

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ  
НА ОСТЕОАРТРОЗ І ПОДАГРУ: клініко-біохімічні паралелі**

## ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	5
1.1. Сучасні уявлення про патогенез артеріальної гіпертензії	5
1.2. Спільні механізми розвитку, прогресування артеріальної гіпертензії та остеоартрозу	7
1.3. Спільні механізми розвитку, прогресування артеріальної гіпертензії та подагри	10
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	14
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	14
2.2. Методи дослідження	17
2.3. Методи статистичного аналізу	18
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	19
3.1. Особливості змін артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ревматологічною патологією	19
3.2. Аналіз результатів біохімічного та інструментального обстеження хворих на остеоартроз із супутньою патологією серцево-судинної системи	24
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	27
ВИСНОВКИ	29
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	30

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У структурі госпіталізацій ревматологічних відділень в наші дні суттєва частка належить остеоартрозу (ОА) та подагри.

Остеоартроз (ОА) великих суглобів нижніх кінцівок є вкрай актуальною медичною та соціально-економічною проблемою людства. Його поширеність в популяції корелює з віком: різко зростає у осіб після 45 років (13,9 %), сягаючи майже 50% осіб після 65 років. Збільшується і поширеність ОА в осіб працездатного віку: 64,1 % осіб, у яких діагностується ця нозологія, є працездатними (Коваленко В. М., Корнацький В. М., 2013).

Захворюваність на подагру теж суттєва: згідно з даними європейських епідеміологічних досліджень, на неї хворіє 2-6% дорослого населення [53]. За останні півстоліття частота її зросла в 30 разів, склавши 8-10% від числа всіх госпіталізацій у ревматологічні стаціонари. Подагра теж часто призводить до обмеження професійної діяльності і стійкої втрати працездатності [18].

Важливою рисою обох нозологій є коморбідність: практично відсутні хворі з ОА чи подагрою без іншої соматичної патології ( Шишко Ю.А., 2016; Воескхстаєнс Р. et al., 2014). З ОА найчастіше паралельно діагностують ожиріння, артеріальну гіпертензію (АГ), що може свідчити про наявність у них спільних ланок патогенезу (Визир В. А., Волошина І. Н., 2011). Широко поширена коморбідна патологія і за подагри. Серед лідерів - АГ, ішемічна хвороба серця (ІХС), атеросклеротичне ураження артерій, судинна деменція [16,18]. Зокрема, супутню АГ у хворих на подагру виявляють у 36 - 41%, а в поєднанні з метаболічним синдромом - до 80% [16].

Ускладнюючи перебіг ревматологічних захворювань, АГ спричиняє більше половини всіх випадків гострих серцево-судинних катастроф [Васкес Абанта Х.Э. та співавт., 2016]. Поєднання ОА і АГ, або подагри і АГ часто виявляється у працездатного контингенту населення та є причиною тимчасової або постійної втрати працездатності [Кривенко В.І., 2016]. Сучасні протоколи лікування захворювань внутрішніх органів фокусуються передусім на основній патології, або передбачають посиндромну корекцію розладів; проте, у випадку

коморбідної патології видається доцільним виявлення спільних ланок патогенезу і прогресування захворювань, та врахування їх при індивідуалізації терапевтичних схем.

Вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєднаного перебігу АГ і ревматологічних захворювань (вивчення добових профілів АТ, показників ліпідограми та ряду біохімічних параметрів, що характеризують спільні ланки патогенезу) є передумовою оптимізації терапевтичної стратегії, корекції метаболічних порушень та протекторного впливу на ушкоджені органи у зазначеного контингенту.

**Мета роботи:** підвищення ефективності діагностики хворих на ОА і подагру у поєднанні з АГ шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу, показників добового профілю артеріального тиску, порушень ліпідного спектру крові та біохімічних показників.

**Завдання наукової роботи:**

Диференційовано проаналізувати результати біохімічних досліджень та інструментальних даних, що характеризують перебіг ОА і подагри у поєднанні з АГ.

*Об'єкт дослідження:* Артеріальна гіпертензія II стадії, 1-2 ступеня, у поєднання з ОА або з подагрою.

*Предмет дослідження:* клінічні прояви артеріальної гіпертензії за остеоартрозу і подагри, патогенетичні зв'язки дисліпідемії, добового профілю АТ, показників вільнорадикальної модифікації макромолекул, фібринолізу.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, антропометрія); клініко-лабораторні (біохімічний аналіз крові, ліпідограма, показники вільнорадикального окиснення макромолекул), інструментальні (добове моніторування артеріального тиску), статистичні (описова статистика, перевірка статистичних гіпотез).

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Сучасні уявлення про патогенез артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) включає епігенетичний і екзогенний етіопатогенетичні компоненти [36, 48]. Активація симпатoadреналової системи організму внаслідок спровокованого різними факторами зсуву установочної точки АГ до вищих оперативних рівнів у ділянці вентромедулярного відділу мозку з наступною передачею спотвореного вихідного сигналу до ядер рострума є ключовою [2,7,4,10].

Адренергічні процеси головного мозку визначаються балансом між вазоконстрикторними (в тому числі - вільні радикали, інтерлейкіни-1 $\beta$  (ІЛ) крові) та вазодилатуючими (рівень монооксиду азоту NO) чинниками. Реактогенні форми кисню (РФК) інактивують монооксид азоту, який відповідає за тонічну інгібіцію центральної ланки симпатичної нервової системи, і зазначене явище розглядають як один із чинників генезу АГ.

Ендогенний циркадіанний пейсмейкер, розташований у супра-хіазматичних ядрах (СХЯ) мозку, визначає 24-годинну ритмічність коливань ендокринних та біохімічних чинників, які визначають добові профілі рівнів АГ. СХЯ пристосовують організм до періодів відпочинку/активності, регулюючи рівні ранкового кортизолу, частоту серцевих скорочень, глюкози крові тощо [3].

Перебіг АГ характеризується порушеною автономною регуляцією серцево-судинної системи (ССС) та збоями циркадіанного функціонування пейсмейкера. Наслідком є ослаблення ритмічності симпатичного та парасимпатичного компонентів серцевого тонузу зі змінами співвідношення вазодилатації [6]. Результатом такої зміненої регуляції є стійке порушення підготовки ССС до періоду активності при АГ, що проявляється збільшенням ризику частоти катастроф серцево-судинної системи у передранкові години [33].

Одним із ключових чинників раннього і прогресуючого зростання АТ у людини є ожиріння. Воно призводить до дисадипокінемії (гіперлептинемія є додатковим фактором гіперактивації симпатoadреналової системи за рахунок стимуляції метаболізму норадреналіну), розвитку інсулінорезистентності (ІР) периферійних тканин, за якої не реалізується вазопротекторний ефект інсуліну, заснований на сприянні виділення монооксиду азоту ендотеліоцитами судин [8,24].

При розвитку АГ відбувається зниження вироблення NO, порушуються процеси ендотелійзалежної вазодилатації і формується підвищена чутливість судинної стінки до вазоконстрикторних стимулів. Вказаний ефект посилюється вільними жирними кислотами за дисліпідемії. Лептин посилює продукцію реактогенних форм кисню (РФК) в ендотеліоцитах, стимулює синтез та активацію цитокінів системного запалення – TNF- $\alpha$  та ІЛ-6, які є промоутерами АГ та атеросклерозу [1,11]. Йому також властива проатерогенна дія [11]. Адипокіни та цитокіни, взаємодіючи на рівні нейрональних систем, посилюють гіперактивацію симпатичної активності, зростання рівня АТ.

РФК – супероксиданіон,  $H_2O_2$ , гідроксил-радикал та пероксинітриди є біологічно значущими похідними кисню. Асоційоване з оксидантним стресом пошкодження визначає дистонію та ремоделювання судин при патології ССС. РФК модулюють скорочення/дилатацію, ріст клітин, апоптоз/анойкіс, міграцію, запалення та фіброз, визначаючи дані ефекти завдяки впливу на процеси внутрішньоклітинного сигналізування. Крім моделювання дії ряду протеїнкіназ та транскрипційних чинників, вони регулюють гомеостаз внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення [49]. Стимулюючи мобілізацію та цитозольну акумуляцію, інгібуючи кальцій-АТФ-азу саркоплазматичного ретикулуму, активуючи потоки кальцію через кальцієві канали, РФК збільшують внутрішньоклітинний вміст катіона, посилюючи судинну скоротливість і тонус [50].

## 1.2. Спільні механізми розвитку, прогресування артеріальної гіпертензії та остеоартрозу

Поєднання ОА і АГ при метаболічному синдромі розглядають як коморбідність – одночасне ураження двох і більше органів чи систем з порушеннями, що мають спільні етіологічні та патогенетичні механізми [5, 20,22]. Показано позитивну асоціацію між ожирінням, серцево-судинною патологією та наявністю ОА: за даними різних джерел, частота діагностування поєднання АГ й ОА у хворих з ожирінням складає 53% - 78%.

Установлено, що поряд із зростанням маси жирової тканини, в ній підвищується вміст адипоцитів, макрофагів, що продукують цитокіни, ІЛ-1 $\beta$ , та ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інсуліноподібний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену, естрогени, а також ряд біологічно активних сполук, що опосередковують вазоконстрикцію: ангіотензин, ангіотензин II, простагландини. Тобто, жирова тканина є одним із найважливіших джерел прозапальних цитокінів [27,46,47]. Це дозволяє розглядати ожиріння як стан, що створює в організмі фон хронічного запалення низької градації.

