

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОБКО ДІАНА ІГОРІВНА

УДК: 616.12.331.1:616.71-007.24]-071-085-036.86:612.017

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ, МЕТАБОЛІЧНІ, ХРОНОБІОЛОГІЧНІ
АСПЕКТИ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ Й ОСТЕОАРТРОЗ: МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Д. І. Собко

Науковий керівник:

Ілащук Тетяна Олександрівна,
доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2022

АНОТАЦІЯ

Собко Д. І. Клініко-гемодинамічні, метаболічні, хронобіологічні аспекти та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз: медикаментозна корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення комплексного вивчення клініко-гемодинамічних, метаболічних, хронобіологічних показників і якості життя хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) й остеоартрит (ОА), а також обґрунтовано можливість підвищення ефективності корекції цих коморбідних порушень способом додавання до стандартного лікування препаратів мелатоніну. Тобто запропоновано новий підхід до вирішення таких і досі актуальних завдань внутрішніх хвороб, як оптимізація діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на АГ, поєднану з ОА, суть якого полягає у вивченні даних клінічного перебігу, оцінки якості життя хворих, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, можливості комплексного лікування та медикаментозної корекції базової терапії з урахуванням коморбідності.

Відповідно до мети і завдань нашого дисертаційного дослідження обстежено загалом 120 пацієнтів різного віку, хворих на АГ й ОА. З них АГ, поєднану з ОА, мали 60 пацієнтів, яких було поділено на дві групи. Так, групу I склало 30 хворих на поєднані АГ й ОА, які впродовж місяця приймали, окрім основного лікування, мелатонін у складі препарату «Віта-мелатонін» (Україна, АТ «Київський вітамінний завод») по 1 таблетці (3 мг) 1 раз на добу за 30 хв до сну впродовж 4 тижнів. До групи II увійшло 30 пацієнтів, які мають коморбідні захворювання на АГ й ОА та яким не додавали мелатонін до їх звичайного лікування. АГ без супутнього ОА спостерігалась у 30 пацієнтів, які склали групу III. До групи IV увійшло

30 осіб з ОА без супутньої АГ. Контрольну групу склало 10 практично здорових людей.

Пацієнти в усіх досліджуваних групах дотримувались принципів модифікації способу життя, зокрема раціонального харчування, а також отримували комплексне стандартне лікування відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) (2020), Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018), Української асоціації кардіологів (2017), відповідно до клінічної настанови Асоціації ревматологів України й Асоціації ортопедів-травматологів України (2017).

З'ясовано, що тривалий (понад 5 років) коморбідний перебіг АГ й ОА асоціюється з погіршенням якості життя таких хворих. Так, опитувальник SF-36 для оцінки якості життя засвідчив низькі бали за всіма компонентами і у хворих з поєднаними патологіями, і в пацієнтів з ізольованими АГ й ОА, проте достовірно нижчі результати спостерігались у групі з поєднаною патологією ($p < 0,05$). Це вказує на взаємозв'язок між психологічним станом пацієнта та клінічною симптоматикою, а також свідчить про налаштованість / неналаштованість пацієнта на лікування.

На початковому етапі дослідження хворих груп I та II (з поєднаною патологією) з'ясовано, що в сироватці їх крові натще середні показники вмісту греліну нижчі в 1,7 раза ($2,69 \pm 0,12$ нг/мл) ($p < 0,05$), а мелатоніну – у 2,6 раза ($46,71 \pm 6,26$ пг/мл) ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками в групі контролю. До того ж між середніми показниками рівнів мелатоніну й греліну в пацієнтів цих груп встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,59$, $p < 0,05$). А між рівнем базального (натщесерцевого) греліну та середньодобовим показником систолічного артеріального тиску встановлено зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Між показниками концентрації в сироватці крові мелатоніну та даними середньодобового систолічного артеріального тиску теж встановлено зворотній зв'язок ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

У процесі дослідження також з'ясовано, що чим вищий показник ІМТ, тим нижчі показники греліну ($r = -0,56$, $p < 0,01$) та мелатоніну ($r = -0,35$, $p < 0,01$) у сироватці крові обстежених пацієнтів. Отримані результати дозволяють говорити, що показники греліну та мелатоніну є «ранніми» достовірними прогностичними маркерами розвитку та прогресування згаданих коморбідних патологій.

Результати добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та ехокардіографії (ЕхоКГ), отримані під час дослідження пацієнтів, хворих на АГ, поєднану з ОА, свідчать про їх взаємообтяжений перебіг і більший ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи. Систолічний артеріальний тиск (САТ) добовий у пацієнтів з поєднаною патологією був достовірно вищим, ніж у групах з ізольованою патологією та групі контролю, і становив $142,8 \pm 1,1$ мм рт. ст., а діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) добовий – $81,1 \pm 1,73$ мм рт. ст. відповідно. Зазначені неінвазивні методи дослідження можна використовувати з метою підбору необхідної медикаментозної корекції та запобігання прогресуванню поєднаних патологій.

У хворих на поєднані АГ й ОА виявлено атерогенний характер дисліпідемії: показники загального холестеролу сягали $5,9 \pm 0,26$ ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – $4,46 \pm 0,27$ ммоль/л. При цьому середній показник індексу маси тіла (ІМТ) у них становив $30,97 \pm 0,57$ кг/м². Це свідчить, що розвиток ОА пов'язаний не тільки з порушеннями морфофункціонального стану суглобів, а також з факторами кардіоваскулярного ризику. Тому можна вважати, що дисліпідемія та надмірна маса тіла є спільними ланками в патогенезі згаданих захворювань.

Додавання синтетичного аналога мелатоніну в дозі 3 мг до комплексної терапії поєднаних АГ й ОА полегшує перебіг цих захворювань і сприяє нормалізації показників ДМАТ. Так, добовий САТ знизився на 9,57% у групі I, хворі якої отримували препарат мелатоніну в комплексі з базовою терапією, проти 4,73% в групі II, пацієнти якої пройшли стандартну терапію

без додавання препаратів мелатоніну, а добовий ДАТ знизився на 10,80% у пацієнтів групи I та на 4,44% – групи II відповідно ($p < 0,05$).

Комплексна терапія хворих на поєднані АГ й ОА з додаванням синтетичного аналога мелатоніну посприяла також достовірному зниженню рівня загального холестеролу в групі I на 13,6% (показники ХС ЛПНЩ зменшились на 29,2 %).

Окрім того, включення препарату мелатоніну до комплексної терапії призвело до зростання рівня греліну в сироватці крові натще в пацієнтів групи I. Його концентрація збільшилась на 57% і наблизилась до показників контрольної групи.

Отримані результати дослідження показали достовірно позитивний вплив мелатоніну на такі показники якості життя (ЯЖ), як рольове функціонування (РФ), інтенсивність болю (ІБ), психічне здоров'я (ПЗ), соціальне функціонування (СФ) ($p < 0,05$) у групі I порівняно з групою II, що також свідчить про доцільність призначення цього препарату як одного з компонентів комплексної терапії поєднаних АГ й ОА. Так, у хворих спостерігались покращання настрою, зниження відчуття тривоги, налаштування на позитивний перебіг захворювання та розуміння необхідності його медикаментозної корекції.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що вперше клініко-патогенетично обґрунтовано застосування комплексного підходу до ранньої діагностики поєднаних АГ й ОА та необхідність оптимізації медикаментозного лікування хворих на ці недуги. Уперше досліджено ефективність додавання мелатоніну до базисного лікування хворих на коморбідні АГ й ОА та визначено його позитивний вплив на їх якість життя.

Уточнено, що у хворих на поєднані АГ й ОА, порівняно з хворими на АГ без ОА, показники ІМТ й АТ здебільшого вище норми, структурно-функціональні зміни міокарда більш виражені, прояви дисліпідемії теж значні.

Доповнено наукові дані про низькі концентрації мелатоніну та греліну в пацієнтів у випадках коморбідного перебігу АГ й ОА з ІМТ, який перевищував показники норми.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що застосування запропонованого удосконаленого, клінічно й патогенетично обґрунтованого диференційованого алгоритму діагностики й лікування поєднаних АГ й ОА сприяє покращанню показників здоров'я та якості життя хворих на ці патології.

Доведено ефективність використання синтетичного аналога мелатоніну в дозі 3 мг на добу впродовж 1 місяця як компонента основного лікування хворих на поєднані АГ й ОА. Встановлено, що його застосування має позитивний вплив і на перебіг цих захворювань (спостерігається швидке наближення АТ до цільових рівнів, зменшуються прояви дисліпідемії, а також слабшає вираженість та інтенсивність больового синдрому), і на якість життя пацієнтів.

Використання результатів дослідження в клінічній практиці підвищує ефективності лікування хворих на поєднані АГ й ОА та покращує їх якість життя.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеоартрит, мелатонін, грелін, ожиріння, добове моніторування артеріального тиску, якість життя, гіперліпідемія, індекс маси тіла.

ANNOTATION

Sobko D. I. Clinical-hemodynamic, metabolic, chronobiological aspects and quality of life of patients suffering from arterial hypertension and osteoarthritis: medicine treatment.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 222 – Medicine (22 – Health care). – Bukovinian State Medical University of the ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The dissertation presents a theoretical generalization of the complex study of clinical-hemodynamic, metabolic, chronobiological indicators and quality of life of patients with arterial hypertension (AH) and osteoarthritis (OA), and also substantiates the possibility of increasing the effectiveness of the correction of these comorbid disorders by adding melatonin to the standard treatment. That is, a new approach to the solution of such still relevant tasks of internal medicine as optimization of diagnosis and improvement of the efficiency of treatment of patients with hypertension combined with OA is proposed, the essence of which is to study the data of the clinical course, assessment of the quality of life of patients, the results of laboratory and instrumental research methods, possibilities of complex treatment and drug correction of basic therapy, taking into account comorbidity.

In accordance with the goals and objectives of our dissertation research, a total of 120 patients of various ages, suffering from hypertension and OA, were examined. Of these, 60 patients had hypertension combined with OA and were divided into two groups. So, group I consisted of 30 patients with combined hypertension and OA, who, in addition to the main treatment, took melatonin in the composition of the drug «Vita-melatonin» (Ukraine, JSC «Kyiv Vitamin Plant») for a month, 1 tablet (3 mg) 1 time per day 30 minutes before bedtime for 4 weeks. Group II included 30 patients with comorbid conditions of hypertension and OA and to whom melatonin was not added to their usual treatment. AH without accompanying OA was observed in 30 patients who made up group III. Group IV

included 30 people with OA without concomitant hypertension. The control group consisted of 10 practically healthy people.

Patients in all studied groups followed the principles of lifestyle modification, in particular a healthy diet, and also received complex standard treatment in accordance with the recommendations of the International Society of Hypertension (ISH) (2020), the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) (2018), Ukrainian Association of Cardiologists (2017), according to the clinical guidelines of the Association of Rheumatologists of Ukraine and the Association of Orthopedic Traumatologists of Ukraine (2017).

It was found that a long (over 5 years) comorbid course of hypertension and OA is associated with a deterioration in the quality of life of such patients. Thus, the SF-36 questionnaire for assessing quality of life showed low scores for all components both in patients with combined pathologies and in patients with isolated AG and OA, however, significantly lower results were observed in the group with combined pathology ($p < 0,05$). This indicates the relationship between the patient's psychological state and clinical symptoms, and also indicates the patient's disposition / non-disposition to treatment.

At the initial stage of the study of patients of groups I and II (with combined pathology), it was found that the average indicators of ghrelin content in their fasting blood serum were 1,7 times lower ($2,69 \pm 0,12$ ng/ml) ($p < 0,05$), and – 2,6 times ($46,71 \pm 6,26$ pg/ml) ($p < 0,05$) compared to similar indicators in the control group. In addition, a direct correlation was established between the average levels of melatonin and ghrelin in patients of these groups ($r = +0,59$, $p < 0,05$). And an inverse correlation was established between the basal (fasting) ghrelin level and the daily average systolic blood pressure ($r = -0,31$, $p < 0,05$). An inverse relationship was also established between melatonin serum concentration indicators and average daily systolic blood pressure data ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

The study also revealed that the higher the BMI, the lower the serum levels of ghrelin ($r = -0,56$, $p < 0,01$) and melatonin ($r = -0,35$, $p < 0,01$) blood of examined patients. The obtained results allow us to say that the indicators of

ghrelin and melatonin are «early» reliable prognostic markers of the development and progression of the mentioned comorbid pathologies.

The results of daily blood pressure monitoring (DBPM) and echocardiography (EchoCG), obtained during the study of patients with hypertension combined with OA, indicate their mutually burdensome course and a greater risk of complications from the cardiovascular system. Daily systolic blood pressure (SBP) in patients with combined pathology was significantly higher than in groups with isolated pathology and the control group, and was $142,8 \pm 1,1$ mm Hg and daily diastolic blood pressure (DBP) is $81,1 \pm 1,73$ mm Hg in accordance. The specified non-invasive research methods can be used to select the necessary medical correction and prevent the progression of combined pathologies.

In patients with combined hypertension and OA, the atherogenic nature of dyslipidemia was revealed: total cholesterol levels reached $5,9 \pm 0,26$ mmol/l, low-density lipoproteins (LDL cholesterol) – $4,46 \pm 0,27$ mmol/l. At the same time, their average body mass index (BMI) was $30,97 \pm 0,57$ kg/m². This indicates that the development of OA is associated not only with disorders of the morphofunctional state of the joints, but also with cardiovascular risk factors. Therefore, it can be considered that dyslipidemia and excess body weight are common links in the pathogenesis of the mentioned diseases.

Addition of a synthetic analogue of melatonin in a dose of 3 mg to the complex therapy of combined hypertension and OA eases the course of these diseases and contributes to the normalization of DBPM indicators. Thus, daily SBP decreased by 9,57% in group I, whose patients received the melatonin drug in combination with basic therapy, against 4,73% in group II, whose patients underwent standard therapy without the addition of melatonin drugs, and daily BP decreased by 10,80% in patients of group I and by 4,44% in patients of group II, respectively ($p < 0,05$).

Complex therapy of patients with combined hypertension and OA with the addition of a synthetic analogue of melatonin also contributed to a significant

decrease in the level of total cholesterol in group I by 13,6% (LDL cholesterol decreased by 29,2%).

In addition, the inclusion of the drug melatonin in complex therapy led to an increase in the level of ghrelin in fasting blood serum in patients of group I. Its concentration increased by 57% and approached the indicators of the control group.

The obtained results of the study showed a significantly positive effect of melatonin on such indicators of quality of life (QOL), as role functioning (RF), pain intensity (PI), mental health (MH), social functioning (SF) ($p < 0,05$) in group I compared to group II, which also indicates the expediency of prescribing this drug as one of the components of complex therapy of combined hypertension and OA. Thus, the patients observed an improvement in their mood, a decrease in the feeling of anxiety, adjustment to a positive course of the disease and an understanding of the need for its medical correction.

The scientific novelty of the obtained results is that, for the first time, the application of a complex approach to the early diagnosis of combined hypertension and OA and the need to optimize drug treatment of patients with these diseases has been clinically and pathogenetically substantiated. For the first time, the effectiveness of adding melatonin to the basic treatment of patients with comorbid hypertension and OA was investigated and its positive effect on their quality of life was determined.

It was clarified that in patients with combined hypertension and OA, compared to patients with hypertension without OA, the BMI and blood pressure indicators are mostly higher than normal, the structural and functional changes of the myocardium are more pronounced, and the manifestations of dyslipidemia are also significant.

Scientific data on low concentrations of melatonin and ghrelin in patients in cases of comorbid course of hypertension and OA with BMI exceeding normal values were supplemented.

The practical significance of the obtained results is that the use of the proposed improved, clinically and pathogenetically justified differentiated

algorithm for the diagnosis and treatment of combined hypertension and OA contributes to the improvement of health indicators and quality of life of patients with these pathologies.

The effectiveness of using a synthetic analogue of melatonin at a dose of 3 mg per day for 1 month as a component of the main treatment of patients with combined hypertension and OA has been proven. It has been established that its use has a positive effect on the course of these diseases (there is a rapid approach of blood pressure to target levels, the manifestations of dyslipidemia are reduced, and the severity and intensity of the pain syndrome is also weakened), and on the quality of life of patients.

The use of research results in clinical practice increases the effectiveness of treatment of patients with combined hypertension and OA and improves their quality of life.

Key words: arterial hypertension, osteoarthritis, melatonin, ghrelin, obesity, daily blood pressure monitoring, quality of life, hyperlipidemia, body mass index.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ілащук Т.О., Собко Д.І. Артеріальна гіпертензія та остеоартроз: особливості поєданого перебігу стаття. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;1(67):113-120. DOI: 10.24061/17274338.XVIII.1.68.2019.19. *(Здобувачка проаналізувала сучасні літературні джерела, написала та оформила статтю до друку).*

2. Sobko DI, Ilyashchuk TO, Navchuk IV. Melatonin and ghrelin as “early” prognosis markers of progression of arterial hypertension and osteoarthritis in the case of their comorbidity. Wiadomości Lekarskie. 2021;LXXIV,3(2):697-701. DOI: 10.36740/WLek202103224. *(Здобувачка провела підбір і клінічне*

обстеження хворих, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів, а також підготувала статтю до друку).

3. Sobko D., Plashchuk T., Navchuk I. Effect of melatonin drugs on the dynamics of lipid profile indicators in patients with arterial hypertension and osteoarthritis. MODERN SCIENCE – MODERNÍ VĚDA – 2021; 2:153-158. *(Здобувачка провела підбір і клінічне обстеження хворих, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів, а також підготувала статтю до друку).*

4. Собко ДІ., Ілащук ТО., Окіпняк ІВ. Оцінка добового профілю артеріального тиску й особливостей гемодинаміки в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Буковинський медичний вісник. 2021;4(100):100-106. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.17. *(Здобувачка провела підбір і клінічне обстеження хворих, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів, а також підготувала статтю до друку).*

5. Собко ДІ. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.9.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Собко ДІ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартрозом на тлі ожиріння. Науково-практична конференція з міжнародною участю Превентивна медицина: реалії та перспектива (Чернівці, 18 – 19 жовтня 2018 р.):145-146.

7. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на добове коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».2019:135-6.

8. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на артеріальний тиск у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2019:181.

9. Собко ДІ. Вплив греліну на роботу серцево-судинної системи. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020:168.

10. Собко ДІ. Вплив мелатоніну на ліпідний профіль у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та остеоартрозом. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 8, 10, 15 лютого 2021):124-125.

11. Sobko DI., Ilashchuk TO., Navchuk IV. Indicators of lipid profile in patients with arterial hypertension, osteoarthritis and in the case of their comorbidity. VIII науково-практична конференція «Природничі читання», 24-26 червня 2021 р., м. Братислава (Словаччина):5-6. *(Здобувачка провела підбір і клінічне обстеження хворих, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів, а також підготувала статтю до друку).*

12. Собко ДІ. Оцінка добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 р.):121.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	25
1.1. Особливості перебігу, механізми розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії, поєднаної з остеоартритом.....	25
1.2. Роль мелатоніну як біомаркера й терапевтичного засобу за поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та остеоартритом.....	30
1.3. Роль греліну як біомаркера в патогенезі та поєданому перебігу артеріальної гіпертензії й остеоартриту.....	33
1.4. Сучасні підходи до діагностики й фармакотерапії артеріальної гіпертензії та остеоартриту.....	36
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЕННЯЖ.....	45
2.1. Клінічна характеристика обстежуваних хворих.....	45
2.2. Методи дослідження.....	54
2.3. Методи статистичного аналізу.....	64
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНАНОЇ З ОСТЕОАРТРИТОМ.....	65
3.1. Особливості добового ритму артеріального тиску та гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєдану з остеоартритом.....	65
3.2. Зміни показників ліпідного спектра крові у хворих на поєдані артеріальну гіпертензію й остеоартрит.....	71
3.3. Зміни концентрацій мелатоніну та греліну в сироватці крові у хворих на поєдані артеріальну гіпертензію й остеоартрит.....	75
3.4. Особливості показників якості життя у хворих на поєдані артеріальну гіпертензію й остеоартрит.....	86

РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОЄДНАНІ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Й ОСТЕОАРТРИТ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТУ МЕЛАТОНІНУ.....	92
4.1. Аналіз впливу препарату мелатоніну як компонента комплексної терапії на добові профілі артеріального тиску, на клінічні прояви поєднаних артеріальної гіпертензії й остеоартриту та на якість життя.....	92
4.2. Вплив препарату мелатоніну на рівень греліну у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартритом.....	99
4.3. Вплив комплексної терапії з включенням препарату мелатоніну на ліпідний профіль у хворих на поєднані артеріальну гіпертензією й остеоартрит.....	101
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	106
ВИСНОВКИ.....	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	125
ДОДАТКИ.....	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – добовий індекс

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЖА – життєва активність

ЗСЗ – загальний стан здоров'я

ЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу

ЗХС – холестерол

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

ІБ – інтенсивність болю

ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІПЖТ – інфрапателлярна жирова тканина

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДРЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

МС – метаболічний синдром

МШП – міжшлуночкова перегородка

МШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу

НМТ – надмірна / надлишкова маса тіла

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОА – остеоартрит

оЛПНЩ – окислені ліпопротеїди низької щільності

ПЗ – психічне здоров'я

ПШ – правий шлуночок

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронової ситеми

РЕФ – рольове емоційне функціонування

РФ – рольове функціонування

САТ – систолічний артеріальний тиск

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

СФ – соціальне функціонування

ТІМ – інтима-медіа

УЗД – ультразвукове дослідження

ФВ – фракція викиду

ФНС – функціональна недостатність суглобів

ФФ – фізичне функціонування

ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЯЖ – якість життя

ASCVD – атеросклеротичні кардіоваскулярні захворюванням

SF-36 – Medical Outcomes Study Short Form

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найбільш розповсюджених захворювань у світі [158, 198, 274], що часто поєднується з іншими поширеними хронічними хворобами, з-поміж яких чільне місце посідає остеоартроз (ОА). Така коморбідність є важливою медико-соціальною проблемою багатьох країн світу, особливо тепер, у час розвинених технологій і, як наслідок, гіподинамії, оскільки призводить до розвитку взаємообтяженого їх перебігу, появи нових ускладнень, інвалідизації та смертності, що виснажують ресурси системи охорони здоров'я.

Відомо, що на АГ страждає близько чверті населення земної кулі [193, 247]. В Україні майже 12 млн осіб хворі на цю недугу, що становить понад 30% дорослого населення [82, 91, 103]. На тлі таких розповсюджених чинників ризику, як куріння, гіподинамія, дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет (ЦД), АГ стає причиною не менше ніж 70 – 75% випадків інсультів, 80 – 90% – інфарктів міокарда. Також вона є основним чинником ризику розвитку низки серцево-судинних ускладнень, які призводять до передчасної інвалідизації та смертності пацієнтів [86, 110, 132, 147].

З-поміж країн Європи Україна посідає провідне місце за смертністю внаслідок ускладнень АГ. До того ж викликає занепокоєння той факт, що показники смертності хворих від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у працездатному віці в нашій країні в 3 – 5 разів перевищують аналогічні показники в інших країнах Європейського Союзу [85].

За даними літературних джерел, з віком частота випадків АГ зростає, при цьому вона здебільшого супроводжується супутніми захворюваннями, насамперед патологією суглобів, однією з найбільш поширених форм якої, як уже згадувалося, є остеоартрит (ОА) [151]. Так, у Європі, яка має проблему старіння населення (25,6% їх населення становлять люди віком ≥ 55 років), саме ОА становить 60 – 70% від частки всіх захворювань

суглобів. Асоціація АГ з ОА – найбільш поширені хронічні стани в літніх пацієнтів, адже приблизно 36% з них, що хворі на АГ [5], страждають і на захворювання суглобів та близько 50% літніх хворих на ОА мають супутню серцево-судинну патологію [1, 132, 210].

Упродовж останніх 10 років практично в усіх країнах світу відзначається неухильне зростання поширеності ожиріння (у середньому на 75%), яке призводить до появи інсулінорезистентності (ІР) периферійних тканин, що відіграє ключову роль у розвитку й прогресуванні ЦД, АГ й ОА [200, 275]. Останнє з перелічених захворювань теж привертає особливу увагу через значну поширеність, прогресуючий перебіг, постійний больовий синдром, ранню інвалідизацію, порушення рухової активності та якості життя [101, 149, 181, 204, 273]. До того ж вплив ожиріння на розвиток і прогресування й АГ, й ОА не викликає сумніву.

Сучасні методи лікування АГ фокусуються не тільки на досягненні цільових рівнів артеріального тиску (АТ), але й на зменшенні ступеня ураження органів-мішеней [27, 95, 199], запобіганні розвитку ускладнень чи супутніх патологій, модифікації способу життя, тобто на комплексному покращанні якості життя [111, 168, 277, 278]. За наявності уражень опорно-рухового апарату та надлишку маси тіла теж важливим є диференційований підхід до лікування, що насамперед має спрямовуватись на корекцію дисліпідемії [152], покращання реологічних властивостей крові, зменшення прояву больового синдрому [293]. Тобто у випадку поєднаного перебігу згаданих патологій лікування повинно бути комплексним, водночас враховувати особливості патогенетичних ланок захворювань та економічну вигоду і для пацієнта, і для системи охорони здоров'я [79,153]. Такі завдання спонукають до постійного пошуку «ранніх» маркерів виникнення та розвитку поєднаних АГ й ОА (зокрема, пов'язаних з ожирінням), що, зі свого боку, вимагає нових підходів до діагностики, прогнозування особливостей перебігу, а відповідно й корекції медикаментозного лікування [201]. Як відомо, інформативними показниками розвитку АГ є дані про

стійке підвищення АТ уранці, його добовий індекс і варіабельність з урахуванням особливостей циркадного ритму, з'ясувати які можна під час добового моніторингу [26, 96, 137].

Отже, вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєданого перебігу АГ й ОА та обґрунтування на підставі отриманих даних оптимізації терапевтичної стратегії, що передбачає включення до комплексного лікування таких пацієнтів препарату мелатоніну, який має необхідні властивості, зокрема нормалізує метаболічні порушення, чинить протекторний вплив на уражені органи, покращує якість життя, є актуальною проблемою сучасної медицини.

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

Дисертаційне дослідження є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування способів лікування хворих на артеріальну гіпертензію, дифузні ураження печінки невірусного походження та хронічні дерматози з урахуванням стану ендокринної, імунної систем, кишкового біоценозу та метаболічних процесів» (№ держреєстрації 0115U002763) (2014 – 2019 рр.) та «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції в пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами» (№ держреєстрації 0120U101550) (2020 – 2024 рр.). Дисертантка є співвиконавцем обох тем.

Мета дослідження: удосконалення діагностики поєднаних артеріальної гіпертензії та остеоартриту на підставі комплексного аналізу й оцінки змін клініко-гемодинамічних, метаболічних, хронобіологічних характеристик, показників якості життя хворих та оптимізація медикаментозної корекції цих захворювань способом додавання до базисного лікування препарату мелатоніну.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати своєрідність клінічного перебігу поєднаних артеріальної гіпертензії та остеоартриту у хворих на ці нозологічні одиниці на підставі аналізу їх клініко-гемодинамічних, метаболічних, хронобіологічних показників і якості життя.

2. Дослідити хронобіологічні особливості артеріального тиску у хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартрит за результатами добового моніторингу артеріального тиску.

3. Встановити наявність взаємозв'язку між рівнем греліну, мелатоніну, показниками ліпідного спектра крові з рівнем артеріального тиску та індексом маси тіла у хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартрит.

