

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПРОКОСА МАР'ЯНА ІГОРІВНА

УДК 616.12-008.331.1:615.225.22+615.27)-079.4

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ
СУМІСНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З КОМБІНОВАНИМИ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ЗАСОБАМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ**

222 — Медицина

22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

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

_____ М.І. Прокоса

Науковий керівник:

Соломенчук Тетяна Миколаївна

доктор медичних наук, професор

ЛЬВІВ 2023

АНОТАЦІЯ

Прокоша М.І. Обґрунтування ефективності метаболічної терапії при сумісному застосуванні з комбінованими антигіпертензивними засобами у хворих на артеріальну гіпертензію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) I-II стадії, 1-3 ступенів на основі вивчення особливостей клінічного перебігу, добового моніторингу артеріального тиску (АТ), оцінки показників ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції, показників ліпідного спектру крові при застосуванні комбінованих антигіпертензивних засобів в поєднанні з метаболічною терапією - кверцетином.

Захворюваність населення на АГ у світі за прогнозами у 2025 році зросте до 1,5 млрд осіб, серед яких очікується 7,6 млн випадків передчасних смертей (близько 13,5 % від загальної кількості), 54 % інсультів і 47 % ускладнень, які зумовлені ішемічною хворобою серця (ІХС). За даними вітчизняних епідеміологічних досліджень, у кожного п'ятого українця реєструють тяжкий ступінь АГ (АТ > 180/90 мм рт.ст.), у 46,7 % вона поєднана із супутньою ІХС, у 17,6 % - з цереброваскулярною патологією [52, 131]. За даними міжнародного дослідження в світі близько 46,5 % людей хворіють на АГ і лише 33 % з них контролюють рівень АТ в межах норми [1].

За даними STEPS, третина населення України (34,8 %, серед опитаних) має підвищений АТ чи гіпертензію або приймає антигіпертензивні препарати. Частка населення з підвищеним АТ різко зростала з віком. У віковій групі 18-29 - приблизно 12,7 %, у віковій групі 60-69 — 71,1 % [2, 3].

За даними Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH) є постійний взаємозв'язок із частотою серцево-

судинних захворювань та підвищенням АТ. Збільшується ризик появи інсультів, інфаркту міокарда, захворювання периферичних артерій, фібриляції передсердь [59, 60].

Високий АТ є основним ризик-фактором підвищеної серцево-судинної захворюваності та смертності, що призводить до значних медичних, соціальних проблем і істотних економічних витрат. АГ часто супроводжується іншими кардіоваскулярними ризик-факторами, такими як цукровий діабет, підвищений рівень холестерину сироватки крові та паління. Сукупна дія цих ризик-факторів значно підвищує можливість хронічних захворювань та кардіоваскулярної смертності [5, 6, 219].

Основним завданням лікування АГ, згідно із сучасними стратегіями і результатами багатоцентрових досліджень, є досягнення цільового рівня АТ, забезпечення протективного впливу антигіпертензивних засобів на органи-мішені, а також максимальне зниження ризику серцево – судинних ускладнень і смертності [7, 15, 16].

Мета дослідження полягала в підвищенні ефективності лікування пацієнтів на АГ I-II стадії на основі вивчення динаміки показників добового моніторингу АТ і ЕКГ, ЕхоКГ, ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції на тлі застосування кверцетину упродовж 12 тижнів з комбінованою антигіпертензивною терапією (раміприл з амлодипіном).

Завданнями дослідження було вивчення особливостей динаміки в осіб з АГ добового профілю АТ за показниками ДМАТ, аналіз динаміки показників ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ, ліпідного спектру крові, системного запалення та ендотеліальної дисфункції залежно від додаткового застосування кверцетину, встановлення кореляційних зв'язків між цими показниками, визначення предикторів недосягнення цільових значень АТ та ролі кверцетину в предикторному впливі.

Об'єкт дослідження – АГ I-II стадії, 1-2 ступенів.

Предмет дослідження: особливості перебігу АГ I-II стадії, 1-2 ступенів, динаміка показників ДМАТ, ЕхоКГ, Холтер-ЕКГ, ліпідного спектру крові,

показників неспецифічного системного запалення: СРП, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α ; молекул адгезії судинного ендотелію (s-VCAM) та молекул міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM-1); ET-1.

Відповідно до поставлених завдань обстежено 120 хворих (66 жінок та 54 чоловіків) на АГ I-II стадії, 1-2 ступенів, які після роз'яснення основних етапів діагностики, лікування та підписання інформованої згоди взяли участь в науковому дослідженні.

Під час клінічного дослідження, залежно від методики лікування хворі були розподілені на 2 групи: I група (основна) – 58 хворих, які крім базисної терапії, отримували кверцетин (Корвітин®), середній вік $57,87 \pm 13,6$ років; II група (порівняння) – 62 хворих, які отримували лише базисну антигіпертензивну терапію, середній вік $59,09 \pm 12,47$ років.

При виконанні дисертаційної роботи обстеження хворих проводили на основі загальноприйнятих сучасних інформативних методів дослідження, які включали клінічні (скарги, анамнез захворювання та життя, пальпація, перкусія, аускультация), лабораторні (СРП, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , рівні молекул адгезії судинного ендотелію (s-VCAM), молекул міжклітинної адгезії I типу (s-ICAM-1), ET-1, ліпідний спектр (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ) та коефіцієнт атерогенності (КА), інструментальні (ДМАТ, ЕКГ, холтер-ЕКГ, ЕхоКГ).

При проведенні статистичного аналізу було використано програму Microsoft Office Excel 2013 та «Statistica 10.0». Оформлення та друкування роботи виконували в текстовому редакторі Microsoft Word 2019.

Згідно отриманих результатів, додаткове застосування кверцетину до антигіпертензивної терапії (раміприл + амлодипін) в пацієнтів з АГ I-II стадії асоціюється з більш інтенсивним впливом на основні показники добової регуляції АТ (більш суттєве зниження САТдоб., ДАТдоб., ПАТдоб., ІЧ САТ, ІЧ ДАТ,

ВСАТдоб., серВДАТдоб., ШРП САТ, ШРП ДАТ та збільшення ДІ САТ, ДІ ДАТ, порівняно з групою без кверцитину, $p < 0,05$), вищим % досягнення цільового рівня впродовж 12 тижнів лікування - серСАТдоб. - у 83,3 % проти 70,9 % і серДАТдоб. - у 72,7 % проти 65,3 % хворих групи порівняння ($p < 0,001$) та трансформації в циркадний профіль “dipper” за рівнем САТ у I групі - 72,4 % хворих, II група- 35,5 %, ДАТ у 58,3 % (I) та лише 27,4 % (II). У хворих на АГ I-II стадії додаткове застосування кверцитину асоціюється з більш суттєвим впливом на показники структурно-функціональний стан серця порівняно з стандартним лікуванням (суттєве зменшення в 2,2 рази середнього значення ІММЛШ; у 3,9 разів - ТМШП у 2,1 разів – розміру ЛП, $p < 0,001$). Доведено, що додаткове використання кверцитину в пацієнтів з АГ I-II ступеня асоційовано з антиаритмічним ефектом, який проявляється суттєвим зниженням частоти епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії, пароксизмів фібриляції передсердь за даними ХМ ЕКГ порівняно з стандартною терапією ($p < 0,001$). Показано, що прийом кверцитину впродовж 12 тижнів забезпечує додатковий гіполіпідемічний ефект, який характеризується достовірним зниженням рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та збільшенням % осіб з цільовими рівнями цих показників порівняно з стандартною терапією ($p < 0,001$). Встановлено, що у пацієнтів з АГ I-II стадії додаткове застосування кверцитину впродовж 12 тижнів асоційоване з протизапальною та ендотеліопротекторною дією, що визначається достовірним зменшенням рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α , СРП, ЕТ-1, NO₂, NO₃, VCAM, ICAM-1 в плазмі порівняно з групою без кверцитину ($p < 0,001$). У якості чинників, які зумовлюють відсутність позитивної відповіді на стандартну антигіпертензивну терапію слід розглядати: рівень ІЛ-6 > 7 нг/мл, (OR=9,88 CI-0,39-12,00), ТНФ- $\alpha > 9$ пг/мл (OR=7,03 CI-0,58-8,95), ІЛ-1 $> 0,8$ нг/мл (OR=3,99 CI-0,24-4,11), СРП > 5 нг/мл (OR=4,01 CI-0,17-6,03), VCAM > 1100 нг/мл (OR=4,01 CI-0,17-6,03), ICAM-1 > 400 нг/мл (OR=3,94 CI-0,18-4,93), ЕТ-1 $> 1,1$ пг/мл (OR=3,49 CI-0,37-3,86) та ЗХС $> 4,0$ ммоль/л (OR=3,62 CI-0,13-3,93).

У якості предикторів позитивної антигіпертензивної ефективності додаткового застосування кверцетину в пацієнтів з АГ I-II стадії, слід розглядати: CRP > 5 нг/мл (OR=0,37 CI-0,03-3,95), ICAM-1 > 400 нг/мл (OR=0,10 CI-0,07-1,57), IL-1 > 0,8 нг/мл (OR=0,05 CI-0,01-0,94), ET-1 > 1,1 пг/мл (OR=2,63 CI-0,16-2,98), IL-6 > 7 нг/мл (OR=2,66 CI-0,14-3,04), ФНП- α > 9 пг/мл (OR=1,62 CI-0,21-5,89) та VCAM > 1100 нг/мл (OR=1,53 CI-0,16-3,14), що демонструє високий антигіпертензивний ефект препарату в разі підвищеної активності системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

За результатами наукової роботи доповнено дані та розширено уявлення про ефективність кверцетину, як комплексного ендотеліопротективного лікарського засобу, а також обґрунтовано доцільність його поєднаного застосування у складі стандартної комбінованої антигіпертензивної терапії з метою покращення контролю АТ, швидшого досягнення цільових значень його основних показників та зниження очікуваного ризику серцево-судинних ускладнень.

Вперше продемонстровано, що 12-тижневе застосування кверцетину в комплексі комбінованої антигіпертензивної терапії сприяє кращому контролю всіх показників регуляції АТ у достовірно більшій частці хворих на АГ за рахунок достовірно інтенсивнішого та швидшого зниження середніх значень САТдоб., ДАТдоб., ПАТдоб. і досягнення їх цільових рівнів, більш істотного зменшення ІЧ САТ та ІЧ ДАТ, варіабельності САТ і ДАТ, ШРП САТ і ДАТ та нормалізації патологічних типів добого профілю АТ.

Вперше доведено, що додаткове застосування кверцетину в схемі лікування АГ супроводжується більш вираженим покращенням структурно-функціонального стану міокарда, свідченням чого є достовірно інтенсивніше зменшення середніх значень ІММЛШ, ТМШП і, як наслідок, - зменшення частоти епізодів шлуночкової, надшлуночкової екстрасистоїї та пароксизмів ФП.

Доповнено дані щодо гіполіпідемізуючої здатності кверцетину, застосування якого у хворих на АГ з дисліпідемією призводить до достовірно швидшого та значно інтенсивнішого зниження середніх рівнів проатерогенних фракцій ліпідів

(ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ), а також часток осіб з перевищенням цільових або референтних рівнів цих показників.

Вперше доведено, що приймання пацієнтами з АГ впродовж 12 тижнів додатково до базової комбінованої антигіпертензивної терапії кверцетину, супроводжується достовірно більш істотним зниженням середніх рівнів основних показників системного запалення, молекул адгезії та ендотеліальної дисфункції та суттєвішим зменшенням часток осіб з перевищенням їх референтних значень, порівняно з пацієнтами групи базового лікування.

Вперше встановлено предиктори недосягнення цільових значень сер.САТ, побудовано мультиваріантну регресійну модель, що дозволяє прогнозувати ризики недосягнення цільових показників АТ при перевищенні референтних значень окремих показників ДМАТ, маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, добовий моніторинг АТ, ендотеліальна дисфункція, адгезивні молекули ендотелію судинної стінки, ендотелін-1, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α , недосягнення цільового рівня АТ, ЕхоКГ, Холтер-ЕКГ, раміприл/амлодипін, кверцетин.

ANNOTATION

Prokosa M.I. Justification of the effectiveness of metabolic therapy in conjunction with combined antihypertensive agents in patients with arterial hypertension. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Thesis for the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2023.

The disavtation is devoted to increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension (AH) stage I-II, 1-3 degrees based on the study of the features of the clinical course, daily monitoring of blood pressure (BP), evaluation of echocardiogram and Holter-ECG indicators, markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction, indicators of the blood lipid spectrum when using combined antihypertensive drugs in combination with metabolic therapy - quercetin.

According to forecasts, the incidence of hypertension in the world will increase to 1.5 billion people in 2025, among which 7.6 million cases of premature death (about 13.5 % of the total number), 54 % of strokes and 47 % of complications are expected, which are due coronary heart disease (CHD). According to the DBPa of domestic epidemiological studies, every fifth Ukrainian has a severe degree of hypertension (BP > 180/90 mm Hg), in 46.7 % it is combined with concomitant IXC, in 17.6 % - with cerebrovascular pathology [52, 131]. According to international research, about 46.5 % of people in the world suffer from hypertension, and only 33 % of them control their blood pressure within the normal range [1].

According to STEPS DBPa, a third of the population of Ukraine (34.8 % of the respondents) has high blood pressure or hypertension or takes antihypertensive drugs. The share of the population with elevated blood pressure increased sharply with age. In the age group 18-29 - approximately 12.7 %, in the age group 60-69 - 71.1 % [2,3].

According to the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), there is a consistent relationship with the incidence of

cardiovascular disease and elevated blood pressure. The risk of stroke, myocardial infarction, peripheral artery disease, and atrial fibrillation increases [59, 60].

High blood pressure is a major risk factor for increased cardiovascular morbidity and mortality, which leads to significant medical and social problems and significant economic costs. Hypertension is often accompanied by other cardiovascular risk factors, such as diabetes, elevated avum cholesterol, and smoking. The combined effect of these risk factors significantly increases the possibility of chronic diseases and cardiovascular mortality [5, 6, 219].

The main task of hypertension treatment, according to modern strategies and the results of multicenter studies, is to achieve the target blood pressure level, ensure the protective effect of antihypertensive drugs on target organs, as well as maximally reduce the risk of cardiovascular complications and mortality [7, 15, 16].

The purpose of the study was to increase the effectiveness of treatment of patients with hypertension stage I-II based on the study of the dynamics of daily monitoring of blood pressure and ECG, echocardiogram, blood lipid spectrum, markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction against the background of quercetin use for 12 weeks with combined antihypertensive therapy (ramipril with amlodipine).

The objectives of the study were to study the dynamics of the daily profile of blood pressure in people with hypertension according to ABPM indicators, to analyze the dynamics of Echocardiogram and Holter-ECG indicators, blood lipid spectrum, systemic inflammation and endothelial dysfunction depending on the additional use of quercetin, to establish correlations between these indicators, determination of predictors of not reaching the BP target values and the role of quercetin in the predictor effect.

The object of the study is hypertension of the I-II stages, 1-2 degrees.

The subject of the study: peculiarities of the course of hypertension of the I-II stage, 1-2 degrees, dynamics of ABPM indicators, Echocardiography, Holter-ECG, blood lipid spectrum, indicators of non-specific systemic inflammation: CRP, IL-1, IL-6, TNF- α ; vascular endothelium adhesion molecules (s-VCAM) and type I intercellular adhesion molecules (s-ICAM-1); ET-1.

In accordance with the tasks set, 120 patients (66 women and 54 men) with hypertension of the I-II stages, 1-2 degrees were examined, who, after explaining the main stages of diagnosis, treatment and signing the informed consent, took part in the scientific study.

During the clinical study, depending on the treatment method, patients were divided into 2 groups: group I (main) – 58 patients who, in addition to basic therapy, received quercetin (Corvityn®), average age 57.87 ± 13.6 years; II group (comparison) – 62 patients who received only basic antihypertensive therapy, average age 59.09 ± 12.47 years.

When performing the disavtation work, the examination of patients was carried out on the basis of generally accepted modern informative research methods, which included clinical (complaints, history of the disease and life, palpation, percussion, auscultation), laboratory (CRP, IL-1, IL-6, TNF- α , levels vascular endothelium adhesion molecules (s-VCAM), type I intercellular adhesion molecules (s-ICAM-1), ET-1, lipid spectrum (total cholesterol (CHL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and atherogenic factor (CA), instrumental (ABPM, ECG, Holter-ECG, Echocardiography).

Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 10.0 were used for statistical analysis. The design and printing of the work was performed in the text editor Microsoft Word 2019.

According to the obtained results, the additional use of quercetin to antihypertensive therapy (ramipril + amlodipine) in patients with hypertension of the I-II stage is associated with a more intensive effect on the main indicators of daily blood pressure regulation (a more significant decrease in SBP, DBP, PAT, IR SBP, IR SBP, VSBPd., avDBPb., SBP SBP, SBP DBP and increase in DI SBP, DI DBP, compared to the group without quercetin, $p < 0.05$), higher % of reaching the target level during 12 weeks of treatment - avSBPd. - in 83.3% against 70.9% and avDBPd. - in 72.7% versus 65.3% of patients in the comparison group ($p < 0.001$) and transformation into the

circadian profile "dipper" according to the level of SBP in the I group - 72.4% of patients, II group - 35.5%, DBP in 58.3% (I) and only 27.4% (II). In patients with hypertension stage I-II, the additional use of quercetin is associated with a more significant effect on indicators of the structural and functional state of the heart compared to standard treatment (a significant decrease of 2.2 times the average value of IMMLSH; by 3.9 times - TMSHP by 2.1 times - the size of the LP, $p < 0.001$). It has been proven that the additional use of quercetin in patients with hypertension of the I-II degree is associated with an antiarrhythmic effect, which is manifested by a significant decrease in the frequency of episodes of ventricular and supraventricular extrasystoles, paroxysms of atrial fibrillation according to the DBPa of the HM ECG compared to standard therapy ($p < 0.001$). It was shown that taking quercetin for 12 weeks provides an additional hypolipidemic effect, which is characterized by a significant decrease in the levels of triglycerides, LDL-C, LDL-C, TG and an increase in the percentage of people with the target levels of these indicators compared to standard therapy ($p < 0.001$). It was established that in patients with hypertension stage I-II, the additional use of quercetin for 12 weeks is associated with anti-inflammatory and endothelium-protective effects, which is determined by a significant decrease in the levels of IL-1, IL-6, TNF- α , PSA, ET-1, NO₂, NO₃, VCAM, ICAM-1 in plasma compared to the group without quercetin ($p < 0.001$). Factors that will cause the absence of a positive response to standard antihypertensive therapy should be considered: IL-6 level > 7 ng/ml, (OR=9.88 CI-0.39-12.00), TNF- $\alpha > 9$ pg/ml (OR=7.03 CI-0.58-8.95), IL-1 > 0.8 ng/ml (OR=3.99 CI-0.24-4.11), PSA > 5 ng/ml (OR=4.01 CI-0.17-6.03), VCAM > 1100 ng/ml (OR=4.01 CI-0.17-6.03), ICAM-1 > 400 ng/ml (OR=3.94 CI-0.18-4.93), ET-1 > 1.1 pg/ml (OR=3.49 CI-0.37-3.86) and ZCS > 4.0 mmol/l (OR=3.62 CI-0.13-3.93).

As predictors of positive antihypertensive effectiveness of additional use of quercetin in patients with I-II stage hypertension, the following should be considered: PSA > 5 ng/ml (OR=0.37 CI-0.03-3.95), ICAM-1 > 400 ng/ml (OR=0.10 CI-0.07-1.57), IL-1 > 0.8 ng/ml (OR=0.05 CI-0.01-0.94), ET-1 > 1.1 pg/ml (OR=2.63 CI-0.16-2.98), IL-6 > 7 ng/ml (OR=2.66 CI-0.14-3.04), TNF- $\alpha > 9$ pg/ml (OR=1.62 CI-0.21-5.89) and

VCAM > 1100 ng/ml (OR=1.53 CI-0.16-3.14), demonstrating high antihypertensive the effect of the drug in case of increased activity of systemic inflammation and endothelial dysfunction.

According to the results of the scientific work, the DBPa were supplemented and the idea of the effectiveness of quercetin as a complex endothelioprotective drug was expanded, as well as the feasibility of its combined use as part of standard combined antihypertensive therapy with the aim of improving blood pressure control, faster achievement of the target values of its main indicators and reducing the expected cardiovascular risk was substantiated. - vascular complications.

For the first time, it was demonstrated that 12-week use of quercetin in the complex of combined antihypertensive therapy contributes to better control of all indicators of blood pressure regulation in a significantly larger proportion of patients with hypertension due to a significantly more intense and faster decrease in the average values of SBP, DBP, and PAT. and achieving their target levels, more significant reduction of IR SBP and IR DBP, variability of SBP and DBP, SRP SBP and DBP, and normalization of pathological types of diurnal BP profile. For the first time, it has been proven that the additional use of quercetin in the treatment regimen of hypertension is accompanied by a more pronounced improvement in the structural and functional state of the myocardium, evidenced by a significantly more intense decrease in the average values of LVMI, TMV and, as a result, a decrease in the frequency of episodes of ventricular, supraventricular extrasystole and paroxysms of AF.

Added DBPa on the hypolipidemic ability of quercetin, the use of which in hypertensive patients with dyslipidemia leads to a significantly faster and significantly more intense decrease in the average levels of proatherogenic fractions of lipids (cholesterol, LDL-C, LDL-C, TG), as well as the percentage of individuals exceeding the target or reference levels these indicators.

For the first time, it was proved that taking by patients with hypertension for 12 weeks. in addition to the basic combined antihypertensive therapy of quercetin, is accompanied by a significantly more significant decrease in the average levels of the main

indicators of systemic inflammation, adhesion molecules and endothelial dysfunction and a more significant decrease in the percentage of individuals exceeding their reference values, compared to patients in the basic treatment group.

For the first time, predictors of not reaching the target values of av.SBP were established, and a multivariate regression model was built, which allows predicting the risks of not reaching the target BP indicators when the reference values of individual ABPM indicators, markers of inflammation, endothelial dysfunction, and blood lipid spectrum are exceeded.

Key words: arterial hypertension, daily blood pressure monitoring, endothelial dysfunction, adhesive molecules of the vascular wall endothelium, endothelin-1, interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , failure to reach the target blood pressure level, echocardiography, Holter-ECG, ramipril/ amlodipine, quercetin.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Заремба ЄХ, Заремба ОВ, Рак НО, Прокоса МІ, Чех СР. Вплив кверцетину на ліпідний спектр крові, гострофазові реакції та рівень сечової кислоти у хворих на АГ поєднаною з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Фітотерапія. Науково-практичний часопис.* 2018. <http://www.phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2018/3/3,2018.pdf>.
2. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Вплив метаболічної терапії на динаміку добового моніторингу АТ у хворих на АГ. *Журнал Сімейна медицина.* 2020;4(90);63-66.
3. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса М.І. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на АГ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2021;2;(2), 77–82. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822>
4. Prokosa MI. Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hyperertension with the administration of quercetin. *Wiadomoti Lekarskie.* 2022;75(7);1653-1657 DOI: 10.36740/WLek2022071
5. Прокоса МІ, Соломенчук ТМ, Яджин ОВ. Перспективи застосування кверцетину в лікуванні хворих на АГ. *Практикуючий лікар.* 2022;. Т. 11, № 2-3. С. 63-67. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/717/593>
6. Прокоса МІ. Роль ендотеліопротекції при лікуванні хворих на АГ: ефективність кверцетину. *Буковинський медичний вісник.* 2022. Т. 26, No 3 (103) DOI: 10.24061/2413- 0737.XXVI.3.103.2022.10
7. Прокоса МІ, Соломенчук ТМ, Климкович ОЮ. Зниження ризику недосягнення контролю АТ в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця: роль кверцетину. *Патологія.* Том 20, No 1(57), січень – квітень 2023 DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.268435

8. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Прогнозування лікування хворих на АГ на основі показників добового моніторингу АТ. *Інформаційний лист*. Київ. 2020;177.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Поєднане застосування антигіпертензивної та метаболічної терапії у хворих на АГ з дисплазією сполучної тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 червня 06-07; Київ. Київ: 2019, с.18-22
2. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Прогнозування лікування хворих на АГ на основі показників добового моніторингу АТ. *Інформаційний лист*. Київ. 2020;177.
3. Прокоса МІ. Сучасні погляди та перспективи застосування метаболічної терапії у хворих на АГ. XX Національний конгрес кардіологів України. Київ, НСК «Олімпійський». 2019.
4. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Зміна прозапальних інтерлейкінів у хворих на АГ поєднаною з дисплазією сполучної тканини. Конференція «Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря». Львів. 24 квітня 2019.
5. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Підвищення ефективності нормалізації АТ у хворих на АГ при застосуванні корвітину. Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» 2019.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКЦІЇ У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Артеріальна гіпертензія - ключова проблема кардіології: фактори ризику та механізми виникнення.....	29
1.2. Особливості порушень ліпідного спектру крові у хворих на артеріальну гіпертензію та їх значення в розвитку дисфункції ендотелію.....	31
1.3. Роль оксидативного стресу та системного запалення у розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванні артеріальної гіпертензії.....	36
1.4. Оцінка ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію.....	42
1.5. Добовий моніторинг артеріального тиску в діагностиці артеріальної гіпертензії та оцінці виразності ендотеліальної дисфункції.....	47
1.6. Ендотеліопротекція, як основа сучасного лікування артеріальної гіпертензії.....	50
1.7. Місце метаболічної ендотеліопротективної терапії в комплексному лікуванні хворих на артеріальної гіпертензії.....	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих. Клінічні методи дослідження.....	59

2.2. Функціональні методи дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ, добовий моніторинг артеріального тиску).....	67
2.3. Лабораторні методи дослідження.....	70
2.3.1. Методика визначення показників ліпідного спектру крові.....	71
2.3.2. Методики визначення рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції і системного запалення.....	73
2.4. Статистичні методи дослідження.....	74
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ЕХОКГ ТА ХОЛТЕР-ЕКГ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ	
3.1. Зміни показників ДМАТ в динаміці 12 тижневого лікування артеріальної гіпертензії в залежності від застосування кверцетину.....	76
3.2. Динаміка змін показників ЕхоКГ у хворих на артеріальну гіпертензію, залежно від застосування кверцетину в комплексній терапії.....	86
3.3. Порівняльний аналіз динаміки показників Холтер-ЕКГ у хворих на артеріальну гіпертензію, залежно від додаткового застосування кверцетину.....	89
3.4. Аналіз взаємозв'язків між показниками добового моніторингу артеріального тиску, ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ у хворих на артеріальну гіпертензію в динаміці спостереження, залежно від застосування кверцетину.....	92
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ	

4.1. Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на артеріальну гіпертензію за використання кверцетину.....	99
4.2. Аналіз динаміки показників системного запалення та ендотеліальної дисфункції залежно від застосування кверцетину.....	104
4.3. Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру крові, показниками системного запалення та ендотеліальної дисфункції, залежно від застосування кверцетину.....	110
РОЗДІЛ 5. ПРЕДИКТОРИ НЕДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВИХ РІВНІВ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: РОЛЬ КВЕРЦЕТИНУ	
5.1. Стратифікація ризику недосягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію.....	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	128
ВИСНОВКИ.....	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	142
ДОДАТКИ	
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації.....	171
Додаток Б. Відомості про апробацію результатів дисертації.....	172
Додаток В. Акти впровадженень в лікувальний процес.....	173
Додаток Д. Акти впровадженень в навчальний процес.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
АК	антагоністи кальцію
АТ	артеріальний тиск
БКК	блокатори кальцієвих каналів
ВСАТдоб.	варіабельність систолічного АТ добовий
ВСАТд.	варіабельність систолічного АТ денний
ВСАТн.	варіабельність систолічного АТ нічний
ВДАТдоб.	варіабельність діастолічного АТ добовий
ВДАТд.	варіабельність діастолічного АТ денний
ВДАТн.	варіабельність діастолічного АТ нічний
ВШ	відношення шансів
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДАТд.	діастолічний артеріальний тиск денний
ДАТдоб.	діастолічний артеріальний тиск добовий
ДАТн.	діастолічний артеріальний тиск нічний
ДІ	добовий індекс
ДМАТ	добове моніторування артеріального тиску
ЕТ-1	ендотелін-1
ЕД	ендотеліальна дисфункція
ЕхоКГ	ехокардіографія
ЗХС	загальний холестерин
ІАПФ	інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІЛ-1	інтерлейкін-1
ІЛ-6	інтерлейкін-6
ІММЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	індекс маси тіла
ІНТ	індекс навантаження тиском
ІЧ	індекс часу

КА	коефіцієнт атерогенності
КДО	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	кінцевий діастолічний розмір
КСО	кінцевий систолічний об'єм
КСР	кінцевий систолічний розмір
ЛП	ліве передсердя
ЛШ	лівий шлуночок
ПАТ	пульсовий артеріальний тиск
ПАТд.	пульсовий артеріальний тиск денний
ПАТдоб.	пульсовий артеріальний тиск добовий
ПАТн.	пульсовий артеріальний тиск нічний
САТ	систолічний артеріальний тиск
САТд.	систолічний артеріальний тиск денний
САТдоб.	систолічний артеріальний тиск добовий
САТн.	систолічний артеріальний тиск нічний
СРП	С-реактивний протеїн
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ТГ	тригліцериди
ФВ	фракція викиду
ФНП-α	фактор некрозу пухлин-α
ХО	хвилинний об'єм
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШРП	швидкість ранкового підняття
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension

ВСТУП

Актуальність теми. За даними European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes, а «Prevention» registry (EUROASPIRE IV) 58 % хворих з підвищеним рівнем артеріального тиску (АТ), понад 140/90 мм рт. ст., не приймають антигіпертензивних засобів [34], серед тих, хто приймає, тільки 62 % досягають цільового рівня АТ. Проведені епідеміологічні дослідження засвідчили, що в Україні обізнані щодо наявності артеріальної гіпертонії (АГ) 81 % міських мешканців і 68 % сільських жителів із підвищеним АТ. Приймають будь-які антигіпертензивні препарати відповідно 48 % і 38 % пацієнтів, а ефективність лікування становить лише 19 % у міській і 8 % у сільських місцевостях [35, 38].

АГ є одним із найбільш агресивних факторів ризику формування та прогресування патології серцево-судинної системи (ССС) з ураженням органів-мішеней та розвитком асоційованих захворювань: ішемічної хвороби серця (ІХС), гострої та хронічної церебральної патології, системного атеросклерозу, ураження клубочкового апарату нирок з розвитком нефропатії та ниркової недостатності [37, 52].

Серед патофізіологічних механізмів виникнення АГ одним із найважливіших факторів вважають порушення структури й функції ендотелію, який відіграє провідну роль у контролі судинного тонуусу через вивільнення вазоконстрикторів та вазодилататорів. Дисфункцію ендотелію розглядають сьогодні як ранній маркер розвитку і прогресування АГ. Ендотелін-1 (ЕТ-1) є одним із потужних вазоконстрикторних агентів – він у 100 разів більш активний, ніж ангіотензин II [43, 49]. У підвищених концентраціях ЕТ-1 викликає стійкий спазм та подальшу проліферацію гладеньких міоцитів медії [42, 105, 112]. Вазоконстрикторний ефект ЕТ-1 призводить до підвищення периферичного опору, зокрема, судин серця, мозку та нирок, сприяє дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Тому цей та інші пептиди відіграють важливу роль в патогенезі багатьох серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань [76, 98].

Первинною метою лікування пацієнтів на АГ, згідно з міжнародними та національними рекомендаціями, є досягнення максимального та довготривалого зниження ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Особлива увага при оцінці цього ризику приділяється ранньому виявленню ознак субклінічного ураження органів-мішеней [37, 38, 171].

Відомо, що серед тих, кому встановлено діагноз АГ, регулярно лікуються 30-50 % пацієнтів. На ранніх етапах захворювання пацієнти не відчують значного дискомфорту і не вважають за потрібне регулярно приймати антигіпертензивні ліки. Ефективний контроль АТ на ранніх стадіях захворювання стримує розвиток й прогресування ураження органів-мішеней та забезпечує максимальний захист від розвитку серцево-судинних ускладнень. Основною умовою зменшення ускладнень АГ є досягнення цільових рівнів АТ, що, зумовлює часту потребу в поєднанні декількох антигіпертензивних засобів [77, 152, 180].

Сучасні європейські міжнародні стандарти ESC/ESH 2018, 2023 з лікування АГ рекомендують включати у схему лікування інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), зокрема (раміприл) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) разом з діуретиком або блокатори кальцієвих каналів (БКК) – наприклад амлодипіном. Призначення фіксованої комбінації двох-трьох препаратів супроводжується меншою кількістю побічних ефектів, характерних для її компонентів (тахікардії чи брадикардії, порушень периферичного кровообігу, бронхоспазму) [59, 60, 241].

На жаль сучасні схеми лікування не чинять достатнього необхідного впливу на усі патогенетичні ланки АГ, такі як оксидативний стрес, порушення у системі фібринолізу, ендотеліальна дисфункція тощо. Тому важливим завданням є оптимізація метаболічних процесів в ендотелії та міокарді шляхом відновлення порушених біохімічних процесів і, пов'язаних з ним, пошкоджень артеріальних судин та кардіоміоцитів. Розвиток в ішемізованому міокарді та пошкодженому ендотелії судин таких патофізіологічних процесів, як клітинний ацидоз, локальне запалення й ураження мембран кардіоміоцитів/ендотеліоцитів, зменшення синтезу АТФ і пероксидація визначають очевидну необхідність застосування в комплексній терапії

лікарських засобів, дія яких направлена на відновлення клітинної цілісності та нормалізацію балансу між інтенсивністю пероксидації і антиоксидантним захистом [11, 29, 69, 120].

Впливати на ланки пероксидного окислення ліпідів або безпосередньо руйнувати молекули перекисів здатні антиоксиданти. Серед них особливу увагу заслуговує флавоноїд - кверцетин. Він має виражені антиоксидантні, антирадикальні, мембраностабілізуючі властивості, антиагрегантну дію, запобігає підвищенню рівня калію в клітинах, виявляє вазопротекторний вплив, вивільняє молекули оксиду азоту та інгібує протеїнкіназу, проявляє виражену ендотелію і кардіопротекторну активність [6, 7, 48, 64, 65].

Поєднання антиоксидантного і мембраностабілізуючого ефекту кверцетину сприяє зниженню проникності і стабілізації капілярної стінки. Цитопротекторний ефект кверцетину зумовлений підвищенням енергетичного забезпечення клітин ендотелію та кардіоміоцитів внаслідок антиоксидантної дії і покращення кровообігу [14, 23, 49, 78, 224]. Інгібування судинних механізмів атерогенезу шляхом усунення ретракції ендотелію і набряку інтими, перешкоджає збільшенню міжендотеліальних проміжків [53, 67, 68]. Переваги кверцетину при лікуванні АГ полягають також і в наявності парентеральної і пероральної форми засобу, застосування яких дозволяє швидко створити терапевтичну концентрацію, отримати клінічний ефект та підтримати його впродовж тривалого часу [86, 87, 183].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України «Вплив факторів ризику та інвазивних методів лікування на перебіг гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця» (№ державної реєстрації 0116U004512, термін виконання 2016-2020 рр.), та «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної

хвороби серця», № державної реєстрації 0120U105778, співвиконавцем якої є дисертант.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування пацієнтів на АГ I-II стадії на основі вивчення динаміки показників добового моніторування АТ і ЕКГ, ЕхоКГ, ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції на тлі застосування кверцетину упродовж 12 тижнів додатково з комбінованою антигіпертензивною терапією (раміприл з амлодипіном).

Відповідно до поставленої мети, були визначені наступні *завдання дослідження*:

1. Вивчити особливості динаміки показників ДМАТ в осіб з АГ, залежно від застосування кверцетину в комбінованій антигіпертензивній терапії.
2. Оцінити показники ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ у хворих на АГ та визначити вплив кверцетину на динаміку цих показників при застосуванні комбінованої антигіпертензивної терапії.
3. Провести аналіз показників ліпідного спектру крові, системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ залежно від застосування кверцетину.
4. Провести кореляційний аналіз та проаналізувати взаємозв'язки факторів ризику, показників ДМАТ, ЕхоКГ, Холтер-ЕКГ, ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ, залежно від застосування кверцетину.
5. Встановити предиктори недосягнення основних цільових значень АТ при ДМАТ в осіб на АГ та визначити роль кверцетину в предикторному впливі.

Об'єкт дослідження – АГ I-II стадії, 1-2 ступенів.

Предмет дослідження: показники ДМАТ, Холтер-ЕКГ, ЕхоКГ, ліпідного спектру крові, СРП, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , s-VCAM, s-ICAM-1, ET-1.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні (ліпідний спектр крові, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , СРП, ЕТ-1, NO₂, NO₃, VCAM, ICAM-1); інструментальні (ДМАТ, ЕКГ, Ехо-КГ, Холтер-ЕКГ), статистичні.

Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України упродовж 2018-2021 років, зокрема у Центрі серця і судин у відділенні кардіології та реперфузійної терапії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медоб'єднання міста Львова та у лікувально-діагностичному центрі «Сімейний» (м.Львів). Лабораторні дослідження проводили в акредитованій клініко-біохімічній лабораторії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медоб'єднання міста Львова та на кафедрах клінічної лабораторної діагностики, токсикологічної та аналітичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено дані та розширено уявлення про ефективність кверцетину, як комплексного ендотеліопротективного лікарського засобу, а також обґрунтовано доцільність його поєднаного застосування у складі стандартної комбінованої антигіпертензивної терапії з метою покращення контролю АТ, швидшого досягнення цільових значень його основних показників та зниження очікуваного ризику серцево-судинних ускладнень.

Вперше продемонстровано, що 12-тижневе застосування кверцетину в комплексі комбінованої антигіпертензивної терапії сприяє кращому контролю всіх показників регуляції АТ у достовірно більшій частці хворих на АГ за рахунок достовірно інтенсивнішого та швидшого зниження середніх значень САТдоб., ДАТдоб., ПАТдоб. і досягнення їх цільових рівнів, більш істотного зменшення ІЧ САТ та ІЧ ДАТ, варіабельності САТ і ДАТ, ШРП САТ і ДАТ, та нормалізації патологічних типів добого профілю АТ.

Вперше доведено, що додаткове застосування кверцетину в схемі лікування АГ супроводжується більш вираженим покращенням структурно-функціонального

стану міокарда, свідченням чого є достовірно інтенсивніше зменшення середніх значень ІММЛЩ, ТМШП, частоти епізодів шлуночкової, надшлуночкової екстрасистоїї та пароксизмів ФП.

Доповнено дані щодо гіполіпідемізуючої здатності кверцетину, застосування якого у хворих на АГ з дисліпідемією призводить до достовірно швидшого та значно інтенсивнішого зниження середніх рівнів проатерогенних фракцій ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ), а також часток осіб з перевищенням цільових або референтних рівнів цих показників.

Вперше доведено, що приймання кверцетину впродовж 12 тижнів пацієнтами з АГ додатково до базової комбінованої антигіпертензивної терапії, супроводжується достовірно більш істотним зниженням середніх рівнів основних показників системного запалення, молекул адгезії та ендотеліальної дисфункції, та суттєвішим зменшенням часток осіб з перевищенням їх референтних значень, порівняно з пацієнтами групи базового лікування.

Вперше встановлено предиктори недосягнення цільових значень сер.САТ, побудовано мультिवаріантну регресійну модель, що дозволяє прогнозувати ризики недосягнення цільових показників АТ при перевищенні цільових або референтних значень окремих показників ДМАТ, маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції та ліпідного спектру крові.

Практичне значення основних результатів. З метою покращення контролю АТ і зниження частоти розвитку ускладнень при обстеженні хворих на АГ рекомендується встановлювати ступінь та вираженість ознак ендотеліальної дисфункції, порушень ліпідного обміну та визначати рівень СРП, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , ET-1, молекул міжклітинної адгезії VCAM, ICAM-1, що дозволить з'ясувати стан активності системного запалення, визначити ступінь ендотеліальної дисфункції і надасть можливість прогнозувати клінічний перебіг захворювання та виявляти індивідуальні ризики недосягнення цільового рівня АТ.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Центру серця і судин у відділенні кардіології та реперфузійної

терапії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медоб'єднання міста Львова, відділення паліативної допомоги та центру лікування складних порушень серцевого ритму КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» РОР ім.Юрія Семенюка та лікувально-діагностичного центру «Сімейний» міста Львова.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України, кафедрі невідкладної медичної допомоги ДВНЗ Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України та кафедрі невідкладної медичної допомоги ДВНЗ Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, лікувально-діагностичному центрі «Сімейний» м.Львів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора. Спільно з науковим керівником проведено розробку основних теоретичних і практичних положень дисертаційної роботи, визначені основні напрямки, мета та завдання дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів та їх клінічне спостереження в динаміці 12 тижнів лікування, первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, створила комп'ютерну базу даних, здійснила статистичне опрацювання та проаналізувала отримані цифрові результати, виконала їх узагальнення, написала усі розділи дисертації і сформулювала висновки. Основні наукові положення, обґрунтування та висновки належать авторові. У працях, що опубліковані за результатами науково-дослідницької роботи, використано фактичний матеріал автора, а співавтори забезпечували консультативно-технічну допомогу, здійснювали участь у діагностично-лікувальному процесі та інтерпретації результатів лабораторних досліджень, формулюванні висновків.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи висвітлено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна

медична допомога в ракурсі світових практик» (Київ, 2019 р.); XX Національний конгрес кардіологів України (Київ, 2019 р.) НСК «Олімпійський», 2019: конференції «Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря» (Львів, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» (Львів, 2019).

Апробація дисертації проведена 29 червня 2023 року на кафедральному засіданні (протокол № 360) кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 праць. Зокрема, 7 наукових праць (4 статті надруковано у фахових наукових виданнях України, вітчизняних фахових виданнях, 1 стаття – у фаховому вітчизняному виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази «Web of science», 1 стаття - у закордонному виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази «Scopus», 1 – у вітчизняному виданні, індексованому Index Copernicus, 1 інформаційний лист.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Дисертація викладена на 183 сторінках, основний текст займає 141 сторінку⁰⁰, ілюстрований 33 таблицями, 19 рисунками, 11 формулами. Список використаних джерел налічує 261 посилання, з них 57 кирилицею, 204, латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКЦІЇ У РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Артеріальна гіпертензія - ключова проблема кардіології: фактори ризику та механізми виникнення

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ). Ця патологія є одним із найпотужніших факторів ризику розвитку таких захворювань, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, серцева та ниркова недостатність [3, 4, 19, 22]. За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ України, понад десять мільйонів пацієнтів у нашій країні мають підтверджену АГ, проте показники виявлення та ефективного лікування цього захворювання залишаються незадовільними [1, 33, 36]. Зокрема, згідно з результатами деяких епідеміологічних досліджень, в Україні обізнані щодо наявності АГ 81 % міських мешканців і 68 % сільських жителів із підвищеним АТ, приймають будь-які антигіпертензивні препарати - 48 % і 38 % пацієнтів, а ефективним лікування є лише у 19 % й 8 % з них відповідно [8, 10, 13, 27].

Експерти ВООЗ прогнозують, що поряд із істотним зростанням частоти захворюваності на АГ до 1, 5 млрд осіб у 2025 році, очікується близько 7, 6 млн випадків передчасних смертей (а це 13, 5 % від загальної кількості) [18, 20, 30, 31]. Навіть високий нормальний артеріальний тиск (АТ) або прегіпертензія пов'язані з більш високим ризиком майбутнього розвитку АГ та серцево-судинних захворювань (ССЗ), порівняно з оптимальним його рівнем у загальній популяції. За даними літератури, темпи прогресування від прегіпертензії до АГ протягом 2–4 років спостереження становлять від 5 до 7 % для осіб з оптимальним АТ, від 15 до 21 % —

із нормальним АГ та від 31 до 43 % — із високим нормальним АГ [25, 45, 92]. АГ обумовлює високу серцево-судинну захворюваність й смертність, характеризується значною поширеністю і, водночас, відсутністю адекватного контролю в масштабі популяції. Навіть у країнах з високим рівнем організації охорони здоров'я, цей показник сьогодні в середньому становить 25-27 %, в Україні – 8-19 % [39, 96, 102].

Недостатньо контрольована АГ та зумовлені нею ускладнення залишаються однією з основних проблем сучасної медицини [124, 158, 165, 169]. Це зумовлено такими факторами, як значна поширеність АГ, труднощі своєчасної діагностики ранніх стадій АГ, особливо серед осіб молодого віку, відсутність достатньої мотивації у пацієнтів щодо зміни способу життя та тривалої медикаментозної терапії, часте самолікування та використання великої кількості лікарських засобів для зниження АГ, не усвідомлення важливості досягнення цільового АГ, що формують низьку прихильність до лікування, певні побічні ефекти антигіпертензивних лікарських засобів, існування комплексу факторів проатерогенного спрямування та несприятливого навколишнього середовища, які потенціюють підвищення АГ [116, 121, 229].

Згідно рекомендацій із ведення хворих на АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018, 2023) ефективним вважається лікування, яке дозволяє досягти зниження САГ < 140 мм рт. ст., ДАГ < 90 мм рт. ст., з наступним посиленням антигіпертензивної терапії до досягнення офісного рівня АГ у більшості пацієнтів молодше 65 років < 130 мм рт. ст., ДАГ < 80 мм рт. ст. Недосягнення таких цільових рівнів АГ є ознакою поганого контролю цього показника і предиктором розвитку ускладнень. В Україні ефективно контролюють АГ лише 8-19 % хворих на АГ [22].

З огляду на епідеміологічну та медичну вагомість проблеми АГ, авторитетні медичні асоціації наполягають на ранньому виявленні, якісній профілактиці та ефективному лікуванні пацієнтів, що позитивно позначиться на загальному стані здоров'я населення [17, 20].

1.2 Особливості порушень ліпідного спектру крові у хворих на артеріальну гіпертензію та їх значення в розвитку дисфункції ендотелію

Понад 60-80 % хворих на АГ мають додаткові фактори ризику атерогенезу, переважно поєднані між собою. Доведено, що ризик виникнення ускладнень і смерті при АГ зростає відповідно до кількості супутніх факторів ризику. В українській популяції лише у 1 % хворих з підвищеним АТ не виявлено факторів ризику. У кожного восьмого хворого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, у 61 % хворих – з трьома і більше факторами ризику. У 46 % осіб з підвищеним АТ виявляють ожиріння, у 67 % – гіперхолестеринемію, у кожного четвертого – низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), майже у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемію; 23 % хворих з АГ курять, 83 % – вживають надмірні дози алкогольних напоїв, 48 % – ведуть малорухомий спосіб життя [15, 19, 158, 231].