Гіперхолестеринемія є одним із чинників спільного прогресування АГ й ОА. Окиснені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) задіяні у системній продукції РФК шляхом стимуляції лептиноподібних рецепторів. Лептин-індукований оксидантний стрес в ендотеліоцитах при АГ є чинником подальшого прогресування атеросклеротичного ураження, локальної гіпоксії тканин та прогресування захворювань ССС [30,38]. Прогресивний розвиток атеросклерозу судин викликає гіпоксію синовіально-хрящового комплексу і потенціює подальший розвиток деградації та блокування репарації [37].

У відповідь на коливання рівнів кисню у хрящі при ОА хондроцити теж продукують аномальні рівні реактогенних форм кисню, найбільш активними з яких є супероксиданіон та NO. За присутності заліза та H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> хондроцити вивільняють гідроксил-радикали, які реагують з ненасиченими жирними кислотами мембран та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування [45].

Відповідь клітин на реактогенні форми кисню залежить від їх відновлювального потенціалу. При фізіологічному рівні їх продукції, вони контролюють ряд клітинних функцій: наприклад, впливають на фактори транскрипції NF- $\kappa$ B, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, HIF-1 $\alpha$ , задіяні у реалізації відповіді прозапальних цитокінів, активують систему протеолітичних кіназ, p38 каскади (останні відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів) [45]. Якщо ж антиоксидантний захист знижений, оксидантний стрес спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. Вільнорадикальна модифікація білків (ВМБ) матриксу з формуванням внутрішньо- та міжмолекулярних ковалентних поперечних зв'язків [25] стабілізує агрегати протеїнів, змінюючи властивості хряща, і сприяє перебудовам судинної стінки, призводячи до її ригідності та порушень мікроциркуляції [14]. Малоновий альдегід зумовлює оксидацію волокон колагену, які стають піддатливими до протеолітичної деструкції [45]. Усереднений антиоксидантний захист при ожирінні, АГ та ОА суттєво менший, ніж у здорових осіб, внаслідок надмірної утилізації антиоксидантів [41,46]. Низькі рівні супероксиддисмутази зменшують вміст супероксиду, пероксинітриту, так і вазорелаксанту NO. Зменшення його біодоступності та збільшення продукції пероксинітритів варіює залежно від локалізації і площі вогнища оксидантного стресу в організмі, і в цілому негативно позначається на перебігу АГ [41].

Хондроцити експресують -1 і -2 ізоформи циклооксигеназ (ЦОГ). ЦОГ-1 у мозковому шарі нирок, ендотелії судин, серці, шлунково-кишковому тракті визначає тонус судин, кровопостачання органів [15]. Із порушенням цих взаємодій пов'язані побічні ефекти НПЗП. На противагу, ЦОГ-2 задіяна у генерації простагландинових фракцій, які наділені вазоспастичними ефектами і вважаються медіаторами запалення і болю.

Важлива роль процесів фібринолізу в генезі ОА. У нормі головним джерелом плазміну є судини: утворення тканинного активатора плазміногену відбувається за рахунок ендотеліоцитів. За ОА має місце порушення системи



гемостазу, що маніфестує підвищенням концентрації в плазмі крові фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів і збільшення фібринолітичної активності [25]. В артритичних тканинах спостерігають значну цитокін-опосередковану активність урокіназного активатора плазміногену. Крім каскаду протеолітичних ферментів, він активує латентні форми факторів ангіогенезу та росту, адгезію клітин, збільшуючи афінність до вітронектину та інтегринів, проліферацію синовіоцитів, набуття ними інвазивних властивостей. Фібрин і фібриноген є в надлишку у запалених суглобах, культивування фібробластів у їх присутності призводить до експресії молекул адгезії, продукції ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$ . Тобто, депозити фібрину можуть спричиняти затримку лімфоцитів всередині суглобів при артриті завдяки дії молекул адгезії, а також у віддалених від осередків патології місцях [25]. Ці ензими можуть спричиняти нестабільність атеросклеротичних бляшок при патології ССС і ставати одним із чинників розвитку гострих коронарних явищ у пацієнтів. Є дані, що для ОА властиве пошкодження ендотелію з порушенням функцій – зниження антитромбогенної активності судинної стінки, підвищення ригідності артерій, вираженість якої корелює з тривалістю хвороби [12,37,38].

Хронічний больовий синдром при ОА є також чинником стабільного підвищення АТ. Тривожність, обмеження рухливості, порушення соціальної активності, страх за своє майбутнє, потреба у ендопротезуванні, витрати та складнощі реабілітації – це спектр внутрішніх переживань пацієнтів з ОА, що супроводжується прогресуванням АГ [15,17]. Біль і запальний набряк периартикулярних тканин маскує застійні явища – набряки ніг при серцевій недостатності [44,51,52]. Пацієнти із вираженим болем, прагнучи розвантажити хворі суглоби, схильні до гіподинамії, що замикає «патологічне коло» і сприяє прогресуванню ожиріння та кардіоваскулярної патології.

Важливо для дуету АГ і ОА, що лікування одного стану спричиняє прогресування іншого. Основним напрямком лікування ОА є аналгезія, з застосуванням ненаркотичних анальгетиків (парацетамолу) та НПЗП.

Неселективні НПЗП можуть підвищувати АТ, оскільки порушують синтез простагліну, переважно вдень. Селективні представники групи – рофекоксиб, набуметон - у денний час достовірних змін АТ не провокують, проте суттєво підвищують його вночі, з нівелюванням фізіологічної добової варіації АТ [31]. Целекоксиб додатково зменшує гіпотензивний ефект  $\beta$ -блокаторів й інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). Визначено необхідність індивідуального добового моніторингу АТ у хворих, які тривалий час вимушені вживати НПЗП, через їхню неоднакову фармакокінетику і час настання пікових значень метаболітів у крові [29].

Вазоренальні ефекти НПЗП (активація ренін-ангіотензинової системи, набряки, затримка натрію) у хворих на АГ є небажаними і обмежують тривалість їх вжитку [13]. Диклофенак іноді порушує нирковий кровообіг, а коксиби негативно впливають на електролітно-водний обмін в нирках [2].

Дискусія про безпечність хондопротекторів, зокрема глюкозаміну сульфату за паралельно існуючої АГ триває. Така форма глюкозаміну містить до 25 % хлориду натрію (0,4 г в добовій дозі) і може потенціювати затримку рідини в організмі; а це є небажаним у хворих на АГ [26]. Хондроїтину сульфат інгібує дію протеаз в синовіальній рідині. Йому притаманна протизапальна активність, можливо за рахунок структурної схожості з молекулами групи гепарину, антитромботичний ефект, що вимагає уваги при призначенні його з антиагрегантами та антикоагулянтами [23].

### **1.3. Спільні механізми розвитку, прогресування артеріальної гіпертензії та подагри**

Особливостями перебігу подагри зараз є більш ранній її дебют, швидке формування ускладнень, паралельні ураження нирок та ССС [34,54]. Хоча вважають, що подагра вражає переважно чоловіків, відмічають ріст захворюваності серед жінок у період пери- і менопаузи, і навіть виявлено зворотній зв'язок між рівнем естрогенів і сечової кислоти [28].

Зв'язок між рівнем СК і патологією ССС вивчали, принаймі, в 20 епідеміологічних дослідженнях, що охопили понад 100000 пацієнтів – і в

більше 50% було доведено незалежний зв'язок між урикемією і ризиком появи хвороб ССС [39,40]. Гіперурикемія зумовлює розвиток АГ (зростання ризику в 2–3 рази за 5–7 років) і пошкодження нирок (п'ятикратне підвищення ризику за 2 роки при рівні СК крові  $>330$  мкмоль/л). Так, підвищення систолічного тиску  $> 140$  мм. рт.ст. фіксують у 45 % хворих на подагру, а діастолічного  $> 90$  мм.рт.ст. — у 43 % [39]. У перші 6-10 років існування у хворих подагри половина з них матиме супутнє захворювання ССС. При цьому у хворих часто має місце III стадія АГ: до 20% хворих рано переносять інфаркт міокарда, а 7-8% - гостре порушення мозкового кровотоку [16,18].

Стійка гіперурикемія ( $> 420$  мкмоль/л у чоловіків і  $> 340$  мкмоль/л у жінок) – фактор ризику розвитку АГ. Традиційно, АГ за подагри вважали проявом подагричної нефропатії. Проте, зараз показано, що кристали сечової кислоти (СК) здатні провокувати прогресування АГ за рахунок прямого впливу на гладкі м'язи і ендотелій судин. Також, вони опосередковано активують ренін-ангіотензинову систему, зменшують продукцію NO і посилюють вазоконстрикцію, оксидативний стрес, адгезію і агрегацію тромбоцитів, погіршуючи реологічні властивості крові і посилюючи дисфункцію ендотелію. Нормалізація рівня СК при АГ супроводжується регресією судинних змін і зменшенням АТ. Згодом, СК опосередковує розвиток атеросклерозу через активацію і продукцію фактора росту тромбоцитів і білка-хемоатрактанта моноцитів 1. В результаті відбувається аутокринна стимуляція проліферації гладком'язевих клітин судин, потовщення артеріальної стінки і зсув натрійурезу. На цьому етапі розвивається об'єм-натрій-залежна форма АГ (затримка натрію і води, збільшення об'єму циркулюючої крові, загального периферійного опору судин, активація симпатичної нервової системи) [42].