4. Оцінити зміни добового профілю артеріального тиску (за результатами добового моніторингу АТ), показників ліпідограми та рівня греліну й мелатоніну після медикаментозної корекції з додаванням синтетичного аналога мелатоніну до базисної терапії.

5. Оцінити показники якості життя у хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартрит до та після запропонованої медикаментозної корекції з додаванням препарату мелатоніну.

Об'єкт дослідження – поєднані АГ й ОА, ОА (ізолюваний), АГ (ізолювана).

Предмет – клініко-гемодинамічні й метаболічні показники, хронобіологічні особливості АТ під час поєднання артеріальної гіпертензії й остеоартриту та якість життя пацієнтів з коморбідним перебігом цих нозологій.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імуноферментного аналізу, інструментальні (добове моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), ехокардіографія (ЕхоКГ)), антропометричні, медико-статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше оцінено сукупну клінічну симптоматику, а також клініко-патогенетично обґрунтовано доцільність застосування комплексного підходу

до ранньої діагностики поєднаних АГ й ОА та необхідність оптимізації медикаментозного лікування хворих на ці недуги.

Уперше встановлено зв'язок між особливостями перебігу коморбідних АГ й ОА й рівнями греліну, мелатоніну, а також показниками ліпідного спектра крові у хворих на ці недуги.

Уперше досліджено зв'язок між своєрідністю перебігу поєднаних АГ й ОА, концентрацією греліну, мелатоніну, показників ліпідного спектра крові у хворих на ці недуги з показником їх ІМТ.

Доповнено теперішні дані про зміни АТ (за допомогою методу добового моніторингу) інформацією про результати детального вивчення його циркадності у хворих на поєднані АГ й ОА. Також вперше встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнями греліну й мелатоніну та показниками САТ.

Доповнено результати якості життя хворих на поєднані АГ й ОА до та після запропонованої медикаментозної корекції з додаванням препарату мелатоніну та доведено ефективність оптимізованої лікувальної тактики.

Уперше з'ясовано ефективність додавання синтетичного аналога мелатоніну до базисного лікування хворих на поєднані АГ й ОА та доведено його позитивний вплив на їх прогноз, про що свідчать зменшення проявів дисліпідемії, больового синдрому, а також підвищення рівня греліну натще в крові, нормалізація показників АТ.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що використання в клінічній практиці запропонованого удосконаленого, клініко-патогенетично обґрунтованого, диференційованого алгоритму діагностики й лікування поєднаних АГ й ОА сприяє покращанню здоров'я та якості життя хворих на ці патології.

Ефективність застосування синтетичного аналога мелатоніну в дозі 3 мг на добу впродовж 4 тижнів як компонента основного лікування хворих на поєднані АГ й ОА доводять результати виконаного дослідження, які

засвідчують його позитивний вплив і на перебіг цих захворювань, і на якість життя пацієнтів.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційного дослідження впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема терапевтичних відділень різних лікарень, як-от: КНП «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Глибоцька ЦРЛ», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої допомоги», КНП «Герцаївська міська лікарня», КНП «Чортківська центральна міська лікарня», КНП «Гощанська БПЛ», КНП «Здолбунівська центральна міська лікарня».

Основні положення дисертації використовуються у навчальному процесі кафедр терапевтичного профілю Буковинського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впроваджень.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно виконаною науковою працею авторки. Зокрема, вона самостійно визначила мету, завдання та методи дослідження, а також здійснила інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури, сформувала базу дослідження, статистично опрацювала, узагальнила й оформила його результати. Здобувачка самостійно провела підбір та клінічне обстеження хворих, брала безпосередню участь у їх лікуванні й амбулаторному спостереженні після виписування зі стаціонару. Висновки та практичні рекомендації сформульовані спільно з науковим керівником. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, участь дисертантки є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дослідження доповідались й обговорювались на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (Чернівці, 2018); 100-й підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2019); Буковинському

міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених, ВІМСО (Чернівці, 2019); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених, ВІМСО (Чернівці, 2020); 102-й підсумковій науковій конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2021); VIII науково-практичній конференції «Природничі читання» (Словаччина, м. Братислава, 2021); 103-й підсумковій науковій конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2022).

Публікації. Проблематику й основні положення дисертації висвітлено в 12 наукових працях, з яких: 3 статті опубліковано в наукових фахових виданнях України; 1 статтю – у періодичному науковому виданні, проіндексованому в базах даних Scopus; 1 статтю – у науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу; 7 тез наукових доповідей – у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (з них 148 – кирилицею, 158 – латиницею), 12 додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями та 35 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості перебігу, механізми розвитку та прогресування артеріальної гіпертензії поєднаної з остеоартритом

Дані літератури свідчать, що коморбідність захворювань внутрішніх органів, чільне місце з-поміж яких посідає асоціація таких найбільш поширених патологій, як АГ й ОА, на які страждає значна частина населення земної кулі [164, 175, 291], є важливою медико-соціальною проблемою багатьох країн світу [163], оскільки призводить до розвитку взаємообтяженого їх перебігу, появи нових ускладнень, інвалідизації та смертності, що виснажують ресурси системи охорони здоров'я.

Як відомо, на тлі таких розповсюджених чинників ризику, як куріння, гіподинамія, дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет (ЦД), АГ стає причиною не менше ніж 70 – 75% випадків інсультів, 80 – 90% – інфарктів міокарда [287, 295]. Також вона є основним чинником ризику розвитку низки серцево-судинних ускладнень, які призводять до передчасної інвалідності та смертності пацієнтів [113, 127, 170, 148]. Окрім того, АГ суттєво збільшує ризик уражень нирок, випадків інсульту (в Україні частота інсультів у два рази перевищує частоту інфаркту міокарда), серцевої недостатності (СН), захворювань периферійних судин і серцево-судинної смерті [1, 6, 14, 76, 133].

В Україні майже 12 млн осіб хворі на гіпертонічну хворобу, що становить понад 30% дорослого населення [7]. На жаль, лише 60% людей знають, що в них підвищений артеріальний тиск, з них 50% лікуються тільки місяць, і лише 14% – постійно [70, 116, 224].

Аналогічна ситуація характерна й для остеоартриту (ОА). У зв'язку зі значною поширеністю, швидким розвитком функціональних порушень та інвалідизацією осіб різного віку останнім часом це захворювання теж стало актуальною проблемою [165, 185, 219]. З-поміж ревматичних хвороб ОА посідає перше місце у світі, а в країнах Європи – друге після ішемічної

хвороби серця (ІХС) і цереброваскулярних захворювань [151, 183, 186]. В Україні станом на 2016 рік поширеність ОА становила 3 140 випадків на 10 тис. населення, а захворюваність – 460 випадків на 100 тис. населення, що значно вище, ніж у 2011 році [31].

Обмеження фізичної активності пацієнтів є важливим фактором, який збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ожиріння [244, 292]. Хронічний больовий синдром, викликаючи нейроендокринну відповідь, нерідко є причиною розвитку ускладнень у пацієнтів із ССЗ [49, 71, 156]. Можливо, це пов'язано не тільки зі спільними патогенетичними механізмами розвитку ОА, а й із вживанням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які застосовують під час його лікування [157].

ОА часто патогенетично пов'язаний зі складовими метаболічного синдрому (МС) (інсулінорезистентністю, цукровим діабетом II типу, ожирінням, гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (ІХС)), що прискорює темпи прогресування патології суглобів [136, 159, 177, 182, 272, 248]. Поєднаний перебіг цих захворювань є важливою медико-соціальною проблемою навіть в економічно розвинених країнах, у зв'язку з чим вивчення клінічно-патогенетичних особливостей поєднання ОА з МС є особливо актуальним [109, 166, 265]. До того ж вплив АГ на клінічні прояви й перебіг ОА на тлі ожиріння вивчено недостатньо.

У низці популяційних досліджень було показано зв'язок між ожирінням, особливо абдомінальним, і частотою розвитку АГ [178, 223, 233, 268]. Відповідно до них, показники АГ зростали пропорційно надлишковій масі тіла [160, 180, 228, 245].

Певну роль у генезисі й розвитку АГ відігравала й дисфункція ендотелію судин [14, 73, 117, 177].

В основі розвитку АГ під час ожиріння лежить інсулінорезистентність (ІР). У багатьох дослідженнях виявлено позитивну кореляцію між рівнем АТ і концентрацією інсуліну в крові. На тлі гіперінсулінемії посилюється зворотний транспорт натрію й води в нирках, що призводить до гіперволемії.

Вважають також, що ІР / гіперінсулінемія сприяють розвитку АГ через аномалії сигнального шляху інсуліну й асоціюються із серцево-судинними та метаболічними розладами [37]. Це проявляється підвищенням активності симпатичної та ренін-ангіотензинової систем (РАС), зниженням синтезу передсердного натрій-уретичного пептиду, затримкою натрію з подальшим збільшенням об'єму рідини, прогресуванням ушкоджень нирок, гіперактивністю серця, гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), дисліпідемією, хронічною гіперглікемією та збільшенням оксидативного стресу.

Окрім того, розвитку ІР, гіперліпідемії й АГ сприяє абдомінальне ожиріння, яке є частим у хворих на АГ [77]. У жировій тканині відбувається синтез численних біологічно активних речовин, зокрема лептину, греліну, фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), ІЛ-6, ІЛ-8 [308]. Останнім часом до речовин, що синтезуються адіпоцитами, зараховують ангіотензин-ІІ (А-ІІ), інгібітор активатора плазміно-гена-1 (ІАП-1), трансформувальний фактор росту- β 1 (ТФР- β 1), адіпонектин й ін. Вважають, що періартеріальна й періартеріолярна жирові тканини можуть мати ті ж властивості, що й вісцеральний жир, а значить відігравати роль у розвитку судинних ускладнень та ІР. Більшість проведених популяційних досліджень свідчать про пряму кореляційну залежність між ожирінням та ІР, однак остання може і не супроводжуватися надлишковою масою тіла (НМТ). Так, не виявлено зв'язку між ожирінням й ІР під час ліподистрофії, коли немає абдомінальної та вісцеральної жирових тканин.

У низці наукових праць дослідники вказують на причетність оксидативного стресу, який спричинює порушення рівноваги між прооксидантними й антиоксидантними системами, до патогенезу та прогресування ОА [107]. Інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, а порушення мікроциркуляції, структури колагену сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах. Продукти пероксидації зумовлюють пошкодження ендотелію судин [13], вазоспазм і підвищення загального

периферійного опору, що може спричинити підвищення АТ у хворих на ОА на тлі зменшення ефекту гіпотензивних препаратів. Водночас наявність гіперглікемії у хворих на ОА призводить до активації поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що зумовлює пошкодження м'язів і периатрикулярних тканин. Гіперглікемія впливає на перебіг ОА й на локальному, і на системному рівнях. Так, локальні ефекти окиснювального стресу та глікозилювання кінцевих продуктів підсилюють ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може спричиняти прогресування ОА [17].

Окрім того, у літературі є дані про те, що накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів, зокрема гідроперекисів, ліпідів, окислених ліпопротеїдів низької щільності (оЛПНЩ) й анти-оЛПНЩ, може призводити до прогресування ОА [129]. Ці сполуки здатні модифікувати й пошкоджувати ліпідні компоненти ЛПНЩ, а також викликати виснаження низькомолекулярних оксидантів. Вважають, що окислені ліпіди можуть ставати автоантигенами, внаслідок чого утворюються анти-оЛПНЩ, які негативно впливають на суглобовий хрящ.

Жирова тканина містить макрофаги, що утворюють короноподібну структуру навколо гіпертрофованих адипоцитів. На відміну від жирової тканини худих, що містить в основному протизапальні М2-макрофаги, у випадку ожиріння вона містить насамперед прозапальні макрофаги М1. А ще жирова тканина огрядних багата на дендритні клітини, Т- і В-клітини, нейтрофіли й адипоцити. Під час ожиріння зростає продукція й вивільнення саме прозапальних цитокінів й адипокінів – лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-18), фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α), що супроводжується виникненням малоінтенсивного системного запалення [17]. Джерелом адипокінів є також і власна жирова тканина суглобів, зокрема інфрапателлярна жирова тканина (ІПЖТ) колінного суглоба. Завдяки своєму розташуванню ІПЖТ може відігравати важливу роль у місцевому запаленні колінних суглобів. Сьогодні відомі принаймні три цитокіни, що

продукуються водночас жировою тканиною й ІПЖТ: ІЛ-6, ФНП-а та VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту). Встановлено, що високий рівень деяких адипокінів (ІЛ-1, ІЛ-4 та ІЛ-6, лептину) асоціюється з прогресуванням ураження суглобового хряща під час ОА [109].

Отже МС є чинником ризику не лише розвитку, але й прогресування ОА, оскільки між ними є взаємозв'язок: як у випадку одного, так і в разі іншого стану спостерігається підвищена циркуляція системних запальних маркерів (С-реактивного білка (С-РБ), ІЛ-1 і ФНП-а) [48, 290]. До того ж лептин, що продукується макрофагами жирової тканини, є ключовим медіатором метаболічних порушень під час ОА. Лептин здатний викликати синтез металопротеїназ (колагенази, стромелізіну, желатинази, мембранних протеїназ і металоеластази), які спричиняють пошкодження хряща під час ОА, причому ступінь підвищення активності цих ферментів здебільшого корелює зі ступенем пошкодження хрящової тканини [246]. Лептин також підсилює синтез прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландину Е2) у хрящі.

Отже, під час МС рівні інсуліну та лептину вищі. Прозапальний стан імунної системи ілюструє зростання вмісту С-РБ та ІЛ-1. У випадках виявлення МС спостерігається більш виражене прогресування ураження суглобів, що свідчить про негативний вплив інсулінрезистентності й адипокінів (лептину, С-РБ та ІЛ-1) у метаболізмі суглобового хряща під час ОА.

Важливу роль у прогресуванні ОА відіграє АГ, а застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [15, 251] з метою протизапального і знеболювального ефектів у пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі в 10 разів підвищують ймовірність госпіталізації з приводу серцевої недостатності й призводять до дестабілізації та прогресування АГ [157, 184].

Також НПЗП можуть знижувати ефективність антигіпертензивних препаратів, особливо тих, вплив яких опосередковується через ренін-ангіотензинову систему (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту

(АПФ), діуретиків, антагоністів рецепторів ангіотензину II), використання яких зменшувало гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) і жорсткість артерій у хворих з АГ [41, 126].

На думку дослідників, не треба забувати, що розвитку дистрофічних змін у судинній стінці та суглобовому хрящі, прогресуванню АГ й ОА можуть сприяти порушення ліпідного обміну, які стають загальним патогенетичним механізмом цих захворювань [135]. В умовах дисліпідемії оЛПНЩ знижують активність ендотеліальної NO-синтази (NOS) і біодоступність NO [22]. Тому аналіз чинників дисфункції ендотелію у хворих з поєднаними ОА й АГ на тлі ожиріння цілком обґрунтований.

На сьогодні дослідники довели, що регрес комплексу інтима-медіа (ТІМ) корелює зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ. Водночас ризик розвитку інсульту зростає зі збільшенням товщини комплексу ТІМ судин, а зростання ТІМ загальної сонної артерії на 0,2 мм асоціюється з підвищенням ризику інсульту з 33% до 43%. Загалом потовщення ТІМ є незалежним предиктором несприятливого цереброваскулярного прогнозу. Виходячи з цього, обов'язковим є призначення статинів [21].

Вважаємо, що одним із можливих варіантів патогенетичного підходу до лікування цієї поєднаної патології може стати мелатонін, який, як відомо, виконує роль і біологічного годинника, і кардіопротектора, а також має антиішемічний і антигіпертензивний ефекти. Додаткові можливості й перспективи щодо його застосування відкриває інша, не менш важлива, функція – вплив на обмін ліпідів [162]. Окрім того, експериментально засвідчено, що мелатонін має хондропротекторний потенціал і може бути залучений до патогенезу ОА через вплив на циркадіанні ритми хондроцитів [31, 150].

1.2. Роль мелатоніну як біомаркера та фармакотерапевтичного засобу за поєднаного перебігу артеріальної гіпертензії та остеоартриту

У регуляції численних фізіологічних процесів, які відбуваються в людському організмі, бере участь мелатонін [84]. Джерелом його синтезу є

незамінна амінокислота триптофан, яка під дією ферментів триптофангідроксилази, 5-окситриптофандекарбоксилази, тетрагідробіоптерину та вітаміну В₆ перетворюється в біологічно активний амінсеротонін [100]. Серотонін далі за участі ферментів N-ацетилтрансферази та гідроксиіндол-O-метилтрансферази перетворюється в мелатонін [234].

Ферменти синтезу мелатоніну містяться в пієналоцитах епіфіза, а також у сітківці ока. Їх активність пригнічується під дією світла, тому синтез гормону відбувається лише вночі. Світло пригнічує не лише секрецію мелатоніну, а й норадреналіну й ацетилхоліну, натомість стимулює секрецію кортизолу, серотоніну та дофаміну [63].

Як відомо, мелатонін синтезується не тільки в епіфізі, а й у нейроендокриноцитах шлунково-кишкового тракту та дихальних шляхів, у щитоподібній, підшлунковій і наднирковій залозах, тимусі, мозочку, сечовидільній і статевій системі, плаценті й інших органах. Здатність виробляти мелатонін була виявлена й у клітин імунної системи – лімфоцитів, опасистих клітин, тромбоцитів, клітин кісткового мозку й тимусу. Позаепіфізарна продукція мелатоніну відбувається у відповідь на специфічні стимули і вважається незначною [237].

Рецептори до мелатоніну виявляються: в мозку, сітківці ока, серцево-судинній системі (стінках шлуночків серця, аорті, коронарних і церебральних артеріях), печінці й жовчному міхурі, доуденальних ентероцитах, товстій кишці, апендиксі, шкірі, прищитоподібних залозах, екзокринній частині підшлункової залози, нирках, клітинах імунної системи, синовіальних макрофагах, тромбоцитах, адипоцитах, епітеліальних клітинах простати та молочних залоз, клітинах яєчників, міометрія, плаценті [307].

Мелатонін є універсальним регулятором біологічних ритмів, корегує процеси адаптації під час зміни часових поясів [60], уповільнює старіння, регулює АТ, стимулює роботу імунної системи [63, 307]. Доведено, що в осіб похилого віку дефіцит мелатоніну в нічний період асоціюється з АГ. Цей гормон має ще й антиоксидантні властивості [195], які є більш потужними,

ніж у вітаміну Е та глутатіону, що засвідчено в досліджах *in vitro* та *in vivo*. Мелатонін є скавенджером пероксиду водню, інгібує синтез NO [130, 264].

Антистресові ефекти мелатоніну набувають особливого значення. Участь мелатоніну й епіфізарної системи у стресорних реакціях живих організмів, очевидно, проявилася на більш ранніх етапах еволюції, ніж стресопротекторна дія гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового механізму [178]. Вважають, що мелатоніновий механізм сформувався в усіх живих організмів, включаючи одноклітинні, вже на ранніх стадіях.

У кардіологічній практиці антистресові властивості мелатоніну заслуговують на особливу увагу. Встановлено, що мелатонін зменшує гемодинамічну реакцію організму на психоемоційні навантаження в людей похилого віку. Достовірно зменшується не тільки приріст частоти скорочень серця, діастолічного й систолічного АТ, а й абсолютні значення цих величин [60].

Мелатонін у фізіологічних дозах вважається не менш ефективним стресопротектором, ніж β -адреноблокатори (пропранолол) і антагоністи кальцію (ніфедипін). Діючи через специфічні рецептори ендотелію, він розширює судини, послаблює вплив симпатичної та підсилює вплив парасимпатичної нервової системи, а також зменшує концентрацію норадреналіну в крові [208].

Антифібротичний ефект мелатоніну асоціюється зі зниженням проявів оксидативного стресу [210]. Отож цей гормон завдяки своїм антиоксидантним властивостям послаблює фібротичні зміни у гіпертрофованому лівому шлуночку, що необхідно для здійснення міокардом нормальної скорочувальної функції.

Низкою досліджень підкреслюється, що саме кардіопротекторні властивості мелатоніну реалізуються внаслідок його холінергічного впливу [38]. Мелатонін здатний впливати на холінореактивність міокарда, що взаємопов'язано з його гормональними властивостями [242]. Мелатонін суттєво полегшує вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень

блукаючого нерва та менше впливає на постсинаптичні холінорецептори здорового серця і в умовах некротичного процесу в серці [27].

Про роль мелатоніну в патогенезі та лікуванні захворювань суглобів ще й досі ведуться дискусії. З одного боку, мелатонін є прозапальним медіатором, з іншого боку – перспективним терапевтичним засобом [211, 252]. Найбільш вивченим є питання щодо продукції мелатоніну у хворих на ревматоїдний артрит, а найменш дослідженим є клініко-патогенетичне значення мелатоніну в разі захворювання на ОА [31].

У розвитку остеоартрозного ремоделювання суглобових тканин тригерну роль відіграє порушення хронобіологічних ритмів хондроцитів [289]. Однак значення мелатоніну (як ключового гормонального регулятора циркадних ритмів) у патогенезі та лікуванні ОА залишається дискусійним. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* показано, що в артрозному хрящі мелатонін пригнічує експресію катаболічних медіаторів, медіаторів апоптозу [30, 300], запобігає пошкодженню навколосуглобових м'язів, хоча під час тривалого застосування провокує ерозування субхондральної кістки [238]. Клінічний досвід застосування екзогенного мелатоніну у хворих на ОА незначний. У роботах науковців Пішак О. В. і співавторів (2016) та Гуменюк О. В. (2018) підтверджено здатність мелатоніну корегувати циркадні ритми вільнорадикальних процесів у хворих на ОА. Застосування мелатоніну зменшувало вираженість психоемоційних розладів та больового синдрому у хворих на ОА, асоційований з депресією [31, 237, 243]. Тому доцільність поєднання протиартрозої фармакотерапії з препаратами мелатоніну у хворих з різними клінічними формами ОА потребує більш детального вивчення.

1.3. Роль греліну як біомаркера в патогенезі й поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії та остеоартриту

Віднедавна одним з потенційних біомаркерів і нейрогуморальних регуляторів діяльності серцево-судинної системи вважають грелін. Цей

гормон складається з 28 амінокислот і є багатofункціональним пептидом. У людини він синтезується і виробляється р/D1-клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка, а також ϵ -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, гіпофізом, нирками, легеньми, плацентою, серцем і кровоносними судинами [27]. Діє як ендогенний ліганд для рецепторів секреторного гормону росту, впливає на прийом їжі (володіє орексигенним ефектом, тобто збільшує споживання їжі), енергетичний гомеостаз і рухливість шлунково-кишкового тракту [276]. Також цей пептид має широкий спектр периферичних функцій, зокрема вплив на процеси мікроциркуляції в стінках кишечника, запалення, метаболізм глюкози та ліпідів, клітинну проліферацію [64].

Грелін відіграє важливу роль у регуляції біохімічних процесів, пов'язаних з травленням: коли людина голодує, його рівень зростає і зменшується після прийому їжі. Варто зазначити, що концентрація греліну має обернену (негативну) кореляцію зі ступенем ожиріння, розміром адипоцитів, концентрацією лептину та позитивним енергетичним балансом [39].

Згідно з даними різноманітних досліджень, можна припустити, що взаємодія між центральним ожирінням та гіпертонією може призвести до зменшення адипонектину, греліну, що більш ніж імовірно збільшує концентрацію TNF-а [139]. Ці змінені адипокіни (низький циркулювальний адипонектин і високий TNF-а) вказують на те, що ускладнення від ожиріння можуть швидше прогресувати, коли є гіпертонія і навпаки. Проте результати цього дослідження специфічні для дорослих жінок, аналогічне дослідження стосовно чоловіків поки що не проводилося. Додаткові дослідження, які б прояснили механізми походження жирової тканини, включаючи адипокіни й цитокіни, допоможуть зрозуміти особливості виникнення, розвитку та поєднання згаданих захворювань і запобігти важким наслідкам.

Літературні джерела свідчать також, що концентрація лептину підвищена й у випадку МС, ймовірно, через резистентність до нього [32, 115]. Водночас концентрація протизапальних цитокінів (ІЛ-10), а також

грелін, адипонектин й антиоксидантні фактори (ПОН-1), навпаки, були знижені, до того ж корелювалися зі специфічними розладами всередині кластера [139].

У результаті аналізу численних наукових праць [27, 39, 169] можна зробити висновок про вплив греліну на стан серцево-судинної системи (ССС), його регуляторну функцію. Зокрема, про це свідчить наявність грелінових рецепторів у міокарді й судинній стінці. Так, за експериментальними даними, грелін покращує скоротливість міокарда під час патологічних станів, зменшує розмір (площу) інфаркту та нівелює ослаблення скоротливої функції лівого шлуночка на тлі реперфузійної ішемії [39]. Доведено, що внутрішньовенні або підшкірні ін'єкції греліну збільшують серцевий викид, покращують скоротливість міокарда й викликають значне зниження середнього АТ без зміни серцевого ритму в здорових людей. Також клінічні дослідження показують, що після зниження маси тіла рівень греліну підвищувався, АТ, відповідно, теж знижувався. А це свідчить про кореляцію між рівнем греліну та систолічним АТ [27]. Водночас Григорчук Г. В. та співавтори (2020) у своєму дослідженні встановили, що його базальна концентрація у хворих на АГ на тлі ожиріння, порівняно зі здоровими з нормальною масою тіла, була зниженою [28].

Дані літератури свідчать, що адипонектин, лептин, грелін і вісфатин, можуть впливати як на великі суглоби, так і на суглоби кистей [309]. Зазначені адипокіни беруть участь у регуляції метаболізму глюкози й адипоцитів, а також імунної та запальної відповідей [18]. Зміни їх рівня в сироватці крові є предиктором рентгенологічного прогресування ОА суглобів кистей рук.

Отже, зазначені вище біомаркери суттєво корелюють з МС і можуть бути клініко-лабораторними індикаторами (як мінімально-інвазивний засіб) раннього виявлення розвитку АГ у поєднанні й ОА на тлі ожиріння. Подальші дослідження потребують з'ясувати ефективність (доцільність) визначення цих біомаркерів для ранньої діагностики та специфічного лікування захворювань.

1.4. Сучасні підходи до діагностики та фармакотерапії артеріальної гіпертензії й остеоартриту

Інтерес науковців до питань якості життя пацієнтів з хронічними захворюваннями щоразу зростає, оскільки теперішні методи оцінки ефективності терапевтичної корекції здебільшого відображають суто біологічний підхід і не враховують різноманіття життя людини [3, 20, 161, 207].

Досить часто маємо невідповідність: медичний висновок лікаря про ефективність лікування, зроблений на підставі результатів клінічного обстеження, та оцінка хворим якості свого життя можуть не збігатися [4]. Переконані, що така невідповідність пов'язана з особливостями характеру пацієнта, складністю деяких діагностичних і лікувальних процедур, необізнаністю стосовно власного захворювання, фінансовою скрутою та порушенням сімейного добробуту різними факторами незалежно від захворювання [213, 215]. Тому в клінічній практиці необхідно застосовувати комплексний підхід до оцінки стану хворих на початку, під час та наприкінці лікування. При цьому невід'ємною складовою процесу діагностування має бути оцінка суб'єктивного стану пацієнтів, тобто ЯЖ, що є показником їх фізичного, психічного й соціального благополуччя.