За результатами проведеного співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» 20-річного проспективного дослідження, найвищий рівень смертності у чоловіків асоціюють з наступними факторами ризику: АГ, порушеннями ліпідного обміну, курінням та ожирінням. У жінок факторами, що мають найбільший вплив на смертність, є АГ та ожиріння чи дисліпідемія, а найбільш несприятливим поєднанням двох факторів ризику для чоловіків є комбінація АГ з курінням або з ожирінням [24, 172, 227].

Такі фактори ризику розвитку і прогресування АГ, як атерогенна дисліпідемія, ожиріння, тютюнопаління, гіперурикемія провокують розвиток оксидативного стресу, призводять до порушення функції ендотелію, що викликає зміну концентрації ендотеліальних вазоактивних цитокінів, посилення вазоконстрикції, тромбогенезу та пригнічення ендотелійзалежної дилатації та формування морфо-функціональних передумов прогресування АГ, ураження органів-мішеней та розвитку СС ускладнень [55, 56, 160, 162].

Дисліпідемія є одним з найбільш несприятливих факторів ризику атерогенезу, прогресування АГ та поганого контролю АТ навіть на фоні антигіпертензивного лікування. Поширеність дисліпідемії серед інших факторів ризику – найвища, хоча її частка не однакова в різних регіонах світу. Найбільшою вона є у Європейському регіоні (54 % для обох статей), тоді як найнижча поширеність реєструється в регіонах Африки та Південно-Східної Азії (23 % і 30 %, відповідно) [28]. Поширеність дисліпідемії в осіб віком понад 25 років становить 57,1 % в Японії та 53,8 % в Сполучених Штатах Америки [72, 79, 114].

В окремих клінічних дослідженнях підтверджується висока поширеність гіперхолестеринемії і серед населення України старше 18 років: у 30 % чоловіків і 43 % жінок рівень ЗХС в крові коливається від 5,2 до 6,2 ммоль/л, а у кожного шостого обстеженого, незалежно від статі (16 % чоловіків і 18 % жінок), його вміст дорівнює або перевищує 6,2 ммоль/л. У жінок ці зміни більш виражені. У віковій групі 55-64 років цей чинник ризику виявляється майже втричі частіше, ніж в осіб 18-24 років [63, 82, 84].

Частота порушень ліпідного обміну, зокрема – підвищення рівня ХС ЛПНЩ, гіпергліцеридемії і зниження ХС ЛПВЩ, як основних маркерів атерогенезу дисліпідемії, сягає 80 % у хворих на АГ. При цьому окремі види порушень ліпідного обміну виявляють прямий зв'язок з характером підвищення АТ при АГ [89]. Зокрема, гіперліпідемія й гіперхолестеринемія асоціюються з розвитком діастолічної АГ, що пов'язано з поєднаним ураженням судинної стінки атеросклеротичного та артеріосклеротичного генезу [1, 6, 90]. Останні мають важливе значення в прогресуванні жорсткості великих артерій, яка розглядається як окремий фактор підвищення серцево-судинного ризику [30, 128, 136].

У даний час визначено три основні детермінанти високого ризику розвитку атеросклерозу, в тому числі при АГ: високі рівні ХС ЛПНЩ, ТГ та низькі значення ХС ЛПВЩ й апо-А1 [135, 140, 142]. Втручання, які призводять до зниження ХС ЛПНЩ на кожні 0,26 ммоль/л, супроводжуються зниженням смертності від ІХС - на 7,2 %, ризику ускладнень ІХС – на 7,1 %, ризику смерті від усіх причин – на 4,4 %.

При цьому збільшення рівнів ХС ЛПВЩ не завжди супроводжувалося позитивними ефектами щодо смертності від ССЗ [109, 110, 146]. За даними дослідження INTERHEART атерогенна дисліпідемія поряд з курінням є основними факторами ризику гострих коронарних подій. Крім того, було встановлено, що окремі фактори ризику збільшують загальний серцево-судинний ризик від 2 до 3 разів, тоді як поєднання АГ, ЦД 2 типу, куріння та дисліпідемії в однієї і тієї ж особи може призвести до більш ніж 20-кратного збільшення ризику, порівняно з пацієнтами, які страждають лише на АГ [32, 219].

Часте поєднання АГ і дисліпідемії пояснюється безпосереднім впливом гіперхолестеринемії і дисліпопротеїнемії на тонус периферичних судин і, отже, - рівень АТ [126, 138, 187]. Однак є обмежені дані щодо впливу підвищеного АТ на рівні проатерогенних ліпідів. Відомо, що ключовий механізм прогресування АГ - підвищення активності РААС, яка безпосередньо бере участь в процесах атерогенезу. Зокрема ангіотензин II сприяє атерогенезу через стимуляцію рецепторів до ангіотензину 1 типу. Ангіотензин II активує та підтримує високу активність оксидативного стресу, потенціюючи вазоконстрикторну роль пептидів шляхом збільшення катаболізму оксиду азоту (NO). Це не може сприяти прогресуванню атерогенезу шляхом перокислення надлишкової кількості ліпопротеїнів низької щільності. Оксидативний стрес, частково запущений ангіотензином II, підсилює експресію молекул адгезії, хемоатрактантних сполук і цитокінів [173, 176, 229]. Додатково альдостерон збільшує кількість рецепторів до ангіотензину 1 типу в судинах і потенціює ефекти РААС. Підвищений синтез альдостерону сприяє розвитку гіпертрофії стінки судин і прогресуванню атеросклерозу [133, 147, 188]. Гіперактивація РААС стимулює патологічне ремоделювання артерій, вазоконстрикцію і збільшує вміст вільних радикалів, що сприяє розвитку як АГ, так і атеросклерозу [186, 235].

Крім того, сам по собі підвищений рівень АТ здатний пошкоджувати ендотелій в результаті гемодинамічного (механічного) удару та активації окисного стресу, що призводить до підвищення синтезу колагену і фібронектину ендотеліальними

клітинами. Регуляція синтезу оксиду азоту залежить від судинної релаксації і підвищення проникності ендотелію для ліпопротеїнів [178, 194, 198]. В умовах підвищення АТ вона істотно збільшується. АГ також здатна викликати активацію ферментів ліпідної пероксидації [199]. Окислюючись, ЛПНЩ беруть участь в утворенні з моноцитів / макрофагів пінистих клітин, які формують разом з ліпідними включеннями ядро атеросклеротичної бляшки. При цьому вивільняється безліч активних субстанцій (фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни, фактори росту та ін.), які беруть участь в процесах міграції і проліферації гладком'язових клітин судин, посилення синтезу і розпаду колагену. В умовах ліпідного навантаження ці процеси набувають патологічний характер, сприяють дисфункції ендотелію, що в підсумку призводить до порушення синтезу NO, збільшення продукції ET-1 і вазоконстрикції. ЛПНЩ, особливо окислені ЛПНЩ, є однією з головних причин дисфункції ендотелію [119, 186]. Таким чином, АГ і дисліпідемія взаємопідсилюють дію одне одного, сприяючи прискореному атерогенезу і додатковому підвищенню ризику СС – ускладнень [42, 238, 244].

Безумовно, при поєднанні АГ з атерогенними порушеннями ліпідного обміну необхідно коригувати обидва чинники ризику одночасно, тобто призначати як антигіпертензивні препарати, так і статини чи інші гіполіпідемічні лікарські засоби [211, 246, 248]. Однак вкрай важливо зробити правильний вибір антигіпертензивного препарату, оскільки відомо, що деякі з них, зокрема тіазидні діуретики у великих дозах, а також неселективні бета-блокатори, здатні несприятливо впливати на ліпідний обмін [118, 129]. Статинотерапія - невід'ємна частина лікування хворих на АГ та атерогенну дисліпідемію, яка забезпечує кращий контроль АТ і зниження ризику СС-ускладнень. Статини здатні не лише покращувати функцію клітин ендотелію, але й зберігати його нормальну морфологічну структуру. Збереження архітекtonіки артерій, насамперед структури м'язового шару, лежить в основі регресу артеріальної жорсткості й зниження механічного пошкодження атеросклеротичних бляшок [184, 237, 250].

Існують дослідження, що доводять існування інших сприятливих ефектів статинів щодо зменшення АТ завдяки взаємодії з окремими компонентами РААС [233, 259]. Зокрема, описана здатність статинів підвищувати антигіпертензивну ефективність блокаторів РААС - сартанів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), хоча дані клінічних та експериментальних досліджень досить суперечливі [58, 61, 108].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з менеджменту дисліпідемій (ESC, 2019) однією з передумов ефективного контролю АТ і зниження ризику СС ускладнень при АГ є досягнення цільових рівнів основних фракцій ліпопротеїнів крові. У пацієнтів, що мають дуже високий СС ризик, рекомендується зниження ХС ЛПНЩ не менше ніж на 50 % від початкового або досягнення цільового рівня — $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл). Для пацієнтів із ССЗ, які мали повторні судинні події протягом 2 років поспіль (не обов'язково того ж типу, що і перший напад), рекомендуються статини в максимально переносимій дозі для зниження рівня ХС ЛПНЩ $< 1,0$ ммоль/л (< 40 мг/дл). При високому СС-ризикі рекомендується цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл), при помірному - $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) [19, 21, 74, 169].

Наведені дані багатьох досліджень свідчать, що застосування статинів як для первинної, так і для вторинної профілактики ССЗ і їх ускладнень у пацієнтів з АГ є необхідним компонентом терапевтичної мети застосування якого є зниження проатерогенного потенціалу плазми крові, зменшення інтенсивності перокисного окислення надлишку, виразності системного запалення, покращення структури та функції ендотелію, тощо. Корекція порушень ліпідного обміну є обов'язковою передумовою ефективного контролю АТ і зниження ризику ускладнень [77, 159, 202].

1.3 Роль оксидативного стресу та системного запалення у розвитку ендотеліальної дисфункції й прогресуванні артеріальної гіпертензії

Згідно із сучасними поглядами, основна роль у розвитку та прогресуванні АГ, належить нейрогормональним порушенням в результаті активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатикоадреналової систем (САС). Такі нейрогормони, як ендотелін і вазопресин викликають вазоконстрикцію (спазм судин), ремоделювання та антидіурез. Протидіють їм інші гормони та нейромедіатори, яким властиві вазодилатуючий і діуретичний ефекти – оксид азоту (NO), натрійуретичні пептиди, складові калікреїн-кінінової системи і простагліцилін, що блокують процеси ремоделювання. Різностямована дія вазоконстрикторів та вазодилататорів регулює тонус судинної стінки, який, у свою чергу, визначає загальний периферійний опір, а отже, і показники регіональної та центральної гемодинаміки [12, 26, 75, 80, 117, 164]. Формування потужного оксидативного стресу запускає процеси дезорганізації клітинних структур судинної стінки з відповідними змінами їх функціональної активності. При АГ відбувається не лише дисфункція, але й деструктуризація ендотеліоцитів, кардіоміоцитів, міофібробластів, фібробластів, а також позаклітинного матриксу, ремоделювання яких лежить в основі подальших уражень органів-мішеней [70, 123, 174].

В умовах гіперпродукції вільних радикалів і за наявності дефектів системи антиоксидантного захисту, синтез NO призводить до утворення пероксинітриту за рахунок конкурентного зв'язування даної сполуки з супероксидними аніонами. Пероксинітрити, на відміну від NO, мають потужну вазоконстрикторну і цитотоксичну дію [21, 41, 90]. Відзначається посилений синтез медіаторів запалення та тромбозу, таких як, ІЛ-6, ICAM-1, VCAM, а також, інфільтрації та адгезії моноцитів, окислення ліпопротеїнів низької щільності та утворення пінистих клітин [46, 57]. Цитокіни й тканинні фактори, активуючи каскад прозапальних змін, основним маркером яких є С-реактивний протеїн (СРП), викликають ушкодження ендотелію. Відомо, що СРП - цитокін, дія якого модулюється ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α .

Він утворюється клітинами печінки та займає важливе місце серед маркерів запалення [51], стимулює синтез ET-1 та призводить до надлишкового утворення VCAM-1, ICAM-1. Підвищення вмісту CRP в крові є маркером порушення функції ендотелію та показником високого ризику серцево-судинних захворювань [83, 85, 95]. CRP зменшує активність конститутивної NO-синтази, пригнічує синтез оксиду азоту та активацію плазміногену, зменшує руйнування фібринового згустку, тим самим посилюючи тромбогенність ендотелію при атеросклеротичному ураженні судин [137, 143, 245].

Таким чином, оксидативний стрес провокує розвиток активного системного та місцевого запалення, ключову роль якого в патогенезі АГ доведено у багатьох дослідженнях [28, 60, 125, 179, 230]. Результати експериментів з використанням моделей АГ свідчать про накопичення клітин імунної системи, переважно лімфоцитів і макрофагів, в адвентиції і периваскулярній жировій тканині в значно більшій концентрації у порівнянні з рештою вісцеральної жирової тканини. Подібні гістологічні зміни виявлені також при інших ССЗ, ожирінні і атеросклерозі [94]. Також в моделях АГ у тварин описані інфільтрати запальних клітин в периваскулярному просторі нефрона і мікроглії (аналога макрофагальні клітин) головного мозку [111, 154]. Антиген-презентуючі клітини (дендритні клітини і макрофаги) захоплюють патогени і презентують їх фрагменти у Т- і В-лімфоцитах. В-лімфоцити беруть участь в імунній реакції у вигляді синтезу специфічних антитіл, в той час як Т-хелпери сприяють подальшій стимуляції і активації макрофагів за допомогою синтезу різноманітних цитокінів. Лімфоцити секретують цитотоксичні цитокіни, зокрема Т-хелпери I типу, серед яких інтерферон-гамма (ІФН- γ) і ФНП- α , Т-хелпери 2 типу - ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-13. Перелічені цитокіни беруть участь в активації запальної реакції. В даний час виявлено мінорну субпопуляцію лімфоцитів - Т-хелперів, які продукують ІЛ-17, що активує неспецифічну нейтрофільну і макрофагальну запальну відповідь [153]. Ряд імунно-запальних маркерів: ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , CRP тощо розглядаються в якості предикторів високого кардіоваскулярного ризику, що обумовлено їх властивостями підвищувати прокоагуляційну активність

плазми крові, погіршувати метаболізм ліпідів, викликати порушення ендотелій-залежної дилатації артеріол, поглиблювати ендотеліальну дисфункцію. Системне запалення розглядається як один із ключових патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень. Активація запалення низької градації визнана одним із факторів ризику розвитку та прогресування АГ, а також виникнення її ускладнень - серцевої недостатності та фібриляції передсердь [156, 216].

Особливе місце серед цитокінів в реалізації запальної реакції при АГ та інших ССЗ займає ІЛ-1, який, зокрема, продукується ендотеліоцитами та гладкими м'язами клітин, а також ІЛ-6, що індукує синтез білків гострої фази запалення, призводить до посилення експресії адгезивних молекул, стимулює вивільнення вазодепресорних простагландинів та оксиду азоту з ендотелію [203,228]. ІЛ-1 утворює ціле сімейство цитокінів, серед яких найбільш вивченими є прозапальні ІЛ-1 α , ІЛ-1 β та агоніст рецептора ІЛ-1. ІЛ-1 – це білок із молекулярною масою 15-18 кДа, що є одним із ендогенних пірогенів і бере участь у реакції гострої фази запалення. Як правило, клітини організму не здатні до спонтанного синтезу ІЛ-1. Вони синтезують його у відповідь на інфекцію, дію мікробних токсинів чи інших цитокінів, а також активують компоненти компліменту чи систему зсідання крові [255]. Активаторами ІЛ-1 головним чином є макрофаги, моноцити та В-лімфоцити [242]. Разом з ФНП- α ІЛ-1 підвищує продукцію колагену, сприяє регуляції макрофагами активності металоестерази ММР-12, що ініціює міграцію моноцитів, а також експресію інших металопротеїназ з одночасною індукцією процесу проникності базальної мембрани, що призводить до формування атеросклеротичної бляшки [223].

ІЛ-6 відомий, як маркер запалення в коронарних атеросклеротичних бляшках [257]. Він найбільш вивчений серед інших цитокінів. Доведена його роль, як предиктора несприятливого перебігу ССЗ [213]. ІЛ-6 багатofункціональний, плейотропний прозапальний цитокін з молекулярною масою 26 кДа. Синтезується різними типами лімфоїдних і нелімфоїдних клітин, включаючи Т- і В-лімфоцити, фібробласти, ендотеліальні клітини, макрофаги/моноцити, клітини жирової тканини, мезангіальні і гліальні клітини, клітини синовіальної оболонки суглоба тощо [208,

215, 258]. Індукторами синтезу ІЛ-6 є ІЛ-1, ФНП- α , інгібіторами – ІЛ-4, -10, -13, ендотоксини та інтерферон- γ [221, 222]. Біологічні ефекти ІЛ-6 подібні до з ефектів ІЛ-1 та ФНП- α , цитокін бере участь у реалізації імунної запальної реакції. Одним із найважливіших системних прозапальних ефектів ІЛ-6 є індукція гострофазової запальної відповіді, збільшення синтезу білків гострої фази (СРП, сироваткового амілоїдного білка А, фібриногену, гаптоглобіну) та порушення метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів крові [62, 59, 71]. При розвитку гострої фази запалення рівень ІЛ-6 у сироватці крові корелює з рівнем СРП. Підвищення рівня ІЛ-6 у сироватці крові може передувати підйому рівня СРП [73, 88, 100], є маркером як загострення хронічних, так і хронізації гострих запальних процесів. Він виділяється пізніше, ніж ІЛ-1 і ФНП- α , та пригнічує їх утворення. Тому належить до цитокінів, які завершують розвиток запальної реакції [182, 210].

ФНП- α – поліпептидний цитокін, що виконує регуляторні та ефекторні функції в імунній відповіді та запаленні [101, 107, 132]. Він виділяється макрофагами, ендотеліальними, жировими і м'язовими клітинами [134]. ФНП- α належить до прозапальних цитокінів, які виконують важливі функції в період запуску запалення: активує дисфункцію ендотелію, що ініціює розвиток та прогресуванню атеросклеротичного ураження артерій, сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію за рахунок індукції експресії на ендотеліальних клітинах адгезійних молекул з подальшою трансендотеліальною міграцією лейкоцитів у вогнище запалення, активує лейкоцити (гранулоцити, моноцити, лімфоцити), індукує продукцію цитокінів, які мають синергічний ефект з ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, інтерферон- β (IFN β) [148, 189, 236]. Він знижує виділення оксиду азоту та ослаблює ендотелійзалежну вазодилатацію, сприяє апоптозу ендотеліальних клітин [197, 200]. Підвищення його рівня збільшує ризик тромботичних ускладнень шляхом активації прокоагулянтної системи [214]. Ефекти ФНП- α нагадують ефекти ІЛ-1 та ІЛ-6 за спектром впливу на клітини-мішені і біологічною дією. Цей цитокін здатен індукувати апоптоз, викликати генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню, супероксид-радикалів та оксиду азоту [201, 220].

Є дані, згідно з якими ФНП- α в гладком'язевих та ендотеліальних клітинах кровоносних судин стимулює синтез і експресію молекул адгезії, серед яких молекула міжклітинної адгезії 1-го типу (ICAM-1), молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1), що має велике значення у прогресуванні атеросклеротичного ураження впливаючи на взаємодію лейкоцитів з ендотелієм [151]. Під час ендотеліальної дисфункції запальні фактори індукують клітинну інфільтрацію через стінку судини, тобто процес, в якому VCAM-1 відіграє вирішальну роль. На даний час молекули адгезії розглядають, як біомаркери активації ендотелію. За фізіологічних умов, в здоровому ендотелії відсутня експресія цих молекул, вона виникає під впливом вільних радикалів, компонентів комплементу, оксиду азоту, ліпополісахаридів, прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ- 8, ФНП), лейкотрієнів, гістаміну, тромбіну та багатьох інших медіаторів [103, 155]. Крім ендотеліальних клітин, ICAM-1 експресують лімфоцити, моноцити, клітини бронхоальвеолярного епітелію, а VCAM-1 - тканинні макрофаги, дендритні клітини, стромальні клітини кісткового мозку. Вважається, що sICAM-1 сприяє деадгезії лейкоцитів від судинної стінки, а sVCAM-1 інгібує прилипання лейкоцитів, конкурентно зв'язуючись з інтегрином на їхній мембрані. Таким чином, міграція лейкоцитів із кровотоку через ендотелій у зону тканинного пошкодження залежить не лише від ушкодження, а й від співвідношення зв'язаних із мембраною розчинних форм молекул адгезії. Ці молекули виявляються в середовищі атеросклеротичної бляшки. Результати імуногістохімічних досліджень показують різні рівні експресії цих молекул, які відображають їх унікальні структурні та функціональні характеристики [206, 261]. VCAM-1, ICAM-1 виявлені в плазмі крові, мають підвищений рівень під час запальних станів. Рівень ICAM-1 підвищений в сироватці крові пацієнтів із ССЗ, аутоімунними розладами, а також онкологічними захворюваннями. У кількох дослідженнях підтверджено кореляцію рівня ICAM-1 у плазмі крові з тяжкістю цих захворювань [213, 242].

Багато досліджень за участю тваринних моделей гіпертензії, показали, що рівні білка VCAM-1 підвищені в ендотелії кровоносних судинах, таких як аорта і брижова

артерія [106, 175, 193]. У дослідженнях DeSouza et al. і M.F. Troncoso et al. було встановлено підвищений рівень sVCAM-1 у літніх людей з АГ [217]. В іншому дослідженні, проведеному на кролячій моделі діастолічної дисфункції лівого шлуночка, також було виявлено підвищення рівня VCAM-1 [204]. У деяких інших дослідженнях повідомлялося про значний зв'язок між циркулюючим ICAM-1 і наслідками атеросклерозу [197, 200]. Blann і McCollum [212] повідомили про значно вищі значення циркулюючого ICAM-1 у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин та ІХС, ніж у здорових осіб. Дослідницька група Squadrito зі співавторами [226] наводили факти про значно вищі рівні циркулюючого ICAM-1 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда порівняно з пацієнтами із хронічною стабільною стенокардією та здоровими особами. Rubio-Guerra та співавтори вказували, що значення товщини комплексу інтима-медіа позитивно корелює з концентрацією циркулюючих ICAM-1 [244]. Водночас, Cockerill та співавтори [247] повідомили про зниження експресії VCAM-1 та ICAM-1 на культурах ендотеліальних клітин, які піддавалися впливу ЛПНЩ і ТГ. На думку S. Blankenberg і співавт., VCAM-1 є достовірним маркером високого ризику смертності від ССЗ [250].

Таким чином, вищевикладене дозволяє стверджувати, що оксидативний стрес та системне запалення є провідними ланками патогенезу ендотеліальної дисфункції з подальшим прогресуванням АГ та розвитком її ускладнень. Нормально функціонуючі ендотеліальні клітини відіграють основну роль в артеріальній релаксації та підтримці адекватного судинного тонуусу у відповідь на зовнішні та внутрішні подразники. При цьому дисфункція ендотелію виникає раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки АГ, про що свідчить підвищення рівня цитокінів запалення та молекул адгезії. Таке зростання є маркером важкості АГ, а їх позитивна динаміка на фоні лікування може розглядатись, як показник його ефективності. Методи, що спрямовані на покращення функції ендотелію та зменшення адгезивної дисфункції сприятимуть кращому контролю АГ та запобіганню ускладнень АГ.

1.4 Оцінка ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію

На сьогодні остаточно з'ясовано, що ендотеліальні клітини (ЕК) виконують функції транспортного бар'єра, беруть участь у фагоцитозі та регуляції багатьох біологічно активних субстанцій – чинників росту, вазоактивних речовин, гормонів, анти- й прокоагулянтних медіаторів (табл. 1), [14, 173]. Крім того, вони контролюють дифузію води, іонів, продуктів метаболізму, забезпечуючи тим самим гомеостаз [33].

Основними функціями ендотелію є:

- участь у синтезі та вивільненні вазоактивних речовин;
- регуляція окремих ланок системи зсідання;
- імунні функції;
- ферментативна активність;
- участь у регуляції росту гладеньком'язових клітин та їх захисті від вазоконстрикторних впливів [4, 31, 152, 163, 165, 251].

Виділяють три основні чинники, що стимулюють ендотеліоцити:

1. Швидкість кровотоку.
2. Циркуючі та/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадикінін, аденозин, гістамін тощо).
3. Чинники тромбоцитарного походження, що виділяються з тромбоцитів при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін).

Дія медіаторів і нейрогормонів здійснюється через специфічні рецептори на поверхні ендотеліальних клітин, однак деякі із речовин (арахідонова кислота) здатні впливати безпосередньо через клітинну мембрану, оминаючи рецепторний апарат. В нормі у відповідь на стимуляцію ендотеліоцити реагують посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладеньком'язових клітин судинної стінки – оксиду азоту, простацикліну, ендотеліального чинника гіперполяризації. Але в більшості кровоносних судин нормальний ендотелій схильний до вивільнення судинозвужувальних речовин – супероксиданіону і тромбоксану A_2 [39, 122, 253].

Основним гуморальним чинником ендотелію, що відіграє провідну роль у регуляції тонуусу судин, є оксид азоту. NO утворюється з амінокислоти L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази (NOS). У реакції розщеплення L-аргініну беруть участь O_2 та НАДФ•Н. NH_2 -група L-аргініну перетворюється на NOH-групу, з якої вивільняється NO в процесі утворення L-цитруліну. Запаси L-аргініну поповнюються шляхом його надходження з позаклітинного середовища або шляхом внутрішньоклітинного синтезу [11, 19, 51, 74, 113, 128, 146].

Існує декілька ізоформ NOS, названих за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS, NOS I), ендотеліальна (eNOS, NOS III) і макрофагальна - індукцйбельна (iNOS, NOS II). Перші дві є конститутивними ізоформами, тобто рівень їхньої експресії залишається відносно стабільним протягом життя організму. Вони каталізують утворення незначної кількості NO – приблизно нано- та пікомолі. Експресія ж iNOS непостійна й змінюється під впливом екзогенних та ендогенних чинників: прозапальних цитокінів, гіпоксії тощо. Вона має властивість активувати синтез NO у значних кількостях, що є ознакою виразної ендотеліальної дисфункції (ЕД) [45, 79, 254].

NO є ефективним вазодилататором. Його вплив не обмежується дилатацією локальної ділянки судини. Він інгібує проліферативну відповідь гладеньком'язових клітин судинної стінки, блокує агрегацію тромбоцитів, окислення ЛПНЩ, експресію молекул адгезії. У певних ситуаціях (наприклад, гостра гіпоксія або кровотеча) ендотеліоцити, навпаки, сприяють вазоконстрикції, як за рахунок зниження продукції NO, так і внаслідок посиленого синтезу вазоконстрикторів – ET-1, супероксидних аніонів, простаноїдів типу тромбоксану A_2 тощо [60, 63, 78, 146, 159, 160].

При тривалому впливі різних ушкоджуючих чинників і факторів ризику (ксенобіотики, дисліпідемія, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічне перевантаження) розвивається ЕД [1, 10, 37, 114, 136, 161].

Ключова роль в її ініціації відводиться оксидативному стресу – процесу, що полягає в накопиченні всередині клітин вільних радикалів, які несприятливо

впливають на функцію та цілісність клітини (крім нього, самостійний вплив можуть мати ХС ЛПНЩ, нікотин). NO швидко взаємодіє із супероксидним аніоном з утворенням пероксинітриту, який вступає в реакцію з тирозином, унаслідок чого утворюється нітротирозин. У щурів зі спонтанною АГ, порівняно із нормотензивними тваринами, та у хворих з АГ, порівняно з людьми, в яких АТ знаходиться на фізіологічному рівні, спостерігається підвищена продукція супероксидного аніону. Це свідчить про постійну швидку інактивацію NO та, як наслідок, про підвищення тонуусу артеріол [11, 36, 58, 96, 130, 131, 138, 142, 162]. Поряд з прогресуванням пероксидативних реакцій виникають і поступово активуються процеси системного запалення, що призводить до ЕД.

Основними проявами ЕД є:

1. Порушення біодоступності NO внаслідок:

- пригнічення експресії/інактивації ендотеліальної NO-синтази і зниження синтезу NO;
- зниження щільності на поверхні ЕК рецепторів (зокрема, мускаринових), подразнення яких у нормі призводить до утворення NO;
- підвищення деградації NO – руйнування NO настає раніше, ніж речовина досягне свого місця дії.

2. Підвищення активності АПФ на поверхні ендотеліоцитів.

3. Збільшення синтезу ET-1 та інших вазоконстрикторних субстанцій.

При важкому ураженні ендотелію порушується його цілісність. В інтимі з'являються ділянки, позбавлені ендотеліальної вистилки (ділянки деендотелізації). Це призводить до того, що нейрогормони, оминаючи ендотелій і, тим самим безпосередньо взаємодіючи з гладеньком'язовими клітинами, зумовлюють їх скорочення [8, 12, 75, 92, 114, 148, 166]. У деендотелізованих ділянках відбуваються процеси адгезії тромбоцитів та накопичення макрофагів, що сприяє, як процесам тромбоутворення, так і розвитку атеросклеротичних бляшок.

Існування ЕД при АГ у людини була доведена для периферійної, коронарної ниркової мікро- і макроциркуляції. Хронічне інгібування eNOSинтази в експерименті

швидко призводить до всіх органічних наслідків важкої та тривалої АГ, включаючи атеросклероз і судинні органи ураження [9, 12, 20, 29, 104, 175]. Крім прямої дії на гладком'язові клітини, оксид азоту реалізує свій вплив на тонус судин і через автономну нервову систему. NO відіграє двояку роль у регуляції автономного контролю судинного тону, в основному пригнічуючи активність симпатичного відділу й спричиняючи депресорний вплив. Однак, у деяких ділянках центральної нервової системи NO має симпатоактивуючу та пресорну дії, особливо, якщо він продукується індукцією NO - синтазою в умовах пероксидантного стресу та високої активності системного запалення [11, 94]. N-монометил-L-аргінін при внутрішньовенному введенні підвищував АТ у щурів за умови денервації синокаротидної зони, що вказує на те, що симпатоактивуючий ефект інгібіторів iNOS у цілісному організмі нівелюється барорефлексом [135]. У щурів зі спонтанною АГ вже з народження експресія нейрональної NO-синтази істотно підвищена порівняно з нормотензивними [94, 260].

В експериментах на цій же моделі АГ з'ясовано, що підвищення експресії NO-синтази, а отже збільшення виділення NO в гіпоталамусі, стимулює вивільнення адренкортикотропного гормону гіпофізом, що, у свою чергу, активує надниркові залози, секреторна активність яких зростає, сприяючи підвищенню тону периферійних судин [52, 94, 168] та, відповідно, підвищенню АТ.

На моделі АГ у солечутливих щурів, які отримували високосольовий корм, не виявлено підвищення вазоконстрикторних простаноїдів, що доводить зменшення продукції конститутивного NO. У клінічних дослідженнях встановлено, що при АГ ЕД викликана одночасним пошкодженням у системі L-аргінін-NO та продукцією констрикторних простагландинів [151, 159].

Слід зазначити, що судинорухові властивості ендотелію досить суттєво залежать від рівня простаїкліну, який не відіграє такої значної ролі в підтримці рівня АТ, має набагато менший порівняно з NO ендотеліозалежний релаксуючий вплив на судини, однак при цьому в коронарних судинах підсилює ефект NO й стимулює його вивільнення з ендотеліоцитів. Основним джерелом простаїкліну є ендотелій.

Механізм його клітинної дії пов'язаний із підвищенням рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у гладеньком'язових клітинах і тромбоцитах, шляхом активації аденілатциклази та виявляється в релаксації судин і перешкоді активації тромбоцитів. Простациклін секретується клітинами у відповідь на збільшення напруги зсуву, гіпоксії і дії вазоактивних речовин [21, 88, 111, 167]. Важливу роль в ініціації імунозапальних процесів має також фермент 5-ліпоксигеназа (5-ЛОГ), а саме зумовлена ним продукція лейкотрієнів, активація хемотаксис лейкоцитарних клітин і розвиток прозапальних змін у вогнищі імунної реакції, а також порушення метаболізму оксиду азоту, які викликають гіперпродукцію вільних радикалів кисню та пероксинітриту [11, 18, 19].

Вивчення ендотеліальної функції та процесів ЕД у хворих з АГ різного віку показало, що фізіологічна вазодилатація зі збільшенням віку зменшується, причому ця динаміка більш виражена в жіночій популяції, ніж у чоловічій [25, 95, 156]. ЕД, яка виникає під впливом різних факторів ризику, зокрема дисліпідемії, підвищеної концентрації катехоламінів, ангіотензину II, серотоніну, механічного стресу за рахунок підвищеного рівня АТ і прискорення ЧСС, призводить до вазоконстрикторних ендотелій-залежних процесів і підвищення тону судинної стінки. За сучасними уявленнями ЕД є підґрунтям для полегшення проникнення ЛПНЩ в інтиму артерій, розвитку та прогресування АГ разом з процесами атерогенезу [10].

Таким чином, ЕД та патогенетичні механізми, залучені в її розвитку, є головною причиною дестабілізації регуляції АТ, недостатнього його контролю та розвитку пов'язаних з цим ускладнень, що потребує відповідних підходів при діагностиці цього стану та виборі найбільш ефективної терапії.

1.5 Добовий моніторинг артеріального тиску в діагностиці артеріальної гіпертензії та оцінці виразності ендотеліальної дисфункції.

ДМАТ є визнаним сучасним методом діагностики АГ поряд з визначенням офісного АТ і домашнього моніторування АТ [20]. Цей метод дозволяє отримати додаткову інформацію щодо перебігу АГ та ефективності її лікування. Використання автоматизованих систем для ДМАТ дозволило підтвердити неоднозначність результатів разових вимірювань офісного АТ чи під час самовимірювання та виявити закономірності коливань АТ протягом доби в звичайних для людини умовах життєдіяльності. Значення АТ, отримані при ДМАТ, відрізняються від значень «офісного» АТ на прийомі в лікаря, а багатогранність інформації, що отримується при проведенні ДМАТ, обумовлює важливість її інтерпретації [180, 196, 251], особливо з точки зору виявлення ознак ЕД.

На даний час єдиною методикою аналізу даних ДМАТ є методика, що заснована на візуальному аналізі профілів АТ та обчисленні відповідних статистичних та інтегральних показників. Статистичні показники обчислюються за класичними методами теорії імовірності та математичної статистики, характеризують середні значення коливань первинних показників – САТ, ДАТ, ЧСС та їх відхилення від середнього в різні періоди доби [6, 193, 211, 252]. Інтегральні показники ДМАТ обчислюються з урахуванням встановлених добових, денних та нічних значень САТ, ДАТ та ЧСС і характеризують певною мірою порушення нормальних значень первинних показників ДМАТ [140, 141, 230, 253]. Виділення такого варіанту контролю АТ доцільне з точки зору раціонального лікування, яке проводиться відповідно до сучасних рекомендацій з лікування АГ (2018, 2021) [30, 108, 109, 175, 176, 270]. Настанови ESC/ESH (2018) зберегли класифікацію рівнів АТ та рекомендують розцінювати офісний САТ/ДАТ як оптимальний при рівні < 120/ < 80 мм рт. ст., нормальний - 120 – 129 і/або 80 – 84 мм рт. ст., високий нормальний - 130 – 139 і/або 85 – 89 мм рт. ст., а також виділяти три ступені важкості АГ (АГ 1 ступеня (140 – 159 і/або 90 – 99 мм рт. ст.), АГ 2 ступеня (160 – 179 і/або 100 – 109 мм рт. ст.),

АГ 3 ступеня (≥ 180 і/або ≥ 110 мм рт. ст.) та ізольовану систолічну АГ ($\geq 140/ < 90$ мм рт. ст.). Критерієм АГ за даними клінічного вимірювання залишився рівень офісного АТ 140 мм рт. ст. і вище для САТ та 90 мм рт. ст. і вище для ДАТ. Вимірювання АТ в домашніх умовах, в якості критерію АГ встановлює значення САТ - 135 мм рт. ст. і вище та/або ДАТ - 85 мм рт. ст. і вище. За даними ДМАТ діагностичні межі АГ склали: для середньодобового АТ - 130 і 80 мм рт. ст., середньоденного - 135 і 85 мм рт. ст., середньонічного - 120 і 70 мм рт. ст. [30, 176, 189, 191].

Діагноз АГ переважно ґрунтується на даних клінічного офісного вимірювання АТ. При цьому використання амбулаторного методу ДМАТ заохочується, оскільки він суттєво доповнює відомості щодо індивідуальних ризиків та ефективності обраної терапії. До переваг ДМАТ належить: виявлення “гіпертензії білого халата”, оцінка рівня АТ в нічний час, вимірювання АТ в умовах реальної активності та особливостей життя пацієнта, додаткова можливість виявлення прогностично значущих фенотипів АТ, широка інформація при одноразовому виконанні дослідження, включаючи короткострокову варіабельність АТ. Певними обмеженнями широкого використання ДМАТ є відносно висока ціна приладів, дещо обмежена доступність дослідження, незручність для пацієнта [6, 8, 18, 179, 221, 223]. Проведення ДМАТ рекомендоване також у тих випадках, коли необхідно оцінити ефективність антигіпертензивної терапії і ризик розвитку резистентної АГ. Одним з найважливіших показників є величина середньодобового АТ. Вважається, що хворий добре відповів на антигіпертензивну терапію, якщо офісний САТ/ДАТ знизилася на 20/10 мм рт. ст., а середньодобовий – на 10/5 мм рт. ст. [141, 234, 236, 242]. Велике значення має тривалість підвищення АТ протягом доби. Для кількісної оцінки його величини використовують індекс навантаження тиском (ІНТ). Цей показник має кілька назв (частота підвищення АТ, навантаження тиском, гіпертонічне навантаження, ІЧ). Це відсоток вимірів АТ, що перевищує верхню межу норми в загальній кількості реєстрацій. ІНТ може служити додатковим критерієм оцінки антигіпертензивної терапії [140, 212].

Методика ДМАТ дозволяє визначити що є маркерами ЕД і свідчать про високий ризик СС-ускладнень: варіабельність АТ, величина і швидкість ранкового підйому АТ, ступінь нічного зниження АТ, добовий індекс тощо [118, 251, 258, 263]. У нормальних умовах фізіологічним є нічне зниження АТ під час сну, яке характеризується величиною добового індексу (ДІ). В нормі ДІ повинен становити від 10 до 20 % зниження АТ порівняно з денним. Осіб, в яких АТ знижується < 10 %, називають non-dipper (від англ. dipper – «ківш»); > 20 % – over-dipper; коли нічний рівень АТ вищий від денного (< 0 %) – night-peaker або «райзінг» (від англ. night peak – «нічний пік», або night rise – «нічний підйом») [6, 267].

Варіабельність АТ при 24-годинному моніторингу найчастіше розраховується як стандартне відхилення від середнього розміру або коефіцієнт варіабельності за добу, день та ніч. Що вище варіабельність – тим гірше показники регуляції АТ. Верхні межі норми для варіабельності АТ за різні проміжки часу: ВСАТдоб. до 15, 2 мм рт.ст., ВСАТд. до 15 мм рт.ст., ВСАТн. до 15 мм рт.ст., ВДАТдоб. до 12, 3 мм рт.ст., ВДАТд. до 14 мм рт.ст., ВДАТн. до 12 мм рт.ст. [44].

Швидкість і амплітуда ранкового підвищення АТ оцінюються у діапазоні з 04:00 до 10:00 годин як різниця між максимальними та мінімальними показниками АТ протягом даного проміжку часу [57].

Норми ранкового підвищення АТ:

- амплітуда підвищення АТ - до 56, 5 мм рт.ст.;
- швидкість підвищення АТ - до 10 мм рт.ст./год [69].

Амплітуда підвищення АТ понад норму буває у пацієнтів з ранковим «адренергічним сплеском» та завжди свідчить про підвищений ризик ранкових кардіоваскулярних подій. Іноді надмірна амплітуда спостерігається не внаслідок дуже високої ранкової гіпертензії, а при вираженій нічній гіпотензії у категорії пацієнтів «Over-Dipper». Така ситуація свідчить про високий ризик ішемічного інсульту. Швидкість підвищення АТ понад 15 мм рт.ст./год. є патологічною і також свідчить про підвищений ризик кардіоваскулярних подій [52].

1.6 Ендотеліопротекція, як основа сучасного лікування АГ

Головним орієнтиром для вибору найбільш ефективної тактики лікування АГ в даний час є рекомендації Європейського товариства кардіологів АГ (ESC/ESH, 2018), практичні рекомендації Міжнародного товариства гіпертонії (2020) та ESC з профілактики ССЗ (2021). Настанови авторитетних лікарських товариств виділяють, як головну мету лікування АГ, - зниження ризику СС-ускладнень та смертності.

Основна концепція сучасного лікування АГ полягає в ефективному контролі АТ шляхом постійного приймання антигіпертензивних засобів, які мають додаткові органопротективні властивості (передусім – ангіопротективні), за умови забезпечення адекватного комплаєнсу пацієнта. З цією метою рекомендовано розпочинати лікування з призначення комбінованих гіпотензивних ліків в одній таблетці. При цьому препаратом вибору є блокатори РААС, які виявляють максимальний ангіо-(ендотеліо)-протективний ефект. Йдеться про інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) чи блокатори рецепторів до ангіотензин II (БРА), які слід поєднувати з блокаторами кальцієвих каналів (БКК) і/або тіазидоподібними діуретиками. Блокуючи основні механізми активації РААС – системи, основні компоненти якої розміщені в ендотелії судин, ІАПФ та сартани справляють прямий ендотеліопротективний ефект, що вважається невід’ємною складовою органопротекції і зниження ризиків СС-ускладнень.

Розпочинати антигіпертензивне лікування негайно потрібно пацієнтам з АГ 2 або 3 ступеня, незалежно від рівня серцево-судинного ризику, одночасно з ініціацією зміни способу життя (рівень доказовості ІА) [21, 22]. Головна передумова зниження СС-ризиків – адекватний контроль АТ на рівні цільових значень. Згідно чинних настанов, на першому етапі метою антигіпертензивної терапії має бути зниження АТ до рівнів < 140/90 мм рт.ст. у всіх пацієнтів. За умови, що лікування добре переноситься, для більшості пацієнтів АТ можна знизити й до 130/80 мм рт.ст. або й менше, крім осіб похилого віку. У хворих віком понад 65 років САТ цільовий АТ має бути в межах 130-140 мм рт.ст., а ДАТ < 80 мм рт.ст. Не є доцільним у процесі лікування зниження САТ < 120 мм рт. ст. Цільовими показниками АТ при ДМАТ на

сьогодні вважають: денний АТ - нижче 135/85 мм рт.ст., нічний АТ - нижче 120/80 мм рт. ст., середньодобовий АТ – нижче 130/80 мм рт.ст. При рівнях АТ, які перевищують вказані межі, досягнуті на фоні лікування показники вважаються підвищеними, а контроль АТ – неадекватним (недостатнім).

У загальній клінічній практиці важливо робити найбільш обґрунтований з точки зору ендотеліопротекції вибір двокомпонентної комбінації антигіпертензивних ЛЗ для призначення пацієнтам з АГ та ІХС. У зв'язку із цим особливо перспективною є фіксована комбінація ІАПФ та БКК. Така комбінація забезпечує, як синергічний гіпотензивний ефект, так і позитивну взаємопідсилювальну дію щодо впливу на деякі проатерогенні фактори ризику, зокрема, - дисліпідемію, ранні порушення вуглеводного обміну (інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія натще), абдомінальне ожиріння, гіперурикемію, подагру та ін.. Переваги цієї комбінацій також обґрунтовуються властивостями обох груп ЛЗ справляти вазодилатуючий ефект, що важливо для хворих на ІХС. Крім того, комбінація ІАПФ та БКК забезпечує мінімальний ризик побічних ефектів і добру відповідь пацієнтів на терапію у разі тривалого її застосування. Зазначена фіксована комбінація ІАПФ з БКК розглядається, як терапія першого вибору у даної категорії пацієнтів.

Щодо вибору конкретних лікарських засобів, то раміприл є одним з найефективніших ангіопротективних ліпофільних ІАПФ з потужною тканинною афінністю до структур РААС. Він має здатність зв'язувати тканинний АПФ, зменшувати внаслідок цього надмірний синтез ангіотензину II, знижувати активність пероксидації та системного запалення, попереджуючи при цьому ураження ендотелію та, відповідно, - органів-мішеней при АГ. Перевагами є висока тривалість дії та збалансований шлях виведення (60 % – нирками, 40 % – через кишківник). Надзвичайно важливо, що раміприл здатен викликати регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка незалежно від впливу на АТ, зменшувати товщину комплексу інтима-медіа, покращувати кровоплин в клубочках нирок тощо. В свою чергу, амлодипін характеризується високою біодоступністю та тривалістю дії внаслідок

високого ступеня зв'язування з білками та сповільненого вивільнення зі зв'язків із рецепторами [43]. Амлодипін добре вивчений у низці клінічних досліджень. - Наприклад, у дослідженні ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) було підтверджено, що амлодипін ефективно та безпечно знижує АТ незалежно від віку, статі чи расової приналежності пацієнтів (Kloner R. A. et al., 1996) [54]. Дослідження TOMHS підтвердило здатність амлодипіну знижувати масу міокарда лівого шлуночка, а дослідження ALLHAT, VALUE й ASCOT – зменшувати в комплексі з іншими ЛЗ серцево-судинний ризик та кількість інсультів [56].

Вивченню ефективності та безпеки фіксованої комбінації раміприлу та амлодипіну присвячене спеціальне відкрите проспективне багатоцентрове дослідження RAMONA, в якому брали участь хворі на АГ. Дослідники аналізували різні фіксовані дози даної комбінації у пацієнтів з АГ, які раніше отримували терапію, але не досягли цільового рівня АТ (n=6423). Первинною кінцевою точкою була оцінка ефективності фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну протягом чотирьох місяців лікування, вторинною – аналіз впливу лікування на метаболічні показники та комплаєнс пацієнтів. Загалом у RAMONA було включено 9169 хворих. При лікуванні фіксованою комбінацією раміприлу та амлодипіну вже через чотири тижні було відзначене достовірне ($p < 0,0001$) зниження АТ (АТ – із 158,04 до 138,77 мм рт. ст. і ДАТ – із 90,46 до 82,12 мм рт. ст.). За період подальшого спостереження АТ продовжував зменшуватися, і наприкінці дослідження (чотири місяці терапії) середні САТ і ДАТ становили 130,40 та 78,59 мм рт. ст. відповідно. Тобто було досягнуто цільових рівнів АТ у більшості хворих. Загалом за час спостереження САТ знизився у середньому на 28 мм рт. ст., ДАТ – на 12 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) також достовірно ($p < 0,0001$) зменшилася з 77,94 уд./хв на початку дослідження до 72,48 уд./хв. [78].