Встановлено поширеність метаболічного синдрому за різного вмісту СК у крові. Вона складає 18,9% при концентрації СК у плазмі крові менше 6 мг/дл, 36% - при концентрації від 6 до 6,9 мг/дл, 40,8% - від 7 до 7,9 мг/мл, 59,7% - від 8 до 8,9 мг/мл, 62% - від 9 до 9,9 мг/мл, 70,7% - більше 10 мг/мл [2]. Ожиріння спостерігають у 38-70% хворих на симптоматичну подагру, а ознаки

інсулінорезистентності є майже у 60% пацієнтів [16.21]. Ожиріння є незалежним чинником ризику подагри за асимптоматичної гіперурикемії і поєднується як із надлишком продукції уратів, так і з недостатньою їх екскрецією нирками. Ступінь прояву гіперурикемії прямо корелює з індексом маси тіла. Вважають, що ліпіди здатні блокувати ниркову екскрецію СК і тим самим підвищувати її концентрацію в крові [41]. При ожирінні збільшується продукція лептину, але його дія на гомеостаз жирних кислот знижується, що сприяє розвитку інсулінорезистентності і пов'язаних з нею метаболічних порушень. Асоціюється з гіперлептинемією і високий рівень СК.

Гіпертригліцеридемія корелює зі ступенем тяжкості перебігу подагри. При суглобовій формі порушення ліпідного обміну є у 40-100% хворих [18]. Зв'язування ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) із кристалами моноурату натрію (КМНУ) дозозалежно інгібується глікозаміногліканами. Такі їх властивості проявляються лише за умови полімеризації, і накопичення під час подагричної атаки продуктів деградації хрящової тканини – декстранів, ізольованих аміноцукрів тощо – є факторами посилення зв'язування кристалів та аполіпопротеїнів та самолімітації нападу. З іншого боку, оболонка із аполіпопротеїнів, зокрема E<sub>2</sub>, блокує виведення уратів нирками, що призводить до їх персистенції в організмі і сприяє розвитку позасуглобових проявів захворювання [42].

Обгортання кристалів крові ЛНЩ і ЛДНЩ інгібує окиснювальний та літичний ефекти фагоцитів. Апо-Е-ліпопротеїн в асоціації із СК за подагри у великій кількості продукується синовіоцитами у віддаленій фазі запалення. Хоча концентрації апо-В-ліпопротеїну за артриту в синовіальній рідині є порівняно мізерними, показано його здатність конкурувати з IgG за місця зв'язування і конкурентно витіснити його з поверхні КМНУ [40].

Доведеною вважають роль прозапальних цитокінів у розвитку подагри. Активовані КМНУ моноцити, макрофаги і фібробластоподібні синовіоцити II типу продукують високі їх рівні [25]. ІЛ-1 $\beta$  запускає цитокіновий каскад, активує генерацію вільних радикалів, утворення ЦОГ-2, простагландину E<sub>2</sub> та

експресію на клітинах-мішенях рецепторів до нього, матриксних протеаз, збільшує вироблення фібробластами остеобласт-активуючого фактора [25]. Є дані за роль ІЛ-6 у реалізації відповіді на КМНУ. Він продукується моноцитами та, менше, синовіоцитами. Концентрація його у тканинах суглоба за нападу подагри в 50 разів перевищує таку за іншої патології [40]. ІЛ-6 стимулює синтез гострофазових протеїнів та утворення антитіл плазмоцитами. Вважають, що дисбаланс між вмістом у тканинах суглоба факторів росту та прозапальних цитокінів відображає прогресування патологічного процесу та можливість формування анатомічних змін.

Інкубація нейтрофілів із КМНУ, особливо покритими IgG, стимулює споживання ними кисню та генерацію гіпероксиду, а фагоцитоз призводить до вивільнення супероксид-аніонів. Нейтрофіли у присутності СК виробляють також  $H_2O_2$ . У реакції між  $O_2$  і  $H_2O_2$  утворюються гідроксил-радикали та мієлопероксидазні форми гіпохлоридної кислоти з  $H_2O_2$  і хлоридів [24]. Підвищений вміст СК у біологічному середовищі підсилює оксигенацію ліпопротеїдів низької щільності й сприяє ВОЛ. Генерацію РФК, викликану СК, вважають ініціатором запалення при подагрі і фоном для прогресування коморбідної патології.

Невідомо, чому артрит за подагри виникає переважно вночі. Існує думка, що, оскільки швидкість дифузії уратів із синовіальної рідини в плазму вдвічі менша за швидкість дифузії води, вночі, в спокої, коли зменшуються гідратація, кровотік та обмін речовин у тканинах, може відбуватися відносне перенасичення суглобової рідини СК [54].

Дане захворювання дебютує вночі, суттєво порушує якість життя хворих, спричиняючи короткочасну стійку десинхронізацію, має широкий спектр коморбідної патології ССС, що потребує всебічного дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Нами обстежено 80 хворих з АГ у поєднанні з ОА, та 51 хворого на первинну подагру з АГ, що перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні міської клінічної лікарні №3 м.Чернівці.

Контрольні обстеження виконані в групі хворих на ізольовану АГ (n=22), у яких на час обстеження не було загострень хронічних захворювань органів дихання чи шлунково-кишкового тракту, а також, без гострих захворювань за останні 3 місяці. Особи, що ввійшли до групи контролю, були зіставними з пацієнтами інших груп за віком та статтю.

При виконанні дослідження дотримувалися основних принципів Гельсинської декларації щодо біометричних досліджень (1974), адаптованої на XXXXI Міжнародній Асамблеї в Гонконзі (1989), в яких людина виступає об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000).

Верифікацію АГ і визначення стадії проводили на підставі даних фізикального та клініко-інструментального дослідження у відповідності з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.) і рекомендаціями ЄТК (2013 р.). Діагноз ОА виставляли згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. за розділом 13 «Ревматологія» і Протоколом МОЗ України № 263 з розділу «Ревматологія» від 11.04.2014 року. У хворих була діагностована АГ II стадії, 1-2 ступеня. Діагноз подагри виставляли згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. і додатка до нього.

*Критерієм включення в дослідження стала наявність цільових захворювань (АГ+ОА або АГ + подагра) за умови отримання інформованої*

згоди на участь у дослідженні. До критеріїв АГ відносили наявність стійкого підвищення АТ (>140/90 мм рт.ст.) та/або гіпертрофії лівого шлуночка, підтвердженої на ЕКГ або ехокардіоскопічно, зміни на очному дні, зміни сечі (мікроальбумінурія) при розвитку гіпертензивної нефропатії. До критеріїв остеоартрозу відносили вираженість больового синдрому, особливо в нічні години або після навантаження, порушень функції суглобів 1, 2 ступеня, рентгенологічні зміни суглобів відповідно до II стадії. Критеріями подагри вважали співпадіння 2 і більше факторів з наступного переліку: чіткий анамнез і/або спостереження хоча б двох атак болючого припухання суглобів кінцівок (починалися раптово з сильного болю; протягом 1-2 тижнів наставала повна клінічна ремісія); чіткий анамнез і/або спостереження подагри-однієї атаки з ураженням великого пальця ноги; клінічно доведені тофуси; чіткий анамнез і/або спостереження швидкої реакції на колхіцин, тобто зменшення об'єктивних ознак запалення протягом 48 годин після початку терапії.

*Критеріями виключення* вважали: хронічну серцеву недостатність III-IV ФК; активну патологію печінки, що проявлялася підвищенням рівнів АЛТ чи АСТ більш, ніж у 2 рази за верхню межу норми, або білірубіну, збільшеного у 1,5 рази і більше; цукровий діабет в анамнезі або вперше виявлений вміст HbA1c > 7,1 %; резистентну до лікування артеріальну гіпертензію із САТ  $\geq$ 200 мм рт. ст. чи ДАТ  $\geq$ 100 мм рт. ст.; заплановану коронарну реваскуляризацію чи інше велике хірургічне втручання за період спостереження; системний прийом ретиноїдів чи циклофосфаміду; СНІД (ВІЛ-позитивні пацієнти) або гепатит В-, С-позитивні тести у хворих; гострі або хронічні запальні захворювання нирок, хронічну ниркову недостатність в анамнезі; медикаментозну або алкогольну залежність.

Група пацієнтів із АГ у поєднанні з ОА нараховувала 80 осіб, із них 70% мали супутнє ожиріння. Медіана віку становила 49,0 (35,0; 63,0). Тривалість захворювання відповідала 7,5 (2,0; 13,0) років. Серед обстежених превалювали жінки – 44 обстежених (67,6 %), чоловіків було 21 (32,4 %) особа. Серед хворих

на подагру було 58 (96,3%) чоловіків і 3 (3,7%) жінки. Тривалість захворювання в обстежених пацієнтів склала від 1 до 27 років (в середньому  $7,82 \pm 0,81$  років)

Аналіз факторів ризику розвитку АГ при поєднанні з ОА показав, що у 50,6 % пацієнтів основними факторами ризику було аліментарне ожиріння та гіподинамія. Клінічна картина АГ у більшості випадків (84,8%) відповідає II стадії, у решти виявлено I стадію захворювання.

Атерогенну дисліпідемію в анамнезі виявлено у 46,0% осіб, у яких АГ поєднувалася з ОА, і в 64% - за поєднання ОА і подагри.

У хворих на ОА у поєднанні з АГ у 81,5%, виявлено ураження колінних суглобів, гомілково-ступневі суглоби були деформовані у 39,5 %, дрібні суглоби кистей – у 28,9 %, плечові та кульшові суглоби вражалися у 23,7% випадках, ліктьові – у 26,3 % (переважав поліостеоартроз (82,8 % випадків)).

У хворих на подагру моноартрит виявили у 86,4% хворих, олігоартрит – у 11,1%, поліартрит – у 2,5%, нічний характер виникнення нападів артриту – у 80,3% пацієнтів. Серед уражених суглобів артрит першого плесно-фалангового суглоба виявлено в 30,9% пацієнтів, гомілково-ступневого – в 25,9%, колінного – в 22,2%, променево-зап'ясткового – в 3,7%, ліктьового – в 7,4%, суглобів кисті – в 9,9%.

