГУ, яке було характерним при порівнянні нормотензивних пацієнтів та у коморбідності з ГУ.

Показники ШРП АТ та ВРП АТ також були вищими у 4 групі у порівнянні з 3 групою: ШРП САТ на 8,2%, ШРП ДАТ на 12,5%, ВРП САТ на 14,3%, ВРП ДАТ на 15,6%. Слід зазначити, що ШРП та ВРП АТ серед нормотензивних пацієнтів не змінювалася з приєднанням ГУ, натомість коморбідність АГ з ГУ підвищувала показники ранкового зростання АТ у порівнянні з пацієнтами з АГ.

Таким чином, у групі пацієнтів з нормотензивних пацієнтів з ГУ відмічається підвищення денного та нічного САТ та ДАТ, індексу часу навантаженням САТ та ДАТ вдень, збільшення ВРП САТ у межах референтних величин. Не виявлено достовірної різниці, яка б свідчила про вплив ГУ у нормотензивних пацієнтів на показники індексу нічного навантаження САТ та ДАТ, ШРП САТ та ДАТ, ВРП ДАТ. Стосовно пацієнтів

з АГ, найвищі показники САТ та ДАТ, як вдень, так і вночі, спостерігалися у пацієнтів із АГ та ГУ у порівнянні з пацієнтами з ізольованою АГ.

3.2 Оцінка показників індексу Tei, ендотеліязалежної вазодилатації та жорсткості артеріальної стінки

ЕД та жорсткість судин вважають незалежними факторами ризику АГ, оскільки вони пов'язані з синтезом оксиду азоту ендотелієм та впливають на постнавантаження ЛШ. Також ефективним прогностичним маркером перебігу та прогресування ускладнень АГ є систолодіастолічна дисфункція, яка відображає систолодіастолічну функцію міокарда ЛШ. Оскільки в експерименті ГУ впливає на синтез оксиду азоту та жорсткість артеріальної стінки, визначення вказаних параметрів у пацієнтів з ГУ, АГ та їх коморбідністю дозволить у повсякденній медичній практиці прогнозувати перебіг АГ та здійснювати корекцію зазначених факторів ризику. Для вивчення впливу ГУ на систолодіастолічну здатність міокарда ЛШ було виконано ехокардіографічне дослідження з визначенням індексу Tei, який відображає функцію міокарда. Враховуючи можливість впливу ГУ на роботу ЛШ у нормотензивних пацієнтів, проведене порівняння показника індексу Tei у нормотензивних пацієнтів (1 група) та нормотензивних пацієнтів у поєднанні з ГУ (2 група). Індекс Tei у 2 групі був вищим на 41,4% у порівнянні з 1 групою, що свідчить про існування впливу ГУ на систолодіастолічну функцію міокарду ЛШ із зниженням ефективності роботи міокарда ЛШ.

Для оцінки ЕД у пацієнтів з ГУ без АГ у вищевказаних групах була проведена проба з реактивною гіперемією плечової артерії з визначенням ЕЗВД. У 2 групі ЕЗВД була нижчою на 4,8 %, ніж у 1 групі. Це свідчить про можливу роль ГУ формувати ендотеліальну дисфункцію у нормотензивних пацієнтів, так як середній показник у 2 групі становив 12,1% (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Характеристика показників індексу Tei, ендотелійзалежної вазодилатації та швидкості пульсової хвилі по аорті у досліджуваних групах

Показник, одиниця виміру	Група			
	1 (n=30)	2 (n=52)	3 (n=48)	4 (n=54)
Індекс Tei	0,29±0,245	0,41±0,021 ¹	0,42±0,041 ¹	0,58±0,043 ^{1,2,3}
ЕЗВД, %	16,9±1,25	12,1±1,12 ¹	9,4±0,96 ^{1,2}	8,6±0,92 ^{1,2,3}
ШПХ, м/с	6,2±0,81	7,8±0,91 ¹	11,5±0,83 ^{1,2}	13,2±1,32 ^{1,2,3}
Сечова кислота, мкмоль/л	298,5±18,25	457,3±12,54 ¹	365,8±15,62 ^{1,3}	498,54±18,31 ^{1,2,3}

Примітки:

- ¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником 1 групи ($p < 0,05$);
² – достовірність відмінностей порівняно з показником 2 групи ($p < 0,05$);
³ – достовірність відмінностей у порівнянні з показником 3 групи ($p < 0,05$);

Для оцінки впливу ГУ на показники жорсткості артеріальної стінки у пацієнтів без АГ було досліджено показники ШПХ по аорті у 1 та 2 групах. Виявлено статистично достовірну різницю показників жорсткості артеріальної стінки: ШПХ більша на 25,8 % у 2 групі. Вплив ГУ на жорсткість стінки аорти та систолодіастолічну функцію міокарду ЛШ може ґрунтуватися на однакових патогенетичних механізмах або бути поєднаним причинно-наслідковим зв'язком. Діастолічна функція ЛШ так само залежить від механізмів його релаксації та жорсткості, як і аорта. З іншого боку, підвищений опір пульсовій хвилі зумовлює додаткове навантаження на міокард ЛШ під час систоли, що з часом призводить до зниження систолічної функції [71].

Оскільки у пацієнтів з АГ виявляється ЕД та підвищення показників, що відображають жорсткість артеріальної стінки, існує імовірність, що коморбідність АГ з ГУ пришвидшує прогресування та підвищує ступінь АГ.

З метою оцінки коморбідності АГ з ГУ проведена оцінка груп пацієнтів з АГ (3 група) та у поєднанні АГ з ГУ (4 група). У 4 групі індекс Te_1 був на 38,1% більше, а ЕЗВД на 0,8 % нижчою, ніж у 3 групі. При порівнянні у вказаних групах ШПХ виявлене її переважання у 4 групі на 14,8 %. Таким чином, у пацієнтів з поєднанням АГ з ГУ спостерігаються вищі показники артеріальної жорсткості, ендотеліальної дисфункції та зниження систолодіастолічної функції міокарда ЛШ. Так як підвищення ШПХ та індексу Te_1 разом із синхронним зниженням ЕЗВД відмічається у пацієнтів з АГ та нормальним рівнем СК, ГУ є значимим, але не єдиним фактор розвитку ЕД, підвищення жорсткості артеріальної стінки та зниження функції міокарда ЛШ.

Виявлені залежності підтверджують, що ГУ має значення при зміні показників жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції, зменшення функції міокарда ЛШ, як у нормотензивних пацієнтів, так і в пацієнтів з АГ. При порівнянні пацієнтів з ГУ (2 група) та пацієнтів з АГ та ГУ (4 група). Індекс Te_1 у 4 групі був більшим на 26,8%, ніж у 2 групі, а ЕЗВД становила на 28,9% менше, ніж у 2 групі. Відповідно, ШПХ була більша на 41,0%.

Для оцінки вкладу ГУ та АГ у прогресування вказаних факторів ризику доцільно порівняти нормотензивних пацієнтів з ГУ (2 група) та гіпертензивних пацієнтів без ГУ (3 група). У 3 групі показники ЕЗВД вищий на 22,3%, ПАТ на 23,1%, ШПХ на 32,2%, ніж у 2 групі.

Таким чином, найбільш виражене порушення систолодіастолічної функції міокарда ЛШ (за оцінкою індексу Te_1) спостерігалось у групі пацієнтів з коморбідністю АГ з ГУ. Показники індексу Te_1 статистично достовірно не відрізнялися у групі нормотензивних пацієнтів з ГУ та пацієнтів з АГ.

За результатами тесту з реактивною гіперемією виявлені прояви ендотеліальної дисфункції, показники якої були найбільш виражені у

пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ. Порівнюючи групи з ГУ та АГ слід зазначити, що ЕЗВД була знижена більш виражено у пацієнтів з АГ, ніж у пацієнтів з ГУ. Це свідчить про те, що до виникнення ендотеліальної дисфункції може призводити як ГУ, так і АГ, але навіть ізольована АГ є суттєвим пошкоджуючим фактором. Аналогічні результати спостерігаються щодо параметрів жорсткості артеріальної стінки, найвищі показники якої отримані у пацієнтів з АГ та ГУ. При вивченні впливу ГУ та АГ окремо, у групі з АГ виявлялося достовірно більше підвищення жорсткості артеріальної стінки, ніж у нормотензивних пацієнтів з ГУ.

3.3 Зміна морфології еритроцитів при артеріальній гіпертензії

Молекула СК – аніон, який впливає на заряд еритроциту та може змінювати його морфологію. Морфологічно змінені еритроцити порушують мікроциркуляцію та впливають на патогенез АГ. Для оцінки впливу ГУ на морфологію еритроциту було проведено порівняння рівнів поїкілоцитозу у нормотензивних пацієнтів (1 група), нормотнзивних пацієнтів з ГУ (2 група), пацієнтів з АГ (3 група) та пацієнтів з коморбідністю АГ з ГУ (4 група) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Характеристика показників поїкілоцитозу у досліджуваних групах

Показник, %	Група			
	1 (n=30)	2 (n=52)	3 (n=48)	4 (n=54)
1	2	3	4	5
Пойкілоцитоз	4,6±0,811	12,9±1,254 ¹	18,5±1,634 ^{1,2}	26,2±3,841 ^{1,2,3}

1	2	3	4	5
Ехіноцити I порядку,	2,1±0,432	9,6±0,910 ¹	11,6±1,81 ^{1,2}	13,4±1,430 ^{1,2,3}
Ехіноцити II порядку	1,0±0,324	2,3±0,542 ¹	4,6±0,920 ^{1,2}	8,4±0,833 ^{1,2,3}
Стоматоцити	1,1±0,217	1,0±0,232	2,3±0,443 ¹	4,4±0,512 ^{1,2,3}
Сечова кислота, мкмоль/л	298,5±18,25	457,3±12,54 ¹	365,8±15,62 ^{1,2}	498,54±18,31 ^{1,2,3}

Примітки:

- ¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником 1 групи ($p < 0,05$);
² – достовірність відмінностей порівняно з показником 2 групи ($p < 0,05$);
³ – достовірність відмінностей порівняно з показником 3 групи ($p < 0,05$);

При порівнянні рівня пойкилоцитозу виявлено, що даний показник у 2 групі був на 8,7% вищим порівняно з 1 групою (рис. 3.1).

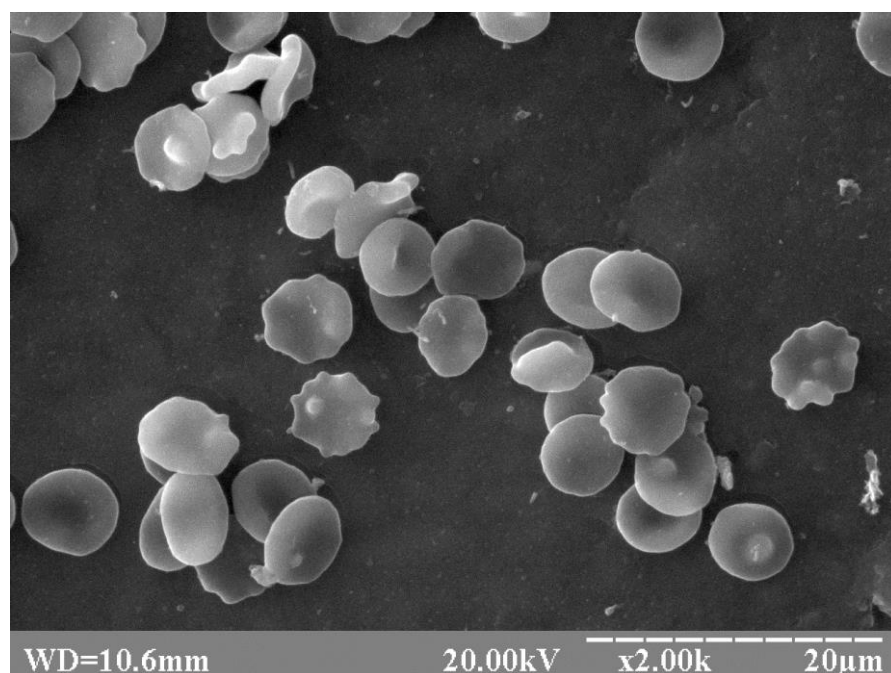


Рисунок 3.1. – Електронограма зразка крові пацієнта 2 групи (жінка 48 років, амбулаторна карта № 95): пойкилоцитоз 11,9%. Збільшення x2000

У 3 групі у порівнянні з 2 групою рівень пойкилоцитозу був вищим на 30,3 % та на 77,3 % вищим, ніж у 1 групі (рис 3.2).

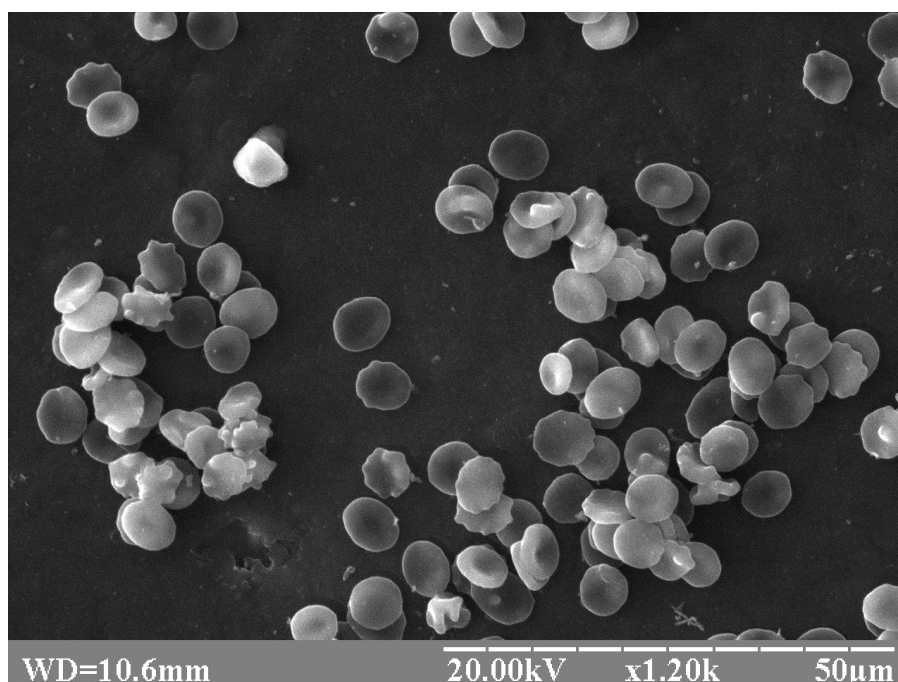


Рисунок. 3.2 - Електронограма зразка крові пацієнта 3 групи (жінка 46 років, амбулаторна карта № 84): пойкилоцитоз 18,4 %. Збільшення x1200

На момент включення у дослідження найбільш виражений пойкилоцитоз відмічався у 4 групі (рис.3.3),

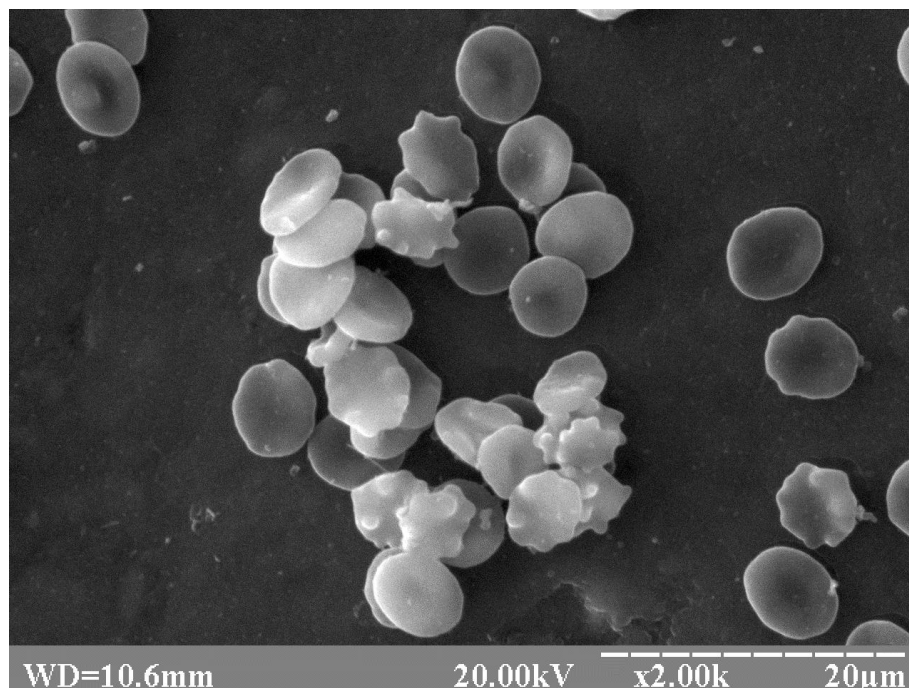


Рисунок. 3.3 - Електронограма зразка крові пацієнта 4 групи (чоловік 42 роки, амбулаторна карта № 68): пойкилоцитоз 24,4 %. Збільшення x 2000

Рівень пойкилоцитозу у 4 групі був на 29,4 % вищим, ніж у 3 групі, на 50,8 % та 83,9 % вищим, ніж у 2-й та 1-й групі відповідно.

Таким чином, виявлено збільшення рівня пойкилоцитозу у пацієнтів з гіперурикемією та артеріальною гіпертензією. При чому при окремій оцінці впливу АГ та ГУ на морфологію еритроцитів, рівень пойкилоцитозу більш виражений у пацієнтів з АГ, ніж з ГУ (рис. 3.4).

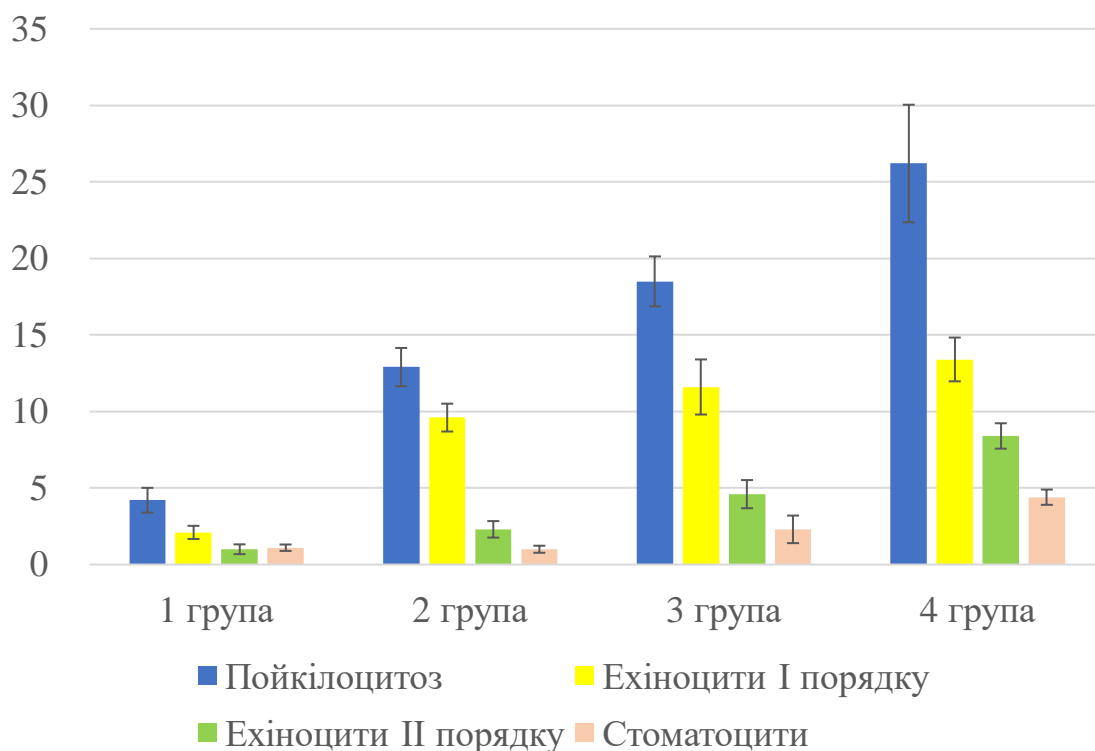


Рисунок 3.4. Характеристики показників пойкилоцитозу у досліджуваних групах

Це може вказувати на наявність гуморальних та гемодинамічних порушень у хворих з АГ, які в сукупності спричиняють інтенсивніші порушення морфології еритроцитів, ніж ГУ без АГ. Комобридність ГУ та АГ потенціє вираженість пойкилоцитозу. Динаміка вираженості пойкилоцитозу у групах відносно ехіноцитів I та II порядку та стоматоцитів зберігається за виключенням стоматоцитів у 1 та 2 групі (рівень стоматоцитозу досторівно не відрізняється).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets. Hyperuricemia as a risk factor of arterial hypertension. Eastern Ukrainian Medical Journal, 7(1), 2019, 11-19.
2. Коваленко, Є. Л. Оцінка лікування артеріальної гіпертензії за допомогою шкали SCORE у осіб середньої вікової групи /Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець //Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (м. Харків, 23-24 листопада 2017 р.) /під ред.: Ю.І. Караченцева, О.В. Козакова, Н.О. Кравчун та ін.– Х. Ін-т проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, 2017. – С. 49-50.
3. Коваленко Є.Л. Особливості корекції ендотеліальної дисфункції та артеріальної гіпертензії у хворих із метаболічним синдромом / Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець //Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 1-2 березня 2018 р. /під ред.: Ю.І. Караченцева, О.В. Козакова, Н.О. Кравчун.– Х.: Ін-т проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, 2018. – С. 71-72.
4. Коваленко, Є.Л. Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на есенціальну артеріальну гіпертензію зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. /Відп. за вип. М.В. Погорєлов.– Суми: СумДУ, 2017.– С. 238.
5. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets. The influence of uric acid level on erythrocyte morphology in normotensive patients. Wiad Lek. 2019; 72 (11 cz 1):2082-2084.
6. O. O. Yezhova, O. K. Melekhovets, O. A. Sytnyk, Y. L. Kovalenko et al. Impact of the multimodal physical program on the endothelium function in diabetic patients with obesity // Acta Balneol. – 2019. – Т. LXI, № 1. – P. 11 – 16.

РОЗДІЛ 4

ЗНАЧЕННЯ ОКРЕМИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У РОЗВИТКУ ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

4.1 Прогнозування перебігу розвитку ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції міокарда та збільшення жорсткості артеріальної стінки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

З метою оцінки відносних ризиків розвитку ЕД, систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка, понаднормового збільшення жорсткості артеріальної стінки та пойкилоцитозу, а також виникнення АГ за наявності ГУ у 2-й групі, проведений розрахунок відношень ризиків (RR) по відношенню до 1-ї групи у 6 місячний термін (таб. 4.1)

Таблиця 4.1 Розрахунок відносних ризиків у нормотензивних пацієнтів з гіперурикемією (n=52/30)

Показник	Відносний ризик	Довірчий інтервал	P-рівень
ШПХ	5,97	1,9-17,8	p<0,05
ЕЗВД	4,48	1,4-13,5	p<0,05
індекс Tei	5,39	1,7-16,2	p<0,05
Пойкілоцитоз	3,62	1,17-11,3	p<0,05
АГ	4,62	1,8-11,7	p<0,05

На підставі отриманих результатів встановлено суттєву асоціацію (більше за 3,0) між ГУ та ШПХ (5,97), індексом Tei (5,39), ЕЗВД (4,48), АГ (4,62) (p < 0,05). Пойкілоцитоз має порівняно меншу (3,62), але також суттєву ймовірність асоціації з ГУ при АГ. Наявність ГУ у нормотензивних пацієнтів асоціює з виникненням АГ (стійким перевищенням показників САГ >139 мм рт. ст. та ДАГ > 89 мм рт. ст.) за піврічний період спостереження з RR 4,62.