Лікування у даній підгрупі хворих супроводжувалося низкою позитивних ефектів на метаболічні параметри. Стосовно ліпідного обміну відзначене достовірне ($p < 0,0001$) зниження рівня ЗХС з 5,30 до 5,10 ммоль/л, ХС ЛПНЩ з 3,13 до 2,98 ммоль/л і достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня ХС ЛПВЩ з 132 до 1,46 ммоль/л. Також

привернуло увагу достовірне ($p < 0,0001$) зниження рівня сечової кислоти (СК) – із 360,20 до 349,70 мкмоль/л – на початку та в кінці лікування відповідно [81].

Водночас, в реальній лікарській практиці не завжди вдається досягти контролю всіх показників АТ у значної частки пацієнтів, незважаючи на використання рекомендованих ESC комбінацій, особливо за умови поєднання АГ із ІХС. Ефективного контролю АТ, згідно з офіційними статистичними даними, вдається досягти лише у третини пацієнтів. Як свідчать Chow et al. (2013), в загальносвітовому масштабі цей показник становить 32,5 % випадків, а в нашій країні – лише 14 % (8-19 %) випадків. Згідно з результатами багатьох інших досліджень, у пацієнтів з АГ та ІХС реєструється більша кількість додаткових факторів ризику, глибші проатерогенні порушення ліпідного обміну і більша поширеність додаткових факторів ризику, вищий ступінь активності системного запалення та оксидативного стресу, що зумовлює розвиток більш виражених ознак ЕД. Тому перспективним у цій категорії пацієнтів є використання додаткової цитопротекторної терапії, як в якості засобу метаболічної дії для збереження структури та функції ендотеліоцитів, кардіоміоцитів в умовах ішемії, так і способу покращення контролю АТ.

1.7 Місце метаболічної ендотеліопротективної терапії в комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію

Впливати на ланки пероксидного окислення ліпідів або безпосередньо руйнувати молекули перекисів здатні метаболічні лікарські засоби з антиоксидантними властивостями. Для таких засобів характерна також позитивна взаємодія з іншими ліками, що дає можливість широко їх застосовувати в комбінованій фармакотерапії, особливо з антигіпертензивними засобами при лікуванні хворих на АГ та ІХС [5]. Особливої уваги щодо цього заслуговує флавоноїд кверцетин. Назва «Кверцетин» походить від *quercetum* (дубовий ліс) та імені *Quercus* [78].

Це флавоноїд рослинного походження, що чинить капіляростабілізуючу, антиоксидантну, протинабрякову, спазмолітичну, антигістамінну, протизапальну дію.

Міститься в гречаній крупі, цибулі (особливо червоній; вміст вище в зовнішніх оболонках), яблуках, перці, часнику, золотому вусі, червоному винограді, чаї, цитрусових, темній вишні, брусниці, томатах, броколі, малині, чорниці, журавлині, аронії, горобині, обліписі, плодах водяники, плодах опунції, деяких сортах меду (евкаліптовому, чайного дерева), горіхах, цвітній капусті, червоному вині, оливковій олії, жолудях.

Кверцетин має доведену антиоксидантну активність, протизапальну, антимутагенну, імуномодулюючу властивості [9] і демонструє виражений терапевтичний потенціал при серцево-судинних захворюваннях, діабеті та його ускладненнях [10], алергії, онкологічних захворюваннях [13].

Кверцетин - антиоксидант. Ханасакі та ін. [9] виявили, що кверцетин є найефективнішим з флавоноїдів поглиначем вільних радикалів. Оскільки, вільні радикали, які продукуються організмом під час обміну речовин, - є однією з причин багатьох захворювань, вони можуть викликати пошкодження клітинної мембрани та генну мутацію, прискорювати старіння організму. Протизапальні властивості кверцетину, вивчені в останнє десятиліття, реалізуються шляхом посилення експресії інтерферону- γ і зниження клітинної експресії ІЛ-1 [11]. Потужний антиоксидантний ефект забезпечується внаслідок його здатності регулювати рівні глутатіону, знижувати концентрацію малонового діальдегіду, що є одним з кінцевих продуктів перекисного окислення поліненасичених жирних кислот у клітинах, та підвищувати активність супероксиддисмутази [15]. Помірний антигіпертензивний ефект дослідники пов'язують зі зниженням концентрації оксиду азоту, ФНП- α та ІЛ-6 [28]. Протидіабетичну дію - зі зниженням концентрації рівня глюкози в крові шляхом цитопротекції щодо острівцевих клітин та збереження кількості функціонуючих β -клітин, що підтверджено в експериментальних дослідженнях на діабетичних мишах [32].

У клінічних дослідженнях, зокрема S. Egert і співавт. (2009), застосування кверцетину продемонструвало його сприятливий вплив на рівень АТ, стан ліпідного обміну, маркери запалення та оксидативного стресу. Учасниками дослідження стали

93 особи віком 25-65 років з ознаками метаболічного синдрому. Було показано, що вживання кверцетину впродовж шести тижнів супроводжувалося зниженням САТ в середньому на 2, 6 мм рт. ст. порівняно з плацебо, а також зменшенням концентрації проатерогенних ХС ЛПНЩ [21]. У дослідженні К.Н. Lee і співавт. (2011) вивчався вплив кверцетину на кардіометаболічні проатерогенні фактори ризику. Було доведено, що вживання кверцетину значно знижує концентрацію ЗХС, ХС ЛПНЩ та призводить до зниження як САТ, так і ДАТ [24]. Експериментальні дослідження дослідницьких груп Мойбенко А.А. (2015) та Коркушко О.В. (2021) показали, що під впливом водорозчинної форми кверцетину зменшується утворення лейкотрієнів шляхом пригнічення синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-8 [8, 9]. Також було встановлено, що кверцетин призводить до статистично значимого зниження рівня САТ та тенденції до зниження ДАТ шляхом покращення ендотеліальної функції та, як наслідок, - посилення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Вплив кверцетину на показники хронічного системного запалення при стабільній ІХС вивчався і в дослідженні Чекаліна Н.І. та співавт. (2018), яке охоплювало 85 хворих зі стабільною стенокардією (функціональний клас I-II) та серцевою недостатністю (0-I стадії). Кожному пацієнтові дослідної групи, окрім бета-блокаторів, статинів та аспірину, було призначено кверцетин у добовій дозі 120 мг впродовж двох місяців. У процесі дослідження виявлено зниження рівня прозапальних медіаторів, зокрема, ТНФ- α , ІЛ-1 та ІЛ-10 [14]. Авторами зроблено висновок про суттєвий протизапальний ефект кверцетину.

Кверцетин може впливати на зміни ліпидоутворюючої функції печінки, необхідні для контролю ліпідів в сироватці крові. Gnoni та ін. досліджували дію кверцетину на синтез ліпідів гепатоцитами у щурів [84]. Експеримент виявив, що додавання кверцетину до клітин печінки інгібує синтез вільних жирних кислот. Крім того, кверцетин, який вводили щурам перорально протягом семи днів поспіль, захищав їх від експериментального інфаркту міокарда [86]. Kleemann та ін.[87] продемонстрували, що кверцетин може знижувати експресію СРП у мишей.

Кверцетин та інші його похідні попереджують активацію процесів зсідання крові та зменшують частоту інсультів [31]. Описані дані свідчать про те, що він має підтверджену антиоксидантну й протизапальну дію, що доведена у багатьох експериментальних і клінічних випробуваннях. Водночас, такі ефекти лежать в основі зменшення ЕД, покращенні стану судинного русла, зниженні проявів основних проатерогенних факторів ризику, що покращує перебіг АГ, ІХС, ЦД тощо та, відповідно, зменшує ризик СС ускладнень. Вище описане дозволяє використовувати кверцетин у схемах лікування пацієнтів з АГ та ІХС з метою пришвидшення стабілізації АТ на рівні цільових значень поряд з більш інтенсивним впливом на додаткові кардіометаболічні чинники (дисліпідемію, порушення вуглеводного обміну), які можуть погіршувати контроль АТ на фоні лише стандартної гіпотензивної фармакотерапії. Комплексне лікування АГ з використанням кверцетину сприяє макимально можливому антиоксидантному і протизапальному ефекту на рівні системного ендотелію, пригнічує активність мембранозв'язувального ферменту ліпооксигенази, сприяє синтезу оксиду азоту, у хворих на гострий ІМ зменшує масштаби пошкодження серцевого м'яза, поліпшує насосну функцію серця, що важливо при лікуванні хворих на ІХС.

На сьогодні впроваджена у практику нова лікарська форма кверцетину для внутрішньовенного введення - Корвітин®, [11].

Епідеміологічні дані показують позитивну кореляцію між дієтою, багатою на кверцетин, і зменшенням ССЗ. Кілька епідеміологічних досліджень повідомили про зворотний зв'язок між споживанням кверцетину та ІХС. У дослідженні Zutphen Elderly Study ризик смертності від ССЗ значно знизився зі збільшенням споживання флавоноїдів, причому флавоноїдовмісні продукти, які найчастіше вживали в їжу в цьому дослідженні, що містили високу кількість сполук кверцетину (наприклад, чай, цибуля, яблука). При обстеженні здоров'я в мобільних клініках Фінляндії було встановлено, що низький рівень споживання флавоноїдів був пов'язаний з підвищеним ризиком ІХС.

За даними Н. Михайловської, Т. Олійник (2016), у хворих на ІХС кверцетин у разі додавання до базисної терапії сприяє поліпшенню ендотеліальної функції. Через 3 місяці лікування спостерігали зниження концентрації маркерів системного запалення (СРП, ФНП) й ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, інгібітора тканинного активатора плазміногену-1) [8]. Позитивний вплив кверцетину щодо нормалізації скоротливих і дилаторних реакцій судин шляхом корекції метаболізму NO в ендотелії спостерігали О. В. Паршиков і співавт. [9].

У фаховій літературі є також відомості про застосування кверцетину у разі розвитку гіпоксії. Так, у роботі О. Lozano et al. (2019) показано, що за умов гіпоксії кверцетин сприяє збереженню мітохондріальної функції та синтезу АТФ завдяки пригніченню окисного стресу, це вказує на можливий потенціал кверцетину в лікуванні ССЗ, в основі яких лежить оксидативний стрес [10]. За даними I. C. Chis et al. (2019), у тканині серця щурів, які перебували під впливом гіпоксії, зростали маркери окислювального стресу (вміст малонового діальдегіду), а активність деяких антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) зменшувалась. Застосування кверцетину призводило до зниження рівня малонового діальдегіду та підвищення активності антиоксидантних ферментів [11].

За результатами низки клінічних досліджень, кверцетин пригнічує окиснення ліпопротеїнів низької щільності, виявляє ендотелій-незалежний вазодилаторний ефект, призводить до зменшення накопичення молекул адгезії та інших маркерів запалення, характеризується захисною дією щодо конститутивної NO-синтази й ендотелію загалом в умовах оксидативного стресу, попереджує оксидативному пошкодженню та запаленню ендотеліоцитів, знижує агрегацію тромбоцитів тощо, що сприяє зменшенню ЕД та дозволяє попередити прогресування та ускладнення АГ. Поєднання антиоксидантного і мембраностабілізуючого ефекту кверцетину сприяє зниженню проникності і стабілізації капілярної стінки. Кардіопротекторний ефект кверцетину обумовлений підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів внаслідок антиоксидантної дії і покращення кровообігу. Інгібування судинних

механізмів атерогенезу шляхом усунення ретракції ендотелію і набряку інтими, перешкоджає збільшенню міжендотеліальних проміжків.

Для метаболічних засобів характерна позитивна взаємодія з іншими ліками, що дає можливість широко їх застосовувати в комбінованій фармакотерапії, особливо з антигіпертензивними засобами у лікуванні АГ [5]. Флавоноїд кверцетин також належить до метаболічних препаратів. В даний час розроблено нову лікарську форму кверцетину - для внутрішньовенного введення «Корвітин», який чинить виражену антиоксидантну дію, пригнічує активність мембранозв'язувального ферменту ліпооксигенази, сприяє синтезу оксиду азоту, у хворих на гострий інфаркт міокарда зменшує масштаби пошкодження серцевого м'яза, поліпшує насосну функцію серця [11].

Кверцетин має доведену антиоксидантну активність, протизапальну, антимутагенну, імуномодулюючу властивості [9] і демонструє виражений терапевтичний потенціал при серцево-судинних захворюваннях, діабеті та його ускладненнях [10], алергії, онкологічних захворюваннях [13].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Клінічну частину роботи та набір матеріалу здійснювали на базі Центру серця і судин у відділенні кардіології та реперфузійної терапії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медоб'єднання міста Львова та лікувально-діагностичного центру «Сімейний» міста Львова.

Для досягнення поставленої мети і завдань визначені об'єкт досліджень, комплекс клінічних та лабораторно-інструментальних методів.

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих. Клінічні методи дослідження

У дослідження включено 120 хворих на АГ I-II стадії 1–2 ступеня віком 35-79 років (середній вік $58,23 \pm 2,1$ років), які в період 2018-2022 рр. перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіології та реперфузійної терапії лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального медоб'єднання міста Львова та/ або спостерігались амбулаторно у лікувально-діагностичному центрі «Сімейний» міста Львова.

Діагноз АГ встановлювали згідно критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 року № 384) [111] та рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018) [92].

Критеріями включення у дослідження були: АГ I-II стадії 1-2 ступеня, незадовільний контроль САТ/ДАТ (>140 і /або >90 мм рт. ст) на тлі попередньої антигіпертензивної терапії або її відсутності, вік < 80 років. У дослідження не

залучали хворих із гострим коронарним синдромом, стабільною стенокардією III-IV ФК, перенесеними інфарктом міокарда та інсультом, симптоматичною АГ, СН ІІБ-III стадії, III-IV ФК за NYHA та ФВ < 45 %, клапанною патологією, цукровим діабетом, запальними та дегенеративними захворюваннями, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними, ендокриними, аутоімунними та інфекційними захворюваннями, осіб, які відмовились брати участь у дослідженні, хворих віком > 80 років.

Загальна характеристика осіб представлена у табл.2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика обстежених осіб

Показник	Частота виявлення,% (абс.)
Загальна кількість хворих, середній вік	120; 58,23 ± 2,1
Кількість чоловіків, середній вік	45,0 % (n=54); 55,7 ± 12,1
Кількість жінок, середній вік	55,0 % (n=66); 60,3 ± 13,2
Стадія АГ:	
- I стадія	6,6 % (n=8)
- II стадія	93,3 % (n=112)
Ступінь АГ:	
- 1 ступінь	30,0 % (n=36)
- 2 ступінь	70,0 % (n=84)
СС-ризик:	
- дуже високий	52,5 % (n=63)
- високий	47,5 % (n=57)
Середня тривалість АГ	6,82 ± 2,18
- до 5 років	22,5 % (n=27)
- 5-10 років	44,1 % (n=53)
- > 10 років	33,3 % (n=40)

Відсутність антигіпертензивної терапії	30,0 % (n=36)
Монотерапія	54,1 % (n=65)
Комбінована антигіпертензивна терапія	15,8 % (n=19)
Супутні захворювання, УОМ, фактори ризику	
ІХС	52,5 % (n=63)
- СН І стадії	19,12 % (n=23)
- СН Іа стадії	17,5 % (n=21)
ІММЛШ > 95г/м2(ж), > 115 г/м2 (ч)	95,8 % (n=115)
ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м2)	27,5 % (n=33)
Ангіопатія сітківки	69,1 % (n=83)
Порушення ритму	47,5 % (n=57)
Дисліпідемія	
- ХС ЛПНЩ > 1,4 ммоль/л	100,0 % (n=120)
- ХС ЛПНЩ > 1,8 ммоль/л	95,0 % (n=114)
Куріння	28,3 % (n=34)
Обтяжена спадковість	70,0 % (n=84)
Надмірна вага (ІМТ 25-29,9 Од)	36,6 % (n=44)
Ожиріння (ІМТ > 30 Од)	40,8 % (n=49)
ОТ (> 94 см (ч); > 88 см (ж))	37,5 % (n=45)
Гіперурикемія > 360 мкмоль/л(ж), > 420 мкмоль/л (ч)	35,83 % (n=43)

Серед обстежених пацієнтів з АГ - 54 (45 %) чоловіків (середній вік $55,7 \pm 12,1$) та 66 (55 %) жінок (середній вік $60,3 \pm 13,2$).

Середня тривалість АГ в загальній групі обстежених становила $6,82 \pm 2,18$ років: до 5 років - у 22,5 % (n=27), 5-10 років - 44,1 % (n=53), > 10 років - 33,3 % (n=40) хворих (рис. 2.2). Перша (1) ступінь АГ реєструвалась у 8 осіб (6,6 %), друга (2) – у 112 (93,3 %). У 52,5 % (n=63) констатовано дуже високий СС-ризик, у 47,5 % (n=57) – високий. Серед всіх обстежених 36 пацієнтів (30 %) не приймали антигіпертензивну терапію, 65 (54,2 %) осіб - приймали лише один ЛЗ (монотерапію), 19 хворих (15,8 %) лікувались комбінованими ЛЗ (табл. 2.1).

Проведено скринінг факторів ризику та супутніх захворювань. У 52,5 % (n=63) пацієнтів загальної групи виявлено супутню стабільну ІХС, у 44 осіб (36,6 %) – СН І-ІІА стадій, у 57 (47,5 %) осіб - порушення ритму серця, у 115 (95,8 %) – ознаки ГЛШ, у 83 (69,1 %) – ангіопатію сітківки. Дисліпідемія (з вищими за значення ХС ЛПНЩ > 1,8 ммоль/л) констатована у 95,0 % (n=114), у 84 (70,0 %) - обтяжена спадковість, 34 (28,3 %) мали шкідливу звичку куріння.

Незалежно від попереднього лікування чи при його відсутності, всім хворим було призначено стандартну антигіпертензивну терапію комбінацією «раміприл/амлодипін» (Хартил-АМ® виробництва EGIS) в індивідуально підібраних дозах (5/5; 5/10; 10/5; 10/10 мг/мг) та статинотерапію (розувастатин 10-20 мг). Методом сліпої вибірки в залежності від додаткового застосування метаболічної терапії, було сформовано 2 групи. У I групу увійшло 58 хворих, які отримували раміприл/амлодипін у поєднанні з кверцетином (Корвітин® та Квертин виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»); в II групу – 62 хворих, які отримували лише стандартну терапію комбінацією «раміприл/амлодипін». Кверцетин застосовували за наступною схемою: 0,5 г кверцетину, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлорид, вводили в/в 2 рази на добу через 12 годин протягом 5 днів. Наступні 12 тижнів амбулаторного лікування хворі отримували кверцетин в таблетках по 40 мг 3 рази на день.

У I групу ввійшли 16 (27,5 %) раніше нелікованих осіб, 34 пацієнтів (58,6 %), які не досягали контролю АТ на фоні прийому одного антигіпертензивного ЛЗ та 8 (13,7 %) – на фоні комбінованої терапії. II група включала 20 раніше нелікованих осіб (32,2

%),31(50 %) - з неефективною монотерапією та 11 (17,7 %) – з неефективною комбінованою терапією.

Серед обстежених пацієнтів з АГ в I групі - 25 (43,1 %) чоловіків, середній вік $55,23 \pm 1,87,33$ (56,8 %) жінок, середній вік $63,01 \pm 1,4$; в II групі - 29 (46,7 %) чоловіків, середній вік $52,8 \pm 2,3,33$ (53,2 %) жінок, середній вік $55,7 \pm 1,5$. Середня тривалість АГ в I групі обстежених осіб становила $6,12 \pm 2,1$ років: до 5 років - у 22,43 % (n=13), 5-10 років - 43,1 % (n=25), > 10 років - 34,4 % (n=20) хворих; в II групі середня тривалість АГ становила $6,33 \pm 1,8$ років: до 5 років - у 22,5 % (n=14), 5-10 років - 45,1 % (n=28), > 10 років - 32,2 % (n=20) хворих (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Характеристика обстежених у I і II групах

Показник	Частота виявлення показника, % (абс.)		
	I група	II група	p
Загальна кількість хворих, середній вік	(n=58) $58,3 \pm 3,21$	(n=62) $58,1 \pm 3,03$	> 0,05
Кількість чоловіків, середній вік	43,1 % (n=25); $55,2 \pm 1,87$	46,7 % (n=29); $52,8 \pm 2,3$	> 0,05
Кількість жінок, середній вік	56,8 % (n=33); $53,01 \pm 1,4$	53,3 % (n=33); $55,7 \pm 1,5$	> 0,05
Стадія АГ:			
- I стадія	5,2 % (3)	8,1 % (5)	> 0,05
- II стадія	94,8 % (55)	91,9 % (57)	> 0,05
Ступінь АГ:			
- 1 ступінь	25,8 % (n=15)	33,8 % (n=21)	> 0,05
- 2 ступінь	74,1 % (n=43)	66,1 % (n=41)	> 0,05
СС-ризик:			
- дуже високий	58,6 % (n=34)	46,7 % (n=29)	> 0,05
- високий	41,4 % (n=24)	53,3 % (n=33)	> 0,05
Тривалість АГ			
- до 5 років	22,4 % (n=13)	22,5 % (n=14)	> 0,05
- 5-10 років	43,1 % (n=25)	45,1 % (n=28)	> 0,05

- > 10 років	34,4 % (n=20)	32,2 % (n=20)	> 0,05
Попереднє лікування АГ			
- Відсутність антигіпертензивної терапії	27,5 % (n=16)	32,2 % (n=20)	> 0,05
- Монотерапія	58,6 % (n=34)	50 % (n=31)	> 0,05
- Комбінована антигіпертензивна терапія	13,7 % (n=8)	17,7 % (n=11)	> 0,05
Супутні захворювання, фактори ризику			
- ІХС	58,6 % (n=34)	46,7 % (n=29)	> 0,05
- СН І стадії	20,6 % (n=12)	12,9 % (n=8)	> 0,05
- СН ІІа стадії	18,9 % (n=11)	20,9 % (n=13)	> 0,05
ІММЛШ > 95г/м2 (ж), > 115 г/м2 (ч)	93,1 % (n=54)	98,3 % (n=61)	> 0,05
ХХН (ШКФ < 60мл/хв/1,73м2)	27,5 % (n=16)	27,4 % (n=17)	> 0,05
Ангіопатія сітківки	81 % (n=47)	58 % (n=36)	> 0,05
Порушення ритму	51,7 % (n=30)	43,5 % (n=27)	> 0,05
Дисліпідемія			
ХС ЛПНЩ > 1,4 ммоль/л	100 % (n=58)	100 % (n=62)	
ХС ЛПНЩ > 1,8 ммоль/л	98,2 % (n=57)	93,5 % (n=58)	> 0,05
Куріння	43,1 % (n=25)	29,0 % (n=18)	> 0,05
Обтяжена спадковість	81 % (n=47)	59,6 % (n=37)	> 0,05
- Надмірна вага (ІМТ 25- 29,9)	34,4 % (n=20)	38,7 % (n=24)	> 0,05
- Ожиріння (ІМТ > 30)	46,5 % (n=27)	35,4 % (n=22)	> 0,05
ОТ > 94 см (ч); > 88 см (ж)	41,3 % (n=24)	33,8 % (n=21)	> 0,05
Гіперурикемія > 360 мкмоль/л(ж), > 420 мкмоль/л (ч)	31,0 % (n=18)	40,3 % (n=25)	> 0,05

Примітка: * — $p < 0,05$

У І групі перша (1) ступінь АГ реєструвалась у 15 осіб (25,8 %), друга (2) – у 43 (74,1 %), в ІІ групі перша (1) ступінь АГ реєструвалась у 21 особи (33,8 %), друга (2) – у 41 (66,1 %). У 58,6 % (n=34) пацієнтів І групи та у 46,7 % (n=29) ІІ групи

констатовано дуже високий СС-ризик, відповідно у 41,4 % (n=24) (І група) і 53,3 % (n=33) (ІІ група) - високий. Серед обстежених І групи 16 пацієнтів (27,5 %) не приймали антигіпертензивну терапію, 34 (58,6 %) осіб - приймали лише один ЛЗ (монотерапію), 8 хворих (13,7 %) лікувались комбінованими ЛЗ, серед обстежених ІІ групи - 20 пацієнтів (32,2 %) не приймали антигіпертензивну терапію, 31 (50 %) особа - приймали лише один ЛЗ (монотерапію), 11 хворих (17,7 %) лікувались комбінованими ЛЗ (табл. 2.2).

У І групі перебіг АГ асоціювався із супутньою стабільною ІХС у 34 (58,6 %), у 20,6 % (n=12) пацієнтів встановлено ознаки СН І стадії, СН ІІА у 18,9 % (n=11) пацієнтів, у 30 (51,7 %) осіб - порушення ритму серця, у 54 (93,1 %) – ознаки ГЛШ, у 47 (81 %) – ангіопатію сітківки. Дисліпідемія (з вищими за цільові значення ХС ЛПНЩ залежно від СС-ризиків) констатована у всіх 100 % пацієнтів (n=58), 20 (34,4 %) пацієнтів мали надмірну масу тіла (ІМТ 25-29,9), у 27 (46,5 %) пацієнтів І групи встановлено ожиріння (ІМТ > 30), у 47 (81 %) - обтяжена спадковість та 25 (43,1 %) пацієнтів І групи мали шкідливу звичку куріння.

У 46,7 % (n=29) пацієнтів ІІ групи виявлено супутню стабільну ІХС, у 8 осіб (12,9 %) – СН І стадії та у 20,9 % (n=13) - СН ІІА стадії, у 27 (43,5 %) осіб - порушення ритму серця, у 61 (98,3 %) – ознаки ГЛШ, у 36 (58 %) – ангіопатію сітківки. Дисліпідемія виявлена у 100 % (n=62), 24 (38,7 %) пацієнтів мали надмірну масу тіла (ІМТ 25-29,9), у 22 (35,4 %) пацієнтів ІІ групи встановлено ожиріння (ІМТ > 30), у 37 (59,6 %) - обтяжена спадковість та 17 (27,4 %) пацієнтів ІІ групи мали шкідливу звичку куріння.

Програма обстеження включала: детальний збір анамнезу щодо факторів ризику ССЗ, аналіз основних клінічних характеристик та анамнестичних даних пацієнтів щодо тривалості АГ та попереднього її лікування, супутньої патології, способу життя, шкідливих звичок. Здійснювався широкий комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження (Табл.2.3).

Проводили антропометричні виміри маси тіла (m) медичними вагами та росту (h) сантиметровою стрічкою для обчислення ІМТ за формулою: $ІМТ = m/h^2$, де m – маса

тіла (кг), h – ріст (м). Рівень ІМТ використовували для класифікації ступеня ожиріння: ІМТ = (25,0–29,9) Од вважали надлишковою масою тіла (НМТ); при ІМТ = (30,0–34,9) Од констатували ожиріння I ступеня, при ІМТ = (35,0–39,9) Од ожиріння II ступеня, при ІМТ > 40,0 Од - ожиріння III ступеня. Пацієнти, у яких ІМТ був < 25 Од, вважались особами з нормальною масою тіла.

Для визначення індексу співвідношення ОТ/ОС вимірювали обвід талії (ОТ) в см та обвід стегон (ОС) в см. Обстеження хворих проводили тричі: у 1-2 добу госпіталізації в стаціонар або при зверненні на консультацію, на 30 добу лікування та наприкінці 12 тижня спостереження.

Таблиця 2.3

Періодика виконання обстеження

Дослідження	1-2 доба	2 тижні	12 тижнів
Загальноклінічний огляд, антропометрія	+	+	+
Креатинін, сечовина, трансамінази	+	+	+
Показники ліпідного спектру крові	+	+	+
Нітрити і нітрати (NO), ET-1; sICAM-1; sVCAM; CRP; ІЛ-1; ІЛ-6; ФНП-α	+	+	+
ДМАТ	+	-	+
Холтер-ЕКГ	+	-	+
ЕхоКГ	+	-	+

Комплекс діагностичних заходів погоджений з біоетичною комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №2 засідання комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 25 лютого 2019 р., висновок - позитивний).

2.2 Функціональні методи дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ, добовий моніторинг артеріального тиску)

Усім пацієнтам проводили реєстрацію ЕКГ у спокою у 12 основних відведеннях за допомогою триканального електрокардіографа Fukuda Denshi «CARDIOMAX FX 326U» (Японія). Реєстрували стандартні, однополюсні відведення від кінцівок і грудні однополюсні відведення, при швидкості 25 мм/сек. або 50 мм/сек., масштаб 1 мВ=10 мм. Оцінювали ЧСС, зміни сегмента ST, тривалості інтервалів, особливості зубців Q, R, S, T, а також порушення ритму і провідності.

Холтеровське моніторування ЕКГ здійснювалось протягом 24 годин за допомогою 3-канального апарату Contec TLC9803 (Китай). Оцінювали наступні показники: денна частота серцевих скорочень (денна ЧСС); нічна ЧСС; ЧСС за добу; циркадний індекс (ЦІ); суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли; епізоди суправентрикулярної тахікардії (СВТ) та фібриляції передсердь (ФП) за добу; епізоди безбольової ішемії міокарда (ББІМ) за добу; епізоди синоатріальної (СА) та атріовентрикулярної (АВ) блокад.

Всім пацієнтам проводили ДМАТ при первинному огляді і по завершенню лікування (наприкінці 12 тижня). При проведенні ДМАТ хворого ознайомлювали з метою, завданням дослідження та режимом вимірювання АТ. Кожен з обстежуваних вів щоденник, в якому зазначалися: режим дня, емоційне, розумове навантаження, зміни в самопочутті, час прийняття ліків і процедур, періоди сну та активності. Манжетку накладали на плечі «неробочої» руки пацієнта на 2 см вище ліктьового згину. При асиметрії АТ на обох руках більше 10 мм рт.ст. брали до уваги більший рівень АТ. Використовували прилад, який вимірював АТ осцилометричним методом - АВРМ50 (HEACO, London). Реєстрацію показників проводили кожні 15 хвилин вдень (06:00-22:00) та кожні 30 хвилин вночі (22:00-06:00). Після завершення обстеження результати завантажували в комп'ютер. За допомогою програмного забезпечення до апарату здійснювали аналіз отриманих даних АТ. Результати ДМАТ

враховували при наявності не менше 70 % вдалих вимірів протягом доби. При аналізі даних ДМАТ розраховували такі параметри:

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

Згідно з рекомендаціями ESC/ESH 2018 з менеджменту АГ [92] цільовими значеннями АТ при ДМАТ є наступні: середньодобовий рівень САТ/ДАТ – < 130/80 мм рт.ст., денний САТ/ДАТ - < 135/85 мм рт. ст., нічний САТ/ДАТ - < 120/70 мм рт. ст.. Нормою ВАР АТ, згідно сучасних поглядів, вважали рівень САТ < 15 мм рт.ст. у денний і < 14 мм рт.ст. у нічний час, ДАТ < 14 мм рт.ст в денний і < 12 мм рт.ст. в нічний час. Амплітуду ранкового підйому АТ оцінювали як різницю між максимальними та мінімальними показниками АТ (АТ max - АТ min) у діапазоні з 04:00 до 10:00 годин. Нормою ранкового підвищення АТ вважалось не перевищення 56 мм рт.ст. для САТ, 36 мм рт.ст. - для ДАТ.

Залежно від ступеня нічного зниження АТ виділяли: нормальний (оптимальний) ступінь нічного зниження АТ («dipper») - ДІ 10-20 %, недостатній ступінь нічного зниження АТ («non-dipper») - ДІ < 10 %, підвищений ступінь нічного зниження АТ («over-dipper») - ДІ > 20 %, стійко підвищений нічний АТ («night-reaker») [23].

Структурно-функціональні і кардіогемодинамічні параметри діяльності серця вивчалися за допомогою двомірної ЕхоКГ і та імпульсно-хвильової доплерографії. Оцінка показників кардіального ремоделювання проводилася за допомогою ЕхоКГ на діагностичному апараті My Lab 50 «ESAOTE» (Італія) за загальноприйнятою методикою у М- і В- режимах Ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2, 5 МГц. Оцінювалися такі параметри: маса міокарда лівого шлуночка

(ММЛШ, г), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, мм), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ, мм), діаметр лівого передсердя (d ЛП, мм), кінцево-сistolічний розмір (КСР ЛШ, мм), кінцево-діастолічний розмір (КДР ЛШ, мм), кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ, мл), кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ, мл), відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТС ЛШ, од.), ударний об'єм лівого шлуночка (УО ЛШ, мл), хвилинний об'єм лівого шлуночка (ХО ЛШ, л/хв.), фракція викиду (ФВ, %) лівого шлуночка за методом Тейхольца.

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за формулою Devereux R.V.:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ((\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР ЛШ})^3 - \text{КДР ЛШ}^3) - 13,6,$$

де КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу. Індекс маси міокарда (ІММЛШ) обчислювався за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / S_t,$$

де ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; S_t - площа поверхні тіла за номограмою Дюбуа.

Розрахунок КДО ЛШ та КСО ЛШ проводили за формулою:

$$\begin{aligned} \text{КДО ЛШ (КСО ЛШ)} &= 7,0 / (2,4 + \text{КДР ЛШ (КСР ЛШ)}) \times \\ &\times \text{КДР ЛШ (КСР ЛШ)}, \end{aligned}$$

де КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ; КСР ЛШ – кінцево-сistolічний розмір ЛШ.

Відносна товщина стінки лівого шлуночка розраховувалась за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = (\text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}) / \text{КДР ЛШ},$$

де ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу; ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу; КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Ударний об'єм лівого шлуночка розраховувався за формулою:

$$УО ЛШ = КДО ЛШ - КСО ЛШ,$$

де КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ; КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Хвилинний об'єм лівого шлуночка розраховувався за формулою:

$$ХО ЛШ = УО ЛШ / ЧСС,$$

де УО ЛШ – ударний об'єм ЛШ; ЧСС – число серцевих скорочень.

Фракція викиду лівого шлуночка обчислювалась за формулою:

$$ФВ = (КДО ЛШ - КСО ЛШ) \times 100 / КДО ЛШ,$$

де КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ; КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Критерієм наявності ГЛШ, вважали ІММЛШ у чоловіків $> 115 \text{ г/м}^2$, у жінок $> 95 \text{ г/м}^2$.

Оцінка діастолічної функції ЛШ проводилась за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії. Після візуалізації кривої діастолічного потоку проводилися виміри основних параметрів трансмітрального кровотоку не менше, ніж у 3 сусідніх кардіоциклах із наступним обчисленням середніх значень:

IVRT – час ізоволюмічного розслаблення (с); E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (см/с) A – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (см/с); DT – час уповільнення, (мс).

Доплерографічний індекс (ДІ) розраховувався за формулою:

$$ДІ = E / A \text{ (од.)},$$

де E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (см/с);

A – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (см/с) [49, 50].

2.3 Лабораторні методи дослідження

Всім обстеженим проводили загальноклінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням рівня креатиніну, сечовини, трансаміназ, глюкози), а також визначали показники ліпідного

спектру крові та вміст цитокінів плазми крові згідно дизайну роботи.

Всі обстеження проводили із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2004 рр.) [66], у відповідності до всіх вимог належної клінічної практики (GCP) від 1996 р. [67], і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем з використанням сучасних принципів лабораторних технологій [65].

Забір крові для лабораторних досліджень проводили із ліктьової вени в об'ємі 10 мл натще після 12-годинного голодування з наступним центрифугуванням протягом 10 хвилин при 2000 об./хв. Сироватку відбирали в епендорфи і за потреби зберігали при -20°C до проведення аналізів.

2.3.1 Методика визначення показників ліпідного спектру крові

Дослідження стану ліпідного обміну базувалося на визначенні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові ферментативно-фотометричним методом на багатоканальному мікроспектрофотометрі («Humareader», Німеччина). При визначенні вмісту ЗХС та ТГ використовували набори «ChoI-DAC.Lq» та «TC DAC.Lq» (виробництва «DAC-SpectroMed», Молдова). Принцип методу визначення ЗХС полягав у тому, що ефіри холестеролу розщеплюються холестерол-естеразою з утворенням холестеролу і вільних жирних кислот (ВЖК), а відтак окиснюються ХС-оксидазою з утворенням 4-холестенону та H_2O_2 , який, у свою чергу, під впливом пероксидази за наявності фенолу перетворюється на хінон рожевого кольору. Інтенсивність забарвлення отриманого продукту ферментативного розщеплення прямо пропорційна концентрації холестеролу в дослідному зразку. Для побудови калібрувального графіка використовували значення калібратора – 5, 18 ммоль/л холестеролу. Референтними значеннями ЗХС вважали величини до 5, 2 ммоль/л.

Визначення ТГ полягає в їх розщепленні ліпопротеїніпазою з утворенням

гліцеролу і ВЖК. Гліцерол піддається розщепленню гліцеролкіназою, з утворенням гліцерол-3-фосфату, а відтак окислюється під впливом гліцерол-3-фосфат-оксидази із подальшим перетворенням пероксидазою за наявності 4-хлорфенолу до хіноніміну. Інтенсивність забарвлення останнього, яка вимірюється при довжині 505 нм проти бланка, прямо пропорційна концентрації ТГ у зразку. Концентрація ТГ в калібраторі становить 2,7 ммоль/л. Референтними значеннями ТГ вважали величини у чоловіків (0,65–1,8) ммоль/л та у жінок (0,55–1,6) ммоль/л.

ХС ЛПВЩ отримували шляхом преципітації холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) іонами вольфраму фосфору та Mn^{2+} з подальшим центрифугуванням при кімнатній температурі зі швидкістю 4000 об/хв, 10 хвилин. Для цього використовували набір «Choi HDL-PR» (виробництва «ДАС-SpectroMed», Молдова), який і є преципітувальним реагентом. У супернатанті визначали ХС ЛПВЩ вищеписаним методом (набір «Choi HDL - PR», виробництва «ДАС- SpectroMed», Молдова). Значення стандарту холестерину – 1,3 ммоль/л. Референтними значеннями ХС ЛПВЩ вважали величини до 1,56 ммоль/л.

Рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та коефіцієнт атерогенності (КА) оцінювали за формулами:

1. Концентрацію ХС ЛПНЩ розраховували з відомих значень ЗХС, ХС ЛПВЩ і ТГ згідно з W. T. Friedewald et al. (Clin. Chem., 1972, 18:499):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,29 \text{ (ммоль/л), де:}$$

ТГ – концентрація тригліцеридів у досліджувальній крові, ммоль/л;

2,29 – коефіцієнт, уведений у формулу для адекватного виразу результатів розрахунку в ммоль/л.

2. Холестерин ХС ЛПДНЩ обчислювався за формулою

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,29 \text{ (ммоль/л)}.$$

3. Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою О. М. Клімова:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Ця формула застосована у випадках, якщо вміст ТГ не перевищує 4,4 ммоль/л і

при цьому виключається III тип гіперліпопротеїнемії.

Відповідно до рекомендацій Європейських рекомендацій ESC з менеджменту дисліпідемій та СС-профілактики (2019, 2021) за нормальні (цільові) показники брали рівні: ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л для осіб високого ризику та < 1,4 ммоль/л – для осіб дуже високого ризику; ХС ЛПВЩ у чоловіків > 1,0 ммоль/л; у жінок > 1,2 ммоль/л; ТГ < 1,7 ммоль/л; КА < 3,0 [93, 94].

2.3.2 Методики визначення рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції і системного запалення

Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) в плазмі крові, концентрації ET-1 та розчинних форм адгезивних молекул ендотелію судинної стінки s-ICAM-1, sVCAM. При визначенні вмісту кінцевих метаболітів NO проводили конверсію нітратів у нітрити з подальшим визначенням нітритів за допомогою реактиву Griess спектрофотометричним методом. Рівень сумарного вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (NO) визначали фотометричним методом за допомогою напівавтоматичного аналізатора СФ-2000 (довжина хвилі – 540 нм) з використанням реактиву Грісса. Принцип методу засновано на реакції деазотування сульфанілової кислоти з наявними у пробі нітратами та реакцією отримання солі із альфа- нафтиламіном з утворенням червоно-фіолетового або рожевого забарвлення. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації нітратів [123]. Шляхом імуноферментного аналізу визначали концентрацію ET-1 (набір реактивів ВІ-20082Н, “Biomedica Medizinprodukte GmbH”, Австрія); та концентрації розчинних форм адгезивних молекул ендотелію судинної стінки s-ICAM-1, sVCAM-1 (набір реактивів Human s-ICAM-1 ELISA BMS201 та Human sVCAM-1 ELISA BMS232 виробництва MedSystems GmbH, Австрія).

Визначення СРП проводили зранку натще, латекс-турбодиметричним методом [127, 163, 219]. Дослідження проводили на аналізаторі Go as 6000 з використанням

тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). За нормальні значення приймали наступні показники: рівень СРП < 1 мг/л. Визначення інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1; ІЛ-6; ФНП- α) здійснювали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів BMS810F, виробництва MedSystems GmbH, Австрія). Метод базується на «сандвіч» варіанті твердофазового імуноферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл до ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α [164]. За референтні значення (лабораторія кафедри клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України) приймали рівні ІЛ-1 до 5 пг/мл, ІЛ-6 1,5-7,0 пг/мл, ФНП- α до 8,1 пг/мл.

2.4 Статистичні методи дослідження

При проведенні статистичного аналізу було використано програми Microsoft Office Excel 2019 та «Statistica 10.0», «StatPlus 7.6» «WizardPro». Оформлення та друкування роботи виконували в текстовому редакторі Microsoft Word 2019. При описанні кількісних ознак використовували параметричні та непараметричні методи. Статистична обробка результатів дослідження проводилася через визначення середніх арифметичних величин (M), стандартної похибки (m) та величини стандартних відхилень. Попередній статистичний аналіз включав перевірку параметрів розподілу на нормальність за критерієм Шапіро-Уїлка. У разі нормального розподілу та за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювались (перевіряли за допомогою F-критерію Фішера), вірогідність відмінностей отриманих результатів для кількісних показників різних груп визначали, використовуючи t-критерій достовірності Стюдента. Попарні порівняння груп між собою проводили з використанням критерію Вілкоксона та критерію знаків.

Для виявлення зв'язків між досліджуваними факторами проводили кореляційний аналіз, використовуючи коефіцієнт Пірсона (r). Для оцінки сили кореляційного зв'язку застосовувалась шкала Чеддока: зв'язок слабкий ($r=0,1-0,29$); помірний ($r=0,3-0,49$); помітний ($r=0,5-0,69$); високий ($r=0,7-0,89$); сильний ($r=0,9-1,0$).

З метою відображення залежності результативної ознаки (лабораторних та інструментальних показників) від сукупності чинників (традиційних факторів ризику серцево-судинної патології), з'ясування характеру зв'язку та побудови математичних моделей проводили багатфакторний регресійний аналіз. Для оцінки точності регресійної моделі використовували R – коефіцієнт Пірсона (його значення перевищувало 0,7), коефіцієнт детермінації R^2 (його значення перевищувало 0,5). Надійність моделі та значущість R^2 оцінювали за значенням F та його значущістю у розподілі Фішера (мало бути $< 0,05$).

Для визначення незалежних предикторів, чинники, що мали вірогідне прогностичне значення при уніваріантному аналізі, покроково включали до мультіваріантної моделі, визначали відношення шансів (ВШ) та їхніх довірчих інтервалів. Критичні значення (cut-off value) кількісних показників, що включали до логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу.

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ДМАТ, ЕХОКГ ТА ХОЛТЕР-ЕКГ У ХВОРИХ НА АГ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

У розділі представлено результати аналізу динаміки показників ДМАТ, ЕХОКГ та Холтер-ЕКГ впродовж 12 тижнів лікування, залежно від застосування кверцетину у схемі лікування пацієнтів з АГ.

3.1 Зміни показників ДМАТ в динаміці лікування АГ впродовж 12 тижнів в залежності від застосування кверцетину

Досягнення цільового рівня АТ у хворих АГ є передумовою зниження серцево-судинного ризику розвитку ускладнень і смертності [11]. На жаль, популяційні показники контролю цього фактора ризику доволі низькі. Проведення ДМАТ дозволяє отримати більше клінічно важливої інформації щодо контролю АТ, оскільки оцінює його не лише в спокої, але й в умовах звичної активності пацієнта завдяки великій кількості вимірювань упродовж доби, у тому числі, - в нічні години, аналізує характер циркадних коливань, варіабельності АТ та інших прогностично вагомих показників.

Нами проаналізована 12 тижнева динаміка основних показників ДМАТ у пацієнтів двох груп порівняння в залежності від додаткового призначення кверцетину на фоні стандартної терапії комбінацією раміприлу з амлодипіном. Встановлено, що у I групі, на початку лікування реєструвалось перевищення цільового САТ доб. на 25,2 мм рт.ст. (16,2 %), у II групі на 27,83 мм рт.ст. (17,6 %) ($p > 0,05$ між групами), ДАТдоб.- на 15 мм рт.ст. (1,5 %) - лише у II групі. В обох групах спостерігалось недостатнє зниження САТ і ДАТ у нічні години: в I групі відзначалось зниження САТ - на 10,4 мм рт.ст. (6,58 %), в II групі - 10,6 мм рт.ст.

(6,46 %). Показник нічного зниження ДАТ в I групі становив 1,09 мм рт.ст. (1,14 %), в II групі - 5,02 мм рт.ст. (4,99 %), (Табл.3.1.)