Результати проведених досліджень свідчать, що на сьогодні основним методом діагностики підвищеного тиску та оцінки ефективності проведеного лікування залишається одне або кілька вимірювань АТ протягом доби [65, 218, 284]. Однак такі вимірювання не дають повної інформації про його 24-годинний профіль [285]. Діагностичну цінність представляють не тільки традиційні разові вимірювання, але й величини АТ під час сну, фізичних, розумових навантажень та на різних термінах після прийому препаратів [196, 217, 250]. Таку інформацію дає метод добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), який використовують для діагностики АГ або гіпотонії, підбору медикаментозної терапії, оцінки ефективності й безпеки лікування. ДМАТ дозволяє виключити ізольовану клінічну гіпертензію та ізольовану амбулаторну гіпертензію [194]. Можемо припустити, що в майбутньому

добове монітування АТ стане стандартним методом обстеження, оскільки для цього є всі підстави, зокрема:

- 1) цей метод є загальноприйнятою процедурою;
- 2) це єдиний метод обстеження, що дозволяє отримати найбільш повну інформацію про показники рівнів і межі коливань АТ протягом доби, виявити пацієнтів з недостатнім і надмірним зниженням АТ у нічні години, а також хворих з нічною гіпертонією, що є групою високого ризику розвитку враження органів-мішеней;
- 3) добове монітування є цінним методом обстеження хворих на артеріальну гіпертензію, яка поєднується з метаболічними порушеннями й ішемічною хворобою серця, бо дозволяє виявити індивідуальні особливості добових ритмів АТ і вирішити питання про призначення гіпотензивного препарату з урахуванням його дії на показники добового профілю АТ не тільки в активний, але й у пасивний період доби.

Окрім того, цей метод надає важливу інформацію про стан механізмів серцево-судинної регуляції, дозволяє визначати добовий ритм АТ, нічну гіпотензію та гіпертензію, динаміку АТ у часі й рівномірність антигіпертензивного ефекту препаратів [26, 40, 260]. Підвищений рівень цифр АТ є важливим, але не єдиним чинником, що визначає прогноз кардіоваскулярних ускладнень [154]. Інформативними показниками під час дослідження АТ є його варіабельність з урахуванням циркадного ритму, добового індексу, швидкості ранкового підвищення тощо, визначати які потрібно під час добового монітування [187, 190, 205].

Дані літератури свідчать, що пацієнти з ОА та поєднаною есенціальною АГ й ожирінням мали достовірно вищі середньоінтегральні значення АТ, а також вищий рівень його варіабельності [35, 180]. Так, встановлено, що коморбідність із ожирінням спричиняє підвищення середнього САТ у денні години на 10,3% ($p < 0,05$), а в нічні – на 14,4% ($p < 0,05$). До того ж у таких випадках зростає кількість пацієнтів з

несприятливим циркадним ритмом АТ: «non-dippers» (44%), «night-peakers» (17%), «over-dipper» (8%) порівняно з випадками поєднання ОА й АГ без ожиріння чи в разі ОА без супутньої патології [44].

Отже, у пацієнтів з поєднаним перебігом АГ й ОА спостерігається більш істотне зростання середньодобових значень АТ, що може бути пов'язано з цілою низкою причин. Тривале застосування НПЗП у хворих із поєднанням ревматичної патології розцінюється як таке, що спричиняє негативний вплив на нирки [184]. Так, диклофенак переважно порушує нирковий кровообіг і швидкість клубочкової фільтрації, тоді як коксиби, можливо, негативно впливають на процеси електролітно-водного обміну в нирках. Останні теж запускають незворотні процеси, які призводять до порушення ренін-ангіотензин-альдостеронової регуляції АТ. Саме тому факт вживання НПЗП під час ОА вважають обов'язковим показанням для добового моніторингу АТ.

Сучасна стратегія лікування АГ, запропонована Міжнародним товариством гіпертензії (ISH) (2020) [288], Європейським товариством гіпертензії (ESH) та Європейським товариством кардіологів (ESC) (2018) [8, 12, 33, 34, 50], Українською асоціацією кардіологів (2017) [8, 81], спрямована на індивідуальний підхід із врахуванням резистентності АТ, ефективності зменшення кардіоваскулярного ризику [51, 99, 138].

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги, для медикаментозного лікування АГ використовують антигіпертензивні препарати I ряду з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи кальцію, бета-блокатори, блокатори рецепторів ангіотензину) та їх комбінації [9, 72, 75, 98, 221]. Перевага надається дво- та трикомпонентній антигіпертензивній терапії [11, 131, 141]. У разі неможливості нормалізувати АТ за допомогою препаратів I ряду додатково призначають препарати II ряду (альфа-адреноблокатори, антагоністи альдостерону, препарати центральної

дії, агоністи імідазолінонових рецепторів, блокатори реніну) за умови регулярного лікарського спостереження до досягнення цільового рівня АТ, з інтервалом 2 – 3 тижні [78, 102, 183].

Варто зазначити, що під час поєднання ожиріння й АГ для нормалізації АТ, за даними аналізу літератури з цієї проблеми, обов'язковим компонентом терапії повинні бути інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатори рецепторів до ангіотензину II [74, 140]. Однак такі пацієнти потребують комбінованої терапії на тлі зниження маси тіла. Перевагою іАПФ перед іншими класами антигіпертензивних препаратів є відсутність впливу на вуглеводний та ліпідний обміни та їх органопротекторний (ангіопротекторний) і нефропротекторний ефекти [146].

Порівняння дії іАПФ на ендотелій з іншими гіпотензивними препаратами демонструє те, що простої нормалізації тиску для відновлення функції ендотелію недостатньо. У багатьох дослідженнях показано, що іАПФ можуть послаблювати процеси атеросклерозу навіть в умовах стабільного АТ і ліпідного профілю [5, 10].

Отже, використання іАПФ нівелює вазоконстрикторні ефекти, запобігає або уповільнює ремоделювання стінок судин, серця [299]. Помітних морфофункціональних зрушень із боку ендотелію необхідно очікувати приблизно після тримісячного вживання іАПФ [134].

Ожиріння може бути однією з причин резистентності АГ [80], а тактика лікування цих захворювань передбачає призначення раціональної комбінації антигіпертензивних препаратів різних класів, одним з яких обов'язково повинен бути діуретик [78, 88, 96]. Якраз застосування діуретика під час ожиріння призводить до зменшення об'єму внутрішньосудинної та позаклітинної рідини, що сприяє зниженню АТ.

За відсутності протипоказань, а також після уточнення діагнозу та ступеня ризику кардіоваскулярних ускладнень, пацієнтам високого та дуже високого ризику призначається медикаментозна корекція дисліпідемії: статини у стандартних дозах [128]. Досвід застосування різних

гіполіпідемічних препаратів показує, що в багатьох випадках сприятливий ефект лікування пацієнтів спостерігається вже в перші тижні, коли ще не може бути мови про регресію атеросклеротичних уражень [69]. З'ясовано, що позитивний вплив гіполіпідемічних препаратів у ранні періоди їх застосування пов'язаний насамперед з тим, що зниження рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ у крові призводить до поліпшення функції ендотелію, зменшення кількості адгезивних молекул, нормалізації згортання крові та відновлення пригніченого під час гіперхолестеролемії утворення NO [108]. Адже під час гіперхолестеролемії пригнічується утворення NO і спотворюється відповідна реакція на дію таких вазодилататорів, як ацетилхолін. Зниження рівня ЗХС у крові дозволяє відновити здатність артерій до дилатації під час впливу біологічно активних речовин [80]. Іншою причиною сприятливої дії гіполіпідемічної терапії є поліпшення дифузії кисню через капілярну стінку на тлі знижених рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ. Залежність між концентрацією ліпідів крові та оксигенацією ендотелію судинної стінки доведена низкою досліджень.

За наявності гіперліпідемії між кров'ю та ендотеліальним покривом судини створюється своєрідний динамічний бар'єр із ліпопротеїдів, які розміщуючись по периферії кров'яного потоку, стають перешкодою на шляху кисню від еритроцитів до судинного ендотелію й далі. Якщо ця перешкода для кисневої дифузії виявиться значною, судинний тонус підвищиться, готовність до регіонального судинного спазму зросте.

Особливо важливим результатом гіполіпідемічної терапії є зниження смертності від серцево-судинних захворювань і загальної смертності. Це було встановлено в багатьох фундаментальних дослідженнях із первинної та вторинної профілактики атеросклерозу й ІХС [22].

Сучасна лікувальна тактика ОА базується на комплексному стандартному лікуванні відповідно до рекомендацій клінічної настанови Асоціації ревматологів України та Асоціації ортопедів-травматологів України (2017) [16, 61].

Варто зазначити, що в оновленому й нині чинному національному класифікаторі хвороб (НК 025:2021), узгодженому з Міжнародним статистичним класифікатором хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого й одинадцятого переглядів, кодифікований станом на вересень 2018 року (тому і вжитий у темі дисертації та окремих статтях) термін «остеоартроз» замінено відповідно до міжнародного стандарту на термін «остеоартрит», який ми і використовуємо в роботі.

Запропонована низка терапевтичних заходів спрямована на сповільнення прогресування ОА, покращення функції уражених суглобів, зниження інтенсивності больового синдрому, забезпечення працездатності уражених суглобів і покращення якості життя пацієнтів [271]. З-поміж них – нефармакологічні заходи, місцеве лікування, яке включає застосування мазевих та гелевих форм НПЗП, і медикаментозна терапія, що базується на призначенні анальгетиків, НПЗП, ЦОГ-2-селективних інгібіторів, хондропротекторів.

Хондропротектори – гетерогенна група засобів, які містять природні компоненти хряща (глікозаміни, хондроїтинсульфати, похідні гіалуронової кислоти), що призначені для запобігання, уповільнення, стабілізації, забезпечення зворотного розвитку морфологічних змін в уражених суглобах. Основою ефективності засобів є регуляція метаболізму хондроцитів, підвищення їх резистентності до дії ферментів-активаторів катаболізму, запобігання апоптозу, активація анаболізму. Під час вибору НПЗП враховують, чи вони не мають хондротоксичної дії. [306].

Отже, фармакотерапія ОА поділяється на симптоматичну, спрямовану на усунення болю й запалення в уражених суглобах, і патогенетичну, спрямовану на ремоделювання хряща та субхондральної кістки, відновлення балансу між катаболічними й анаболічними процесами [241]. Однак, незважаючи на широкий спектр протиартрозних засобів, проблема підвищення ефективності лікування ОА залишається не вирішеною. Наявність різних фенотипів ОА вимагає все більш персоналізованого підходу

до лікування. Симптоматика ОА стає варіабельною за наявності коморбідних станів, зокрема інсомнії, тривожності, депресії [262].

Сьогодні важливими складовими комплексної терапії АГ й ОА вважають антиоксиданти [14, 42], гомеопатичні засоби та ліки, які покращують мікроциркуляцію, а також метаболіти, адже вони запобігають структурним змінам органів-мішеней [28]. Проте всі ці препарати не полегшують симптоми [23]. Головним компонентом та умовою ефективної терапії і АГ, і ОА, особливо у випадку їх коморбідності, є модифікація способу життя [15]. Це багатогранний процес, який включає такі складові: раціональне харчування, зниження ІМТ, помірну фізичну активність, зниження психоемоційної напруги [29, 202, 240].

Дослідники рекомендують фізичні тренування розпочати з оздоровчого ходіння – 3 рази на тиждень тривалістю 10 – 15 хв і з такою частотою серцевих скорочень (ЧСС), яка складає 60% від максимальної за віком [256]. Тренувальну ЧСС пропонують розраховувати для осіб віком 50 років і старше, а також молодших, котрі мають серцево-судинну патологію, максимальну за віком ЧСС шляхом віднімання від 180 числового позначення віку або від 170 половини числового позначення віку конкретної особи. Максимальна тренувальна ЧСС становить відповідно 75%, а мінімальна – 60% від максимальної ЧСС. Помірна фізична активність рекомендована всім, незалежно від віку, тільки в міру [188].

Корекцію харчової поведінки необхідно розпочинати з правильного режиму харчування (3- чи 4-разове, останній прийом їжі за 2 – 3 години до сну) [173]. До того ж у добовому раціоні обмежити споживання багатих на холестерол (з метою зниження його рівня в крові) продуктів, зокрема курячих яєць – до 1 – 3 на тиждень, масла вершкового – до 30 г на добу, тваринних жирів – до кількості, яка забезпечує 20% добової потреби в енергії. Корисно щодня споживати 20 – 25 г продуктів сої, що містять усі необхідні амінокислоти, а також калій, кальцій, фосфор, залізо та вітаміни (В, С, D, Е) [259]. Водночас не потрібно додатково підсолювати їжу, не

зловживати висококалорійними й рафінованими вуглеводами, зокрема хлібобулочними виробами, цукром, натомість достатньо споживати свіжих овочів і фруктів [59, 66, 104, 171].

У розвитку гіпертонічної хвороби (ГХ) механізми дезадаптації відіграють дуже важливу роль. Насамперед вони проявляються зрушеннями в добовому профілі АТ, коли акрофази зміщуються з денного часу на вечірній і нічний періоди доби (фазова гіпертензія або добовий ритм АТ типу «non-dipper») [142]. Застосовуючи мелатонін для лікування таких пацієнтів, можна відновити порушення в них нормального (фізіологічного) АТ. Як адаптоген, цей препарат може нормалізувати фазову гіпертензію й АТ і підсилювати дію антигіпертензивних препаратів. А його вплив на регуляцію тонуусу судин головного мозку може знижувати ризик розвитку ішемічного інсульту. До того ж здатність зменшувати активність норадреналіну, вазопресину, симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем – це ще один ефект мелатоніну, який проявляється позитивним впливом на перебіг АГ.

Попри те, що пускові механізми АГ остаточно не вивчено, схема формування підвищеного АТ чітко відома. Вона включає регуляторні мозкові центри, рецепторний апарат стінок судин, гормональні, ниркові, генетичні фактори та характер кровообігу. Якщо врахувати всі викладені вище ефекти мелатоніну і як гормону, і як препарату, то він найбільшою мірою відповідає принципам фізіологічної регуляції та нормалізації АТ в організмі людини [105]. Пряма антигіпертензивна дія відкриває додаткові можливості й перспективи застосування мелатоніну як монотерапії, так і лікування ним у комплексі з антигіпертензивними препаратами. До інших, не менш важливих, функцій мелатоніну належать: вплив на обмін ліпідів, статеве дозрівання й репродукцію, пігментацію й терморегуляцію, нормалізацію роботи шлунково-кишкового тракту (регуляцію перистальтики, флори кишок, процесів усмоктування, секреції) [283].

Висновки до розділу I

1. Поєднання АГ й ОА з ожирінням істотно впливає на антропометричні показники, рівень АТ, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки й посилює порушення вуглеводного обміну.

2. Сучасні літературні дані свідчать про суттєву участь греліну в кардіометаболічних процесах.

3. Призначення стандартного лікування хворим на остеоартроз є метаболічно ефективним у денний час, однак воно не зменшує вільнорадикальне пошкодження

4. Поєднання АГ з ОА призводить до обтяжливого перебігу кожного із захворювань, підвищує ризик смертності від ускладнень з боку серцево-судинної системи, тому потребує додаткового дослідження з метою оптимізації лікування.

Результати досліджень цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Ілащук Т.О., Собко Д.І. Артеріальна гіпертензія та остеоартроз: особливості поєданого перебігу стаття. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;1(67):113-120. doi: [10.24061/1727-4338.XVIII.1.68.2019.19](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.1.68.2019.19)

2. Собко Д.І. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартрозом на тлі ожиріння. Науково-практична конференція з міжнародною участю Превентивна медицина: реалії та перспектива (Чернівці, 18-19 жовтня 2018 р.):145-146.

3. Собко Д.І. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на артеріальний тиск у хворих на артеріальну гіпертензію, поєдану з остеоартрозом. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2019:345.

4. Собко Д.І. Вплив греліну на роботу серцево-судинної системи. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020:168.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Дисертаційна робота виконувалась упродовж 2018 – 2022 рр. на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету.

Обстежено 120 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі КНП «Центральна міська клінічна лікарня» та 10 здорових добровольців.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика, 1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 616 від 03.08.201.

Усі пацієнти добровільно дали свою згоду на участь у дослідженні. Протокол досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики БДМУ (протокол № 1 від 20 вересня 2018 року).

Відповідно до мети і завдань нашого дисертаційного дослідження обстежено загалом 120 осіб різного віку та статі, хворих на АГ й ОА та 10 практично здорових осіб. З них АГ, поєднану з ОА, мали 60 пацієнтів, яких було поділено на дві групи. При цьому коморбідність цих захворювань у них тривала більше п'яти років. Так, групу I склало 30 хворих на поєднані АГ і ОА, які впродовж місяця приймали, окрім основного лікування, мелатонін. До групи II увійшло 30 пацієнтів, які мають коморбідні захворювання на АГ й ОА та яким не додавали мелатонін до їх звичайного лікування. АГ без супутнього ОА спостерігалась у 30 пацієнтів, які склали групу III. До групи IV увійшло 30 осіб з ОА без супутньої АГ. Контрольну групу склало 10 практично здорових людей.

Ще раз зазначимо, що відповідно до чинного на момент планування національного класифікатора хвороб у темі дисертації вжито термін «остеоартроз». Однак у тексті роботи використовуємо термін «остеоартрит».

Розподіл пацієнтів за статтю у кожній досліджуваній групі показано в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за статтю у досліджуваних групах

Стать / Група	Група I (n = 30)		Група II (n = 30)		Група III, (n = 30)		Група IV (n = 30)		Всього (n = 120)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	4	13,3	6	20	16	53,3	4	13,3	30	25
Жінки	26	86,7	24	80	14	46,7	26	86,7	90	75

Як бачимо, розподіл за статтю для кожної групи був різним, але спостерігалась така тенденція, що в групах із поєднаною патологією переважали жінки. Така ж закономірність спостерігалась і в групі з ОА без супутньої патології, а в групі з АГ без супутньої патології розподіл за статтю був майже рівномірним.

Розподіл пацієнтів за віком відповідно до сучасної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) зображено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за віком у досліджуваних групах

Вікові категорії, роки / Група	Група I (АГ + ОА) (n = 30)	Група II (АГ + ОА) (n = 30)	Група III (АГ) (n = 30)	Група IV (ОА) (n = 30)
25 – 44 (молодий вік)	0%	0%	33,3%	6,7%
44 – 60 (середній вік)	33,3%	20%	26,7%	40%
60 – 75 (похилий вік)	50%	56,7	36,7%	50%
75 – 90 (старечий вік)	16,7%	23,3%	3,3%	3,3%

Зазначимо, що група контролю була репрезентативною і за віком, і за статтю.

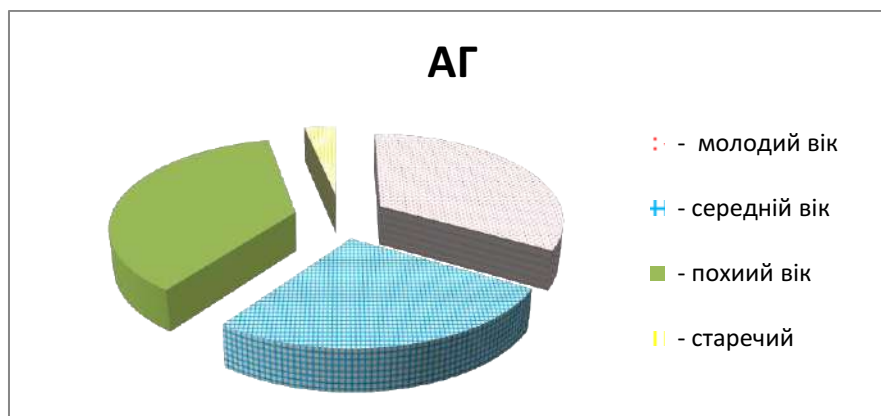


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за віком у групі з артеріальною гіпертензією.

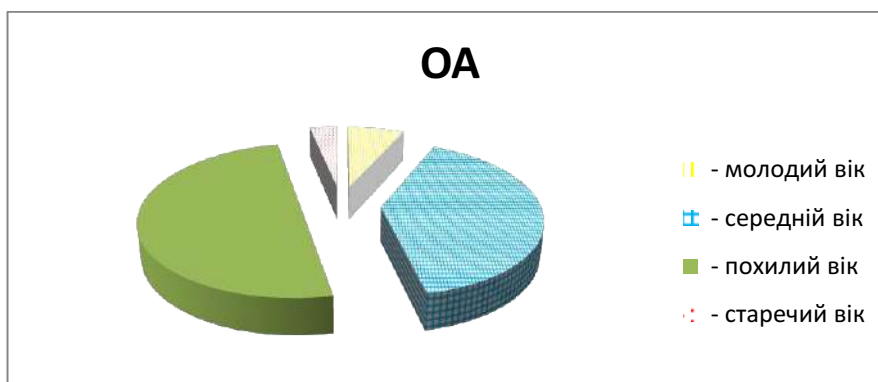


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів за віком у групі з остеоартрозом.

Середній вік досліджуваних у групі I становив $65,6 \pm 1,73$ року, у групі II – $67,8 \pm 1,61$ року, у групі III – $54,3 \pm 2,48$ року, у групі IV – $61,2 \pm 1,98$ року.

Дані табл. 2.2 засвідчують тенденцію до «помолодшання» досліджуваних захворюваностей. Найкраще це видно в групі III, що включає пацієнтів з АГ без супутньої патології (рис.2 1). Можемо припустити, що вони є групою ризику щодо формування коморбідної патології АГ й ОА. У групі IV, до якої входять хворі на ОА без супутньої патології, спостерігалось, що частіше хворіють жінки під час менопаузи та в постменопаузальний період (рис. 2.2). Наші висновки підтверджують дані літератури, за якими

факторами ризику розвитку ОА є жіноча стать, адже жінки вдвічі частіше хворіють на ОА) [54, 159, 232].

У групах з поєднаною патологією відмічалось більше хворих жіночої статі середнього та похилого віку (рис. 2.3).

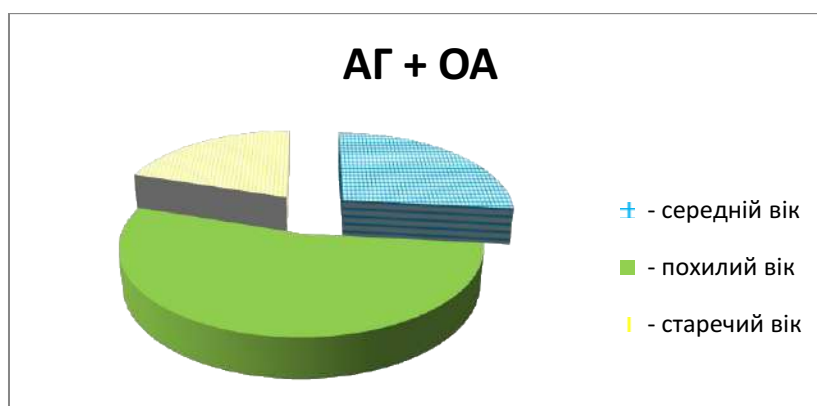


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів за віком у групі з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії й остеоартрозом.

Таблиця 2.3

Співвідношення хворих на АГ, на ізольований ОА та на їх поєднання залежно від тривалості захворювання (у %)

Тривалість захворювання Група	Групи I та II (АГ + ОА) (n = 60)	Група III (АГ) (n = 30)	Група IV (ОА) (n = 30)
< 5 років	11,6%	23,3%	20%
5 – 10 років	26,7%	26,7%	46,7%
> 10 років	61,7%	50%	33,3%

Табл. 2.3 демонструє співвідношення хворих на АГ, на ізольований ОА та на їх поєднання залежно від тривалості захворювання. Як бачимо, тривалість захворювання понад 10 років спостерігалась здебільшого у групі з поєднаною патологією та ізольованою АГ. Тривалість захворювання від 5 до 10 років найчастіше траплялась у пацієнтів з ОА без поєднаної патології.

Відсоток хворих з тривалістю захворювання менше 5 років в усіх групах був найнижчим.

Отже, частота виникнення коморбідних патологій зростає у тих пацієнтів, захворювання у яких триває 5 і більше років.

У ході нашого дослідження хворих з ОА, а також з поєднаними АГ й ОА розподілили на групи залежно від локалізації уражених суглобів (табл. 2.4). Зазначимо, що за кількістю уражених суглобів переважав поліостеоартрит, до того ж і в групах з поєднаними АГ й ОА, і в групі з ізольованим перебігом ОА.

Таблиця 2.4

Співвідношення хворих на ізольований ОА та на поєднані АГ з ОА залежно від локалізації уражених суглобів (у %)

Локалізація ураженого суглоба Група	Групи I та II (АГ + ОА) (n = 60)	Група IV (ОА) (n = 30)
Суглоби кистей	8,3%	10%
Суглоби стоп	60%	40%
Колінні суглоби	88,3%	70%
Кульшові суглоби	48,3%	50%
Хребет	3,3%	10%

Дані табл. 2.4 демонструють, що ураження колінних суглобів переважає в обох групах (88,3% та 70%), на другому місці – ураження кульшових і гомілковостопних (48,3% та 50%), а уражень дрібних суглобів кистей та ураження хребта найменше (8,3% та 10% і 3,3 та 10% відповідно).

Відповідно до плану дослідження проводили порівняльну оцінку стадії та ступеня перебігу АГ у групах з поєднаною патологією, а також у групі з ізольованим перебігом.

У групах хворих на поєднані АГ й ОА здебільшого діагностували АГ II стадії (n = 51 (85%)), а в решти виявлено I стадію захворювання (n = 9

(15%). У 26,7% (n = 16) пацієнтів з поєднаними АГ й ОА встановлено АГ першого ступеня, а у 73,3% (n = 44) рівень АТ відповідав другому ступеню підвищення АТ.

У III групі (АГ) кількість обстежуваних з I стадією становила 36,7% (n = 11) та 63,3% (n = 29) пацієнтів зі II стадією. Рівень АТ у групі III відповідав першому ступеню у 46,7% (n = 14) пацієнтів та у 53,3% (n = 16) спостерігали другий ступінь АГ.

Отримані результати засвідчують, що середній показник ІМТ у всіх групах перевищував норму (рис 2.4). Отож ожиріння є одним із факторів розвитку та прогресування поєднаної патології в пацієнтів з АГ й ОА.

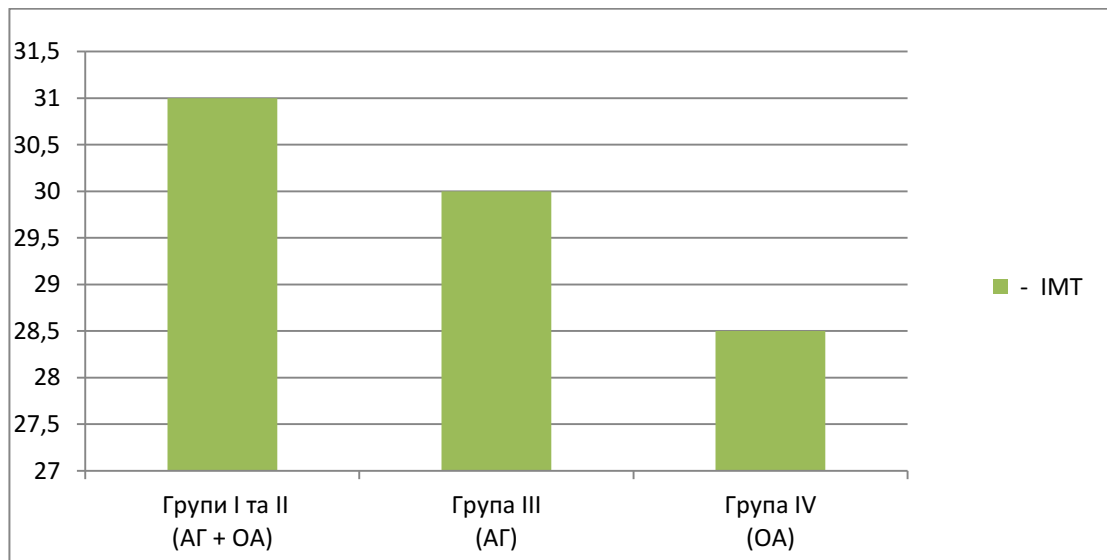


Рис. 2.4. Середній показник індексу маси тіла у групі залежно від захворювання.