За факт виникнення події вважали наступні критерії:

- ШПХ > 8 м/с – для понаднормового збільшення жорсткості артеріальної стінки;
- ЕЗВД < 10% як факт встановлення ендотеліальної дисфункції;
- індекс Tei < 0,49 для підтвердження систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ;
- для наявності пойкилоцитозу його рівень > 5%;
- виникнення АГ – перевищення САТ >139 мм рт. ст. та ДАТ > 89 мм рт. ст. Критерієм суттєвості відносного ризику прийнято вважати рівень 3 і вище.

Для встановлення вірогідності асоціації АГ та розвитку ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка, збільшення жорсткості артеріальної стінки, пойкилоцитозу у гіпертензивних пацієнтів з нормальним рівнем СК 3 групи (n=48) по відношенню до нормотензивних пацієнтів з нормальним рівнем СК 1 групи (n=30), аналогічним чином здійснено розрахунок відносного ризику (RR) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Вплив ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції ЛШ, збільшення жорсткості артеріальної стінки та пойкилоцитозу на розвиток артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АГ (n=48/30)

Показник	Відносний ризик	Довірчий інтервал	P-рівень
ШПХ	2,22	0,9-5,4	p<0,05
ЕЗВД	2,66	0,9-7,1	p<0,05
індекс Tei	4,44	1,4-13,4	p<0,05
Пойкілоцитоз	2,66	0,7-8,1	p<0,05

Встановлено достовірно вищі відносні ризики RR у пацієнтів з АГ у порівнянні з нормотензивними пацієнтами: ендотеліальної дисфункції в 2,66 рази, понаднормового зростання жорсткості артеріальної стінки у 2,22 рази,

пойкілоцитозу у 2,66 рази, але суттєве прогностичне значення має лише асоціація АГ та систолодіастолічної дисфункції міокарду ЛШ (4,44).

Отримані результати дозволяють зробити висновок щодо існування достовірної асоціації між ГУ та ШПХ, ЕЗВД, індексом Теі, при цьому найбільш суттєвий рівень значення RR встановлений між ГУ та систолодіастолічною дисфункцією міокарду ЛШ (індексом Теі). Поясненням зниження сили асоціації ГУ з ШПХ, ЕЗВД та індексом Теі у гіпертензивних хворих порівняно з нормотензивними може бути додатковий вплив компонентів гемодинамічної компенсації, пов'язаний з розвитком та прогресуванням АГ.

4.2 Кореляційні зв'язки між рівнем сечової кислоти та модифікованими факторами ризику АГ

З метою встановлення кореляційних зв'язків між вивченими факторами ризику у досліджуваних групах здійснювали розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена: у 2-й групі виявлено прямий зв'язок середньої сили між рівнем СК та САТ ($r = 0,49$, $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,35$, $p < 0,05$), швидкості пульсової хвилі (ШПХ) ($r = 0,58$), систолодіастолічною дисфункцією міокарду ЛШ ($r = 0,64$), рівнем пойкилоцитозу ($r = 0,42$) та обернений зв'язок середньої сили з ендотеліальною дисфункцією ($r = -0,52$) ($p < 0,05$ для всіх).

У 3-й групі аналогічно знайдено прямий зв'язок середньої сили між рівнем СК та САТ ($r = 0,32$, $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), ШПХ ($r = 0,34$), систолодіастолічною дисфункцією міокарду ЛШ ($r = 0,47$), рівнем пойкилоцитозу ($r = 0,69$) та обернений зв'язок середньої сили з ендотеліальною дисфункцією ($r = -0,35$) ($p < 0,05$ для всіх).

У 4-й групі за наявності АГ та ГУ виявлена подібна направленість кореляційних зв'язків з вищим рівнем достовірності ($p < 0,001$) у парах СК – ДАТ, СК – ендотеліальна дисфункція (ЕЗВД) (таб. 4.3)

Таблиця 4.3 – Рівень кореляції (r) між модифікованими факторами ризику артеріальної гіпертензії пацієнтів з АГ та ГУ

Показник	Сечова кислота	САТд	ДАТд	Індекс Теі	ЕЗВД	ШПХ	Пойкілоцитоз
Сечова кислота	+	0,22 ¹	0,17	0,15	-0,35 ¹	0,34 ¹	0,41 ¹
САТд	0,48 ²	+	0,61 ¹	0,12	-0,32	0,24 ¹	0,31
ДАТд	0,33 ¹	0,82 ¹	+	0,10	-0,24 ¹	0,38 ¹	0,34 ¹
Індекс Теі	0,47 ¹	0,28 ¹	0,22	+	-0,35 ¹	0,31 ¹	0,64 ¹
ЕЗВД	-0,63 ²	0,37 ¹	0,28	0,25	+	0,39 ¹	0,21 ¹
ШПХ	0,68 ¹	0,34 ¹	0,32 ¹	0,20	-0,42 ¹	+	0,17
Пойкілоцитоз	0,69 ¹	0,19	0,16	0,31	-0,21 ¹	0,16	+

Примітки:¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,001$.

Було встановлено прямий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем СК рівнем пойкилоцитозу, ШПХ, індексом Теі та САТд. Прямий негативний зв'язок середньої сили виявлений між рівнем СК та ЕЗВД. Між рівнем СК та ДАТд, САТн, ДАТн виявлений позитивний прямий кореляційний зв'язок. Таким чином, найбільш виражений вплив ГУ чинить на зміну морфології еритроцитів з формуванням пойкилоцитозу, виникнення ендотеліальної дисфункції та підвищення жорсткості артеріальної стінки.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Коваленко Є, Мелеховець О, Мелеховець Ю. Оцінка впливу фотобіомодуляції на ендотеліальну функцію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в умовах гіперурикемії. Фотобіол Фотомед [інтернет].

13Січ2020; (28):9-15. Available from:
<https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/15246>

2. Коваленко Є.Л., Мелеховець О.К. Застосування внутрішньовенної лазерної терапії у комбінованому лікуванні артеріальної гіпертензії, поєднаної з гіперурикемією. Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика на сучасному етапі». Київ: «Київський медичний науковий центр», 2020. – С.63- 66
3. Kovalenko Ye., Melekhovets O. Correlatin between serum uric asid and blood pressure levels in normotensive patients International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists (Sumy, October 16-18, 2019) - P. 126.
4. Kovalenko YL, Rudenko LA, Melekhovets OK et al. Efficiency of hyperuricemia correction by low level laser therapy in the treatment of arterial hypertension. *Wiad Lek.* 2018;71(7):1310-1315.
5. Коваленко Е.Л., Мелеховец О.К, Орловский В.Ф., Мелеховец Ю.В. Коррекция функциональной способности миокарда при артериальной гипертензии в коморбидности с гиперурикемией и пойкилоцитозом. // *Запорожский медицинский журнал.* 2019; Т. 21, № 4(115). – С. 420–427 – Режим доступа : DOI:10.14739/2310-1210.2019.4.173151.
6. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets. The influence of uric acid level on erythrocyte morphology in normotensive patients. *Wiad Lek.* 2019; 72 (11 cz 1):2082-2084.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФАКТОРИ РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

5.1 Динаміка показників добового артеріального тиску

Для дослідження динаміки АТ після курсу ВЛТ у групі нормотензивних пацієнтів з ГУ (2 група) проведено добове моніторування АТ (рис. 5.1).

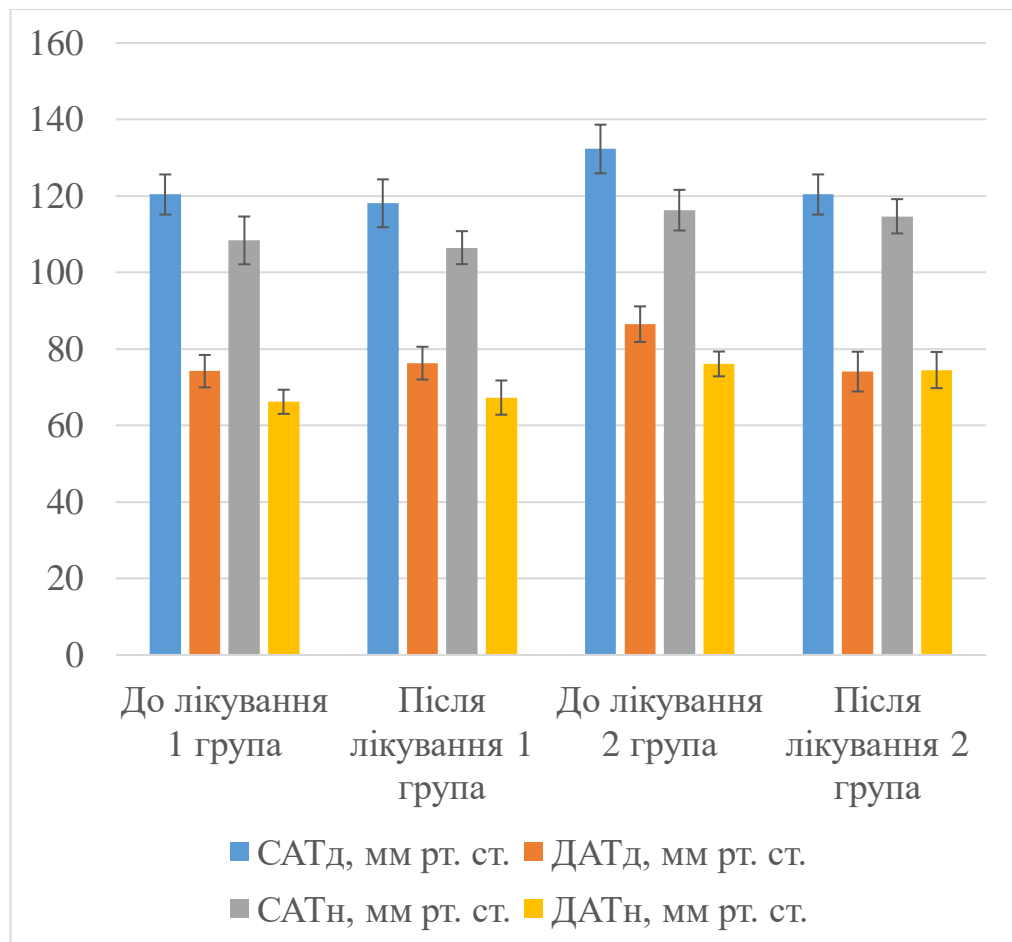


Рисунок 5.1 – Динаміка показників денного та нічного артеріального тиску у 2 групі до та після проведеного лікування ($p < 0,05$).

На фоні зменшення рівня СК на 14,7 % виявлено зниження середньоденних показників АТ: САТд – на 9,0 %, ДАТд – на 14,4 %, натомість середньонічні показники САТ та ДАТ статистично достовірно не змінювалися (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Порівняльна характеристика показників добового моніторування артеріального тиску у нормотензивних пацієнтів до та після курсу ВЛТ

Показник, одиниця виміру	2 група (n=52)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
САТ _д , мм рт. ст.	132,3±6,36	120,4±5,25 ¹	-9,0
ДАТ _д , мм рт. ст.	86,5±4,65	74,1±5,20 ¹	-14,4
САТ _н , мм рт. ст.	116,3±5,32	114,7±4,48	-1,4
ДАТ _н , мм рт. ст.	76,1±3,24	74,5±4,73	- 2,1
ІЧ САТ _д , %	12,8±4,35	8,6±4,28	-7,3
ІЧ ДАТ _д , %	17,5±5,34	10,2±4,52 ¹	-7,3
ІЧ САТ _н , %	8,4±3,48	8,8±7,67	0,4
ІЧ ДАТ _н , %	7,1±0,89	7,0±0,95	-0,1
ШРП САТ, мм рт. ст./год	5,4±2,28	4,8±2,29	-11,1
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	4,8±1,68	3,2±1,27	-33,3
ВРП САТ, мм рт. ст.	18,6±4,21	19,2±3,42	3,23
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	14,1±2,38	12,4±2,63	-12,1
СК, мкмоль/л	457,3±12,54	390±19,34 ¹	- 14,7

Примітки:

¹– достовірність відмінностей порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

$\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування

Динаміка ІЧ, яка відображає час навантаження підвищеним АТ протягом доби та є окремим фактором ризику АГ, демонструє зниження ІЧ ДАТ_д 7,3 % ($p < 0,05$) (рис. 5.2).

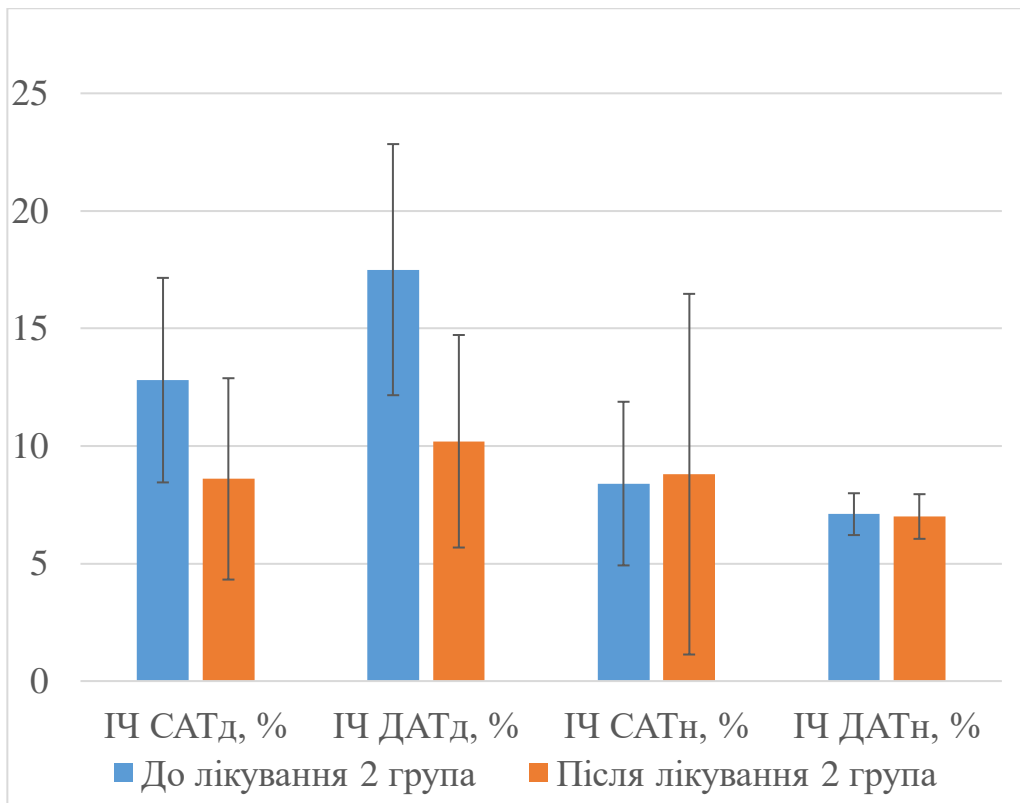


Рисунок 5.2 – Динаміка показників денного та нічного індексу часу навантаженням артеріальним тиском у 1 та 2 групі до та після проведеного лікування

Швидкість та величина ранкового підвищення АТ, підвищення яких корелює зі збільшенням частоти виникнення судинних катастроф, для САТ та ДАТ в процесі лікування у 2 групі залишилася незмінною. Виявлена динаміка у нормотензивних пацієнтів з ГУ, вказує на гіпотензивний вплив ВЛТ на денний САТ та ДАТ та індекс часу навантаженням ДАТ вдень. Вказане зниження АТ відбувається в межах референтних величин і корелює із зменшенням рівня СК.

Для виявлення впливу ВЛТ на перебіг АГ у гіпертензивних пацієнтів порівнювали динаміку показників ДМАТ у хворих, які отримували стандартну антигіпертензивну терапію (3А група) та стандартну антигіпертензивну терапію у поєднанні з курсом ВЛТ (3Б група) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Показники добового моніторингу артеріального тиску у гіпертензивних пацієнтів після курсу ВЛТ (3А гр. – стандартна терапія; 3Б гр. – комбінована терапія)

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	3А група (n=24)			3Б група (n=24)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta_{3А}\%$	До лікування	Після лікування	$\Delta_{3Б}\%$
САТ _д , мм рт. ст.	150,3±6,12	138,5±5,08 ¹	-7,9	152,4±7,21	134,0±5,11 ¹	-12,1
ДАТ _д , мм рт. ст.	96,1±6,02	88,1±4,20 ¹	-8,3	94,2±5,21	84,1 ±4,12 ¹	-10,7
САТ _н , мм рт. ст.	122,0±6,29	120,2±7,32	-1,5	121,2±5,47	110,2±5,32	-9,1
ДАТ _н , мм рт. ст.	82,2±6,37	72,0±5,02 ¹	-12,4	80,4±5,25	68,4±4,09 ¹	-14,9
ІЧ САТ _д , %	50,4±3,65	26,4±3,81 ¹	-24,0	48,3±4,41	19,2±1,82 ¹	-29,1
ІЧ ДАТ _д , %	42,0±3,91	32,3±3,82 ¹	-9,7	40,4±3,41	28,3±3,14 ¹	- 12,1
ІЧ САТ _н , %	53,4±4,10	38,4±3,44 ¹	-15,0	52,1±1,63	18,1±3,81 ¹	- 34,0
ІЧ ДАТ _н , %	39,5±2,72	27,6±3,30 ¹	11,9	37,2±2,91	25,1±2,44 ¹	- 12,1
ШРП САТ, мм рт. ст./год	23,0±2,90	17,1±1,61 ¹	-25,7	21,5±3,22	8,7±1,91 ¹	-59,5
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	14,2±2,31	12,2±1,43	-14,1	13,1±2,11	7,2±1,80 ¹	-45,1
ВРП САТ, мм рт. ст.	48,3±4,14	39,2±3,44 ¹	-18,8	49,1±4,32	31,4±3,32 ¹	-36,1
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	27,5±2,24	25,2±2,10	-8,4	29,2±2,44	23,0±2,23 ¹	-21,2
СК, мкмоль/л	364,4±13,71	351,24±11,26	-3,6	365,8±12,20	341,2±11,27 ¹	-6,7

Примітки:

¹ – достовірність відмінностей у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); $\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування

Цільових рівнів АТ у пацієнтів 3 групи було досягнуто в 68,2 % випадків з використанням монотерапії Лозартаном 100 мг та 86,8% випадків при застосуванні комбінації Лозартану з ВЛТ (p < 0,05). У пацієнтів 4 групи застосування Лозартану дозволило досягти цільових значень у 62,6%, Лозартану та ВЛТ у 84,5% випадків (p < 0,05).

При оцінці динаміки показників денного та нічного АТ у 3А групі виявлено зниження САТд на 7,9 %, ДАТд на 8,3 %, ДАТн на 12,4 % (рис. 5.3, 5.4).

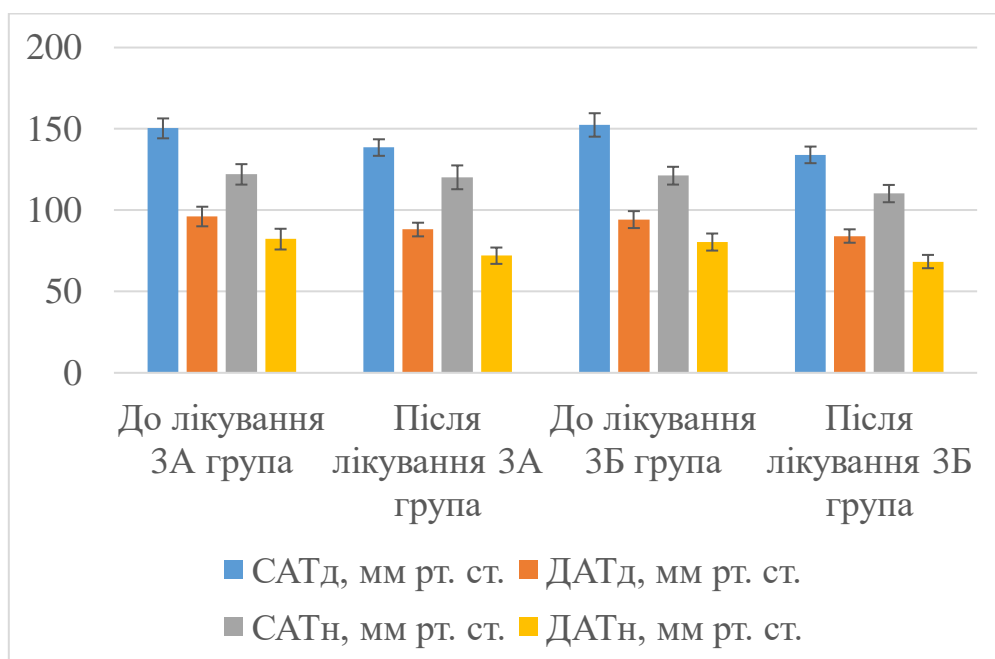


Рисунок 5.3 – Динаміка показників денного та нічного артеріального тиску у 3А та 3Б групі до та після проведеного лікування

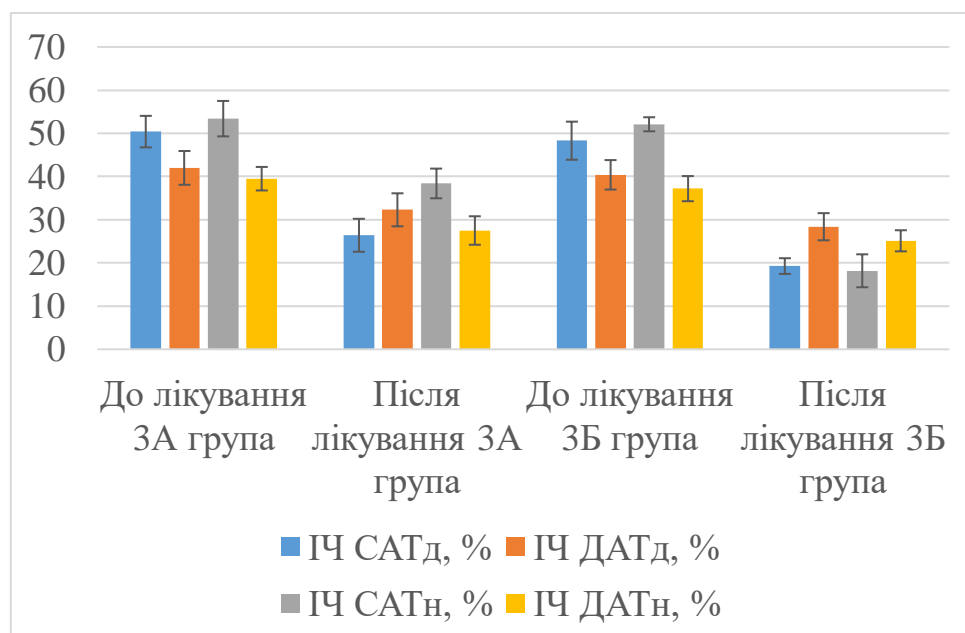


Рисунок 5.4 – Динаміка показників денного та нічного індексу часу навантаженням артеріальним тиском у 3А та 3Б групі до та після проведеного лікування

При вивченні динаміки ІЧ АТ у групі 3А виявлено зниження за всіма добовими показниками: ІЧ САТ_д на 24,0 %, ІЧ САТ_н на 15,0 %; ІЧ ДАТ_д на 9,7 %, ІЧ ДАТ_н на 11,9 %.