Таблиця 3.1

Основні показники добового моніторування АТ у хворих I і II груп на початку лікування, (M±m)

Показник, одиниця вимірювання	I група (n=58)	II група (n=62)
САТ доб., мм рт.ст	155,24±0,91	157,83±0,75
САТ д., мм рт.ст	158,61±0,78	163,90±1,12
САТ н., мм рт.ст	148,17±0,71	153,32±1,04
ДАТ доб., мм рт.ст	89,02±0,68	98,61±0,66
ДАТ д., мм рт.ст	95,32±0,50	100,42±0,53
ДАТ н., мм рт.ст	94,23±0,80	95,43±0,89
ІЧ САТдоб, %	67,73±8,89	51,56±1,13
ІЧ ДАТдоб, %	64,59±8,48	32,25±0,72*
ІНТ, %	63,60±1,05	63,25±1,10
ЧСС, уд/хв.	79,25±1,66	82,72±2,06
ПАТ доб., мм рт.ст	57,70±0,34	58,21±0,54
ПАТ д., мм рт.ст	58,31±0,53	60,31±0,75
ПАТ н., мм рт.ст	57,20±0,72	56,84±0,76
ВСАТдоб, мм рт.ст.	32,72±0,75	29,11±0,57
ВСАТд, мм рт.ст.	35,83±1,12	37,78±0,78
ВСАТн, мм рт.ст.	32,26±1,04	36,46±0,76
ВДАТдоб, мм рт.ст.	25,42±0,66	33,51±0,78*
ВДАТд, мм рт.ст.	16,68±0,53	38,25±1,19
ВДАТн, мм рт.ст.	46,12±0,82	39,22±0,79
ШРП САТ, мм рт. ст./год	23,74±3,83	24,85±2,13
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	16,83±2,31	17,73±1,36
ДІ САТ	6,58±1,16	6,46±1,19
ДІ ДАТ	1,14±1,93	4,99±2,15

Примітка: * — $p < 0,05$ між показниками I і II груп

Відповідно всі пацієнти, як за рівнем зниження САТ вночі, так і ДАТ, на початку спостереження, належали до профілю "non dipper". У двох групах реєструється значне збільшення індексу часу (ІЧ) САТ та ДАТ. У I групі ІЧ САТ збільшений на 57,2 % (в нормі, не повинен перевищувати 10 %), ІЧ ДАТ - на 49,5 %, в II групі - ІЧ САТ на 53,6 %, ІЧ ДАТ - на 50,6 %.

При аналізі швидкості ранкового підйому (ШРП) САТ та ДАТ встановлено перевищення припустимих показників. В нормі САТ не повинен підійматися швидше, ніж на 10 мм рт. ст./год [68,24]. У хворих I групи ШРП САТ становила $23,74 \pm 3,83$ мм рт.ст./год, що перевищує допустиме значення цього показника на 13,7 мм рт.ст./год (57,8 %), в осіб II групи вище допустимого показника - на 12,4 мм рт.ст./год (38,3 %). Показники ШРП ДАТ також перевищували нормальні значення. У нормі ДАТ не має підійматися швидше, ніж на 6 мм рт.ст./год [91]. Середня ШРП ДАТ у I групі перевищувала допустиме значення на 10,8 мм рт.ст./год. (64,2 %), в II групі - на 11,0 мм рт.ст./год (74,8 %).

Нами проаналізовано зміни варіабельності САТ (ВСАТ) і ДАТ (ВДАТ) у пацієнтів обох груп. Середні рівні ВСАТ доб. у I групі були вищі за нормальні значення на 17,7 мм рт.ст. (54,1 %), в II групі - на 1,6 мм рт.ст. (9,6 %).

При аналізі ВДАТ доб. встановлено перевищення показника норми на 13,4 мм рт.ст. (52,7 %) в I групі та на 8,6 мм рт.ст. (41,7 %) в II групі. В I групі встановлено збільшення рівня ВСАТд., (стандартне відхилення (SD) від норми до 15 мм рт. ст. для САТ у денний та нічний час), що значно перевищувало припустимі значення на 20,8 мм рт.ст. (58,1 %). В II групі цей показник був вище на 22,7 мм рт.ст. (60,2 %). Середня ВДАТд. в I групі була вищою за припустимі значення (до 14 мм рт.ст.) на 2,2 мм рт.ст. (13,2 %) та на 1,3 мм рт.ст. (8,4 %) - в II групі. Показник ВСАТн. в I групі перевищував припустимі значення (до 15 мм рт. ст.) на 17,2 мм рт.ст. (53,4 %), в II групі - на 16,2 мм рт.ст. (51,9 %), ВДАТн. - перевищував припустимі рівні (до 12 мм рт.ст.) на 34 мм рт.ст. (73,7 %) в I групі та на 27,2 мм рт.ст. (93,1 %) - в II групі.

Таким чином, на початку лікування у пацієнтів обох груп спостерігали недостатній контроль показників, які відображають пресорне навантаження тиском,

зокрема, - підвищені рівні середньодобових, денних та нічних значень САТ, ДАТ, ІЧ та недостатнє нічне зниження САТ, перевищення допустимих значень варіабельності САТ та ДАТ, показників ШРП САТ та ШРП ДАТ.

Нами проаналізовано динаміку змін основних показників ДМАТ у хворих I та II групи впродовж 12 тижнів лікування, залежно від додаткового застосування кверцетину.

Лікування впродовж 12 тижнів призвело до істотного зниження рівнів основних пресорних показників ДМАТ у пацієнтів обох груп при більш інтенсивному зниженні середніх значень основних показників ДМАТ у осіб I групи, порівняно з II групою, - за рахунок застосування кверцетину в комбінації з антигіпертензивною терапією. Зокрема, серСАТдоб. знизився до цільових значень у 83,3 % хворих, на $37,62 \pm 0,22$ мм рт.ст. (24,21 %) з $155,24 \pm 0,91$ до $117,58 \pm 0,68$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серСАТд. - на $35,16 \pm 0,17$ мм рт.ст. (22,16 %) - з $158,61 \pm 0,788$ до $123,45 \pm 0,61$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серСАТн. - на $45,34 \pm 0,05$ мм рт.ст. (30,52 %) - з $148,17 \pm 0,71$ до $102,83 \pm 0,76$ мм рт.ст., $p < 0,001$. Середній добовий рівень ДАТ (серДАТдоб.) знизився на $20,00 \pm 0,15$ мм рт.ст. (22,43 %) з $89,02 \pm 0,68$ до $69,02 \pm 0,58$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серДАТд. - на $24,16 \pm 0,69$ мм рт.ст. (25,32 %) - з $95,32 \pm 0,50$ до $71,19 \pm 1,19$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серДАТн. - на $32,28 \pm 0,06$ мм рт.ст. (34,25 %) - з $94,23 \pm 0,80$ до $61,95 \pm 0,74$ мм рт.ст., $p < 0,001$.

У II групі досягнути цільового добового САТ вдалось у достовірно меншій частці осіб: 70,9 % хворих. Відзначалось також і менш виразне, хоч і достовірне, зниження серСАТдоб. на $26,22 \pm 0,58$ мм рт.ст. (17,07 %) з $157,83 \pm 0,75$ до $131,6 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серСАТд. - на $30,79 \pm 0,17$ мм рт.ст. (18,71 %) з $163,90 \pm 1,12$ до $133,11 \pm 1,29$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серСАТн. - на $36,4 \pm 0,24$ мм рт.ст. (23,72 %) з $153,32 \pm 1,04$ до $120,9 \pm 1,28$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серДАТдоб. - на $10,44 \pm 0,23$ мм рт.ст. (10,5 %) з $98,61 \pm 0,66$ до $88,17 \pm 0,89$ мм рт.ст., $p < 0,01$; серДАТд. - на $9,01 \pm 0,54$ мм рт.ст. (8,97 %) з $100,42 \pm 0,53$ до $91,41 \pm 1,07$ мм рт.ст., $p > 0,05$; серСАТн. - на $14,74 \pm 0,44$ мм рт.ст. (15,45 %) з $95,43 \pm 0,89$ до $80,66 \pm 1,33$ мм рт.ст., $p < 0,05$ (Табл.3.2).

Таблиця 3.2

Динаміка показників ДМАТ у пацієнтів I та II груп

Показник, одиниця вимірювання	I група (n=58)				II група (n=62)			
	1 день	12 тижнів	абс., Δ %	1 день	12 тижнів	абс., Δ %	Міжгрупова різниця %	
1	2	3	4	5	6	7	8	
САТ доб., мм рт.ст	155,24±0,91	117,58±0,68	37,62±0,22 (-24,21 %) ^{***}	157,83±0,75	131,6±1,33	26,22±0,58 (-17,07 %)	-7,13 %	
САТ д., мм рт.ст	158,61±0,78	123,45±0,61	35,16±0,17 (-22,16 %) ^{**}	163,90±1,12	133,11±1,29	30,79±0,17 (-18,7 %)	-3,46 %	
САТ н., мм рт.ст	148,17±0,71	102,83±0,76	45,34±0,05 (-30,52 %) ^{**}	153,32±1,04	116,9±1,28	36,4±0,24 (-23, %)	-6,87 %	
ДАТ доб., мм рт.ст	89,02±0,68	69,02±0,58	20,00±0,15 (-22,43 %) ^{***}	98,61±0,66	88,17±0,89	10,44±0,23 (-10,5 %)	-11,9 %	
ДАТ д., мм рт.ст	95,32±0,50	71,19±1,19	24,16±0,69 (-25,32 %) ^{***}	100,42±0,53	91,41±1,07	9,01±0,54 (-8,97 %)	-16,33 %	
ДАТ н., мм рт.ст	94,23±0,80	61,95±0,74	32,28±0,06 (-34,25 %) ^{***}	95,43±0,89	80,66±1,33	14,74±0,44 (-15,45 %)	-18,8 %	
ІЧ САТдоб, %	67,73±8,89	21,12±1,54	-46,64 %	51,56±1,13	40,1±3,38	-11,4 %	-35,2 %	
ІЧ ДАТдоб, %	64,59±8,48	19,43±1,59	-45,19 %	32,25±0,72	11,3±0,42	-20,9 %	-24,29 %	
Інд.НТ, %	63,60±1,05	17,02±0,51	-46,58 % ^{***}	63,25±1,10	21,5±1,61	-41,7 %	-4,8 %	
ЧСС, уд/хв.	79,25±1,66	64,11±0,85	15,14±0,81 (-19,12 %)	82,72±2,06	73,8±1,13	8,93±0,93 (-10,7 %)	-8,4 %	

1	2	3	4	5	6	7	8
ПАТ доб., мм рт.ст.	57,70±0,34	49,72 ± 0,64	7,98 ± 0,3 (-13,8 %)**	58,21 ± 0,54	53,6 ± 1,65	4,61 ± 1,11 (-7,9 %)	-5,9 %
ПАТ Д., мм рт.ст.	58,31 ± 0,53	49,87 ± 0,59	8,47 ± 0,06 (-14,52 %)**	60,31 ± 0,75	54,07 ± 1,80	6,24 ± 1,05 (-10,33 %)	-4,19 %
ПАТ Н., мм рт.ст.	57,20 ± 0,72	49,57 ± 0,89	7,63 ± 0,17 (-13,3 %)**	56,84 ± 0,76	53,04 ± 1,59	3,8 ± -0,83 (-6,68 %)	-6,62 %
ВСАТдоб, мм рт.ст.	32,72 ± 0,75	10,1 ± 1,33	22,6 ± 0,58 (-69,1 %)	29,11 ± 0,57	16,6 ± 0,68	12,51 ± 0,11 (-42,9 %)	-26,2 %
ВСАТД, мм рт.ст.	35,83 ± 1,12	17,84 ± 2,31	18,21 ± 1,19 (-50,2 %)	37,78 ± 0,78	22,7 ± 0,60	15 ± 0,18 (-14,2 %)	-36 %
ВСАТН, мм рт.ст.	32,26 ± 1,04	11,3 ± 1,48	20,9 ± 0,44 (64,9 %)	36,46 ± 0,76	31,2 ± 0,70	5,2 ± 0,06 (-14,92 %)	-49,9 %
ВДАТдоб, мм рт.ст.	25,42 ± 0,66	6,81 ± 0,86	18,59 ± 0,2 (-73,1 %)	33,51 ± 0,78*	27,7 ± 0,57	5,8 ± 0,21 (-39,7 %)	-33,4 %
ВДАТД, мм рт.ст.	16,68 ± 0,53	8,15 ± 1,07	8,45 ± 0,54 (-50,9 %)	38,25 ± 1,19	25,32 ± 0,04	12,9 ± 1,15 (-33,7 %)	-17,2 %
ВДАТН, мм рт.ст.	46,12 ± 0,82	10,1 ± 1,33	36 ± 0,51 (-78,3 %)	39,22 ± 0,79	34,4 ± 0,74	4,8 ± 0,05 (-12,2 %)	-66,1 %
ШРП САТ, мм рт. ст./год	23,74 ± 3,83	12,2 ± 1,8	11,5 ± 2,1 (-48,5 %)	24,85 ± 2,13	22,2 ± 1,3	2,6 ± 0,8 (-10,4 %)	-38,1 %
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	16,83 ± 2,31	9,8 ± 1,7	7 ± 0,6 (-41,6 %)	17,73 ± 1,36	11,6 ± 1,5	6,1 ± 0,2 (-34,4 %)	-7,2 %
ДІ САТ	6,58 ± 1,16	16,7 ± 0,40	10,12 ± 0,76 (60,5 %)	6,46 ± 1,19	12,1 ± 0,44	5,64 ± 0,75 (46,64 %)	-13,9 %
ДІ ДАТ	1,14 ± 1,93	12,9 ± 2,5	11,76 ± 0,67* (91,1 %)	4,99 ± 2,15	11,7 ± 2,7	6,71 ± 0,6 (57,8 %)	-33,3 %

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; # — достовірна різниця $p < 0,05$, між показниками I та II групи;
δ — достовірна різниця $p < 0,05$, міжгрупового значення %

У двох групах також проаналізовано динаміку ІЧ протягом доби. ІЧ характеризує «навантаження тиском» у денні та нічні години. До лікування у двох групах спостерігали високі середньодобові значення ІЧ, що свідчило про стабільно підвищені рівні АТ протягом доби та, відповідно, - високий ризик серцево-судинних ускладнень у більшості обстежених хворих. В динаміці спостереження в осіб І групи зареєстровано достовірне ($p < 0,05$) зниження показників «навантаження тиском». Зокрема в І групі зареєстровано достовірне зниження показників «навантаження тиском»: ІЧ САТ знизився на 46,6 % з $67,73 \pm 8,89$ до $21,1 \pm 1,54$ %, $p < 0,01$; ІЧ ДАТ – на 45,19 % з $64,59 \pm 8,48$ до $19,4 \pm 1,59$ %, $p < 0,01$.

У ІІ групі відзначали менш виражене зниження рівнів цього показника. Середній рівень ІЧ САТ зменшився - на 11,4 % з $51,5 \pm 1,13$ до $40,1 \pm 3,38$ % - $p < 0,05$, та ІЧ ДАТ - на 20,9 % з $32,2 \pm 0,72$ до $11,3 \pm 0,42$, $p < 0,01$. Індекс навантаження тиском (Інд.НТ) в І групі знизився на 46,58 % (з $63,60 \pm 1,05$ до $17,02 \pm 0,51$ %), $p < 0,0001$; в ІІ групі - на 41,7 % (з $63,2 \pm 1,10$ до $21,5 \pm 1,61$ %), $p < 0,001$.

Відмічались позитивні зміни з боку ЧСС. Зокрема в І групі знизилась на $15,14 \pm 0,81$ уд/хв (19,1 %) з $79,25 \pm 1,66$ до $64,11 \pm 0,85$ уд/хв, $p < 0,0001$, в ІІ групі - на $8,93 \pm 0,93$ уд/хв (10,7 %) з $82,72 \pm 2,06$ до $73,8 \pm 1,13$ уд/хв., $p < 0,0001$.

Проаналізовано динаміку ПАТ у двох групах хворих. У І групі зміни характеризувались зменшенням серПАТдоб. на $7,98 \pm 0,3$ мм рт.ст. (13,8 %) з $57,70 \pm 0,34$ до $49,72 \pm 0,64$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серПАТд. - на $8,47 \pm 0,06$ мм рт.ст. (14,52 %) з $58,31 \pm 0,53$ до $49,87 \pm 0,59$ мм рт.ст., $p < 0,05$, серПАТн. - на $7,63 \pm 1,17$ мм рт.ст. (13,3 %) з $57,20 \pm 0,72$ до $49,57 \pm 0,89$ мм рт.ст., $p < 0,001$. В ІІ групі відзначалося менш виражене зниження серПАТдоб. – на $4,61 \pm 1,11$ мм рт.ст. (7,9 %) з $58,21 \pm 0,54$ до $53,6 \pm 1,65$ мм рт.ст., $p < 0,05$; серПАТд. - на $6,24 \pm 1,05$ мм рт.ст. (10,33 %) з $60,31 \pm 0,75$ до $54,07 \pm 1,80$ мм рт.ст., $p > 0,05$, серПАТн. - на $3,8 \pm 0,83$ мм рт.ст. (6,68 %) з $56,84 \pm 0,76$ до $53,04 \pm 1,59$ мм рт.ст., $p > 0,05$ (Табл.3.2). На фоні лікування кверцетином виявлене більш інтенсивне зниження середніх значень варіабельності САТ, ДАТ і ПАТ в І групі, порівняно з ІІ групою. Зокрема, у хворих І групи рівень

ВСАТдоб. знизився на $22,6 \pm 0,58$ мм рт.ст. (69,1 %) з $32,7 \pm 0,75$ до $10,1 \pm 1,33$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серВСАТд. - на $18 \pm 1,19$ мм рт.ст. (50,2 %) з $35,8 \pm 1,12$ до $17,8 \pm 2,31$ мм рт.ст., $p < 0,001$; сер ВСАТн. - на $20,9 \pm 0,44$ мм рт.ст. (64,9 %) з $32,2 \pm 1,04$ до $11,3 \pm 1,48$ мм рт.ст., $p < 0,01$; серВДАТдоб. - на $18,59 \pm 0,2$ мм рт.ст. (73,1 %) з $25,4 \pm 0,66$ до $6,81 \pm 0,86$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серДАТд. - на $8,45 \pm 0,54$ мм рт.ст. (50,9 %) з $16,6 \pm 0,53$ до $8,15 \pm 1,07$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серДАТн. - на $36 \pm 0,51$ мм рт.ст. (78,3 %) з $46,1 \pm 0,82$ до $10,1 \pm 1,33$ мм рт.ст., $p < 0,001$. Динаміка змін у II групі проявлялась менш інтенсивними змінами.

Зокрема, показник ВСАТдоб. знизився на $12,51 \pm 0,11$ мм рт.ст. (42,9 %) з $29,11 \pm 0,57$ до $16,6 \pm 0,68$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серВСАТд. - на $15 \pm 0,18$ мм рт.ст. (14,2 %) з $37,7 \pm 0,78$ до $22,7 \pm 0,60$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серВСАТн. - на $5,2 \pm 0,06$ мм рт.ст. (14,92 %) - з $36,4 \pm 0,76$ до $31,2 \pm 0,70$ мм рт.ст., $p < 0,01$; серВДАТдоб. - на $5,8 \pm 0,21$ мм рт.ст. (39,7 %) з $33,5 \pm 1,78$ до $27,7 \pm 0,57$ мм рт.ст., $p < 0,001$; серВДАТд. - на $12,9 \pm 1,15$ мм рт.ст. (33,7 %) з $38,2 \pm 1,19$ до $25,3 \pm 0,04$ мм рт.ст., $p < 0,01$; серВДАТн. - на $4,8 \pm 0,05$ мм рт.ст. (12,2 %) з $39,2 \pm 0,79$ до $34,4 \pm 0,74$ мм рт.ст., $p < 0,01$. Динаміка змін ШРП в I групі також характеризувалось більш інтенсивним зниженням, порівняно з таким же показником II групи.

Зокрема, в I групі ШРП САТ зменшилась наприкінці лікування на $11,5 \pm 2,1$ мм рт.ст./год. (48,5 %) з $23,7 \pm 3,8$ до $12,2 \pm 1,8$ мм рт.ст./год. проти зменшення на $2,6 \pm 0,8$ мм рт.ст./год. (10,4 %) з $24,8 \pm 2,1$ до $22,2 \pm 1,3$ мм рт.ст./год. - у II групі, $p < 0,01$. ШРП ДАТ в I групі зменшилась на $7,0 \pm 0,6$ мм рт.ст./год. (41,6 %) з $16,8 \pm 2,3$ до $9,8 \pm 1,7$ мм рт.ст./год.), $p < 0,05$ проти $6,1 \pm 0,2$ мм рт.ст./год. (34,4 %) з $17,7 \pm 1,3$ до $11,6 \pm 1,5$ мм рт.ст./год - у II групі ($p < 0,05$). Ді САТ в I групі мав тенденцію до збільшення на $10,12 \pm 0,76$ (з $6,58 \pm 1,16$ до $16,7 \pm 0,40$) - 60,5 %, в той час як в II групі Ді САТ збільшився лише на $5,65 \pm 0,75$ (з $6,46 \pm 1,19$ до $12,1 \pm 0,44$) - 46,6 %, Ді ДАТ відповідно в I групі збільшився на $11,76 \pm 0,67$ (з $1,14 \pm 1,9$ до $12,9 \pm 2,5$) - 91,1 %, в II групі на $6,71 \pm 0,6$ (з $4,99 \pm 2,1$ до $11,7 \pm 2,7$) - 57,3 %.

Динаміка змін показників ВСАТ та ВДАТ у двох групах на фоні 12 тижнів лікування графічно представлена на рис.3.1.

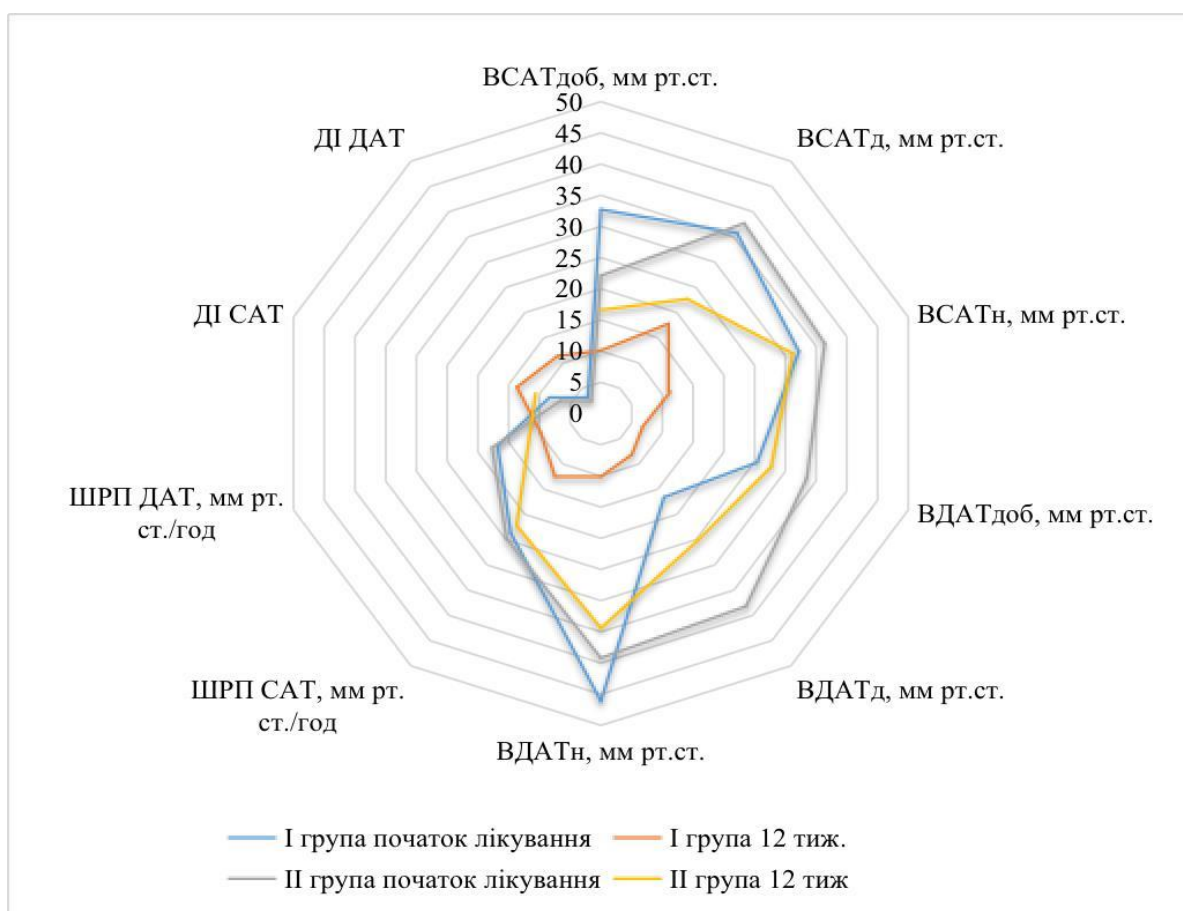


Рисунок 3.1 Динаміка ВСАТ та ВДАТ у двох групах

На початку дослідження у I групі у 77,5 % хворих спостерігали диспропорційний добовий ритм: у 43,1 % пацієнтів відмічалось недостатнє зниження нічного САТ «non dipper», у 6 пацієнтів (10,3 %) - стійке підвищення нічного САТ «night peaker», у 24,1 % - «over dipper». Наприкінці 12 тижнів лікування у групі хворих, яким додатково призначали корвітин (I група), відзначалось достовірне покращення добового профілю САТ у 72,4 % хворих. У II групі нормалізацію добового профілю вдалось досягнути лише у 35,5 % пацієнтів. При аналізі ДІ ДАТ на початку дослідження встановлено у I групі пацієнтів недостатнє зниження нічного ДАТ «non dipper» у 51,7 % осіб, у 6,9 % - стійке підвищення нічного ДАТ «night peaker», у 1,7 % - профіль ДІ ДАТ «over dipper». Наприкінці 12 тижня у групі хворим, у яких в лікуванні застосовувався корвітин, відзначалось достовірне покращення добового профілю

ДАТ у 58,3 %. Водночас, у II групі нормалізацію добового профілю ДАТ вдалось досягнути лише у 27,4 % пацієнтів (n=17) (табл.3.3, рис.3.2).

Таблиця 3.3

Динаміка показників добового профілю артеріального тиску

Групи	I група (n=58)			II група (n=62)		
	Добовий профіль САТ					
	1 день	12 тиж.	Δ %	1 день	12 тиж.	Δ %
«dipper»	13 (22,4 %)	55 (94,8 %)	72,4 %	22 (35,4 %)	44 (70,9 %)	35,5 %
«non-dipper»	25 (43,1 %)	3 (5,1 %)	37,9 %	20 (32,2 %)	10 (16,1 %)	16,1 %
«night-peaker»	6 (10,3 %)	-	10,3 %	12 (19,3 %)	3 (4,8 %)	14,5 %
«over-dipper»	14 (24,1 %)	-	24,1 %	8 (12,9 %)	5 (8,1 %)	4,8 %
	Добовий профіль ДАТ					
	1 день	12 тиж.	Δ %	1 день	12 тиж.	Δ %
«dipper»	22 (37,9 %)	56 (96,2 %)	58,3 %	2 (33,8 %)	38 (61,2 %)	27,4 %
«non-dipper»	30 (51,7 %)	2 (3,4 %)	-48,2 %	29 (46,7 %)	14 (22,5 %)	-17,8 %
«night-peaker»	4 (6,9 %)	-	-6,9 %	8 (12,9 %)	6 (9,7 %)	-3,2 %
«over-dipper»	1 (1,7 %)	-	-1,7 %	4 (6,4 %)	4 (6,4 %)	-

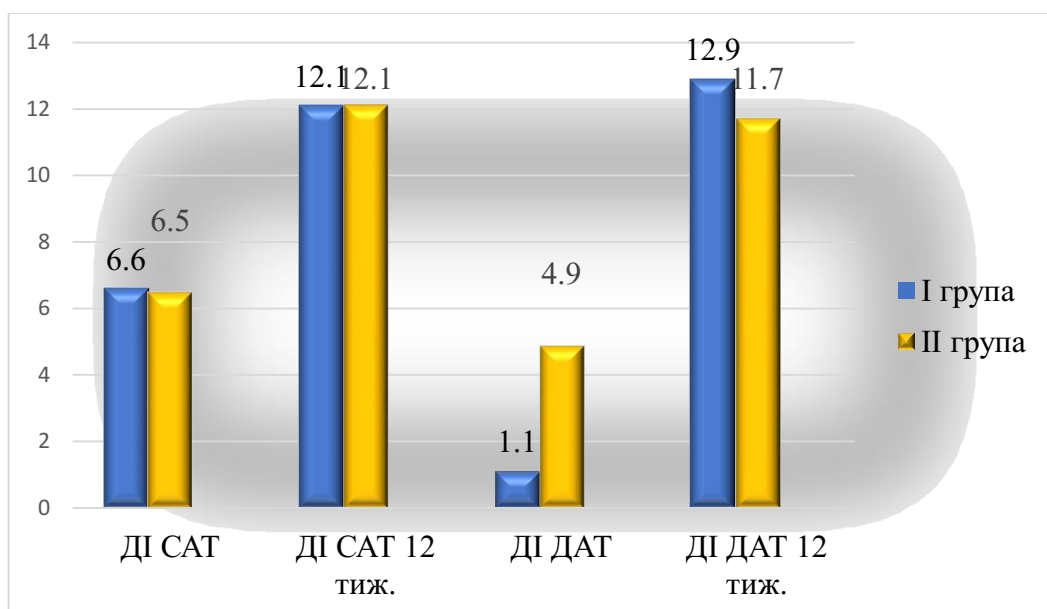


Рисунок 3.2 Динаміка ДІ САТ та ДІ ДАТ у двох групах

Таким чином, при застосуванні кверцетину у пацієнтів з АГ на фоні базисної терапії раміприл/амлодипіном (I група) спостерігалась більш виразна динаміка щодо зниження САТ та ДАТ, швидша нормалізація всіх показників ДМАТ, зменшення поширеності серед хворих патологічних добових профілів АТ (non-dipper, night-reaker, over-dipper). В результаті лікування істотно збільшилися частка осіб з нормальним (dipper) ступенем нічного зниження АТ та тих, хто досяг цільових рівнів ДМАТ у більшості хворих. Відзначається достовірно краща динаміка нормалізації показників варіабельності ДМАТ.

Отримані результати дозволяють припустити пришвидшення зниження ризику судинних фатальних і нефатальних подій на тлі поєднаної з кверцетином антигіпертензивної терапії, що може пояснюватися оригінальними ефектами кверцетину на ендотелій судин.

3.2 Динаміка змін показників ЕхоКГ у хворих на артеріальну гіпертензію, залежно від застосування кверцетину в комплексній терапії

Нами були проаналізовані зміни основних показників ЕхоКГ у хворих з АГ I та II груп.

Слід зазначити, що на початку лікування референтні значення всіх основних показників ЕхоКГ були перевищені у пацієнтів обох груп. Проте, аналізуючи динаміку показників ЕхоКГ хворих на АГ впродовж 12 тижневого лікування, було відмічено, що в I групі спостерігається більш вагомі позитивні зміни та більш виражена різниця між вихідними і прикінцевими рівнями показників, порівняно з II групою.

Зокрема, в I групі реєструвалося зменшення ІММЛШ на $12,47 \pm 4,58$ г/м² (10,56 %) - з $118,07 \pm 9,94$ до $105,6 \pm 5,36$ г/м² ($p < 0,01$), в той час, як в II групі на - $4,45 \pm 0,71$ г/м² (4,01 %) - з $111,03 \pm 8,33$ до $106,58 \pm 7,62$ г/м² ($p > 0,05$). Середня ТМШП зменшилась у I групі на $5,61 \pm 0,12$ мм (33,3 %) - з $16,82 \pm 0,54$ до $11,21 \pm 0,42$ мм ($p < 0,001$), в II групі - на $2,68 \pm 0,03$ (20,3 %) - з $13,18 \pm 0,40$ до $10,5 \pm 0,37$ мм ($p < 0,001$); середня ТЗСЛШ - на $1,51 \pm 0,09$ (11,31 %) - з $13,34 \pm 0,36$ до $11,83 \pm 0,45$ мм ($p < 0,01$) (I) та на $1,36 \pm 0,02$ (10,55 %) - з $12,89 \pm 0,43$ до $11,53 \pm 0,41$ ($p < 0,05$), відповідно у II групі.

Також, в групі додаткового лікування кверцетином (I група) виявлена більш виражена тенденція до зменшення розмірів ЛП (d ЛП). Зокрема, відмічалось зменшення цього показника на $5,04 \pm 0,28$ мм (10,97 %) - з $45,93 \pm 1,89$ до $40,89 \pm 1,61$ ($p < 0,05$), в той час, як в II групі - на $2,17 \pm 0,15$ мм (5,16 %) - з $42,01 \pm 2,6$ до $39,84 \pm 2,76$ мм ($p > 0,05$).

Середнє значення КСР ЛШ в I групі зменшилося за 12 тижнів на $1,89 \pm 0,13$ мм (5,55 %) з $34,03 \pm 1,81$ до $32,14 \pm 1,68$ мм ($p > 0,05$), в II групі - на $1,18 \pm 0,09$ мм (3,56 %) з $33,07 \pm 1,64$ до $31,89 \pm 1,73$ мм ($p > 0,05$).

Результати ЕхоКГ на початку дослідження і через 12 тижнів лікування, що відобразили динаміку показників кардіального ремоделювання залежно від додаткового використання кверцетину представлені у табл.3.4.

Таблиця 3.4. Динаміка основних показників ЕхоКГ у хворих на артеріальну гіпертензію I та II груп

Показник, одиниці вимірювання, референтні значення	I група (n=58)		абс., Δ %	II група (n=62)		абс., Δ %	різниця Δ %
	1 день	12 тижнів		1 день	12 тижнів		
ІММЛШ, г/м ² (43-95 г/м ²)	118,07 ± 9,94	105,6 ± 5,36	12,47 ± 4,58** (-10,56 %)	111,03 ± 8,33	106,58 ± 7,62	4,45 ± 0,71 (-4,01 %)	-6,55 %
ТМШШ, мм (6-9 мм)	16,82 ± 0,54	11,21 ± 0,42	5,61 ± 0,12*** (-33,3 %)	13,18 ± 0,40	10,5 ± 0,37	2,68 ± 0,03*** (-20,3 %)	13 %*
ТЗСЛШ, мм (6-9 мм)	13,34 ± 0,36	11,83 ± 0,45	1,51 ± 0,09** (-11,31 %)	12,89 ± 0,43	11,53 ± 0,41	1,36 ± 0,02* (-10,55 %)	-0,76 %
d ЛПШ, мм (19-40 мм)	45,93 ± 1,89	40,89 ± 1,61	5,04 ± 0,28* (-10,97 %)	42,01 ± 2,61	39,84 ± 2,76	2,17 ± 0,15 (-5,16 %)	-5,8 %*
КСР ЛШ, мм	34,03 ± 1,81	32,14 ± 1,68	1,89 ± 0,13 (-5,55 %)	33,07 ± 1,64	31,89 ± 1,73	1,18 ± 0,09 (-3,56 %)	-1,92 %
КДР ЛШ, мм (39-53 мм)	44,12 ± 1,26	40,88 ± 1,12	3,24 ± 0,14* (-7,34 %)	42,76 ± 0,97	41,62 ± 0,92	1,14 ± 0,05 (-2,66 %)	-4,6 %
КСО ЛШ, мл (19-49 мл)	66,35 ± 2,07	62,18 ± 1,98	4,17 ± 0,09** (-6,28 %)	62,73 ± 1,91	60,35 ± 1,48	2,38 ± 0,43 (-3,97 %)	-2,3 %
КДОЛШ, мл (56-104 мл)	156,15 ± 1,57	150,01 ± 1,48	6,14 ± 0,09** (-3,9 %)	152,09 ± 1,69	149,61 ± 1,52	2,48 ± 0,17 (-1,63 %)	-2,27 %
УО ЛШ, мл (50-70 мл)	73,19 ± 1,78	78,35 ± 1,68	5,16 ± 0,1* (7,05 %)	73,47 ± 1,45	75,38 ± 1,51	1,91 ± 0,06 (2,59 %)	-4,4 %
ХО ЛШ, л/хв. (4-6 л/хв)	5,66 ± 0,52	6,71 ± 0,56	1,05 ± 0,04 (18,5 %)	5,44 ± 0,45	6,56 ± 0,51	1,12 ± 0,06 (20,5 %)	-2,1 %
ФВ, % (> 55 %)	58,32 ± 1,22	64,26 ± 1,26	5,94 %	60,09 ± 1,14	62,42 ± 1,11	-2,33 ± 0,03 (3,87 %)	2,07 %

Примітка: * — $p < 0, 05$, ** $p < 0, 01$, *** $p < 0, 001$

Середній рівень КДР ЛШ в I групі знизився на $3,24 \pm 1,26$ до $8 \pm 1,12$ мм) ($p < 0,05$) в I групі та на $1,14 \pm 0,05$ мм (2,66 %) з $42,76 \pm 0,97$ до $41,62 \pm 0,92$ мм - в II групі ($p > 0,05$). Середній КСО ЛШ в групі додаткового застосування кверцетину (I) зменшився на $4,17 \pm 0,09$ мл (6,28 %) з $66,35 \pm 2,07$ до $62,18 \pm 1,98$ мл ($p < 0,01$), в II групі - на $2,38 \pm 0,43$ мл (3,97 %) з $62,73 \pm 1,91$ до $60,35 \pm 1,48$ мл ($p > 0,05$); КДОЛШ - на $6,14 \pm 0,09$ мл (3,9 %) з $156,15 \pm 1,57$ до $150,01 \pm 1,48$ мл ($p < 0,01$) та на $2,48 \pm 0,17$ мл (1,63 %) з $152,09 \pm 1,69$ до $149,61 \pm 1,52$ мл ($p > 0,05$), відповідно.

Рівні УО,ХО ЛШ та ФВ на фоні 12 тижневого лікування мали тенденцію до покращення в обох групах, але з певною перевагою у осіб I групи. Середній рівень УО у I групі зріс на $5,16 \pm 0,1$ мл (7,05 %) - з $73,19 \pm 1,78$ до $78,35 \pm 1,68$ мл ($p < 0,05$), в II групі - на $1,91 \pm 0,06$ мл (2,59 %) - з $73,47 \pm 1,45$ до $75,38 \pm 1,51$ ($p > 0,05$); ХО ЛШ - на $1,05 \pm 0,04$ л/хв. (18,5 %) з $5,66 \pm 0,52$ до $6,71 \pm 0,56$ л/хв.) в I групі та на $1,12 \pm 0,06$ л/хв. (20,5 %) - з $5,44 \pm 0,45$ до $6,56 \pm 0,51$ л/хв. II групі ($p > 0,05$).

Впродовж 12 тижнів лікування, ФВ без вагомої динаміки в I групі - на 1,94 % - з 58,32 % до 60,26 % ($p < 0,001$), той час, як підвищення ФВ в II групі відбувалося лише на 1,33 % - з 60,09 % до 61,42 % ($p > 0,05$).

Таким чином, на основі отриманих даних динаміки ЕхоКГ на фоні 12 тижневого лікування у осіб, у яких додатково застосовували кверцетин, нами відмічено позитивний вплив на більшість показників ремоделювання серця, як порівняно з первинними даними, так із результатами у пацієнтів II групи. Це можна пояснити оптимізацією процесів цитопротекторної активності на рівні міокарда та ендотелію артерій та покращенням внаслідок цього регуляції скоротливої здатності міокарду і стану кардіоміоцитів.

3.3 Порівняльний аналіз динаміки показників Холтер-ЕКГ у хворих на артеріальну гіпертензію, залежно від додаткового застосування кверцетину

У підрозділі представлено результати порівняльного аналізу динаміки порушень серцевого ритму і провідності у хворих на АГ (за медіанними (серединним)

значеннями показників добового моніторування ЕКГ), залежно від додаткового використання в лікуванні кверцетину (Табл. 3.5).

На початку дослідження дві порівнювані групи в цілому були співставні за показниками поширеності порушень ритму і провідності у хворих на АГ за даними Холтер-ЕКГ, хоча дещо частіше в I групі реєструвались епізоди шлуночкової екстасистолії (ШЕ): 326 епізодів проти 220 епізодів в II групі. Навпаки, епізоди синусової брадикардії у I групі зустрічалась дещо рідше, ніж в II групі (14 проти 21). Проте, певні розбіжності між групами на початку лікування не досягли рівня статистичної значущості ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз медіанних (серединних) значень показників Холтер-ЕКГ засвідчив позитивні зміни серцевого ритму і провідності впродовж 12 тижнів спостереження у хворих обох груп, але з істотною перевагою в групі з додатковим застосуванням кверцетину (I група). Зокрема, встановлене більш інтенсивне зменшення ЧСС д. (на 22,3 %, медіана - з 85 уд/хв. на початку до 66 уд/хв. – наприкінці дослідження, $p < 0,001$) в порівнянні з II групою (2,2 %, з 90 до 88 уд/хв). У I групі відзначалось також достовірне зменшення на 55,5 % серединної кількості епізодів шлуночкової екстрасистолії (з 326 до 145 екстрасистолічних комплексів, $p < 0,001$) проти 18,6 % (з 220 до 179 комплексів) у II групі.

Нами встановлено позитивний вплив додаткового застосування кверцетину і на частоту епізодів пароксизмальної фібриляції передсердь. У хворих I групи достовірно медіанна частота її виникнення знизилась на 62,1 % (з 58 до 22 епізодів, $p < 0,001$) проти менш виражених змін у II групі (на 38,8 %, з 54 до 33 епізодів).

Таблиця 3.5

Динаміка медіанних (серединних) значень частоти виникнення порушень серцевого ритму і провідності у I і II групах

Порушення	I група (n=58) Me [Q1;Q3]		Δ %	II група (n=62) Me [Q1;Q3]		I-II група Δ %
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
ЧССд./хв	85,00 (74,00; 89,00)	66,00 (58,70; 73,00)	-22,3 %*	90,00 (82,00; 98,00)	88,00 (83,00; 95,00)	-2,2 % -20,1 %#
ЧССн./хв	65,00 (61,00; 72,00)	61,00 (58,00; 64,00)	-6,1 %	62,00 (55,00; 68,00)	61,00 (57,00; 67,00)	-1,6 % -4,5 %
ЧССдоб./хв	92,00 (78,00; 96,00)	86,00 (84,00; 88,00)	-6,5 %	75,00 (70,00; 80,00)	73,00 (70,00; 78,00)	-2,6 % -3,9 %
max ЧСС/хв	118,00 (107,00; 122,00)	106,00 (98,00; 109,00)	-10,1 %*	122,00 (111,00; 123,00)	120,00 (112,00; 123,00)	-1,6 % -8,5 %
min ЧСС/хв	59,00 (52,00; 59,00)	58,00 (55,00; 59,00)	-1,69 %	56,00 (52,00; 61,00)	53,00 (52,00; 61,00)	-5,3 %* -3,61 %
ШЕ	326 (232; 344)	145 (114; 272)	-55,5 %**	220 (178; 230)*	179 (146; 193)*	-18,6 % -39,9 %#
АВ ритм	4 (1;6)	2 (1;3)	-50,0 %*	9 (6;18)	6 (2;11)	-33,3 % -16,7 %#
СВЕ	412 (329;515)	228 (112, 311)	-44,6 %**	445 (312;518)	370 (122, 324)	-16,8 % -27,8 %#
СВ. тахікардія	32 (20;36)	25 (19, 30)	-21,8 %*	35 (37;48)	29 (20;32)	-17,1 % -4,7 %
ФП	58 (23;62)	22 (12;26)	-62,1 %*	54 (37;61)	33 (27;37)	-38,8 % -23,3 %#

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; # — достовірна різниця $p < 0,05$, між показниками I та II групи

3.4 Аналіз взаємозв'язків між показниками ДМАТ, ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ у хворих на АГ в динаміці спостереження, залежно від застосування кверцетину

Для виявлення взаємозв'язків між досліджуваними показниками ДМАТ, ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ з метою виявлення кореляцій, що зумовлюють недосягнення основних цільових показників АТ нами проведено кореляційний аналіз, результати якого представлені у Табл. 3.6. Зокрема, виявлено сильний, прямий, достовірний кореляційний зв'язок між показником недосягнення цільового САТдоб. та серСАТ день, ($R = 0,750$; $p < 0,001$). Недосягнення цільового САТдоб. також достовірно зворотно пов'язане з помірної сили кореляційним зв'язком із розмірами правого шлуночка ($R = -0,583$; $p < 0,001$) та ФВ ЛШ ($R = 0,406$; $p < 0,026^*$). Розлади серцевого ритму мають слабкої сили прямі кореляційні взаємозв'язки з серДАТніч ($R = 0,116$, $p > 0,05$); ЧСС ($R = 0,152$, $p > 0,05$), зворотній кореляційний зв'язок – з ПАТ ($R = -0,132$, $p > 0,05$). Розлади серцевого ритму достовірно корелюють з ІЧ САТ ($R = 0,473$, $p = 0,008^*$).