Розподіл хворих за ступнем ожиріння в досліджуваних групах наведено в табл. 2.5, дані якої підтверджують факт впливу ступеня ожиріння на важкість перебігу згаданих коморбідних захворювань. Найвищий відсоток пацієнтів з надлишковою масою тіла й ожирінням спостерігався у групах з поєднаною патологією. Варто зазначити, що в усіх групах відсоток хворих з показником у межах норми та ожирінням III ступеня був найнижчим.

Таблиця 2.5

Розподіл пацієнтів за ступенем ожиріння в досліджуваних групах (у %)

Ступінь ожиріння / Група	Група I (АГ + ОА)	Група II (АГ + ОА)	Група III (АГ)	Група IV (ОА)
Нормальна маса тіла	0%	3,3%	13,3%	23,3%
Надлишок маси тіла	33,3%	50%	36,7%	43,3%
Ожиріння I ступеня	46,7%	40,0%	36,7%	23,3%
Ожиріння II ступеня	13,3%	6,7%	10,0%	3,3%
Ожиріння III ступеня	6,7%	0%	3,3%	6,7%

У процесі дослідження середніх величин показника ІМТ за гендерним розподілом виявлено, що в представників жіночої статі всіх досліджуваних груп він вищий, ніж у чоловічої (рис. 2.5).

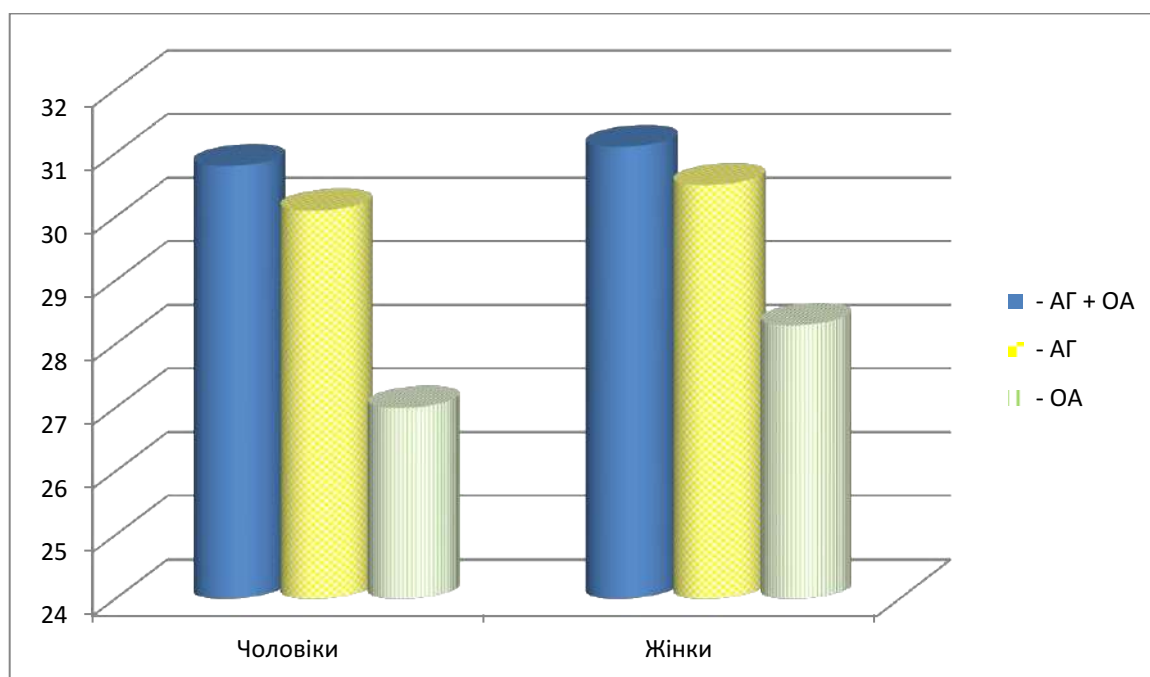


Рис. 2.5. Середній показник індексу маси тіла у групі залежно від статі.

Аналізуючи дані таблиць і рисунків щодо вікового й гендерного розподілів і маси тіла хворих можна зробити висновок, що у формуванні коморбідної патології відіграє важливу роль вік, стать, надлишок маси тіла, а також спосіб життя.

Дизайн дослідження схематично зображено на рис. 2.6.

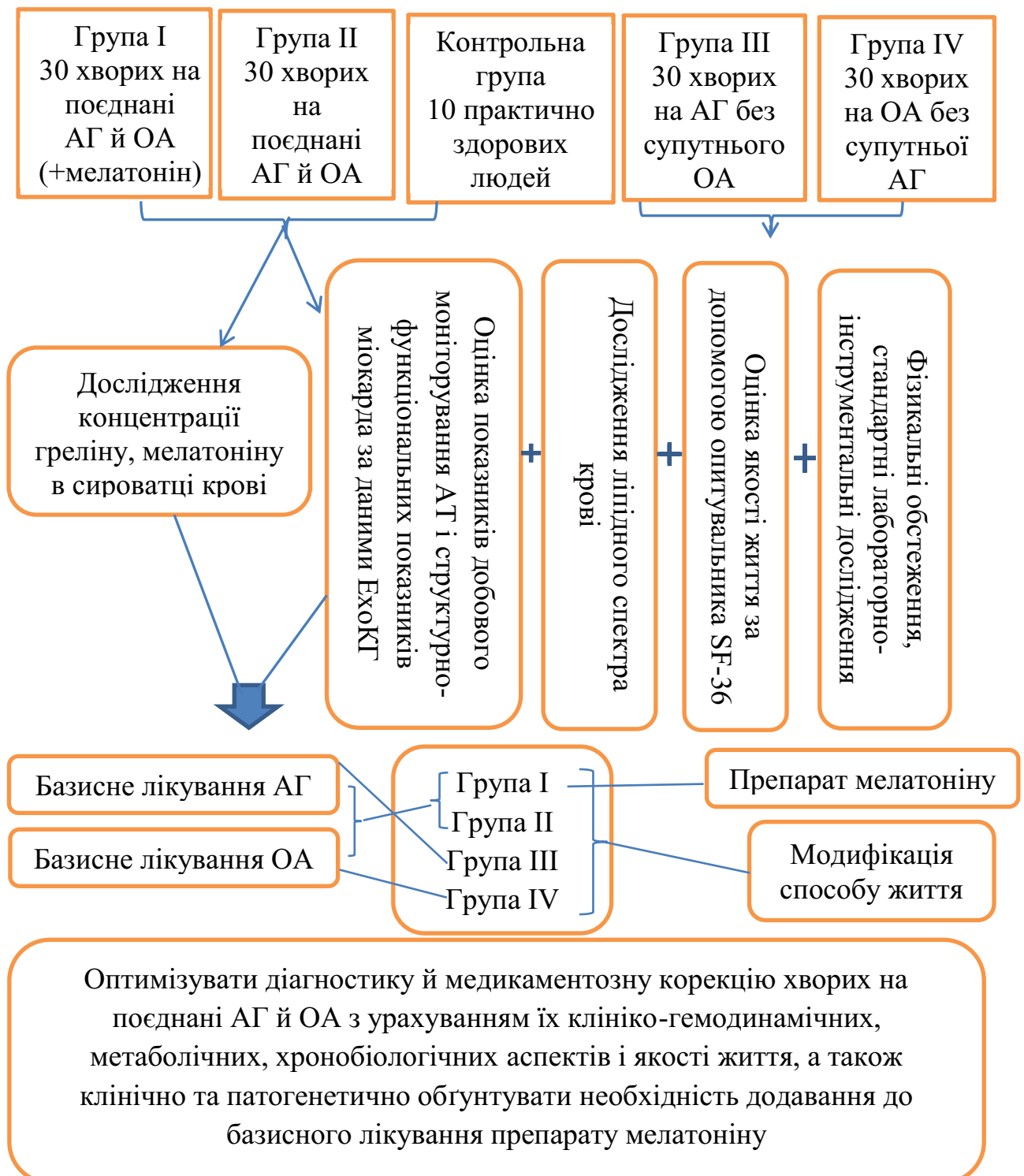


Рис. 2.6. Дизайн дослідження.

Відповідно до нашого плану на першому етапі спочатку провели загальноклінічні дослідження, що включали збір скарг, детальне вивчення анамнезу, визначення тривалості захворювання, об'єктивне обстеження хворих, ІМТ, оцінку якості життя. Отримані дані ретельно проаналізували. Потім за допомогою неінвазивних методів дослідження провели добове моніторування АТ і ЕхоКГ, результати яких теж детально вивчили.

Наступним кроком на цьому етапі була оцінка ліпідного профілю в сироватці крові пацієнтів усіх груп, а також показників концентрацій мелатоніну та греліну лише в групах I, II та контрольній. Після цього досліджуваним було призначено чотиритижневий курс лікування, що залежно від їх групового розподілу був оптимізованим (з додаванням препарату мелатоніну) чи традиційним (базисним). Зазначимо, що пацієнти груп II, III та IV пройшли стандартне лікування, проте отримані в групах III та IV результати не включали до аналізу, а використовували для порівняння з даними груп I та II. Синтетичний аналог мелатоніну, окрім препаратів, що входять до базового лікування поєднаних АГ й ОА, приймали тільки пацієнти групи I.

Згідно з планом на другому етапі дослідження, тобто після лікування, пацієнтам груп I та II провели контрольне визначення вищезгаданих показників з метою оцінки ефективності запропонованого комплексного лікування.

Критерії включення пацієнтів до дослідження такі: верифікований діагноз АГ I – II ст. у поєднанні або без поєднання з верифікованим діагнозом ОА Ro-стадії I – II, функціональна недостатність суглобів (ФНС) I – II ст., підписана форма інформованої згоди пацієнта.

До дослідження не включали пацієнтів, які мають супутні автоімунні захворювання, серцеву недостатність (функціональний клас IV), ОА Ro-стадії IV, а також тих, що приймали кортикостероїди або циклоспорини перед дослідженням чи планували їх приймати під час його проведення, вагітність, період лактації, наявність гострого коронарного синдрому

впродовж останніх 3 місяців, онкозахворювання, цироз печінки, активного туберкульозу.

Курців серед досліджуваних не було. Вживання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не було критерієм виключення з досліджуваних груп.

У випадку АГ пацієнтам призначали комплексне стандартне лікування відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) (2020) [288], Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018) [8, 12, 33, 34, 50], Української асоціації кардіологів (2017) [8, 81], зокрема: ІАПФ (лізиноприл – 10 – 20 мг/добу), комбінуючи їх з тiazидними діуретиками (гідрохлортiazид – 12,5 – 25 мг/добу). У разі гіперліпідемії додавали статини (розувостатин – 10 – 20 мг/добу) до досягнення цільових рівнів АТ і загального холестерину. Пацієнтам з ОА призначали НПЗП (ібупрофен, диклофенак натрію у відповідних дозах), препарати хондроїтину сульфату відповідно до клінічної настанови Асоціації ревматологів України й Асоціації ортопедів-травматологів України (2017). При цьому хворим групи І до комплексного лікування додавали препарат мелатоніну («Віта-мелатонін», АТ «Київський вітамінний завод» м. Київ, Україна) по 1 таблетці (3 мг на добу) протягом 1 місяця. На момент проведення дослідження всі препарати були зареєстровані та мали відповідний термін державної реєстрації.

2.2. Методи дослідження

Загальноклінічні методи обстеження

Усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, було проведено загальноклінічне обстеження, яке передбачало збір і вивчення анамнестичних даних, скарг, з'ясування алергологічного анамнезу, а також загальноприйняті лабораторні й інструментальні дослідження, як-от загальний аналіз крові та сечі.

Визначення індексу маси тіла

Усім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, вимірювали зріст (см) і вагу (кг), за результатами яких визначали індекс маси тіла (ІМТ). Для цього використовували метод Кетле, який відображався відповідною формулою:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \quad (2.1)$$

де m (кг) – маса тіла;

h (м) – зріст, зведений у квадрат.

Нормальна маса тіла – 18,5 – 24,9 кг/м², надлишок маси тіла – 25 – 29,9 кг/м², ожиріння I ст. – 30,0 – 34,9 кг/м²; ожиріння II ст. – 35 – 40 кг/м², ожиріння III ст. – більше 40 кг/м².

Методика дослідження ліпідного спектра крові

У пакет дослідження ліпідного профілю входило визначення загального холестеролу (ЗХС) колориметричним, ензиматичним методами з використанням естерази й оксидази холестеролу; ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) прямим методом елімінування хіломікрон. Усі лабораторні дослідження проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Accent 200. Для оцінки показників ліпідограми (ЗХС ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) використовували нормативні значення відповідно до встановленої категорії серцево-судинного ризику за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу з дисліпідемії 2019 року [163].

Визначення рівня греліну та мелатоніну в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА)

Визначення концентрації греліну в сироватці крові пацієнтів проводили натще за допомогою набору реагентів Human GHRL(grelin) ELISA Kit (фірми Elabscience, США) імуноферментним методом згідно з інструкцією за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора AutoPlex ELISA & CLIA Analyzer (92980) (фірми Monobild, США) serial number: 2980-1101 за

принципом конкурентного ІФА. Мікропланшет для ІФА, що надається в цьому наборі, був попередньо покритий людським греліном. Під час реакції людський грелін у зразку або стандарті конкурує з фіксованою кількістю греліну на твердофазній підтримці для сайтів на біотинільованому детекторному АТ, специфічному для людського GHRL. Надлишок кон'югат і незв'язаний зразок або стандарт змивали з планшета, натомість авідин, кон'югований з пероксидазою хрому (HRP), додавали у кожен ямку мікропланшета й інкубували. Потім у кожен лунку додавали розчин субстрату. Реакцію фермент-субстрату припиняли додаванням стоп-розчину та вимірюють зміну кольору спектрофотометрично під час довжини хвилі 450 нм±2 нм. Після цього визначали концентрацію греліну людини в зразках способом порівняння зразків зі стандартною кривою.

Концентрацію мелатоніну в сироватці крові пацієнтів визначали натще за допомогою набору реагентів Melatonin ELISA (фірми IBL International, Німеччина) імуноферментним методом згідно з інструкцією за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора AutoPlex ELISA & CLIA Analyzer (92980) (фірми Monobild, США) serial number: 2980-1101.

Твердофазовий імуноферментний аналіз (ELISA) базується на принципі конкуренції між біотинальним і небіотинальним антигеном за фіксовану кількість прив'язаного антитіла. Кількість біотинального антигену, прив'язаного до антитіла, обернено пропорційна концентрації аналіту в зразку. Коли система врівноважена, вільний біотинальний антиген видаляється під час промивання і пов'язаний антитілобіотинальний антиген визначається способом використання антибіотинлужної фосфатази як маркера і р-нітрофенілфосфату в ролі субстрату. Кількість невідомих визначається порівнюванням ензимної активності невідомого з відповідною стандартною кривою, побудованою для відомих стандартів.

Отож під час дослідження концентрацій греліну та мелатоніну в сироватці крові хворих напосєднані АГ й ОА базовим був принцип конкурентного ІФА.

Методика проведення інструментального неінвазивного дослідження гемодинаміки серця

Пацієнтам проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) за допомогою ультразвукової системи (UltrasonixOP) (повірена та сертифікована) з програмним забезпеченням для автоматичних кардіологічних розрахунків у М- та В-режимах шляхом торакального доступу. Процедура проводиться в положенні лежачи на спині або на боці. Для цього людина розташовується на кушетці, попередньо роздягнувшись до пояса. Показники, що вивчали: розмір аорти, лівого передсердя, лівого та правого шлуночків, товщину міжшлуночкової перегородки (МШП), лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за такою формулою Американського товариства ехокардіографії в грамах:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times [\{\text{КДРЛШ} + 3\text{СЛШд} + \text{МШПд}\}^3 - \{\text{КДРЛШ}\}^3]) + 0,6, \quad (2.2)$$

де КДРЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка;

ЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу;

МШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали способом поділу маси міокарда на площу поверхні тіла (за формулою Дюбуа).

Гіпертрофію ЛШ визначали в разі, якщо ІММЛШ перевищував показник 115 г/м² для чоловіків та 95 г/м² – для жінок відповідно [50].

Методика проведення добового моніторування артеріального тиску

Разові вимірювання не дають уявлення про добову криву АТ, не дозволяють підібрати лікарські препарати й адекватно оцінити їх антигіпертензивну ефективність, особливо у випадку разового використання. Тривале моніторування АТ в умовах звичного життя людини відкриває додаткові діагностичні й лікувальні можливості. Традиційне вимірювання АТ подібне до моментальної фотографії, «стоп-кадру», тоді як 24-годинну

реєстрацію АТ способом добового моніторування можна порівняти з більш інформативним відеозаписом.

Згідно з програмою дослідження ДМАТ проводили за допомогою апарата «ВАТ41-2» («ICS-TECH», Україна). При цьому в період денної активності (з 06.00 до 23.00) інтервал між вимірюваннями становив 15 хвилин, а під час нічного сну (з 23.00 до 06.00) – 30 хвилин. Вимірювач представляє собою діючий за осцилометричним методом автоматичний прилад для разових вимірювань і добового моніторування АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Вибір манжети здійснювали згідно з окружністю плеча (менше 33 см – стандартна доросла манжета; ≥ 33 см – манжета великого розміру).

У дослідження було включено лише ті протоколи ДМАТ, які відповідали таким критеріям: упродовж доби $\geq 70\%$ вимірювань були ефективними, із них мінімум 20 в активний період і мінімум 7 – під час сну.

Цільовими рівнями АТ за даними ДМАТ вважали досягнення $< 130/80$ мм рт. ст. за добу; $< 135/85$ мм рт. ст. вдень і $< 120/70$ мм рт. ст. вночі) [50].

За допомогою комп'ютерної програми, що супроводжує цей пристрій, для кожного обстежуваного обчислювали середній добовий, середній денний та середній нічний АТ, а також добовий індекс (ДІ), що характеризує ступінь нічного зниження АТ. ДІ показує різницю між середніми денними й нічними значеннями АТ у відсотках. Оптимальним є зниження нічного АТ на 10 – 20% порівняно з денними показниками. Залежно від зниження ДІ визначали варіанти добового профілю АТ: «dipper» – ДІ від 10% до 20%, «non-dipper» – ДІ від 0% до 10%, «over-dipper» – ДІ понад 20%, «night-peaker» – ДІ з від'ємним значенням.

Методика визначення якості життя

Відповідно до програми дослідження для оцінки ЯЖ пацієнтів з АГ використовували опитувальник Medical Outcomes Study Short Form 36 questionnaire (SF-36, рекомендована Міжнародним центром

дослідження ЯЖ). Цей опитувальник дозволив оцінити суб'єктивну задоволеність хворого за 8 параметрами: фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне навантаження (РФ), інтенсивність болю (ІБ), життєва активність (ЖА), загальний стан здоров'я (ЗСЗ), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ) та психічне здоров'я (ПЗ).

Фізичне функціонування (ФФ) – оцінювання власної рухової активності, зокрема під час виконання щоденних завдань; низькі показники свідчать про суттєве обмеження рухової активності, труднощі під час найпростіших дій, натомість високі значення – про те, що пацієнт може виконувати різну фізичну роботу та його щоденна діяльність не обмежена станом здоров'я.

Рольове функціонування (РФ) – характеризує зв'язок між виконанням щоденних завдань і фізичним станом пацієнта; низькі значення свідчать про проблеми з роботою через незадовільний стан фізичного здоров'я.

Інтенсивність болю (ІБ) – показує характер та інтенсивність болю, його вплив на щоденну активність. Чим вищим є цей показник, тим менше заважав біль упродовж останніх 4 тижнів.

Життєва активність (ЖА) – має на увазі відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про стомленість пацієнта, а високі – про задовільну працездатність упродовж останніх 4 тижнів.

Загальний стан здоров'я (ЗСЗ) – суб'єктивна оцінка хворим свого стану здоров'я. Чим нижчий бал за цією шкалою, тим нижча оцінка стану здоров'я.

Соціальне функціонування (СФ) – визначається ступенем, у якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про зменшення соціальних контактів у зв'язку з незадовільним фізичним та емоційним станом.

Рольове емоційне функціонування (РЕФ) – передбачає оцінку ступеня, у якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності. Чим вищим є цей показник, тим менше негативні емоції впливають на виконання щоденних завдань.

Психічне здоров'я (ПЗ) – характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Високі показника свідчать, що пацієнт упродовж останнього місяця почував себе спокійним і щасливим, а низькі – про тривожність і депресивні стани.

Показники всіх шкал формують два складники – фізичний компонент здоров'я та психологічний компонент здоров'я. До загального фізичного компонента належать шкали: фізичне функціонування, рольове функціонування, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я. Психологічний компонент здоров'я формують такі шкали, як психічне здоров'я, соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування, життєва активність.

Обчислення показників кожної шкали проводили відповідно до поданого алгоритму.

1. Показник шкали «Фізичне функціонування» обчислювали за формулою 2.3:

$$\Phi\Phi = [(\Phi\Phi3a + \Phi\Phi3б + \Phi\Phi3в + \Phi\Phi3г + \Phi\Phi3д + \Phi\Phi3е + \Phi\Phi3є + \Phi\Phi3ж + \Phi\Phi3з + \Phi\Phi3і - 10) / 20] * 100, \quad (2.3)$$

де $\Phi\Phi$ – загальна оцінка шкали;

$\Phi\Phi3a, \Phi\Phi3б, \Phi\Phi3в, \Phi\Phi3г, \Phi\Phi3д, \Phi\Phi3е, \Phi\Phi3є, \Phi\Phi3ж, \Phi\Phi3з, \Phi\Phi3і$ – бали за відповіді на запитання, що відповідають шкалі «Фізичне функціонування».

2. Показник шкали «Рольове функціонування» обчислювали за формулою 2.4:

$$P\Phi = [(P\Phi4a + P\Phi4б + P\Phi4г + P\Phi4д - 4) / 4] * 100, \quad (2.4)$$

де $P\Phi$ – загальна оцінка шкали;

$P\Phi4a, P\Phi4б, P\Phi4г, P\Phi4д$ – бали за відповіді на запитання, що відповідають шкалі «Рольове фізичне навантаження».

3. Для обчислення показника шкали «Інтенсивність болю» перераховували бали за відповіді на запитання відповідно до формули 2.5 та ключа (табл. 2.6):

$$B = [(B_7^* + B_8^*) - 2] / 10 * 100, \quad (2.5)$$

де B – загальна оцінка шкали;

B_7^* , B_8^* – перераховані результати для запитань № 7 та № 8.

Таблиця 2.6

Ключ для визначення показника шкали «Інтенсивність болю»

Варіант відповіді (у балах) на запитання № 7 (B_7)	Перерахований результат (B_7^*)	Варіант відповіді (у балах) на запитання № 8	Перерахований результат (B_8^*)
1	6	1 і якщо (B_7) = 1	6
2	5,4	1 і якщо (B_7) = 2,6	5
3	4,2	2	4
4	3,1	3	3
5	2,2	4	2
6	1	5	1

4. Для обчислення показника шкали «Загальний стан здоров'я» використовували формулу 2.6 і табл. 2.7:

$$ЗЗ = (ЗЗ1^* + ЗЗ11а + ЗЗ11б^* + ЗЗ11в + ЗЗ11г^* - 5) / 20 * 100, \quad (2.6)$$

де ЗЗ – загальний показник шкали;

$ЗЗ1^*$, $ЗЗ11а$, $ЗЗ11б^*$, $ЗЗ11в$, $ЗЗ11г^*$ – бали за відповіді на запитання, що відповідають шкалі «Загальний стан здоров'я».

Таблиця 2.7

Ключ для отримання значення шкали «Загальний стан здоров'я»

Варіант відповіді (у балах) на запитання № 1 (ЗЗ ₁)	Перерахований результат (ЗЗ ₁ [*])	Варіант відповіді (у балах) на запитання № 11б (ЗЗ _{11б})	Перерахований результат (ЗЗ _{11б} [*])	Варіант відповіді (у балах) на запитання № 11г (ЗЗ _{11г})	Перерахований результат (ЗЗ _{11г} [*])
1	5	1	5	1	5
2	4,4	2	4	2	4
3	3,4	3	3	3	3
4	2	4	2	4	2
5	1	5	1	5	1

5. Показник шкали «Психічне здоров'я» обчислювали за формулою 2.7, перерахунок балів за відповіді на запитання 9г та 9з проводили за аналогічним ключем, який наведено в табл. 2.8:

Таблиця 2.8

Ключ для обчислення шкали «Життєва активність»

Варіант відповіді (у балах) на запитання № 9 _а (ЖА _{9а})	Перерахований результат (ЖА _{9а} [*])	Варіант відповіді (у балах) на запитання № 9 _д (ЖА _{9д})	Перерахований результат (ЖА _{9д} [*])
1	6	1	6
2	5	2	5
3	4	3	4
4	3	4	3
5	2	5	2
6	1	6	1

$$ПЗ = [(ПЗ9б + ПЗ9в + ПЗ9г* + ПЗ9е + ПЗ9з* - 5) / 25] * 100, \quad (2.7)$$

де ПЗ – загальний показник шкали;

ПЗ9б, ПЗ9в, ПЗ9г*, ПЗ9е, ПЗ9з* – бали, отримані за відповіді на запитання шкали «Психічне здоров'я».

6. Для обчислення показника шкали «Соціальне функціонування» використовували формулу 2.8 і табл. 2.9:

$$СА = [(СА6* + СА10 - 2) / 8] * 100, \quad (2.8)$$

де СФ – загальний показник шкали;

СФ₆*, СФ₁₀ – бали за відповіді на запитання шкали «Соціальне функціонування».

Таблиця 2.9

Ключ для обчислення шкали «Соціальне функціонування»

Варіант відповіді 9 у балах на запитання № 6 (СФ ₆)	Перерахований результат (СФ ₆ [*])
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

7. Показник шкали «Рольове емоційне функціонування» вираховували за формулою 2.9:

$$РЕФ = [(РЕ5а + РЕ5б + РЕ5в - 3) / 3] * 100, \quad (2.9)$$

де РЕФ – загальна оцінка шкали;

РЕФ5а, РЕФ5б, РЕФ5в – бали за відповіді на запитання шкали «Рольове емоційне функціонування».

8. Показник шкали «Життєва активність» обчислювали за формулою 2.10 і з використанням табл. 2.8:

$$\text{ЖА} = [(\text{ЖА}_{9a^*} + \text{ЖА}_{9д^*} + \text{ЖА}_{9ж} + \text{ЖА}_{9и} - 4) / 20] * 100, \quad (2.10)$$

де ЖА – загальна оцінка шкали;

ЖА_{9a^*} , $\text{ЖА}_{9д^*}$, $\text{ЖА}_{9ж}$, $\text{ЖА}_{9и}$ – бали за відповіді на запитання шкали «Життєва активність».