Також у групі 3А виявлене зниження ШРП САТ на 25,7 % і ВРП САТ на 18,8 %, але статистично достовірного зниження ШРП та ВРП для ДАТ не відбулося (рис. 5.5, 5.6).

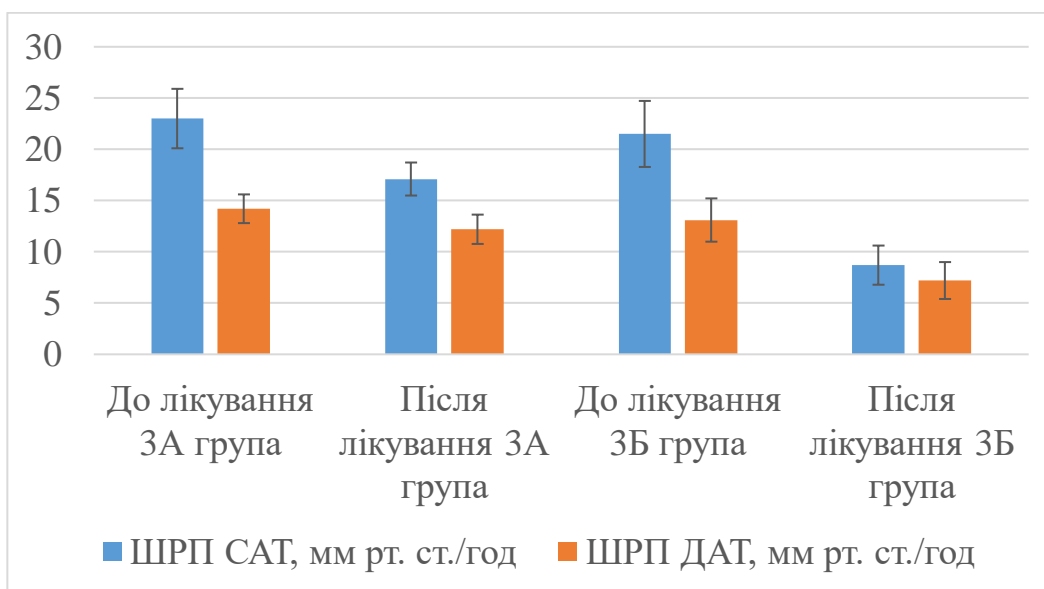


Рисунок 5.5 – Динаміка показників швидкості ранкового підйому артеріального тиску у 3А та 3Б групі до та після проведеного лікування

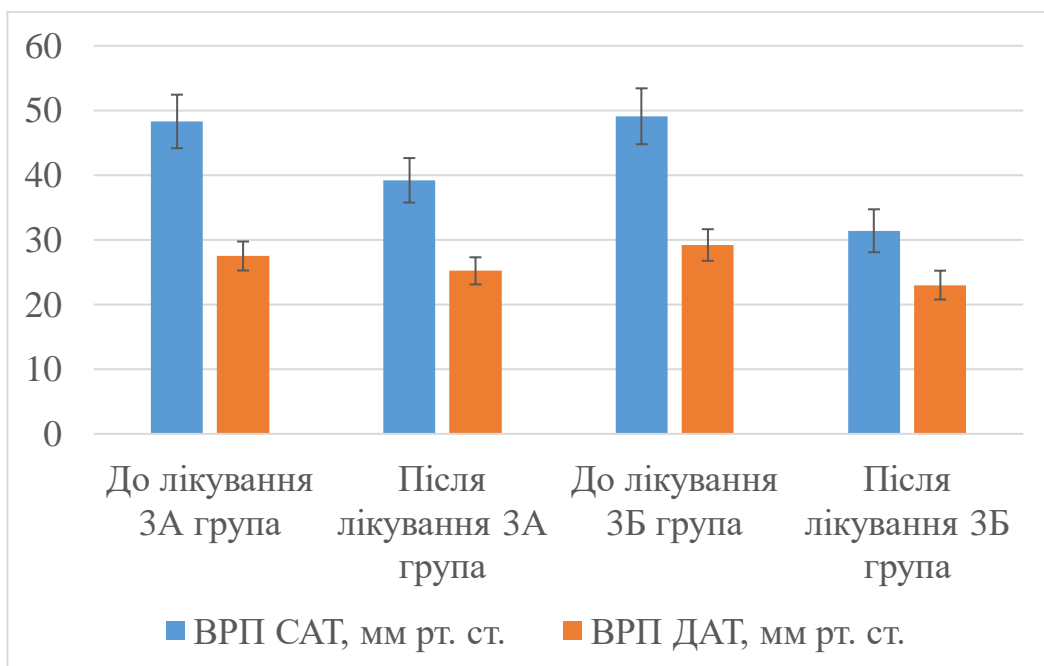


Рисунок 5.6 – Динаміка показників величини ранкового підйому артеріального тиску у 3А та 3Б групі до та після проведеного лікування

Таким чином, у пацієнтів 3А групи не було досягнуто цільових рівнів АТ щодо зниження САТ вночі, та вранішнього зростання швидкості та величини ДАТ у двотижневий термін.

У групі пацієнтів, які отримували комбіноване лікування антигіпертензивними препаратами та ВЛТ, виявлене статистично достовірне зниження САТд на 12,1 %, ДАТд на 10,7 %, ДАТн на 14,9 %. Також у 3Б групі спостерігалось значне зменшення ІЧ АТ: зменшення ІЧ САТд на 29,1 %, ІЧ САТн на 34,0 % та ІЧ ДАТд та ІЧ ДАТн на 12,1 % ($p < 0,05$). Таким чином, використання внутрішньовенної лазерної терапії у поєднанні з антигіпертензивною терапією дозволяє досягти більш суттєвого, порівняно із стандартною антигіпертензивною терапією, зниження САТд на 4,2 %, ДАТд на 2,4 %, ДАТн на 2,5 %.

Для зменшення прогресування розвитку ускладнень АГ, таких, як гіпертрофія міокарду лівого шлуночка та атеросклероз магістральних артерій, важливо знизити до цільових значень час понаднормового навантаження АТ. Комбіноване застосування ВЛТ з АГТ у порівнянні з АГТ показує зниження ІЧ САТд на 5,1 %, ІЧ ДАТд на 2,7 %, ІЧ САТн на 19,0 %.

Оскільки показники швидкості та величини ранкового підйому АТ є предикторами інфаркту головного мозку, їх ефективна корекція важлива на початкових етапах лікування АГ. Як показало наше дослідження, додавання ВЛТ в комплексну терапію робить можливим за двотижневий період ефективніше знизити ШРП САТ на 33,8 %, ШРП ДАТ на 31,0 %, ВРП САТ на 17,3 %, ВРП ДАТ на 12,8 % у порівнянні з АГТ.

Для виявлення впливу ВЛТ на АТ у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ здійснено порівняння динаміки показників ДМАТ в процесі лікування антигіпертензивними препаратами (група 4А) та антигіпертензивними препаратами у поєднанні з курсом ВЛТ (4Б група) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – показники добового моніторингу артеріального тиску у гіпертензивних пацієнтів з гіперурикемією після курсу ВЛТ

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	4А група (n=24)			4Б група (n=28)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta_{4A}\%$	До лікування	Після лікування	$\Delta_{4B}\%$
САТд, мм рт. ст.	153,2±5,47	146,2±6,04 ¹	-4,6	151,3±6,07	130,4±4,27 ¹	-13,9
ДАТд, мм рт. ст.	95,3±5,02	88,1±4,42	-7,6	97,2±6,29	82,6±5,10 ¹	-15,0
САТн, мм рт. ст.	140,2±4,41	132,2±5,32	-5,7	142,5±4,64	118,0±3,21 ¹	-17,2
ДАТн, мм рт. ст.	92,3±2,03	78,2±4,37 ¹	-15,2	90,4±3,27	74,2±3,33 ¹	-17,9
ІЧ САТд, %	45,4±5,01	30,3±3,21 ¹	-15,1	47,5±4,38	13,6±2,21 ¹	-33,9
ІЧ ДАТд, %	38,3±4,32	29,3±2,24 ¹	-9,0	40,1±4,27	12,2±2,17 ¹	-27,9
ІЧ САТн, %	46,3±5,25	31,2±4,47 ¹	-15,2	43,0±4,31	26,1±2,33 ¹	-16,9
ІЧ ДАТн, %	36,4±4,27	24,2±2,37 ¹	-12,2	39,7±3,37	18,8±2,44 ¹	-20,9
ШРП САТ, мм рт. ст./год	28,4±4,27	23,4±2,29 ¹	-17,6	25,6±3,54	14,5±2,31 ¹	-43,4
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	18,1±3,35	13,4±2 ¹	-26,0	18,0±4,09	8,2±1,11 ¹	-54,5
ВРП САТ, мм рт. ст.	56,2±8,04	42,2±4,07 ¹	-25,0	54,2±5,32	36,2±4,14 ¹	-33,2
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	32,4±6,16	25,7±4,51 ¹	20,1	34,1±5,21	25,2±2,37 ¹	-26,1
СК, мкмоль/л	497,4±15,38	459,6±11,49	-7,6	499,1±16,11	403,2±17,41	-19,2

Примітки:

¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

$\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування.

У групі 4А виявлене достовірне зниження САТд на 4,6 %, ДАТд на 7,6 %, САТн на 5,7 %, ДАТн на 15,2 %, при цьому відбулося зменшення рівня СК на 7,6 % (рис. 5.7).

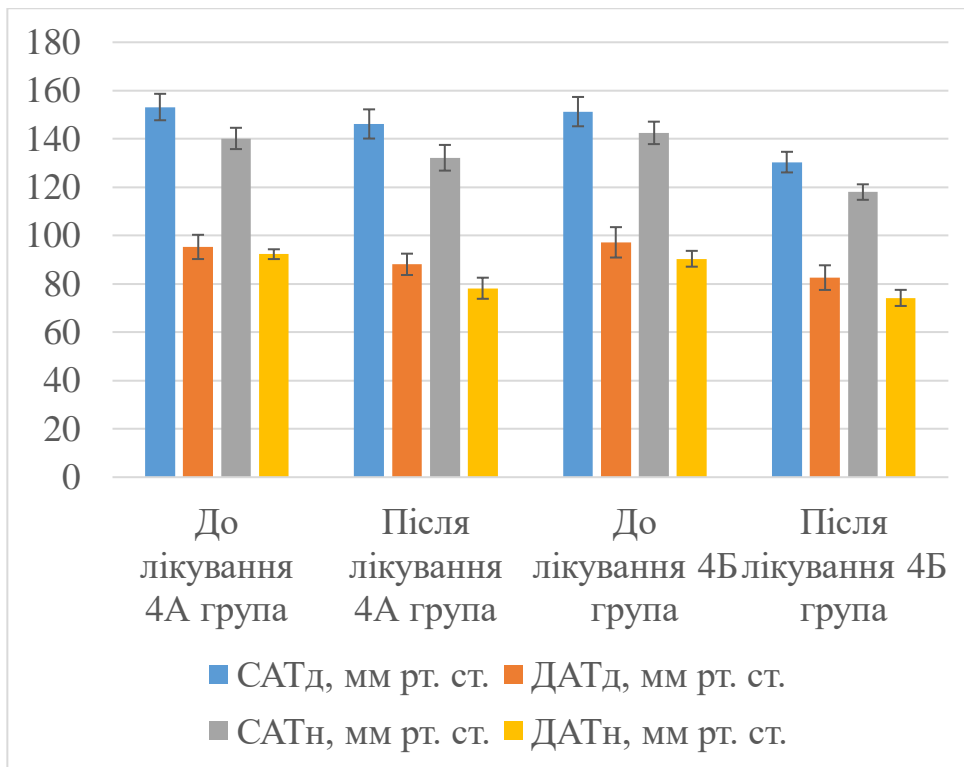


Рисунок 5.7 – Динаміка показників денного та нічного артеріального тиску у 4А та 4Б групі до та після проведеного лікування

У групі 4А виявлене достовірне зниження ІЧ САТд на 15,1 %, ІЧ САТн вночі на 15,2 %, ІЧ ДАТд на 9,0 %, ІЧ ДАТн на 12,2 % (рис. 5.8).

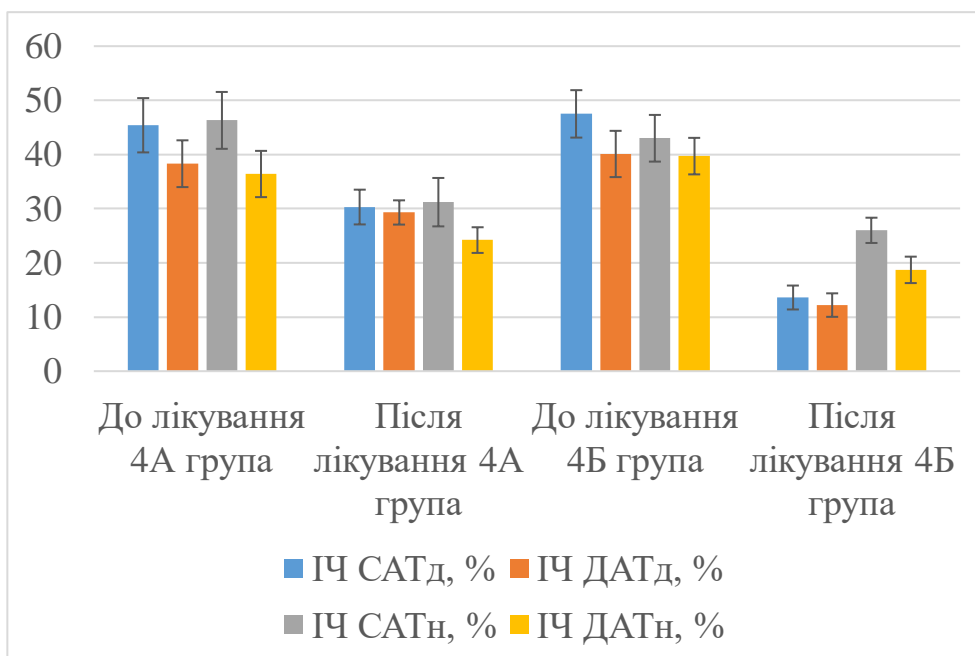


Рисунок 5.8 – Динаміка показників денного та нічного індексу часу навантаженням артеріальним тиском у 4А та 4Б групі до та після проведеного лікування

У 4А групі після проведеного лікування зниження ШРП САТ склало 17,6 %, ВРП САТ 25,0 %; ШРП ДАТ 26,0 %, ВРП ДАТ 20,1 % (рис. 5.9, 5.10).

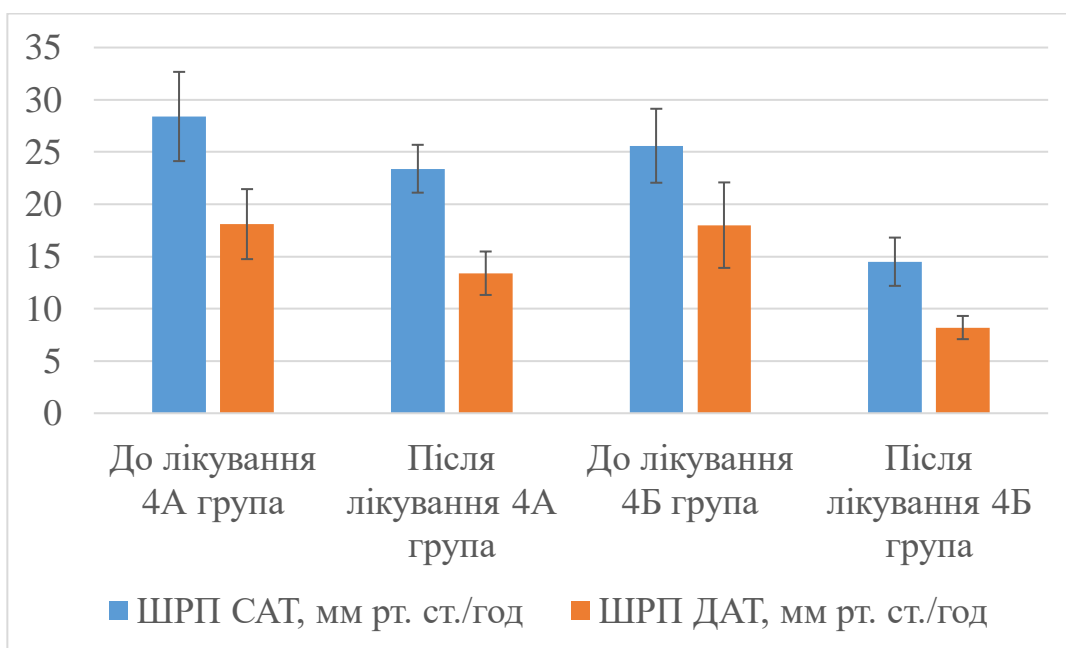


Рисунок 5.9 - Динаміка показників швидкості ранкового підйому артеріального тиску у 4А та 4Б групі до та після проведеного лікування

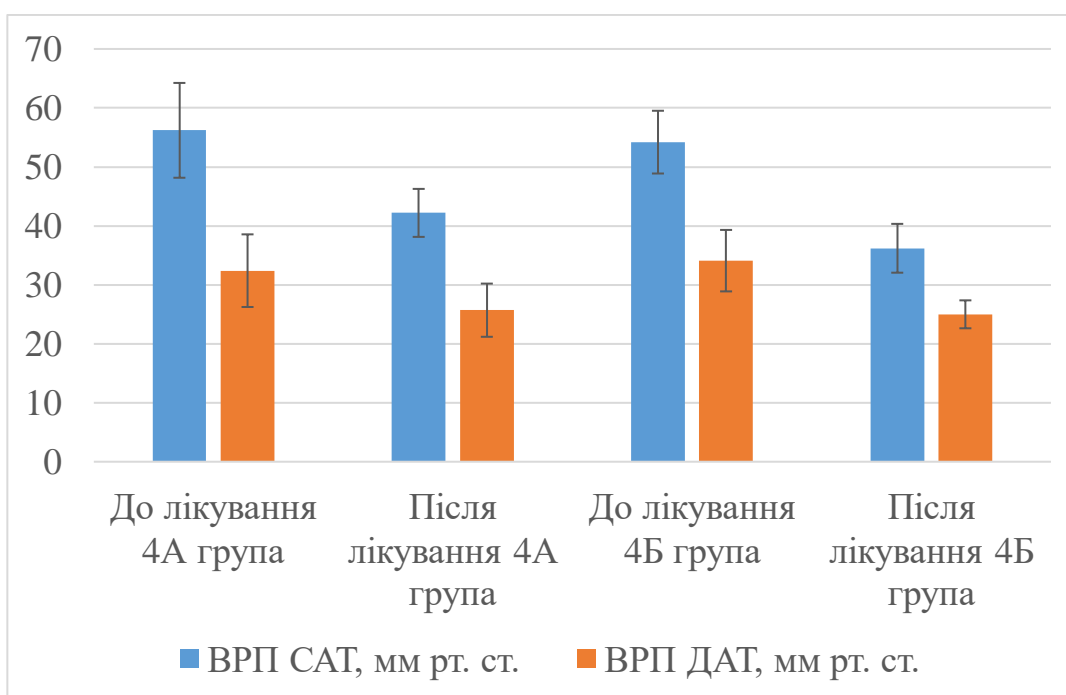


Рисунок 5.10 - Динаміка показників величини ранкового підйому артеріального тиску у 4А та 4Б групі до та після проведеного лікування

Динаміка показників ДМАТ після проведеного лікування у групі 4Б вказує на зниження САТд на 13,9 %, ДАТд на 15,0 %, САТн на 17,2 %, ДАТн на 17,9 %; ІЧ САТд вдень на 33,9 %, ІЧ САТн на 16,9 %, ІЧ ДАТд на 27,9 %, ІЧ ДАТнна 20,9 %. У 4Б групі після проведеного лікування зниження ШРП САТ склало 43,4 %, ВРП САТ 33,2 %; ШРП ДАТ 54,5 %, ВРП ДАТ 26,1 % ($p < 0,05$).

При коморбідності АГ та ГУ додавання ВЛТ до АГТ дозволяє досягти у порівнянні з АГТ додаткового зниження САТд на 9,3 %, ДАТд на 7,4 %, САТн на 11,5 %, ДАТн на 2,7 %, ІЧ САТд на 18,8 %, ІЧ ДАТд на 18,9 %, ІЧ САТн на 1,8 %, ІЧ ДАТн на 8,7 %, ШРП САТ на 25,8 %, ШРП ДАТ на 28,5 %, ВРП САТ на 8,2 %, ВРП ДАТ на 6,0 % ($p < 0,05$).

Таким чином, використання ВЛТ у групі з ГУ у нормотензивних пацієнтів дозволяє достовірно знизити рівень САТд, ДАТд та ІЧ САТд та ДАТд. Вказані зміни відбуваються в межах референтних величин, але показники САТ та ДАТ вдень відносяться до високономального АТ, тому їх корекція дозволяє знизити кількість судинних катастроф. Комбіноване лікування стандартною антигіпертензивною терапією та ВЛТ у пацієнтів з АГ дозволяє інтенсивніше знижувати денний та нічний САТ та ДАТ, а також досягти зменшення показників, які не вдалося досягти у двотижневий період за допомогою стандартної антигіпертензивної терапії (САТн, ШРП та ВРП ДАТ).

Застосування комбінованого лікування АГТ та ВЛТ у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ асоціюється із статистично достовірним зниженням середньодобових показників АТ.

5.2 Динаміка показників жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції та систолодіастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка у нормотензивних пацієнтів з гіперурикемією

Аналіз змін жорсткості артеріальної стінки до та після лікування ВЛТ та ВЛТ у поєднанні зі стандартною антигіпертензивною терапією здійснювалася за результатами оцінки зміни швидкості проведення пульсової хвилі по аорті. Жорсткість артеріальної стінки – показник прогресування АГ [71].

Ендотелійзалежна вазодилатація відображає функціональну здатність ендотелію синтезувати оксид азоту, який впливає на процеси вазодилатації. За індексом Теі оцінюється систолодіастолічна функція міокарду лівого шлуночка. Це дозволяє прогнозувати розвиток серцевої недостатності [63]. Всі вказані показники залежать від наявності ГУ, тому необхідна їх корекція як окремих факторів ризику, так і в коморбідності з використанням нефармакологічних методів лікування (табл.5.4).

Таблиця 5.4 - Показники швидкості проведення пульсової хвилі по аорті, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, індексу Теі у нормотензивних пацієнтів з гіперурикемією після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	2 група (n=52)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta_2\%$
ШПХ, м/с	7,8±0,94	6,2±0,71 ¹	-20,5
ЕЗВД, %	12,1±1,13	18,7±1,42 ¹	6,6
Індекс Теі	0,41±0,021	0,36±0,018 ¹	-12,2
Сечова кислота, мкмоль/л	457,3±12,54	390±19,34 ¹	- 14,7

Примітки:

¹– достовірність відмінностей порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

$\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування.

У другій групі після проведеного курсу ВЛТ ШПХ знизилася на 20,5 %, індекс Теі на 12,2 %, ЕЗВД зросла на 6,6 %. Вказані зміни відбувалися на тлі зниження рівня СК на 14,7 % (рис. 5.11).