Таблиця 3.6

Кореляційні зв'язки показників ДМАТ, ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ

Показники кореляції	Характеристика кореляційного зв'язку		
	r_{xy}	Сила зв'язку	p
1	2	3	4
недосягнення цільового САТдоб. – серСАТ д.	0,750	сильний	< 0,001*
недосягнення цільового САТдоб. – ПШ	-0,583	помірний	< 0,001*
недосягнення цільового САТдоб. – ФВ	0,406	помірний	0,026*
недосягнення цільового САТдоб. – ЛП	0,380	помірний	0,038*
недосягнення цільового САТдоб. – ІММЛШ	-0,184	слабкий	0,329
розлади серцевого ритму – серДАТ ніч	0,116	слабкий	0,540

розлади серцевого ритму – ЧСС	0,152	слабкий	0,422
ретинопатія – серСАТ ніч	0,150	слабкий	0,428
розлади серцевого ритму – ПАТ день	-0,132	слабкий	0,488
розлади серцевого ритму – кверцетин	-0,473	помірний	0,008*
розлади серцевого ритму – ДІ	0,177	слабкий	0,350
розлади серцевого ритму – ІМТ	-0,225	слабкий	0,232
ретинопатія – серСАТ ніч	0,150	слабкий	0,428
ретинопатія – кверцетин	-0,335	помірний	0,070
ретинопатія – ІМТ	0,250	слабкий	0,182
тютюнопаління – серСАТ день	0,355	помірний	0,054
тютюнопаління – серДАТ день	0,198	слабкий	0,294
кверцетин – ЧСС	-0,441	помірний	0,015*
кверцетин – недосягнення цільового САТд.	-0,725	сильний	< 0,001*
кверцетин – ПАТ день	-0,439	помірний	0,015*
кверцетин – розлади серцевого ритму	-0,473	помірний	0,008*
кверцетин – правий шлуночок	-0,104	слабкий	0,586
кверцетин – перегородка	-0,499	помірний	0,005*
кверцетин– лівий шлуночок	-0,306	помірний	0,100
кверцетин– стінка ЛШ (діаст.)	-0,244	слабкий	0,193
кверцетин– ліве передсердя	-0,102	слабкий	0,593
кверцетин – імплш	-0,134	слабкий	0,492
кверцетин – ФВ	-0,422	помірний	0,020*
ІМТ – вік	0,181	слабкий	0,337
ІМТ – серДАТ день	0,114	слабкий	0,550
ІМТ – серСАТ ніч	0,140	слабкий	0,462
ІМТ – серДАТ ніч	0,360	помірний	0,051
ІМТ – ІЧ САТ	-0,177	слабкий	0,349

ІМТ – ПАТ добовий	-0,106	слабкий	0,579
ІМТ – ІНТ	-0,250	слабкий	0,182
вік – ПАТ ніч	0,398	помірний	0,029*
вік – ІЧ ДАТ	-0,515	помірний	0,004*
вік – ІНТ	0,113	слабкий	0,552
вік – ДІ	0,337	помірний	0,068
вік – перегородка	-0,281	слабкий	0,132
ФВ – серСАТ ніч	-0,153	слабкий	0,419
ФВ – серСАТ ніч	-0,153	слабкий	0,419
ФВ – серСАТдобовий	0,406	помірний	0,026*
ФВ – ПАТ день	0,427	помірний	0,018*
ФВ – ІЧ ДАТ	0,416	помірний	0,022*
ФВ – застосування кверцетину	-0,423	помірний	0,020*
ФВ – лівий шлуночок	-0,578	помірний	< 0,001*
ФВ – ліве передсердя	-0,464	помірний	0,010*

Епізоди надшлуночкових екстрасистол виявляли значної сили кореляцію із товщиною МШП ($r = 0,288$; $p = 0,039$), товщиною стінки правого шлуночка ($r=0,371$; $p=0,007$). Встановлено, що при збільшенні передньо-заднього розміру правого шлуночка, товщини його стінки та тиску у легеневій артерії достовірно збільшувалась і частота шлуночкових екстрасистол.

Застосування кверцетину продемонструвало наступні кореляційні зв'язки: зворотній сильний достовірний - з недосягненням цільового САТдоб. ($R=-0,725$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний - з ЧСС ($R=-0,441$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний - із сер.ПАТ день ($R=-0,439$, $p < 0,001$); зворотній, помірної сили, достовірний - з товщиною МШП ($R=-0,499$, $p < 0,001$); зворотній, слабкий, достовірний - з товщиною стінки ЛШ ($R=-0,244$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний - з розміром ЛШ ($R=-0,306$, $p < 0,001$); зворотній, слабкий, достовірний - з ІММЛШ ($R=-0,16$, $p < 0,001$) та розміром ПШ ($R=-0,306$, $p < 0,001$); розміром ЛП ($R=-0,102$, $p < 0,001$); зворотній, достовірний, помірний – з ФВ ($R=-0,423$, $p < 0,05$);

зворотній, помірний, достовірний - з розладами ритму серця ($R=-0,473$, $p < 0,01$) (Рис.4.1).

Застосування кверцетину характеризується позитивними змінами основних показників патологічного ремоделювання камер серця, зокрема розмірів ЛШ та ЛП, істотно покращує їх морфофункціональний стан та сприяє кращому досягненню цільового рівня САТдоб., що сприятливо впливає на перебіг та прогноз АГ. Проаналізовані кореляційні зв'язки продемонстрували позитивний ефект кверцетину на структурно-функціональний стан міокарда, покращує основні показники патологічного ремоделювання ЛШ та ЛП, впливає на процеси відновлення загальної та регіональної скоротливості міокарда, підвищує ФВ та сприяє кращому досягненню цільового рівня САТдоб., що позитивно впливає на перебіг АГ, прискорює досягнення цільових рівнів АТ, а також попереджує ураження органів-мішеней, покращує перебіг АГ.

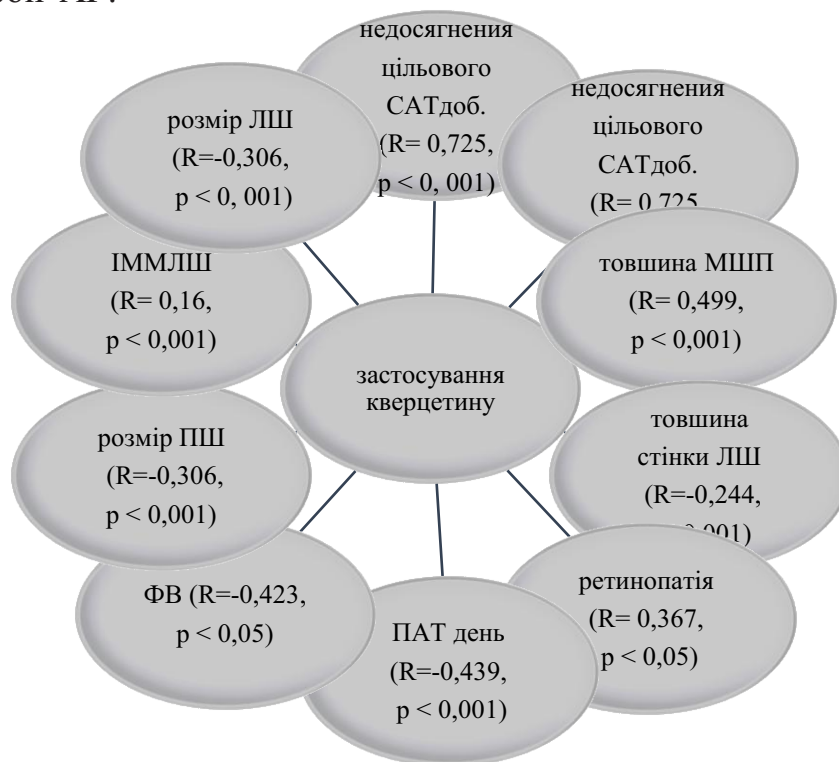


Рисунок 3.3. Кореляційний зв'язок застосування кверцетину в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію та показників добового моніторингу артеріального тиску, ЕхоКГ

Резюме. На початку дослідження результати ДМАТ демонстрували ознаки перевищення цільових значень САТ та ДАТ, підвищення ВАР АТ та швидкості ранкового наростання АТ, недостатнє нічне зниження АТ та вищі рівні показника «навантаження тиском» – ІЧ у нічний час, свідчили про порушення регуляції АТ. У групі додаткового застосування кверцетину (І група) в динаміці спостереження відзначається більш істотне зниження рівнів основних показників ДМАТ, порівняно з ІІ групою.

Зокрема в І групі вдалось досягнути цільового рівня серСАТдоб. у 83,3 % хворих, в той час, як в ІІ групі цільового рівня досягнула достовірно менша частка осіб: 70,9 % хворих. Впродовж 12 тижневого лікування відмічається інтенсивніша динаміка зниження САТ доб. в І групі, що характеризується зниженням САТдоб. на 24,2 % (з $155,2 \pm 0,9$ до $117,58 \pm 0,68$ мм рт.ст., $p < 0,001$), в ІІ групі на 17,07 %, (з $157,83 \pm 0,75$ до $131,6 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,001$), різниця між групами 7,13 %.

Відмічається також достовірне переважання інтенсивності динаміки зниження ДАТ доб. в І групі на 22,4 % (з $89,02 \pm 0,68$ до $69,02 \pm 0,58$ мм рт.ст., $p < 0,001$), проти 10,14 % (з $98,61 \pm 0,66$ до $82,17 \pm 0,89$ мм рт. ст., $p < 0,01$) - ІІ група, різниця між групами 12,26 %.

У І групі відзначалось зменшення серПАТдоб. на 13,8 % (з $57,70 \pm 0,34$ до $49,72 \pm 0,64$ мм рт.ст., $p < 0,001$). В ІІ групі воно було менш інтенсивним – 7,9 % (з $58,21 \pm 0,54$ до $53,6 \pm 1,65$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Різниця між групами 5,9 %.

В динаміці 12 - тижневого спостереження в І групі ІЧ САТ знизився на 46,6 % (з $67,73 \pm 8,89$ до $21,1 \pm 1,54$ %, $p < 0,0001$). В ІІ групі відзначали менш виражене зниження ІЧ САТ - на 11,4 % (з $51,5 \pm 1,13$ до $40,1 \pm 3,38$ %, $p < 0,05$), різниця між групами 35,2 %. ІЧ ДАТ в І групі знизився на 45,19 % (з $64,59 \pm 8,48$ до $19,4 \pm 1,59$ %, $p < 0,0001$), в ІІ групі - на 20,9 % (з $32,2 \pm 0,72$ до $11,3 \pm 0,42$, $p < 0,01$), різниця між групами 24,29 %. Індекс навантаження тиском (Інд.НТ) в І групі знизився на 46,58 % (з $63,60 \pm 1,05$ до $17,02 \pm 0,51$ %), $p < 0,0001$; в ІІ групі - на 41,7 % (з $63,2 \pm 1,10$ до $21,5 \pm 1,61$ %), $p < 0,001$. Різниця між групами склала - 4,88 %.

На фоні лікування кверцетином виявлене більш інтенсивне зниження середніх значень варіабельності САТ, ДАТ у осіб І групи, порівняно зі змінами у ІІ групі.

Встановлено достовірне зниження показника ВСАТдоб. в І групі на 69,1 %, проти 42,9 % в ІІ групі, ВСАТд. на 50,2 % (І) проти 14,2 % (ІІ), ВСАТн. на 64,9 % (І) проти 14,9 % (ІІ) %, серВДАТдоб. зменшився на 73,1 % (І) проти 39,7 % (ІІ) проти показників в ІІ групі, серДАТд.на 50,9 % (І) проти 33,7 % (ІІ), серВДАТн.на 78,3 % (І) проти 12,2 % (ІІ).

Ді САТ в І групі мав тенденцію до збільшення на 60,5 % (з $6,58 \pm 1,16$ до $16,7 \pm 0,40$), в той час як в ІІ групі Ді САТ збільшився на 46,6 % (з $6,46 \pm 1,19$ до $12,1 \pm 0,44$). Ді ДАТ в І групі збільшився на 91,1 % (з $1,14 \pm 1,9$ до $12,9 \pm 2,5$), в ІІ групі на 57,3 % (з $4,99 \pm 2,1$ до $11,7 \pm 2,7$).

На основі отриманих даних динаміки ЕхоКГ на фоні 12 тижневого лікування додатково застосовували кверцетин слід зазначити позитивний вплив на патологічне ремоделювання камер серця. На фоні 12 тижневого лікування з застосуванням кверцетину динаміка зменшення середнього рівня показника ІММЛШ у І групі (10,56 %) вдвічі переважала зміни відповідного показника у ІІ групі (4,04 %) – 1,83 %, $p < 0,001$. Середня ТМШП у І групі зменшилась на 33,3 %, у ІІ групі на 20,31 %, різниця між групами склала - 13,01 %, $p < 0,001$. Зменшення середнього діаметру ЛП у І групі становила 10,97 %, тобто вдвічі інтенсивніша проти змін у ІІ групі (5,16 %, $p < 0,001$).

Рівень КСР ЛШ в І групі зменшився за 12 тижнів на 5,55 % (з $34,03 \pm 1,81$ до $32,14 \pm 1,68$ мм), $p > 0,05$, в ІІ групі - на 3,56 % (з $33,07 \pm 1,64$ до $31,89 \pm 1,73$ мм), $p > 0,05$; КДР ЛШ - на 7,34 % (з $44,12 \pm 1,26$ до $8 \pm 1,12$ мм), $p < 0,05$ в І групі та на 2,66 % (з $42,76 \pm 0,97$ до $41,62 \pm 0,92$ мм) - в ІІ групі, $p > 0,05$; КСО ЛШ в групі додаткового застосування кверцетину (І) зменшився на 6,28 % (з $66,35 \pm 2,07$ до $62,18 \pm 1,98$ мл), $p < 0,01$, в ІІ групі - на 3,97 % (з $62,73 \pm 1,91$ до $60,35 \pm 1,48$ мл), $p > 0,05$; КДОЛШ - на 3,9 % (з $156,15 \pm 1,57$ до $150,01 \pm 1,48$ мл), $p < 0,01$ та на 1,63 % (з $152,09 \pm 1,69$ до $149,61 \pm 1,52$ мл), $p > 0,05$. Середній рівень УО у І групі зріс на 7,05 %, в ІІ групі - 2,59 %, ХО ЛШ - на 18,5 % в І групі та на 20,5 % - ІІ група.

Впродовж 12 тижнів лікування, ФВ - без вагової динаміки: в I групі вона зросла на 1,94 % проти 1,33 % в II групі ($p > 0,05$).

При застосуванні кверцетину відзначається достовірно інтенсивніше зменшення частоти епізодів шлуночкової екстрасистолії - на 55,5 % (з 326 до 145 екстрасистолических комплексів, $< 0,001$) проти 18,6 % - в II групі з (220 до 179 екстрасистолических комплексів, $p < 0,01$).

Зменшення частоти виникнення надшлуночкової екстрасистолії спостерігалось в обох групах на 44,6 % (I група) та 16,8 % (II група). В групі кверцетину ці показники досягли достовірної значущості - $p < 0,001$. Достовірно зменшилась також і середня кількість пароксизмів фібриляції передсердь: у групі кверцетину - на 62,1 % (з 58 до 22 епізодів, $p < 0,001$) проти 38,8 % (з 54 до 38, $p < 0,05$) у II групі.

Між застосуванням кверцетину встановлено достовірний, сильний, зворотній кореляційний зв'язок з недосягненням цільового САТдоб. ($R=-0,725$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок - з ЧСС ($R=-0,441$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок - з сер.ПАТ день ($R=-0,439$, $p < 0,001$); зворотній, помірної сили, достовірний кореляційний зв'язок - з товщиною МШП ($R=-0,499$, $p < 0,001$); зворотній, слабкий, достовірний кореляційний зв'язок з товщиною стінки ЛШ ($R=-0,244$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок - з розміром ЛШ ($R=-0,306$, $p < 0,001$); зворотній, слабкий, достовірний кореляційний зв'язок - з ІММЛШ ($R=-0,16$, $p < 0,001$) та розміром ПШ ($R=-0,306$, $p < 0,001$); розміром ЛП ($R=-0,102$, $p < 0,001$); зворотній, достовірний, помірний кореляційний зв'язок - із застосуванням кверцетину та ФВ день ($R=-0,423$, $p < 0,05$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок застосуванням з розладами ритму серця ($R=-0,473$, $p < 0,01$), а також зворотній, помірної сили кореляційний зв'язок - із ретинопатією ($R=-0,367$, $p < 0,05$).

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ,МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АГ, ЗАЛЕЖНО ВІД ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ

4.1 Динаміка показників ліпідного спектру крові у хворих на АГ за використання кверцетину

У розділі представлений аналіз змін основних показників ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у двох групах хворих на АГ на початку дослідження, через 2 і 12 тижнів лікування.

За даними літератури поширеність проатерогенної дисліпідемії, а саме - підвищення рівня ХС ЛПНЩ, гіпергліцеридемії і зниження ХС ЛПВЩ у хворих на АГ сягає близько 80 %.

Згідно нашого дослідження у хворих на АГ I і II групи реєструвались підвищені середні рівні проатерогенних показників ліпідного обміну: ЗХС - $5,25 \pm 0,13$ ммоль/л (I) і $5,62 \pm 0,14$ ммоль/л (II), $p > 0,05$; ХС ЛПНЩ - $3,66 \pm 0,253$ ммоль/л (I) і $3,44 \pm 0,12$ ммоль/л (II), $p > 0,05$; ХС ЛПДНЩ - $1,05 \pm 0,14$ ммоль/л (I) і $0,82 \pm 0,05$ ммоль/л (II), $p > 0,05$; ТГ $2,13 \pm 0,16$ ммоль/л (I) і $1,84 \pm 0,12$ ммоль/л (II), $p > 0,05$; КА - $2,88 \pm 0,15$ ммоль/л (I) і $2,36 \pm 0,4$ ммоль/л (II), $p < 0,05$. Підвищенні рівні ХС ЛПНЩ разом з підвищенням ЗХС вказує на наявність у осіб двох груп дисліпідемії IIб класу за класифікацією D. Fredrickson, свідчить про високу атерогенність цієї дисліпідемії, а наявність достовірного зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ, значно підвищує ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень.

Частка осіб, що мали перевищення цільового рівня ЗХС $> 1,8$ ммоль/л становила 70,6 % (n=41) - I група, проти 67,7 % (n=42) - II група.

Середній рівень ХС ЛПВЩ становив $1,25 \pm 0,04$ ммоль/л (I) і $1,4 \pm 0,04$ ммоль/л (II), ($p > 0,05$). Проаналізовано середній рівень ХС не-ЛПВЩ, який відображає суму

всіх проатерогенних ліпопротеїнів та є узагальненим маркером СС-ризиків пов'язаного з дисліпідемією. На початку дослідження середній рівень ХС не-ЛПНЩ в I групі становив $3,9 \pm 0,09$ ммоль/л, в II групі - $3,95 \pm 0,04$ ммоль/л. Таким чином, при аналізі порушень ліпідного обміну у хворих на АГ достовірних відмінностей середніх значень його основних показників - ЗХ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та КА на початку дослідження між досліджуваними групами не виявлено ($p > 0,05$) (табл. 4.1., 4.2.)

На фоні лікування відмічалось зниження середніх рівнів проатерогенних фракцій ліпідів в обох групах. На 2 тижень середній рівень ХС не-ЛПВЩ в I групі знизився на 17,6 % (з $3,9 \pm 0,09$ до $3,21 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0001$) проти зниження на 14,1 % в II групі (з $3,95 \pm 0,04$ до $3,39 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,001$), різниця між групами 3,5 % ($p > 0,05$). Через 12 тижнів лікування середній рівень ХС не-ЛПВЩ в I групі знизився на 29,7 % (з $3,9 \pm 0,09$ до $2,74 \pm 0,02$) проти зниження на 21,7 % (з $3,95 \pm 0,04$ до $3,09 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

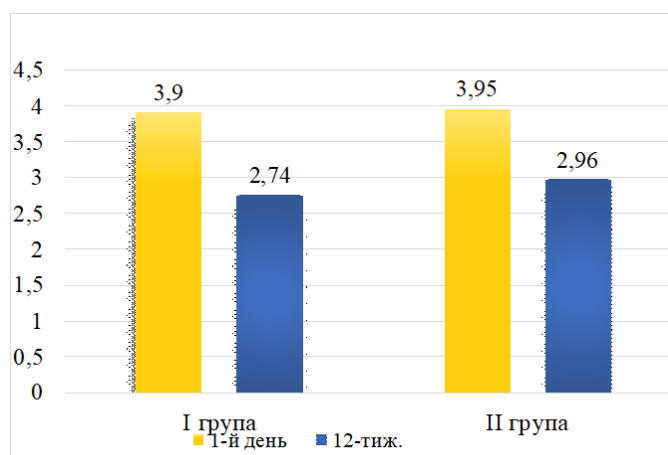


Рисунок 4.1. Динаміка ХС не-ЛПВЩ у пацієнтів двох груп впродовж 12 тижнів лікування.

На фоні 12 тижневого лікування частка осіб, що не досягла цільового рівня ЗХС зменшилась на 46,5 % та становила 24,1 % ($n=14$) в I групі, та на 46,8 % у II групі, де становила 20,9 % ($n=13$) виявлена достовірно краща динаміка досягнення цільового рівня ЗХС в I групі порівняно з II групою, $p < 0,001$.

Таблиця 4.1.

Динаміка ліпідного спектру крові в пацієнтів I групи на фоні 12 тиж. лікування

Показники, одиниці вимірювання (ммоль/л)	Терміни			Критерій знакових рангів Уїлкоксона (Z)		
	1 день	2 тиж.	12 тиж.	1 день - 2 тиж.	1 день - 12 тиж.	2 тиж. - 12 тиж.
ЗХС	5,25 ± 0,13	4,46 ± 0,11	4,36 ± 0,10	0,79; 15,04 %***	1,05; 20 %***	0,26; 5,82 %
ХС ЛПВЩ	1,25 ± 0,04	1,32 ± 0,08	1,35 ± 0,04	0,07; 5,3 %**	0,03; 7,4 %	0,03; 2,2 %
ХС ЛПНЩ	3,66 ± 0,25	2,94 ± 0,24	2,54 ± 0,11	0,72; 19,67 %**	1,12; 30,6 %***	0,4; 13,60 %
ХС ЛПДНЩ	1,05 ± 0,14	0,70 ± 0,04	0,6 ± 0,04	0,35; 33,3 %**	0,45; 42,85 %*	0,1; 14,25 %
ТГ	2,13 ± 0,16	1,64 ± 0,11	1,5 ± 0,10	0,49; 23,0 %**	0,63; 29,57 %*	0,14; 8,53 %
КА	2,88 ± 0,15	2,51 ± 0,11	2,3 ± 0,12	0,38; 13,19 %**	0,58; 20,1 %***	0,2; 8 %

Таблиця 4.1. Динаміка ліпідного спектру крові в пацієнтів I групи на фоні 12 тиж. лікування

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Таблиця 4.2. Динаміка ліпідного спектру крові в пацієнтів II групи на фоні 12 тиж. лікування

Показники, одиниці вимірювання ммоль/л	Терміни			Критерій знакових рангів Уїлкоксона (Z)		
	1 день	2 тиж.	12 тиж.	1 день - 2 тиж.	1 день - 12 тиж.	2 тиж. - 12 тиж.
ЗХС	5,62 ± 0,14	4,90 ± 0,10	4,36 ± 0,10	0,72; 12,8 %***	0,99; 17,6 %***	0,54; 11,02 %***
ХС ЛПВЩ	1,4 ± 0,04	1,48 ± 0,13	1,49 ± 0,18	0,08; 5,7 %	0,11; 6,4 %	0,16; 0,67 %
ХС ЛПНЩ	3,44 ± 0,12	2,90 ± 0,08	2,65 ± 0,15	0,54; 15,6 %***	0,79; 22,9 %***	0,25; 8,6 %***
ХС ЛПДНЩ	0,82 ± 0,05	0,73 ± 0,03	0,77 ± 0,04	0,09; 10,9 %	0,05; 6,09 %	0,04; 5,4 %
ТГ	1,84 ± 0,12	1,64 ± 0,07	1,66 ± 0,09	0,2; 10,8 %	0,18; 9,7 %	0,02; 1,2 %
КА	2,36 ± 0,4	2,24 ± 0,12	2,11 ± 0,09	0,12; 5,08 %	0,25; 19,5 %**	0,13; 5,8 %

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

При аналізі середнього рівня ЗХС на 2 тижні лікування в I групі встановлено його достовірне зниження на 15,1 % (з $5,25 \pm 0,13$ до $4,46 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,001$), в II групі - на 12,8 % (з $5,62 \pm 0,14$ до $4,90 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,001$). На 12 тижні в групі застосування кверцетину (I) відзначалось зниження середнього рівня ЗХС на 20,0 % (з $5,25 \pm 0,13$ до $4,36 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,001$) проти 17,6 % (з $5,62 \pm 0,14$ до $4,36 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,001$) в II групі. Міжгрупова різниця становить 2,2 % на 2 тижні лікування $p < 0,05$ та 2,4 % на 12-й тиждень з достовірним переважанням зниження середнього рівня ЗХС в I групі $p < 0,001$.

На фоні 12 тижневого лікування частка осіб, що не досягла цільового рівня ЗХС зменшилась на 46,5 % та становила 24,1 % ($n=14$) в I групі, та на 46,8 % у II групі, де становила 20,9 % ($n=13$) виявлена достовірно краща динаміка досягнення цільового рівня ЗХС в I групі порівняно з II групою, $p < 0,001$.

Частка осіб з перевищенням цільового рівня ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л становила 89,6 % ($n=52$) у I групі проти 77,4 % ($n=48$) в II групі. На фоні 12 тижневого лікування частка осіб з недосягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ у I групі зменшилась на 56,9 % та становила 32,72 % ($n=19$) у II групі - на 38,7 % і становила 38,7 % ($n=24$), $p < 0,05$.

При аналізі середніх рівнів ХС ЛПНЩ в обох групах встановлено, що на 2 тижні лікування в I групі спостерігалось його достовірне зниження на 19,67 % (з $3,66 \pm 0,25$ до $2,94 \pm 0,24$ ммоль/л, $p < 0,001$), проти менш вираженої динаміки 15,6 % в II групі (з $3,44 \pm 0,12$ до $2,90 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,001$). Водночас, на 12 тижні лікування в групі з застосуванням кверцетину (I) відзначалось зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ на 30,6 % (з $3,66 \pm 0,25$ до $2,54 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,001$), що достовірно більше, ніж в II групі - на 22,9 % (з $3,44 \pm 0,12$ до $2,65 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,001$). Різниця між групами сягає 4,07 % на 2 тижні лікування та є майже вдвічі більшою (7,7 %) на 12 тижні спостереження з переважанням більш істотної різниці зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ в групі застосування кверцетину ($p < 0,001$).

Частки осіб, з перевищенням референтного значення ХС ЛПДНЩ сягала 74,1 % ($n=43$) в I групі, 79,03 % ($n=49$) в II групі. На фоні 12 тижневого лікування питома вага

осіб з недосягненням цільового рівня ХС ЛПДНЩ зменшилась на 36,2 % і становила 37,9 % (n=21) при застосуванні кверцетину (І група) та на 41,9 % в групі базової терапії (ІІ група), де становила 37,1 % (n=24). Аналізуючи середні рівні ХС ЛПДНЩ на 2 тижні лікування, встановлено їх зниження на 33,3 % (з $1,05 \pm 0,14$ до $0,70 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,001$) в І групі проти менш інтенсивного зниження рівня ХС ЛПДНЩ в ІІ групі - на 10,9 % (з $0,82 \pm 0,05$ до $0,73 \pm 0,03$ ммоль/л, $p > 0,05$).

За 12 тижні спостереження, в групі застосування кверцетину (І група) відзначалось істотне зниження середнього рівня ХС ЛПДНЩ - на 42,8 % (з $1,05 \pm 0,14$ до $0,6 \pm 0,04$ ммоль/л, $p < 0,001$), в той час як в ІІ групі таке зниження виявилось у 7 разів менш інтенсивним - на 6,09 % (з $0,82 \pm 0,05$ до $0,77 \pm 0,04$ ммоль/л, $p > 0,05$). Таким чином, встановлено достовірне переважання зниження середнього рівня ХС ЛПДНЩ в І групі порівняно з ІІ групою на 22,43 % за 14 днів лікування та на 36,71 % - після 12 тижневого лікування ($p < 0,001$).

Частка осіб, що мала відмінні від цільових значень середні рівні ТГ в І групі становила 44,8 % (n=26), у ІІ групі - 33,8 % (n=21). На фоні 12 тижневого лікування частка осіб з гіпертригліцеридемією знизилась на 6,9 % до 37,9 % (n=22) проти збільшення такої на 8 % у ІІ групі, де вона склала 41,8 % (n=26), $p < 0,01$. При аналізі середнього рівня ТГ в І групі встановлено зниження на 23,0 % впродовж 14 днів (з $2,13 \pm 0,16$ до $1,64 \pm 0,11$ ммоль/л, $p < 0,01$), проти 10,8 % (від $1,84 \pm 0,12$ до $1,64 \pm 0,07$ ммоль/л, $p > 0,05$) в ІІ групі. За 12 тижні в групі застосування кверцетину (І група) відзначалось зниження середнього рівня ТГ на 29,57 % (з $2,13 \pm 0,16$ до $1,5 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,05$) проти зниження на 9,7 % (з $1,64 \pm 0,07$ до $1,66 \pm 0,09$ ммоль/л, $p > 0,05$) в ІІ групі. Різниця між групами сягає 12,2 % на 2 тижні лікування та 19,8 % після 12 тижні виявлена достовірна перевага зменшення середнього рівня ТГ та частки осіб з гіпертригліцеридемією І групі ($p < 0,001$).

При аналізі середнього рівня ХС ЛПВЩ за 12 тижнів лікування вираженої динаміки змін не відзначалось, рівень ХС ЛПВЩ в обох групах хворих мав тенденцію до незначеного покращення, в І групі - з $1,25 \pm 0,04$ до $1,35 \pm 0,08$ ммоль/л, $p > 0,05$, в

II групі - з $1,4 \pm 0,04$ до $1,49 \pm 0,18$ ммоль/л, $p > 0,05$, виявлена різниця між групами (1 %) $p > 0,05$.

При аналізі КА в I групі встановлено його достовірне зниження на 20,1 % (з $2,88 \pm 0,15$ до $2,3 \pm 0,12$, $p < 0,001$) на фоні 12 тижневого лікування. З 1 по 2 тижень відзначалось найбільш інтенсивне зниження КА при застосуванні кверцетину, що сягало 13,19 % (з $2,88 \pm 0,15$ до $2,5 \pm 0,11$, $p < 0,01$). В II групі рівень КА мав тенденцію до зниження в перші 14 днів лише на 5,08 % (з $2,36 \pm 0,11$ до $2,24 \pm 0,12$, $p > 0,05$), за 12 тижнів він знизився на 19,5 % (з $2,36 \pm 0,4$ до $2,11 \pm 0,09$, $p < 0,01$). Різниця між групами становить 8,82 % за 14 днів лікування та 0,6 % за 12 тижнів з перевагою зниження КА в групі застосування кверцетину.

Отже, застосування кверцетину забезпечує додатковий гіполіпідемічний ефект, що проявляється достовірним зниженням середніх рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, а також часток осіб з перевищенням цільових (референтних) рівнів цих показників.

4.2 Аналіз динаміки показників системного запалення та ендотеліальної дисфункції залежно від застосування кверцетину

В підрозділі представлено аналіз динаміки основних показників системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ обох груп, залежно від застосування кверцетину.

При аналізі середнього рівня ІЛ-1 в I групі встановлено його достовірне зниження вже впродовж перших 14 днів лікування: на 13,4 % (з $5,34 \pm 0,25$ до $4,62 \pm 0,20$ пг/мл, $p < 0,001$) проти зниження на 16,40 % (з $4,94 \pm 0,24$ до $4,13 \pm 0,20$ пг/мл, $p < 0,001$) в II групі. Подальші спостереження засвідчили, що більш тривале використання кверцетину (12 тижнів) (I група) призвело до зниження середнього рівня ІЛ-1 на 30,52 % від початкового рівня (з $5,34 \pm 0,25$ до $3,71 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,001$), проти 22,06 % зниження (з $4,94 \pm 0,24$ до $3,85 \pm 0,22$ ммоль/л, $p < 0,001$) в групі порівняння - II група.

Частка осіб з перевищенням верхньої межі допустимих рівнів ІЛ-1 на початку обстеження становила у І групі 67,2 % (n=39), у ІІ групі 51,6 % (n=22), $p < 0,05$. На фоні 12 тижневого лікування частка осіб з підвищеним рівнем ІЛ-1 зменшилась на 34,5 % - до 32,72 % (n=19) в групі кверцетину (І група) та на 24,21 % - до 27,4 % (n=17) в групі порівняння (ІІ група). Різниця в динаміці змін між групами склала 10,3 % на користь групи кверцетину (І група), де реєструвалося більш інтенсивне зменшення частки осіб з перевищенням референтних значень ІЛ-1.

Таблиця 4.3. Динаміка основних показників системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів І групи на фоні 12 тиж. лікування

Показники	Терміни			Критерій знакових рангів Уїлкоксона (Z)		
	1 день	2 тиж.	12 тиж	p (1 день-2 тиж.)	p (1 день - 12 тиж.)	p (2 тиж. - 12 тиж.)
ІЛ-1, пг/мл	5,34 ± 0,25	4,62 ± 0,20	3,71 ± 0,23	0,72; 13,4 %***	1,63; 30,52 %***	0,91; 19,70%***
ІЛ-6, пг/мл	7,29 ± 0,40	5,18 ± 0,29	4,88 ± 0,24	2,11; 28,94 %***	2,41; 33,06 %***	0,3; 5,79 %
ТНФ, пг/мл	7,71 ± 0,27	6,16 ± 0,27	5,66 ± 0,25	1,55; 20,10 %***	2,05; 26,59 %***	0,5; 8,12 %***
СРП, г/л	6,54 ± 0,28	5,33 ± 0,29	4,36 ± 0,20	1,21; 18,50 %***	2,18; 33,33 %***	0,97; 18,20 %***
ЕТ-1, пг/мл	2,54 ± 0,20	2,09 ± 0,14	1,65 ± 0,12	0,45; 17,72 %***	0,89; 35,04 %***	0,44; 21,05 %***
NO ₂ , ммоль/л	36,93 ± 1,34	34,41 ± 0,81	29,1 ± 0,89	2,52; 6,82 %***	7,83; 21,20 %***	5,31; 15,43 %***
NO ₃ , ммоль/л	36,90 ± 0,97	33,30 ± 0,97	31,55 ± 0,93	3,6; 9,76 %***	5,35; 14,50 %***	1,75; 5,26 %***
VCAM, нг/мл	1117,50 ± 47,92	916,95 ± 36,16	726,37 ± 29,55	200,55; 17,95 %***	391,13; 35,00 %***	190,5; 20,78 %***
ICAM-1, нг/мл	354,09 ± 18,17	283,76 ± 12,13	235,76 ± 12,99	70,33; 19,86 %***	118,33; 33,42 %***	48; 16,92 %***

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Таблиця 4.4. Динаміка основних показників системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів II групи на фоні 12 тиж. лікування

Показник	Терміни		12 тиж.	Критерій знакових рангів Уїлкоксона (Z)		
	1 день	2 тиж.		1 день-2 тиж.	1 день з 12 тиж.	2 тиж. - 12 тиж.
ІЛ-1, пг/мл	4,94 ± 0,24	4,13 ± 0,20	3,85 ± 0,22	0,81; 16,40 %***	1,09; 22,06 %***	0,28; 6,78 %***
ІЛ-6, пг/мл	5,38 ± 0,34	4,67 ± 0,30	4,82 ± 0,24	0,71; 13,20 %***	0,56; 10,41 %***	-0,15; -3,21 %
ТНФ, пг/мл	6,28 ± 0,31	5,93 ± 0,29	5,88 ± 0,29	0,35; 5,57 %***	0,4; 6,37 %	0,05; 0,84 %
СРП, г/л	6,31 ± 0,27	5,31 ± 0,28	4,63 ± 0,27	1,07; 16,77 %***	1,75; 27,43 %***	0,68; 12,81 %***
ЕТ-1, пг/мл	2,92 ± 0,19	2,27 ± 0,16	2,04 ± 0,18	0,65; 22,26 %***	0,88; 30,14 %***	0,23; 10,13 %***
NO ₂ , ммоль/л	33,25 ± 1,26	31,72 ± 1,17	28,15 ± 1,01	1,53; 4,60 %	5,1; 15,34 %***	3,57; 11,25 %***
NO ₃ , ммоль/л	31,12 ± 1,12	31,86 ± 0,95	30,02 ± 0,79	-0,74; -2,38 %	1,1; 3,53 %	1,84; 5,78 %***
VCAM ₁ , нг/мл	977,83 ± 44,67	851,51 ± 38,17	764,04 ± 33,37	126,32; 12,92 %***	213,79; 21,86 %**	87,47; 10,27 %***
ICAM-1, нг/мл	335,6 ± 19,36	281,59 ± 14,61	261,28 ± 12,28	54,01; 16,09 %***	74,32; 22,15 %***	20,31; 7,21 %***

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Аналізуючи динаміку змін ІЛ-6 встановлено, що вже впродовж перших 14 днів лікування середній рівень ІЛ-6 в І групі знизився на 28,94 % від початкового (з $7,29 \pm 0,40$ до $5,18 \pm 0,29$ пг/мл, $p < 0,001$). В ІІ групі спостерігалось менш інтенсивне зниження цього показника - на 13,2 % від початкового рівня (з $5,38 \pm 0,34$ до $4,67 \pm 0,30$ пг/мл, $p < 0,001$). Наприкінці 12 тижні спостереження в групі застосування кверцетину (І група) відзначалось достовірне втричі більш інтенсивне зниження ІЛ-1 на 33,06 % від початкового рівня (з $7,29 \pm 0,40$ до $4,88 \pm 0,24$ ммоль/л, $p < 0,001$), порівняно з ІІ групою, де відзначалось зниження ІЛ-6 на 10,41 % (з $5,38 \pm 0,34$ до $4,82 \pm 0,24$ ммоль/л, $p < 0,001$). Різниця в динаміці змін між групами на 2 тижні становила 15,74 %, через 12 тижнів лікування - 22,7 % з достовірною перевагою зниження середнього рівня ІЛ-6 в І групі за рахунок додаткового призначення кверцетину.

Різниця між групами склала 20,46 % виявлено достовірно інтенсивніше зменшення частки осіб, перевищенням припустимих значень ІЛ-6 саме в групі кверцетину - І група, (Табл.4.3, 4.4.).

При аналізі 14-денної динаміки змін середнього рівня ТНФ- α встановлено достовірне зниження показника на 20,10 % (з $7,71 \pm 0,275$ до $6,16 \pm 0,27$ пг/мл, $p < 0,001$) у І групі проти 5,57 % (з $6,28 \pm 0,31$ до $5,93 \pm 0,29$ пг/мл, $p < 0,001$) в ІІ групі. За результатами 12 тижні спостереження в групі застосування кверцетину (І група) відзначалось у 4 рази більш інтенсивне зниження ТНФ- α на 26,6 % від початкового рівня (з $7,71 \pm 0,27$ до $5,66 \pm 0,25$ пг/мл, $p < 0,001$), порівняно з ІІ групою, у якій було досягнуто лише 6,37 % зниження цього показника (з $6,28 \pm 0,31$ до $5,88 \pm 0,29$ пг/мл, $p > 0,05$). Різниця динаміки змін між групами склала 14,5 % за 14 днів і 20,9 % за період 12 тижнів лікування. Доведене вдвічі інтенсивніше зниження середнього рівня ТНФ- α в І групі, $p < 0,001$) ймовірно за рахунок додаткового застосування кверцетину.

Частка осіб з перевищенням припустимого значення середнього рівня ТНФ- α на початку обстеження становила 62,06 % ($n=36$) у І групі та 38,7 % ($n=24$) в ІІ групі. Впродовж 12 тижневого лікування частка осіб з підвищеним рівнем ТНФ- α

зменшилась на 37,96 % до 24,1 % (n=14) у I групі та на 19,4 % до 19,3 % (n=12) в II групі. Різниця динаміки змін між групами складала 18,56 % на користь пацієнтів I групи, серед яких спостерігалось вдвічі більш інтенсивне зниження частки осіб з перевищенням допустимого значення ТНФ- α .

При аналізі часток осіб з перевищенням референтного значення СРП на початку дослідження встановлено, що у I групі таких осіб було 81,03 % (n=47) в II групі - 62,9 % (n=39). Впродовж 12 тижнів спостереження частка осіб з перевищенням рівня СРП зменшилась на 51,73 % до 29,3 % (n=17) у I групі та на 24,21 % до 38,7 % (n=24) у II групі. Різниця динаміки змін між групами склала 27,53 % за рахунок достовірно інтенсивнішого зниження рівнів СРП в групі кверцетину (I група).

Аналізуючи зміни середнього рівня СРП в I групі встановлено, що вже впродовж перших 14 днів його зниження у I групі склало 18,5 % від початкового рівня (з $6,54 \pm 0,28$ до $5,33 \pm 0,29$ г/л, $p < 0,001$), проти 16,7 % (з $6,31 \pm 0,2$ до $5,31 \pm 0,28$ г/л, $p < 0,001$) у II групі. За 12 тижнів зниження середнього рівня СРП досягло 33,3 % (з $7,29 \pm 0,40$ до $4,36 \pm 0,204$ г/л, $p < 0,001$) у I групі, та 27,4 % (з $6,31 \pm 0,27$ до $4,63 \pm 0,277$ ммоль/л, $p < 0,001$) у II групі. Різниця динаміки змін між групами склала 1,8 % на 2 тижні і 5,9 % на 12 тижні спостереження з перевагою в групі додаткового застосування кверцетину.

Перевищення цільового рівня ЕТ-1 на початку обстеження сягало 62,1 % (n=36) в I групі та 22,5 % (n=14) в II групі, впродовж 12 тижнів спостереження частка осіб з підвищеним рівнем ЕТ-1 зменшилась на 37,9 % (до 24,1 % n=14) у I групі та на 3,2 % (до 19,3 % n=12) в II групі. Різниця динаміки змін між групами склала 20,9 % і засвідчила достовірне більш інтенсивне зменшення вдвічі частки осіб з перевищенням референтних значень ЕТ-1 у групі кверцетину, порівняно з II групою.

Середній рівень ЕТ-1 впродовж 14 днів знизився на 17,7 % від початкового рівня (з $2,54 \pm 0,20$ до $2,09 \pm 0,14$ пг/мл, $p < 0,001$) у I групі, на 12,3 % (з $2,92 \pm 0,19$ до $2,66 \pm 0,16$ пг/мл, $p < 0,001$) в II групі. В групі з застосуванням кверцетину наприкінці дослідження відзначалось достовірне зниження ЕТ-1 на 35,0 % від початкового рівня (з $2,54 \pm 0,2$ до $1,65 \pm 0,12$ пг/мл, $p < 0,001$) проти 12,3 % (з $2,92 \pm 0,19$ до $2,56 \pm 0,18$

ммоль/л, $p < 0,001$) в II групі. Різниця динаміки змін між групами становила 5,3 % на 2 тижні та 22,7 % на 12 тижні лікування що продемонструвало переваги додаткового використання кверцетину.

Проаналізовано динаміку перевищення припустимих значень NO₂ та NO₃ впродовж 12 тижневого лікування. Встановлено достовірне зменшення рівня NO₂ на 21,20 % (з $36,93 \pm 1,34$ ммоль/л до $29,1 \pm 0,89$, $p < 0,001$) у I групі проти 15,34 % (з $33,25 \pm 1,26$ до $28,15 \pm 1,01$ ммоль/л, $p > 0,05$) у II групі. Середній рівень NO₂ в I групі знизився на 14,5 % (з $36,90 \pm 0,97$ до $31,55 \pm 0,93$, $p < 0,001$), проти 15,34 % (з $33,25 \pm 1,26$ до $28,15 \pm 1,01$ ммоль/л, $p > 0,05$) у II групі через 12 тижнів лікування (Таблиця 3.3.,3.4.). Проаналізовано динаміку середнього рівня NO₃ впродовж 12 тижневого лікування, відзначалось достовірне зниження показника на 14,5 % (з $36,90 \pm 0,97$ до $31,55 \pm 0,93$, $p < 0,001$) – I група, проти 3,53 % (з $31,12 \pm 1,12$ до $30,02 \pm 0,79$, $p > 0,05$) – II група.

Проаналізовано зміни рівня молекул адгезії на фоні 12 тижневого лікування, оскільки розчинні форми адгезивних молекул, синтез яких в нормальних умовах практично не відбувається: судинні молекули адгезії (s-ICAM-1, s-VCAM-1) є маркерами ЕД та свідчать про патологічну адгезивність ендотелію та неконтрольовану адгезію мононуклеарів до інтими артерій, що є одним з ключових механізмів ініціації та прогресування АГ.

Частка осіб з перевищенням референтного значення середнього рівнів VCAM на початку обстеження становила 48,2 % ($n=28$) у I групі та 35,9 % ($n=14$) в II групі. Впродовж 12 тижневого спостереження та лікування частка осіб з підвищеним рівнем VCAM зменшилась на 44,7 % (до 3,44 %, $n=2$) у I групі та на 26,23 % (до 9,67 %, $n=6$) у II групі. Різниця динаміки змін між групами складала 18,47 %, що свідчило про достовірне в 1,5 рази більш інтенсивне зменшення частки осіб з перевищенням референтних значень VCAM у групі кверцетину. Середній рівень VCAM впродовж перших 14 днів зменшився на 17,95 % (з $1117,50 \pm 47,92$ до $916,95 \pm 36,16$ пг/мл, $p < 0,0001$) в групі кверцетину (I груп) і лише на 12,9 % (з $977,83 \pm 44,67$ до $851,51 \pm 38,17$, $p < 0,001$) в групі базового лікування (II група). За період 12 тижнів рівень VCAM

достовірно знизився на 35 % (з $1117,50 \pm 47,92$ до $726,37 \pm 29,55$ пг/мл, $p < 0,0001$) в групі кверцетину (І група) і на 21,86 % (з $977,83 \pm 44,67$ до $764,04 \pm 33,37$, $p < 0,001$) в ІІ групі. Різниця динаміки змін між групами склала 5,05 % на 2 тижні та на 13,14 % наприкінці 12 тижневого спостереження, що свідчить про більш інтенсивні позитивні зміни у осіб, які додатково приймали кверцетин (І група).

Перевищення припустимих значень ІСАМ-1 на початку обстеження виявлене 36,2 % хворих ($n=21$) в І групі та 37,09 % ($n=23$) в ІІ групі. Наприкінці 12 тижневого лікування) в І групі та на 23,09 % (до 8,06 % $n=5$) в ІІ групі. Аналіз динаміки середніх рівнів ІСАМ-1 засвідчив, що в І групі за 14 днів він зменшився на 19,86 % (з $354,09 \pm 18,1$ до $283,76 \pm 12,13$ пг/мл, $p < 0,0001$). У хворих ІІ групи цей показник за 12 тижнів знизився на 16,09 % (з $335,6 \pm 19,36$ до $281,59 \pm 14,61$, $p < 0,001$). Наприкінці 12 тижня лікування рівень VСАМ у хворих групи кверцетину (І група) достовірно знизився на 33,42 % (з $354,09 \pm 18,17$ до $235,76 \pm 12,99$ пг/мл, $p < 0,0001$), в той час, як в ІІ групі - лише на 22,15 % (з $335,6 \pm 19,36$ до $261,28 \pm 12,28$, $p < 0,001$).

Таким чином у пацієнтів з АГ, які впродовж 12 тижнів додатково приймали кверцетин (І група), реєстрували більш істотне зниження середніх рівнів основних показників системного запалення, молекул адгезії та ендотеліальної дисфункції, а також більш виражене зменшення частки осіб з перевищенням їх референтних значень, порівняно з пацієнтами групи базового лікування (ІІ група).