Серед хворих на АГ у поєднанні з ОА супутні захворювання внутрішніх органів у стадії ремісії або з компенсованим перебігом встановлені у 64,0%. Супутня гастроентерологічна патологія була у 41 хворого (хронічний холецистит – у 17, хронічний гастродуоденіт – у 8, виразкова хвороба у періоді ремісії – у 4, стеатогепатоз - у 9 пацієнтів), хронічна хвороба нирок - у 6 хворих, ХОЗЛ – у 4 пацієнтів, захворювання щитоподібної залози – у 11 хворих, гінекологічні захворювання та дисгормональні стани – у 28 пацієнтів.

Серед хворих на подагру і АГ супутню патологію гепатобіліарної системи виявили у 44,3% пацієнтів. Хронічний стеатогепатоз діагностовано у 26,8% хворих, хронічний некалькульозний холецистит (у стадії ремісії) – у 74,1%, надлишкову масу тіла – у 70,4%, ожиріння (III-IV ст., аліментарно зумовлене) – у 14,5%).



Отже, аналіз клінічних особливостей і чинників розвитку АГ, ОА, подагри за їх поєднання при ожирінні показав, що поєднаний перебіг асоціювався з ожирінням, атерогенною дисліпідемією.

## **2.2. Методи дослідження**

При обстеженні хворих використано загальноприйняті в клініці внутрішньої медицини методи: опитування, фізикальний огляд, вимірювання частоти пульсу та офісного артеріального тиску. Додатково проводили електрокардіографію (ЕКГ), оглядові рентгенограми суглобів, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) та лабораторні обстеження.

Офісні виміри АТ здійснювали перед прийомом антигіпертензивного препарату між 8:00 і 10:00 ранку, у положенні сидячи після щонайменше 5 хвилин відпочинку, три рази з інтервалом 2 хвилини на недомінантній руці.

Всім пацієнтам проводили середньодобове моніторування АТ впродовж 24 годин за допомогою вимірювача артеріального тиску ВАТ 41-2 (фірма „Solvaig”, Угорщина). Використовували такі інтервали вимірювання АТ: через кожні 15 хвилин у денний проміжок часу (з 6.00 до 23.00) та через кожні 30 хвилин - вночі (з 23.00 до 6.00), з метою визначення добових профілів пацієнтів. Дослідження вважали успішним у разі отримання не менше 70% задовільних вимірювань.

Усім хворим здійснений загальноприйнятий комплекс лабораторно-біохімічних методів дослідження. Загальні клінічні аналізи крові та сечі проводили за стандартними методиками. Ліпідний спектр крові вивчали ферментним методом, використовуючи діагностичні стандарти наборів фірми «Simko Ltd» (м. Львів) за допомогою селективного біохімічного аналізатора «ULTRA» шведської фірми «KONE».

Оцінка про-та антиоксидантних процесів проведена одразу при поступленні у стаціонар з використанням стандартних біохімічних методів дослідження: вивчення інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів (ВОЛ) та вільнорадикальної модифікації білків (ВМБ), стану АОЗ – за вмістом

відновленого глутатіону (ВГ), активності каталази; проведене також дослідження фібринолітичної активності крові. Визначення проведені в добовому аспекті – впродовж 24 годин із 6-годинним інтервалом. Всі хворі були синхронізованими за часом прийому їжі та режимом активності/відпочинку (нічний сон – з 23.00 до 7.00).

Для виконання біохімічних досліджень кров у хворих забирали шляхом венепункції з ліктьової вени з 4-годинним інтервалом (6 разів на добу) до вживання їжі у кількості 7-8 мл у перший день перебування у стаціонарі. Стабілізацію сироватки проводили цитратом натрію у співвідношенні 1:9.

### **2.3. Методи статистичного аналізу**

Статистична обробка отриманих результатів проведена із застосуванням варіаційного статистичного аналізу. Аналіз проведено на IBM PC Pentium III за допомогою комп'ютерної програми PAST, Version 2.05 (безкоштовний аналог пакету Statistica).

Подання даних відбувалося у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ( $M \pm S$ ) у разі нормального розподілу даних та у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху ( $Me$ ; 25 % - 75 %) у разі розподілу, що відрізняється від нормального.

Для незначної частини виборок при  $p < 0,05$  існувала відмінність розподілу величин від нормального, що типово для біомедичних досліджень. Тому t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу при рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок (останню перевіряли за допомогою F-критерію Фішера). В інших випадках для використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні.

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З РЕВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

### 3.1. Особливості змін артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ревматологічною патологією

З метою вивчення особливостей добових змін АТ в умовах поєданого перебігу АГ з ОА або подагрою нами проаналізовані результати ДМАТ. Залежно від величини ІМТ пацієнтів з ОА і АГ було розподілено на дві групи: (n=24) з оптимальним ІМТ та (n=56) із надлишковою масою тіла. Розподіл хворих із подагрою був наступним: з надлишковою масою тіла – 36 хворих, і з оптимальною – 16. Контролем слугували виміри, проведені в групі хворих з ізольованою АГ (10 хворих з оптимальним ІМТ та 12 – з підвищенням).

Показник середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) був достовірно вищим у хворих із АГ у поєднанні з ОА ( $161,34 \pm 5,24$  мм рт. ст.), за АГ у поєднанні з подагрою ( $172,28 \pm 9,31$  мм рт. ст.) порівняно зі значеннями за ізольованою АГ ( $148,26 \pm 3,82$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ). Така ж закономірність була типовою для значень середньодобового діастолічного артеріального тиску (ДАТ). У пацієнтів з ізольованою АГ цей показник становив  $86,44 \pm 2,72$  мм рт. ст., в осіб із АГ та ОА він сягнув  $95,18 \pm 3,15$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а за АГ і подагри -  $98,42 \pm 6,11$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) як представлено на рисунку 3.1.

Проведений нами аналіз середньодобових значень САТ та ДАТ у пацієнтів обох груп залежно від ІМТ показав, що всередині підгруп відбувається зростання середньодобових значень АТ зі зростанням ІМТ.

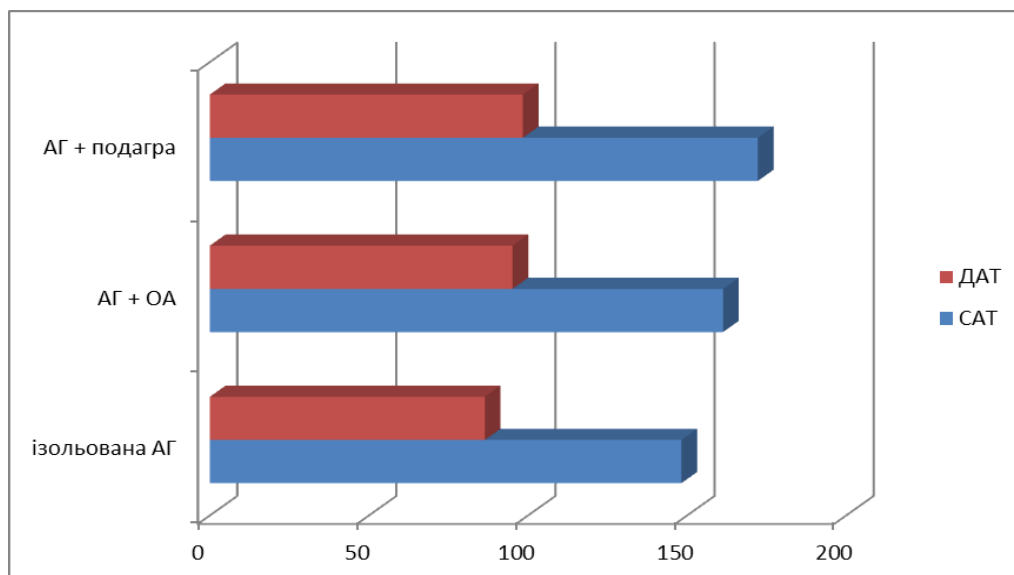


Рис. 3.1. Показники систолічного та діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що перебігає ізолювано та у поєднанні з ревматологічною патологією

Таблиця 3.1.

**Показники систолічного та діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з ревматологічною патологією, залежно від індексу маси тіла.**

	АГ + ОА, оптимальний ІМТ	АГ + ОА, підвищений ІМТ	АГ + подагра, оптимальний ІМТ	АГ + подагра, підвищений ІМТ
САТ, мм. рт.ст.	153,62±4,38	168,24±5,71	149,33±2,89	176,21±9,11
ДАТ, мм. рт.ст.	87,31±2,93	96,89±3,74	89,32±2,93	102,65±7,64

Поєднання АГ і ОА супроводжувалося зміною стандартного відхилення (СВ) САТ і ДАТ - показника, який характеризує добову варіабельність АТ. Згідно з результатами проведених вимірів, значення СВ САТ були достовірно вищими у пацієнтів з АГ та ревматологічною патологією ( $19,41 \pm 0,68\%$  - у пацієнтів з АГ і ОА,  $18,98 \pm 0,71\%$  - у хворих на АГ і подагру), порівняно з хворими на ізолювану АГ ( $15,52 \pm 0,37\%$ ; ( $p < 0,05$ )). Подібна закономірність

була виявлена для показника СВ ДАТ, він вірогідно збільшувався з приєднанням ОА або подагри до АГ ( $15,34 \pm 0,36\%$  і  $17,31 \pm 0,66\%$  супроти  $13,51 \pm 0,29\%$  за ізольованої АГ;  $p < 0,01$ ), як наведено на рисунку 3.2.