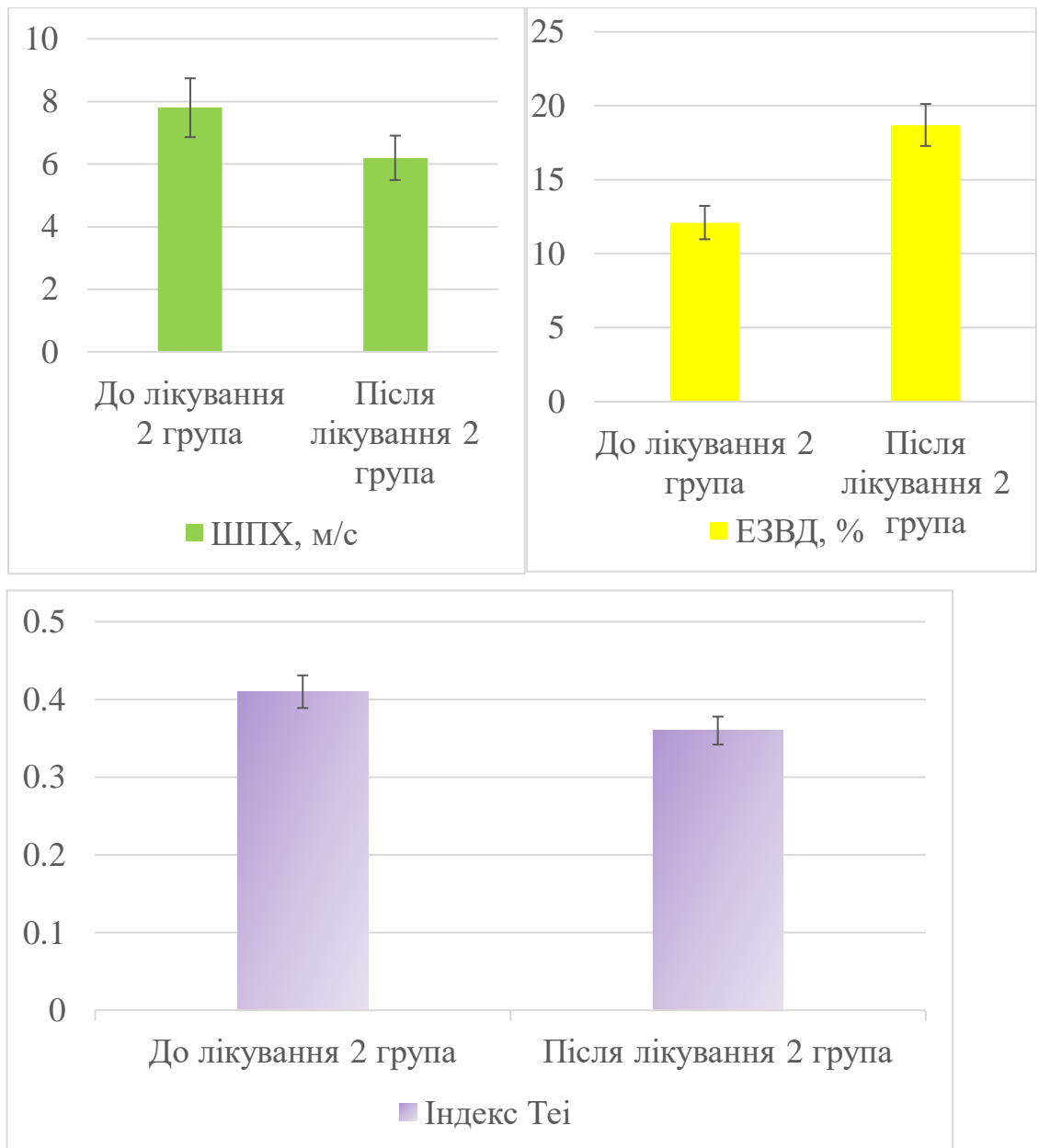


Рис. 5.11 – Динаміка показників ШПХ, індексу Tei та ЕЗВД у 2 групі до та після проведеного лікування

Таким чином, застосування ВЛТ у нормотезивних пацієнтів з ГУ зменшує показник жорсткості артеріальної стінки, покращує ендотеліальну функцію, підсилює функціональну здатність міокарду лівого шлуночка.

Для дослідження ефективності ВЛТ у гіпертензивних пацієнтів була вивчена динаміка змін ШПХ, ЕЗВД та індексу Tei (табл.5.5).

Комбіноване застосування АГТ та ВЛТ (ЗБ група) дозволило знизити ШПХ на 11,9 %, індекс Tei на 9,3 %, сечової кислоти на 6,7 % та підвищити

ЕЗВД на 1,8 % ($p < 0,05$). Отже, використання АГТ у гіпертензивних пацієнтів десятиденним курсом асоціюється зі зменшенням показника жорсткості артеріальної стінки, зниженням проявів ендотеліальної дисфункції та посиленням функціональної здатності міокарду лівого шлуночка.

Таблиця 5.5 – Показники швидкості проведення пульсової хвилі по аорті, ендотеліалезалежної вазодилатації плечової артерії, індексу Te_i у гіпертензивних пацієнтів після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	3А група (n=24)			3Б група (n=24)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta_1\%$	До лікування	Після лікування	$\Delta_2\%$
ШПХ, м/с	11,5±0,82	10,6±0,71 ¹	-7,8	11,8±0,81	10,4±0,71 ¹	-11,9
ЕЗВД, %	9,4±1,12	9,8±0,91	0,4	9,2±0,62	11,0±0,51 ¹	1,8
Індекс Te_i	0,42±0,040	0,40±0,041	-4,8	0,43±0,022	0,39±0,024 ¹	-9,3
Сечова кислота, мкмоль/л	364,4±13,71	351,24±11,26	-3,6	365,8±12,20	341,2±11,27 ¹	-6,7

Примітка:

¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

$\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування.

Застосування стандартної антигіпертензивної терапії у пацієнтів 3А групи призвело до статистично достовірного зниження ШПХ на 7,8 % ($p < 0,05$).

При порівнянні ефективності використаних методів виявлено, що додавання ВЛТ до стандартної антигіпертензивної терапії дозволяє зменшити ШПХ на 4,1 % більш ефективно у порівнянні зі стандартною АГТ.

При дослідженні динаміки аналогічних показників пацієнтів з ГУ та АГ (табл. 5.6), які отримували АГТ, виявлене статистично достовірне зниження

ШПХ на 8,5 %, сечової кислоти на 6,8 % та підвищення ЕЗВД на 5,0 %, при цьому не відбулося статистично достовірного зниження індексу Теі.

Таблиця 5.6 – Показники швидкості проведення пульсової хвилі по аорті, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, індексу Теі у гіпертензивних пацієнтів з гіперурикемією після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	4А група (n=26)			4Б група (n=28)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta_1\%$	До лікування	Після лікування	$\Delta_2\%$
ШПХ, м/с	13,0±0,9	11,9±0,7	-8,5	13,2±0,8	10,3±0,6 ¹	- 21,9
ЕЗВД, %	8,5±0,9	13,5±1,4 ¹	5,0	8,7±0,9	17,2±1,5 ¹	8,5
Індекс Теі	0,57±0,043	0,51±0,051	-10,3	0,58±0,042	0,41±0,032 ¹	-29,3
Сечова кислота, мкмоль/л	497,4±15,38	459,6±11,49	-6,8	499,1±16,11	403,2±17,41 ¹	-19,2

Примітки:

¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

$\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування.

Використання комбінації АГТ та ВЛТ призвело до зниження рівня ШПХ на 21,9 %, індексу Теі на 29,3 %, рівня сечової кислоти на 19,2 % та зростання ЕЗВД на 8,5 % ($p < 0,05$) (рис. 5.12, рис. 5.13).



Рисунок 5.12 – Сонограма пацієнта 4Б групи (жінка 50 років, амбулаторна карта № 124) під час виконання проби з реактивною гіперемією до лікування. Діаметр плечової артерії до компресії 4,7 мм, після декомпресії 5,02 мм (ЕЗВД 6,8 %)



Рисунок 5.13 – Сонограма пацієнта 4Б групи (жінка 50 років, амбулаторна карта № 124) під час виконання проби з реактивною гіперемією після лікування. Діаметр плечової артерії до компресії 4,6 мм, після декомпресії 5,5 мм (ЕЗВД 19,6 %)

Таким чином, застосування АГТ з ВЛТ дозволяє, у порівнянні з АГТ знижувати ШПХ на 13,4 %, індекс Теі на 18,8 % та підвищувати ЕЗВД на 3,5 %, що свідчить про ефективність поєднання ВЛТ з АГТ як методу корекції жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції та

систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіперурикемією.

5.3 Динаміка рівня пойкилоцитозу у нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів

При вивченні динаміки змін морфології еритроцитів у досліджуваних групах визначався рівень пойкилоцитозу на початку та після проведеного курсу лікування (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Динаміка рівня пойкилоцитозу у нормотензивних пацієнтів після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	2 група (n=52)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
Пойкілоцитоз, %	12,9±1,254	8,2±1,310 ¹	-4,7
Ехіноцити I порядку, %	9,6±0,910	5,1±0,808 ¹	-4,5
Ехіноцити II порядку, %	2,3±0,542	2,1±0,613	-0,2
Стоматоцити, %	1,0±0,232	1,0±0,310	0
Сечова кислота, мкмоль/л	457,3±12,54	390±19,34 ¹	- 14,7

Примітки:

¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

$\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування.

Вибір пойкилоцитозу для вивчення його впливу на перебіг АГ та коморбідності АГ з ГУ пов'язаний із здатністю змінених форм еритроцитів створювати явища реологічної обструкції. ГУ виступає одним із факторів, яка

призводить до виникнення пойкилоцитозу, що потребує корекції обох факторів у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ.

Після проведеного курсу ВЛТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ виявлене зниження рівня пойкилоцитозу на 4,7 %.

З урахування форм змінених еритроцитів відбулося зниження вмісту ехіноцитів I порядку на 4,5 %, ехіноцитів II порядку на 0,2 %. Статистично достовірної зміни кількості стоматоцитів не виявлено (рис. 5.14).

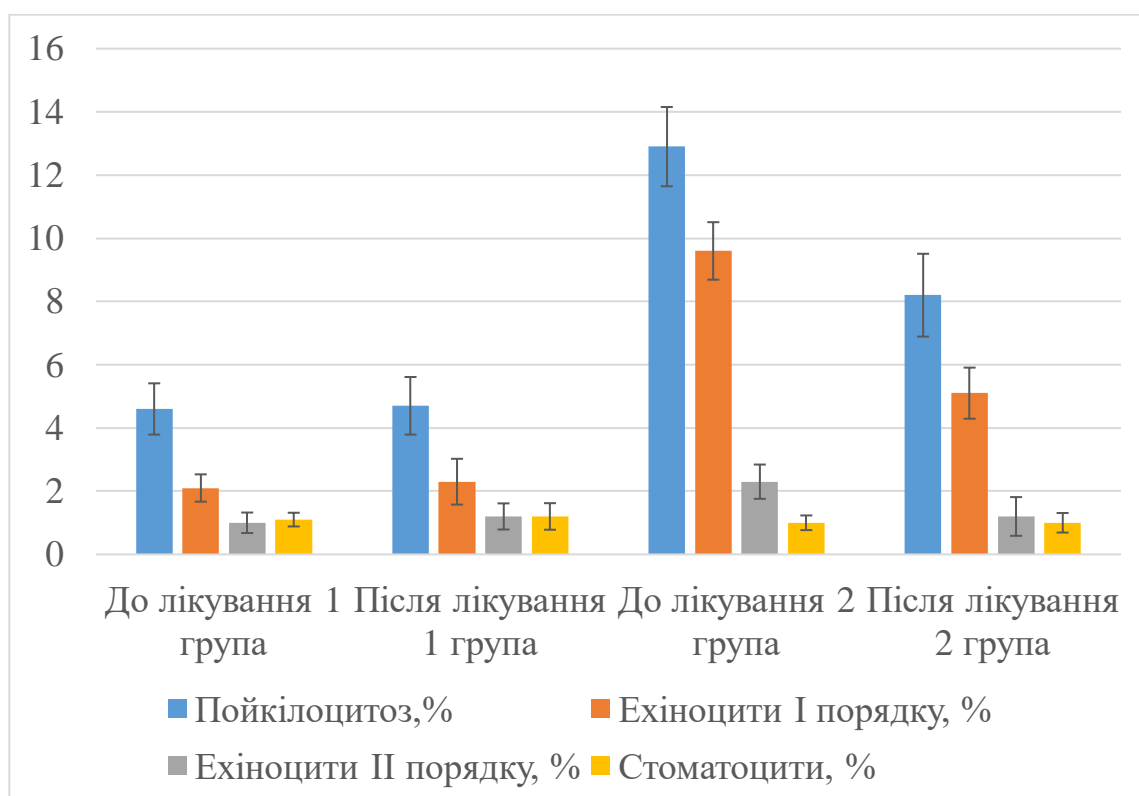


Рисунок 5.14 – Динаміка показників рівня пойкилоцитозу у 1 та 2 групі до та після проведеного лікування

Аналіз зниження рівня пойкилоцитозу у нормотензивних пацієнтів з ГУ після проведення ВЛТ продемонстрував синхронну динаміку досліджуваних показників: зменшення рівня пойкилоцитозу на 4,7 % відбувалось на тлі зменшення рівню СК на 14,7 %, що свідчить про вплив ВЛТ на обидва показники.

При дослідженні рівня пойкилоцитозу у пацієнтів з АГ використовували стандартну АГТ (3А група) та комбіновану терапію ВЛТ з АГТ (3Б група) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Динаміка рівня пойкилоцитозу у гіпертензивних пацієнтів до та після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	3А група (n=24)			3Б група (n=24)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta_{3А}$ %	До лікування	Після лікування	$\Delta_{3Б}$ %
Пойкілоцитоз,%	17,7±2,21	16,9±2,11	-0,8	18,8±1,62	15,1±1,32 ¹	-3,7
Ехіноцити I порядку, %	11,2±3,60	11,3±2,40	0,1	11,4± 1,51	11,0±2,12	-0,4
Ехіноцити II порядку, %	4,3±0,912	3,6±0,72	-0,7	4,4±0,911	2,0± 0,710 ¹	-2,4
Стоматоцити, %	2,2±0,510	1,9±0,31	-0,3	3,0±0,421	2,1±0,362	-0,9
Сечова кислота, мкмоль/л	364,4±13,71	351,24±11,26	-3,6	365,8±12,2	341,2±11,27 ¹	-6,7

Примітки:

¹ – достовірність відмінностей порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$);

$\Delta\%$ – різниця між показниками до та після лікування.

У пацієнтів 3А групи статистично значимої динаміки не виявлено. У пацієнтів 3Б групи рівень пойкилоцитозу знизився на 3,7 %. При цьому ехіноцити першого порядку знизилися на 0,4 %, ехіноцити II порядку на 2,4 %, стоматоцити на 0,9 % (рис. 5.15).

Виявлені зміни вказують на відсутність асоціації від застосування АГТ та статистично достовірних змін рівня пойкилоцитозу.

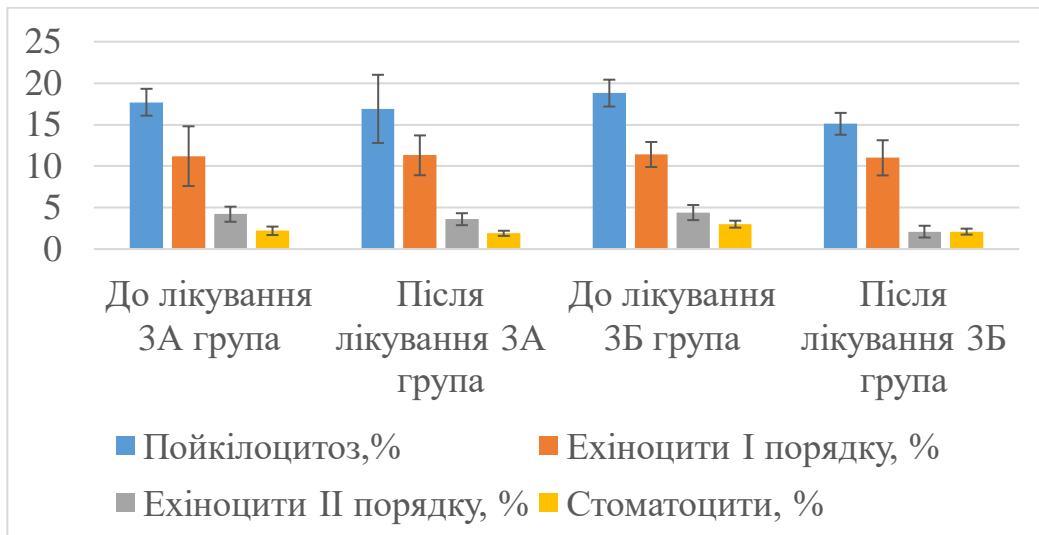


Рисунок 5.15 – Динаміка показників рівня пойкилоцитозу у 3А та 3Б групі до та після проведеного лікування

Зниження рівня пойкилоцитозу у 3Б групі після застосування комбінованого лікування АГТ та ВЛТ відбувається переважно за рахунок ехіноцитів II порядку ($p < 0,05$), що більш детально демонструє електронна растрова мікроскопія (рис. 5.16, 5.17).

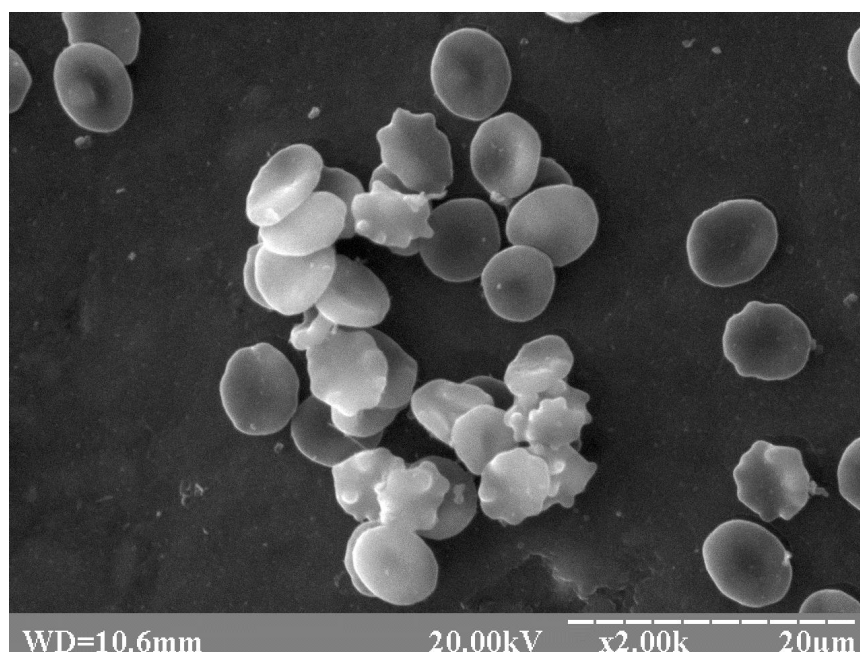


Рисунок 5.16 – Електронограма зразка крові пацієнта 3Б групи (чоловік 42 роки, амбулаторна карта № 86) до лікування: пойкилоцитоз 17,7 %. Збільшення x 2000

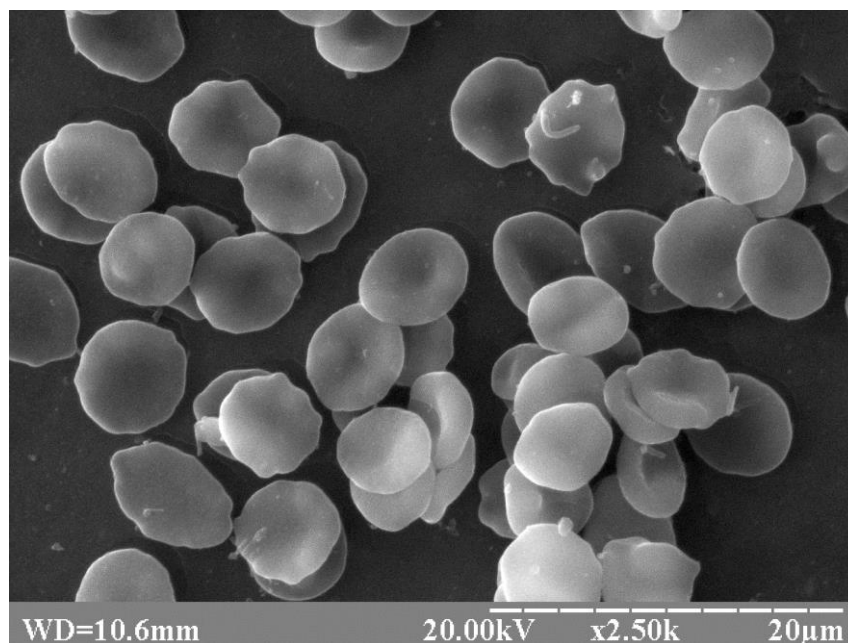


Рисунок 5.17 – Електронограма зразка крові пацієнта 3Б групи (чоловік 42 роки, амбулаторна карта № 86) після лікування: пойкилоцитоз 15,1 %. Збільшення x 2500

Пацієнти з комобридністю АГ з ГУ також отримували стандартну антигіпертензивну терапію (4А група) та поєднання АГТ з ВЛТ (4Б група) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Динаміка рівня пойкилоцитозу у гіпертензивних пацієнтів з гіперурикемією до та після проведеного лікування

Показник, одиниця виміру	Досліджувані групи					
	4А група (n=26)			4Б група (n=28)		
	До лікування	Після лікування	$\Delta_{4A}\%$	До лікування	Після лікування	$\Delta_{4B}\%$
1	2	3	4	5	6	7
Пойкілоцитоз, %	23,8±4,21	22,2±4,82	-1,6	24,4± 2,81	17,1±2,72 ¹	-7,3
Ехіноцити I порядку, %	12,1±3,62	10,0±2,81	-2,1	12,9± 2,42	10,4±2,74 ¹	-2,5

1	2	3	4	5	6	7
Ехіноцити II порядку, %	8,1±1,01	9,1±1,12	-1,0	7,8±0,82	3,3±0,61 ¹	-4,5
Стоматоцити, %	3,6±0,52	3,1±0,42 ²	-0,5	3,7±0,83	3,4±0,62	-0,3
Сечова кислота, мкмоль/л	497,4±15,38	459,6±11,49 ¹	-6,8	499,1±16,11	403,2±17,41 ¹	-19,2

Примітка:

¹ – достовірність відмінностей у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);

Δ% – різниця між показниками до та після лікування

У пацієнтів 4А групи достовірної динаміки не виявлено. У групі 4Б рівень пойкилоцитозу знизився на 7,3 %, з них зниження ехіноцитів I порядку відбулося на 2,5 % (p < 0,05), ехіноцитів II порядку на 4,5 % (p < 0,05), стоматоцитів на 0,3 % (p > 0,05). (рис. 5.18)

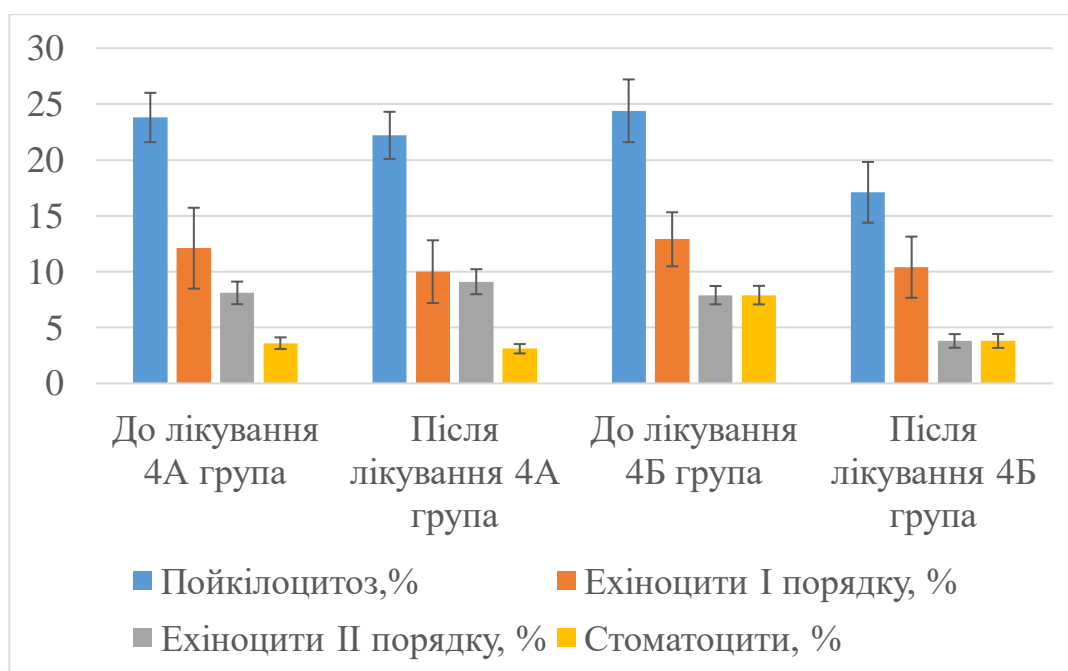


Рисунок 5.18 – Динаміка показників рівня пойкилоцитозу у 4А та 4Б групі до та після проведеного лікування

Отримані результати демонструють, що проведення курсу антигіпертензивної терапії тривалістю 14 днів не впливає на рівень

пойкілоцитозу, натомість його поєднання з курсом ВЛТ дозволяє знижувати загальний рівень пойкилоцитозу та його морфологічні форми.