2.3. Методи статистичного аналізу

Опис даних представляли у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення вибірки, m – середнє квадратичне відхилення середнього M . Перевірку вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Оскільки розподіл усіх вибірок відрізнявся від нормального, подальший статистичний аналіз проводили з використанням непараметричних методів. Для порівняння незалежних вибірок використовували U-критерій Манна-Уїтні, для порівняння залежних вибірок – T-критерій Уїлкоксона. Для оцінки відмінностей між трьома групами використовували критерій Краскела-Уолліса. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена.

Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз проводили у програмах Microsoft Excel та Statistica 12.0.

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ПОЄДНАНОЇ З ОСТЕОАРТРИТОМ

3.1. Особливості добового ритму артеріального тиску та гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартритом

Сучасні підходи до лікування гіпертонічної хвороби передбачають вибір такого лікарського засобу, що забезпечує адекватні показники АТ протягом 24 годин. Цим пояснюється, як уже згадувалося в розділі 1, важливість тривалої реєстрації АТ для оцінки перебігу АГ, її прогресування, а також ефективності антигіпертензивної терапії [214].

Таблиця 3.1

Показники ДМАТ в обстежуваних групах (M±m)

Показник Група	Групи I та II (АГ + ОА) (n = 60)	Група III (АГ) (n = 30)	Група IV (ОА) (n = 30)	Група контролю (n = 10)
САТ добовий, мм рт. ст.	142,8±1,13 ^{1,2,3}	123,4±0,64 ¹	113,3±0,65 ¹	107,2±1,3
САТ денний, мм рт. ст.	142,4±1,28 ^{1,2,3}	126,3±0,61 ¹	114,9±0,99 ¹	108,9±1,52
САТ нічний, мм рт. ст.	139,3±3,12 ^{1,2,3}	116,4±1,42 ¹	107,7±0,72	103,5±2,49
ДАТ добовий, мм рт. ст.	81,1±1,21 ^{1,2,3}	70,2±1,09 ¹	66,7±1,10	63,3±1,49
ДАТ денний, мм рт. ст.	81,9±1,83 ^{1,2,3}	73,5±1,0 ¹	67,7±1,26	64,5±1,6
ДАТ нічний, мм рт. ст.	78,6±2,43 ^{1,2,3}	61,3±1,83	62,3±1,07	60,8±1,72

Примітка: ¹ – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ² – різниця вірогідна порівняно з показником у групі III ($p < 0,05$), ³ – різниця вірогідна порівняно з показником у групі IV ($p < 0,05$).

Зважаючи на вищезазначене, а також для забезпечення всебічності, об'єктивності й достовірності отриманих результатів дисертаційної роботи

до плану дослідження включили ДМАТ у пацієнтів усіх груп. Потім за його результатами визначали й аналізували середні значення САТ і ДАТ, до того ж і денні, й нічні. Отримані середньодобові показники АТ в обстежуваних групах наведено в табл. 3.1. Вона демонструє, що в пацієнтів, які мають поєднаний перебіг АГ й ОА (групи I та II), достовірно вищі рівні САТ і ДАТ за добу, вдень і вночі порівняно з результатами в пацієнтів з АГ без поєднаного перебігу (група III). Варто зазначити, що на базі стандартного лікування в пацієнтів групи III спостерігали цільові рівні АТ на відміну від значень АТ у різні інтервали доби в пацієнтів груп I та II.

Іншим важливим показником ДМАТ, який ми аналізували, був добовий індекс (ДІ). Як відомо, він характеризує ступінь нічного зниження АТ і показує різницю між середніми денними і нічними значеннями АТ у відсотках. Оптимальним вважається зниження нічного АТ на 10 – 20% порівняно з денними показниками.

Варіанти добового профілю АТ визначали, зважаючи на дані показників ДІ: «dipper» – ДІ від 10% до 20%, «non-dipper» – від 0% до 10%, «over-dipper» – ДІ понад 20%, «night-peaker» – ДІ з від’ємним значенням. На підставі отриманих результатів нічного зниження АТ пацієнтів було поділено на групи (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів за показником ДІ (у %)

Показник Група	Групи I та II (АГ + ОА) (n = 60)	Група III (АГ) (n = 30)
Dipper (ДІ = 10 – 20%)	33,3%	50%
Non-dipper (ДІ = 0 – 10%)	40,1%	30%
Night-peaker (ДІ < 0%)	26,6%	20%

Дані, наведені в табл. 3.2 демонструють, що перебіг АГ тяжчий у хворих, у яких вона поєднана з ОА, порівняно з пацієнтами, які мають АГ, не поєднану з ОА. Більше відсоткове співвідношення спостерігали в

обстежуваних груп I та II за рахунок недостатнього ступеня нічного зниження показників АТ. У хворих груп I та II на 16,7% менше *dipper*-пацієнтів (з нормальним циркадним ритмом) порівняно з групою III. Водночас у групах з поєднаною патологією зафіксували на 10,1% більше пацієнтів *non-dipper* та на 6,6% – *night-peakers*, ніж у групі з ізольованою АГ.

Отримані результати можуть свідчити на користь даних літератури, де описано, що більшість неселективних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) здатні спричиняти денне підвищення АТ за рахунок порушення синтезу природного вазодилататора – простагліцину. На противагу, селективні представники групи – рофекоксиб – не викликали достовірних змін показників АТ у денний час, проте спричиняли суттєве його підвищення у нічний час, що призводило до нівелювання фізіологічної денної варіації [102].

Зазначимо, що ще одним із важливих факторів впливу на показники АТ і його коливання є надмірна маса тіла [37]. У випадку поєднання ожиріння з АГ відбувається надмірне збільшення жорсткості артерій і зниження їх еластичності й можливості розтягування. Ожиріння незалежно від наявності інших факторів ризику асоціюється з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка й ураженням нирок [51]. За спостереженнями науковців, антигіпертензивна терапія менш ефективна в пацієнтів з надмірним зниженням або підвищенням нічного АТ [21]. Як з'ясувалося, надмірне (ДІ > 20%) зниження АТ у нічний час призводило до збільшення ризику розвитку ішемічних уражень мозку, а недостатнє зниження (ДІ < 10%) – до збільшення частоти геморагічних інсультів, коронарних уражень.

Розподіл пацієнтів у групі з поєднаними АГ й ОА відповідно до значень ІМТ і залежно від ДІ зображено на рис. 3.1. Результат засвідчив, що зі зростанням значення ІМТ зростала частота реєстрації ДІ, який відповідав «*non-dipper*» і «*night-peaker*». Так, у 57,8% пацієнтів з надмірною масою тіла ДІ відповідав «*dipper*». На другому місці були пацієнти з ожирінням I ст. (31,8%), на третьому – майже однакова кількість з ожирінням II та III ст. (по

5,2%). Найбільша кількість пацієнтів з надмірною масою тіла, а це 45,7% від загальної кількості пацієнтів з ДІ «non-dipper», ожиріння I ст. мали 41,7% пацієнтів, II ст. – 4,2%, така ж кількість пацієнтів спостерігалась з нормальним показником ІМТ (4,2%). З-поміж «night-peaker» переважали пацієнти з ожирінням I ст. (47,0%). Пацієнти з ожирінням II ст. і з НМТ становили по 23,5%, найменше було пацієнтів з ожирінням III ст. (5,8%).

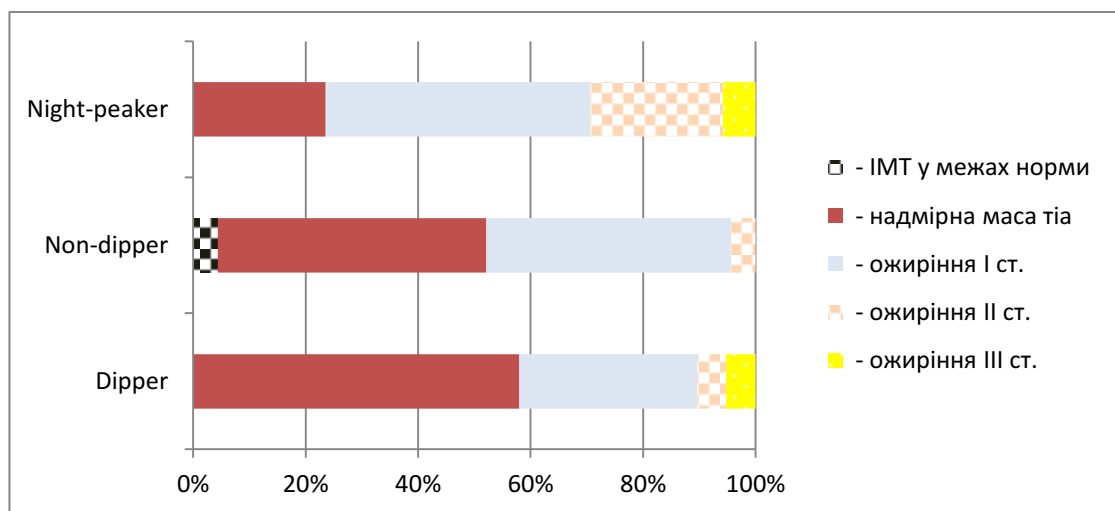


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів з поєднаною патологією за показником індексу маси тіла залежно від добового індексу АТ (у %).

Отож отримані результати засвідчують вагомість корегування зайвої ваги як одного з ключових факторів прогресування АГ.

Під час дослідження спостерігалось, що найвищі показники добових САТ (147,7 мм рт. ст.) і ДАТ (84,3 мм рт. ст.) були у «night-peaker»-пацієнтів, а найнижчі добові САТ (139,3 мм рт. ст.) і ДАТ (85,4 мм рт. ст.) у пацієнтів, ДІ в яких відповідав «dipper» (рис. 3.2). Варто зазначити, що наші дані підтверджуються результатами робіт інших дослідників [15, 26, 144].

Добові коливання АТ є однією з головних детермінант ураження органів-мішеней. Тому під час медикаментозної корекції АГ треба не тільки нормалізувати показники АТ, але й намагатися зменшити його варіабельність (добові коливання), яка має бути одним з критеріїв вибору антигіпертензивної терапії. До того ж відомо, що зміни структурно-

функціональних показників міокарда значною мірою спричинені підвищенням АТ, тому їх потрібно аналізувати дуже уважно, особливо в разі поєднання АГ з ОА.

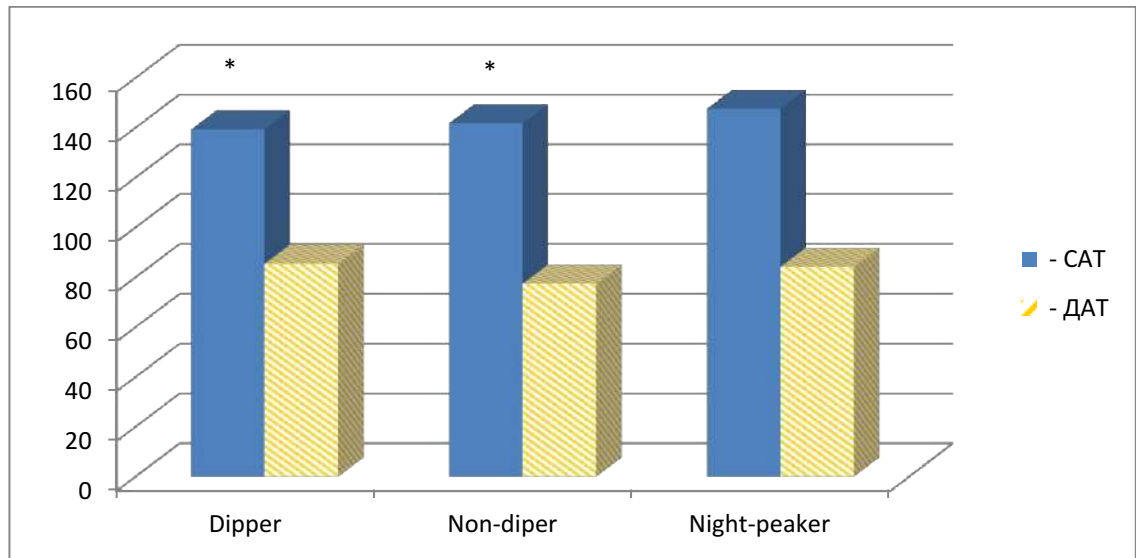


Рис. 3.2. Добові показники САТ і ДАТ у пацієнтів з поєднаними артеріальною гіпертензією й остеоартритом залежно від добового індексу.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у «night-peaker» ($p < 0,05$).

У табл. 3.3 наводимо показники оцінки структурно-функціонального стану міокарда за даними ЕхоКГ, які вказують на те, що зміни незначного чи помірного ступеня спостерігалися і в пацієнтів з АГ без поєднаної патології, і у випадку її коморбідності з ОА. Проте варто зазначити, що показники товщини МШП у групах I та II на 8% ($p < 0,05$) вищі, ніж у групі III. Показники розмірів ЛП у пацієнтів з поєднаною патологією (групи I та II) на 12,5% ($p < 0,05$) перевищують відповідні значення в пацієнтів з АГ без супутнього ОА (група III). Товщина стінки ЛШ в обстежуваних груп I та II помірна, що на 11,19% ($p < 0,05$) перевищує цей же показник у пацієнтів групи III, у яких стінка ЛШ незначно потовщена. У групі IV показники здебільшого відповідали нормі чи верхній межі норми. Окрім того, у хворих з коморбідною патологією встановлено достовірне підвищення маси

міокарда лівого шлуночка на 17,91% ($p < 0,05$) порівняно з даними в групі пацієнтів з ізольованою АГ. Показник ІММЛШ у хворих груп I та II перевищував на 15,86% ($p < 0,05$) аналогічний у хворих групи III.

Таблиця 3.3

Структурно-функціональні показники міокарда за даними ЕхоКГ (M±m)

Показник Група	Групи I та II (АГ + ОА)	Група III (АГ)	Група IV (ОА)	Група Контролю
Правий шлуночок (ПШ), см	2,32±0,04 ¹	2,18±0,08 ¹	2,17±0,04 ¹	1,74±0,13
Міжшлуночкова перегородка (МШП), см	1,35±0,02 ^{1,2,3}	1,26±0,02 ^{1,3}	1,18±0,03 ¹	1,01±0,03
Стінка лівого шлуночка (ЛШ), діастола, см	1,35±0,03 ^{1,2,3}	1,20±0,02 ¹	1,1±0,11	1,0±0,01
Фракція викиду (ФВ), %	58,60±0,87 ^{1,3}	61,20±0,92 ¹	63,30±0,94 ¹	67,0±0,70
Діаметр аорти, см	3,40±0,04 ^{1,2,3}	3,10±0,02 ¹	3,02±0,03	3,09±0,03
Ліве передсердя (ЛП)	4,64±0,06 ^{1,2,3}	4,1±0,51 ^{1,3}	3,92±0,06	3,76±0,07
ММЛШ (г)	277,98±10,22 ^{1,2,3}	228,19±8,62 ¹	222,08±7,05 ¹	160,59±2,11
ІММЛШ г/м ²	142,64±5,54 ^{1,2,3}	120,01±4,98 ¹	119,11±7,05	98,62±1,9

Примітка: ¹ – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ² – різниця вірогідна порівняно з показником у групі III ($p < 0,05$), ³ – різниця вірогідна порівняно з показником у групі IV ($p < 0,05$).

Отримані результати неінвазивних методів дослідження підтверджують обтяжений перебіг АГ у пацієнтів, у яких вона поєднується з ОА. На цій підставі вважаємо, що показники добового ритму АТ можуть бути маркерами раннього виявлення ураження органів-мішеней і прогресування АГ.

3.2. Зміни показників ліпідного спектра крові у хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартрит

Відомо, що на ранніх стадіях атеросклероз проявляється так званими ліпідними смужками, що містять пінисті клітини, багаті на ХС та його ефіри [286]. У подальшому навколо зони накопичення ліпідів розвивається сполучна тканина та формується фіброзна атеросклеротична бляшка. Згідно з прийнятою на сьогодні концепцією клінічне і прогностичне значення коронарного атеросклерозу визначаються стадією розвитку та морфологічними особливостями атеросклеротичних бляшок [22].

Відповідно до вищесказаного важливим й аргументованим для нас є дослідження ліпідного спектра крові обстежуваних, зокрема тих пацієнтів, які мають поєднані патології – АГ й ОА. Саме тому визначення цих показників теж увійшло до програми нашого дослідження. До того ж їх визначали до і після лікування з додаванням мелатоніну, що дозволило з'ясувати особливості показників.

Лабораторні результати ліпідного спектра на початку дослідження наведено в табл. 3.4 та свідчать, що порушення ліпідного обміну є у всіх чотирьох групах.

Таблиця 3.4

Показники ліпідного профілю в пацієнтів на початку дослідження (M±m)

Показник / Група	Група I АГ + ОА	Група II АГ + ОА	Група III АГ	Група IV ОА	Контрольна група
ЗХС, ммоль/л	5,90±0,26*	5,87±0,23*	5,61±0,23*	5,52±0,20*	3,76±0,26
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,07	1,41±0,06	1,37±0,07	1,37±0,05	1,26±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,46±0,27*	4,19±0,21*	4,13± 0,23*	4,19±0,21*	2,12±0,07

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p < 0,05).

Варто зазначити, що в пацієнтів груп I та II, які мають коморбідні АГ й ОА, ці показники гірші порівняно з показниками в пацієнтів груп III та IV, які не мають поєднання цих патологій. Це підтверджує нашу гіпотезу про взаємообтяжений перебіг АГ й ОА. Однак відомо, що дисліпідемія є одним з факторів ризику розвитку та прогресування як у випадку поєднання патологій, так і в разі ізольованого перебігу кожної з них [303]. Оцінка змін показників ліпидограми залежно від гендерного розподілу теж може слугувати одним з факторів ризику виникнення ускладнень і прогресування АГ й ОА. Отримані результати продемонстровано на рис. 3.3. Вони вказують, що в усіх досліджуваних групах жінки мали вищі показники загального холестеролу в сироватці крові порівняно з чоловіками у відповідних групах, тому вони входять до групи ризику та потребують додаткового контролю. Наші результати узгоджуються з результатами інших науковців, які стверджують, що жінки вдвічі частіше хворіють на ОА, ніж чоловіки, особливо в постменопаузальний період. До факторів ризику ОА відносять вік, жіночу стать і ожиріння [33 45, 54,297]. У постменопаузальних жінок з ОА віком 57 – 75 років базальний рівень маркерів деградації кісткової та хрящової тканини є вищим, ніж у чоловіків аналогічного віку.

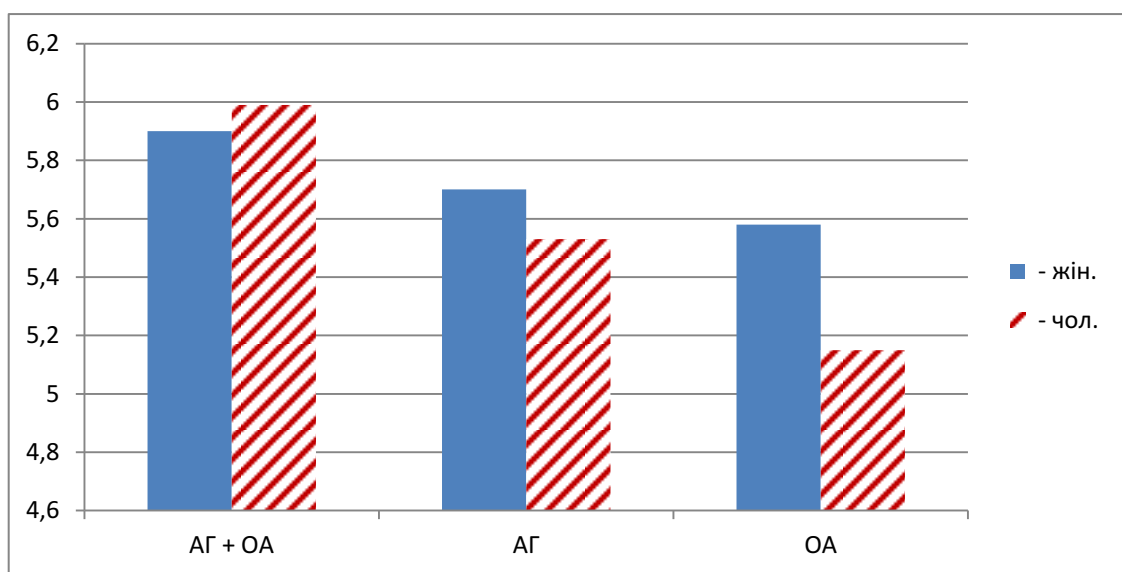


Рис. 3.3. Середній рівень загального холестеролу в групах за гендерною ознакою.

Щодо гендерного розподілу хворих на АГ, то варто зазначити, що в молодому віці частота виникнення АГ у чоловіків вища, проте цей розподіл нівелюється в постменопаузальний період у жінок [21, 62, 84, 170]. Це пояснюється тим, що статеві гормони є важливими регуляторами в організмі людини, а естрогени, як відомо, мають протективний ефект на ССС та підвищують репараційний потенціал судобів [311]. Згідно з американськими статистичними даними більше 50% жінок після 45 років мають виявлену АГ [269].

У хворих жіночої статі з поєднаними АГ й ОА рівень загального холестеролу був найвищим. Отже, дисліпідемія й жіноча стать можуть бути факторами ризику виникнення та прогресування поєднаної патології.

Встановлено також, що в обстежуваних, які мають ожиріння, підвищені показники рівня загального холестеролу, який до того ж корелює в них зі ступенем ожиріння: чим більше ожиріння, тим вищий рівень їх загального холестеролу. Зміни показника загального холестеролу залежно від ступеня ожиріння у хворих на поєднані АГ й ОА подано на рис. 3.4.

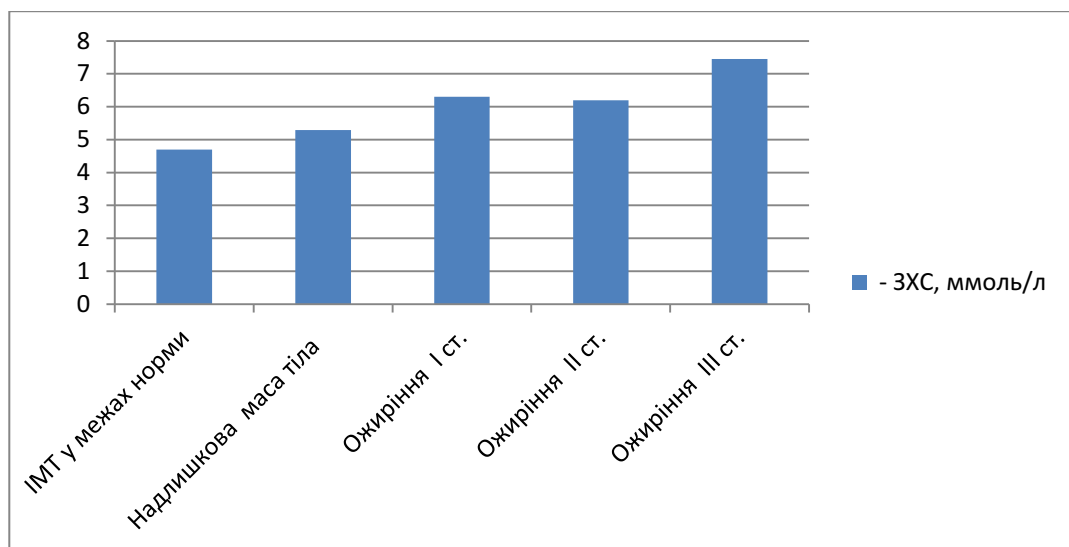


Рис. 3.4. Середній показник загального холестеролу у хворих на поєднані АГ й ОА залежно від значень їх індексу маси тіла.

Рис. 3.4 демонструє, що ступінь ожиріння проявляється зростанням показника загального холестеролу. Тому варто зазначити, що модифікація способу життя є одним з важливих немедикаментозних факторів полегшення перебігу АГ, нормалізації показників ліпідограми та запобігання появі чи прогресуванню ускладнень з боку серцево-судинної системи.

На рис. 3.5 продемонстровано зміни середньодобових значень САТ і ДАТ залежно від ІМТ у хворих на поєднані АГ й ОА (групи I та II). У процесі проведеного дослідження встановлено, що зі збільшенням ІМТ зростали й середньодобові показники САТ і ДАТ у відповідних пацієнтів. Особливо вираженою така тенденція була у хворих з надлишковою масою тіла, ожирінням I та II ст. Оскільки досліджуваних з нормальним ІМТ і таким, що відповідав ожирінню IV ст., було лише по одному в групі, їх середньодобові значення САТ і ДАТ не визначали.

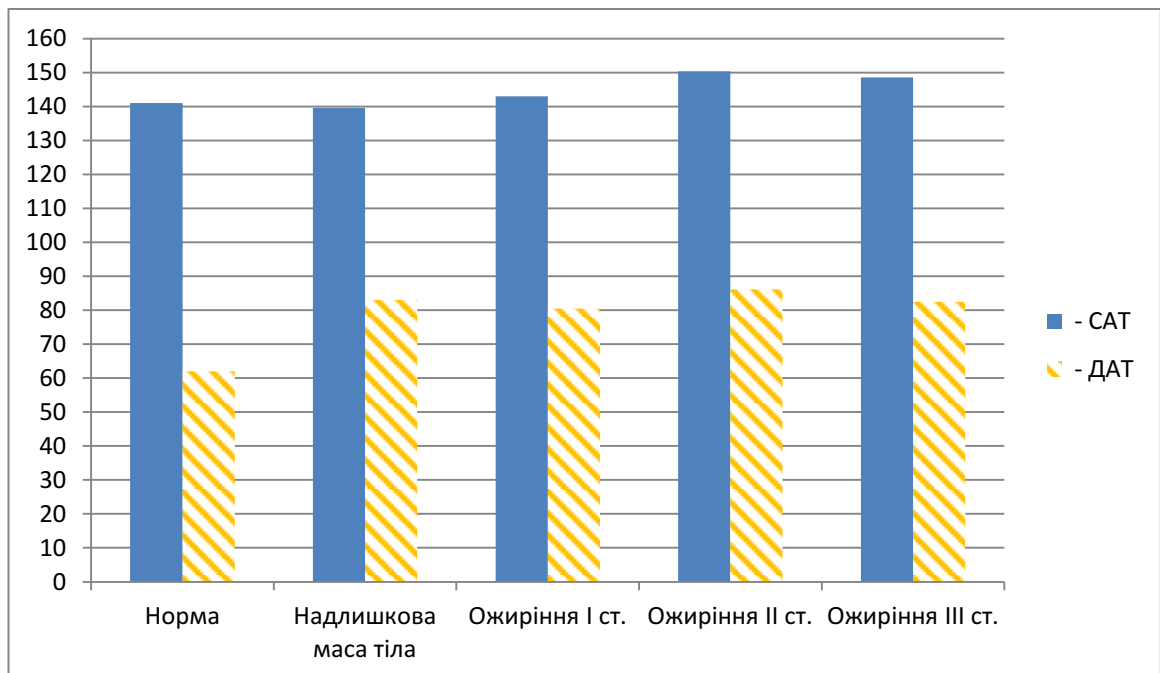


Рис. 3.5. Середньодобові значення САТ і ДАТ залежно від індексу маси тіла у хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартрит.