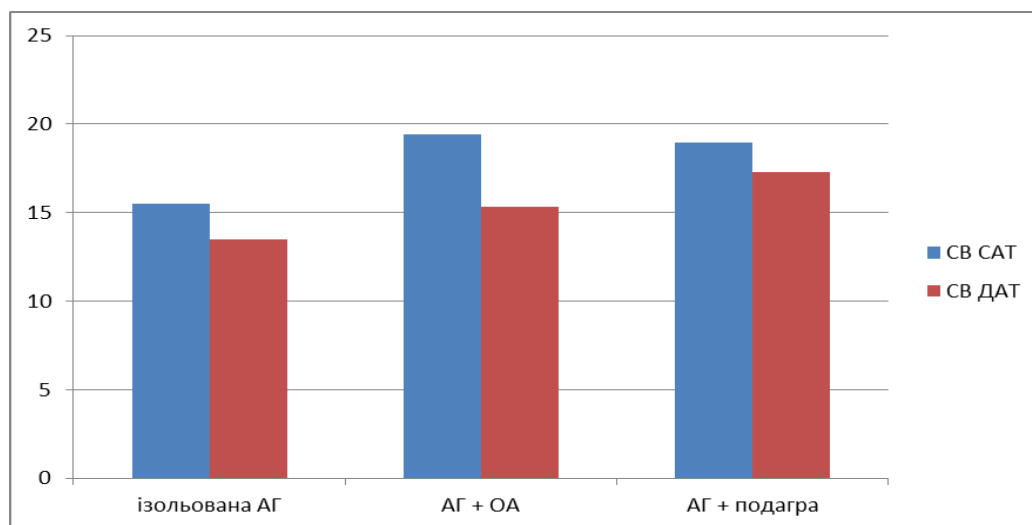


Рис. 3.2. Показники стандартного відхилення систолічного та діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією та артеріальною гіпертензією в поєднанні з ревматологічною патологією.

Таким чином, у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ + ОА та АГ + подагра вірогідно збільшуються добові коливання САТ і ДАТ, що суттєво погіршує прогноз у цієї категорії пацієнтів, оскільки добові коливання АТ є однією з головних детермінант ураження органів-мішеней, частого виникнення таких ускладнень, як інфаркт міокарда та інсульт.

Одним із основних показників, що визначають тип добового профілю АТ при проведенні ДМАТ, є добовий індекс (ДІ), який характеризує співвідношення денних та нічних значень АТ, тобто ступінь його нічного зниження, який надає синусоїдального вигляду добовій кривій даного показника. Нами проаналізовано зміни цього показника в обстежених пацієнтів. Виявлено, що усереднений ДІ для САТ був вірогідно нижчим у пацієнтів із АГ у поєднанні з ОА та у хворих на АГ із подагрою порівняно з ізольованою АГ. Подібна тенденція встановлена і щодо ДІ для ДАТ та середньодинамічного АТ

(САС), як наведено у таблиці 3.2. Достовірних відмінностей у між групами АГ + ОА і АГ + подагра відмічено не було.

Таблиця 3.2

**Показники добового індексу у пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією у поєднанні з остеоартрозом**

ДІ	Хворі на АГ	Хворі на АГ та ОА	Хворі на АГ та подагру
САТ, %	8,82±1,23	4,98±0,91 p<0,05	8,54±1,11 p<0,05
ДАТ, %	8,31±1,18	5,14±1,03 p<0,05	3,31±3,02 p<0,01
САС, %	9,41±1,37	5,86±1,09 p<0,05	5,05±1,87 p<0,05

Отже, у пацієнтів з АГ у поєднанні з ОА та при поєднанні з подагрою відбувається суттєвіше зменшення значень ДІ за САТ, ДАТ та САС, що супроводжується формуванням монофазної добової кривої і свідчить про зростання в даній когорті хворих ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Згідно з даними літератури, вона є ознакою прогресування та дестабілізації перебігу серцево-судинних захворювань [43].

Відсотковий розподіл різних типів добового профілю АТ у пацієнтів з АГ та ревматологічною патологією відрізнявся від такого за ізольованою АГ. Встановлено, що частота реєстрації двофазної добової кривої з добовим індексом у межах 10-20 % (“dipper”) була значно вищою серед пацієнтів групи з ізольованою АГ (28,6 % обстежених осіб), в той час як при поєднанні АГ з ОА, а також у групі хворих з АГ та подагрою такого добового профілю АТ не виявлено (рис. 3.3). Реєстрація монофазної добової кривої АТ з ДІ менше 10 % (“non-dipper”) була домінантною серед пацієнтів із АГ у поєднанні з ОА (83,3 % обстежених осіб) та переважала у групі хворих з АГ і подагрою (68,6%), в той час як у групі з ізольованою АГ такий добовий профіль АТ був зареєстрований

у 48,6 % пацієнтів. Надмірне зниження АТ у нічні години, що характерно для добового профілю “over-dipper” (ДІ більше 20 %), виявлено у 14,3 % пацієнтів з ізольованою АГ, у 10 % осіб із поєднанням АГ із ОА, у жодного хворого з АГ та подагрою. Виявлення нічної гіпертензії (добовий профіль “night-peaker”) мало такий розподіл: 8,6 % осіб із ізольованою АГ, у 6,7 % пацієнтів при поєднанні АГ із ОА та 31,4% - у хворих з АГ і подагрою (рис. 3.3)

Отже, важливим фактом є те, що при поєднаному перебігу АГ та ОА не виявлено жодного пацієнта з профілем АТ “dipper”, проте домінуючі позиції займає сплюснення добової кривої АТ – профіль “non-dipper”. У хворих на поєднання АГ і подагри суттєво зростає відсоток виявлення профіля «night peaker», що викликає насторогу в плані розвитку ендокринологічних та ниркових ускладнень [9,19].

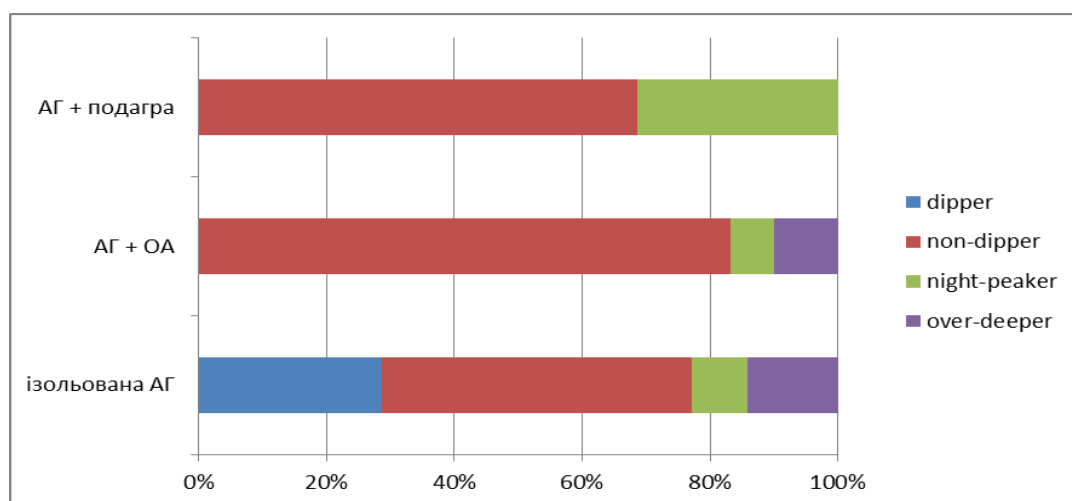


Рис. 3.3. Розподіл пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією та у поєднанні ревматологічною патологією залежно від добового профілю артеріального тиску.

Таким чином, на підставі аналізу змін показників ДМАТ виявлено, що при поєднаному перебігу АГ та ОА, АГ і подагри (у тому числі при збільшенні ІМТ) реєструються достовірно вищі середньодобові значення САТ і ДАТ, збільшується варіабельність АТ, зменшується значення ДІ, переважає частота реєстрації несприятливих в прогностичному плані типів добової кривої АТ. Найбільш несприятливою в плані прогнозу є група пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та подагри, особливо при збільшенні ІМТ. Тому доцільним є при

медикаментозній корекції АГ у не тільки знижувати його, але й відновити оптимальний циркадіанний профіль, що є одним з критеріїв ефективності антигіпертензивної терапії.

### 3.2. Аналіз результатів біохімічного та інструментального обстеження хворих на остеоартроз із супутньою патологією серцево-судинної системи

Нами проведено оцінку добової періодичності параметрів вільнорадикальної модифікації макромолекул, фібринолізу у хворих на АГ з супутнім ОА або з супутньою подагрою.

У хворих на ОА із супутньою АГ, вивчення особливостей хроноорганізації процесів вільнорадикальної модифікації макромолекул та фібринолізу виявило ряд особливостей. У пацієнтів із обома нозологіями рівень відновленого глутатіону о 6.00 був меншим за такий звечора, пролонгуючи в організмі період відносного дефіциту АОЗ. В цілому, вміст ВГ та активність ГТ, ГП о 6.00 були меншими у випадку поєднання АГ та ОА порівняно з ізольованим ОА на 18,75%, 19,5% і 26,5% відповідно, і остаточно вирівнювалися лише у денний час. Аналогічну закономірність відзначали у хворих на АГ і подагру, причому дисбаланс у передранкові години був суттєвішим.