4.3 Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру крові, показниками системного запалення та ендотеліальної дисфункції, залежно від застосування кверцетину

Під час аналізу кореляцій між аналізованими показниками на початку дослідження нами встановлено достовірні прямі кореляційні зв'язки середньої сили між виразністю системного запалення, порушенням ліпідного обміну, активністю ПОЛ і ендотеліальною дисфункцією, що свідчить про погіршення стану ліпідного обміну та функції ендотелію при збільшенні виразності системного запалення та

ПОЛ. Встановлений зв'язок між показниками ліпідного спектру крові та цитокіновою ланкою, підтверджує вплив запалення на процеси атерогенезу, що сприяє прогресуванню АГ та виникненню її ускладнень.

Таблиця 4.5.

Показники лінійної кореляції Пірсона між показниками ліпідного спектру, активності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у I та II групах на початку дослідження

Показники	I група			II група		
	ХС ЛПВЩ ммоль/л	ХС ЛПНЩ ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХС ЛПВЩ ммоль/л	ХС ЛПНЩ ммоль/л	ТГ ммоль/л
ІЛ 1, пг/мл	-0,23*	0,27*	-0,22*	-0,39*	0,55**	-0,54**
ІЛ 6, пг/мл	-0,32*	0,18	-0,19	-0,34*	0,22*	-0,43**
ТНФ, пг/мл	0,13	-0,27*	0,13	0,32*	-0,53**	0,32*
СРП, г/л	-0,16	0,25*	-0,12	-0,33*	0,46**	-0,48**
ЕТ- 1, пг/мл	-0,14	0,22	-0,21*	-0,34*	0,42*	-0,23*
НО-2, ммоль/л	0,14	-0,19	0,19	0,21*	-0,18	0,33*
НО-3, ммоль/л	0,17	-0,26*	0,12	0,32*	-0,25*	0,34*
VCAM, нг/мл	-0,16	0,34*	0,18	-0,16	0,34*	0,18
ICAM-1, нг/мл	-0,22	0,12	0,19	-0,22	0,43**	0,49**

Примітка: * — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Нами проаналізовано взаємозв'язки названих показників наприкінці дослідження в залежності від додаткового застосування кверцетину. В процесі аналізу кореляційного зв'язку в I групі встановлено:

- прямі зв'язки між рівнями: ІЛ-1 та ХС ЛПНЩ ($r=0,27$; $p < 0,05$), (рис.4.3), СРП та ХС ЛПНЩ ($r=0,25$; $p < 0,05$), VCAM та ХС ЛПНЩ ($r=0,34$; $p < 0,05$);

- зворотні зв'язки між рівнями: ІЛ-1 та ХС ЛПВЩ ($r=-0,23$; $p < 0,05$), ІЛ-1 та ТГ ($r=-0,22$; $p < 0,05$), ІЛ-6 та ХС ЛПВЩ ($r=-0,32$; $p < 0,05$), ЕТ-1 та ТГ ($r=-0,21$; $p < 0,05$), NO3 та ХС ЛПНЩ ($r=-0,26$; $p < 0,05$).

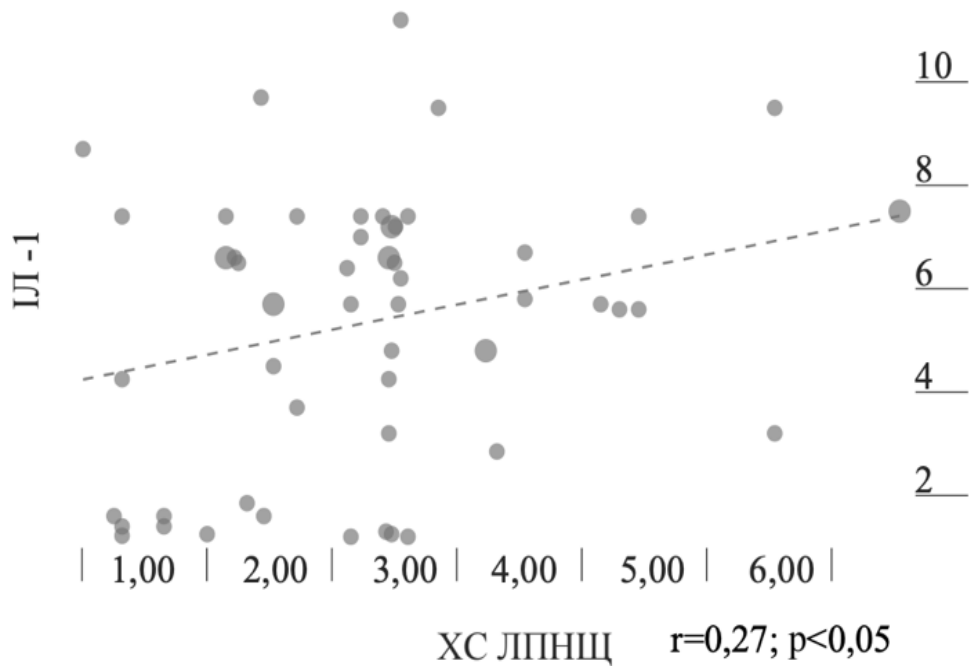


Рисунок 4.4 Кореляційний зв'язок ІЛ-1 та ХС ЛПНЩ у пацієнтів І групи

Аналогічний кореляційний аналіз в II групі продемонстрував наступні взаємозв'язки:

- прямі зв'язки між рівнями ІЛ-1 та ХС ЛПНЩ ($r=0,55$; $p < 0,05$), (рис.4.5), ІЛ-6 та ХС ЛПНЩ ($r=0,22$; $p < 0,05$), ТНФ- α та ХС ЛПВЩ ($r=0,32$; $p < 0,05$) та з ТГ ($r=0,32$; $p < 0,05$), СРП та ХС ЛПНЩ ($r=0,46$; $p < 0,05$), ЕТ-1 та ХС ЛПНЩ ($r=0,42$; $p < 0,05$), NO2 та ТГ ($r=0,33$; $p < 0,05$), NO3 та ЗХСЛПВЩ ($r=0,32$; $p < 0,05$), NO3 та ТГ ($r=0,34$; $p < 0,05$), VCAM та ХС ЛПНЩ ($r=0,34$; $p < 0,05$), ICAM та ХС ЛПНЩ ($r=0,43$; $p < 0,05$), ICAM та ТГ ($r=0,49$; $p < 0,05$);

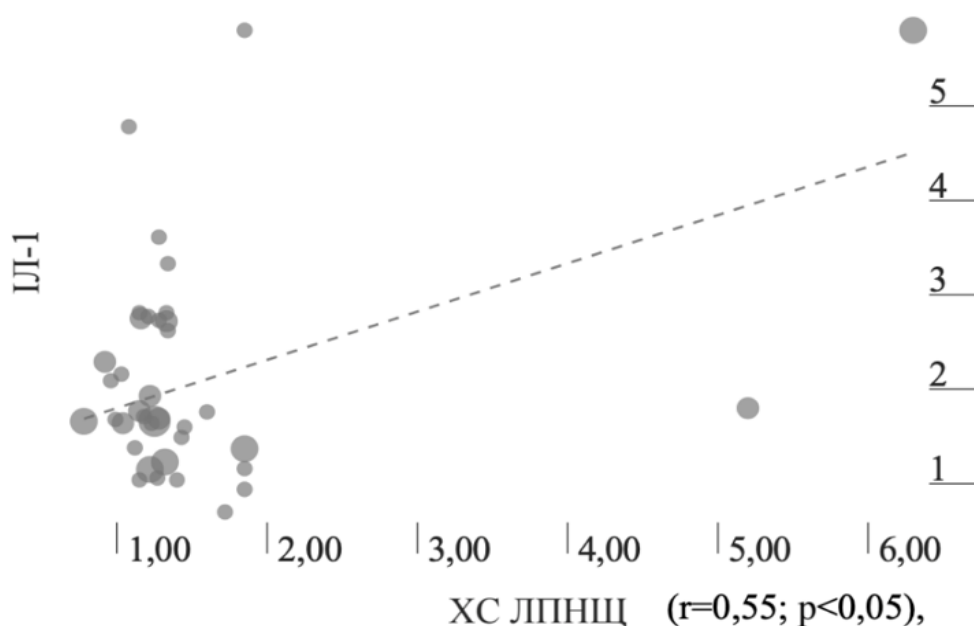


Рисунок 4.5 Кореляційний зв'язок ІЛ-1 та ХС ЛПНЩ у пацієнтів ІІ групи

- зворотні зв'язки між рівнями: ІЛ-1 та ХС ЛПВЩ ($r=-0,39$; $p < 0,05$), ІЛ-1 та ТГ ($r=-0,43$; $p < 0,05$), ІЛ-6 та ХС ЛПВЩ ($r=-0,32$; $p < 0,05$), ТНФ- α та ХС ЛПНЩ ($r=-0,53$; $p < 0,05$), NO3 та ХС ЛПНЩ ($r=-0,26$; $p < 0,05$), ЕТ-1 та ХС ЛПВЩ ($r=-0,34$; $p < 0,05$), між рівнем ЕД-1 та ТГ ($r=-0,28$; $p < 0,05$).

Результати кореляційного аналізу свідчать про тісні взаємозв'язки основних показників ліпідного спектру, системного запалення та ендотеліальної дисфункції між собою, а застосування кверцетину суттєво послаблює виявлені взаємозв'язки, що свідчить про його позитивні властивості знижувати активність процесів задіяних в прогресуванні ендотеліальної дисфункції, атерогенезу та АГ, покращувати їх клінічний перебіг та прогноз хворих.

Резюме. Впродовж 12 тижневого лікування відмічено достовірне зниження показників ліпідограми в обох групах. Застосування кверцетину призводить до більш істотного зниження середніх рівнів основних показників ліпідограми, а також до більш вираженого зменшення частки осіб з перевищенням їх референтних значень, порівняно з пацієнтами групи базового лікування (ІІ група). Забезпечує достовірно

швидшу нормалізацію показників ліпідограми у хворих I групи проти змін в II групі, ЗХС на 2 тижні - на 15,04 % проти 12,8 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 20,0 % проти 17,6 %; $p < 0,001$, ХС ЛПНЩ на 2 тижні - на 19,67 % проти 15,6 %; $p < 0,001$, на 12 тиж. - на 30,6 % проти 22,9 %; $p < 0,001$, ТГ на 2 тижні - на 23,0 % проти 9,8 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 29,5 % проти 9,7 %; $p < 0,001$, КА на 2 тижні - (13,19 % проти 5,08 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (20,1 % проти 17,6 %; $p < 0,001$).

Проаналізовано зміни показників системного запалення та ендотеліальної функції на фоні 12 тижневого лікування, виявлено достовірне зменшення показників у групі з застосуванням кверцетину, відзначалось зменшення середнього рівня ІЛ-1 на 2 тижні - на 23,40 % проти 16,4 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 30,52 % проти 22,06 %; $p < 0,001$, ІЛ-6 на 2 тиж. - на 28,94 % проти 13,20 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 33,06 % проти 10,41 %; $p < 0,001$, ТНФ- α на 2 тиж. - на 20,10 % проти 5,57 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 26,59 % проти 6,36 %; $p < 0,001$, СРП на 2 тижні - на 18,50 % проти 16,77 %; $p < 0,001$, на 12 тиж. - на 33,33 % проти 27,%; $p < 0,001$, ЕД-1 на 2 тижні - на 27,72 % проти 22,26 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 35,04 % проти 30,14 %; $p < 0,001$, NO2 на 2 тижні - на 6,82 % проти 4,6 %; $p < 0,01$, на 12 тижні - на 21,20 % проти 15,34 %; $p < 0,001$, NO3 на 2 тижні - на 9,76 % проти 2,38 %; $p < 0,05$, на 12 тиж. - на 14,5 % проти 3,53 %; $p < 0,01$, VCAM на 2 тижні - на 17,95 % проти 12,92 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 35,0 % проти 21,86 %; $p < 0,001$, ICAM-1 на 2 тижні - на 19,86 % проти 16,09 %; $p < 0,001$, на 12 тижні - на 33,42 % проти 22,15 %; $p < 0,001$. На фоні 12- тижневого лікування, в групі застосування кверцетину відмічається позитивний вплив на динаміку показників ліпідного спектру крові, системного запалення та ендотеліальної дисфункції, що може попереджувати прогресування та ускладнення АГ.

РОЗДІЛ 5

ПРЕДИКТОРИ НЕДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВИХ РІВНІВ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АТ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: РОЛЬ КВЕРЦЕТИНУ

5.1 Стратифікація ризику недосягнення цільових рівнів основних показників добового профілю АТ у хворих на АГ

З'ясування факторів недосягнення цільового рівня АТ є актуальним питанням сучасної кардіології, оскільки вплив на них дає можливість покращити контроль АТ відповідно, зменшити ризик її ускладнень.

До переліку факторів, що можуть впливати на недосягнення цільових рівнів основних показників добового профілю АТ в процесі статистичного аналізу, нами були обрані наступні гемодинамічні показники: середній добовий САТ понад 129 мм рт.ст., середній добовий ДАТ понад 76 мм рт.ст., ІНТ САТ за добу понад 94 мм рт.ст./год, ІНТ ДАТ за добу понад 48 мм рт.ст./год, ПАТ доб. понад 60 мм рт.ст., ШРП САТ понад 10 мм рт.ст. за год, ВСАТдоб. понад 15 мм рт.ст.; показники патологічного ремоделювання серця за даними ЕхоКГ (товщина МШП, товщина задньої стінки ЛШ, розмір порожнини ЛШ, ІММЛШ та ФВ); наявність розладів серцевого ритму за даними добового моніторингу ЕКГ (екстрасистолія, ФП, надшлуночкова тахікардія); показники імунозапальної активації, критеріями якої є СРП, ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6; показники ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, молекули судинної адгезії - VCAM-1, ICAM). З метою визначення незалежних факторів, що асоціюються з недосягненням цільового середньодобового рівня САТ, ДАТ, ПАТ побудовано відповідні моделі логістичної регресії з покроковим включенням перелічених вище лабораторних показників, даних ЕхоКГ, добового моніторингу ЕКГ, ДМАТ. Розраховано відношення шансів (ВШ) недосягнення цільових значень САТ, ДАТ і ПАТ у двох групах хворих на АГ.

У таблиці 5.1. представлено результати аналізу прогностичного значення аналізованих показників і їх вплив на ризик недосягнення середньодобового САТ.

Таблиця 5.1

Предиктори недосягнення цільового сер.САТ доб.

ФАКТОРИ РИЗИКУ	І ГРУПА (n=58)		ІІ ГРУПА (n=62)	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
	Ризик недосягнення цільового рівня добового САТ (< 130 мм рт.ст.)			
Сер.САТд. > 130 мм рт.ст.	0,82	0,41-1,71	1,69	1,13 - 25,53
ПАТ день > 15 мм рт.ст.	1,79	0,93-2,46	5,20	1,48-18,31*#
ПАТ ніч > 10 мм рт.ст.	1,78	0,96-3,31	3,17	0,92-10,82*#
ПАТ добовий > 60 мм рт.ст.	0,14	0,21-3,07	0,11	0,02-5,32
ГЧ САТ > 25 %	1,02	0,93-1,12	1,22	1,04-14,40
ГЧ ДАТ > 15 %	1,16	0,98-1,37	4,81	1,17-19,71*#
ІНТ > 25 %	1,71	1,52-5,01	4,65	1,52-7,11
ВСАТдоб. > 15 мм рт.ст.	0,32	1,21-4,17	2,2	1,98-3,27
ШРП САТ > 15 мм рт.ст./год	0,24	0,14-2,33	1,11	0,88-3,14
Екстрасистолія	1,21	1,81-3,28	3,13	0,97-4,08*#
Пароксизмальна тахікардія	1,52	2,58-5,11	2,17	1,53-3,22
Перегородка ЛШ > 1,2 см	0,26	0,01-9,15	0,33	0,54-12,93
ІММЛШ > 115 г/м ²	0,63	0,07-5,35	1,60	1,03-5,38
Стінка ЛШ (діаст.) > 1,1 см	4,37	0,02-7,22	7,60	3,24-17,72*#
Висхідна аорта > 3,8 см	2,99	0,96-1,02	5,26	0,01-12,04*#
Ліве передсердя > 4,6 см	1,15	0,18-7,19	6,05	0,14-22,02*#
ЗХС > 4 ммоль/л	3,10	0,01-4,61	3,62	0,131-3,93*#
ІЛ-1 > 0,8 нг/мл	0,05	0,01-0,94	3,99	0,24-4,11
ІЛ-6 > 7 нг/мл	2,66	0,14-3,04	9,88	0,39-12,10*#
ФНП-α > 9 пг/мл	1,12	0,21-5,89	7,03	0,58-8,95*#
СРП > 5 мг/мл	0,37	0,03-3,95	4,01	0,17-6,03
ЕТ-1 > 1,1 пг/мл	2,63	0,16-2,98	3,49	0,37-3,86
VCAM > 1100нг/мл	1,53	0,16-2,98	2,36	1,21-2,90*#
ICAM > 400 нг/мл	0,10	0,07-1,57	3,94	0,18-4,93

*# - p < 0,05 між групами

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу незалежними чинниками, що впливають на досягнення цільового рівня АТ, виявились такі вихідні показники добового моніторування ЕКГ: екстрасистоля та пароксизмальні тахікардії, фібриляція передсердь; показники ремоделювання серця за даними ЕхоКГ (товщина стінки та порожнина ЛШ, товщина МШП, порожнина ПШ, діаметр висхідної аорти та порожнина ЛП), а також показники ліпідного спектру, системного запалення та ендотеліальної дисфункції (ЗХС, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , СРП, ЕТ-1, VCAM ICAM).

При аналізі предикторів досягнення цільових значень сер.САТ доб. встановлено, що найбільший вплив в групі базової терапії (II група) справляють нижче зазначені чинники.

Наявність екстрасистол збільшує ризик досягнення цільового рівня САТ доб. в II групі у 3 рази (OR=3,13, CI=0,97-4,08) проти 1,2 рази в групі кверцетину (I група). У хворих I групи відмічається менший вплив на досягнення цільового рівня САТ доб. окремих предикторів патологічного ремоделювання серця, порівняно з хворими II групи. Зокрема потовщення стінки ЛШ > 1,1 см збільшує ризик досягнення цільового рівня САТ доб. майже у 8 разів в II групі (OR=7,60, CI=3,24-17,72) проти OR=4,37, CI=0,02-7,22 в групі кверцетину - I група, (Табл.5.1).

Серед осіб групи базового лікування АГ (II група) зростання рівня ІЛ-6 > 7 нг/мл збільшує ризик досягнення цільового САТдоб. майже у 10 разів (OR=9,886, CI=0,391-12,105), зростання рівня ТНФ- α > 9 пг/мл - у 7 разів (OR=7,036, CI=0,583-8,957), ХС ЛПНЩ > 4,0 ммоль/л - 3,6 разів (OR=2,383, CI= 0,131-3,931). На відміну від цього, у хворих I групи, відмічається значно нижчий вплив цих факторів на досягнення цільових показників АТ, що свідчить про здатність кверцетину знижувати ризики поганого контролю основних показників АТ (Табл.5.1).

На основі бінарної логістичної моделі побудовано мультиваріантну модель логістичної регресії з покроковим включенням та побудовою ROC-кривої для встановлення якості моделі. Відповідно до отриманої моделі визначено незалежні основні предиктори досягнення цільового рівня сер.САТдоб.: рівень ІЛ-6 > 7 нг/мл,

що збільшує ризик недосагнення цільового САТдоб. майже у 10 разів (OR=9,88 CI-0,39-12,00); ТНФ- α > 9 пг/мл - у 7 разів (OR=7,03 CI-0,58-8,95), у 4 рази - рівень ІЛ-1 > 0,8 нг/мл (OR=3,99 CI-0,24-4,11); СРІ > 5 нг/мл (OR=4,01 CI-0,17-6,03); VCAM > 1100 нг/мл (OR=4,01 CI-0,17-6,03); ICAM-1 > 400 нг/мл (OR=3,94 CI-0,18-4,93); у 3,5-3,6 разів - рівні ЕТ-1 > 1,1 пг/мл (OR=3,49 CI-0,37-3,86) та ЗХС > 4,0 ммоль/л (OR=3,62 CI-0,13-3,93).

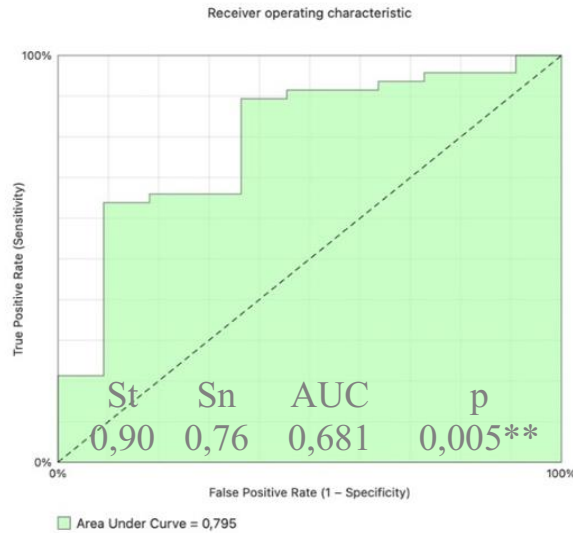


Рисунок 5.1 Мультифакторний вплив предикторів на недосагнення цільового рівня сер.САТ доб. в I групі

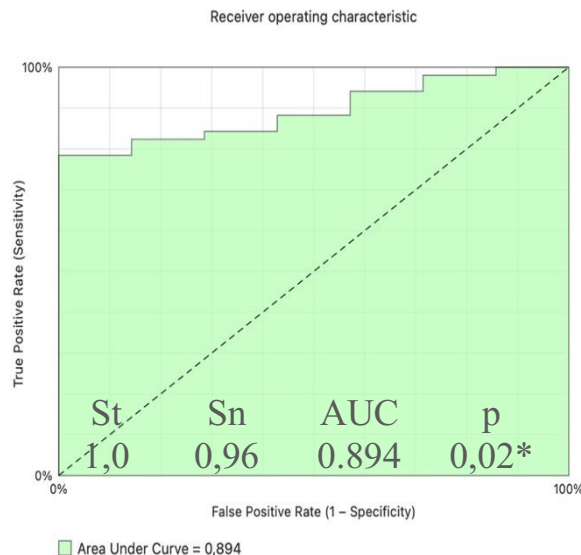


Рисунок 5.2 Мультифакторний вплив предикторів недосагнення цільового рівня сер.САТ доб. в II групі

Площа під кривою AUC=0,681 з точністю моделі – 0,90; чутливістю -0,76, p=0,005 та AUC=0,926 з точністю - 1,0; чутливістю - 0,98, p=0,02*, обґрунтовує статистично значущий та адекватний підбір величин, що являються предикторами недосягнення цільового рівня сер.САТ доб. та відображає достовірне зменшення впливу предикторів на недосягнення цільового рівня сер.САТ доб. в I групі при застосуванні кверцетину.

Нами встановлено предиктори недосягнення цільового рівня сер.ДАТ доб.

На основі уніваріантного логістичного регресійного аналізу. Незалежними чинниками, що впливають на недосягнення цільового рівня АТ, виявились такі вихідні показники: розмір порожнини правого шлуночка, рівень ІЛ-1, ІЛ-6, ЕТ- 1, ФНП- α , VCAM, ICAM, ЗХС, ХС ЛПНЦ.

Таблиця 5.2. Предиктори недосягнення цільового рівня серДАТдоб.

ФАКТОРИ РИЗИКУ	I ГРУПА (n=58)		II ГРУПА (n=62)	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Ризик недосягнення цільового рівня добового ДАТ (< 80 мм рт.ст.)				
Правий шлуночок > 2,6 см	1,23	0,13-11,25	4,52	0,05-4,5*#
ІЛ-1 > 0,8 нг/мл	0,96	0,67-1,37	2,85	0,64-3,14*#
ІЛ-6 > 7 нг/мл	0,91	0,68-1,17	1,94	0,78-1,13
Ендотелін- 1 > 1,1 пг/мл	1,41	0,78-2,49	4,25	0,66-9,35*#
ФНП- α > 9 пг/мл	0,75	0,54-1,03	1,88	0,67- 1,14
VCAM > 1100нг/мл	0,98	0,26-3,64	2,99	0,99-4,06
ЗХС > 4 ммоль/л	0,38	0,04-3,14	1,72	0,45-1,15
ХС ЛПНЦ > 1,8 ммоль/л	0,69	0,27-2,35	2,43	0,39-3,22*#
ВДАТдоб. > 12 мм рт.ст.	0,36	1,21-3,17	3,2	1,28-3,37
ШРП ДАТ > 6 мм рт.ст./год	0,34	0,14-2,33	1,11	0,89-3,14
Фібриляція передсердь	1,09	1,83-4,18	6,25	0,96-7,18*#

*# - p < 0,05 між групами

Порожнина правого шлуночка > 2,6 см в 4,5 разів збільшує ризик недосягнення цільового сер.ДАТ доб. в II групі (OR=4,52 CI=0,05-4,5) проти OR=1,23 CI=0,13-11,25

в групі застосування кверцетину (І група). Значного впливу на недосягнення цільового сер.ДАТ доб. мають також показники системного запалення та маркери ЕД. Зокрема, перевищення референтного значення ІЛ-1 $> 0,8$ нг/мл достовірно збільшує ризик недосягнення сер.САТ доб. майже у 3 рази в ІІ групі ($OR=2,85$ $CI=0,64-3,14$) проти $OR=0,96$ $CI=0,67-1,37$ в групі застосування кверцетину (І група).

Збільшення рівня ЕТ-1 $> 1,1$ збільшує ризик недосягнення цільового сер.ДАТ доб. у 4 рази в ІІ групі ($OR=40,25$ $CI=0,66-9,35$), проти збільшення в 1,5 рази ($OR=1,41$ $CI=0,78-2,49$).

Перевищення референтного рівня VCAM > 1100 нг/мл у хворих ІІ групи збільшує ризик недосягнення цільового сер.ДАТ доб. у 3 рази ($OR=2,99$ $CI=0,99-4,06$), в той час, як в І групі він відсутній і становить $OR=0,98$ $CI=0,26-2,64$. Вдвічі збільшується ризик недосягнення цільового сер.ДАТ доб. в ІІ групі при рівні ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л, за відсутності такого в І групі (І група- $OR=0,69$ $CI=0,27-2,35$, ІІ група- $OR=2,43$ $CI=0,39-3,22$). ВДАТдоб. > 12 мм рт.ст. збільшує ризик недосягнення сер.ДАТдоб. у 3 рази в ІІ групі ($OR=3,2$ $CI=1,28-3,37$) проти $OR=0,36$ $CI=1,21-3,17$ в групі застосування кверцетину (І група). Наявність фібриляції передсердь в 6 разів збільшує ризик недосягнення цільового сер.ДАТ доб. в ІІ групі ($OR=6,25$ $CI=0,96-5,18$) проти $OR=1,09$ $CI=1,83-4,18$ в І групі.

На основі бінарної логістичної моделі побудовано мультиваріантну модель логістичної регресії з покроковим включенням та побудовою ROC-кривої для встановлення якості моделі. Відповідно до отриманої моделі незалежними предикторами недосягнення цільового рівня сер.ДАТдоб. (Рис 5.3, 5.4.) є: розмір порожнини правого шлуночка, рівень ІЛ-1, ЕТ-1, ХС ЛПНЩ, наявність фібриляції передсердь.

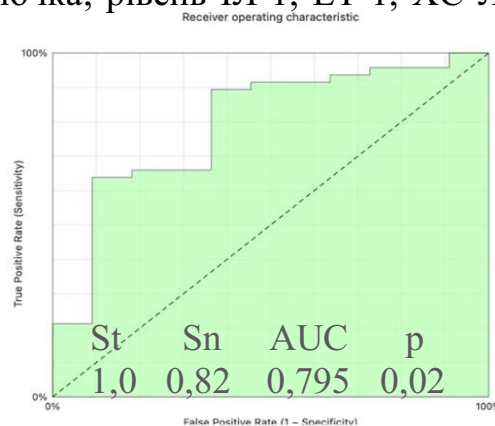


Рисунок 5.3 Мультифакторний вплив предикторів на недосягнення цільового рівня сер.ДАТ доб. в І групі

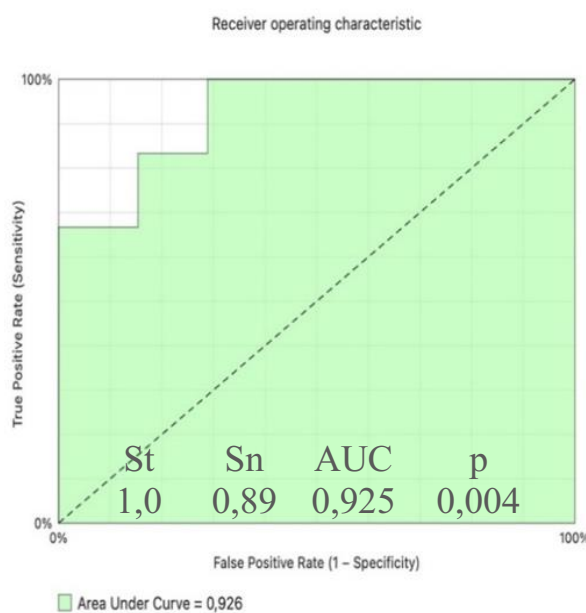


Рисунок 5.4 Мультифакторний вплив предикторів на недосягнення цільового рівня сер.ДАТ доб. в II групі

На підставі ROC-аналізу підтверджено предикторну цінність щодо недосягнення цільового рівня сер.ДАТдоб. наступних показників: розмір порожнини правого шлуночка $> 2,6$ см - OR=1,23 CI=0,13-11,25) – (I група), проти OR=4,52 CI=0,05-4,5 – (II група), рівні ІЛ-1 $> 1,1$ пг/мл - OR=0,96 CI=0,67-1,37 (I група), OR=2,85 CI=0,64-3,14 (II група), рівень ЕТ-1 > 1 нг/мл - OR=1,41 CI=0,78-2,49 – I група, OR=8,25 CI=0,66-9,35 (II група), наявність ФП - OR=1,09 CI=1,83-4,18 (I група), OR=6,25 CI=0,96-5,18 (II група).

Серед предикторів недосягнення референтного значення ПАТ доб. нами визначено наступні показники: товщина стінки ЛШ, рівень ХС ЛПНЩ та наявність фібриляції передсердь (Табл.5.4). Встановлено, що при збільшенні товщини стінки ЛШ ризик зростає у 4,5 разів (OR=4,60 CI=0,07-8,57 (II) проти OR=1,45 CI=0,62-3,37 (I)), підвищення рівня ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/мл збільшує ризик недосягнення референтного значення ПАТ доб. у понад 4 рази (OR=4,29 CI=0,27-5,45 (II) проти OR=1,08 CI=0,64-1,81 (I)), наявність ФП збільшує ризик недосягнення майже в 5 разів (OR=4,72 CI=0,45-6,45 (II) проти OR=0,85 CI=0,38-1,11 (I)). На підставі ROC аналізу доведено предикторну цінність та високу якість прогностичної моделі враховуючи

AUC=0,779 при оцінці предикторів впливу на недосягнення ПАТдоб. в I групі та AUC=862 при аналізі цінності та якості прогностичної моделі II групи.

У таблиці 5.4. представлено предиктори недосягнення цільового рівня ПАТдоб.

Таблиця 5.4

Предиктори недосягнення референтних значень ПАТ доб.

ФАКТОРИ РИЗИКУ	I ГРУПА (n=58)		II ГРУПА (n=62)	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
	Ризик недосягнення цільового рівня ПАТ доб. (< 59 мм рт.ст.)			
Правий шлуночок > 2,6 см	0,06	0,03-1,86	0,66	0,03-1,24
Лівий шлуночок > 5,5 см	1,37	0,12-2,53	1,11	0,45-1,67
Стінка ЛШ (діаст.) > 1,1 см	1,45	0,41-5,17	4,47	0,07-8,57*#
Висхідна аорта > 3,8 см	1,48	0,92-2,37	3,23	0,41-5,26
Ліве передсердя > 4,6 см	0,68	0,10-4,49	0,44	0,05-3,56
ЗХС > 4 ммоль/л	1,45	0,62-3,37	0,31	0,03-2,73
ЗХ ЛПНЦ > 1,8 ммоль/л	1,08	0,64-1,81	4,29	0,27-5,45*#
ЗХ ЛПДНЦ	0,41	0,11- 5,43	0,14	0,04-1,49
ТГ > 1,7 ммоль/л	0,57	0,47-5,24	1,97	0,01-2,34
ІЛ 1 > 0,8 нг/мл	0,97	0,68- 1,41	1,18	0,91-1,51
ІЛ 6 > 7 нг/мл	0,43	0,65- 1,05	0,83	0,65-1,05
ЕТ- 1 > 1,1 пг/мл	1,34	0,77-2,34	1,93	0,89-4,14
ІСАМ-1 > 400 нг/мл	1,05	0,99-1,05	0,99	0,99-1,02
Екстрасистолія	0,85	0,38-1,11	4,72	0,45-6,45
Фібриляція передсердь	1,48	0,69-3,56	2,26	0,43-2,29*#

Для оцінки якості моделі побудовано ROC-криві з відповідними до отриманої моделі незалежними предикторами.

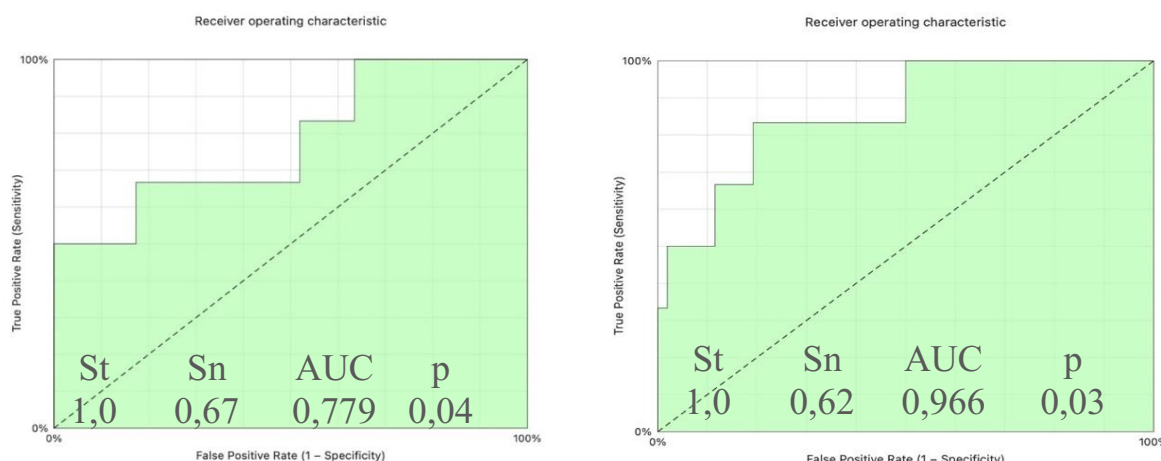


Рисунок 5.4 Мультифакторний вплив предикторів на недосягнення цільового рівня ПАТ доб. в I та II групі

Проаналізовано ризики недосягнення референтного значення ШРП САТ та ШРП ДАТ (Таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Предиктори недосягнення допустимих значень ШРП САТ

ФАКТОРИ РИЗИКУ	I ГРУПА (n=58)		II ГРУПА (n=62)		I ГРУПА (n=58)		II ГРУПА (n=62)	
	OR	95 %	OR	95 % CI	OR	95 %	OR	95 % CI
	Ризик недосягнення цільового рівня ШРП САТ (< 10мм рт.ст./год)				Ризик недосягнення цільового рівня добового ШРП ДАТ (< 6 мм рт.ст./год)			
Лівий шлуночок > 5,5 см	1,15	0,17-1,54	2,99*	0,99-4,06	0,20	0,02-1,63	1,13	0,01-2,08
Стінка ЛШ (діаст.) > 1,1 см	1,37	0,06-2,57	1,72	0,45-1,15	0,75	0,09-5,95	1,15	0,17-1,54
Висхідна аорта > 3,8 см	1,77	0,49-4,56	2,43	0,39-3,2	0,60	0,22-2,13	0,75	0,09-5,95
Ліве передсердя > 4,6 см	0,49	0,06-3,91	3,2*	1,28-3,37	1,67	0,54-8,12	3,6*	0,29-4,37
ЗХ > 4 ммоль/л	1,02	0,61-3,19	1,11	0,89-3,14	1,27	0,51-3,14	2,07	0,77-5,52
ХС ЛПНЦ	0,72	0,45-1,15	1,72	0,45-2,45	0,74	0,42-1,29	0,65	0,38-1,11
ХС ЛПДНЦ	1,06	0,43-2,29	2,26	0,43-2,29	1,21	0,49-2,97	2,48	0,69-3,56
ТГ	0,9	0,01-1,74	1,43	0,65- 1,98	0,57	0,47-5,24	0,99	0,01-1,74
ІЛ 1 > 0,8 нг/мл	0,45	0,73-1,52	0,85	0,54-1,33	0,81	0,51-1,26	0,85	0,54-1,33
ІЛ 6 > 7 нг/мл	1,17	0,88-1,55	2,11	0,82-1,48	0,57	0,16-1,55	2,11*#	0,82-3,48
ЕТ- 1 > 1,1 пг/мл	0,73	0,95-3,15	1,10	0,59-2,01	0,62	0,36- 1,06	3,10*	0,59-4,01
ІСАМ-1 > 400 нг/мл	1,12	0,52-4,35	4,00*	0,99-5,02	0,64	0,99-1,02	2,04*	0,99-3,05

Встановлено, що предикторами недосягнення референтного значення ШРП САТ є: серСАТ день, серСАТ ніч, серДАТ ніч, ПАТ ніч, ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ІНТ, об'єм лівого шлуночка та лівого передсердя, рівень ЛПДНЦ та ІСАМ-1. Ризик, пов'язаний з цими показниками, приблизно у 2,5-3 рази вищий в групі базисної терапії (II група) проти

пацієнтів в групі застосування корвітину (І група). Зокрема, збільшення порожнини ЛШ (OR=2,99 CI=0,99-4,06) та лівого передсердя (OR=3,2 CI=1,28-3,37) збільшують ризик недосягнення референтного значення ШРП САТ у ІІ групі втретє, збільшення рівня VCAM-1 > 1100нг/мл - у 4 рази (OR=4,00 CI=0,99-5,02) проти відсутності аналогічних ризиків при застосуванні кверцетину (OR=1,12 CI=0,99-1,01, І група).

Встановлено, що предикторами недосягнення референтного значення ШРП ДАТ є перевищення наступних показників: розмір лівого передсердя та підвищені рівні ІЛ-6, ЕТ-1, ІСАМ-1. Зокрема, збільшення порожнини ЛП ризик - у 3,5 разів (OR=3,60 CI=0,29- 4,37 (ІІ група) проти OR=1,67 CI=0,54-8,12 (І група).

Рівень ІЛ-6 > 7нг/мл вдвічі збільшує ризик недосягнення референтного значення ШРП ДАТ (OR=2,11 CI=0,82-3,48 (ІІ група) проти OR=0,57 CI=0,16-1,55 (І група), ЕТ > 1,1пг/мл збільшує такий ризик - в 3 рази (OR=3,10 CI=0,59- 4,01 (ІІ група) проти OR=0,62 CI=0,36-1,06 (І група)), ІСАМ > 1100 нг/мл - вдвічі (OR=2,04 CI=0,99-3,05 (ІІ група) проти OR=0,64 CI=0,99-1,02 (І група)).

Для оцінки якості моделі побудовано ROC-криві з відповідними до отриманої моделі незалежними предикторами недосягнення референтних значень ШРП САТ та ШРП ДАТ (Рис.5.5-5.7).

Проведення ROC-аналізу дозволило встановити високу якість даних діагностичних моделей, так як при визначенні предикторів впливу на недосягнення референтного значення ШРП САТ AUC= 0,952 (І група) та AUC=0,966 (ІІ група), що обґрунтовує статистично достовірний підбір величин, які виявились предикторами недосягнення референтного значення ШРП САТ. В же той час різниця шансів відображає достовірне зменшення впливу згаданих предикторів на недосягнення референтного значення ШРП САТ в І групі – тобто при додатковому застосуванні кверцетину.

При побудові мультиваріантної ROC кривої впливу предикторів щодо недосягнення референтного значення ШРП ДАТ значення AUC= 0,907 (І група) та AUC=0,922 (ІІ група), що також свідчить про високу якість даних моделей.

Розрахунок відношення шансів дозволяє встановити різницю впливу предикторів у групах та зниження ризиків в осіб, яким додатково призначали кверцетин.

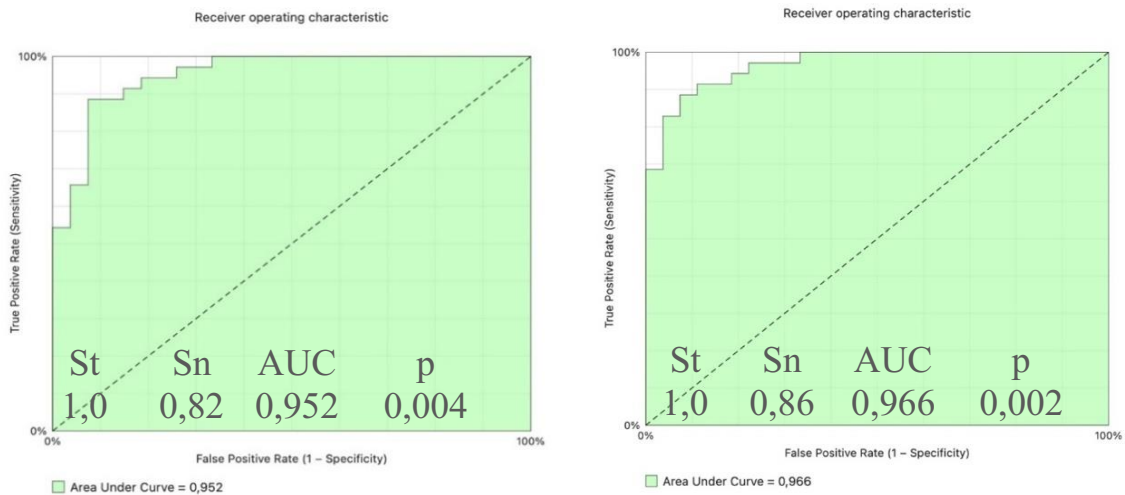


Рисунок 5.5 Мультифакторний вплив предикторів на недосягнення цільового рівня ШРП САТ в I та II групі

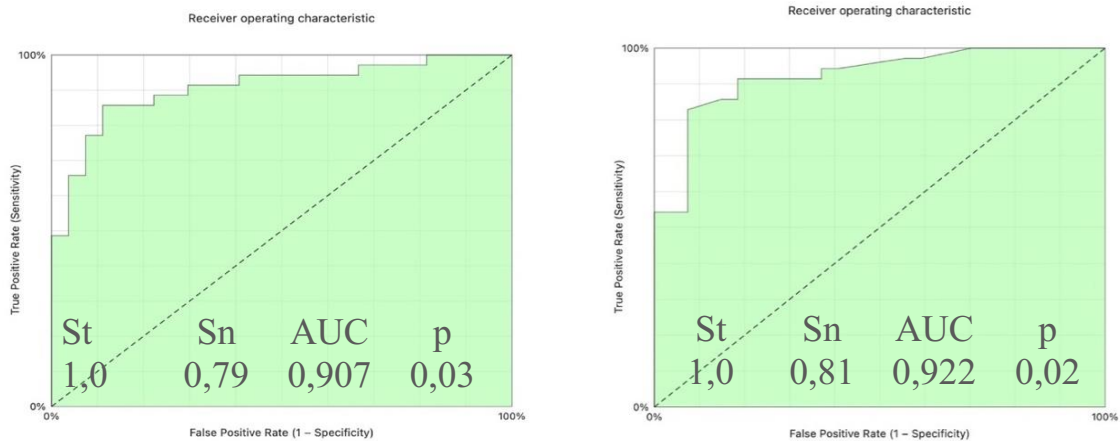


Рисунок 5.6. Мультифакторний вплив предикторів на недосягнення референтного значення ШРП ДАТ в I та II групі

Резюме. Визначено порогові значення вихідних рівнів показників ДМАТ, патологічного ремоделювання серця, даних добового дослідження ЕКГ, показників системного запалення та маркерів ендотеліальної дисфункції, при яких збільшується ризик недосягнення цільових значень САТ і ДАТ, ШРП САТ та ШРП ДАТ, ПАТ навіть на фоні сучасного антигіпертензивного лікування. Додаткове застосування кверцетину сприяє зниженню ризиків недосягнення цільового рівня сер.САТ доб. у хворих I групи, пов'язаних з впливом виявлених предикторів, приблизно у 1,5-4 рази:

при підвищенні рівнів СРП > 5 нг/мл, ICAM-1 > 400 нг/мл та ІЛ-1 $> 0,8$ нг/мл цей ризик не зростає (відповідно, OR=0,37 CI-0,03-3,95; OR=0,10 CI-0,07-1,57; OR=0,05 CI-0,01-0,94); при підвищенні рівнів ET-1 $> 1,1$ пг/мл та ІЛ-6 > 7 нг/мл він збільшується лише у 2,6-2,7 разів (відповідно, OR=2,63 CI-0,16-2,98; OR=2,66 CI-0,14-3,04); при рівнях ФНП- α > 9 пг/мл та VCAM > 1100 нг/мл – лише у 1,5-1,6 разів (відповідно, OR=1,62 CI-0,21-5,89; OR=1,53 CI-0,16-3,14), що призводить до покращення контролю АТ навіть на фоні підвищеної активності системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

При аналізі предикторів недосягнення цільового рівня ДАТдоб. встановлено, що серед них найбільший вплив справляють: підвищений рівень серСАТдоб. > 130 мм рт.ст. (збільшує ризик недосягнення цільового ДАТдоб. приблизно в 5 разів), розмір порожнини правого шлуночка $> 2,6$ см (збільшує ризик недосягнення цільового ДАТдоб. у 4,5 рази), збільшення рівня показника ІЛ-1 $> 1,1$ пг/мл (збільшує ризик недосягнення цільового ДАТдоб. майже в 3 рази), збільшення рівня ET-1 > 1 пг/мл (збільшує ризик недосягнення цільового ДАТдоб. в 8 разів) та наявність ФП (збільшує ризик недосягнення цільового ДАТдоб. в 6 разів). Проаналізовано предиктори недосягнення референтних значень ШРП САТ та ДАТ. Встановлено, що предикторами недосягнення референтного значення ШРП САТ є зростання показника VCAM-1 > 1100 нг/мл, що збільшує ризик недосягнення референтного значення ШРП САТ в 4 рази.