Результати, які ми отримали, знаходять підтвердження у працях інших дослідників і демонструють, що ризик смертності зростає під час ожиріння

[25, 147, 148]. Так, у хворих на АГ, які мають ожиріння, ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень зростає у 3 – 5 разів. За результатами Фремінгемського дослідження [145] визначено, що САТ і ДАТ підвищуються в середньому на 1 мм рт. ст. у випадку збільшення маси тіла на 1 кг.

Дані численних експериментальних і клінічних досліджень засвідчують, що антиоксиданти перешкоджають розвитку атеросклерозу. Зниження концентрації ліпідів призводить до зниження продуктів їх перекисного окиснення, що шкідливо впливають на ендотелій. Це підтверджує необхідність призначення гіполіпідемічних препаратів і подальшого контролю відповідних показників, які є маркерами ефективності / неефективності терапії. Дослідження останніх років доводять, що комбіноване лікування гіполіпідемічними препаратами й антиоксидантами має більш виражений позитивний ефект, ніж лікування без поєднання цих ліків у коморбідних хворих [23,27, 41].

На нашу думку, мелатонін може бути використаний як компонент комплексного лікування, оскільки, як відомо, має антиоксидантні властивості.

3.3. Зміни концентрацій мелатоніну та греліну в сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом

Нині науковці значну увагу приділяють біохімічним і молекулярним механізмам, що лежать в основі розвитку поєднаних АГ й ОА. Зусилля лікарів-дослідників спрямовані на якомога раннє виявлення захворювань і призначення адекватної комплексної терапії [299]. За останні роки відкрито нові гормони та нейромедіатори, які регулюють енергетичний обмін і харчову поведінку. З-поміж них і грелін (ghrelin) – гастроінтестинальний гормон, що виявляє різні біологічні властивості й ефекти: стимулює вивільнення гормону росту, покращує апетит, спричиняє анаболічну дію, впливає на вуглеводний обмін та роботу ССС [39, 271, 302]. Саме такий набір функціональних властивостей і зумовив нашу зацікавленість цим гормоном.

Незважаючи на наявність широкого спектра високоактивних лікарських препаратів, які відповідно до клінічних протоколів і рекомендацій призначають для лікування АГ (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II та їх сполучення з неприлізином, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів й ін.), а також застосування для лікування високотехнологічних втручань (імплантація кардіовертерів-дефібриляторів, серцева ресинхронізуюча терапія тощо) [5, 10, 74, 134, 138,], пошук нових ефективних і безпечних засобів фармакотерапії та високоінформативних і достовірних біомаркерів досліджуваних патологій продовжується. Це зумовлено, з одного боку, прогнозуванням зростання захворюваності на АГ у світі, ураженням під час цієї патології інших органів і систем, поєднанням її перебігом з ОА, а також недостатнім вивченням молекулярних мішеней і механізмів індивідуальної чутливості організму на введення ліків різного складу – з іншого.

На нашу думку, одним з-поміж можливих варіантів патогенетичного підходу до лікування цієї поєднаної патології може стати мелатонін.

Таблиця 3.5

Показники рівнів мелатоніну та греліну в гупах хворих на поєднані АГ й ОА порівняно з групою контролю до початку лікування (M±m)

Показник Група	Група I до лікування з додаванням мелатоніну	Група II до лікування без додавання мелатоніну	Група контролю
Мелатонін, пг/мл	38,88±4,68*	54,55±5,83*	125,43±8,13
Грелін, нг/мл	2,31±0,07*	3,07±0,12*	4,64±0,05

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Відповідно до плану дослідження у хворих на поєднану патологію (групи I та II) визначили рівні мелатоніну та греліну натще в сироватці крові на початку дослідження перед призначенням відповідної терапії. Низькі рівні

досліджуваних показників у хворих на поєднані АГ й ОА підтверджують нашу зацікавленість ними як маркерами ранньої діагностики перебігу та прогресування цих коморбідних захворювань.

Отримані результати зіставлено з відповідними показниками групи контролю та наведено в табл. 3.5 і на рис. 3.6 та 3.7.

У табл. 3.5 показано середні рівні концентрацій мелатоніну та греліну в сироватці крові досліджуваних обох груп до початку їх лікування з додаванням мелатоніну (група I) і без додавання мелатоніну (група II), а також у контрольній групі, щоб продемонструвати різницю між отриманими результатами.

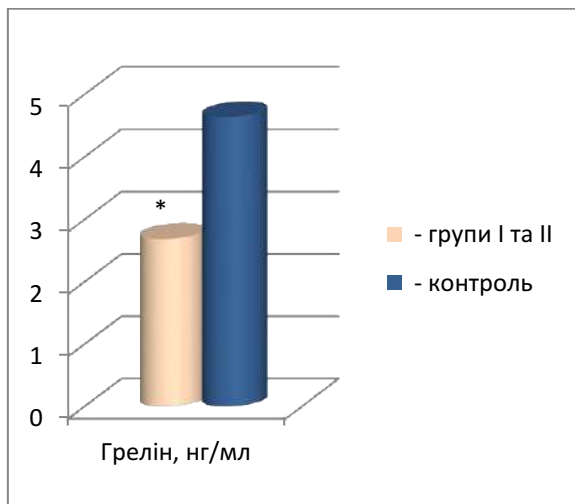


Рис. 3.6. Середній показник концентрації греліну в групі хворих на поєднані АГ й ОА порівняно з групою контролю.

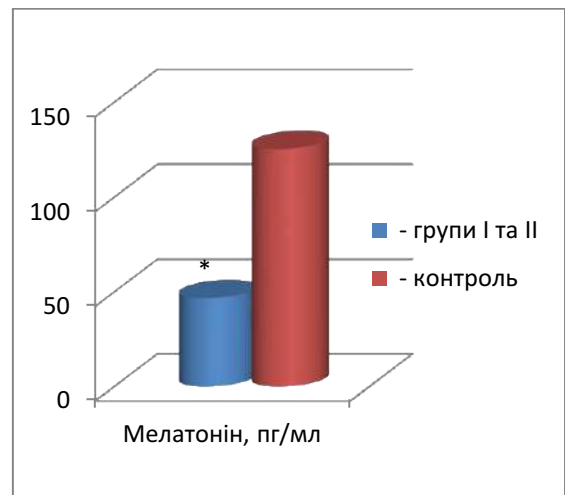


Рис. 3.7. Середній показник концентрації мелатоніну в групі хворих на поєднані АГ й ОА порівняно з групою контролю.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

На рис. 3.6 і 3.7 схематично зображено показники рівнів концентрацій мелатоніну та греліну в досліджуваних групи I та II для демонстрації їх різниці. Так, в обстежених груп I та II середні показники рівнів греліну в 1,7 раза ($2,69 \pm 0,12$ нг/мл) нижчі за аналогічний показник у групі контролю

($4,64 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,05$), а мелатоніну – у 2,6 раза ($46,71 \pm 6,26$ пг/мл) порівняно з таким же показником у контрольній групі ($125,43 \pm 8,13$ пг/мл, $p < 0,05$).

Зазначимо, що між рівнями мелатоніну й греліну в досліджуваних груп I та II встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,59$, $p < 0,05$) середньої сили (рис. 3.8). Цей зв'язок додатково підтверджує вагомість згаданих вище показників у патогенезі й перебігу поєднаних АГ й ОА і потребує подальшого вивчення.

Встановлено також і вазодилативний ефект греліну та його участь у регуляції системної гемодинаміки й АТ. Гормон знижує прояви дисфункції ендотелію у хворих з метаболічним синдромом шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту [27, 39]. У разі збільшення маси тіла рівень греліну в крові знижується. Враховуючи все вищесказане, вважаємо за доцільне з'ясувати залежність між рівнем греліну та показниками АТ у пацієнтів з поєднаною патологією.

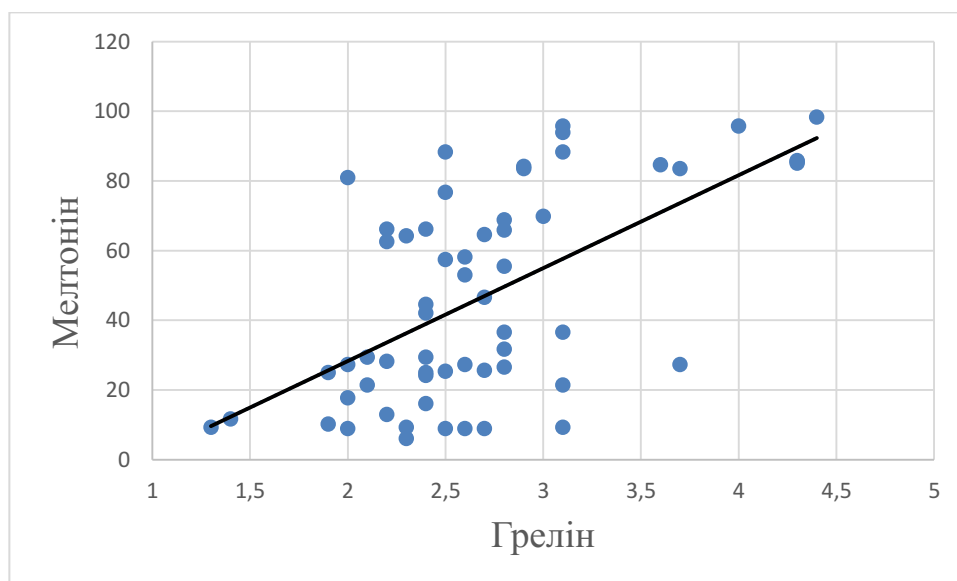


Рис. 3.8. Кореляційний зв'язок між показниками рівнів греліну і мелатоніну натще у хворих груп I та II.

У процесі дослідження встановлено, що в пацієнтів групи I (з поєднаними АГ й ОА) є зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,31$, $p < 0,05$) між показниками середньодобового САТ і концентрацією греліну (рис. 3.9).

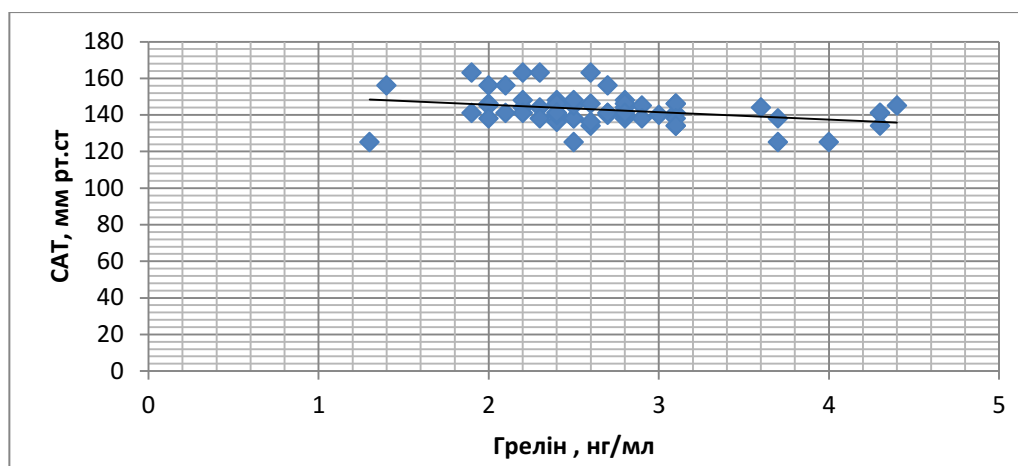


Рис. 3.9. Залежність величини середньодобового САТ від концентрації греліну у хворих на поєднані АГ й ОА.

Зворотній кореляційний зв'язок встановлено і між показниками концентрації в сироватці крові мелатоніну та даними середньодобового САТ ($r = -0,49$, $p < 0,05$) (рис. 3.10).

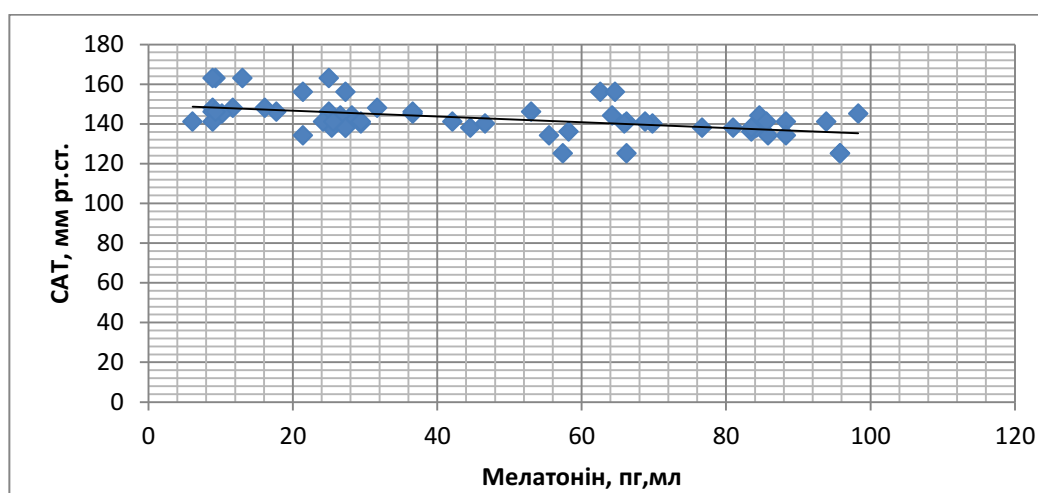


Рис. 3.10. Залежність величини середньодобового САТ від концентрації мелатоніну у хворих на поєднані АГ й ОА.

З метою всебічного дослідження хворих на поєднані патології (групи I та II) проаналізували також ступені їх нічного зниження тиску порівняно з їхніми показниками концентрацій мелатоніну та греліну (рис. 3.11 та 3.12).

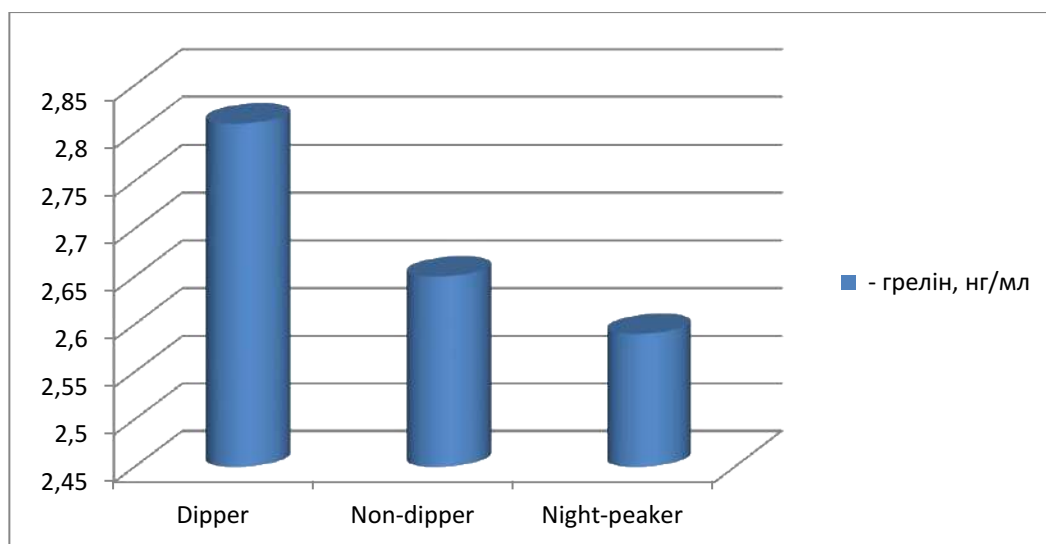


Рис. 3.11. Концентрація греліну в крові натще у пацієнтів з поєднаною патологією порівняно з добовим індексом.

Примітка: * – відмінність показника вірогідна порівняно з показником «dipper».

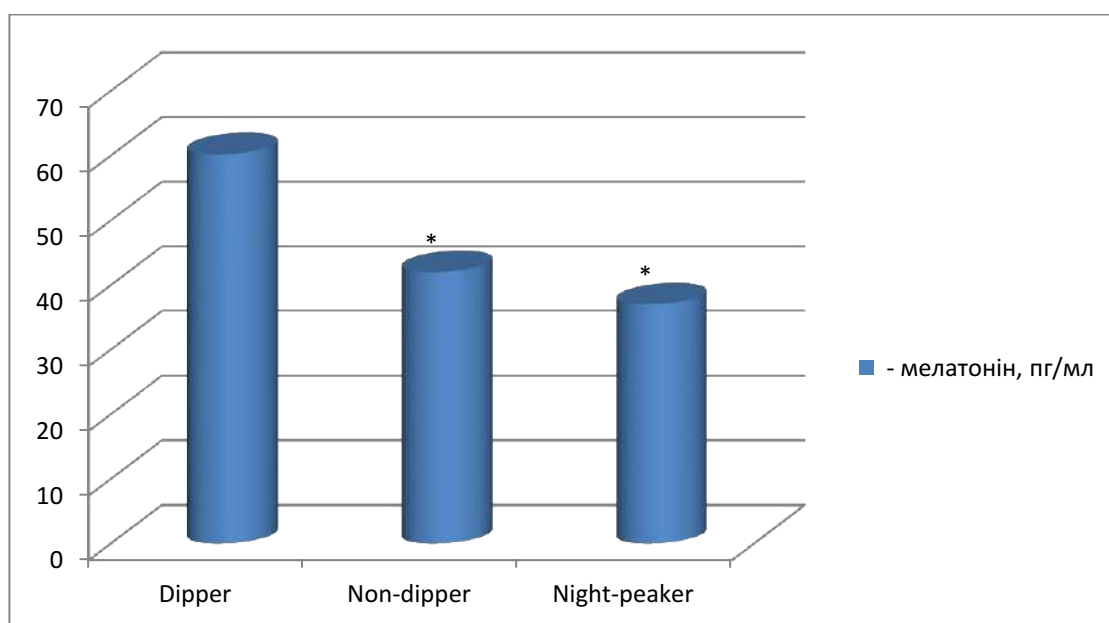


Рис. 3.12. Концентрація мелатоніну в крові натще у пацієнтів з поєднаною патологією порівняно з ДІ.

Примітка: * – відмінність показників вірогідна порівняно з показником «dipper» ($p < 0,05$).

У процесі аналізу з'ясували, що в значній частини хворих на поєднані АГ й ОА, у яких ДІ відповідав ступеню нічного зниження тиску «night-peaker»,

середні показники греліну ($2,59 \pm 0,21$ нг/мл) та мелатоніну ($37,0 \pm 7,4$ пг/мл) були найнижчими порівняно з контрольною групою. У випадках, коли ДІ в досліджуваних груп I та II відповідав «non-dipper», спостерігали вищі концентрації мелатоніну ($41,03 \pm 6,05$ пг/мл), при цьому концентрація греліну ($2,66 \pm 0,11$ нг/мл) у них майже не відрізнялась від концентрації в підгрупі «night-peaker». Найвищі середні показники мелатоніну ($60,2 \pm 7,1$ пг/мл) та греліну ($2,82 \pm 0,15$ нг/л) у групі з поєднаною патологією мали ті хворі, АТ яких відповідав профілю «dipper», що додатково підтверджує негативний кореляційний зв'язок між концентраціями мелатоніну та греліну і показниками САТ.

Показники мелатоніну, що відповідали ДІ «dipper», були достовірно вищі ($p < 0,05$) за показники мелатоніну в підгрупах з ДІ «non-dipper» та «night-peaker». У підгрупах «non-dipper» і «night-peaker» різниця показників була не достовірна. Така ж тенденція спостерігалась й у випадку середніх показників греліну, однак достовірно не підтвердилась.

Дані ЕхоКГ досліджуваних теж ретельно аналізували з метою виявлення особливостей перебігу чи нових механізмів розвитку й прогресування поєднаних АГ й ОА. Зокрема, нас цікавило, чи є залежність ГЛШ, як і добового САТ, від концентрацій в сироватці крові мелатоніну та греліну. У результаті детального вивчення з'ясували, що лише в 15% хворих на поєднані АГ й ОА не мали ознак ГЛШ, а в 85% – була ГЛШ (рис. 3.13).

Рис. 3.14, 3.15 демонструють, що в досліджуваних, які мали ознаки ГЛШ, показники концентрацій мелатоніну ($43,75 \pm 4,01$ пг/мл, $p < 0,05$) та греліну ($2,66 \pm 0,09$ нг/мл, $p > 0,05$) у сироватці крові були нижчими, а показники добового САТ ($143,65 \pm 1,22$ мм рт. ст., $p < 0,05$) – вищими. Як бачимо, отримані результати, як і дані літератури, підтверджують вплив мелатоніну та греліну на перебіг і виникнення серцево-судинних ускладнень [34, 35].

Отже, зворотна залежність між рівнем мелатоніну та показником середньодобового САТ, що виявлена у хворих на поєднані АГ й ОА, може

служувати підставою для включення синтетичного аналога мелатоніну до комплексної терапії таких пацієнтів. Вживання цього препарату, зважаючи на його кардіопротекторний, антигіпертензивний і хондропротекторний ефекти, буде полегшувати перебіг згаданих коморбідних захворювань.

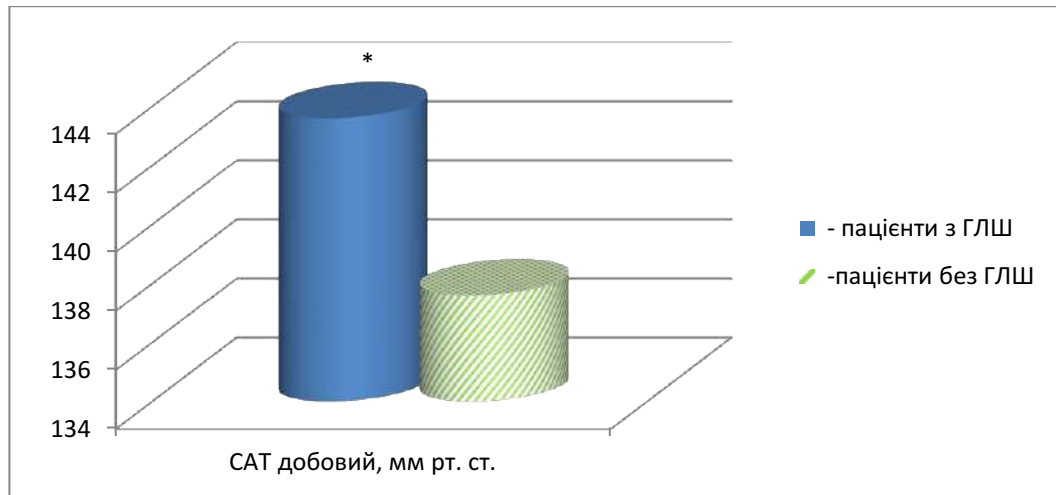


Рис. 3.13. Середні показники добового САТ залежно від наявності в пацієнтів ГЛШ.

Примітка: * – відмінність показників вірогідна порівняно з показником в осіб без ГЛШ ($p < 0,05$).

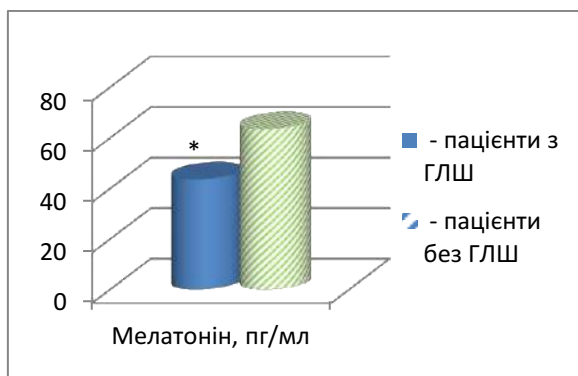


Рис. 3.14. Середні показники мелатоніну в сироватці крові хворих на поєднані АГ й ОА порівняно з наявністю ГЛШ.

Примітка: * – відмінність показників вірогідна порівняно з показником в осіб без ГЛШ ($p < 0,05$).

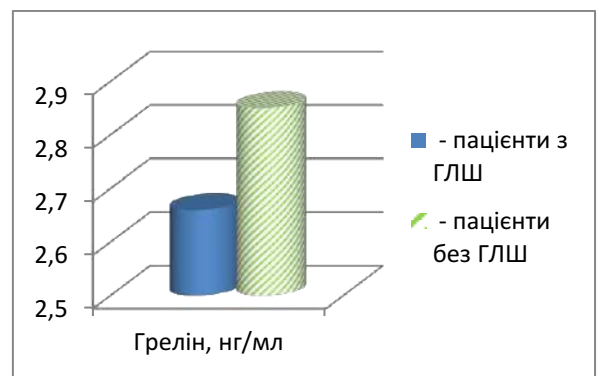


Рис. 3.15. Середні показники греліну в сироватці крові хворих на поєднані АГ й ОА порівняно з наявністю ГЛШ.

Відомо, що грелін регулює енергетичний обмін і харчову поведінку людини. Він, як гастроінтестинальний гормон, виявляє різні біологічні властивості й ефекти: стимулює вивільнення гормону росту, покращує апетит, спричиняє анаболічну дію, впливає на вуглеводний обмін та роботу ССС [39, 302, 309]. Саме такий набір функціональних властивостей і зумовив нашу зацікавленість цим гормоном теж.

Зазначимо, що і за даними наукових джерел, і за результатами наших досліджень, рівень греліну має зворотну кореляцію з ІМТ, показником жирової маси тіла, ожирінням, рівнями лептину, обестатину й інсуліну, кількістю адипоцитів [32]. Як відомо, грелін підвищується у відповідь на втрату ваги внаслідок низькокалорійних дієт, модифікацій способу життя, ракової кахексії, нервово-психічної анорексії, хронічної недостатності – серцевої, ниркової, печінкової. Припускають, що під час голодування рівень греліну підвищується та виконує антидепресантну дію. Встановлено також і вазодилативний ефект греліну та його участь у регуляції системної гемодинаміки й АТ. Гормон знижує прояви дисфункції ендотелію у хворих з метаболічним синдромом шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту. У разі збільшення маси тіла рівень греліну в крові знижується.

Враховуючи все вищесказане, ми вирішили, що буде доцільним перед проведенням цього дослідження всім пацієнтам визначити ІМТ, щоб визначити залежність між показниками ІМТ і рівнем греліну в сироватці крові. Розподіл пацієнтів, хворих на поєднані АГ й ОА за показниками ІМТ подано на рис. 3.16.

Середнє значення показника ІМТ у досліджуваних групи I та II становить $30,76 \pm 0,54$ кг/м², що значно вище норми ($N = 18,5 - 24,9$). Надлишкову масу тіла встановлено в 43,3% пацієнтів, ожиріння I ступеня – у 41,7%, ожиріння II ступеня – у 10%, ожиріння III ступеня – 3,3%. У межах норми ІМТ був лише у 1,7% досліджуваних. У контрольній групі середній показник ІМТ становив $22,27 \pm 0,72$ кг/м.