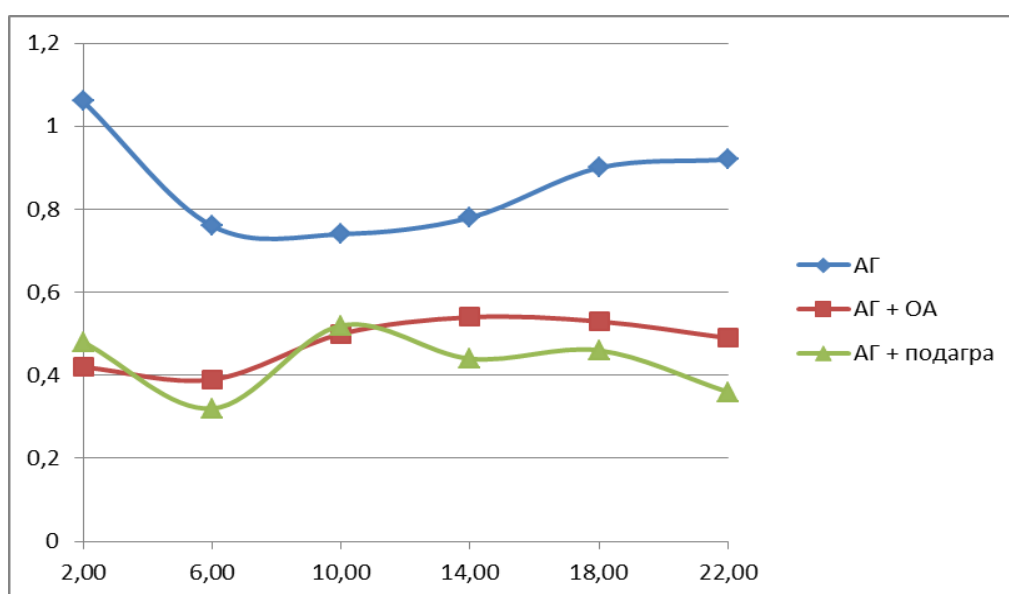


Рис. 3.4. Вміст відновленого глутатіону плазми в крові хворих на артеріальну гіпертензію – ізольовану, з супутнім остеоартрозом та з супутньою подагрою.



У пацієнтів з АГ і ОА о 6.00 спостерігали збільшення рівня МА порівняно із даними хворих із коригованою АГ - на 25,1%. При співставленні з профілями АТ, виявлено зазначену зміну біохімічних показників у період його швидкого вранішнього підйому. У хворих на АГ і подагру єдиним достовірним часовим інтервалом, при якому рівень МА був вищим, були ранкові години – 6.00.

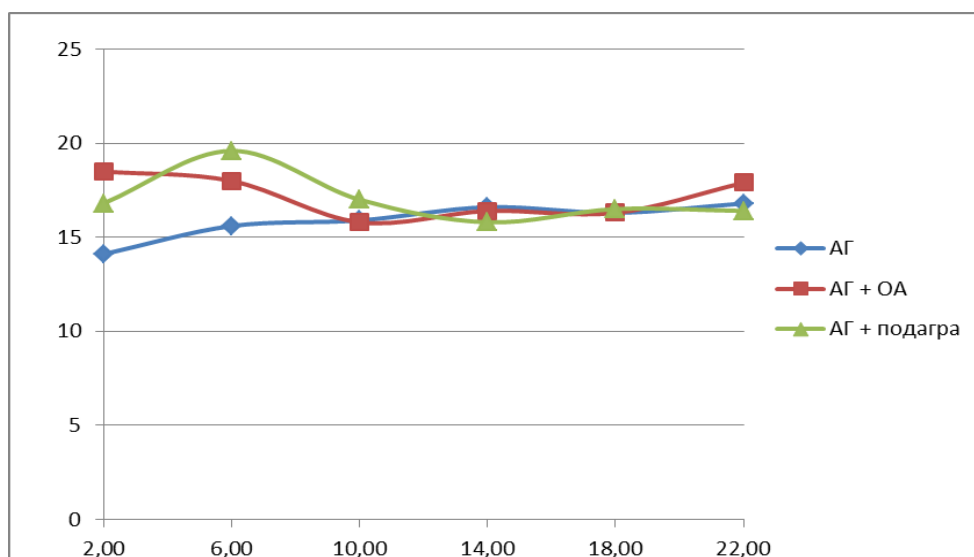


Рис. 3.5. Добові профілі вмісту малонового альдегіду крові в передранішні години в хворих на артеріальну гіпертензію і ревматологічні хвороби

Структура та добова організація плазмовеого протеолізу за ОА із або без супутньої АГ були практично однаковими. Проте, спостерігали зменшення фібринолітичної активності, котре співпадало в часі з глибшим порушенням вільнорадикальних процесів. Відмічали зменшення СФА о 2.00-6.00 (до 20%) у групі пацієнтів із супутньою некоригованою АГ із порушенням структури плазмовеого фібринолізу – достовірними глибшими порушеннями ФФА плазми (до 33%) (рис.3.6).

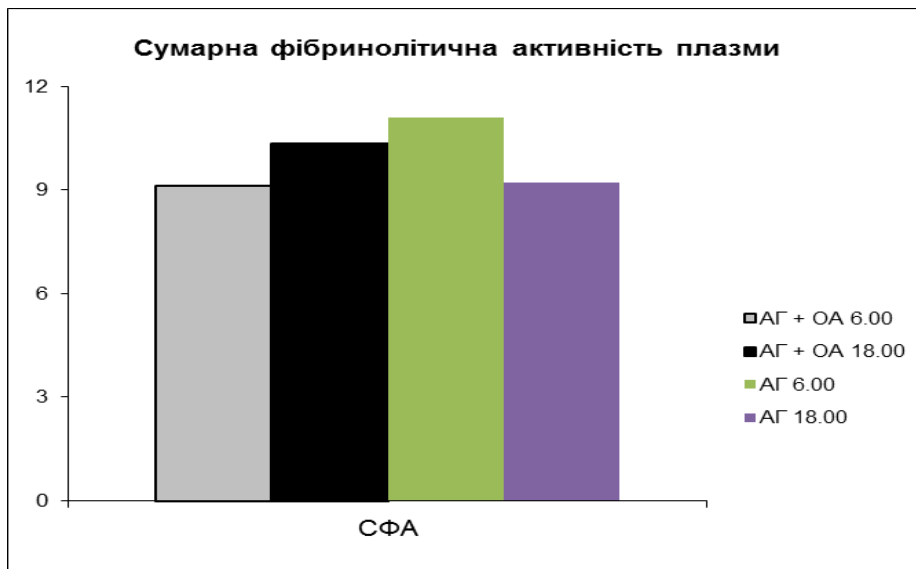


Рис. 3.6. Сумарна фібринолітична активність крові в передранішні години в хворих на артеріальну гіпертензію – ізольовану, та з супутньою ревматологічною патологією

Таким чином, наявність супутньої патології ССС із маніфестуючими ознаками поглиблює порушення 24-годинної організації біохімічних процесів, спричинені ОА. Передранішні години (6.00) – період вранішнього підйому АТ - за глибиною виявлених порушень є критичними (точка мінімальної резистентності) для пацієнтів, у яких АГ поєднується із ОА (меншою мірою) і подагрою.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність питання щодо спільних ланок патогенезу і пошуків ефективних терапевтичних стратегій лікування кардіоревматологічних коморбідних захворювань тим, що вони є економічно збитковими для держави і хворих. АГ щороку «молодшає», вражаючи щонайменш третину працездатного населення розвинутих країн світу, та посідає одне з чільних місць серед причин ранньої інвалідизації і смертності [32].

У свою чергу, прогресування ОА і подагри несприятливе для перебігу АГ. Разом із обмеженням рухливості, порушенням функцій біль стає підґрунтям для розвитку песимістичного ставлення до наслідків захворювання і перспектив лікування, що породжує недбалість хворих стосовно себе і звертання за допомогою у вкрай запущених випадках. При цьому у хворих відзначають підвищену тривожність, високий рівень психоемоційного стресу, що сприяє стійкості підвищення АТ і недостатній ефективності ряду медикаментозних засобів [192].

У всіх пацієнтів з АГ і супутньою ревматологічною патологією, спостерігали значніші розлади досліджуваних біохімічних показників, порівняно з ізольованою АГ. У час пробудження - в нормі та патології спостерігають пік АТ (що корелює з частотою серцево-судинних катастроф). Вважають, що в основі цього є добові варіації продукції кортизолу, інсуліну, катехоламінів, а також природне збільшення симпатичного тону, агрегабельності тромбоцитів, в'язкості крові та зменшення фібринолітичної активності. Останнє підтверджено нашими спостереженнями - у хворих із поєднанням патологій ССС та опорно-рухового апарату встановлено зменшення фібринолітичної активності крові у передранішні години.

Нами встановлено наявність додаткового суттєвого періоду підвищення вмісту продуктів модифікації ліпідів РФК, а також меншу активність параметрів АОЗ – о 6.00, що корелювало із часом ранкового підйому АТ.

Можливим поясненням цього є те, що ангіотензин II, гіперактивність якого визначають у цю пору доби, модулює внутрішньоклітинний редокс-стан та продукцію РФК ендотеліоцитами, а також порушує функціонування антиоксидантів, змінюючи баланс між продукцією їх і нейтралізацією. Важливим фактором також є те, що і ОА, і подагра характеризуються вечірньо-нічною симптоматикою (біль після фізичних навантажень за ОА є одним із діагностичних критеріїв; у більшості пацієнтів дебют заострення подагри почався теж уночі), що здатне, у період заострення, спричинити коротко часовий десиндроз – адже у цей час хворі не сплять; вони шукають полегшення, встають і включають освітлення, щоб знайти ліки; намагаються зайнятися будь-яким видом діяльності, щоб відволіктися від своїх симптомів.