Використання ВЛТ у поєднанні з АГТ дозволяє ефективніше знижувати рівень пойкилоцитозу у пацієнтів з АГ та ГУ, ніж у пацієнтів із АГ. Растрова електронна мікроскопія фіксує зміну морфології еритроцитів у 4Б групі після застосування комбінованого лікування АГТ та ВЛТ, які проявляються у зниженні рівня пойкилоцитозу за рахунок ехіноцитів I та II порядку (рис 5.19, 5.20). Слід зазначити, що у 3Б групі застосування аналогічного лікування призвело до статистично достовірного зниження рівня пойкилоцитозу за рахунок еритроцитів II порядку.

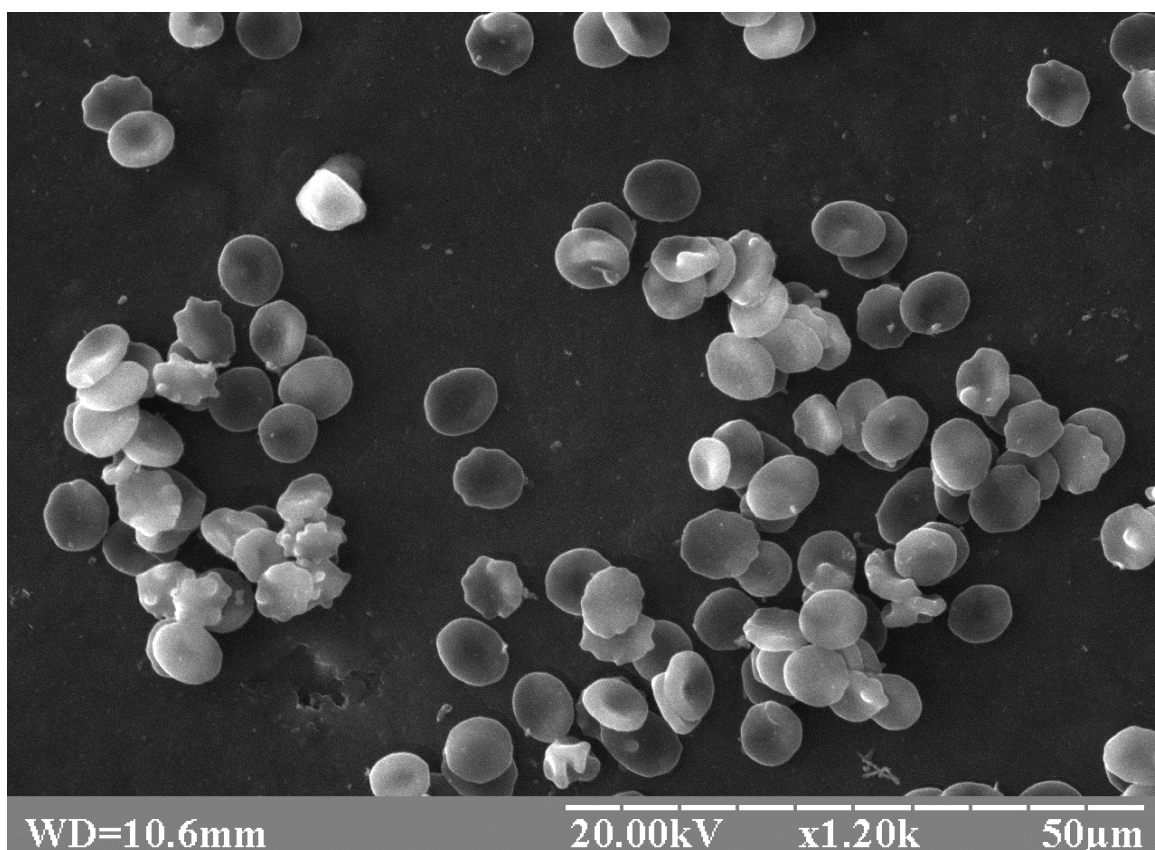


Рисунок 5.19 – Електронограма зразка крові пацієнта 4Б групи (жінка 51 рік, амбулаторна карта № 102) до лікування: пойкилоцитоз 24,4 %. Збільшення x1200

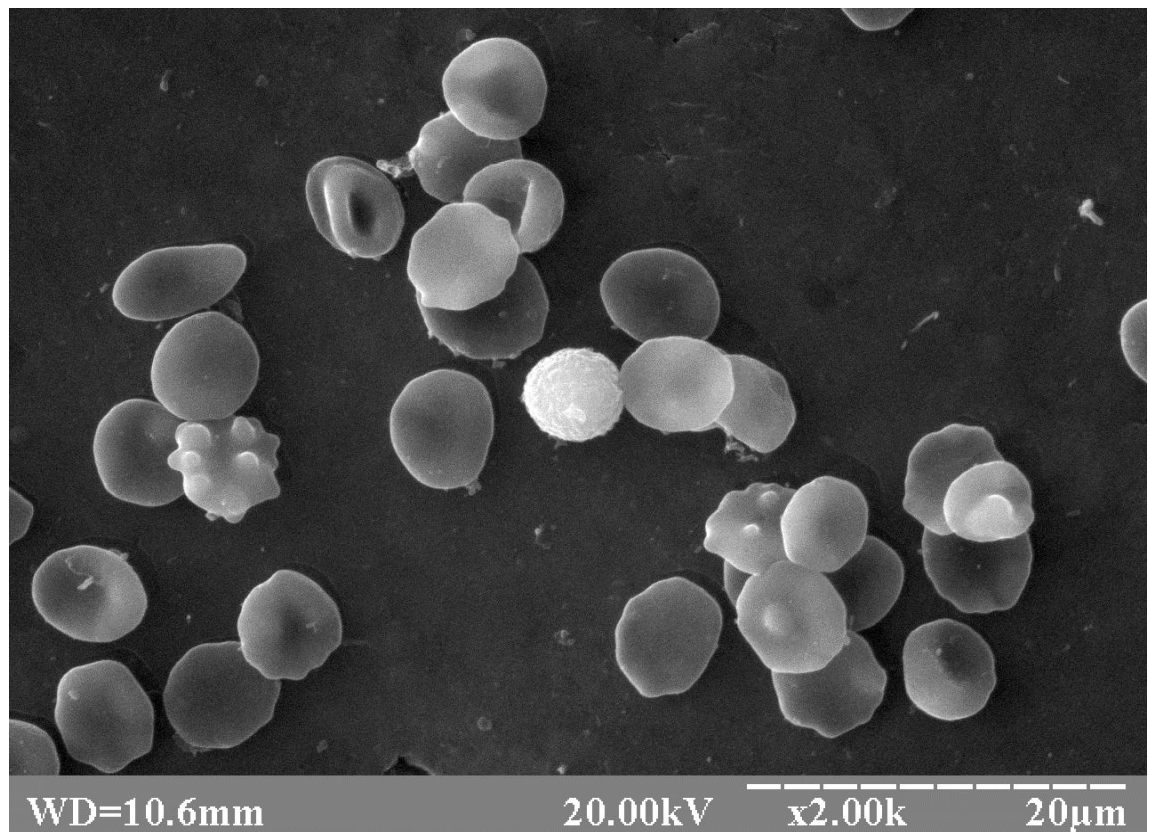


Рисунок 5.20 – Електронограма зразка крові пацієнта 4Б групи (жінка 51 рік, амбулаторна карта № 102) після лікування: пойкилоцитоз 17,3 %. Збільшення x2000

Таким чином, використання ВЛТ у нормотензивних пацієнтів з гіперурикемією асоціюється зі зменшення рівня пойкилоцитозу. При використанні ВЛТ з АГТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозволяє знижувати рівень пойкилоцитозу на 2,9 % ефективніше у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише АГТ. При використанні ВЛТ з АГТ у пацієнтів з АГ у поєднанні з ГУ виявлене на 5,7 % більш ефективне зниження рівня пойкилоцитозу у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише АГТ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях:

1. Kovalenko YL, Rudenko LA, Melekhovets OK et al. Efficiency of hyperuricemia correction by low level laser therapy in the treatment of arterial hypertension. *Wiad Lek.* 2018;71(7):1310-1315.

2. Коваленко Е.Л., Мелеховец О.К., Орловский В.Ф., Мелеховец Ю.В. Коррекция функциональной способности миокарда при артериальной

гіпертензії в коморбидності с гіперурикемією і пойкилоцитозом. // *Запорозький медичинський журнал*. 2019; Т. 21, № 4(115). – С. 420–427 – Режим доступу : DOI:10.14739/2310-1210.2019.4.173151.

3. Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets. Intravenous laser therapy in a comprehensive approach to the correction of risk factor of arterial hypertension. EUMJ [Internet]. 2020Mar.29 [cited 2020Apr.20];8(1):43-1. Available from: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/71>

4. Коваленко Є, Мелеховець О, Мелеховець Ю. Фізіотерапевтична корекція жорсткості артеріальної стінки при коморбидності артеріальної гіпертензії та гіперурикемії. *Фотобіол Фотомед*. 12 червня 2019; (26): 78-2.

5. Kovalenko Y, Melekhovets O, Melekhovets Y. Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на циркадіанні ритми артеріального тиску. *Фотобіол Фотомед*. 23Лют2018;14(1,2):29-6.

6. Коваленко Є, Мелеховець О, Мелеховець Ю. Оцінка впливу фотобіомодуляції на ендотеліальну функцію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в умовах гіперурикемії. *Фотобіол Фотомед [інтернет]*. 13Січ2020; (28):9-15.

7. Коваленко, Є. Л. Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня. Патент України на корисну модель № 119092 U, МПК А61N 5/06 (2006.01) / Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ. – К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2017.

8. Коваленко, Є. Л. Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії / Патент України на корисну модель № 129250 U, МПК 61К 31/722 (2006.01) /Є.Л. Коваленко, О. К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ.– К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2018.

9. Kovalenko Y., Melekhovets O. XVIIIth International Symposium on Atherosclerosis June 9-12, 2018 Toronto, Canada “Endothelial Dysfunction Correcting with Normalizing of the Hyperuricemia by the Using of LLLT in the Systemic Hypertension Patients” P. 444

10. Kovalenko Y. L. Influence of intravenous laser therapy on arterial stiffness in hypertension patients XLIX International Scientific and Practical Conference “Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia’s Readings 3-7 October 2018 Hajduszoboszlo, Hungary 2018 – P. 36-37
11. Коваленко Є.Л. Корекція ендотеліальної дисфункції за допомогою внутрішньовенної лазерної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з гіперурикемією. Міжнародна науково-практична конференція «Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні» м. Черкаси: Вид-во Вертикаль, 2018. – С 215-217
12. Коваленко Є. Л. Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на фактори ризику артеріальної гіпертензії у хворих із автоімунним тиреоїдитом /Є. Л. Коваленко, О.К. Мелеховець // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Шістнадцяті Данилевські читання): матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю, м. Харків, 2-3 березня 2017 р. – Х.: Ін-т проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, 2017.– С. 52-53.
13. Коваленко, Є.Л. Вплив внутрішньовенної лазерної терапії на есенціальну артеріальну гіпертензію зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20-21 квітня 2017 р. /Відп. за вип. М.В. Погорєлов.– Суми: СумДУ, 2017.– С. 238.
14. Kovalenko, Y. Impact of low level laser therapy on the left ventricular functional capacity in hypertension patient with hyperuricemia /Y. Kovalenko, O. Melekhovets; research advisor O. Melekhovets //Topical Issues of Theoretical and Clinical Medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018.– Sumy: Sumy State University, 2018.– P. 94.
15. Kovalenko, Y. Effect of intravenous low level laser therapy on the systemic hypertension / Ye. Kovalenko, O. Melekhovets // Здоров'я людини: теорія і

практика: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми 17–19 жовтня 2017 р. / За заг. ред. О.О. Єжової. Суми: СумДУ, 2017. – Р. 52-53.

16. Коваленко Є.Л., Мелеховець О.К. Застосування внутрішньовенної лазерної терапії у комбінованому лікуванні артеріальної гіпертензії, поєднаної з гіперурикемією. Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика на сучасному етапі». Київ: «Київський медичний науковий центр», 2020. – С.63- 66

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У дисертаційне дослідження було включено 370 пацієнтів з 480 осіб, які звернулися за первинною допомогою до лікаря загальної практики-сімейної медицини. З них 250 мали АГ (І стадії, 1-2 ступеня), 120 осіб мали АГ в межах референтних величин. Метою роботи було розробити раціональні підходи до модифікації факторів ризику АГ з використанням ВЛТ. Враховуючи розповсюдженість ГУ у Сумському регіоні, об'єктом дослідження стали фактори ризику АГ у поєднанні з ГУ. У дослідженні вивчався вплив ВЛТ на добові рівні АТ, вміст сечової кислоти, показники жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічну функцію міокарду лівого шлуночка, пойкилоцитоз. Рівень пойкилоцитозу був включений до переліку факторів ризику АГ як один із компонентів, який тісно пов'язаний з наявністю ГУ та систолодіастолічною дисфункцією міокарду ЛШ [104-106]. З метою виявити ефекти ВЛТ на фактори ризику АГ у пацієнтів з ГУ як у нормотензивних, так і гіпертензивних пацієнтів були сформовані 4 групи хворих. 1 група – нормотензивні пацієнти (контрольна), 2 група – нормотензивні пацієнти з ГУ, 3 група – пацієнти з АГ, 4 група – пацієнти з АГ та ГУ. Для оцінки впливу ВЛТ на добові профілі АТ, виконували ДМАТ, для вивчення впливу ВЛТ на групу судинних ФР виконували ехокардіографічне дослідження з визначенням індексу T_{ei} , пробу з реактивною гіперемією та ендотелійзалежною вазодилатацією, визначали швидкість проведення пульсової хвилі по аорті. У всіх групах до та після проведеного лікування виявляли рівень СК та пойкилоцитозу з метою оцінки отриманих ефектів від проведеного лікування.

У 2 групі виконували ВЛТ. З метою вивчення впливу ВЛТ на ФР АГ у гіпертензивних хворих були сформовані підгрупи: 3А, 4А (стандартна АГТ

відповідно до національних протоколів 2012 року: Лозартан один раз на добу) та 3Б, 4Б (комбіноване лікування АГТ та ВЛТ).

На момент включення у дослідження інцидентність гіперурикемії, встановлена серед пацієнтів, що звернулись до лікаря ЗПСМ, складала 42 % у нормотензивних осіб, тоді як у гіпертензивних осіб I стадії – 51 %. Епідеміологічні дані, представлені міжнародною групою вчених Іспанії та Італії, вказують, що середня розповсюдженість ГУ у Центральній Європі складає 25 % (28 % серед жінок та 23 % серед чоловіків) [142]. Натомість, ретроспективне дослідження розповсюдження ГУ за 2015-2018 рр, яке охопило 59074 пацієнта, вказує на інцидентність ГУ серед нормотензивних осіб 19,9 % (28,35 % серед жінок та 9,41 % серед чоловіків) [143]. Загальнонаціональне дослідження у Пакистані у 2017 році повідомляє про розповсюдженість ГУ на рівні 39 % (чоловіки 27,9 %, жінки 49,3 %) [144]. Натомість інцидентність ГУ серед гіпертензивних пацієнтів у Пакистані склала 67,3 % [145], в Індії 35,1% [146]. Розповсюдженість ГУ у країнах Східної Європи складає 25,5%, що майже співставно з поширеністю АГ – 28,5% [147]. Даний факт робить актуальною оптимізацію комбінованих лікувальних схем для корекції модифікуючих факторів ризику АГ.

Дослідження, проведене у 2019 у Польщі, вказує на те, що лікарі недооцінюють проблему ГУ у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. Після опитування 8663 лікарів було виявлено, що лише 14 % лікарів вважали поріг ГУ у 5 мг/дл значимим, що відповідає чинним рекомендаціям експертів у Польщі. Натомість 72% лікарів вказували на значимий показник ГУ від 6 мг/дл до 7 мг/дл [148].

Результати дисертаційного дослідження вказують на те, що ГУ у нормотензивних пацієнтів зумовлює підвищення середньодобових показників АТ у порівнянні з нормотензивними пацієнтами без ГУ: САТд на 9,9 %, ДАТд на 16,6 %, САТн на 7,3%, ДАТн на 15,0% ($p < 0,05$). Слід звернути увагу, що при рівномірному підвищенні показників АТ вдень, вночі підвищення рівня ДАТ було у 2 рази більшим у порівнянні з САТ. Таким чином, виявлено вплив

ГУ на АГ навіть при відсутності АГ. Отримані дані узгоджуються з дослідженнями Ofori et al. [23], які вказують на зростання ризику розвитку АГ у нормотензивних осіб з ГУ у 3,6 рази. Більш того, цією групою науковців доведена доцільність зниження порогових значень рівня СК, при перевищенні яких зростає вірогідність ураження органів мішеней. Слід зазначити, що розрахунки вказують на необхідність введення референтних величин СК нижче загальноприйнятих: > 250 мкмоль/л, для чоловіків та > 178 мкмоль/л для жінок.

Не до кінця вирішеним залишається питання про вплив ГУ на перебіг АГ. Наявність АГ у коморбідності з іншими станами значно знижує якість життя пацієнтів [149]. Ступінь активності прозапальних показників залежить в тому числі і від ІМТ пацієнта. Найбільш виражені асоціації рівнів прозапальних ІЛ-6 та СРБ виявляють за наявності ожиріння I-II ст. [150].

При виявленні безсимптомної гіперурикемії в пацієнтів із АГ доцільним є застосування блокатора рецепторів ангіотензину II лозартану – єдиного антигіпертензивного препарату, що сприяє зменшенню сироваткового рівня сечової кислоти [151]. Застосування лозартану для лікування пацієнтів з АГ та ГУ є виправданим, якщо враховувати його здатність позитивно впливати на виділення СК нирками [152]. Доцільність знижувати високономральний АГ є обгрунтованою, оскільки його наявність призводить до ремодулювання міокарда ЛШ навіть у здорових осіб [153].

Хоча більшість досліджень вказують на наявність позитивного кореляційного зв'язку між ступенем ГУ та тяжкістю АГ [21, 154, 155], існують роботи, які зазначають, що активність ксантиноксиредуктази (КОР) – основного фермента, який продукує СК та прозапальні радикали, прямо залежить від рівня ангіотензину II, що змінює патофізіологічні мішені для корекції ГУ та робить СК не причинним, а наслідковим фактором підвищення АГ [156].

У дисертаційному дослідженні при проведенні порівняння показників ДМАТ було встановлено, що у пацієнтів, які мали коморбідність АГ з ГУ,

показники АТ були більшими на 4,2 % для САТд, на 4,3 % для ДАТд, на 9,5 % для САТн та на 4,9 % для ДАТн ($p < 0,05$).

У нашій роботі за ГУ вважали підвищення рівня СК > 400 мкмоль/л без урахування статі пацієнта. Подібний дизайн часто використовується у довготривалих дослідженнях [35], при цьому більшість авторів наголошують на необхідності перегляду меж референтних величин в бік зниження порогових величин встановлення діагнозу ГУ.

При аналізі рівнів АТ у пацієнтів з ГУ було доцільним виділити контингент пацієнтів з високонормальним АТ, ґрунтуючись на класифікації АГ Європейського товариства кардіологів, що наполягає на необхідності проведення лікування у цієї групи хворих для своєчасного зниження ризику виникнення судинних катастроф [2].

Відомо, що підвищення показників жорсткості артеріальної стінки та зниження ендотеліязалежної вазодилатації є факторами ризику АГ. Про здатність ГУ поглиблювати прояви ендотеліальної дисфункції та підвищувати артеріальну жорсткість повідомлялося у дослідженнях останніх років [157, 158]. Але деякі вчені вказують, що існує необхідність подальшого вивчення питання впливу ГУ на функцію ендотелію та судинну жорсткість, адже прогностичне значення ГУ для даних факторів ризику є неоднозначним для різного віку та статі [159]. Існує необхідність ранньої корекції ендотеліальної дисфункції, адже з прогресуванням ураження органів мішеней її прояви тільки посилюються [160].

Окремим питанням є дослідження впливу ГУ на індекс ефективності міокарду (індекс Tei) та пояснення його механізму. Хоча повідомляється про існування прямого кореляційного зв'язку між рівнем СК на індексом Tei у гіпертензивних пацієнтів [161], питання про оцінку впливу ГУ на функцію міокарду у нормотензивних пацієнтів залишається маловивченим.

У роботі Wannamethee et al., яка була виконана у рамках дослідження «The British Regional Heart Study», вивчали вплив СК на розвиток серцевої недостатності. У дослідження було включено 3440 чоловіків у віці 60-79 років.

Пацієнти були розподілені на три групи за рівнем СК: (<350, 350–410 та > 410 мкмоль / л). Підвищення вмісту СК було пов'язане зі значно підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності у чоловіків на антигіпертензивному лікуванні ($n = 949$), але не у осіб без лікування ($n = 2491$) ($p = 0,003$). У чоловіків, які перебували на АГТ, та мали показники ГУ (> 410 мкмоль / л) спостерігався найбільш несприятливий профіль ризику для серцевої недостатності, включаючи найвищі показники фібриляції передсердь. У пацієнтів, які отримували АГТ та мали вміст СК > 410 мкмоль / л, виявили збільшення ризику розвитку серцевої недостатності у порівнянні з пацієнтами з вмістом СК <350 мкмоль / л [162].