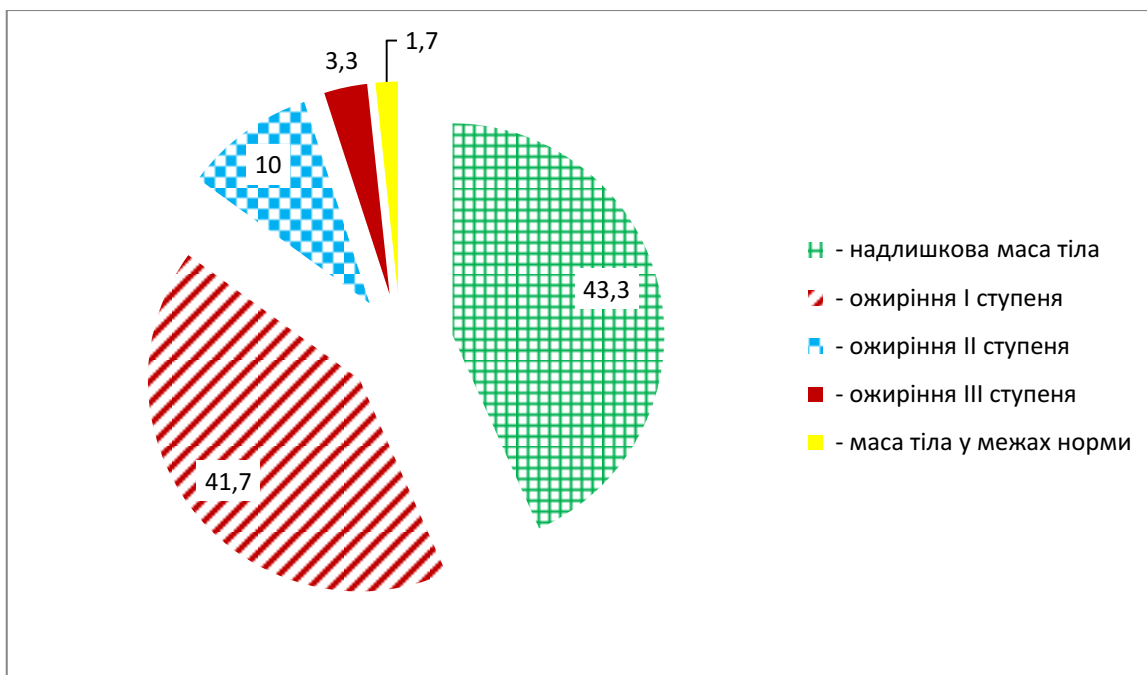


Рис. 3.16. Розподіл хворих на поєднані АГ й ОА за величиною ІМТ.

У процесі дослідження з'ясовано, що чим вищий показник ІМТ, тим нижчі вміст греліну в сироватці крові хворих на поєднані патології ($r = -0,56$, $p < 0,01$). Це також свідчить, що грелін відіграє важливу роль у патогенезі та клінічному перебігу такої коморбідної патології, як АГ й ОА.

Залежність показника ІМТ від рівня греліну в сироватці крові пацієнтів з поєднаною патологією (групи I та II) подано на рис. 3.17.

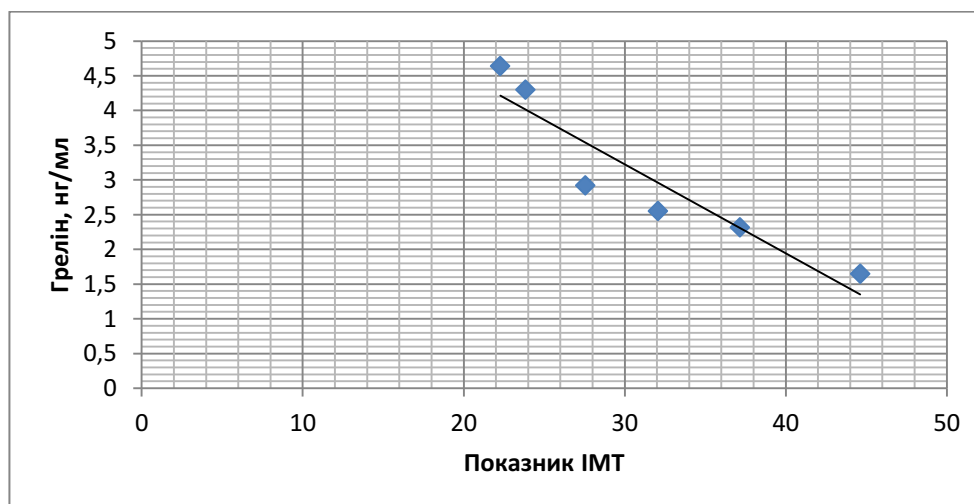


Рис. 3.17. Зв'язок показників ІМТ і рівнів греліну в сироватці крові досліджуваних груп I та II.

У процесі дослідження додатково з'ясували, що чим нижчі показники мелатоніну в сироватці крові обстежених пацієнтів, тим вищий показник ІМТ ($r = -0,35$, $p < 0,01$). Залежність показника ІМТ від рівня мелатоніну в сироватці крові пацієнтів з поєднаною патологією (групи I та II) подано на рис. 3.18.

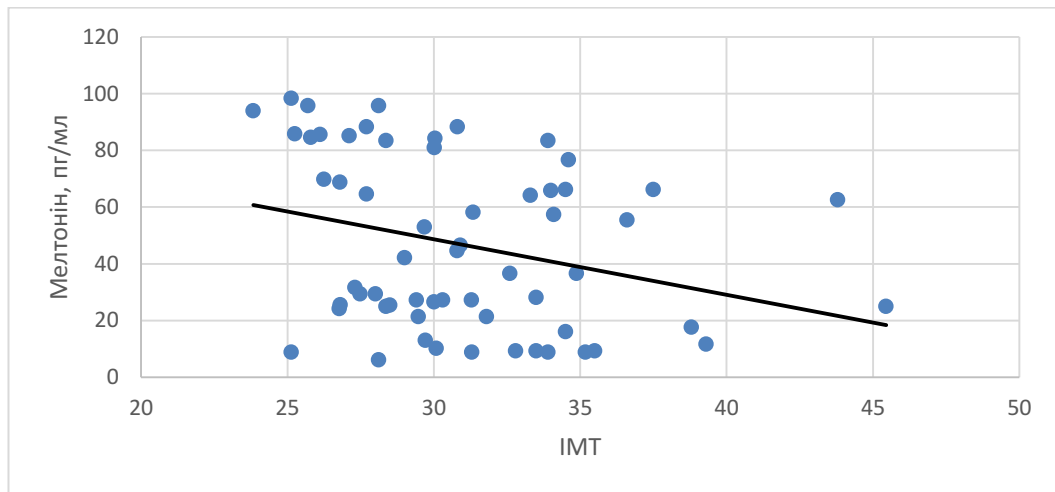


Рис. 3.18. Зв'язок показників індексу маси тіла і рівнів мелатоніну в сироватці крові досліджуваних груп I та II.

Іншим важливим фактором прогресування АГ й ОА, окрім ожиріння, є гіперхолестеролемія. Тільки в 26,7% хворих на поєднані патології (групи I та II) рівень загального холестеролу відповідав межам норми, тому його показники теж дослідили з погляду зв'язку з концентраціями мелатоніну та греліну (рис. 3.19, 3.20).

Як бачимо з рис. 3.19 та 3.20, у тих хворих на поєднані АГ й ОА, у яких показник загального холестеролу відповідав межам норми, концентрації греліну ($2,84 \pm 0,19$ мг/мл) невірогідно ($p > 0,05$) та мелатоніну ($61,08 \pm 7,81$ пг/мл) з достовірною відмінністю ($p < 0,05$) у сироватці крові були вищими, ніж у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Отримані результати додатково підтверджуються негативними кореляційним зв'язком між мелатоніном і ЗХС ($r = -0,26$, $p < 0,05$) та між греліном і ЗХС ($r = -0,16$, $p < 0,05$).

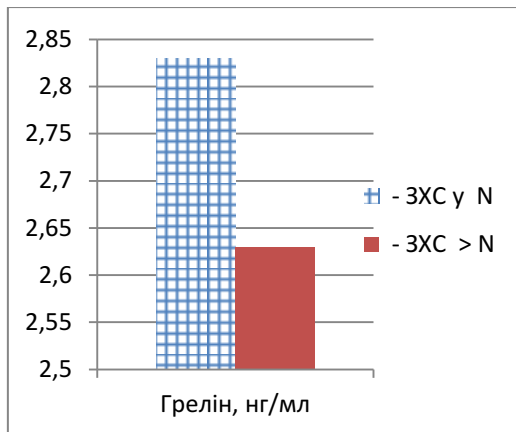


Рис. 3.19. Рівень греліну в сироватці крові залежно від вмісту загального холестеролу.

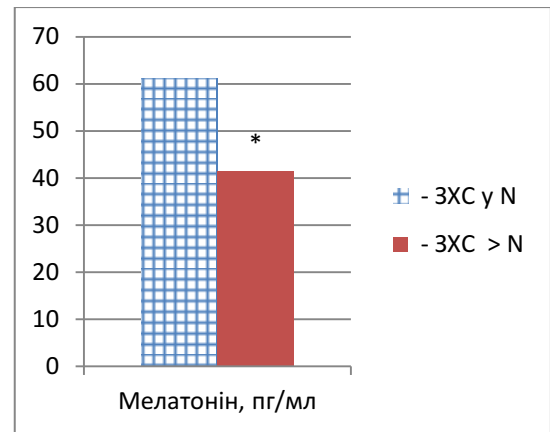


Рис. 3.20. Рівень мелатоніну в сироватці крові залежно від вмісту загального холестеролу.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб з ХС у межах норми ($p < 0,05$).

Отже, показник рівня греліну має зворотний зв'язок із показником ІМТ у пацієнтів групи I та II. Встановлена зворотна залежність між базальним рівнем греліну й показником середньодобового САТ та ІМТ вірогідно асоціює підвищення АТ і підтримує надмірну масу тіла.

3.4. Особливості показників якості життя у хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартроз

Відповідно до програми дослідження за допомогою опитувальника SF-36 оцінили суб'єктивну задоволеність пацієнтів усіх груп ЯЖ за 8 параметрами: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗСЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ) та психічне здоров'я (ПЗ) ще до початку їх лікування.

Результати, подані в табл. 3.6, свідчать про достовірне погіршення ЯЖ за рахунок і фізичного, і психологічного компонентів у хворих усіх груп. Так, середні показники за всіма шкалами у групі I нижчі за аналогічні в

контрольній групі: ФФ – в 1,59, РФ – в 1,56, ІБ – в 1,58, ЗСЗ – в 1,55, ЖА – в 1,52, СФ – в 1,59, РЕФ – в 1,50, ПЗ – в 1,61 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6

Результати анкетування щодо ЯЖ на початку дослідження

Показники / Група	Група I (АГ + ОА)	Група II (АГ + ОА)	Група III (АГ)	Група IV (ОА)	Група Контролю
ФФ	53,2±0,63 ^{1,2,3}	52,7±0,55 ^{1,2,3}	59,2±1,01 ¹	58,1±0,63 ¹	84,7±0,87
РФ	52,9±0,62 ^{1,2,3}	51,9±0,42 ^{1,2,3}	58,8±0,92 ¹	57,4±0,43 ¹	81,9±0,74
ІБ	51,5±0,45 ^{1,2,3}	52,1±0,35 ^{1,2,3}	60,9±1,09 ¹	56,5±0,61 ¹	82,4±0,86
ЗСЗ	54,8±0,71 ^{1,2,3}	53,9±0,48 ^{1,2,3}	70,0±0,7 ¹	71,2±0,38 ¹	85,3±0,98
ЖА	56,6±1,0 ^{1,2,3}	57,1±0,79 ^{1,2,3}	68,9±0,53 ¹	69,1±0,52 ¹	86,7±0,75
СФ	55,2±0,76 ^{1,2,3}	54,8±0,48 ^{1,2,3}	66,2±0,68 ¹	68,1±0,40 ¹	88,1±0,78
РЕФ	56,1±0,92 ^{1,2,3}	56,8±0,68 ^{1,2,3}	63,8±0,53 ¹	64,5±0,50 ¹	84,9±0,77
ПЗ	57,0±0,78 ^{1,2,3}	56,6±0,81 ^{1,2,3}	69,3±0,58 ¹	69,2±0,53 ¹	92,2±0,59

Примітка: ¹ – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ² – різниця вірогідна порівняно з показником у групі III ($p < 0,05$), ³ – різниця вірогідна порівняно з показником у групі IV ($p < 0,05$).

У групі II порівняно з контрольною групою за цими ж шкалами маємо таку картину: ФФ – в 1,60, РФ – в 1,57, ІБ – в 1,57, ЗСЗ – в 1,58, ЖА – в 1,51, СФ – в 1,60, РЕФ – в 1,4, ПЗ – в 1,62 рази нижчі ($p < 0,05$).

Середні показники складових ЯЖ у пацієнтів групи III теж нижчі порівняно з контрольною групою: ФФ – в 1,43, РФ – в 1,39, ІБ – в 1,34, ЗСЗ – в 1,20, ЖА – в 1,26, СФ – в 1,32, РЕФ – в 1,32, ПЗ – в 1,33 рази ($p < 0,05$).

Порівняно з групою практично здорових осіб у групі IV результати також були нижчі: ФФ – в 1,45, РФ – в 1,42, ІБ – в 1,45, ЗСЗ – в 1,19, ЖА – в 1,25, СФ – в 1,29, РЕФ – в 1,31, ПЗ – в 1,32 рази ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що у хворих з коморбідними АГ й ОА (групи I та II) порівняно з досліджуваними груп, які не мають поєднаної патології (групи III та IV), а також з контрольною групою показники достовірно гірші ($p < 0,05$),

а це вже є вагомою підставою необхідності фармакологічної корекції згаданих вище захворювань, зокрема додавання синтетичного аналога мелатоніну до комплексного лікування.

Порівняльний аналіз досліджуваних показників у балах зображено на рис. 3.21. Він демонструє, що результати в групах I та II, у яких спостерігалась АГ, поєднана з ОА, майже за всіма шкалами збігаються. Також у цих групах, на протигагу іншим досліджуваним групам, очевидними є низькі показники ЯЖ за всіма його складовими. Можемо підсумувати, що у хворих на поєднані АГ й ОА спостерігається тісний взаємозв'язок психологічного стану та клінічної симптоматики.

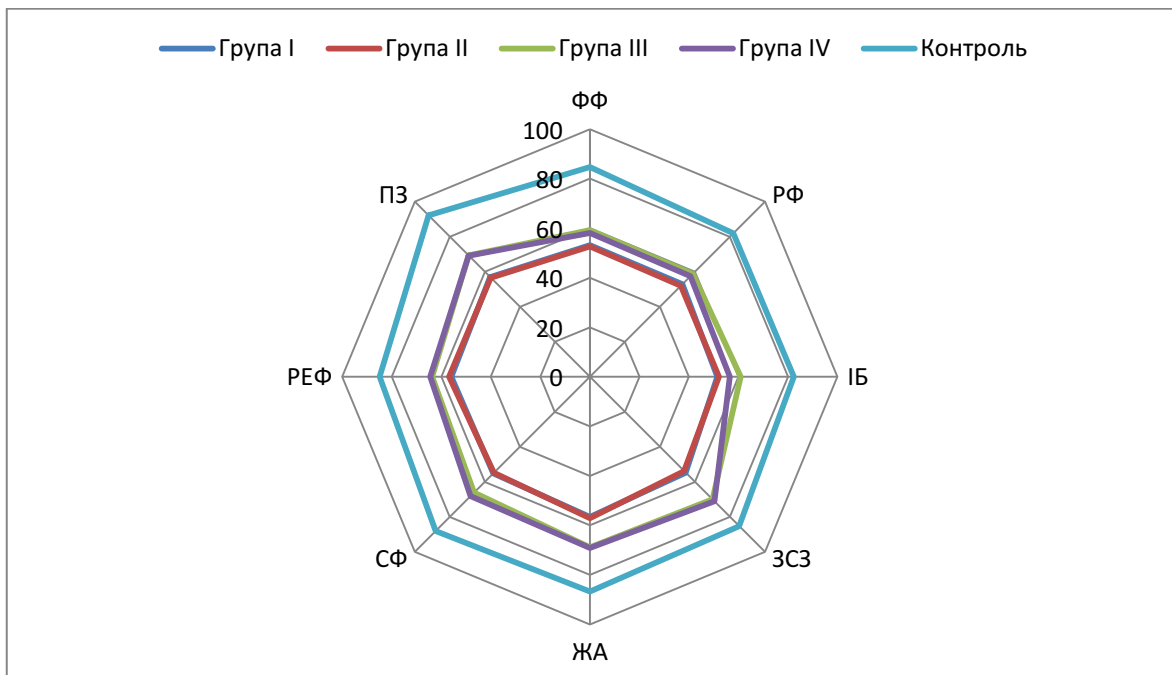


Рис. 3.21. Порівняльний аналіз параметрів SF-36 у хворих груп дослідження, у балах.

Зважаючи на вищезазначене, рекомендуємо на практиці ретельно обстежувати пацієнтів, з'ясувати показники їх ЯЖ, вивчати дані лабораторних та інструментальних досліджень, тобто застосовувати комплексний підхід до діагностики й лікування пацієнтів. Такий підхід допоможе запобігати загостренню супутньої патології та забезпечить

вчасність призначення медикаментозної корекції. Бо, як відомо, за наявності поєднаної патології спостерігається значне обмеження життєдіяльності пацієнтів, яке утруднює виконання повсякденних справ.

Наша зацікавленість мелатоніном як кардіопротектором мотивована і даними літератури, і результатами власних досліджень [150, 162]. Так, порушення якості та тривалості сну, що дуже часто трапляються під час ожиріння й АГ [155], часто призводять до підвищення активності симпатичної нервової системи і як наслідок – до зміни секреції мелатоніну. Тому низка дослідників вважають їх предикторами розвитку АГ.

Відомо, що АГ й ОА належать до хронічних захворювань, які асоціюються з больовим синдромом, прогресуючим перебігом і зниженням якості життя [236]. А ці фактори погіршують ефективність лікування. За результатами нашого дослідження, у хворих з поєднаною патологією переважали скарги на загальну слабкість, швидку втомлюваність, головний біль, задишку й важкість під час ходьби, суглобовий біль. Менш вираженими та рідше траплялись скарги на ранкову скутість, шум і дзвін у вухах, біль за грудниною зліва, пітливість, відчуття підвищеного тиску, підвищення апетиту.

За кількістю уражених суглобів в обстежуваних хворих з діагностованим ОА переважав поліостеоартроз. Перше місце займали ураження колінних суглобів, на другому – ураження гомілковостопних та кульшових. Локалізація ОА в суглобах стоп і верхніх кінцівок траплялася зрідка.

Клінічна картина АГ здебільшого відповідала II стадії ($n = 51$ (85%)), а в решти виявлено I стадію захворювання ($n = 9$ (15%)) – усе відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) (2020), Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018), Української асоціації кардіологів (2017).

Варто зазначити, що під час опитування досліджуваних з'ясовували, чи є в сімейному анамнезі серцево-судинні захворювання, дисліпідемія, надлишкова маса тіла, дисгормональні зміни й вікова залежність, а також

систематичні емоційні навантаження, тобто визначали фактори ризику розвитку АГ (зокрема, і в разі поєднання з ОА й ожирінням).

Аналіз зібраного матеріалу показав, що в пацієнтів основними факторами ризику було ожиріння, спричинене здебільшого систематичним недотриманням принципів раціонального харчування (переїдання, високий вміст солі та тваринних жирів, недостатнє споживання овочів і фруктів) і гіподинамії.

Отже, на перебіг захворювання пацієнтів потрібно впливати комплексно: оптимально підібрати медикаментозне лікування та водночас переконувати в необхідності дотримання здорового способу життя. Ефективність терапії теж необхідно оцінювати комплексно, враховуючи як об'єктивні (дані інструментальних інвазивних та неінвазивних досліджень), так і суб'єктивні показники (скарги, опитувальники).

Висновки до розділу 3

1. Результати ДМАТ і ЕхоКГ, отримані під час дослідження хворих на поєднані АГ й ОА, свідчать про їх взаємообтяжений перебіг і більший ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи.

2. Діагностувати коморбідні АГ й ОА на ранніх етапах з метою підбору відповідної медикаментозної корекції та запобігання їх прогресуванню можна, використовуючи такі неінвазивні методи дослідження, як ДМАТ й ЕхоКГ, а також опитувальник SF-36 для оцінки якості життя.

3. Виявили залежність показників ІМТ від рівнів мелатоніну та греліну в сироватці крові пацієнтів з поєднаною патологією (групи I та II).

4. Низькі показники вмісту греліну й мелатоніну в сироватці крові хворих на поєднані АГ й ОА є «ранніми» достовірними прогностичними маркерами розвитку та прогресування цих коморбідних патологій.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Sobko D., Ilashchuk T., Navchuk I. Melatonin and ghrelin as “early” prognosis markers of progression of arterial hypertension and osteoarthritis in the

case of their comorbidity. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(3 P 2):697-701. <https://doi.org/10.36740/WLEK202103224>.

2. Собко ДІ, Ілащук ТО, Окіпняк ІВ. Оцінка добового профілю артеріального тиску й особливостей гемодинаміки в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(4):100-6. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.17>.

3. Sobko D., Ilashchuk T., Navchuk I. Effect of melatonin drugs on the dynamics of lipid profile indicators in patients with arterial hypertension and osteoarthritis. *MODERN SCIENCE - MODERNÍ VĚDA* 2021; № 2: 153-158.

4. Sobko DI., Ilashchuk TO., Navchuk IV. Indicators of lipid profile in patients with arterial hypertension, osteoarthritis and in the case of their comorbidity. VIII науково-практична конференція «Природничі читання», 24-26 червня 2021 р., м. Братислава (Словаччина):5-6.

5. Собко ДІ. Оцінка добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 р.):121.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОЄДНАНІ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Й ОСТЕОАРТРОЗ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТУ МЕЛАТОНІНУ

4.1. Аналіз впливу препарату мелатоніну в складі комплексної терапії на добові профілі артеріального тиску, на клінічні прояви поєднаних артеріальної гіпертензії й остеоартриту та на якість життя

Основною метою лікування поєднаних АГ й ОА є призупинення прогресування захворювань з довгостроковим максимальним зниженням ризику виникнення серцево-судинних і артрологічних ускладнень, інвалідності та смертності.

Згідно з останніми рекомендаціями Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) (2020) [288], Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018) [8, 12, 33, 34, 50], Української асоціації кардіологів (2017) [8, 81], лікування АГ має бути спрямоване на одночасне вирішення декількох завдань, як-от: досягнення цільового рівня АТ, модифікацію факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень та органопротекцію. Для успішної їх реалізації доцільно в комплексі зі стандартним лікуванням призначати препарат мелатоніну, який буде покращувати перебіг поєднаних патологій – АГ й ОА.

Варто зазначити, що рівень мелатоніну в організмі знижується не тільки на тлі вікових змін, але й внаслідок порушень антиоксидантного потенціалу, активного витрачання енергії або ж зниження функціонування ішемізованих клітин. Усе це стає причиною виснаження ферментних систем, які беруть участь у синтезі мелатоніну, що в результаті додатково пригнічує і без того низьку його ранкову секрецію [38]. Зміни в процесі продукування мелатоніну призводять до неузгодженості між біологічними ритмами організму та діяльністю життєво важливих органів і систем, з-поміж них – і

серцево-судинної. Відомо, що розвиток гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань пов'язаний з оксидативним стресом [32]. Мелатонін знижує вміст окислювальних радикалів і пригнічує перекисне окиснення ліпідів. Ця властивість пов'язана з амфіфільною будовою молекули мелатоніну. Зниження АТ під впливом мелатоніну виникає внаслідок збільшення активності антиоксидантних ферментів – каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази. Мелатонін також знижує підвищений під впливом фенілефрину й норадреналіну тонус судин, тому його вплив на АТ пов'язують із пригніченням симпатичної іннервації та рівня норепінефрину.

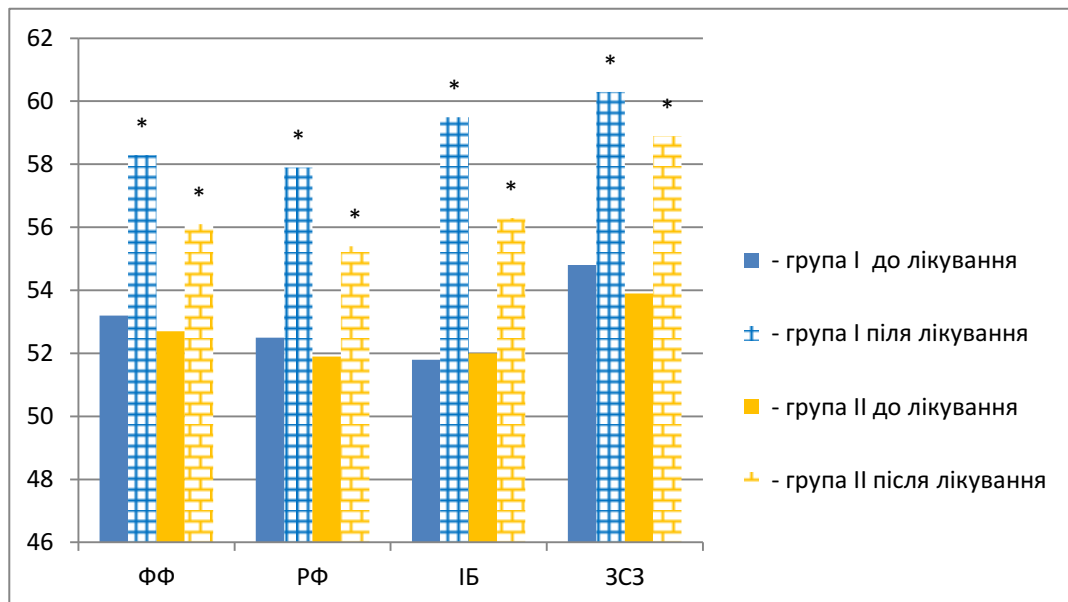


Рис. 4.1. Результати анкетування SF-36 (фізичний компонент здоров'я) пацієнтів основних груп до та після їх лікування.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$). ФФ – фізичне функціонування; РФ – рольове функціонування; ІБ – інтенсивність болю; ЗСЗ – загальний стан здоров'я.

Окрім того, експериментально засвідчено, що мелатонін володіє хондропротекторним потенціалом і може бути залучений до саногенезу ОА через вплив на циркадіанні ритми хондроцитів [237]. Відомо, що у хворих на

ОА частіше, ніж у загальній популяції, виявляються порушення сну, депресивні та когнітивні порушення [13, 31, 234].

Результати повторного анкетування хворих груп I та II після місячного прийому мелатоніну на тлі основного лікування та без його додавання до лікування подано на рис. 4.1 та 4.2. Вони демонструють позитивну динаміку показників ЯЖ у пацієнтів груп I та II. Зокрема, після курсової терапії з включенням препарату мелатоніну в пацієнтів групи I відбулися такі зміни: ФФ покращилося на 8,7% порівняно з вихідними даними (тобто з даними до лікування) (з $53,23 \pm 0,63$ до $58,37 \pm 0,66$), РФ – на 9,3% (з $52,97 \pm 0,62$ до $59,13 \pm 0,63$), ІБ – на 12,9% (з $51,5 \pm 0,45$ до $59,57 \pm 0,47$), ЗЗ – на 9,1% (з $54,73 \pm 0,71$ до $60,63 \pm 0,7$), ЖА – на 9,0% (з $56,6 \pm 10$ до $62,3 \pm 0,96$), СФ – на 17,7% (з $55,27 \pm 0,76$ до $67,13 \pm 0,75$), РЕФ – на 12,6% (з $56 \pm 0,92$ до $64,23 \pm 0,87$), ПЗ – на 16,2% (з $57 \pm 0,78$ до $68,17 \pm 0,8$) ($p < 0,05$).