Предикторами недосягнення референтного значення ШРП ДАТ є збільшення порожнини ЛП, що збільшує ризик у понад 3,5 разів, при підвищенні рівня ІЛ-6 > 7 нг/мл вдвічі збільшує ризик недосягнення референтного значення ШРП ДАТ, зростання показника ET $> 1,1$ пг/мл збільшує ризик недосягнення зростає в 3 рази, збільшення рівня ICAM > 1100 нг/мл вдвічі підвищує ризик недосягнення референтного значення ШРП ДАТ.

Також проаналізовано предиктори впливу на недосягнення референтного значення ПАТ доб. Встановлено, що при збільшенні товщини стінки ЛШ $> 1,1$ см ризик зростає у 4,5 разів, підвищення рівня ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/мл збільшує ризик

недосягнення референтного значення ПАТ доб. у понад 4 рази, наявність ФП збільшує ризик недосягнення майже в 5 разів.

У пацієнтів I групи не виявили достовірної залежності недосягнення цільових показників САТ і ДАТ, а також референтних значень ШРП ДАТ, ПАТ доб. від названих факторів, що може свідчити про здатність кверцетину чинити ендотеліопротективний вплив навіть при підвищенні рівнів маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції, що сприяє покращенню контролю АТ і зменшенню частоти серцево-судинних ускладнень.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

АГ залишається одним із найпоширеніших захворювань системи кровообігу, водночас, фактором ризику та предиктором таких ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульт, ниркова недостатність, раптова смерть [104,126,180,226,270,316].

Основною передумовою зменшення ймовірності ускладнень АГ є досягнення цільового рівня АТ, що часто вимагає призначення поєднання декількох антигіпертензивних засобів [26]. Однак застосування антигіпертензивних препаратів першої лінії та корекція традиційних факторів ризику не завжди дозволяє досягти цільового АТ в пацієнтів із АГ.

Значна частина виконаних робіт направлена на дослідження клінічної ефективності лікарських засобів, проте недостатньо вивчена ефективність кверцетину при сумісному використанні з комбінованими антигіпертензивними засобами у хворих на АГ та їх вплив на показники прозапальних цитокінів, маркери ендотеліальної дисфункції, ліпідний спектр крові, ДМАТ та вплив на предиктори недосягнення цільових показників АТ. Це послужило основою до проведення даного дослідження.

Мета даної роботи полягала в покращенні ефективності лікування пацієнтів на АГ I-II стадії на основі вивчення динаміки показників добового моніторингу АТ і ЕКГ, ЕхоКГ, ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції на тлі застосування кверцетину упродовж 12 тижнів додатково з комбінованою антигіпертензивною терапією (раміприл з амлодипіном). Це вимагало виконання таких завдань: вивчити особливості динаміки показників ДМАТ в осіб з АГ, оцінити показники ЕхоКГ та Холтер-ЕКГ у хворих на АГ та визначити вплив кверцетину на динаміку цих показників при застосуванні комбінованої антигіпертензивної терапії, провести аналіз показників ліпідного спектру крові, системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ залежно від застосування кверцетину, провести кореляційний аналіз та проаналізувати взаємозв'язки факторів ризику, показників ДМАТ, ЕхоКГ, Холтер-

ЕКГ, ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ базової комбінованої антигіпертензивної терапії та при додатковому застосуванні кверцетину, встановити предиктори недосягнення основних цільових значень ДМАТ в осіб на АГ та визначити роль кверцетину в предикторному впливі.

З огляду на це існує доцільність пошуку препаратів, які б оптимізували традиційну антигіпертензивну терапію шляхом впливу на різні патогенетичні ланки АГ.

Зокрема, дослідження Варас А, Сатрія У (2019) показали, що в патогенезі АГ, атеросклерозу та їх ускладнень одним з важливих аспектів вважається порушення структури та функції ендотелію. При цьому ЕД не лише ініціює формування атеросклерозу, але й супроводжує всі його стадії.

ЕД є однією з початкових ланок патогенезу АГ та ССЗ і характеризується дисбалансом численних дилататорних і констрикторних чинників, які синтезують ендотелій, а також зміною метаболізму NO [34], що створює умови для запалення й тромбоутворення та знижує еластичність стінки судини.

Застосування кверцетину, як ендотелійпротективного препарату, дозволяє безпосередньо впливати на патофізіологічні процеси, характерні для ЕД.

Відомо, що у доклінічних дослідженнях флавоноїд кверцетин, продемонстрував широкий спектр біологічних функцій, у тому числі вплив на клітинні сигнальні шляхи, пов'язані з окиснювальним стресом і запаленням, завдяки яким він може покращувати ліпідний обмін, функцію судин, знижувати АТ і метаболізм глюкози [6–8]. І оскільки ці ефекти потенційно спрямовані на ланки патогенезу АГ та інших ССЗ, виник інтерес до застосування кверцетину з метою покращення контролю АТ у хворих на АГ.

Основним завданням при лікуванні АГ є зменшення ймовірності ускладнень насамперед за рахунок досягнення цільових рівнів АТ, що зумовлює часту потребу в поєднанні декількох антигіпертензивних засобів. Найбільш поширеними є комбінації і-АПФ з блокаторами кальцієвих каналів, зокрема амлодипіну та раміприлу. Як відомо, ця комбінація є виправданою, оскільки володіє потужною вазодилатуючою

дією, органопротекторними властивостями, метаболічною нейтральністю, доведено зменшує гіпертрофію ЛШ та дилатацію відділів серця, не впливає на активність симпатичної нервової системи.

Незалежно від попереднього лікування чи при його відсутності, всім хворим було призначено стандартну антигіпертензивну терапію комбінацією «раміприл/амлодипін» (Хартил-АМ® виробництва EGIS) в індивідуально підібраних дозах (5/5; 5/10; 10/5; 10/10 мг/мг) та статинотерапію (розувастатин 10-20 мг). Методом сліпої вибірки в залежності від додаткового застосування метаболічної терапії, було сформовано 2 групи. У I групу увійшло 58 хворих, які отримували раміприл/амлодипін у поєднанні з кверцетином (Корвітин® та Квертин виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»); в II групу – 62 хворих, які отримували лише стандартну терапію комбінацією «раміприл/амлодипін». Кверцетин застосовували за наступною схемою: 0,5 г кверцетину, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлорид, в/в 2 рази на добу через 12 годин протягом 5 днів. Наступні 12 тижнів амбулаторного лікування хворі отримували кверцетин в таблетках по 40 мг 3 рази на день.

Дві групи були співставні за віком, статтю та іншими клінічними ознаками, зокрема, у I групу увійшли 16 (27,5 %) раніше нелікованих осіб, 34 пацієнтів (58,6 %), які не досягали контролю АГ на фоні прийому одного антигіпертензивного ЛЗ та 8 (13,7 %) – на фоні комбінованої терапії. II група включала 20 раніше нелікованих осіб (32,2 %), 31 (50 %) - з неефективною монотерапією та 11 (17,7 %) – з неефективною комбінованою терапією.

Серед обстежених пацієнтів з АГ в I групі - 25 (43,1 %) чоловіків, середній вік $55,23 \pm 1,87$, 33 (56,8 %) жінок, середній вік $63,01 \pm 1,4$; в II групі - 29 (46,7 %) чоловіків, середній вік $52,8 \pm 2,3$, 33 (53,2 %) жінок, середній вік $55,7 \pm 1,5$. Середня тривалість АГ в I групі обстежених осіб становила $6,12 \pm 2,1$ років: до 5 років - у 22,43 % (n=13), 5-10 років - 43,1 % (n=25), > 10 років - 34,4 % (n=20) хворих; в II групі середня тривалість АГ становила $6,33 \pm 1,8$ років: до 5 років - у 22,5 % (n=14), 5-10 років - 45,1 % (n=28), > 10 років - 32,2 % (n=20) хворих.

У дослідження включено 120 хворих на АГ I-II стадії 1–2 ступеня віком 35-79 років (середній вік $58,23 \pm 2,1$ років). Критеріями включення у дослідження були: АГ I-II стадії 1-2 ступеня, незадовільний контроль САТ/ДАТ (>140 і /або >90 мм рт.ст) на тлі попередньої антигіпертензивної терапії або її відсутності, вік < 80 років. У дослідження не залучали хворих із гострим коронарним синдромом, стабільною стенокардією III-IV ФК, перенесеними ІМ та інсультом, симптоматичною АГ, СН ІІБ-ІІІ стадії, III–IV ФК за NYHA та ФВ < 45 %, клапанною патологією, цукровим діабетом, запальними та дегенеративними захворюваннями, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними, ендокринними, автоімунними та інфекційними захворюваннями, осіб, які відмовились брати участь у дослідженні, хворих віком > 80 років.

На початку дослідження результати ДМАТ демонстрували ознаки перевищення цільових значень САТ та ДАТ, підвищення ВАР АТ та швидкості ранкового наростання АТ, недостатнє нічне зниження АТ та вищі рівні показника «навантаження тиском» – ІЧ у нічний час, свідчили про порушення регуляції АТ. У групі додаткового застосування кверцетину (І група) в динаміці спостереження відзначало більш істотне зниження рівнів основних показників ДМАТ, порівняно з ІІ групою.

Зокрема в І групі вдалось досягнути цільового рівня серСАТдоб. у $83,3$ % хворих, в ІІ групі цільового рівня досягнула достовірно менша частка осіб: $70,9$ % хворих. Впродовж 12 тижневого лікування зареєстровано інтенсивнішу динаміку зниження САТ доб. в І групі.

Встановлено достовірне зниженням САТдоб. на $24,21$ % (з $155,24 \pm 0,911$ до $117,58 \pm 0,68$ мм рт.ст., $p < 0,001$), що більш ніж в ІІ групі на ($17,07$ %, з $157,83 \pm 0,75$ до $131,6 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,001$). Різниця між групами становила $7,13$ %. Відмічається також достовірне переважання динаміки зниження ДАТ доб. в І групі на $22,43$ % (з $89,02 \pm 0,68$ до $69,02 \pm 0,58$ мм рт.ст., $p < 0,001$), проти $10,14$ % (з $98,61 \pm 0,66$ до $82,17 \pm 0,89$ мм рт. ст., $p < 0,01$) - ІІ група, різниця між групами $12,26$ %. Тобто

додатковий прийом кверцетину дозволяє більш ефективно знижувати і контролювати САТ і ДАТ.

В експериментах на тваринах і дослідженнях на клітинних культурах кверцетин сприяв зниженню підвищених рівнів АТ. Зокрема, у дослідженні Hettihewa et al., проведеному *in vitro*, багатий на кверцетин екстракт дикого ківі інгібував активність ангіотензинперетворюючого ферменту [22], прояв цього ефекту *in vivo* спостерігали Galindo et al. у дослідженні перорального кверцетину в щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR), які повідомили, що приймання кверцетину приводило до зниження систолічного АТ, нормалізації частоти серцевих скорочень і зменшення ступеня гіпертрофії серця. Крім того, кверцетин зменшував тонус стінок аорти за рахунок посилення синтезу NO й зниження експресії NADPH-оксидази [23]. Аналогічне дослідження провели Elbarbry al., які вивчали вплив перорального введення кверцетину в питній воді (10, 30 і 60 мг/л) на рівні АТ і метаболізм арахідонової кислоти (АК) у SHR. За повідомленням авторів, середні й високі дози кверцетину знижували рівні АТ у SHR, а також регулювали метаболізм АК у нирках через пригнічення активності ключових ферментів, зокрема цитохрому P450 4A і розчинної епоксид-гідролази [24]. Ці результати, на думку Elbarbry al., дають змогу припускати, що антигіпертензивна дія кверцетину може бути частково зумовлена його впливом на метаболізм АК.

Останні дослідження підтверджують сприятливий вплив кверцетину на АТ і підтримують використання кверцетину в складі комбінованої терапії у пацієнтів з АГ та осіб із підвищеним СС ризиком. Так, нещодавно опубліковане довгострокове інтервенційне дослідження, проведене Kondratiuk et al., показало, що щоденне приймання кверцетину (1000 мг 2 рази на день протягом 6 місяців, потім 500 мг 2 рази на день протягом ще 6 місяців) знижує рівні АТ за відсутності збільшення дози раніше призначених антигіпертензивних препаратів [45]. Через рік такого лікування зниження систолічного й діастолічного АТ становило 5,5 % і 3,6 % відповідно. Однак слід підкреслити, що ці позитивні ефекти значною мірою залежали від складу й дозування кверцетину, а також від тривалості лікування.

Важливим потенційно клінічно ефектом є вплив на метаболізм ліпідів, пов'язаний зі зменшенням гіперліпідемії та профілактикою атеросклерозу судин. Li et al., дослідивши вплив екстракту ріпчастої цибулі, багатого на кверцетину на гіперліпідемію в експерименті на щурах Sprague Dawley (SD) [28], виявили достовірне зниження рівнів загального ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і підвищення концентрації ХС ЛПВЩ у плазмі крові щурів SD. За висновком авторів дослідження, в основі цих ефектів лежала деградація 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази під дією досліджуваної терапії. Зниження рівнів ГМГ-КоА редуктази призвело до зменшення внутрішньоклітинних концентрацій ЗХС і, як наслідок, до збільшення експресії рецепторів ХС ЛПНЩ, що посилювало захоплення ліпопротеїнів клітинами й виведення ХС із кровотоку. Інший механізм гіполіпідемічного ефекту кверцетину, мабуть, пов'язаний з активацією зворотного транспорту ХС, що захищає від атеросклерозу шляхом перенесення надлишку ХС із периферичних тканин до печінки й тонкого кишечника для подальшого виведення [29]. Цю гіпотезу підтверджують результати дослідження Cui et al. на мишах, які отримували корм із високим вмістом жиру. У цьому дослідженні додавання до їжі кверцетину (12, 5 мг/кг/добу) посилювало зворотний транспорт ЗХС, і зниження активності окислення під дією кверцетину *in vivo* [30].

За останні 5 років було опубліковано цілу низку клінічних досліджень гіполіпідемічних ефектів кверцетину. Наприклад, у дослідженні Leyva-Soto et al. за участю 156 пацієнтів, було показано, що 12-тижневе вживання хліба, збагаченого кверцетином (0,05 %), покращило рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і глюкози в плазмі крові [37]. У дослідженні Mazza et al. приймання кверцетину, у пацієнтів з гіперхолестеринемією, непереносимістю статинів і помірним або високим ризиком ССЗ знизило рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ на 25,9 % та 38,7 % відповідно [38].

Проте розбіжності між результатами рандомізованих досліджень і метааналізів, використання досліджуваних вибірок неоднорідних за ризиком розвитку ССЗ, невелика тривалість спостереження й невеликі об'єми вибірок у багатьох дослідженнях, різне дозування кверцетину є підставою для подальших клінічних

досліджень у хворих на АГ.

У I групі відзначалось зменшення серПАТдоб. на 13,8 % (з $57,70 \pm 0,34$ до $49,72 \pm 0,64$ мм рт.ст., $p < 0,001$). В II групі воно було менш інтенсивним: на - 7,9 % (з $58,21 \pm 0,54$ до $53,6 \pm 1,65$ мм рт. ст., $p < 0,05$), різниця між групами 5,9 %.

В динаміці 12-тижневого спостереження в I групі ІЧ САТ знизився на 46,64 % (з $67,73 \pm 8,89$ до $21,12 \pm 1,54$ %, $p < 0,0001$). В II групі відзначали менш виражене зниження ІЧ САТ на 11,4 % (з $51,56 \pm 1,13$ до $40,1 \pm 3,38$ %, $p < 0,05$), різниця між групами 35,2 %. ІЧ ДАТ в I групі знизився - на 45,19 % (з $64,59 \pm 8,48$ до $19,43 \pm 1,59$ %, $p < 0,0001$), в II групі - на 20,9 % (з $32,25 \pm 0,72$ до $11,3 \pm 0,42$, $p < 0,01$), різниця між групами 24,29 %. Індекс навантаження тиском (Інд.НТ) в I групі знизився на 46,58 % (з $63,60 \pm 1,05$ до $17,02 \pm 0,51$ %), $p < 0,0001$; в II групі - на 41,7 % (з $63,25 \pm 1,10$ до $21,5 \pm 1,61$ %), $p < 0,001$. Різниця між групами склала 4,88 %.

На фоні лікування кверцетином виявлене більш інтенсивне зниження середніх значень варіабельності САТ, ДАТ у осіб I групи, порівняно зі змінами у II групі. Встановлено достовірне зниження показника ВСАТдоб. в I групі на 69,1 %, проти 42,9 % в II групі, ВСАТд. на 50,2 % (I) проти 14,2 % (II), ВСАТн. на 64,9 % (I) проти 14,9 % (II) %, серВДАТдоб. зменшився на 73,1 % (I) проти 39,7 % (II) проти показників в II групі, серДАТд.на 50,9 % (I) проти 33,7 % (II), серВДАТн.на 78,3 % (I) проти 12,2 % (II).

ДІ САТ в I групі мав тенденцію до збільшення на 60,5 % (з $6,58 \pm 1,16$ до $16,7 \pm 0,40$), в той час як в II групі ДІ САТ збільшився на 46,64 % (з $6,46 \pm 1,19$ до $12,1 \pm 0,44$), ДІ ДАТ в I групі збільшився на 91,1 % (з $1,14 \pm 1,93$ до $12,9 \pm 2,5$), в II групі на 57,3 % (з $4,99 \pm 2,15$ до $11,7 \pm 2,7$).

На основі отриманих даних динаміки ЕхоКГ на фоні 12 тижневого лікування додатково застосовували кверцетин слід зазначити позитивний вплив на патологічне ремоделювання камер серця, а також покращення ФВ ЛШ, як порівняно з первинними даними, так із результатами динаміки II групи. На фоні 12 тижневого лікування з застосуванням кверцетину динаміка зменшення середнього рівня показника ІММЛШ у I групі (10,56 %) вдвічі переважала зміни відповідного показника у II групі (4,04 %)

– 1,83 %, $p < 0,001$. Середня ТМШП у I групі зменшилась на 33,3 %, у II групі на 20,3 %, різниця між групами склала 13,0 % $p < 0,001$. Зменшення середнього діаметру ЛП у I групі становила 10,97 %, тобто вдвічі інтенсивніше проти змін у II групі (5,16 %, $p < 0,001$).

Рівень КСР ЛШ в I групі зменшився за 12 тижнів на 5,55 % (з $34,03 \pm 1,81$ до $32,14 \pm 1,68$ мм), $p > 0,05$, в II групі - на 3,56 % (з $33,07 \pm 1,64$ до $31,89 \pm 1,73$ мм), $p > 0,05$; КДР ЛШ - на 7,34 % (з $44,12 \pm 1,26$ до $8 \pm 1,12$ мм), $p < 0,05$ в I групі та на 2,66 % (з $42,76 \pm 0,97$ до $41,62 \pm 0,92$ мм) - в II групі, $p > 0,05$; КСО ЛШ в групі додаткового застосування кверцетину (I) зменшився на 6,28 % (з $66,35 \pm 2,07$ до $62,18 \pm 1,98$ мл), $p < 0,01$, в II групі - на 3,97 % (з $62,73 \pm 1,91$ до $60,35 \pm 1,48$ мл), $p > 0,05$; КДОЛШ - на 3,9 % (з $156,15 \pm 1,57$ до $150,01 \pm 1,48$ мл), $p < 0,01$ та на 1,63 % (з $152,09 \pm 1,69$ до $149,61 \pm 1,52$ мл), $p > 0,05$. Середній рівень УО у I групі зріс на 7,05 % %, в II групі - 2,59 %, ХО ЛШ - на 18,5 % в I групі та на 20,5 % - II група.

Впродовж 12-тижневого лікування, ФВ - без вагової динаміки: в I групі вона зросла на 1,94 % проти 1,33 % в II групі ($p > 0,05$).

При застосуванні кверцетину відзначається достовірно інтенсивніше зменшення частоти епізодів шлуночової екстрасистолії - на 55,5 % (з 326 до 145 екстрасистолических комплексів, $p < 0,001$) проти 18,6 % - в II групі (з 220 до 179, $p < 0,05$). Зменшення надшлуночової екстрасистолії спостерігалось в обох групах на 44,6 % (I група) та 16,8 % (II група). Проте в групі кверцетину ці показники досягли достовірної значущості – $p < 0,001$. Достовірно зменшилась також і середня кількість пароксизмів фібриляції передсердь: у групі кверцетину - на 62,1 % (з 58 до 22 епізодів, $p < 0,001$) проти 38,8 % (з 54 до 38, $p < 0,05$) у II групі.

Між застосуванням кверцетину встановлено достовірний, сильний, зворотній кореляційний зв'язок з недосягненням цільового САТдоб. ($R=-0,725$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок - з ЧСС ($R=-0,441$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок - з сер.ПАТ день ($R=-0,439$, $p < 0,001$); зворотній, помірної сили, достовірний кореляційний зв'язок - товщиною МШП ($R=-0,499$, $p < 0,001$); зворотній, слабкий, достовірний кореляційний зв'язок з

товщиною стінки ЛШ ($R=-0,244$, $p < 0,001$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок - з розміром ЛШ ($R=-0,306$, $p < 0,001$); зворотній, слабкий, достовірний кореляційний зв'язок - з ІММЛШ ($R=-0,16$, $p < 0,001$) та розміром ПШ ($R=-0,306$, $p < 0,001$); розміром ЛП ($R=-0,102$, $p < 0,001$); зворотній, достовірний, помірний кореляційний зв'язок - із застосуванням кверцетину та ФВ день ($R=-0,423$, $p < 0,05$); зворотній, помірний, достовірний кореляційний зв'язок - із розладами ритму серця ($R=-0,473$, $p < 0,01$), а також зворотній, помірної сили кореляційний зв'язок із ретинопатією ($R=-0,367$, $p < 0,05$).

Проаналізовано зміни показників системного запалення та ендотеліальної функції на фоні 12 тижневого лікування, виявлено достовірне зменшення показників у групі з застосуванням кверцетину, відзначалось зменшення середнього рівня ІЛ-1 на 2 тижні - (23,40 % проти 16,4 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (30,52 % проти 22,06 %; $p < 0,001$), ІЛ-6 на 2 тижні - (28,94 % проти 13,20 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (33,06 % проти 10,41 %; $p < 0,001$), ТНФ- α на 2 тижні - (20,10 % проти 5,57 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (26,59 % проти 6,36 %; $p < 0,001$), СРП на 2 тижні - (18,50 % проти 16,77 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (33,33 % проти 27,%; $p < 0,001$), ЕД-1 на 2 тижні - (27,72 % проти 22,26 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (35,04 % проти 30,14 %; $p < 0,001$), NO2 на 2 тижні - (6,82 % проти 4,6 %; $p < 0,01$), на 12 тижні (21,20 % проти 15,34 %; $p < 0,001$), NO3 на 2 тижні - (9,76 % проти 2,38 %; $p < 0,05$), на 12 тижні (14,5 % проти 3,53 %; $p < 0,01$), VCAM на 2 тижні - (17,95 % проти 12,92 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (35,0 % проти 21,86 %; $p < 0,001$), ICAM-1 на 2 тижні - (19,86 % проти 16,09 %; $p < 0,001$), на 12 тижні (33,42 % проти 22,15 %; $p < 0,001$). На фоні 12- тижневого лікування, в групі застосування кверцетину відмічається позитивний вплив на динаміку показників ліпідного спектру крові, системне запалення та ендотеліальну дисфункцію, що має здатність запобігати прогресуванню та ускладненню АГ.

Багато досліджень за участю тваринних моделей гіпертензії, показали, що рівні білка VCAM-1 підвищені в ендотелії кровоносних судинах, таких як аорта і брижова артерія [74-76]. У дослідженнях DeSouza et al. і M.F. Troncoso et al. було показало підвищений рівень sVCAM-1 у літніх людей з АГ [77]. В іншому

дослідженні, проведеному на кролячій моделі діастолічної дисфункції лівого шлуночка, також було виявлено підвищення рівня VCAM-1 [128]. У деяких інших дослідженнях повідомлялося про значний зв'язок між циркулюючим ICAM-1 і наслідками атеросклерозу [21,22]. Blann і McCollum [21] повідомили про значно вищі значення циркулюючого ICAM-1 у пацієнтів із захворюваннями периферичних судин та ІХС, ніж у здорових осіб. Дослідницька група Squadrito зі співавторами [22] наводили факти про значно вищі рівні циркулюючого ICAM-1 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда порівняно з пацієнтами із хронічною стабільною стенокардією та здоровими особами. Rubio-Guerra та співавтори вказували, що значення товщини КІМ позитивно корелює з концентрацією циркулюючих ICAM-1 [23]. Водночас, Cockerill та співавтори [25] повідомили про зниження експресії VCAM-1 та ICAM-1 на культурах ендотеліальних клітин, які піддавалися впливу ЛПНЩ і ТГ. На думку S. Blankenberg і співавт., VCAM-1 є достовірним маркером високого ризику смертності від ССЗ [22].

На початку нашого дослідження відзначалось перевищення припустимих значень ICAM-1, що сягало 36,2 % (n=21) в I групі та 37,09 % (n=23) в II групі. Наприкінці 12 тижневого лікування) в I групі та на 23,09 % (до 8,06 % n=5) в II групі. Аналіз динаміки середніх рівнів ICAM-1 засвідчив, що в I групі за 14 днів він зменшився на 19,86 % (з $354,09 \pm 18,1$ до $283,76 \pm 12,13$ пг/мл, $p < 0,0001$). У хворих II групи цей показник за 12 тижнів знизився на 16,09 % (з $335,6 \pm 19,36$ до $281,59 \pm 14,61$, $p < 0,001$). Наприкінці 12 тижня лікування рівень VCAM у хворих групи кверцетину (I група) достовірно знизився на 33,42 % (з $354,09 \pm 18,17$ до $235,76 \pm 12,99$ пг/мл, $p < 0,0001$), в той час, як в II групі - лише на 22,15 % (з $335,6 \pm 19,36$ до $261,28 \pm 12,28$, $p < 0,001$).

Таким чином у пацієнтів з АГ, які впродовж 12 тижнів додатково приймали кверцетин (I група), реєстрували більш істотне зниження середніх рівнів основних показників системного запалення, молекул адгезії та ендотеліальної дисфункції, а також більш виражене зменшення частки осіб з перевищенням їх референтних значень, порівняно з пацієнтами групи базового лікування (II група).

Вищевикладене дозволяє стверджувати, що оксидативний стрес та системне запалення є провідними ланками патогенезу ЕД, а додаткове застосування кверцетину сприяє покращенню ЕД та попередженню прогресування та ускладнень АГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання сучасної кардіології – підвищення ефективності лікування пацієнтів на АГ I-II стадій на основі комплексного дослідження динаміки показників ДМАТ, ЕхоКГ, Холтер-ЕКГ, ліпідного спектру крові, маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції та обґрунтування доцільності додаткового застосування кверцетину впродовж 12 тижнів в схемі стандартної комбінованої антигіпертензивної терапії.

1. Додаткове застосування кверцетину до антигіпертензивної терапії (раміприл + амлодипін) в пацієнтів з АГ I-II стадії асоціюється з більш інтенсивним впливом на основні показники добової регуляції АТ (більш суттєве зниження САТдоб., ДАТдоб., ПАТдоб., ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВСАТдоб., серВДАТдоб., ШРП САТ, ШРП ДАТ та збільшення ДІ САТ, ДІ ДАТ, порівняно з групою без кверцетину, $p < 0,05$), вищим % досягнення цільового рівня впродовж 12 тижнів лікування - серСАТдоб. - у 83,3 % проти 70,9 % і серДАТдоб. - у 72,7 % проти 65,3 % хворих групи порівняння ($p < 0,001$) та трансформації в циркадний профіль “dipper” за рівнем САТ у I групі - 72,4 % хворих, II група- 35,5 %, ДАТ у 58,3 % (I) та лише 27,4 % (II).
2. У хворих на АГ I-II стадії додаткове застосування кверцетину асоціюється з більш суттєвим впливом на показники структурно-функціональний стан серця порівняно з стандартним лікуванням (суттєве зменшення в 2,2 рази середнього значення ІММЛШ; у 3,9 разів - ТМШП у 2,1 разів – розміру ЛП, $p < 0,001$).
3. Доведено, що додаткове використання кверцетину в пацієнтів з АГ I-II ступеня асоційовано з антиаритмічним ефектом, який проявляється суттєвим зниженням частоти епізодів шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії, пароксизмів фібриляції передсердь за даними ХМ ЕКГ порівняно з стандартною терапією ($p < 0,001$).
4. Показано, що прийом кверцетину впродовж 12 тижнів забезпечує додатковий

гіполіпідемічний ефект, який характеризується достовірним зниженням рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та збільшенням % осіб з цільовими рівнями цих показників порівняно з стандартною терапією ($p < 0,001$).

5. Встановлено, що у пацієнтів з АГ I-II стадії додаткове застосування кверцетину впродовж 12 тижнів асоційоване з протизапальною та ендотелійпротекторною дією, що визначається достовірним зменшенням рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α , СРП, ЕТ-1, NO₂, NO₃, VCAM, ICAM-1 в плазмі порівняно з групою без кверцетину ($p < 0,001$).
6. У якості чинників, які зумовлюють відсутність позитивної відповіді на стандартну антигіпертензивну терапію слід розглядати: рівень ІЛ-6 > 7 нг/мл (OR=9,88 CI-0,39-12,00), ТНФ- $\alpha > 9$ пг/мл (OR=7,03 CI-0,58-8,95), ІЛ-1 $> 0,8$ нг/мл (OR=3,99 CI-0,24-4,11), СРП > 5 нг/мл (OR=4,01 CI-0,17-6,03), VCAM > 1100 нг/мл (OR=4,01 CI-0,17-6,03), ICAM-1 > 400 нг/мл (OR=3,94 CI-0,18-4,93), ЕТ-1 $> 1,1$ пг/мл (OR=3,49 CI-0,37-3,86) та ЗХС $> 4,0$ ммоль/л (OR=3,62 CI-0,13-3,93).
7. У якості предикторів позитивної антигіпертензивної ефективності додаткового застосування кверцетину в пацієнтів з АГ I-II стадії, слід розглядати: СРП > 5 нг/мл (OR=0,37 CI-0,03-3,95), ICAM-1 > 400 нг/мл (OR=0,10 CI-0,07-1,57), ІЛ-1 $> 0,8$ нг/мл (OR=0,05 CI-0,01-0,94), ЕТ-1 $> 1,1$ пг/мл (OR=2,63 CI-0,16-2,98), ІЛ-6 > 7 нг/мл (OR=2,66 CI-0,14-3,04), ТНФ- $\alpha > 9$ пг/мл (OR=1,62 CI-0,21-5,89) та VCAM > 1100 нг/мл (OR=1,53 CI-0,16-3,14), що демонструє високий антигіпертензивний ефект препарату в разі підвищеної активності системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності прогнозування несприятливого перебігу АГ, вибору гіпотензивного засобу та контролю ефективності антигіпертензивної терапії доцільно проводити ДМАТ хворим на АГ з рекомендованим визначенням рівні показників ліпідного спектру, концентрацією циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, NO₂, NO₃, VCAM, ICAM), системного запалення (СРП, ІЛ-1, -6, ТНФ- α).
2. З метою оптимізації антигіпертензивної терапії рекомендовано додаткове застосування кверцетину в лікуванні за поданою схемою: 0,5 г кверцетину, розчиненого у 50 мл ізотонічного розчину натрію хлорид, в/в 2 рази на добу через 12 годин протягом 5 днів. Наступні 12 тижнів амбулаторного лікування хворі отримували кверцетин в таблетках по 40 мг 3 рази на день.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аліфер ОО. Динаміка показників якості життя як критерій ефективності лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів різних вікових груп. Ліки України. 2019;(4 (230)):40-3.
2. Артеріальна гіпертензія. 2019;2(64):42-51. Doi: 10.22141/2224-1485.2.64.2019.168753
3. Боев С.С., Доценко М.Я., Герасименко Л.В., Шехунова І.О. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна Артеріальна гіпертензія № 2 (58), 2018
4. Вацеба МО, Галюк НМ, Гавриш ІМ. Ендотеліальна дисфункція у чоловіків з артеріальної гіпертензією та коморбідною патологією. У: Modern medicine: the use of creative industries in the healthcare system. Baltija Publishing; 2021 <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-5>
5. Внутрішньовенний інгібітор 5-ліпоксигенази кверцетин попереджує розвиток інтраміокардіальної геморагії у своєчасно реваскуляризованих пацієнтів зі STEMI. Ukr Med J. 2023;145. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.145.217308>
6. Гогин ЕЕ. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. Cons med 2016; 5: 324-30
7. Державний реєстр лікарських засобів (2018) Інструкція для медичного застосування препарату Корвітин®
8. Джурак ВС, Бондарчук ІВ, Сидорчук ЛП, Сем'янів ММ, Репчук ЮВ, Крикливець ЛГ, Флюндра ІГ. // Семейная медицина №2 (70), 2017
9. Дзюблик ОЯ, Стежка ВА, Недлінська НМ, та ін. (2013) Етіопатогенетичні аспекти лікування пацієнтів із вірус-індукованим загостренням бронхіальної астми. Астма та алергія, 2: 12–17.
10. Дячук ДД, Мороз ГЗ, Гідзинська ІМ, Кравченко АМ, Ласиця ТС, Дзизінська ОО./Профілактика Серцево-Судинних Захворювань: теоретичні засади та практичне впровадження//Київ 2019

11. Ждан ВМ, Кітура ОЄ, Кітура ЄМ, Бабаніна МЮ, Ткаченко МВ. Arterial hypertension and heart failure in general practice. *Fam Med* .21 трав. 2020 [цитовано 17 січ. 2023];(1-2):85-8. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2020.204541>
12. Заремба ЄХ, Заремба ОВ, Рак НО, Прокоса МІ, Чех СР. Вплив кверцетину на ліпідний спектр крові, гострофазові реакції та рівень сечової кислоти у хворих на АГ поєднаною з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Фітотерапія. Науково-практичний часопис*.2018;3:26-30.
http://www.phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2018/3/3_2018.pdf.
13. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Вплив метаболічної терапії на динаміку добового моніторингу АТ у хворих на АГ. *Журнал Сімейна медицина*. 2020;4(90);63-66. <http://family-medicine.com.ua/article/download/217673/217546>
14. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на АГ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021;2;(2), 77–82. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822>
15. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Прогнозування лікування хворих на АГ на основі показників добового моніторингу АТ. *Інформаційний лист*. Київ. 2020;177.
16. Зупанец ІА, Подпружников ЮВ, Шаламай АС, Безуглая НІ. (2011) Изучение фармакокинетики лекарственного препарата «Корвитин®». *Укр. мед. альманах*, 14(6): 81–83.
17. Зупанець ІА, Шебеко СК, Харченко ДС. (2009а) Дослідження впливу парентеральної форми кверцетину на перебіг гострої ниркової недостатності у щурів. *Мед. хімія*, 1(11): 98–102.
18. Карел НВ , Ярема НІ, Рега НІ, Ястремська Частота аиявлення артеріальної гіпертензії серед пацієнтів відомчої поліклініки DOI 10.11603/2411-1597.2019.2.10171]
19. Коваленко ВМ. Артеріальна гіпертензія в особливих категоріях хворих. – К. Моріон, 2018-374с

20. Коваленко ВМ., Корнацький ВМ. Проблеми здоров'я населення і тривалості життя в сучасних умовах - 2017.- С.155-158
21. Коваль СМ, Снігурська Ю. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських реко-мендацій 2018 року. Рациональна фармакотерапія. 2019; 1-2(50-51):11-18.
22. Курята ОВ. Добовий профіль артеріального тиску та жорсткість каротидних артерій у хворих з офісно контролюваною артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматоїдним артритом / ОВ. Курята
23. Лук'янчук ВД, Войтенко АГ. (2018) Кінетика вільнорадикальних реакцій у щурів з медикаментозним гепатитом при застосуванні таблеток «Кверцетин». Фармакологія та лікарська токсикологія, 1–3: 52–57.
24. Мамчур ВЙ, Слесарчук ВЮ. (2019) Захисна дія препаратів кверцетину за умов моделювання гострого іммобілізаційного стресу. Фармакол. лік. токсикол., 1–3: 38–43.
25. Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ:Кондор; 2004. 264 с.
26. Мітченко ОІ, Лутай МІ./ Дисліпідемії:діагностика, профілактика, лікування/ методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу/Київ 2017
27. Міщенко ЛА. Артеріальна гіпертензія: складні запитання - прості відповіді / Л. А. Міщенко // Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія С. 64-70.
28. Міщенко ЛА. Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія № 3 (70) 2020 р
29. Мойбенко АА. (ред.) (2018) Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин). Наукова думка, Київ, 274 с.
30. Мойбенко АА, Досенко ВЕ, Пархоменко АН. (2018) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Наукова думка, Київ, 518 с.
31. Мойбенко АА, Пархоменко АН, Кожухов СН. (2018) Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST. Журн. АМН України, 9(2): 361–370.
61. Пархоменко АН. (2008) Метаболическая терапия, или кардиопротекция при

- ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. Укр. мед. часопис, 4(66): 15–19.
32. Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань." Київ: МОЗ; 2016. 54с.
33. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ:МОЗ; 2012. 108
34. Неміш ІЛ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічний коронарний синдром, хронічне обструктивне захворювання легень та ожиріння БДМУ; 2022 <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/19645>
35. Пархоменко АН, Кожухов СН. (2005) Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липноксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота. Укр. мед. часопис, 5: 45–51.
36. Пархоменко АН, Кожухов СН. (2014) Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин® у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. Укр. мед. часопис, 4(102): 71–76.
37. Пархоменко АН, Кожухов СН, Мойбенко АА, Гавриленко ГИ. (2008) Блокатор 5-липноксигеназы Корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда. Рац. фармакотер., 2/1: 85–88.
38. Петринич ОА. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Клінічна та експериментальна патологія. 2019; 8(3):74-78.
39. Прокося МІ, Соломенчук ТМ, Яджин ОВ. Перспективи застосування кверцетину в лікуванні хворих на АГ. Практикуючий лікар. 2022;. Т. 11, № 2-3. С.

63-67. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/717/593>

40. Прокоша МІ. Роль ендотеліопротекції при лікуванні хворих на АГ: ефективність кверцетину. Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 3 (103) DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.10

41. Прокоша МІ, Соломенчук ТМ, Климкович ОЮ. Зниження ризику недосягнення контролю АТ в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця: роль кверцетину. Патологія. Том 20, № 1(57), січень – квітень 2023 р DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.268435

42. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Аналітично-статистичний посібник. / Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. та співавтори. - Київ, 2013 р. - 239 с.

43. Рековець О.Л, Торбас ОО, Кушнір СМ, Пономарева ГВ, Примак ГФ, Граніч ВМ, Крушинська НА, Поліщук СА, Сидоренко ПІ, Сіренко ЮМ/Структура пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією//Журнал "Артеріальна гіпертензія" №1 (57), 2018

44. Снедогода СВ, Чаляби ТА, Брель ТУ, Заремба ДА// Возможности достижения целевого артериального давления у больных артериальной гипертензией с использованием фиксированной комбинации эналаприла малеата с гидрохлортиазидом 2018

45. Сіренко // Артеріальна гіпертензія - 2016 - № 1 - С 21-19

46. Сидорчук АР. Генетична детермінація ендотеліальної функції та товщини "інтима-медіа" сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію Клінічна та експериментальна патологія 2022;Т21, №1(79):70-75 DOI:1024061/1727-4338XXI179202213

47. Сидорчук ЛП, Білецький СВ, Петринич ОА, Казанцева ТВ, Грудецька ЮВ, Гресько ЛМ, Сидорчук РІ, Іващук СІ Коагуляційний гемостаз і артеріальна гіпертензія [Thesis в Інтернеті] [місце невідоме: видавець невідомий]; 2017 <http://dspacebsmueduua:8080/xmlui/handle/123456789/8089>

48. Сіренко ЮМ, Міщенко ЛА, Радченко ГД, Купчинська ОГ, Рековець ОЛ,

Кушнір СМ\ Артеріальна гіпертензія № 4 (60), 2018

49. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Поліщук СА Домашнє самомоніторування артеріального тиску: співвідношення з офісним вимірюванням та добовим моніторуванням артеріального тиску // Артеріальна гіпертензія – 2018 – № 1 (1) – С 10–12

50. Сіренко ЮМ, Пархоменко ОМ (2018) Клинический потенциал аторвастатина в лечении и профилактике артериальной гипертензии Артериальна гіпертензія 4:89–92

51. Тумановська ЛВ, Мойбенко ОО, Павлюченко ВБ та ін (2011) Спосіб попередження ремоделювання міокарда Патент України № 60950 (<http://uapatents.com/5-60950-sposib-poperedzhennya-remodelyuvannya-miokarda.html>)

52. Усенко ВФ (2019) Вплив препарату «Квертин» на альтеративне та проліферативне запалення в експерименті Клін фармац, 15(3): 36–38

53. Фуштей ІМ, Голдовський БМ, Сідь ЄВ та ін Ендотеліальна дисфункція у хворих на персистувальну форму фібриляції передсердь Вісник СумДУ Серія "Медицина" 2012;2:110-116

54. Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Попова ВВ. Проблемні питання лікування цукрового діабету за наявності коронавірусного захворювання Національна академія медичних наук Укра"ни URL:

55. Шевчук СВ, Сегеда ЮС, Галютіна ОЮ Дисліпідемія у хворих на ревматоїдний артрит: діагностика, профілактика та особливості лікування Методичні рекомендації ВНМУ ім МІ Пирогова, НДІ реабілітації інвалідів: Діло, 2016 24 с

56. ЮМ Сіренко, ЛА Міщенко, ГД Радченко, ОГ Купчинська, ОЛ Рековець, СМ Кушнір Артеріальна гіпертензія № 4 (60), 2018

57. Яцкова ГЮ, Максимович НМ, Заліська ОМ Напрями оптимізації інформаційного забезпечення фармацевтичної профілактики при артеріальній гіпертензії Фармацевтичний журнал 2019;1:31-42 Doi: 1032352/0367- 30571190

58. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB et al Рекомендації -2019 Американського коледжу кардіології (ACC)/Американської асоціації серця (AHA) з

первинної профілактики серцево-судинних захворювань Артеріальна гіпертензія
2019;2(64):42-51 Doi: 1022141/2224- 14852642019168753

2016;8:1335-1348 Url:<http://dxdoiorg/104236/health2016813134>

59. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) European Heart Journal 2018;39:3021-3104 Doi:101093/eurheartj/ehy339

60. 2018 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // Journal of Hypertension - 2007 - Vol 25 - P 1105-1187

61. 2019 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension - 2013 - Vol 31 - P 1281-1357

62. Abdurakhmanov Z, Umarov BY, Abdurakhmanov MM Novel Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2021;17(4):612-618 DOI:1020996/1819-6446- 2021-08-08

63. Abe J, Berk BC Novel mechanisms of endothelial mechanotransduction Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020;34:2378-86 doi: 101161/ATVBAHA114303428

64. Agostinis-Sobrinho C, Ruiz JR, Moreira C, Abreu S, et al Ability of Nontraditional Risk Factors and Inflammatory Biomarkers for Cardiovascular Disease to Identify High Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results From the LabMed Physical Activity Study J Adolesc Health 2018;62(3):320-326

65. Aksenov EV Endothelial dysfunction and ways of its prevention during percutaneous coronary interventions by recanalization of coronary arteries Ukraïns'kij žurnal medicini biologii ta sportu 1 верес 2019 [цитовано 17 січ 2023];4(5):102-8 <https://doiorg/1026693/jmbs0405102>

66. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al Endothelial function in cardiovascular medicine: A consensus paper of the European

Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis *Cardiovasc Res* 2021; 117:29-42 doi:101093/cvr/cvaa085

67. Alrawaiq N, Abdullah A (2019) A review of flavonoid quercetin: metabolism, bioactivity and antioxidant properties *Int J Pharm Tech Res*, 6(3): 933–941

68. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardio-vascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2019;74(10):e177-e232 doi: 101016/jjacc201903010

69. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB et al Рекомендації -2019 Американського коледжу кардіології (ACC)/Американської асоціації серця (AHA) з первинної профілактики серцево-судинних захворювань

70. Askari G, Ghiasvand R, Feizi A et al (2019) The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress *J Res Med Sci*, 6: 637–641

71. Ay M, Charli A, Jin H, Anantharam V, Kanthasamy A, Kanthasamy AG *Nutraceuticals* [місце невідоме]: Elsevier; 2021 Quercetin; [цитовано 17 січ 2023]; с 749-55 на: <https://doi.org/101016/b978-0-12-821038-300043-4>

72. Bachmetov L, Gal-Tanamy M, Shapira A et al (2018) Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity *J Viral Hepat*, 19: 81–88

73. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Hafner S, Schule C, Eav D, et al Classical risk factors and inflammatory biomarkers: one of the missing biological links between cardiovascular disease and major depressive disorder *Int J MolSci* 2018;19:E1740 doi: 103390/ijms19061740

74. Baigent C, Mach F, Catapano AL et al (2019) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *Eur Heart J*, Aug 31, doi: 101093/eurheartj/ehz455

75. Barbosa Evora PR, Celotto AC, Sumarelli Albuquerque AA, Martinez Évora P

- Vasoplegic Endothelial Dysfunction Cham: Springer International Publishing; 2021
 Physiology of the Endothelium c 7-16 https://doi.org/10.1007/978-3-030-74096-2_2
76. Battersby C, Hartley K, Fletcher A [et al] / Quality of the life in treated hypertension: a cause-control community based study // *J Hum Hypertens* – 2018 – Vol 9 – P 981–986
77. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association *Circulation* 2019;139:e56-e528 <https://doi.org/10.1161/CIR0000000000000659>
78. Bin Zhou, Rodrigo M Carrillo-Larco, Goodarz Danaei, Leanne M Riley, et al Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants *The Lancet* 2021;398(10304):957-980 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
79. Bischoff SC (2008) Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 11(6): 733–740
80. Collard J, Sherman OK Treatment of lipid transport and metabolism gene related diseases by inhibition of natural antisense transcript to a lipid transport and metabolism gene Patent Application Publication Jul 26, 2018;US 2018/0208930 A1:108
81. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension *Kidney Int* 2019;56(Suppl 71):10—3
82. Carrizzo A, Moltedo O, Damato A, Martinello K, Di Pietro P, Olivetti M, et al New nutraceutical combination reduces blood pressure and improves exercise capacity in hypertensive patients via a nitric oxide-dependent mechanism *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):e014923 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119014923>
83. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease *Ann Vasc Surg* 2018;46:380-393 doi: 10.1016/j.javsg.2017.06.131
84. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hypertension Cascade:

Hypertension Prevalence, Treatment and Control Estimates Among US Adults Aged 18 Years and Older Applying the Criteria From the American College of Cardiology and American Heart Association's 2017 Hypertension Guideline – NHANES 2013-2016 Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2019 https://ncdc.gov/CKD/AreYouAware.aspx?emailDBPe=May_2020 UpDBPed 2020 Accessed August 10, 2022

85. Chatterjee S Endothelial mechanotransduction, redox signaling and the regulation of vascular inflammatory pathways *Front Physiol* 2018;9:524 doi: 10.3389/fphys.2018.00524

86. Chekalina NI, Manusha YI The expediency substantiation of the resveratrol and quercetin polyphenols use in ischemic heart disease combined with autoimmune thyroiditis Part I *Vestnik Vitebsk State Med Univ* 2017 16(5):40-8 <https://doi.org/10.22263/2312-41562017540>

87. Cherska MS, Kukharchuk KM, Haiova OA Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком *Endokrynologia* 19 жовт 2021, 26(3):287-97 <https://doi.org/10.31793/1680-1466202126-3287>

88. Chobanian A, Bakris G, Black H et al and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure The OHK 7 Report // *JAMA* — 2017 — 289 — 2560-2572

89. Choi HJ, Song JH, Park KS, Kwon DH (2009) Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication *Eur J Pharm Sci*, 37: 329–333

90. Citi V, Martelli A, Gorica E, Brogi S, Testai L, Calderone V et al Role of hydrogen sulfide in endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic approaches *Journal of Advanced Research* 2021; 27:99-113 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300989#b0275>

control and cardiovascular disease *Lancet* 2017 Jan 14;389(10065):153 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30017-X

91. Cunha P G, Boutouyrie P, Nilsson P M, Laurent S Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability [published online ahead of print April 12, 2017

Curr Hypertens Rev URL: <http://102174/1573402113666170413094319>

92. Соколенко А А Вплив гемодинаміки на обмін ліпідів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням залежно від поліморфізму генів / А А Соколенко // Клінічна та експериментальна патологія - 2018 -№ 2 - С 196-200

93. De Freitas Caires N, Gaudet A, portier L, et al Endocan, sepsis, pneumo-nia, and acute respiratory distress syndrome Crit Care 2018;22(1):280 DOI:101186/s13054-018-2222-7

94. Delcayre C, Swynghedauw B Molecular mechanisms of myocardial remodelling The role of aldosterone J Mol Cell Cardiology 2020;34:1577—84

95. Dimitropoulos S, Mystakidi VC, Oikonomou E, Siasos G, Tsigkou V, Athanasiou D, et al Association of Soluble Suppression of Tumorigenesis-2 (ST2)with Endothelial Function in Patients with Ischemic Heart Failure Int J Mol Sci 2020;21:9385 <https://doiorg/103390/ijms21249385>

doi: 101093/eurheartj/ehy339

96. Dong Y, Zhu H, Sagnella GA, Carter ND, Cook DG, Cappuccio FP As-sociation between the C825T polymorphism of the G protein beta3-subunit gene and hypertension in blacks Hypertension 1999;34(6):1193-1196<https://doiorg/101161/01hyp3461193>

97. Dzau VJ, Balatbat CA Future of Hypertension Hypertension 2019;74(3):450-457 doi: 101161/HYPERTENSIONAHA11913437'

98. Dzhuryak V, Sydorhuk A, Sydorhuk L, Sydorhuk I, Sydorhuk R, Iftoda O Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (894G>T, 786T>C) contribute to hypertension risk and lipids profile disorders J Hyperten-sion 2022; 40(Suppl1):e221 DOI: 101097/01hjh000083771682570

99. Dzhuryak V, Sydorhuk L, Sydorhuk A, et al The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients Biointerface Research in Applied Chemistry 2020;10(3):5406-5411 doi:1033263/BRIAC103406411

100. Elaine Ku, Benjamin J Lee, Jenny Wei, Matthew R Weir Hypertensionin CKD: Core Curriculum 2019 Am J Kidney Dis 2019;74(1):120-131

101. Evans CE, Cober ND, Dai Z, Stewart DJ, Zhao YY Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2021;58: 2003957 <https://doi.org/10.1183/1399300303957-2020>
102. Fattakhov N, Smirnova L, Atochin D, parshukova D, Skuratovskaia D, painter Q, et al Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and metabolic syndrome in healthy subjects and schizophrenia patients *Int J Obes (Lond)* 2018;42(12):2036-2046 <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0124-z>
103. Fortunato LR (2012) Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma *Braz J Pharm Sci*, 48(4): 590–598
104. Francesco Cosentino, peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre- diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *European Heart Journal* 2020;41(2):255-323 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
105. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2017 Aug 17 50(2) :1602493 URL: <http://101183/1399300302493-2016> (DBPe of application: 02012021) PMID: 28818881 PMCID: PMC5593379
106. Gallo G, Volpe M, Savoia C Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications *Front Med* 2022;8:798958 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>
107. Ganesan S, Faris AN, Comstock AT et al (2019) Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo *Antiviral Res*, 94: 258–271
108. Gbadoe KM, Berdouzi N, Aguiñano AAA, et al Cardiovascular diseases-related GNB3 C825T polymorphism has a significant sex-specific effect on avum soluble E-selectin levels *J Inflamm* 2016;13(39) <https://doi.org/10.1186/s12950-016-0146-z>
109. GeneCard: The Human Gene DBPabase Gene function primary referencesources: <http://www.genecards.org> UpDBPed April 21, 2020 Accessed October 10, 2022

110. GeneCard: The Human Gene DBPabase GNB3 gene (protein coding) UpDBPed April 21, 2020 Accessed October 10, 2022 https://wwwgene-cardsorg/cgi-bin/carddispl?gene=GNB3#pathways_interaction
111. GeneCard: The Human Gene DBPabase NOS3 gene (protein coding) UpDBPed April 21, 2020 Accessed October 10, 2022 https://wwwgene-cardsorg/cgi-bin/carddispl?gene=NOS3#pathways_interactions
112. Gerrits T, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al Endoglin promotes myofibroblast differentiation and extracellular matrix production in diabetic nephropathy *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7713 DOI:103390/ijms21207713
113. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Taheri M The Emerging Role of Long Non-coding RNAs and Circular RNAs in Coronary Artery Disease *Front Cardiovasc Med* 2021;8:632393 doi: 103389/fcvm2021632393
114. Gong SJ, Su XJ, Yu HP et al (2008) A study on anti-SARS-CoV 3CL protein of flavonoids from litchi chinensis sonn core *Chinese Pharmacological Bulletin*, 24: 699–700
115. Good ME, Musante L, La Salvia S, Howell NL, Carey RM, Le TH, et al Circulating extracellular vesicles in normotension restrain vasodilation in resistance arteries *Hypertension* 2020;75:218–28 doi:101161/Hypertensionaha11913363
116. Gorbenko NI, Borikov OYu, Ivanova OV et al (2019) The effect of quercetin on oxidative stress markers and mitochondrial permeability transition in the heart of rats with type 2 diabetes *Ukr Biochem J*, 91(5): 46–54
117. Gray WD, French KM, Ghosh-Choudhary S, Maxwell JT, Brown ME, platt MO, et al Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology *Circ Res* 2015;116:255-63 doi: 101161/CIRCRESAHA116304360
118. Grylls A, Seidler K, Neil J Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021; 137:111334 <https://doiorg/101016/jbiopha2021111334>
119. Guragac Dereli FT, Belwal T Naturally occurring chemicals against alzheimer's

disease [місце невідоме]: Elsevier; 2021 Quercetin; [цитовано 17 січ 2023]; с 109-15
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819212-200008-6>

120. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease *European Heart Journal* 2013;34:3175-3181

121. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018 NCHS DBPa Brief, no

122. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall GE, Lavie CJ et al Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association *Hypertension* 2021;78:e38- e50
<https://doi.org/10.1161/HYP0000000000000202>

123. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche A-K, Gerritsen M, Nurmohamed MT Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout *Lancet Rheumatol* 2020 doi: 10.1016/S2665-9913(20)30221- Accessed December 03, 2022

124. Haybar H, Shokuhian M, Bagheri M, Davari N, Saki N Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease *J Mol Cell Cardiol* 2019;132:110-119 doi: 10.1016/j.jmcc.2019.05.010

125. He M, Martin M, Marin T, Chen Z, Gongol B Endothelial mechanobiology *APL Bioeng* 2020;4:010904 doi: 10.1063/15129563

126. Hermida RC, Smolensky MH, Mojón A, Crespo JJ, Ríos MT, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Fernández JR New perspectives on the definition, diagnosis, and treatment of true arterial hypertension *Expert Opin Pharmacother* 16 черв 2020 [цитовано 17 січ 2023];21(10):1167-78 <https://doi.org/10.1080/1465656620201746274>

127. Holder SM, Bruno RM, Shkredova DA, Dawson EA, Jones H, Hopkins ND, et al Reference Intervals for Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and the Relation with Cardiovascular Risk Factors *Hypertension* 2021;77(5):1469- 1480
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA12015754>

128. Hosen MR, Li Q, Liu Y, Zietzer A, Maus K, Goody P, Uchida S, Latz E, Werner N, Nickenig G, Jansen F CAD increases the long noncoding RNA PUNISHER in small

extracellular vesicles and regulates endothelial cell function via vesicular shuttling *Mol Ther Nucleic Acids* 2021;25:388-405 doi: 101016/jomtn202105023

129. Hsiao SY, Kung CT, Tsai NW, et al Concentration and value of endo-can on outcome in adult patients after severe sepsis *Clin Chim Acta* 2018;483:275-80 DOI:101016/jcca201805007

130. Hudson J, Farkas L Epigenetic Regulation of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension *Int J Mol Sci* 2021;22: 12098 <https://doi.org/103390/ijms222212098> Accessed December 10, 2021

131. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 2020 Accessed December 03, 2022 <https://www.cdc.gov/nchs/products/DBPabriefs/db360.htm>

132. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino FOxiDBPive stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases *Vascul Pharmacol* 2018;100:1-19

133. James J E Hypertension control and cardiovascular disease *Lancet* 2017 Jan 14;389(10065):154 doi: 101016/S0140-6736(17)30018-1

134. Jaques H, 2013; Mancia G et al, 2013; James PA et al, 2014; Flack JM et al 2017

135. Jo S, Kim H, Kim S et al (2019) Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors *Chem Biol Drug Des*, 94(6): 2023–2030

136. Johari J, Kianmehr A, Mustafa M et al (2012) Antiviral Activity of Baicalein and Quercetin against the Japanese Encephalitis Virus *Int J Mol Sci*, 13: 16785–16795

137. Jones DW, Whelton PK, Allen N, Clark D, Gidding SS, Muntner P, Nesbitt S, Mitchell NS, Townsend R, Falkner B; on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Stroke Council Management of stage 1 hypertension in adults with a low 10-year risk for cardiovascular disease: filling a guidance gap: a scientific statement from the American Heart Association *Hypertension* 2021;77:e58-e67 doi: 101161/HYP0000000000000195

138. Jordan J, Kurschat C, Reuter H Arterial hypertension DTSCH Aerzteblatt Online 20 серп 2018 [цитовано 17 січ 2023] <https://doi.org/103238/arztebl20180557>
139. Jordan J, Kurschat C, Reuter H Arterial Hypertension Diagnosis and treatment Dtsch Arztebl Int 2018 115: P 557-68 URL:<http://103238/arztebl20180557>
140. Kabłak-Ziembicka A, przewłocki T Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients J Clin Med 2021;10(20):4628
141. Kanegae H, Suzuki K, Ito T Highly precise risk prediction model for newonset hypertension using artificial intelligence techniques The Journal of Clinical Hypertension 2020; 22: 445-450 DOI:101111/jch13759
142. Kaplan M, Aviram M Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation An inhibitory role for nutritional antioxidants and avum paraoxonase Clin Chem Lab Med 2019;37:777—87
143. Kario K, Wang JG Could 130/80 mm Hg Be Adopted as the diagnostic threshold and management goal of hypertension in consideration of the characteristics of Asian populations? Hypertension 2018;71:979-984
144. Kaschina E, Namsolleck P, Unger T AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases Pharmacol Res 2017;125:39-47 doi: 101016/jphrs201707008
145. Kelly GS (2011) Quercetin Monograph Alt Med Rev, p 172–194
146. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S (2020) Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study doi: 1020944/preprints2020030226v1
147. Khedher Ben MR, Abid M, Jamoussi K, Hammami M Comprehensive insight into functional interaction between GNB3 C825T and eNOS T-786C, G894T gene polymorphisms and association with susceptibility to diabetic erectile dysfunction Andrology 2018;6(6):865-873 <https://doi.org/101111/andr12543>
148. Klahr S, Morrissey JJ The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease Kidney Int 2020;57(Suppl 75):7–14

149. Коївувііта N Настанова 00075 Вторинна гіпертензія Med Ukr 27 черв 2019 [ЦИТОВАНО 17 січ 2023];(5(231)):6-8 [https://doiorg/1037987/1997-989420195\(231\)186579](https://doiorg/1037987/1997-989420195(231)186579)
150. Korkushko OV, Antoniuk-Shcheglova IA, Naskalova SS, Bondarenko OV, Hryb OM, Shatylo VB, Koshel NM Endotheliumprotectiv and antihypoxic properties of quercetin in elderly patients with metabolic syndrome Zaporozhye Med J 16 квіт 2021 [ЦИТОВАНО 31 січ 2023];23(2):195-201 <https://doiorg/1014739/2310-121020212228707>
151. Kosmidou MS Effects of Atorvastatin on Redblood Cell Na⁺/Li[±] Countertransport in Hyperlipidemic Patients With and Without Hypertension / MS Kosmidou, AI Hatzitolios // American Journal of Hypertension – 2018 – № 21 – P 303–30
152. Kumar P, Khanna M, Srivastava V et al (2005) Effect of quercetin supplementation on lung antioxidants after experimental influenza virus infection Exp Lung Res, 31(5): 449–459
153. Kumar R, Vijayalakshmi S, Nadanasabapathi S (2017) Health Benefits of Quercetin Def Life Sci J, 2(2): 142–151
154. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al Admission endocan level maybe a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction Angiology 2017;68(1):46-51 DOI:101177/0003319716646932
155. Kurakula K, Smolders VFED, Tura-Ceide O, Jukema JW, Quax PHA, Goumans M-J Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension: Cause or Consequence? Biomedicines 2021;9(1):57<https://doiorg/103390/biomedicines901005>
156. Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, et al Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects Nutrients 2018;10(8):1011 doi: 103390/nu10081011
157. Lalani S, poh CL (2020) Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71(EV-A71), 12: 184
158. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira

A Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction *Angiology* 2020;71(5):397-410 doi: 10.1177/0003319720903586

159. Liang T (Ed) (2020) Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment Zhejiang University School of Medicine, 60 p

160. Lin CW, Tsai FJ, Tsai CH et al (2005) Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds *Antiviral Res*, 68: 36–42

161. Ling Y, Zhengquan L, Kehu Y et al (2004) Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells *J Virol*, 78: 11334–11339

162. Liu L, Quang ND, Banu R, et al Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study *PLoS ONE* 2020; 15(3): e0229665 doi:10.1371/journal.pone.0229665

163. Lu N, Khachatoorian R, French SW (2012) Quercetin: Bioflavonoids as part of interferon-free hepatitis C therapy? *Expert Rev Anti Infect*, 10: 619–621

164. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *European Heart J* 2020; 41(1):111-188 doi:10.1093/eurheartj/ehz45

165. Machalińska A, Pius-Sadowska E, Babiak K, Sałacka A, Safranow K, Kawa Miłosz P, Machaliński B Correlation between Flicker-Induced Retinal Vessel Vasodilatation and Plasma Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients *Current Eye Research* 2018;43(1):128-134 DOI:10.1080/027136832017135837

166. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U Genetics susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins *N Engl J Med* 1994;330(15):1041-6 doi: 10.1056/NEJM199404143301503

167. Marik P (2020) EVMS critical care COVID-19 management protocol ([https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical](https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Management_Protocol.pdf)

l_Care_COVID-19_Protocolpdf)

168. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery *J Am Heart Assoc* 2020; 9(2):e013915 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119013915>
169. McDonald DM, Alp NJ, Channon KM Functional comparison of the endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphic variants in human endothelial cells *Pharmacogenetics* 2004;14(12):831-9 doi: 10.1097/00008571-200412000-00006
170. Mensah GA, Roth GA, Fuster V The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond *J Am Coll Cardiol* 2019;74(20) 2529-2532 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>
171. Mesavli F H, Fischer U, Rimoldi S F, Bangalore S Hypertension
172. Minami T, Muramatsu M, Kume T Organ/tissue-specific vascularendothelial cell heterogeneity in health and disease *Biol Pharmaceut Bull* 2019;42:1609-19 doi: 10.1248/bpbb19-00531
173. Miranda VPN, Dos Santos Amorim PR, Bastos RR, et al Association of Lifestyle and Body Composition on Risk Factors of Cardiometabolic Diseases and Biomarkers in Female Adolescents *Mediators Inflamm* 2020;2020:9170640 doi:10.1155/2020/9170640
174. Morris AP, Le TH, Wu H, et al Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies *Nat Commun* 2019;10(1):29 doi:10.1038/s41467-018-07867-7
175. Mourouzis K, Siasos G, Oikonomou E, Zaromitidou M, Tsigkou V, Antonopoulos A, et al Lipoprotein-associated phospholipase A2 levels, endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with stable coronary artery disease *Lipids Health Dis* 2021;20:1-9 DOI: 10.1186/s12944-021-01438-4
176. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, et al Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 *Lancet* 2020;396:1223-49

177. Murray EC, Nosalski R, MacRitchie N, Tomaszewski M, Maffia P, Harrison DG, et al Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: from novel mechanisms to translational perspective *Cardiovasc Res* 2021;117:2589- 609 doi: 101093/cvr/cvab330
178. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, Nolan S, Sörstadius E, pecoits-Filho R, Tuttle K Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review *Adv Ther* 2021;38(1):180-200 doi:101007/s12325-020-01568-8
179. Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al Endocan concentration in patients with primary hypertension *Angiology* 2018;69(6):483-9 DOI:101177/0003319717736158
180. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, Cantatore S, von Eckardstein A, Enseleit F, et al Retinal microvascular dysfunction in heart failure *Eur Heart J* 2018;39(1):47-56 doi: 101093/eurheartj/ehx565
181. Nakagawa N, Hasebe N Impact of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines on the next bloodpressure guidelines in Asia *Curr Hypertens Rep* 2019;21:2
182. National Center for Biotechnology Information US National Library of Medicine dbSNP Short Genetic Variation Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation) NCBI https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5443#frequency_tab UpDBPed April 21, 2020 Accessed August 10, 2022
183. National Center for Biotechnology Information US National Library of Medicine dbSNP Short Genetic Variation Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation) NCBI https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2070744#frequency_tab UpDBPed April 21, 2020 Accessed August 10, 2022
184. Ng HH, Leo CH, parry LJ, Ritchie RH Relaxin as a therapeutic target for the cardiovascular complications of diabetes *Front Pharmacol* 2018;9:501 doi: 103389/fphar201800501
185. Nguyen TTH, Woo H-J, Kang H-K et al (2012) Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris* *Biotechnol Lett*, 34(5): 831–838

186. O'Donnell VB Free radicals and lipid signaling in endothelial cells *Antiox Redox Signal* 2018;5:195—203
187. Ooi BK, Chan KG, Goh BH, Yap WH The role of natural products in targeting cardiovascular diseases via Nrf2 pathway: novel molecular mechanisms and therapeutic approaches *Front Pharmacol* 2018;9:1308 doi: 103389/fphar201801308
188. Pawlik A, Błaszczuk H, Rać M, Maciejewska-Skrendo A, Safranow K, Dziedziejko V NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744 Polymorphisms in Patients with Unstable Angina *J Vasc Res* 2020;57(3):136-142 <https://doi.org/10.1159/000506160>
189. Peiris JS, Lai ST, Poon LL et al (2003) Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome *Lancet*, 361: 1319–1325
190. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016 / M Banach, P Jankowski, J Józwiak et al *Arch Med Sci* 2017;13(1):1-45 Doi: 105114/aoms201764712
191. Prokosa MI Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hypertension with the administration of quercetin *Wiadomosci Lek* 2022, 75(7):1653-7 [na: https://doi.org/1036740/wlek202207107](https://doi.org/1036740/wlek202207107)
192. Prokosa MI Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hypertension with the administration of quercetin. *Wiadomosci Lekarskie* 2022;75(7);1653-1657 DOI: 1036740/WLek202207108
193. Razbekova M, Issanov A, Chan M-Y, et al Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstan population *BMJ Nutrition, prevention & Health* 2021 doi:101136/bmjnph-2020-000139 Accessed October 23, 2021
194. Reddy A Handbook of refugee health Boca Raton: CRC Press; 2021 Cardiovascular diseases; c 277-82 <https://doi.org/101201/9780429464874-11-2>
195. Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydoruk RI Blood pressure, obesity and diabetes mellitus linkage with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients *Bratislava Medical Journal* 2021;122(10):715-720 DOI 104149/BLL_2021_114

196. Ross R Atherosclerosis an inflammatory disease *N Engl J Med* 2019;340:115—26
197. Roth GA, Mensah GA, Johnson CA, et al Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: UpDBPe From the GBD 2019 Study *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2982-3021 doi: 101016/JJACC202011010
198. Salim S Virani, Alvaro Alonso, Emelia J Benjamin, et al Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 UpDBPe: A Report From the American Heart Association *Circulation* 2020;141(9):e139-e596 <https://doi.org/101161/CIR00000000000000757>
199. Santilli F, Marchisio M, Lanuti P, et al Microparticles as new markers of cardiovascular risk in diabetes and beyond *Thromb Haemost* 2016;116(2):220-34 DOI:101160/TH16-03-0176
200. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system *J Endocrinol* 2013;216:R1–17 doi: 101530/JOE-12-0341
201. Savoia C, Arrabito E, parente R, Nicoletti C, Madaro L, Battistoni A, et al Mas receptor activation contributes to the improvement of nitric oxide bioavailability and vascular remodeling during chronic AT1R (angiotensin type-1 receptor) blockade in experimental hypertension *Hypertension* 2020;76:1753-61 doi: 101161/HYPERTENSIONAHA12015527
202. Semianiv M, Sydorчук L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorчук A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydorчук R Metabolic and Hormonal Prognostic Markers of Essential Arterial Hypertension Considering the Genes Polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570) *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 2021;28(3):284-91 <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>
203. Semianiv MM, Sydorчук LP, Dzhuryak VS, Gerush OV, palamar AO, Muzyka NY, Korovenkova OM, Blazhiievskaya OM, Sydor VV, Sydorчук AR, Semianiv IO, Sydorчук RI Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential hypertension in Ukrainian population *J Medicine and Life* 2021;14(6):782-789 DOI: 1025122/jml-2021-0018

204. Avi J, Suwon K, Dong Hae Sh, Mi-Sun K (2020) Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids *J Enzyme Inhibit Med Chem*, 35(1): 145–151
205. Shalimova AS Ендотеліальна дисфункція та її корекція у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2-го типу *INT J ENDOCRINOL (Ukraine)* (258):33-9 <https://doi.org/1022141/2224-0721258201476471>
206. Shebeko SK, Zupanets IA, Popov OS et al (2018) Effects of quercetin and its combinations on health In: RR Watson, RV Preedy, S Zibadi (Eds) *Polyphenols: mechanisms of action in human health and disease: monograph* London, Academic Press, p 373–394
207. Siragusa M, Oliveira Justo AF, Malacarne PF, Strano A, Buch A, Withers B, et al VE-PTP inhibition elicits eNOS phosphorylation to blunt endothelial dysfunction and hypertension in diabetes *Cardiovascular Research* 2021;117(6):1546-1556 <https://doi.org/101093/cvr/cvaa213>
208. Smith M, Smith JC (2020) Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface *ChemRxiv* doi: 1026434/chemrxiv11871402
209. Soltész B, Pékó P, Sándor J, Kósa Z, Ádány R, Fialat S The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population *PLoS ONE* 2020;15(6):e0234547 <https://doi.org/101371/journal.pone0234547>
210. Sun H, Zhang H, Li K, et al ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia *J Cell Physiol* 2019;234(2):1512-21 DOI:101002/jcp27016
211. Sun H-J, Wu Z-Y, Nie X-W, Bian J-S Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide *Front Pharmacol* 2020;10:1568 doi: 103389/fphar201901568
212. Sydoruk A, Sydoruk L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydoruk R, Iftoda O Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients *Biointerface*

Research in Applied Chemistry Open-Access Journal 2023; 13(2):1-12 DOI: <https://doi.org/1033263/BRIAC132123>

213. Sydorhuk A, Sydorhuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, Myshkovskii Yu, Kyfiak P, Sydorhuk R, Iftoda O The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients *General Physiology and Biophysics* 2023;42: 10

214. Sydorhuk A, Sydorhuk L. The severity of essential hypertension in terms of blood pressure values does not depend on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphisms in the West-Ukrainian population *Journal of Education, Health and Sport* 2021;11(10):332-341 DOI: <https://doi.org/1012775/JEHS20211110032>

215. Sydorhuk AR, Harbuzova VYu Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular genetic predictors *EUMJ* 2022;10(1):33-41 DOI:[https://doi.org/1021272/eumj2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/1021272/eumj2022;10(1):33-41)

216. Sydorhuk AR, Sydorhuk LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydorhuk RI, Ursuliak YuV, Iftoda OM Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study *Endocrine Regulations* 2022;56(2):104-114 DOI: 102478/enr- 2022-0012

217. Tanaka M, Itoh H Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut *Curr Hypertens Rep* 2019;21(8):63 doi:101007/s11906-019- 0964-5

218. Taylor-Vaisey N (2020) A made-in-Canada solution to the coronavirus outbreak? (<https://www.macleans.ca/news/canada/a-made-in-canada-solution-to-the-coronavirus-outbreak/>)

219. Tchalla A, Wellenius GA, Boyer S, Trivison TG, Habtemariam D, Gagnon M, et al High levels of an endothelial dysfunction marker (sVCAM-1) are associated with injurious and recurrent falls and mortality over a 5-year interval in an older population *Exp Gerontol* 2018;106:1-7 <https://doi.org/101016/j.exger.2018.02.020>

220. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, Snieder H

Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29 000 Families: The Lifelines Cohort Study *Hypertension* 2020;76(4):1256-1262 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA12015227\

221. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998 NobelPrizeorg No-bel Prize Outreach AB 2022 <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1998/summary> Accessed 23 Dec 2022

222. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction *Biomedicines* 2021;9(7):781 <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>

223. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Faita F, Greyling A, et al Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans *Eur Heart J* 2019;40(30):2534-2547 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350>

224. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, Gale CP, Maggioni AP, Petersen SE, Huculeci R, Kazakiewicz D, Rubio VD, Ignatiuk B, Rassi-Estabragh Z, Pawlak A, Karagiannidis E, Treskes R, Gaita D, Beltrame JF, McConnachie A, Bardinet I, Graham I, Flather M, Elliott P, Mossialos EA, Weidinger F, Achenbach S European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 8 січ 2022 <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac014>

225. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension *Can J Cardiol* 2020;36:659–70 doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.081

226. Trakhtenberg IM, Dmytrukha NM, Korolenko TK, Lahutina OS, Bakalo LV, Lehkostup LA Experimental study of the influence of Fe₂O₃ nanoparticles on the rats isolated and in the background of application of the preparation "Quercetin" *Ukr J Occup Health* 31 берез 2021 [цитовано 17 січ 2023];2021(1):3-14 <https://doi.org/10.33573/ujoh202101003>

227. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, Sanhueza-Olivares F, Guerrero-Moncayo A, Chiong M, Castro PF, García L, Gabrielli L, Corbalán R, Garrido-Olivares L,

Lavandero S VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Basis Dis* Верес 2021 [цитовано 31 січ 2023];1867(9):166170 <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2021.166170>

228. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS et al Genome-wide association studies *Nat Rev Methods Primers* 2021;1:59 <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

229. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension (JSH 2019) *Hypertens Res* 2019;42:1235-1481

230. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, et al 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines *Hypertension* 2020;75(6):1334-1357 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA12015026>

URL: <https://20polcitykharkov.ua>

231. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 *Lancet*, 395(10234): 1417–1418 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

232. Veckenstedt A, Güttner J, Béládi I (1987) Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon in the treatment of Mengo virus infection in mice *Antiviral Res*, 7(3): 169–178

233. Vidal-Petiot E Thresholds for Hypertension Definition, Treatment Initiation, and Treatment Targets: Recent Guidelines at a Glance *Circulation* 2022; 146(11):805-807 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA121055177>

234. Visaven FLJ, Mach F, Smulders YM, et al ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-3337 doi: 10.1093/eurheartj/ehab

235. Vitverova B, Blazickova K, Najmanova I, et al Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta *Atherosclerosis* 2018;271:15-25 DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.008

236. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2019 Lancet 2020;396:1204–22

237. Wang G, Wang Y, Yao L, Gu W, Zhao S, Shen Z, Lin Z, Liu W, Yan T Pharmacological Activity of Quercetin: An UpDBPed Review Evid Based Complement Altern Med 1 груд 2022;1-12 на: <https://doi.org/10.1155/2022/3997190>

238. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines J Am Soc Hypertens 2018;12:e571-579

239. WHO Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults Geneva: World Health Organization; 2021 Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

240. WHOint More than 700 million people with untreated hypertension [online] 2021 <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension> Accessed 22 January 2022

241. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J 2018 Sep1;39(33):3021-3104 Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>

242. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J 2018;39(33):3021-3104 doi: 10.1093/eurheartj/ehy33

243. Wolf G The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Disease J Am Soc Nephrol 2018;17(11):2985—91

244. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK Endothelium-dependent effects of statins *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2018;23:729—36
245. Wong G, He S, Siragam V et al (2017) Antiviral activity of quercetin-3- β -O-D-glucoside against Zika virus infection *Virol Sin*, 32(6): 545–547 doi: 101007/s12250-017-4057-9
246. Wu W, Li R, Li X et al (2016) Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry *Viruses*, 8(1): 6
247. Wu Y, Wharton J, Walters R, Vasilaki E, Aman J, Zhao L, Wilkins MR, Rhodes CJ The pathophysiological role of novel pulmonary arterial hyper- tension gene SOX17 *European Respiratory Journal* 2021;58:2004172 DOI: 101183/1399300304172-2020
248. Yang Y, Islam MS, Wang J et al (2020) Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective *Int J Biol Sci*, 16(10): 1708–1717
249. Yao C, Xi C, Hu K et al (2018) Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin *Virol J*, 15(1): 116 doi: 101186/s12985-018-1023-6
250. Yao L, Jiaying Y, Chunyan H et al (2016) Quercetin, inflammation and immunity *Nutrients*, 167(8): 1–14
251. Yi L, Li Z, Yuan K et al (2004) Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells *J Virol*, 78(20): 11334–11339
252. Zakaryan H, Arabyan E, Oo A, Zandi K (2017) Flavonoids: promising natural compounds against viral infections *Arch Virol*, 162: 2539–2551\
- zanayavnosti-koronavirusnogo-zahvoryuvannya
253. Zhang D, Cheng C, Wang Y, Sun H, Yu S, Xue Y, et al Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Up-DBPe Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials *Prev Chronic Dis* 2020;17:190307 DOI: <http://dxdoiorg/105888/pcd17190307>exter-nal icon
254. Zhang H, Huang Y, Chen S, Tange C, Wang G, Du J, Jin H Hydrogensulfide regulates insulin secretion and insulin resistance in diabetes mellitus, a newpromising target for diabetes mellitus treatment? A review *Journal of AdvancedResearch* 2021; 27:19-30

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.02.013>

255. Zhang X, Sessa WC, Fernandez-Hernando C Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis *Front Cardiovasc Med* 2018;5:130 doi: 10.3389/fcvm.2018.00130
256. Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, et al The higher avum endocan levels maybe a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a meta-analysis *Med (Baltimore)* 2018;97(49):e13407 DOI:10.1097/MD.00000000000013407
257. Zhao Z, Gong C, Gao Y, Liu X, et al Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Cardiovascular Developmental Critical Genes and Hypertension: A Propensity Score Matching Analysis *International Journal of Hypertension* 2020;2020(Article ID 9185697):8 pages <https://doi.org/10.1155/2020/9185697>
258. Zhong S, Li L, Shen X, Li Q, Xu W, Wang X, et al An up-regulation of DBP on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases *Free Radic Biol Med* 2019;144:266-278 doi: 10.1016/j.freeradbiomed
259. Zietzer A, Steffen E, Niepmann S, Düsing P, Hosen MR, Liu W, et al MicroRNA-mediated vascular intercellular communication is altered in chronic kidney disease *Cardiovasc Res* 2022;118(1):316-333 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa322>
260. Zmijewski P, Ciężczyk P, Ahmetov II, Gronek P, Lulińska-Kuklik E, Dornowski M, et al The NOS3 G894T (rs1799983) and -786T/C (rs2070744) polymorphisms are associated with elite swimmer status *Biol Sport* 2018;35(4):313-319 doi: 10.5114/biolSport.2018.76528
261. Zupanets IA, Pidpruzhnykov YV, Sabko VE et al (2019) UPLC-MS/MS quantification of quercetin in plasma and urine following parenteral administration *Clin Phytosci*, Art 5 ID 11

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Заремба ЄХ, Заремба ОВ, Рак НО, Прокоса МІ, Чех СР. Вплив кверцетину на ліпідний спектр крові, гострофазові реакції та рівень сечової кислоти у хворих на АГ поєднаною з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Фітотерапія. *Науково-практичний часопис.* 2018. http://www.phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2018/3/3_2018.pdf
2. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Вплив метаболічної терапії на динаміку добового моніторингу АТ у хворих на АГ. *Журнал Сімейна медицина.* 2020;4(90);63-66.
3. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса М.І. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на АГ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2021;2;(2), 77–82. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822>
4. Prokosa MI. Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hypertension with the administration of quercetin. *Wiadomoti Lekarskie.* 2022;75(7);1653-1657 DOI: 10.36740/WLek2022071
5. Прокоса МІ, Соломенчук ТМ, Яджин ОВ. Перспективи застосування кверцетину в лікуванні хворих на АГ. *Практикуючий лікар.* 2022;. Т. 11, № 2-3. С. 63-67. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/717/593>
6. Прокоса МІ. Роль ендотеліопротекції при лікуванні хворих на АГ: ефективність кверцетину. *Буковинський медичний вісник.* 2022. Т. 26, № 3 (103) DOI: 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.10
7. Прокоса МІ, Соломенчук ТМ, Климкович ОЮ. Зниження ризику недосягнення контролю АТ в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця: роль кверцетину. *Патологія.* Том 20, № 1(57), січень – квітень 2023 DOI: 10.14739/2310-1237.2023.1.268435
8. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Прогнозування лікування хворих на АГ на основі показників добового моніторингу АТ. *Інформаційний лист.* Київ. 2020;177.

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

9. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Поєднане застосування антигіпертензивної та метаболічної терапії у хворих на АГ з дисплазією сполучної тканини. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик»; 2019 червня 06-07; Київ. Київ: 2019, с.18-22
10. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Прогнозування лікування хворих на АГ на основі показників добового моніторингу АТ. Інформаційний лист. Київ. 2020;177.
11. Прокоса МІ. Сучасні погляди та перспективи застосування метаболічної терапії у хворих на АГ. XX Національний конгрес кардіологів України. Київ, НСК «Олімпійський». 2019.
12. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Зміна прозапальних інтерлейкінів у хворих на АГ поєднаною з дисплазією сполучної тканини. Конференція «Організаційні питання та найбільш поширені клінічні проблеми в практиці сімейного лікаря». Львів. 24 квітня 2019.
13. Заремба ЄХ, Рак НО, Прокоса МІ. Підвищення ефективності нормалізації АТ у хворих на АГ при застосуванні корвітину. Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Первинна медична допомога в ракурсі світових практик» 2019.

ДОДАТОК В

Акти впровадженнь в лікувальний процес

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КП

«РОКЛ ім.Ю.Семенюка

Ткач Віктор Олександрович

2023р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування хворих на артеріальну гіпертензію шляхом поєднаного застосування метаболічної та комбінованої антигіпертензивної терапії на основі визначення показників добового моніторингу артеріального тиску.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокося М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

Джерело інформації: Є.Х. Заремба, М.І. Прокося, О.В. Заремба-Федчишин // Інформаційний лист // Прогнозування лікування хворих на артеріальну гіпертензію на основі показників добового моніторингу артеріального тиску // Київ // №177-2020

Впроваджено: у практичний процес центру лікування складних розладів ритму серця КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» РОР ім.Ю.Семенюка

Найменування лікувально-профілактичного закладу

3. **Термін впровадження:** 2020-2023

Заключення: Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії сприяє нормалізації АТ протягом доби та дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих. Поєднання корвітину в комплексній терапії з використанням комбінованого антигіпертензивного лікарського препарату Хартил АМ проявляє додаткову антигіпертензивну дію, що дає змогу покращити клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, зменшити ризик уражень органів-мішеней.

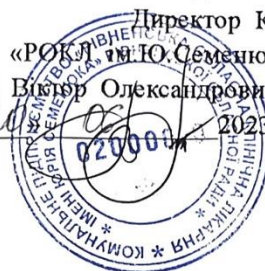
4. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження: впровадження: завідувач центру складних розладів ритму серця КП РОКЛ РОР ім.Ю.Семенюка, заслужений лікар України, Качан О.В.

« 19 » квітня 2023р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КП
«РОКЛ РІВНЕНСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ» РОР ім.Ю.Семенюка
Ткач Віктор Олександрович
« 20 » червня 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію з використанням метаболічної терапії на основі оцінки показників ендотеліальної дисфункції, маркерів запалення та ліпідного спектра крові.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокося М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** M.I. Prokosa. Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hypertension with the administration of quercetin. // Wiadomości Lekarskie, 2022. 75(7), 1653–1657.

Впроваджено: у практичний процес центру лікування складних розладів ритму серця КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» РОР ім.Ю.Семенюка

Найменування лікувально-профілактичного закладу

4. **Термін впровадження:** 2022-2023

5. **Заключення:** Застосування кверцетину (корвітину, квертину) у комбінованій терапії з комбінованим антигіпертензивним препаратом, що містить раміприл/амлодипін достовірно знижує рівень оксиду азоту, С-реактивного білка, ІЛ-1 та ліпідного спектру крові, що знижує частоту виникнення ускладнень та прогресування артеріальної гіпертензії, має доведену ефективність, високу безпеку та добру переносимість, з відсутністю тяжких побічних ефектів, що підвищує ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії.

6. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження: завідувач центру складних розладів ритму серця КП РОКЛ РОР ім.Ю.Семенюка, заслужений лікар України, Качан О.В.

« 20 » червня 2023р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор ФОП
 Заремба-Федчишин Олена Віталіївна
 «12» червня 2022р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. Оптимізація лікування хворих на артеріальну гіпертензію шляхом поєднаного застосування метаболічної та комбінованої антигіпертензивної терапії на основі визначення показників добового моніторингу артеріального тиску.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокоса М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

Джерело інформації: Є.Х. Заремба, М.І. Прокоса, О.В. Заремба-Федчишин // Інформаційний лист // Прогнозування лікування хворих на артеріальну гіпертензію на основі показників добового моніторингу артеріального тиску // Київ // №177-2020

Впроваджено: у практичний процес лікувально-діагностичного центру “Сімейний”

Найменування лікувально-профілактичного закладу

3. **Термін впровадження:** 2020-2023

Заключення: Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії сприяє нормалізації АТ протягом доби та дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих. Поєднання корвітину в комплексній терапії з використанням комбінованого антигіпертензивного лікарського препарату Хартил АМ проявляє додаткову антигіпертензивну дію, що дає змогу покращити клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, зменшити ризик уражень органів-мішеней.

4. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження: завідувач лікувально-діагностичного центру “Сімейний”, к.м.н. доц.Заремба-Федчишин О.В.

«12» червня 2022 р.



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КП
 «РОКЛ ім.Ю.Семенюка
 Ткач Віктор Олександрович
 « 13 » вересня 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінювання ефективності метаболічної терапії на показники артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ).

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокося М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

Джерело інформації: Є.Х. Заремба, М.І. Прокося, О.В. Заремба-Федчишин // Інформаційний лист // Прогнозування лікування хворих на артеріальну гіпертензію на основі показників добового моніторингу артеріального тиску // Київ // №177-2020

Впроваджено: у практичний процес відділення паліативної допомоги КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» РОКЛ ім.Ю.Семенюка

Найменування лікувально-профілактичного закладу

3. Термін впровадження: 2020-2023

Заклучення: Застосування кверцетину (корвітину, квертину) у комплексній терапії з використанням комбінованого антигіпертензивного лікарського засобу раміприл/амлодипін проявляє додаткову антигіпертензивну дію, що може успішно застосовуватися при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію.

4. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження: завідувач відділення паліативної допомоги РОКЛ РОКЛ ім.Ю.Семенюка, Коновальчук Л.А.

«13» вересня 2023р.



“ЗТВЕРДЖУЮ”
 Директор КП
 «РОКЛ ім.Ю.Семенюка»
 Ткач Віктор Олександрович
 « 13 » 2023р.
 02000010
 КОМПЛІМЕНТАРНА СІМЕЙНА МЕДИЦИНА
 РІВНЕНСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Покращення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використанням додаткової цитопротекторної терапії

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокося М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** М.І. Прокося, Т.М. Соломенчук, О.В. Яджин. Перспективи застосування кверцетину в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію. // Практикуючий лікар, 2022. (11)№2-3, 63-67.

4. **Впроваджено:** у практичний процес відділення паліативної допомоги КП «Рівненська обласна клінічна лікарня» РОКЛ ім.Ю.Семенюка

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** 2022-2023

Заключення: Застосування кверцетину в пацієнтів з АГ II стадії 2-3-го ступенів на тлі базисної терапії раміприл/амлодипіном приводить до більш виразної позитивної динаміки основних показників ДМАТ (нормалізації рівнів САТ, ДАТ, добового індексу, індексу часу) насамперед за рахунок посилення вазодилатуючої активності ендотелію, про що свідчить достовірне зниження рівня ET-1 у групі додаткової цитопротективної терапії.

6. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження: завідувач відділення паліативної допомоги КП РОКЛ РОКЛ ім.Ю.Семенюка, Коновальчук Л.А.

« 13 » вересня 2023р.



Акти впровадженнь в навчальний процес

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»



Шульгай Аркадій Гаврилович
» 14.07.2023 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію з використанням метаболічної терапії на основі оцінки показників ендотеліальної дисфункції, маркерів запалення та ліпідного спектра крові.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокоша М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** М.І. Prokosa. Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hypertension with the administration of quercetin. // Wiadomości Lekarskie, 2022. 75(7), 1653–1657.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** 09.2022 - 02.2023

6. **Заключення:** Застосування кверцетину у поєднанні з комбінованим антигіпертензивним препаратом (раміприл/амлодипін) достовірно знижує рівень оксиду азоту, С-реактивного білка, ІЛ-1 та покращує стан ліпідного обміну, що знижує частоту виникнення ускладнень та прогресування артеріальної гіпертензії, має доведену ефективність, високу безпеку та добру переносимість. Такий підхід підвищує ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України», професор Швед М.І.

« 03 » лютого 2023р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи

ДВНЗ «Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Шульгай Аркадій Гаврилович

» 12.05.2023 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування хворих на артеріальну гіпертензію з використанням кверцетину в комплексній терапії

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокоша М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** М.І.Прокоша. Роль ендотеліопротекції при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію: ефективність кверцетину // Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, No 3 (103). С. 61-67.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: 12.2022-03.2023

6. **Заключення:** При застосуванні кверцетину поряд зі стандартною базисною антигіпертензивною терапією (комбінація раміприл/амлодипін) у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії 2–3-го ступеня тяжкості відмічається виражена достовірна позитивна динаміка основних показників добового моніторингу артеріального тиску, значне зменшення патологічних типів профілю та краще досягнення цільових рівнів АТ, що забезпечує зменшення ураження органів-мішеней та попереджує виникнення ускладнень АГ.

7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри, професор Швед М.І.

« 03 » 12.05.2023 2023р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи

ДВНЗ «Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Шульгай Аркадій Гаврилович
« » 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація метаболічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького .МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокоша М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.І. Прокоша. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2021. (2), 77–82.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** 09.2022 – 02.2023

6. **Заключення:** Ендотеліальна дисфункція вважається предиктором високого ризику серцево-судинних захворювань. Додаткове застосування кверцетину терапії у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію впливає на стабілізацію ендотеліальної дисфункції, що дозволяє запобігти виникненню та прогресуванню ускладнень.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України», професор Швед М.І.

« 03 » лютого 2023 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Шульгай Аркадій Гаврилович

«03» лютого 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію з використанням метаболічної терапії на основі оцінки показників ендотеліальної дисфункції, маркерів запалення та ліпідного спектра крові.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокоса М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** М.І. Prokosa. Indicators of endothelial dysfunction, markers of inflammation and lipid metabolism in patients with hypertension with the administration of quercetin. // Wiadomości Lekarskie, 2022. 75(7), 1653–1657.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** 09.2022 - 02.2023

6. **Заклучення:** Застосування кверцетину у поєднанні з комбінованим антигіпертензивним препаратом (раміприл/амлодипін) достовірно знижує рівень оксиду азоту, С-реактивного білка, ІЛ-1 та покращує стан ліпідного обміну, що знижує частоту виникнення ускладнень та прогресування артеріальної гіпертензії, має доведену ефективність, високу безпеку та добру переносимість. Такий підхід підвищує ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України», професор Швед М.І.

«03» лютого 2023р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України»
Шульгай Аркадій Гаврилович
03 » лютого 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація метаболічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра сімейної медицини ФПДО «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», 79010, м.Львів, вул.Пекарська 69, Прокоша М.І.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Є.Х. Заремба, О.В. Заремба-Федчишин, М.І. Прокоша. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2021. (2), 77–82.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** 09.2022 – 02.2023

6. **Заключення:** Ендотеліальна дисфункція вважається предиктором високого ризику серцево-судинних захворювань. Додаткове застосування кверцетину терапії у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію впливає на стабілізацію ендотеліальної дисфункції, що дозволяє запобігти виникненню та прогресуванню ускладнень.

7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України», професор Швед М.І.

« 03 » лютого 2023 р.