У нашому дослідженні аналіз факторів ризику АГ, які відображають стан судинної стінки у 2-й групі (артеріальна жорсткість, ендотеліальна дисфункція, систолодіастолічний індекс Tei), продемонстрував збільшення ШПХ на 25,8 %, індексу Tei на 41,4 %, зменшення ЕЗВД на 4,8 % у нормотензивних пацієнтів з ГУ у порівнянні з нормотензивними пацієнтами без ГУ.

Отриманий у дослідженні більш високий показник ШПХ при ГУ узгоджується з результатами Ramirez et al., які вказують про наявність прямої залежності між рівнем СК та ШПХ [47]. При цьому механізм ініціації розвитку АГ пояснюється через підвищення жорсткості артеріальної стінки, що нерозривно пов'язане із індукованими ГУ запальними процесами [48]. Підвищення індексу Tei у нормотензивних пацієнтів з ГУ вказує на існування механізму зниження систолодіастолічної функції міокарду ЛШ при перевищенні певного рівня СК. Результат отриманий у дисертаційній роботі узгоджується з результатами опублікованими Wannamethee et al. Крім того, між дослідженнями можна провести декілька цінних порівнянь. По перше, рівень СК, який був обраний для визначення ГУ: 400 мкмоль / л у дисертаційній роботі проти 410 мкмоль / л у роботі «The British Regional Heart». По друге, у нашому дослідженні отримані дані про наявність асоціації ГУ та систолодіастолічної дисфункції до виникнення серцевої недостатності

на яку, за даними Wannamethee et al., ГУ чинить негативний вплив. Це свідчить про те, що ГУ є раннім маркером розвитку не тільки серцевої недостатності, а і предиктором порушення функціональної здатності міокарду у нормотензивних та гіпертензивних осіб з ГУ.

Раніше було виявлено незалежну роль ГУ як предиктора інцидентності серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду у пацієнтів з АГ та діастолічною дисфункцією [58]. Натомість, отримані нами дані щодо прямої кореляції між рівнем СК та індексом Tei демонструють здатність ГУ знижувати систолодіастолічну функцію міокарда ЛШ у нормотензивних пацієнтів до початку розвитку АГ.

Дисертаційне дослідження виявило у пацієнтів з АГ за наявності ГУ підвищення індексу Tei на 38,1 %, ШПХ на 14,8 % та зменшення ЕЗВД на 0,8 % у порівнянні з пацієнтами з АГ. Таким чином, у пацієнтів з поєднанням АГ з ГУ спостерігаються достовірно вищі показники артеріальної жорсткості, ендотеліальної дисфункції та зниження систолодіастолічної функції міокарду ЛШ.

Виявлене зниження систолодіастолічної функції міокарду ЛШ у пацієнтів з ГУ може бути пояснено патофізіологічними ефектами впливу СК [18], насамперед синдромом реологічної обструкції дистальних гілок коронарних судин, який виникає внаслідок зміни морфології еритроцитів під впливом ГУ. Здатність молекули СК формувати морфологічно змінені форми еритроцитів пояснюється її хімічними властивостями. Аніон СК конкурує з аніонами хлориду в іонній хмарі навколо еритроциту та здатний зменшувати його дзета потенціал [101].

При вивченні морфології еритроцитів у нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів з гіперурикемією 2-ї та 4-ї груп нами підтверджений вплив СК на морфологію еритроцитів з формуванням патологічних форм еритроцитів. Якщо у групі контролю їх рівень був менший за 5 %, у нормотензивних пацієнтів з ГУ відмічалось формування пойкилоцитозу – 12,9 %. У пацієнтів з коморбідністю ГУ з АГ рівень пойкилоцитозу становив 26,2

%, більш ніж у 2 рази перевищує показник пойкилоцитозу у пацієнтів з ГУ без АГ.

Враховуючи виявлену здатність ГУ впливати на реологію шляхом збільшення в'язкості крові [101] можна припустити, що формування пойкилоцитозу у пацієнтів з ГУ є одним із патогенетичних шляхів ініціації та прогресування АГ.

Епідеміологічне дослідження, проведене Borghi C et al. на контингенті 5707 осіб, виявило вдвічі більшу поширеність АГ серед пацієнтів з ГУ – 77,7 %, у порівнянні з особами без ГУ – 47,2 % [163]. У 2011 році Grayson et al. доповнив цю інформацію даними огляду 55607 пацієнтів з 18 когортних досліджень, які вказували, що з підвищенням рівня СК на 1 мг/дл (60 мкмоль/л) загальний відносний ризик розвитку АГ складав 1,13 (95% ДІ 1,06-1,20) [164]. Вказані дані узгоджуються з даними нашого дисертаційного дослідження, за результатами якого встановлено, що відносний ризик розвитку АГ у нормотензивних пацієнтів підвищувався за наявності ГУ у 4,62 рази (ДІ 95% 1,8-11,7). Також встановлено, що у нормотензивних пацієнтів з ГУ відносні ризики виникнення ендотеліальної дисфункції збільшуються у 4,48 разів (ДІ 95% 1,4-13,5), міокардіальної дисфункції – у 5,39 разів (ДІ 95% 1,7-16,2), ШПХ – у 5,97 разів (ДІ 95% 1,9-17,8), пойкилоцитозу – у 3,62 рази (ДІ 95% 1,17-11,3).

Аналіз гендерних особливостей, проведений Mazza et al., вказує, що ГУ (≥ 410 мкмоль/л) підвищує ризик розвитку АГ у нормотензивних жінок старше 65 років у 3,11 рази. У чоловіків, молодших 60 років, ГУ збільшувала відносний ризик АГ приблизно на 30%, а у жінок, молодших 40 років, цей ризик був підвищений у 2,6 рази [165]. Дослідження даного питання з урахуванням вікового аспекту, проведені Forman JP et al., продемонстрували зростання відносного ризику виникнення АГ при збільшенні СК на 75 мкмоль/л у віці до 60 років у 1,38 разів і у 0,9 рази у віці після 60 років [166].

За даними Choi et al. ГУ підвищує вірогідність розвитку виникнення підвищення жорсткості артеріальної стінки у нормотензивних жінок у 1,7 разів

($p = 0,018$) [167]. У нашому дослідженні виявлено більш високий ВР виникнення понаднормового підвищення жорсткості артеріальної стінки – у 5,7 разів (ДІ 95% 1,9-17,8). Отримана різниця може бути частково обумовлена вибором методики для визначення ШПХ.

Дослідження асоціації ГУ та міокардіальної дисфункції, яке встановлене у дисертаційному дослідженні, вказує на збільшення ВР розвитку систолодіастолічної дисфункції міокарду ЛШ у 5,39 разів за наявності ГУ у нормотензивних пацієнтів. Отримані нами дані узгоджуються з дослідженням Yang Y et al., в якому був розрахований 10-річний ризик виникнення ІХС: у пацієнтів з ГУ порівняно з пацієнтами без ГУ він збільшився у 1,28 рази в загальній популяції (OR 1,28; 95% ДІ 1,09, 1,48), у 1,25 рази у чоловіків (OR 1,25; 95% ДІ 1,06, 1,47) і у 3,76 рази у жінок (OR 3,76; 95% ДІ 2, 08, 6,79) [168]. Вивчення Borghi S et al. поширеності серцевої недостатності за наявності ГУ встановило відсоток її поширеності – 11,7 %, у порівнянні з 4,5 % у пацієнтів без ГУ [163], що також підтверджує значимість ГУ у розвитку ІХС та серцевої недостатності.

Дослідження Zhen H вказує на наявність оберненого кореляційного зв'язку високої сили ($r = - 0,8907$; $p < 0,05$) між вмістом СК та ЕЗВД [169]. За результатами нашого дисертаційного дослідження виявлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = - 0,63$; $p < 0,001$) між вмістом СК та ЕЗВД.

Таким чином, у науковій літературі широко обговорюється питання зв'язку ГУ з серцево-судинними захворюваннями. Встановлений нами факт асоціації ГУ з модифікованими факторами ризику АГ, надає ґрунтовний підхід до подальшої розробки методів корекції ГУ з метою попередження виникнення та прогресування АГ.

На даний момент не існує єдиних рекомендацій, які б обґрунтовували використання урикогностичних чи урикозуричних фармакологічних препаратів у лікуванні безсимптомної ГУ. Натомість, існують дослідження, що знаходять вагомі переваги для ранньої ініціації лікування безсимптомної гіперурикемії

[7]. У той же час у дослідженнях наведені непереконливі ефекти від уратзнижувальної терапії для подальшого зменшення ризиків ураження ССС [170, 171]. Автори масштабного огляду, які аналізують десятки рандомізованих досліджень роблять висновок, що застосування фармакологічної корекції ГУ у пацієнтів з АГ не може бути рекомендоване як стартова монотерапія АГ, що не виключає її ефективності у конкретній групі підлітків з передгіпертонією або вперше виявленою АГ першого ступеня [172].

У дисертаційному дослідженні виявлено позитивний ефект ВЛТ щодо зниження рівня СК у нормотензивних пацієнтів з ГУ – на 14,7 %. Слід зазначити, що синхронно було отримане зниження САТд на 9,0 % та ДАТд на 14,4 %. Враховуючи дані [4] щодо біоактивації гемоглобіну еритроцитів лазерним випромінюванням з довжиною хвилі 660 нм з наступним вивільненням оксиду азоту, можна припустити, що зниження рівня СК та АТ після курсу ВЛТ відбувається через один патогенетичний механізм.

Результати застосування нами Лозартану вказують на його здатність знижувати рівень СК на 3,6 % у гіпертензивних пацієнтів без ГУ. Слід зазначити, що застосована комбінація Лозартану 100 мг один раз на добу з ВЛТ дозволила знизити рівень СК на 6,7% у пацієнтів з АГ та ГУ ($p < 0,05$). Аналіз ряду подібних досліджень вказує, що застосування лозартану знижувало вміст СК на 9,0 % ($p = 0,0001$) [173], але оцінка результатів проводилася на 4 тижні лікування на відміну від 2 тижнів у нашому дослідженні.

За даними G. Vonner at al. під час лікування цільове значення АТ при призначенні лозартану 100 мг було досягнуто в 61,5% випадків [174], натомість у дисертаційному дослідженні цільових рівнів АТ у пацієнтів з АГ без ГУ було досягнуто в 68,2 % випадків з монотерапією Лозартан 100 мг та 86,8% випадків при застосування комбінації Лозартану з ВЛТ ($p < 0,05$). У пацієнтів з АГ та ГУ застосування Лозартану дозволило досягти цільових значень АТ у 62,6%, Лозартану та ВЛТ у 84,5% випадків ($p < 0,05$).

Результати, отримані нами після проведення курсу ВЛТ у поєднанні зі стандартною антигіпертензивною терапією пацієнтам з коморбідністю АГ та ГУ, демонструють подібну динаміку. Показники ДМАТ після проведеного лікування у групі 4Б (АГ+ГУ) вказують на зниження середньоденного САТ на 13,9 %, ДАТ на 15,5 %, середньонічного САТ на 16,9 %, ДАТ на 17,7 %. на фоні одночасного зниження рівня СК на 19,2 %. Даний факт підтверджується встановленням прямих асоціацій між рівнем СК та САТд $r = +0,48$ ($p < 0,001$), між рівнем СК та ДАТд $r = +0,33$ ($p < 0,001$).

Таким чином, зниження рівня АТ відбувається як у нормотензивних, так і в гіпертензивних пацієнтів з ГУ, синхронно зі зниженням рівня СК.

Згідно класифікації АСС/АНА, показники АТ у 2 групи хворих свідчать про АГ 1 ступеня, що потребує корекції немедикаментозними методами лікування. Отримане нами зниження АТ у нормотензивних пацієнтів знаходиться в межах референтних величин, що в довготривалій перспективі дасть можливість зниження кінцевих точок смертності [11].

Більш значний ступінь зниження АТ у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ можна пояснити синергічною дією зниження активності РААС у поєднанні з виділенням оксиду азоту. Слід зазначити, що як прояви ГУ, так і відповідь на лікування алопуринолом генетично детерміноване та залежить від поліморфізмів генів (V253I, Q126X, Q141K SLC2A9 та ABCG2) [175].

Хоча роль ГУ у формуванні ендотеліальної дисфункції, підвищенні жорсткості артеріальної стінки та зниженні функціональної здатності міокарду ЛШ доведена [176, 177, 178], підходи до корекції вказаних судинних факторів залишаються невизначеними та не розглядаються як ФР пов'язані з ГУ.

У дисертаційному дослідженні у нормотензивних пацієнтів з ГУ після курсу ВЛТ зафіксоване зниження ШПХ на 20,5 %, індексу Теі на 12,2 % та підвищення ЕЗВД на 6,6 %. Вказані зміни відбувалися в межах референтних величин, але однонаправлена динаміка показників, які відображають ендотеліальну функцію, артеріальну жорсткість та функцію міокарду ЛШ

вказують на спільний патофізіологічний механізм їх утворення. Використана нами комбінація АГТ та ВЛТ у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ призвела до зниження рівня ШПХ на 21,9%, індексу Те1 на 29,3% та до зростання ЕЗВД на 8,5 % ($p < 0,05$).

Враховуючи зменшення рівня СК після проведення курсу ВЛТ у групах як нормотензивних, так і гіпертензивних пацієнтів, можна говорити про наявність асоціації між проведенням фотобіомодуляції та корекцією факторів ризику АГ у пацієнтів з ГУ через зниження рівня СК або через активацію спільних механізмів регуляції. Ретельний огляд проведений Sommer вказує на переосмислення розуміння біологічного впливу ефекту фотобіомодуляції [179], застосування якої впливає також на коагуляційні властивості крові [180].

Для дослідження впливу ВЛТ на морфологію еритроцитів у дисертаційному дослідженні було оцінено рівень пойкилоцитозу у нормотензивних осіб з ГУ (2 група), пацієнтів з АГ (3Б група) та у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ (4Б група). Оскільки протоколи лікування АГ обмежують застосування нефармакологічного методу лікування як монотерапії, у 3Б та 4Б групах застосовували поєднання стандартної АГТ та ВЛТ. Групи 3А та 4А були співставні за контингентом, але отримували лише АГТ. У 2 групі застосовували монотерапію ВЛТ. У літературі [181] повідомляється про здатність ВЛТ з довжиною хвилі 660 нм впливати на морфологію еритроцитів при різноманітних патологічних станах, але результатів, пов'язаних з лікуванням пацієнтів з ГУ, АГ та їх коморбідністю, нами не знайдено.

У дисертаційному дослідженні отримано зниження рівня пойкилоцитозу на 4,7 % після курсу ВЛТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ. При урахуванні форм змінених еритроцитів виявлено зниження ехіноцитів I порядку на 4,5 %, ехіноцитів II порядку на 0,2 %. У пацієнтів 3Б групи рівень пойкилоцитозу знизився на 3,7 %. При цьому ехіноцити I порядку знизилися на 0,4%, ехіноцити II порядку на 2,4 %, стоматоцити на 0,9 %. У групі 4Б рівень пойкилоцитозу знизився на 7,3 %, з них зниження ехіноцитів I порядку

відбулося на 2,5 %, ехіноцитів II порядку на 4,5 %, стоматоцитів на 0,3%. Таким чином, найвищий ступінь зниження рівня пойкилоцитозу виявлено у нормотензивних осіб з ГУ та у пацієнтів з коморбідністю АГ та ГУ.

Враховуючи встановлений в дисертаційному дослідженні прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем СК та рівнем пойкилоцитозу ($r = + 0,69$ $p < 0,001$), виявлена вагома роль ГУ у формуванні змінених форм еритроцитів. Натомість здатність ВЛТ знижувати рівень пойкилоцитозу реалізується як через зниження рівня СК, так і через механізми впливу лазерного випромінювання на фотохімічні реакції в еритроциті [4].

ВИСНОВКИ

1. Аналіз чисельних багатоцентрових досліджень свідчить про зростаючий інтерес до гіперурикемії як до фактора ризику, що обтяжує перебіг артеріальної гіпертензії та асоціює з фатальними ускладненнями. Розповсюдженість ГУ у країнах Східної Європи складає 25,5%, що майже співставно з поширеністю АГ – 28,5%, що робить актуальним оптимізацію комбінованих лікувальних схем для корекції модифікуючих факторів ризику у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії.

2. При вивченні факторів ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АГ I стадії по відношенню до контрольної групи було встановлено на 22,6 % вищий рівень СК крові ($p < 0,05$), на 7,5 % вищий рівень ендотеліальної дисфункції із зниженням ендотеліозалежної вазодилатації ($p < 0,05$), на 46,1% – швидкості пульсової хвилі ($p < 0,05$), та на 13,9% – рівня пойкилоцитозу ($p < 0,05$), що свідчить про роль вказаних показників у розвитку АГ.

3. У пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії I стадії, 1-2 ступеня та гіперурикемії встановлено наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом сечової кислоти та рівнем артеріального тиску: САТд ($r = 0,48$, $p < 0,001$), ДАТд ($r = 0,33$, $p < 0,05$). При цьому підвищення рівня сечової кислоти негативно асоціює з дисфункцією ендотелію (ЕЗВД $r = -0,62$, $p < 0,001$), та має пряму асоціацію з дисфункцією міокарда лівого шлуночка (індекс Теі $r = 0,33$, $p < 0,05$), понаднормовим підвищенням жорсткості артеріальної стінки (ШПХ $r = 0,68$, $p < 0,05$) та зміною морфології еритроцитів (пойкилоцитоз $r = 0,69$, $p < 0,05$).

4. Встановлено суттєво збільшений ризик розвитку артеріальної гіпертензії у 4,62 рази (95% ДІ 1,8 - 11,7), систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка – 5,39 (95% ДІ 1,7 - 16,2), надмірної жорсткості аортальної стінки – 5,97 (95% ДІ 1,9 - 17,8), ендотеліальної дисфункції – 4,48 (95% ДІ 1,4 - 13,5), пойкилоцитозу – у 3,62 разів (95% ДІ 1,17 - 11,3), у

нормотензивних пацієнтів з ГУ відносно до нормотензивних пацієнтів без ГУ протягом 6-ти місячного періоду спостереження ($p < 0,05$).

5. Використання внутрішньовенної лазерної терапії у поєднанні з антигіпертензивною терапією дозволяє досягти у пацієнтів з АГ I стадії, 1-2 ступеня статистично значимого ($p < 0,05$) додаткового зниження САТд на 4,2 %, ДАТд на 2,4 %, ДАТн на 2,5 %, ІЧ САТд на 5,1 %, ІЧ ДАТд на 2,7 %, ІЧ САТн на 19,0 %, ШРП САТ на 33,8%, ШРП ДАТ на 31,0 %, ВРП САТ на 17,3 %, ВРП ДАТ на 12,8 %, ШПХ на 4,1 %, проявів ендотеліальної дисфункції на 1,4 %, систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка на 4,5 %, пойкилоцитозу на 2,9 %, рівня сечової кислоти на 3,1 % порівняно зі стандартною терапією. При коморбідності АГ I стадії, 1-2 ступеня та ГУ додавання ВЛТ до АГТ дозволяє досягти додаткового зниження САТд на 9,3 %, ДАТд (7,4 %), САТн (11,5 %), ДАТн (2,7 %), ІЧ САТд (18,8 %), ІЧ ДАТд (18,9 %), ІЧ САТн (1,8 %), ІЧ ДАТн (8,7 %), ШРП САТ (25,8 %), ШРП ДАТ (28,5 %), ВРП САТ (8,2 %), ВРП ДАТ (6,0 %), ШПХ (13,4 %), проявів ендотеліальної дисфункції на 3,5%, систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка на 18,8 %, пойкилоцитозу на 5,7 %, рівня сечової кислоти на 11,6 % у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними препаратами.

6. Доведено ефективність застосування внутрішньовенної лазерної терапії у пацієнтів з високими нормальними значеннями артеріального тиску та гіперурікемією, що дозволяє знизити вміст сечової кислоти на 14,7 %; рівні САТд – на 9,0 %, ДАТд – на 14,4 %, ШПХ – на 20,5 %, ендотеліальну дисфункцію на 6,6 %, систолодіастолічну дисфункцію міокарду – на 12,2 %, пойкилоцитоз – на 4,7 %, ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У нормотензивних пацієнтів з гіперурикемією разом з модифікацією стилю життя рекомендовано використовувати внутрішньовенну лазерну терапію (з довжиною хвилі $\lambda=635$ нм червоного спектру та потужністю на кінці світловоду 1,5 мВт, щільність потужності – $0,2 \text{ Вт/см}^2$, флюєнс – $0,2 \text{ Дж/см}^2$, експозицією – 900 сек, сумарною дозою випромінювання до 180 Дж/см^2 , курс – щоденно, загальною кількістю 10 процедур) для немедикаментозного зниження високономального артеріального тиску, рівня сечової кислоти та жорсткості судинної стінки.

2. У пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії I стадії, 1-2 ступенів та гіперурикемії внутрішньовенну лазерну терапію (з довжиною хвилі $\lambda=635$ нм червоного спектру та потужністю на кінці світловоду 1,5 мВт, щільність потужності – $0,2 \text{ Вт/см}^2$, флюєнс – $0,2 \text{ Дж/см}^2$, експозицією - 900 сек, курс – щоденно, загальною кількістю 10 процедур) у поєднанні з антигіпертензивною терапією слід застосовувати для зниження середньодобових показників артеріального тиску, рівня сечової кислоти, систолодіастолічної дисфункції міокарду та ендотеліальної дисфункції, зменшення жорсткості артеріальної стінки та зниження рівня поїкілоцитозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365: 217–223.
2. Bryan W, Giuseppe M, Wilko S, Enrico AR, Michel A, Michel B, et al ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018 Aug 25; 39(33):3021-3104, DOI: org/10.1093/eurheartj/ehy339
3. Wajih N, Basu S, Ucer KB, Rigal F, Shakya A, Rahbar E, et al. Erythrocytic bioactivation of nitrite and its potentiation by far-red light. *Redox Biol*. 2019 Jan;20:442-450. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.001
4. Lim W, Kim J, Lim C, Kim S, Jeon S, Karna S, et al. Effect of 635 nm light-emitting diode irradiation on intracellular superoxide anion scavenging independent of the cellular enzymatic antioxidant system. *Photomed Laser Surg*. 2012 Aug;30(8):451-9. DOI: 10.1089/pho.2011.3199.
5. Bryan W, Giuseppe M, Wilko S, Enrico AR, Michel A, Michel B, et al ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018 Aug 25; 39(33):3021-3104, DOI: org/10.1093/eurheartj/ehy339
6. Isabella APJ, Silva JTC, da Silva T, Rodrigues MFSD, Horliana ACRT, Motta LJ, et al. Effect of irradiation with intravascular laser on the hemodynamic variables of hypertensive patients: Study protocol for prospective blinded randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(14):e15111. DOI: 10.1097/MD.00000000000015111
7. Gupta MK, Singh JA. Cardiovascular disease in gout and the protective effect of treatments including urate-lowering therapy. *Drugs*. 2019 Apr;79(5):531-541. DOI: 10.1007/s40265-019-01081-5.
8. Keszler A, Lindemer B, Weihrauch D, Jones D, Hogg N, Lohr NL. Corrigendum to “Red/near infrared light stimulates release of an endothelium dependent vasodilator and rescues vascular dysfunction in a diabetes model”. *Free Radic Biol Med*. 2019 Feb 1;131:443. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.007
9. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479

- population-based measurement studies with 191 million participants. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):37-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
10. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):959-68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
 11. Kim HC, Jeon YW, Heo ST. Global Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines. *Circulation*. 2018 Nov 20; 138(21):2312-2314. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036312.
 12. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):165-182. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.
 13. Ahmed S, Pervin S, Biswas T, Chowdhury MAH, Hasnat MA, Shuvra MMR, et al. Undiagnosed Isolated Systolic and Diastolic Hypertension Subtypes and Their Correlates in Bangladesh: A Nationwide Survey. *Osong Public Health Res Perspect*. 2019 Feb;10(1):12-19. DOI: 10.24171/j.phrp.2019.10.1.04.
 14. Gupta N, Korshøj M, Dumuid D, Coenen P, Allesøe K, Holtermann A. Daily domain-specific time-use composition of physical behaviors and blood pressure. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019 Jan 10;16(1):4. DOI: 10.1186/s12966-018-0766-1.
 15. Bager JE, Hjalmarsson C, Manhem K, Andersson B. Acute blood pressure levels and long-term outcome in ischemic stroke. *Brain Behav*. 2018 Jun;8(6):e00992. DOI: 10.1002/brb3.992.
 16. Redon P, Maloberti A, Facchetti R, Redon J, Lurbe E, Bombelli M. et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the blood pressure control rate and cardiovascular risk profile study. *J. Hypertens*. 2019 Feb;37(2):380-388. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001908.