Таким чином, АГ у поєднанні із ревматологічною патологією відзначається певними особливостями перебігу (зміна рівнів та характеру добових профілів АТ, перебудова добових ритмів показників, які характеризують вільнорадикальне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист; фібринолізу), особливо вираженими у передранкові години. Враховуючи, що з позицій хроноепідеміології, ранкові години є найбільш прогностично несприятливими щодо розвитку гострих серцево-судинних катастроф, це свідчить про доцільність глибшого дослідження проблеми і врахування даних обставин при виборі терапевтичних засобів.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що при поєднаному перебігу АГ із ОА та поєднаному перебігу АГ і подагри реєструються достовірно вищі значення САТ і ДАТ, достовірно збільшується добова варіабельність АТ, зменшуються значення ДІ порівняно з ізольованим перебігом АГ та достовірно частіше фікуються добові профілі АТ “non-dipper” (за АГ і ОА) та “night-peaker” (за АГ і подагри).
2. У хворих із поєднанням АГ і ОА, а також АГ і подагри має місце суттєвіша активація вільнорадикальних процесів та виснаження – антиоксидантного потенціалу, а також пригнічення фібринолітичної активності плазми в передранковий час (6.00), що викликає насторогу з приводу зростання ризику ішемічних ускладнень.
3. У випадку виявлення АГ у хворих на ОА та на подагру слід очікувати її важчого перебігу, особливо в період загострення ревматологічної патології. Таким хворим показане динамічне спостереження з метою корекції біохімічних відхилень і запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Амбросова Т. М. Адипокіни, інсулін та маса міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію / Т. М. Амбросова, О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова // Галицький лікарський вісник. – 2011. – № 1. – С. 5-8.
2. Базилевич А. Я. Огляд новин Конгресу Європейського товариства кардіологів / А. Я. Базилевич // Ліки України. – 2014. - № 7-8 (183-184). – С. 34-41.
3. Безродний В. Б. Вплив добового ритму артеріального тиску, прозапальних і метаболічних факторів серцево-судинного ризику на розвиток гіпертензивної нефропатії у хворих на гіпертонічну хворобу / В. Б. Безродний // Артериальная гипертензия. – 2014. - № 3 (35). – С. 54-57.
4. Белова А. Н. Диагностика вторичных форм артериальной гипертензии / А. Н. Белова, И. И. Князькова // Ліки України. – 2014. - № 7-8 (183-184). – С. 98-106.
5. Березняков И. Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности / И. Г. Березняков, И. В. Корж // Международный медицинский журнал. – 2012. - № 4. – С. 78-82.
6. Визир В. А. Суточные ритмы артериального давления и их патогенетические особенности на разных стадиях гипертонической болезни / В. А. Визир, И. Н. Волошина // Сучасні медичні технології. – 2011. - № 2. – С. 77-80.
7. Давыдова И. В. Гипертоническая болезнь имеет разные лица / И. В. Давыдова // Ліки України. – 2014. - № 7-8 (183-184). – С. 48-54.
8. К вопросу распространенности абдоминального ожирения / Е. В. Мисюра, И. М. Ильина, И. П. Романова [и др.] // Проблеми ендокринної патології. – 2014. - № 3. – С. 25-33.
9. Кадикова О. І. Типи добових ритмів артеріального тиску в умовах поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу / О. І. Кадикова // Проблеми ендокринної патології. – 2014. - № 2. – С. 36-40.
10. Катеренчук І. П. Формування артеріальної гіпертензії, ризику і ускладнення, можливості нормалізації артеріального тиску: корисні поради / І. П. Катеренчук // - К., 2014. – С.74.

11. Кіт З. М. Корелятивні зв'язки між показниками оксиду азоту, аргініну, лептину, ендотеліну-1 та основними компонентами ліпідного спектру крові у хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням / З. М. Кіт // Львівський медичний часопис. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 56-60.
12. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертонией и уратным дисметаболизмом с поражением почек / Т. Стахова, А. Пулин, М. Северова [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, № 10. – С. 36-39.
13. Клінічна значущість сольової чутливості артеріального тиску: встановлені факти та невирішені питання / К. А. Бобришев, В. В. Коломієць, С. М. Тюріна [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2014. - № 6. – С. 101-109.
14. Корж І. В. Вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на остеоартроз великих суглобів з артеріальною гіпертензією та ожирінням / І. В. Корж // Сімейна медицина=Семейная медицина: науково-практичний журнал. – 2013. - № 3. – С. 88-90.
15. Малишевська І. В. Вплив артеріальної гіпертензії та ожиріння на клінічні прояви остеоартрозу / І. В. Малишевська // Буковинський медичний вісник. – 2013. - Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С. 57-61.
16. Маркелова Е.И. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика /Е.И. Маркелова, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Современная ревматология. – 2012. – Т.4, №12 – С.23-29.
17. Мороз А. В. Вплив артеріальної гіпертензії та ожиріння на клінічні прояви остеоартрозу / А. В. Мороз // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С. 57-61.
18. Мохначёв А.В. Подагра, гиперурикемия и артериальная гипертензия. Современный взгляд на особенности лечения / А.В.Мохначев // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – Т.11. №4(36). – С. 128-131.

19. Нечаева Г. Опыт применения метода суточного мониторинга артериального давления в диагностике лабильной артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / Г. Нечаева, Ю. Терещенко, Е. Логинова // Український кардіологічний журнал. – 2011. - № 5: пер. с укр. – С. 50-54.
20. Носкова А. Абдоминальное ожирение – фактор, способствующий остеоартрозу коленных суставов / А. Носкова, И. Красавина, Л. Долгова // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 29-31.
21. Ожирение и ангиотензин / Е. Красильникова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 3. - С. 196-203.
22. Остеоартроз і метаболічний синдром: сучасний погляд на проблему / М. Сухорєбська, Р. Яцишин, Ю. Дельва [та ін.] // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 1 (51). - С. 43-52.
23. Пасиешвили Л. М. Остеоартроз и артериальная гипертензия: механизмы реализации сочетанного течения // Вісник Харківського національного університету ім.В.Н.Каразіна (серія «Медицина»). - 2011. - № 938. - С. 1-5.
24. Піонова О. М. Додаткові маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням / О. Піонова, О. Ковальова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. - № 2. – С. 79-84.
25. Порухення хроноритмів метаболічних процесів при остеоартрозиі подагрі та патогенетичні аспекти лікування / О.В.Пішак, О.І.Волошин, О.П.Микитюк та ін. // Вижниця, «Черемош». – 2010. – 215 с.
26. Потєбєня Г. П. Протизапальний ефект хондропротекторів у хворих на остеоартроз / Г. П. Потєбєня // Український терапевтичний журнал. – 2014. - № 3-4. – С. 129-132.
27. Приступа Є. Н. Взаємозв'язок остеоартрозу та ожиріння / Є. Приступа, Л. Приступа, О. Опімах // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 178-181.
28. Прояви запального процесу при метаболічному синдромі в жінок у постменопаузі / Л. В. Глушко, А. Х. Насраллах, С. В. Федоров [та ін.] // Наковий



- вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2013. - № 3 (48). – С. 162-165.
29. Самарин Д. В. Возможности применения диклофенака в лечении остеоартроза / Д. Самарин // *Therapia* (укр.мед.вісник). – 2013. - № 5 (80). – С. 35-36.
30. Соколенко А. А. Адипокіни та ліпідний профіль у хворих на артеріальну гіпертензію і ожиріння з урахуванням генетичної компоненти / А. А. Соколенко // *Сімейна медицина*. – 2014. - № 6 (56). – С. 55-58.
31. Флурбипрофен при лечении остеоартроза / Т. Силантьева, Г. Иванова, Т. Костюченко [и др.] // *Український ревматологічний журнал*. – 2013. - № 2. – С. 26-32.
32. Харченко Е. П. Артериальная гипертензия: расширяющийся континуум и терапевтические ограничения / Е. П. Харченко // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т. 87, № 1. – С. 100-104.
33. Целуйко В. И. Показатели суточного мониторирования артериального давления и поражение органов-мишеней у амбулаторных больных с артериальной гипертензией / В. И. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе, Н. Е. Мищук // *Український кардіологічний журнал*. – 2012. - № 2. – С. 48-53.
34. Якименко И.Л. Особенности артериальной гипертензии при сочетании с подагрой у мужчин / И.Л.Якименко // *Український ревматологічний журнал*. – 2014. - №55 (1) – С. 62-65.
35. Яременко О. Б. Раціональний підхід у виборі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз / О. Б. Яременко, Д. Л. Федьков // *Сімейна медицина*. – 2014. - № 6 (56). – С. 67-72.
36. Alcocer L. Hypertension, a health economics perspective / L. Alcocer, L. Cueto // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2008. – Vol. 2 (3).–P. 147–155.
37. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study / Т. А. Hoeven, М. Kavousi, S. Clockaerts [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 2013. — Vol. 72 (5). – P. 646-651.

38. Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis / S. Zheng, J. Xu, S. Xu [et al.] // *J Rheumatol.* – 2016. – Vol. 45 (3). – P. 224-229.
39. Bardin T. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options / Thomas Bardin, Pascal Richette // *BMC Med.* – 2017. – V. 15. – P. 123-132.
40. Bidirectional Association between Self-Reported Hypertension and Gout: The Singapore Chinese Health Study / An Pan, Gim Gee Teng, Jian-Min Yuan [et al.] // *PLoS One.* - 2015; - V10 (10) – 12 P.
41. Correlation of Hypertension with the severity of Osteoarthritis of Knee / Ishaan Vohra<sup>1</sup>, Ajai Singh, Sabir Ali [et al.] // *International Journal of Biomedical Research.* – 2015. – Vol. 6 (04). - P. 238-241.
42. Effects of multiple genetic loci on the pathogenesis from serum urate to gout / Zheng Dong, Jingru Zhou, Shuai Jiang [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. - V.7. - 43614 – 12 P.
43. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension / R. H. Fagard, H. Celis, L. Thijs [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51 (1). – P. 55—61.
44. Dijk G. M. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee / G. M. Dijk, C. Veenhof, F. Schellevis // *BMC Musculoskelet Disord.* - 2008. – Vol. 9. – P. 95.
45. Evaluating oxidative stress, serological- and haematological status of dogs suffering from osteoarthritis, after supplementing their diet with fish or corn oil / Stella Maria Barrouin-Melo, Johanna Anturaniemi, Satu Sankari [et al.] // *Hielm-Björkman Lipids Health Dis.* – 2016. – P. 15 (1). – P. 139.
46. Exploratory secondary analyses of a cognitive-behavioral intervention for knee osteoarthritis demonstrate reduction in biomarkers of adipocyte inflammation / J. L. Huebner, L. R. Landerman, T. J. Somers [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2016. – Vol. 24 (9). – P. 1528-1534.

47. Garner Malgorzata. Osteoarthritis: genes, nature–nurture interaction and the role of leptin / Malgorzata Garner, Zeiad Alshameeri, Vikas Khanduja // *Int Orthop.* – 2013. – Vol. 37 (12). – P. 2499–2505.
48. Harrison M. Genetic determinants of hypertension: an update / M. Harrison, K. Maresso, U. Broeckel // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2008. – Vol. 10 (6). – P. 488–495.
49. Mackenzie I. S. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis / I. S. Mackenzie, D. Rutherford, T. M. MacDonald // *Arthritis Research & Therapy.* – 2008. – Vol. 10 (Suppl 2). – P. 3.
50. Manrique C. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress / C. Manrique, G. Lastra, M. Gardner / *The Medical Clinics of North America.* – 2009. – Vol. 93 (3). – P. 569–582.
51. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function / Hongxing Li, Daniel M. George, Ruurd L. Jaarsma, Xinzhan Mao // *Ann Transl Med.* – 2016. – Vol. 4 (7). – P. 183-189.
52. Osteoarthritis as a risk factor for cardiovascular accidents / O. I. Mendel, A. V. Naumov, L. I. Alekseeva [et al.] // *RMJ.* – 2010. – № 6. – P. 400.
53. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression Giuseppe Musumeci / Flavia Concetta Aiello, Marta Anna Szychlinska, Michelino Di Rosa [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 6093–6112.
54. Roddy E. Epidemiology of Gout / Edward Roddy, Hyon Choi // *Rheum Dis Clin North Am.* - 2014 .- V. 40(2). – P. 155–175.
55. Singh J.A. Gout and comorbidity: a nominal group study of people with gout / Jasvinder A. Singh // *Arthritis Res Ther.* – 2017. - V 19. – P. 204 - 217.

**АНОТАЦІЯ**  
**конкурсної наукової роботи**  
**під шифром АРТЕРІАЛЬНА ГІПРЕТЕНЗІЯ**

**Актуальність теми.** У структурі госпіталізацій ревматологічних відділень в наші дні суттєва частка належить остеоартрозу (ОА) та подагри.

Остеоартроз (ОА) великих суглобів нижніх кінцівок є вкрай актуальною медичною та соціально-економічною проблемою людства. Його поширеність в популяції корелює з віком: різко зростає у осіб після 45 років (13,9 %), сягаючи майже 50% осіб після 65 років. Збільшується і поширеність ОА в осіб працездатного віку: 64,1 % осіб, у яких діагностується ця нозологія, є працездатними (Коваленко В. М., Корнацький В. М., 2013).

Захворюваність на подагру теж суттєва: згідно з даними європейських епідеміологічних досліджень, на неї хворіє 2-6% дорослого населення. За останні півстоліття частота її зросла в 30 разів, склавши 8-10% від числа всіх госпіталізацій у ревматологічні стаціонари. Подагра теж часто призводить до обмеження професійної діяльності і стійкої втрати працездатності.

Важливою рисою обох нозологій є коморбідність: практично відсутні хворі з ОА чи подагрою без іншої соматичної патології ( Шишко Ю.А., 2016; Воеckxstaens P. et al., 2014). З ОА найчастіше паралельно діагностують ожиріння, артеріальну гіпертензію (АГ), що може свідчити про наявність у них спільних ланок патогенезу (Визир В. А., Волошина И. Н., 2011). Широко поширена коморбідна патологія і за подагри. Серед лідерів - АГ, ішемічна хвороба серця (ІХС), атеросклеротичне ураження артерій, судинна деменція. Зокрема, супутню АГ у хворих на подагру виявляють у 36 - 41%, а в поєднанні з метаболічним синдромом - до 80% .

Ускладнюючи перебіг ревматологічних захворювань, АГ спричиняє більше половини всіх випадків гострих серцево-судинних катастроф (Васкес Абанта Х.Э. та співавт., 2016). Поєднання ОА і АГ, або подагри і АГ часто виявляється у працездатного контингенту населення та є причиною тимчасової або постійної втрати працездатності (Кривенко В.І., 2016). Сучасні протоколи

лікування захворювань внутрішніх органів фокусуються передусім на основній патології, або передбачають посиндромну корекцію розладів; проте, у випадку коморбідної патології видається доцільним виявлення спільних ланок патогенезу і прогресування захворювань, та врахування їх при індивідуалізації терапевтичних схем.

Вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєданого перебігу АГ і ревматологічних захворювань (вивчення добових профілів АТ, показників ліпідограми та ряду біохімічних параметрів, що характеризують спільні ланки патогенезу) є передумовою оптимізації терапевтичної стратегії, корекції метаболічних порушень та протекторного впливу на ушкоджені органи у зазначеного контингенту.

**Мета роботи:** підвищення ефективності діагностики хворих на ОА і подагру у поєднанні з АГ шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу, показників добового профілю артеріального тиску, порушень ліпідного спектру крові та біохімічних показників.

**Завдання наукової роботи:**

Диференційовано проаналізувати результати біохімічних досліджень та інструментальних даних, що характеризують перебіг ОА і подагри у поєднанні з АГ.

**Використані методи дослідження.**

При обстеженні хворих використано загальноприйняті в клініці внутрішньої медицини методи: опитування, фізикальний огляд, вимірювання частоти пульсу та офісного артеріального тиску. Додатково проводили електрокардіографію (ЕКГ), оглядові рентгенограми суглобів, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) та лабораторні обстеження.

Офісні виміри АТ здійснювали перед прийомом антигіпертензивного препарату між 8:00 і 10:00 ранку, у положенні сидячи після щонайменше 5 хвилин відпочинку, три рази з інтервалом 2 хвилини на недомінантній руці.

Всім пацієнтам проводили середньодобове моніторування АТ впродовж 24 годин за допомогою вимірювача артеріального тиску ВАТ 41-2 (фірма

„Solvaig”, Угорщина). Використовували такі інтервали вимірювання АТ: через кожні 15 хвилин у денний проміжок часу (з 6.00 до 23.00) та через кожні 30 хвилин - вночі (з 23.00 до 6.00), з метою визначення добових профілів пацієнтів. Дослідження вважали успішним у разі отримання не менше 70% задовільних вимірювань.

Усім хворим здійснений загальноприйнятий комплекс лабораторно-біохімічних методів дослідження. Загальні клінічні аналізи крові та сечі проводили за стандартними методиками. Ліпідний спектр крові вивчали ферментним методом, використовуючи діагностичні стандарти наборів фірми «Simko Ltd» (м. Львів) за допомогою селективного біохімічного аналізатора «ULTRA» шведської фірми «KONE».

Оцінка про-та антиоксидантних процесів проведена одразу при поступленні у стаціонар з використанням стандартних біохімічних методів дослідження: вивчення інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів (ВОЛ) та вільнорадикальної модифікації білків (ВМБ), стану АОЗ – за вмістом відновленого глутатіону (ВГ), активності каталази; проведене також дослідження фібринолітичної активності крові. Визначення проведені в добовому аспекті – впродовж 24 годин із 6-годинним інтервалом. Всі хворі були синхронізованими за часом прийому їжі та режимом активності/відпочинку (нічний сон – з 23.00 до 7.00).

Для виконання біохімічних досліджень кров у хворих забирали шляхом венепункції з ліктьової вени з 4-годинним інтервалом (6 разів на добу) до вживання їжі у кількості 7-8 мл у перший день перебування у стаціонарі. Стабілізацію сироватки проводили цитратом натрію у співвідношенні 1:9.

Статистична обробка отриманих результатів проведена із застосуванням варіаційного статистичного аналізу. Аналіз проведено на IBM PC Pentium III за допомогою комп'ютерної програми PAST, Version 2.05 (безкоштовний аналог пакету Statistica).

Подання даних відбувалося у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ( $M \pm S$ ) у разі нормального розподілу даних та у вигляді медіани й інтерквартильного розмаху ( $Me$ ; 25 % - 75 %) у разі розподілу, що відрізняється від нормального.

Для незначної частини виборок при  $p < 0,05$  існувала відмінність розподілу величин від нормального, що типово для біомедичних досліджень. Тому  $t$ -критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу при рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок (останню перевіряли за допомогою  $F$ -критерію Фішера). В інших випадках для використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні.

**Загальна характеристика наукової роботи.** Всі наукові положення в роботі достатньо обгрунтовані, вирізняються новизною та практичним спрямуванням. Робота складається з опису матеріалу та методів дослідження, мети, результатів досліджень та їх обговорення, висновків та списку використаних джерел літератури. Обсяг конкурсної роботи становить 29 сторінок без додатків. Основні наукові факти задокументовані на 6 рисунках, 2 таблицях, використано 55 наукових джерел.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, остеоартроз, подагра

Науковий керівник \_\_\_\_\_