17. Ali N, Perveen R, Rahman S, Mahmood S, Rahman S, Islam S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11): e0206850. DOI: 10.1371/journal.pone.0206850
18. Cui, L, Meng L, Wang G, Yuan X, Li Z, Mu R, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricemia: results of the Kailuan cohort study. *Mod Rheumatol*. 2017 Nov;27(6):1066-1071. DOI Mod Rheumatol. 2017 Nov; 27(6):1066-1071. DOI:10.1080/14397595.2017.1300117
19. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH and Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991-999. DOI: 10.1002/art.40807.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018 Dec;27(6):314-340. DOI: 10.1080/08037051.2018.1527177.
21. Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, Fujibayashi K, Naito T, Uehara Y Association between serum uric acid levels hyperuricemia and hypertension among 85286 Japanese Workers. *Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Jan;18(1):53-9. DOI: 10.1111/jch.12627
22. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, LeM, et al. Sugar uric acid and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013 Oct;62(10):3307-15. DOI: 10.2337/db12-1814.
23. Battelli MG, Bolognesi A, Polito A. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme, *Biochim Biophys Acta*. 2014 Sep;1842(9):1502 - 17. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.05.022.
24. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Painsi A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *Eur Cardiol*. 2016 Aug;11(1):54-59. DOI: 10.15420/ecr.2016:4:2.

25. Manuneehi Cholan P, Cartland SP, Dang L, Rayner BS, Patel S, Thomas SR. TRAIL protects against endothelial dysfunction in vivo and inhibits angiotensin-II-induced oxidative stress in vascular endothelial cells in vitro. *Free Radic Biol Med*. 2018 Oct;126:341-349. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.031
26. Li P, Zhang L, Zhang M, Zhou C, Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med*. 2016 Apr;37(4):989-97. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2491.
27. Mishima M, Hamada T, Maharani N. Effects of uric acid on the NO production of HUVECs and its restoration by urate lowering agents. *Drug Res (Stuttg)*. 2016; 66:270–274. doi: 10.1055/s-0035-1569405.
28. Mishima M, Hamada T, Maharani N, Ikeda N, Onohara T, Notsu T, et al. Effects of uric acid on the NO production of HUVECs and its restoration by urate lowering agents. *Drug Res (Stuttg)*. 2016 May;66(5):270-4. DOI: 10.1055/s-0035-1569405
29. Ofori SN, Odia OJ. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 May 2;10:253-61. DOI: 10.2147/VHRM.S61363.
30. Scheepers LEJM, Boonen A, Dagnelie PC, Schram MT, van der Kallen CJH, Henry RMA. A uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *J Hypertens*. 2017 Oct;35(10):1968-1975. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001417.
31. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259.
32. Kuwabara M. Hyperuricemia Cardiovascular Disease and Hypertension. *Pulse (Basel)*. 2016 Apr;3(3-4):242-52. DOI: 10.1159/000443769.
33. Turak O, Ozcan F, Tok D, İşleyen A, Sökmen E, Taşoğlu I, et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jan;15(1):7-13. DOI: 10.1111/jch.12026

34. Buzas R, Tautu OF, Dorobantu M, Ivan V, Lighezan D Serum uric acid and arterial hypertension - Data from Sephar III survey. PLoS ONE. 2018 Jul 2;13(7):e0199865. DOI: 10.1371/journal.pone.0199865
35. Zheng R, Yang T, Chen Q, Chen C, Mao Y. Serum uric acid concentrations can predict hypertension: a longitudinal population-based epidemiological study. Horm Metab Res. 2017 Nov;49(11):873-879. DOI: 10.1055/s-0043-119129
36. Orlando A, Cazzaniga E, Giussani M, Palestini P, Genovesi S. Hypertension in children: role of obesity, simple carbohydrates and uric acid. Front Public Health. 2018 May 3;6:129. doi: 10.3389/fpubh.2018.00129.
37. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. Hypertension. 2018 Jan;71(1):78-86. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
38. Wang J, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies PLoS ONE. 2014; 9 (12):114-259 DOI: 10.1371/journal.pone.0114259
39. Aydogan U, Doganer YC, Ebiloglu A, Gok DE, Cirpan E, Saglam K. Projection of new thresholds for hypertension to outpatient clinic patients and impact of risk factors: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2019 Oct 31;137(4):356-362. DOI: 10.1590/1516-3180.2019.0111220719.
40. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Monte AD, Townsend DM, Ramazzina E et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. Biomed Pharmacother. 2017 Feb;86:590-594. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.104
41. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, D Addato S, Borghi C. Interaction between low-density lipoprotein-cholesterolaemia, serum uric level and incident hypertension: data from the Brisighella Heart Study J Hypertens. 2019 Apr;37(4):728-731.DOI: 10.1097/HJH.0000000000001927.

42. A. Leiba, S. Vinker, D. Dinour, E.J. Holtzman, M. Shani Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study *J Am Soc Hypertens*. 2015 Aug;9(8):600-9. DOI: 10.1016/j.jash.2015.05.010.
43. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, Hisatome I, Niwa K, Ohno M. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018 Jun 15;261:183-188. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.045
44. Cicero AFG, Fogacci F, Desideri G, Grandi E, Rizzoli E. Arterial stiffness, sugar-sweetened beverages and fruits intake in a rural population sample: Data from the Brisighella heart study. *Nutrients*. 2019 Nov 5;11(11). pii: E2674. DOI: 10.3390/nu11112674
45. Sun HL, Pei D, Lue KH, Chen YL. Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: a 10-year longitudinal study. *PLoS One*. 2015 Nov 30;10(11): e0143786. DOI: 10.1371/journal.pone.0143786.
46. F. Wei, N. Sun, C. Cai, S. Feng, J. Tian, W. Shi, et al. Associations between serum uric acid and the incidence of hypertension: a Chinese senior dynamic cohort study. *J Transl Med*. 2016 Apr 30;14(1):110. DOI: 10.1186/s12967-016-0866-0
47. Ramirez, AJ., Christen, A. I., Sanchez, R. A. (2018). Serum uric acid elevation is associated to arterial stiffness in hypertensive patients with metabolic disturbances. *Curr Hypertens Rev*. 2018;14(2):154-160. DOI: 10.2174/1573402114666180413143312.
48. Tomiyama H, Shiina K, Vlachopoulos C, Iwasaki Y, Matsumoto C, Kimura K, et al. Involvement of arterial stiffness and inflammation in hyperuricemia-related development of hypertension. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):739-745. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11390
49. Viazzi F, Garneri D, Leoncini G, Gonnella A, Muiesan ML, Ambrosioni E, et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Aug;24(8):921-7. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.018

50. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum uric acid and progression of kidney disease: A longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170393 DOI: 10.1371/journal.pone.0170393
51. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol*. 2019 Feb 3;2019:1076189. DOI: 10.1155/2019/1076189.
52. Cristóbal-García M, García-Arroyo FE, Tapia E, Osorio H, Arellano-Buendía AS, Madero M, et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:535686. DOI: 10.1155/2015/535686
53. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019 Jan 14;20(1):18. DOI: 10.1186/s12882-018-1143-7.
54. Komendarek-Kowalska M. The assessment of renal function in patients with newly diagnosed hypertension - the role of hyperuricemia as a risk factor for chronic kidney disease - preliminary study. *Pol Merkur Lekarski*. 2017 May 23;42(251):193-196
55. Chen Y., Xu B, Sun W, Sun J, Wang T, Xu Y, et al. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *J Atheroscler Thromb*. 2015 Aug 26;22(8):823-32. DOI: 10.5551/jat.26260
56. Kuwabara M, Sato Y, Kanbay M, Johnson RJ. Uric acid and left ventricular hypertrophy: A potentially new modifiable target? *Am J Hypertens*. 2017 Mar 1;30(3):229-231. DOI: 10.1093/ajh/hpw195.
57. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009 Dec;266(6):558-70. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x
58. Gu J, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular

events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Mar;20(3):560-567. DOI: 10.1111/jch.13210.

59. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2015 Dec;35(12):823-31. DOI: 10.1007/s40261-015-0349-8.

60. Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, Hunt B, Palmer RN, Whelton A et al. Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 4;6(11). pii:e006683. DOI 10.1161/JAHA.117.006683

61. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:15-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.089

62. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P. The assessment of endothelial function – from research into clinical practice. *Circulation*. 2012 Aug 7; 126(6): 753–767. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245

63. Taddei S., Bruno R.M., Masi S. Endothelial Dysfunction in Early Phases of Hypertension. In: Zimlichman R., Julius S., Mancia G. (eds) *Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection*. 2019 Springer, Cham P.291-306 DOIhttps://doi.org/10.1007/978-3-319-75310-2_21 Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-75310-2>

64. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Nov 13;4(11). pii:e002270. DOI: 10.1161/JAHA.115.002270.

65. Flammer AJ, Lüscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. *Pflugers Arch*. 2010;459:1005–1013.

66. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:505–510.
67. Walker AE., Henson GD, Reihl KD, Morgan RG, Dobson PS, Nielson EI, et al. Greater impairments in cerebral artery compared with skeletal muscle feed artery endothelial function in a mouse model of increased large artery stiffness. *J Physiol.* 2015 Apr 15;593(8):1931-43. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.285338
68. Kobayashi K, Akishita M., Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 13–18
70. Tomiyama, H., Ishizu, T., Kohro, T., Matsumoto, C., Higashi, Y., Takase. Yamashina, A. (2018). Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol.* 2018 Feb 15;253:161-166. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022
71. Han C, Xian Z, Zou Y, Liao Z, Yang R, Zou C et al. Flow-mediated dilation can be used to predict incident hypertension in patients with hyperuricemia. *Arch Med Sci.* 2019 Mar;15(2):343-349. doi: 10.5114/aoms.2018.73856
72. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension,* 2009; 54: 1328-1336
73. Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. “Inflammation and arterial stiffness in humans”. *Atherosclerosis,* 2014; 237: 381-390
74. Luft FC. Molecular mechanisms of arterial stiffness: new insights. *J Am Soc Hypertens,* 2012; 6: 436-438
75. Chen S, Li W, Jin C, Vaidya A, Gao J, Yang H, Wu S, Gao X. Resting Heart Rate Trajectory Pattern Predicts Arterial Stiffness in a Community-Based Chinese Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* 2017; 37: 359-364

76. Kitagawa N, Ushigome E, Matsumoto S, Oyabu C, Ushigome H, Yokota I, Asano M, Tanaka M, Yamazaki M, Fukui M. Threshold value of home pulse pressure predicting arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: KAMOGAWA-HBP study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018; 20: 472-477
77. Lee SJ, Avolio A, Seo DC, Kim BS, Kang JH, Lee MY et al. Relationship Between Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Incident Hypertension According to 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guidelines. *J Am Heart Assoc*, 2019; 8: e013019
78. Zanolli L, Empana JP, Perier MC, Alivon M, Ketthab H, Castellino P et al. Increased carotid stiffness and remodelling at early stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*, 2019; 37: 1176-1182
79. Takae M, Yamamoto E, Tokitsu T, Oike F, Nishihara T, Fujisue K, et al. Clinical Significance of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Patients With Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Hypertens*, 2019 Jun 11; 32(7): 657-667
80. Joo HJ, Cho SA, Cho JY, Lee S, Park JH, Hwang SH, Hong SJ, Yu CW, Lim DS. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity is Associated with Composite Carotid and Coronary Atherosclerosis in a Middle-Aged Asymptomatic Population. *J Atheroscler Thromb*, 2016 Sep 1; 23(9): 1033-1046
81. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*, 2017 Jan 15; 227: 338-341
82. Laurent S, Boutouyrie P; Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension*, 2014; 64: 709-716
83. Tomiyama H, Miwa T, Kan K, Matsuhisa M, Kamiya H, Nanasato M, Kitano T, Sano H, Ohno J, Iida M, Sata M, Yamada H, Maemura K, Tanaka A, Murohara T, Node K. Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: a sub-analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovasc Diabetol*, 2016 Nov 3; 15(1): 150

84. Liu J, Wang K, Liu H, Zhao H, Zhao X, Lan Y, et al. (2019). Relationship between carotid-femoral pulse wave velocity and uric acid in subjects with hypertension and hyperuricemia. *Endocr J.* 2019 Jul 28;66(7):629-636. DOI:10.1507/endocrj.ej18-0570
85. Kusunoki H, Iwashima Y, Kawano Y, Hayashi SI, Kishida M, Horio T, Shinmura K, Yoshihara F. Association between circadian hemodynamic characteristics and target organ damage in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2019 Jul 17;32(8):742-751. DOI: 10.1093/ajh/hpz088.
86. Vallée A, Lelong H, Lopez-Sublet M, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Association between different lipid parameters and aortic stiffness: clinical and therapeutic implication perspectives. *J Hypertens.* 2019 Nov;37(11):2240-2246. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002161
87. Papaioannou TG, Oikonomou E, Lazaros G, Christoforatu E, Vogiatzi G, Tsalamandris S, et al. Arterial stiffness and subclinical aortic damage of reclassified subjects as stage 1 hypertension according to the new 2017 ACC/AHA blood pressure guidelines *Vasa.* 2019 May;48(3):236-243. DOI: 10.1024/0301-1526/a000765
88. Tissera G, Piskorz D, Citta L, Citta N, Citta P, Keller L, et al. Morphologic and functional heart abnormalities Associated to high modified Tei index in hypertensive patient. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016 Dec;23(4):373-380. DOI: 10.1007/s40292-016-0167-y
89. Zheng H, Li Y, Xie N, Xu H, Huang J, Luo M. Echocardiographic assessment of hypertensive patients with or without hyperhomocysteinemia. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(3):181-6. DOI: 10.3109/10641963.2013.804542
90. Masugata, H., Senda, S., Goda, F., Yamagami, A., Okuyama, H., Kohno, T. Kohno, M. Independent Determinants of the Tei Index in Hypertensive Patients With Preserved Left Ventricular Systolic Function. *International Heart Journal,* 2009; 50(3), 331–340. doi:10.1536/ihj.50.331
91. Mohammad M. Al-Daydamony, Mohammad A. El-Tahlawi, Ahmad Shawky. Can myocardial performance index predict the presence of silent ischemia in

asymptomatic type 2 diabetic patients? *Echocardiography*. 2016; Vol.33, No.12, p.1823.

92. Kosger P, Ozdemir G, Yildirim A, Ucar B, Kilic Z. Early myocardial changes in normotensive children of hypertensive parents: a tissue Doppler study. *Hypertens Res*. 2018;41(11):897-903. doi:10.1038/s41440-018-0087-4

93. Takasaki K, Miyata M, Imamura M, et al. Left ventricular dysfunction assessed by cardiac time interval analysis among different geometric patterns in untreated hypertension. *Circ J* 2012; 76:1409–14

94. Schwammenthal E, Adler Y, Amichai K, et al. Prognostic value of global myocardial performance indices in acute myocardial infarction. *Chest* 2003;124:1645–51.

95. Ogunmola OJ, Akintomide AO, Olamoyegun AM. Relationship between clinically assessed heart failure severity and the Tei index in Nigerian patients. *BMC Res Notes*. 2013 Nov 26;6:488. doi: 10.1186/1756-0500-6-488.

96. Correale M, Totaro A, Ieva R, Ferraretti A, Musaico F, Di Biase M. Tissue Doppler imaging in coronary artery diseases and heart failure. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(1):43–53. doi: 10.2174/157340312801215755.

97. Karaye KM. Relationship between Tei Index and left ventricular geometric patterns in a hypertensive population: a cross-sectional study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011 Jul 28;9:21. doi: 10.1186/1476-7120-9-21.

98. Tutwiler V, Mukhitov AR, Peshkova AD, Le Minh G, Khismatullin RR, Vicksman J, et al. Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes. *Sci Rep*. 2018 Dec 17;8(1):17907. doi: 10.1038/s41598-018-35849-8.

99. Tutwiler V, et al. Contraction of blood clots is impaired in ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:271–279. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622

100. Tutwiler V, Wang H, Litvinov RI, Weisel JW, Shenoy VB. Interplay of Platelet Contractility and Elasticity of Fibrin/Erythrocytes in Blood Clot Retraction. *Biophys J*. 2017 Feb 28;112(4):714-723. doi: 10.1016/j.bpj.2017.01.005.

101. Reinhart WH, Singh-Marchetti, M, Straub PW. The influence of erythrocyte shape on suspension viscosities. *Eur J Clin Invest*. 1992 Jan;22(1):38-44 DOI: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01933.x
102. Yu-Jing BAO, Jun CAI, Lu-Yuan CHEN, Wei-Wei CHEN, Shao-Li CHU, Ying-Qing FENG et al. Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension-A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2019 Mar;16(3):182-241. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.014.
103. Min Luo, Zhan-Zhan Li, Yan-Yan Li, Li-Zhang Chen, Shi-Peng Yan, Peng Chen, et al. Relationship between red cell distribution width and serum uric acid in patients with untreated essential hypertension. *Sci Rep*. 2014. Vol. 4. P. 7291. DOI: 10.1038/srep07291
104. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15;2(1):e000282. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000282
105. Sloop GD, Bialczak JK, Weidman JJ, St Cyr JA. Uric acid increases erythrocyte aggregation: Implications for cardiovascular disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016 Oct 5;63(4):349-359. DOI: 10.3233/CH-152023
106. Szymczyszyn A, Doroszko A, Szahidewicz-Krupska E, Rola P, Gutherc R, Jasiczek J, et al. Effect of the transdermal low-level laser therapy on endothelial function. *Lasers Med Sci*. 2016 Sep;31(7):1301-7. DOI: 10.1007/s10103-016-1971-2
107. Szymanska J, Goralczyk K, Klawe JJ, Lukowicz M, Michalska M, et al. Phototherapy with low-level laser influences the proliferation of endothelial cells and vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta secretion. *J Physiol Pharmacol*. 2013 Jun;64(3):387-91.
108. De Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016 May-Jun;22(3). pii:7000417. DOI: 10.1109/JSTQE.2016.2561201

109. Helms CC, Liu X, Kim-Shapiro DB. Recent insights into nitrite signaling processes in blood. *Biol Chem*. 2017 Mar;398(3):319-329. doi: 10.1515/hsz-2016-0263.
110. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL, et al. Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 3;19(9). pii: E2605. DOI: 390/ijms19092605
111. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017;4(3):337-361. DOI: 10.3934/biophy.2017.3.337
112. Pannala VR, Camara AK, Dash RK. Modeling the detailed kinetics of mitochondrial cytochrome c oxidase: Catalytic mechanism and nitric oxide inhibition. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Nov 1;121(5):1196-1207. DOI: 10.1152/jappphysiol.00524.2016
113. Vladimirov YA, Zhydkova TV, Proskurnina YV, Izmaylov DY. Bout activation mechanism of SOD activity in action of laser and light-emitting diode irradiation of cells and tissues of human and animals. *Photobiology and experimental photomedicine* 2012 1; 2: 112-117
114. Lei XG, Zhu JH, Cheng WH, Bao Y, Ho YS, Reddi AR, et al. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Implications. *Physiol Rev*. 2016 Jan; 96(1): 307–364. DOI:10.1152/physrev.00010.2014
115. Raaz U, Toh R, Maegdefessel L, Adam M, Nakagami F, Emrich FC. Et al Hemodynamic regulation of reactive oxygen species: implications for vascular diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Feb 20; 20(6): 914–928. DOI:10.1089/ars.2013.5507
116. Kelley EE. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug;67(4):669-74. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.05.004
117. Sarsour EH, Kalen AL, Goswami PC. Manganese superoxide dismutase regulates a redox cycle within the cell cycle. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Apr 1; 20(10): 1618–1627. DOI:10.1089/ars.2013.5303

118. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1245049. DOI: 10.1155/2016/1245049
119. Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochem Medica (Zagreb)*. 2012 Feb; 22(1): 63–75.
120. Foresman EL, Miller FJ Jr. Extracellular but not cytosolic superoxide dismutase protects against oxidant-mediated endothelial dysfunction. *Redox Biol*. 2013 May 24;1:292-6. doi: 10.1016/j.redox.2013.04.003
121. Kelley EE. A New Paradigm for XOR-Catalyzed Reactive Species Generation in the Endothelium. *Pharmacol Rep*. 2015 Aug; 67(4): 669–674. DOI:10.1016/j.pharep.2015.05.004
122. Wilson C, Lee MD, McCarron JG. Acetylcholine released by endothelial cells facilitates flow-mediated dilatation. *J Physiol*. 2016 Dec 15;594(24):7267-7307. DOI: 10.1113/JP272927
123. Keszler A, Lindemer B, Hogg N, Weihrauch D, Lohr NL. Wavelength-dependence of vasodilation and NO release from S-nitrosothiols and dinitrosyl iron complexes by far red/near infrared light. *Arch Biochem Biophys*. 2018 Jul 1;649:47-52. DOI: 10.1016/j.abb.2018.05.006
124. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 3;19(9). pii: E2605. DOI: 10.3390/ijms19092605
125. Pinheiro LC, Tanus-Santos JE, Castro MM. The potential of stimulating nitric oxide formation in the treatment of hypertension. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 May;21(5):543-556. DOI: 10.1080/14728222.2017.1310840
126. Santana-Blank L, Rodríguez-Santana E. Photobiomodulation in light of our biological clock's inner workings. *Photomed Laser Surg*. 2018 Mar;36(3):119-121. DOI: 10.1089/pho.2018.4445

127. Oishi JC, De Moraes TF, Buzinari TC, Cárnio EC, Parizotto NA, Rodrigues GJ. Hypotensive acute effect of photobiomodulation therapy on hypertensive rats. *Life Sci.* 2017 Jun 1;178:56-60. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.04.011
128. Park D, Kyung J, Kim D, Hwang SY, Choi EK, Kim YB. Anti-hypercholesterolemic and anti-atherosclerotic effects of polarized-light therapy in rabbits fed a high-cholesterol diet. *Lab Anim Res.* 2012 Mar;28(1):39-46. DOI: 10.5625/lar.2012.28.1.39.
129. Mafra FFP, Macedo MM, Orphão JDNP, Lopes AV, Teixeira CB, Gattai PP et al. Laser Photobiomodulation 904 nm promotes inhibition of hormone-sensitive lipase activity in 3T3-L1 adipocytes differentiated cells. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Feb;37(2):66-69. DOI: 10.1089/photob.2018
130. Smolková B, Uzhytchak M, Lynnyk A, Kubinová Š, Dejneka A, Lunov OA et al. Critical review on selected external physical cues and modulation of cell behavior: magnetic nanoparticles, non-thermal plasma and lasers. *J Funct Biomater.* *J Funct Biomater.* 2018 Dec 24;10(1). pii:E2.DOI: 10.3390/jfb10010002.
131. Luo M, Li ZZ, Li YY, Chen LZ, Yan SP, Chen P et al. Relationship between red cell distribution width and serum uric acid in patients with untreated essential hypertension. *Sci Rep.* *Sci Rep.* 2014 Dec 3;4:7291. DOI: 10.1038/srep07291.
132. Zhang C, Meng Z, Li X, Liu M, Ren X, Zhu M et al. No associations exists between red blood cell distribution width and serum uric acid in both sexes. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct;97(40):e12707. DOI: 10.1097/MD.00000000000012707.
133. Luo GY, Sun L, Wei EX, Tan X, Liu TC. The effects of low-intensity He-Ne laser irradiation on erythrocyte metabolism. *Lasers Med Sci.* 2015 Dec;30(9):2313-8. DOI: 10.1007/s10103-015-1806-6.
134. Wang X, Tian F, Soni SS, Gonzalez-Lima F, Liu H *et al.* Interplay between up-regulation of cytochrome-c-oxidase and hemoglobin oxygenation induced by near-infrared laser. *Sci Rep.* 2016 Aug 3;6:30540. DOI: 10.1038/srep30540
135. Li Q, Li X, Wang J, Hongdie Liu, Joey Sum-Wing Kwong, Hao Chen *et al* Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical

practice guidelines and consensus statements *BMJ Open* 2019;9:e026677. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677

136. Barolet D, Boucher A LED photoprevention: reduced MED response following multiple LED exposures. *Lasers Surg Med.* 2008 Feb;40(2):106-12. doi: 10.1002/lsm.20615.

137. A. Nikolis, S. Bernstein, B. Kinney, N. Scuderi, S. Rastogi, J.S. Sampalis. A randomized, placebo-controlled, single-blinded, split-faced clinical trial evaluating the efficacy and safety of KLOX-001 gel formulation with KLOX light-emitting diode light on facial rejuvenation. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016; 9: 115–125. Published online 2016 May 13. doi: 10.2147/CCID.S100697

138. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P The assessment of endothelial function: from research into clinical practice *Circulation.* 2012 Aug 7;126(6):753-67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.

139. Díaz A, Galli C, Tringler M, Ramírez A, Cabrera Fischer EI. Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural Argentinean population. *Int J Hypertens.* 2014;2014:653239. DOI: 10.1155/2014/653239.

140. Tham EB, Silverman NH. Measurement of the Tei index: a comparison of M-mode and pulse Doppler methods. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Dec;17(12):1259-65

141. Hoffman R, Edward J, Benz Jr, Leslie E et al. *Hematology (Seventh Edition)*, Elsevier, 2018. Pages 2374 DOI: org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00165-7

142. Redon P, Maloberti A, Facchetti R, Redon J, Lurbe E, Bombelli M. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the blood pressure control rate and cardiovascular risk profile study. *J Hypertens.* 2019 Feb;37(2):380-388. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001908

143. Yang WX, Ma Y, Hou YL, Wang YB, You CG. Prevalence of hyperuricemia and its correlation with serum lipids and blood glucose in physical examination

population in 2015 - 2018: a retrospective study. *Clin Lab*. 2019 Aug 1;65(8). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190338.

144. Qudwai W, Jawaid M. Frequency of uric acid levels symptomatic and asymptomatic hyperuricemia among the Pakistani population. 2017 *Mid East J Fam Med*. 15:52–57

145. Sooraj Raja, Akshay Kumar, Ramesh D Aahooja, Ujala Thakuria, Simran Ochani, and Faizan Shaukat Frequency of Hyperuricemia and its Risk Factors in the Adult Population *Cureus*. 2019 Mar; 11(3): e4198. Published online 2019 Mar 6. DOI:10.7759/cureus.4198

146. Billa G, Dargad R, Mehta A. Prevalence of hyperuricemia in indian subjects attending hyperuricemia screening programs-A retrospective study. *J Assoc Physicians India*. 2018 Apr;66(4):43-6.

147. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K et al. Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912. PMID: 27502908; PMCID: PMC4979614.

148. Kostka-Jeziorny K, Widecka K, Tykarski A. Study of epidemiological aspects of hyperuricemia in Poland. *Cardiol J*. 2019;26(3):241-252. doi:10.5603/CJ.a2019.0034

149. Буртняк, Т.З., Потабашній В.А., Фесенко В.І. Артеріальна гіпертензія і коморбідне хронічне обструктивне захворювання легень: якість життя та структурно-функціональний стан серця. *Сімейна медицина* 2019. №5-6 (85-86)/ISSN 2307-5112

150. Псарьова В.Г. Рівні адипонектинів і прозапальна активність при гіпертонічній хворобі з різною масою тіла. *Вісник проблем біології та медицини*. 2019 Вип.3(152) С. 181-185.

151. Міщенко Л.А. Гіперурикемія й артеріальна гіпертензія – чи існує зв'язок? *Артеріальна гіпертензія* 2016 №5 (49) С.55-60 DOI <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.5.49.2016.83865>.

152. Барна О.М. Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з поліморбідністю: місце сартанів. Ліки України. 2015.№7(193). С.21-24
153. Brizhatyi A, Ataman Y, Brizhataia I, Korzh V, Zharkova A, Moiseenko I et al. Ventricular repolarisation measures in professional and amateur athletes with high normal arterial pressure. *Georgian Med News*. 2020 Jan;(298):123-128.
154. Ali N , Mahmood S, Islam F, Rahman S, Haque T, Islam S et al. Relationship between serum uric acid and hypertension: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *Sci Rep*. 2019;9(1):9061. DOI:10.1038/s41598-019-45680-4
155. Cortese, F, Giordano, P, Scicchitano P, Faienza MF, De Pergola G, Calculli G. Uric acid: from a biological advantage to a potential danger. A focus on cardiovascular effects. *Vascul Pharmacol*. 2019 Sep;120:106565. DOI: 10.1016/j.vph.2019.106565
156. Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, Guimaraes DA, Tella SO, Blanco AL, Angelis CD et al. Tempol improves xanthine oxidoreductase-mediated vascular responses to nitrite in experimental renovascular hypertension. *Redox Biol*. 2016 Aug;8:398-406. DOI: 10.1016/j.redox.2016.04.001
157. De Becker B, Borghi C, Burnier M, van de Borne P. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019 May; 37(5):878-883. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001980.
158. Zhen H, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed Rep*. 2017;7(4):325–330. DOI:10.3892/br.2017.966
159. Vassalle C, Mazzone A, Sabatino L, Carpeggiani C. Uric acid for cardiovascular risk: Dr. Jekyll or Mr. Hide? *Diseases*. 2016 Feb 26;4(1). pii: E12. DOI: 10.3390/diseases4010012.
160. І. М. Фуштей, О. М. Байдужа, Є. В. Сідь. Зміни показників ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії під впливом лікування. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2019. - № 2. - С. 22-27. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2019_2_7.
161. Basar C, Besli F, Ozhan H, Turker Y, Kayapinar O, Kecerbas M. Assessment of myocardial performance index in hypertensive patients with or without

hyperuricaemia. *Kardiol Pol.* 2016;74(11):1339-1345. DOI: 10.5603/KP.a2016.0061

162. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British Regional Heart Study. *Int J Cardiol.* 2018;252:187-192. doi:10.1016/j.ijcard.2017.11.083

163. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, Filipiak K, Domienik-Karłowicz J, Kostka-Jeziorny K et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiology Journal* 2018, Vol. 25, No. 5, 545–564 DOI: 10.5603/CJ.2018.0116

164. Grayson PC, Young Kim S, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(1):102–110. doi:10.1002/acr.20344

165. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. *Biomed Pharmacother.* 2017; 86:590–594. doi:10.1016/j.biopha.2016.11.104

166. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:287–292. doi:10.1681/ASN.2006080865

167. Choi HY, Kim SH, Choi AR, Kim SG, Kim H, Lee JE et al. Hyperuricemia and risk of increased arterial stiffness in healthy women based on health screening in Korean population. *PLoS One.* 2017 Jun 30;12(6):e0180406. doi: 10.1371/journal.pone.0180406

168. Yang Y, Tian J, Zeng C, Wei J, Li LJ, Xie X et al. Relationship between hyperuricemia and risk of coronary heart disease in a middle-aged and elderly Chinese population. *J Int Med Res.* 2017 Feb;45(1):254-260. doi: 10.1177/0300060516673923.

169. Zhen H, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed Rep.* 2017 Oct;7(4):325-330. doi: 10.3892/br.2017.966. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28928970; PMCID: PMC5590038.

170. Yamanaka H, Metabolism TG. Essence of the revised guideline for the management of hyperuricemia and gout. *Japan Med Assoc J.* 2012 Jul;55(4):324-9.
171. Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L, Buchbinder R, van der Heijde DM, Bombardier C. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2014 Sep;92:70-4. DOI: 10.3899/jrheum.140465
172. Mancusi C, Izzo R, Ferrara LA, Rozza F, Losi MA, Canciello G et al. Is increased uric acid a risk factor or a defensive response? The Campania Salute Network Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018 Aug;28(8):839-846. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.04.013
173. Cheung TT, Cheung BM. Managing blood pressure control in Asian patients: safety and efficacy of losartan. *Clin Interv Aging.* 2014;9:443-450. Published 2014 Mar 19. doi:10.2147/CIA.S39780
174. G. Bonner, W. Smolka, С. Jung та ін. Ефективність і безпечність застосування лозартану 100 мг або лозартану 100 мг у комбінації з гідрохлоротіазидом у лікуванні пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією та факторами серцево-судинного ризику: спостережне проспективне дослідження в закладах первинної ланки медичної допомоги. *Здоров'я України* 2017 квітень; 2:14-16 Available from:https://health-ua.com/wp-content/uploads/2017/06/14-16Stranitsyi-iz-ZU_Cardio_2_2017-opt.pdf
175. Fadieieva A, Prystupa L, Pogorelova O, Kirichenko N, Dudchenko I. Role of SLC2A9 and ABCG2 gene polymorphisms in origin of hyperuricemia and gout. *Georgian Med News.* 2016 Mar 79-83. PMID: 27119840
176. Antonini-Canterin, F, Di Nora C, Pellegrinet M, Vrizz O, La Carrubba S, Carerj S et al. Effect of uric acid serum levels on carotid arterial stiffness and intima-media thickness: A high resolution Echo-Tracking Study. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019 Mar 27;89(1). DOI: 10.4081/monaldi.2019.1007.
177. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis.* 2018 Nov;278:226-231. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007.

178. Krishnan E, Hariri A, Dabbous O, Pandya BJ. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail*. 2012 May-Jun;18(3):138-43. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x.
179. Andrei P. Sommer. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery. Jun 2019.336-341.<http://doi.org/10.1089/photob.2018.4606>
180. Rola P, Doroszko A, Szahidewicz-Krupska E, Rola P, Dobrowolski P, Skomro R et al. Low-Level Laser Irradiation Exerts Antiaggregative Effect on Human Platelets Independently on the Nitric Oxide Metabolism and Release of Platelet Activation Markers. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:6201797. doi:10.1155/2017/6201797
181. Байбеков, Р. Ш. Мавлян-Ходжаев, А. Г. Эрстекис и др Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях. Тверь: Триада; 2008. 138с

ДОДАТКИ

(11) 119092

(19) UA

(51) МПК
A61N 5/06 (2006.01)

- | | | | |
|---|--------------------------|-------------------|---|
| (21) Номер заявки: | u 2017 03101 | (72) Винахідники: | Коваленко Євген
Леонідович, UA,
Мелеховець Оксана
Костянтинівна, UA |
| (22) Дата подання заявки: | 03.04.2017 | (73) Власник: | СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Римського-Корсакова, 2
м. Суми, 40007, UA |
| (24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: | 11.09.2017 | | |
| (46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: | 11.09.2017,
Бюл. № 17 | | |

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ I-II СТУПЕНЯ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня шляхом застосування лазерного опромінені в червоному діапазоні видимого світла, який відрізняється тим, що опромінення проводять безпосереді венозної крові пацієнта, для чого у кубітальну вену вводять стерильний оптичний світловод діаметром 4 мкм, який з'єднують з випромінюючою головкою апарату "Мустанг" з довжиною хвилі 635 нм та потужністю виході 1,5 мВт, при цьому тривалість процедури складає 15 хвилин щоденного з курсом 10 процедур.



(11) 129250

(19) UA

(51) МПК (2018.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61N 5/00

(21) Номер заявки: u 2018 04419
(22) Дата подання заявки: 23.04.2018
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2018
(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.10.2018, Бюл. № 20

(72) Винахідники:
Коваленко Євген
Леонідович, UA,
Мелеховець Оксана
Костянтинівна, UA

(73) Власник:
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Римського-Корсакова, 2,
м. Суми, 40007, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію, у якому до лікування проводять біохімічне дослідження крові, визначають рівень сечової кислоти та призначають засіб лікування, який відрізняється тим, що рівень сечової кислоти визначають у плазмі крові, при цьому додатково здійснюють добовий моніторинг артеріального тиску з розрахуванням середньоденного артеріального тиску, а як засіб лікування призначають лазерне опромінення венозної крові оптичним світловодом діаметром 500 мкм, джерелом випромінювання з довжиною хвилі 635 нм, щільністю потужності випромінювання 0,2 Вт/см², експозицією 1200 с з сумарною поглинутою дозою випромінювання 240 Дж/см² та курсом 10 процедур щоденно з наступним контролем динаміки показників сечової кислоти та артеріального тиску.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1 СМР»

Оводенко А.І.
« 03 » 02 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії»

2. Ким і коли запропоновано: Сумський державний університет, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Коваленко Є.Л., Мелеховець О. К., Пат. на корисну модель України №129250

3. Джерело інформації: Пат. на корисну модель України №129250. Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії / Коваленко Є.Л., Мелеховець О. К. // Сумський державний університет; зареєстровано 25.10.18

4. Де і коли впроваджено: КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1»

5. Термін впровадження: з 01.11.2018 по 17.01.2020

6. Впроваджено в лікувальний процес в КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги №1» при лікуванні хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, 1-2 ступеня

7. Ефективність впровадження: оптимізація лікувального процесу серед хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, 1-2 ступеня

Відповідальний за впровадження

Дільничий лікар-педіатр амбулаторії №3

А.Ю. Пилипенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини»
Мелеховець Ю.В.
« 02 » 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)
Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії
2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції): Сумський державний університет, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Коваленко Є.Л., Мелеховець О. К., Пат. на корисну модель України №129250
3. Джерело інформації (метод. рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Пат. на корисну модель України №129250. Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії. Коваленко Є.Л., Мелеховець О. К. // Сумський державний університет; зареєстровано 25.10.18
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження): Впроваджено в лікувальний процес
5. Термін впровадження: з 16.03.18. по 11.02.2020
6. Впроваджено в лікувальний процес у ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини» при лікуванні хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, 1-2 ступеня
7. Ефективність впровадження: оптимізація лікувального процесу серед хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, 1-2 ступеня

Відповідальний за впровадження

Заступник директора

Калінченко Д.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КЗ СОР
Сумська обласна
клінічна лікарня»



Горох В.В.

« 20 » 07 2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)
Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії
2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції)
Сумський державний університет Медичний інститут, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Коваленко, О.К. Мелеховець., Пат. на корисну модель України № 129250
3. Джерело інформації (метод. рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
Коваленко, Є. Л. Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії / Патент 129250 У Україна, МПК 61К 31/722 (2006.01) /Є.Л. Коваленко, О. К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ.– К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2018.
Kovalenko YL, Rudenko LA, Melekhovets OK [et al.]. Efficiency of hyperuricemia correction by low level laser therapy in the treatment of arterial hypertension. Wiad Lek. 2018;71(7):1310-1315.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу) Впроваджено в лікувальний процес КЗ СОР Сумська обласна клінічна лікарня
5. Термін впровадження: з 24.12.2018 по 31.01.2020
6. Впроваджено у лікувальний процес ендокринологічного відділенні КЗ СОР Сумська обласна клінічна лікарня
7. Ефективність впровадження: оптимізація лікувального процесу серед хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, 1-2 ступеня у поєднанні з гіперурикемією.

Відповідальний за впровадження
Завідуюча ендокринологічним відділенням

Співак Ж.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Буринська центральна районна
лікарня ім. проф. М.П. Новаченка»

Сидорук З.О.
2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)
Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії

2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції): Сумський державний університет, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Коваленко Є.Л., Мелеховець О. К., Пат. на корисну модель України №129250

3. Джерело інформації (метод, рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Пат. на корисну модель України №129250. Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії / Коваленко Є.Л., Мелеховець О. К. // Сумський державний університет; зареєстровано 25.10.18

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження): Впроваджено в лікувальний процес КНП «Буринська центральна району лікарня ім. проф. М.П. Новаченка»

5. Термін впровадження: з 01.11.2018 по 11.02.2020

6. Впроваджено в лікувальний процес у поліклінічному відділенні КНП «Буринська центральна районна лікарня ім. проф. М.П. Новаченка» при лікуванні хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, 1-2 ступеня

7. Ефективність впровадження: оптимізація лікувального процесу серед хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії, 1-2 ступеня

Відповідальний за впровадження

Завідувач поліклінічним відділенням
КНП «Буринська центральна районна
лікарня ім. проф. М.П. Новаченка»



— Коваленко К.О.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. Гумінський Ю. Й.

3 » лютого

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)
Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії
2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції)
Сумський державний університет Медичний інститут, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Коваленко, О.К. Мелеховець., Пат. на корисну модель України № 129250
3. Джерело інформації (метод. рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
Коваленко, С. Л. Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії / Патент 129250 U Україна, МПК 61К 31/722 (2006.01) /С.Л. Коваленко, О. К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ.– К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2018.
Kovalenko YL, Rudenko LA, Melekhovets OK [et al.]. Efficiency of hyperuricemia correction by low level laser therapy in the treatment of arterial hypertension. *Wiad Lek.* 2018;71(7):1310-1315.
4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження) Впроваджено в навчальний процес кафедри ендокринології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
5. Термін впровадження: з 03.12.2018 по 30.01.2020
6. Впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях за темою «Метаболічний синдром» студентам IV курсу
7. Ефективність впровадження: оптимізація знань і практичних навичок з лікування хворих з коморбідністю гіперурикемії та з артеріальної гіпертензії.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри ендокринології,
д. мед. н., професор

М.В. Власенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з наукової роботи
ГДМУ імені І.Я. Горбачевського,
І.М. Кліщ
2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)

Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня

2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції)

Сумський державний університет Медичний інститут, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Коваленко, О.К. Мелеховець., Пат. на корисну модель України № 119092

3. Джерело інформації (метод, рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Коваленко, Є. Л. Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня. Патент 119092 У Україна, МПК А61N 5/06 (2006.01) / Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ. – К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2017. Kovalenko Y. L. Influence of intravenous laser therapy on arterial stiffness in hypertension patients XLIX International Scientific and Practical Conference "Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia's Readings 3-7 October 2018 Hajduszoboszlo, Hungary 2018

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження)

Впроваджено в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського

5. Термін впровадження: з 03.12.2018 по 30.01.2020

6. Впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях за темою «Лікування гіпертонічної хвороби», студентам IV курсу медичного факультету

7. Ефективність впровадження: оптимізація знань і практичних навичок з лікування хворих з гіпертонічною хворобою I-II ступеня.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1,
д. мед н., професор

Н.В. Пасечко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор медичного інституту СумДУ
Лебеда А.М.
« 20 / 02 / 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (метод профілактики, діагностики, лікування, прилад, форма організаційної роботи та інші)

Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня

2. Ким і коли запропоновано (назва установи, автор, № авторського свідоцтва і № рацпропозиції)

Сумський державний університет Медичний інститут, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; Коваленко, О.К. Мелеховець, Пат. на корисну модель України № 119092

3. Джерело інформації (метод, рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Коваленко, Є. Л. Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня. Патент 119092 У країна, МПК А61N 5/06 (2006.01) / Є.Л. Коваленко, О.К. Мелеховець; заявник та патентовласник СумДУ. – К.: Мін. екон. розвитку і торгівлі Укр., 2017.

Kovalenko Y. L. Influence of intravenous laser therapy on arterial stiffness in hypertension patients XLIX International Scientific and Practical Conference "Application of Medicine and Biology and 2nd Gamaleia's Readings 3-7 October 2018 Hajduszoboszlo, Hungary 2018

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу, дата початку впровадження)

Впроваджено в навчальний процес кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології медичного інституту СумДУ

5. Термін впровадження: з 03.12.2018 по 30.01.2020

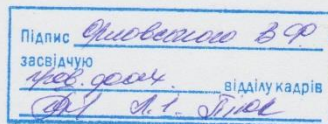
6. Впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях за темою «Лікування гіпертонічної хвороби», студентам VI курсу медичного інституту СумДУ

7. Ефективність впровадження: оптимізація знань і практичних навичок з лікування хворих з гіпертонічною хворобою I-II ступеня.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри сімейної медицини
з курсом дерматовенерології,
д. мед н., професор

Орловський В.Ф.



Витяг
з протоколу № 2/2 засідання комісії з питань дотримання біоетики
при проведенні експериментальних та клінічних досліджень
медичного інституту Сумського державного університету
від 20 лютого 2020 р.

Присутні:

Головуючий - д.мед.н., проф. Погорелов М.В.

Члени комісії - д.мед.н., проф. Приступа Л.Н., д.б.н., проф. Бумейстер В.І., д.б.н.,
проф. Гарбузова В.Ю., д.мед.н. проф. Дужий І. В.

Секретар – к.мед.н. доц. Курганська В.О.

Порядок денний: розгляд питання про дотримання законодавства з питань біоетики при проведенні наукового дослідження в рамках виконання дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» на тему «Модифікація факторів ризику артеріальної гіпертензії з виконанням низькоінтенсивної внутрішньовенної лазерної терапії», яке виконане аспірантом кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету Коваленком Євгеном Леонідовичем.

Слухали: доповідь експерта, д.мед.н., проф. Орловського Віктора Феліксовича з приводу дотримання міжнародних та національних положень та законів з питань біоетики під час проведення наукового дослідження. Орловський В. Ф. зазначив відсутність зауважень до виконання дисертаційної роботи та проведення її в рамках міжнародного та національного законодавства з біоетики.

Ухвалили: наукове дослідження в рамках виконання дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» на тему «Модифікація факторів ризику артеріальної гіпертензії з виконанням низькоінтенсивної внутрішньовенної лазерної терапії», яке виконане аспірантом кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету Коваленком Євгеном Леонідовичем відповідає вимогам закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7, 8, 12, руководству ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та типових положень наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики».

Головуючий,

д.мед.н., проф.

Погорелов М.В.

Секретар,

к.мед.н., доц.

Курганська В.О.