Показники ЯЖ у пацієнтів групи II теж змінилися в бік покращання порівняно з вихідними даними: ФФ зріс на 6,0% (з $52,73 \pm 0,55$ до $57,97 \pm 0,55$), РФ – на 6,3% (з $51,9 \pm 0,42$ до $56,5 \pm 0,59$), ІБ – на 7,6% (з $52,17 \pm 0,35$ до $56,97 \pm 0,55$), ЗЗ – на 8,4% (з $53,87 \pm 0,48$ до $58,93 \pm 0,47$), ЖА – на 6,3% (з $57,1 \pm 0,79$ до $61,47 \pm 0,76$), СФ – на 7,7% (з $54,8 \pm 0,48$ до $59,4 \pm 0,54$), РЕФ – на 9,9% (з $56,83 \pm 0,68$ до $63,13 \pm 0,72$), ПЗ – на 10,8% (з $56,63 \pm 0,81$ до $63,53 \pm 0,75$) відповідно ($p < 0,05$). Як бачимо, кращі результати спостерігаються в пацієнтів групи I, оскільки відсоток покращання вищий. Це додатково підтверджує доцільність застосування препарату мелатоніну в комплексі з базисною терапією.

Варто зазначити, що в пацієнтів групи I показники за шкалами РФ, ІБ, СФ та ПЗ після 4-тижневого курсу вживання синтетичного аналога мелатоніну були достовірно кращі, ніж у пацієнтів групи II, які не приймали його (рис. 4.3).

На рис. 4.3 зображено порівняльний аналіз результатів опитування після лікування між групами I та II. Він демонструє кращу тенденцію наближення до показників у практично здорових осіб у групі I, ніж у групі II.

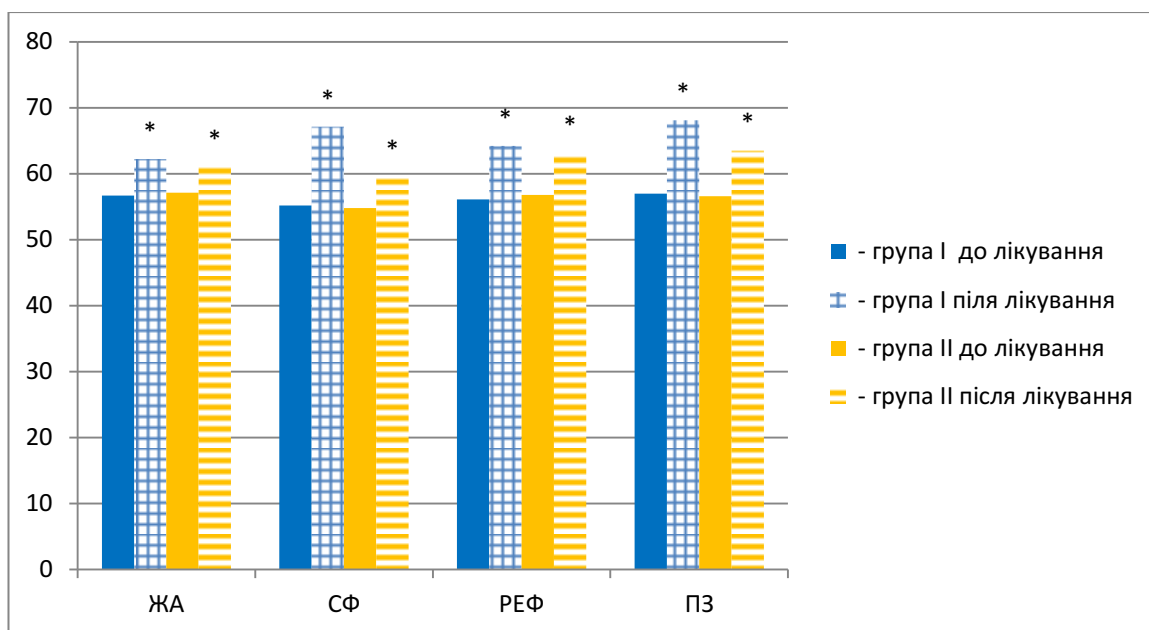


Рис. 4.2. Результати анкетування SF-36 (психологічний компонент здоров'я) пацієнтів основних груп до та після їх лікування.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$). ЖА – життєва активність; СФ – соціальне функціонування; РЕФ – рольове емоційнн функціонування; ПЗ – психічне здоров'я.

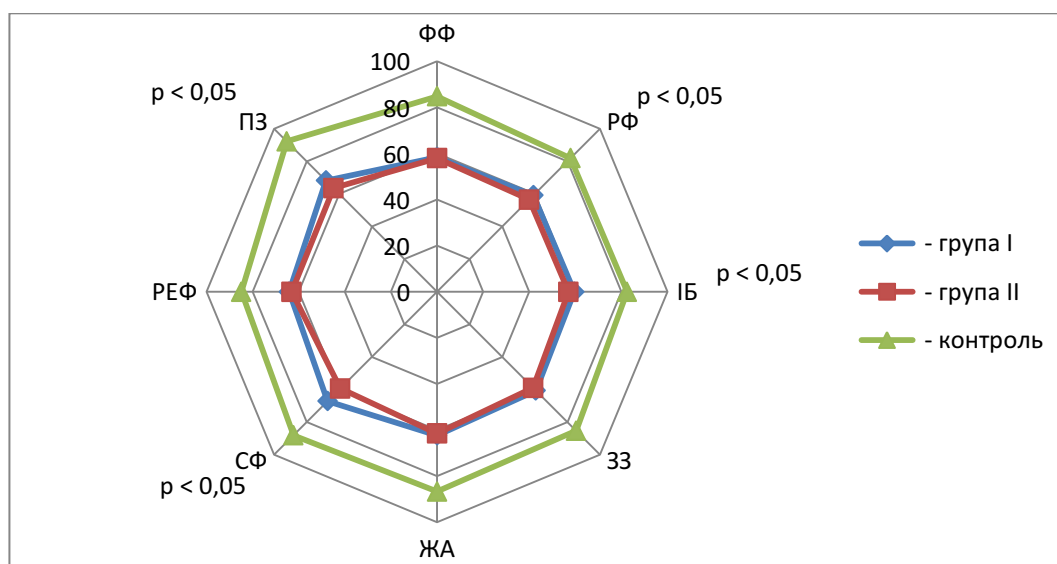


Рис. 4.3. Порівняльний аналіз параметрів SF-36 у хворих груп I та II після лікування.

Рис. 4.4 демонструє, що на тлі додавання препарату мелатоніну до базової терапії поєднаних АГ й ОА в пацієнтів групи I такі складові якості

життя, як рольове функціонування, інтенсивність болю, психічне здоров'я та соціальне функціонування, покращуються швидше порівняно з пацієнтами в групі II, які не отримували препарат мелатоніну ($p < 0,05$).

Зокрема, послабшав негативний вплив фізичного стану на щоденну діяльність і на соціальну активність, знизилась інтенсивність і частота болю, покращився настрій та порідшали прояви стурбованості. До того ж такі позитивні зміни відбулися попри коморбідність. Окрім того, в пацієнтів зросла прихильність до лікування, що також позитивно впливає на його ефективність. Вважаємо це ще одним підтвердженням вагомого позитивного впливу на ЯЖ терапії, яку ми запропоנוвали.

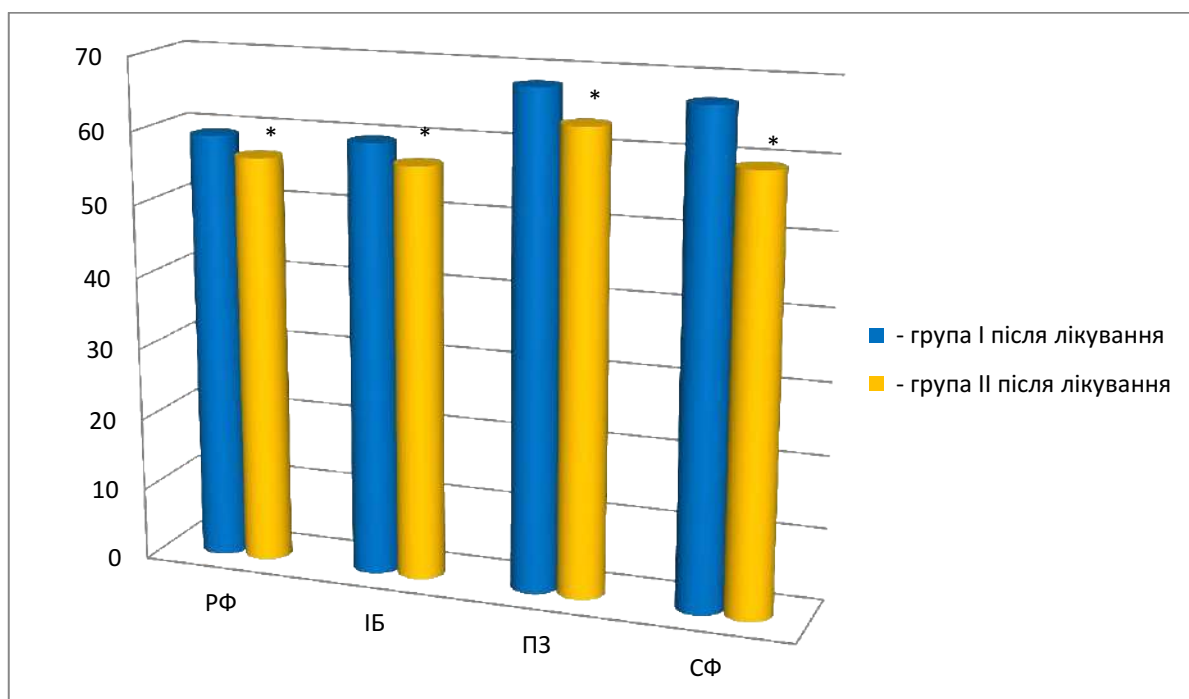


Рис. 4.4. Результати анкетування SF-36 (за шкалами РФ, ІБ, ПЗ і СФ) пацієнтів основних груп після їх лікування.

Примітка: * – різниця вірогідна між показниками групи I та групи II після лікування ($p < 0,05$).

Результати добового моніторингу тиску в досліджуваних груп I та II після лікування наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Показники добового моніторингування АТ в обстежуваних
групи I та групи II після лікування (M±m)**

Показники / Група	Група I до лікування	Група I після лікування	Група II до лікування	Група II після лікування
САТ добовий, мм рт. ст	142,0±1,53	128,4±0,75*	143,5±1,68	136,7±1,62*.#
САТ денний, мм рт. ст	142,3±1,12	130,6±0,74*	141,6±1,69	137,4±1,61*.#
САТ нічний, мм рт. ст	138,6±1,32	125,9±1,49*	140,7±1,71	135,3±1,57*
ДАТ добовий, мм рт. ст	81,4±1,67	72,6±1,34*	81,0±1,20	77,4±1,90*
ДАТ денний, мм рт. ст.	82,5±1,99	74,6±1,50*	83,1±1,77	78,7±1,64*
ДАТ нічний, мм рт. ст.	79,0±1,45	71,2±1,81*	81,1±1,48	76,3±1,41*

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб групи I після лікування ($p < 0,05$).

Отримані результати, подані в табл. 4.1, засвідчують тенденцію до зниження показників АТ у хворих обох груп, а в групі I – до нормалізації показників АТ протягом доби. Так, САТ добовий знизився на 9,57% у групі I проти 4,73% у групі II. САТ денний у групі I знизився на 8,20% проти 2,96% у групі II. У нічний період моніторингування САТ знизився на 9,16% у групі I проти 3,83% у групі II. ДАТ добовий знизився на 10,80% у пацієнтів групи I та на 4,44% – групи II відповідно. В активний період моніторингування ДАТ знизився на 9,57% у групі I та на 5,29% у групі II. У нічний період

моніторингу ДАТ був нижчим на 9,87% у групі I та на 5,91% у групі II порівняно з вихідними результатами до лікування.

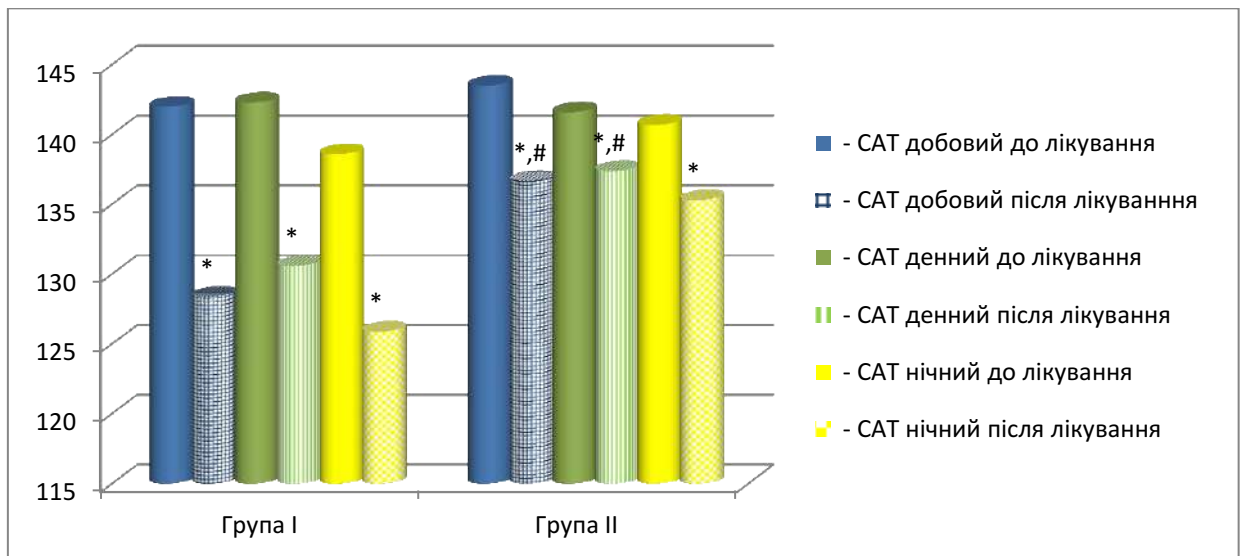


Рис. 4.5. Динаміка показників САТ добового профілю АТ у групах I та II.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб групи I після лікування ($p < 0,05$).

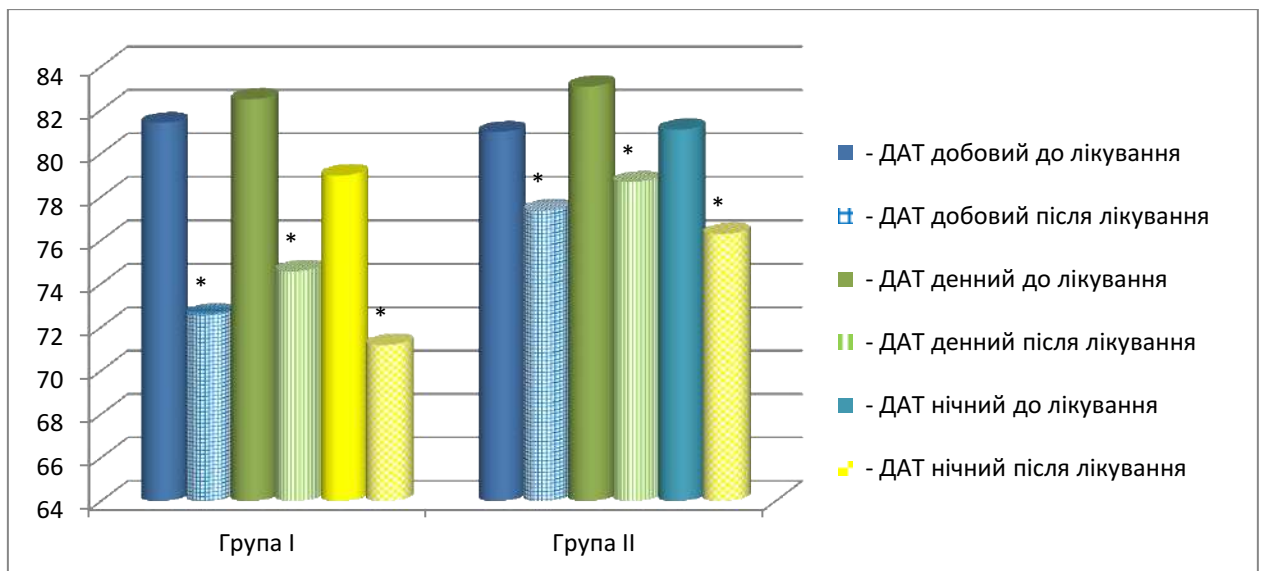


Рис. 4.6. Динаміка показників ДАТ добового профілю АТ у групах I та II.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$);

Варто зазначити, що результати ДМАТ у пацієнтів групи I достовірно кращі, ніж у досліджуваних групи II, здебільшого за рахунок зниження добового й денного САТ. Динаміку показників у групах I та II зображено на рис. 4.5, 4.6, які демонструють кращий підбір терапії хворим на поєднані АГ й ОА (група I).

4.2. Вплив препарату мелатоніну на рівень греліну у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом

З літературних джерел відомо, що рівень мелатоніну в крові може знижуватись у хворих з коморбідними захворюваннями, коли порушена діяльність серцево-судинної системи (ССС). Дослідники доводять, що мелатонін не запобігає розвитку лівошлуночкової гіпертрофії, він знижує концентрацію гідроксипроліну в лівому шлуночку. Антифібротичний ефект асоціюється зі зниженням проявів оксидативного стресу [27, 41].

Водночас сучасні світові дослідження показують, що грелін пригнічує дегенерацію хряща шляхом підтримки гомеостазу хондроцитів, що може мати позитивні наслідки для лікування. Кардіопротекторну дію греліну пояснюють тим, що під час реперфузії він викликає зниження ЧСС, систолічного тиску в лівому шлуночку, підвищення кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка, збільшення швидкості скорочення, розслаблення лівого шлуночка, зменшення вивільнення лактоадегідрогенази та міоглобіну з міокарда. Отримані результати додатково вказують на взаємообтяжений перебіг і спільні маркери прогресування захворювань.

У процесі дослідження встановлено, що в пацієнтів групи I на тлі проведеного чотиритижневого основного курсу лікування з додаванням мелатоніну в дозі 3 мг на добу (за 30 хв до сну) середнє значення показника рівня греліну зросло з $2,31 \pm 0,08$ нг/мл до $4,36 \pm 0,09$ нг/мл, тобто в середньому на 2,05 нг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів групи II, які не отримували додатково мелатонін, окрім свого звичайного лікування, динаміка росту греліну була

нижчою: його показник зріс із $3,08 \pm 0,16$ нг/мл до $3,62 \pm 0,10$ нг/мл (на $0,54$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Рівень мелатоніну в пацієнтів групи I до початку лікування в середньому становив $38,88 \pm 5,16$ пг/мл, після – $120,52 \pm 5,84$ пг/мл, а їх різниця – $81,64$ пг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів групи II середній показник рівня мелатоніну на початку дослідження становив $58,51 \pm 7,37$ пг/мл, а після – $72,77 \pm 9,10$ пг/мл (їх різниця – $14,26$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Результати дослідження наведено в табл. 4.2 та 4.3.

Таблиця 4.2

**Середні показники рівня мелатоніну та греліну в сироватці крові
хворих на поєднані АГ й ОА (група I) ($M \pm m$)**

Показник / Група	Група I до лікування	Група I після лікування	Група Контролю
Мелатонін, пг/мл	$38,88 \pm 4,68^1$	$120,52 \pm 4,86^2$	$125,43 \pm 8,13$
Грелін, нг/мл	$2,31 \pm 0,07^1$	$4,36 \pm 0,08^2$	$4,64 \pm 0,05$

Примітка: ¹ – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). ² – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3

**Середні показники рівня мелатоніну та греліну в сироватці крові
хворих на поєднані АГ й ОА (група II) ($M \pm m$)**

Показник / Група	Група II до лікування	Група II після лікування	Група Контролю
Мелатонін, пг/мл	$54,55 \pm 5,83^1$	$72,60 \pm 6,09^{2,3}$	$125,43 \pm 8,13$
Грелін, нг/мл	$3,07 \pm 0,12^1$	$3,64 \pm 0,08^{2,3}$	$4,64 \pm 0,05$

Примітка: ¹ – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). ² – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$). ³ – різниця вірогідна між показниками у групах після лікування ($p < 0,05$).

Як бачимо, дані табл. 4.2 свідчать про хороший ефект запропонованої терапії, оскільки концентрація греліну в сироватці крові пацієнтів групи I збільшилась на 57% та наблизилась до показників контрольної групи, що свідчить про хороший ефект запропонованої терапії. А в сироватці крові хворих групи II (див. табл. 4.3) концентрація греліну зросла лише на 15%.

Отже, дані табл. 4.2 та 4.3 засвідчують достовірно кращий результат у пацієнтів групи I, що дозволяє стверджувати про позитивний ефект додавання мелатоніну до базової терапії.

На нашу думку, це дозволяє вважати мелатонін і грелін «ранніми» маркерами розвитку та прогресування коморбідних АГ й ОА. Припускаємо, що у випадку серцево-судинної патології прояви кардіопротекції мелатоніну пов'язані з антиоксидантними, антистресовими, антидепресантними властивостями, а також з імуномодуючими ефектами препарату.

4.3. Вплив комплексної терапії з включенням препарату мелатоніну на ліпідний профіль у хворих на поєднані артеріальну гіпертензією та остеоартроз

Важливість пошуку та вибору оптимальних схем лікування коморбідних АГ й ОА зумовлена їх поширеністю та соціально-економічними наслідками. Адже під час цих захворювань навіть на тлі лікування поглиблюються гормонально-метаболічні зміни, нарастають атерогенна гіперліпідемія, інсулінорезистентність, які, як відомо, сприяють ожирінню (чи його прогресуванню) [44]. Тоді для отримання цільових рівнів АТ таким пацієнтам необхідна інтенсивніша антигіпертензивна терапія [36]. Варто зазначити, що ці захворювання мають низку загальних механізмів прогресування. До них належать хронічне системне генералізоване імунологічне запалення, інсулінорезистентність, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція [19, 22, 197].

Окрім вищезазначеного, мелатонін впливає на обмін ліпідів. У літературі є дані про те, що накопичення продуктів перекисного окислення

ліпідів, зокрема гідроперекисів, оЛПНЩ й анти-оЛПНЩ, може призводити до прогресування ОА. Ці сполуки здатні модифікувати й пошкоджувати ліпідні компоненти ЛПНЩ, а також викликати виснаження низькомолекулярних оксидантів. Вважають, що окислені ліпіди можуть ставати аутоантигенами, внаслідок чого утворюються анти-оЛПНЩ, які негативно впливають на суглобовий хрящ.

Якщо врахувати всі ефекти мелатоніну і як гормону, і як препарату, то він найбільшою мірою відповідає принципам фізіологічної регуляції та нормалізації АТ в організмі людини. Саме тому наше дослідження присвячене вивченню впливу препарату мелатоніну як одного з компонентів комплексного лікування на перебіг поєднаних АГ й ОА.

Важливу роль в об'єктивізації позитивного впливу медикаментів на ланки патогенезу мають біохімічні дослідження. З цією метою ми оцінили динаміку біохімічних показників, зокрема ліпідограми як одного з факторів впливу на якість життя та прогресування поєднаної патології.

Дані про динаміку показників ліпідного профілю після лікування хворих із коморбідними АГ й ОА, які протягом місяця, окрім основного лікування, додатково приймали синтетичний аналог мелатоніну (група I), показано на рис. 4.7, а які, окрім основного лікування, не приймали мелатонін (група II) – на рис. 4.8.

Зображення на рис. 4.7 демонструє позитивний ефект лікування хворих із поєднаною патологією. У пацієнтів групи I, які протягом місяця на тлі основного лікування приймали препарат мелатоніну, виявлено достовірне зниження загального холестеролу на 13,6% (з $5,9 \pm 0,26$ до $5,1 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ зменшились на 29,2% (з $4,46 \pm 0,27$ до $3,15 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ теж дещо знизились. Варто зазначити, що застосування мелатоніну не вплинуло на зміни показників ліпідного профілю крові пацієнтів, у яких показники ліпідограми були в межах норми.

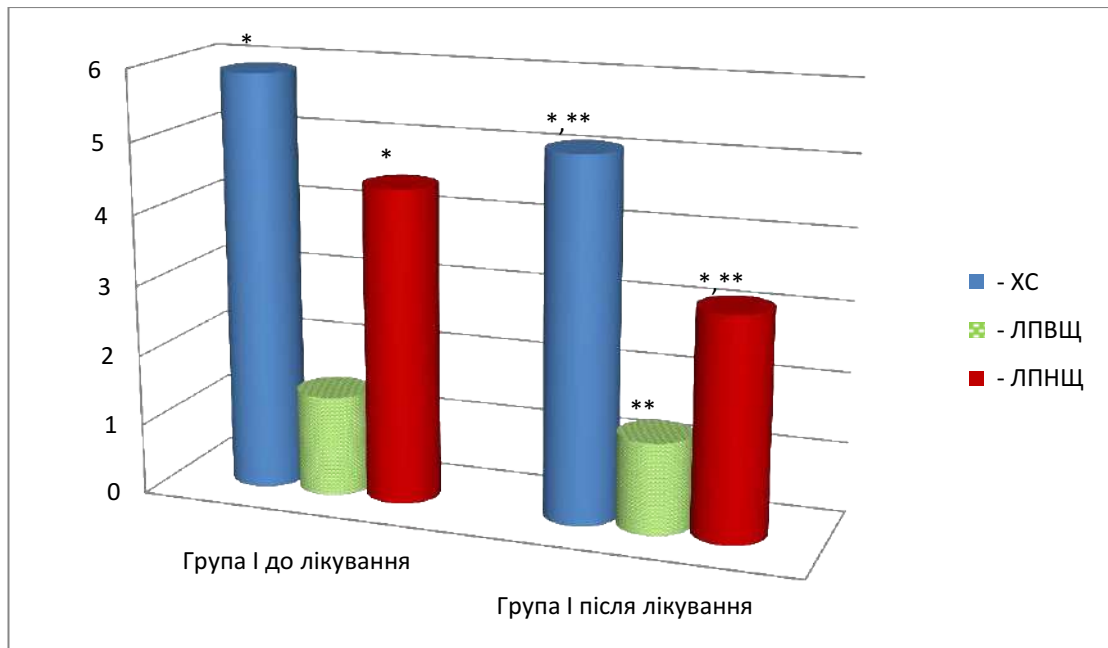


Рис. 4.7. Динаміка середніх показників ліпідного профілю у групі I після лікування.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). ** – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$).

Зображення на рис. 4.8 демонструє позитивний ефект від базисного лікування хворих на поєднані АГ й ОА (група II). Так, рівень загального холестеролу в досліджуваних цієї групи знизився на 11,4% (з $5,87 \pm 0,23$ до $5,2 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$), показники ХС ЛПНЩ – на 21,4% (з $4,19 \pm 0,21$ до $3,3 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,05$). Водночас показники ХС ЛПВЩ залишилися без змін.

У групах I та II спостерігалось достовірне покращання показників ліпідограми після лікування, водночас їх різниця під час зіставлення статистично не підтверджувалась. Однак пацієнти групи I, які протягом місяця на тлі основного лікування приймали препарат мелатоніну, мають кращу тенденцію до нормалізації ліпідного профілю порівняно з відповідними показниками у пацієнтів групи II. Тому можемо припустити, що більш тривале вживання препарату мелатоніну на тлі базисного лікування сприятиме нормалізації показників ліпідного профілю.

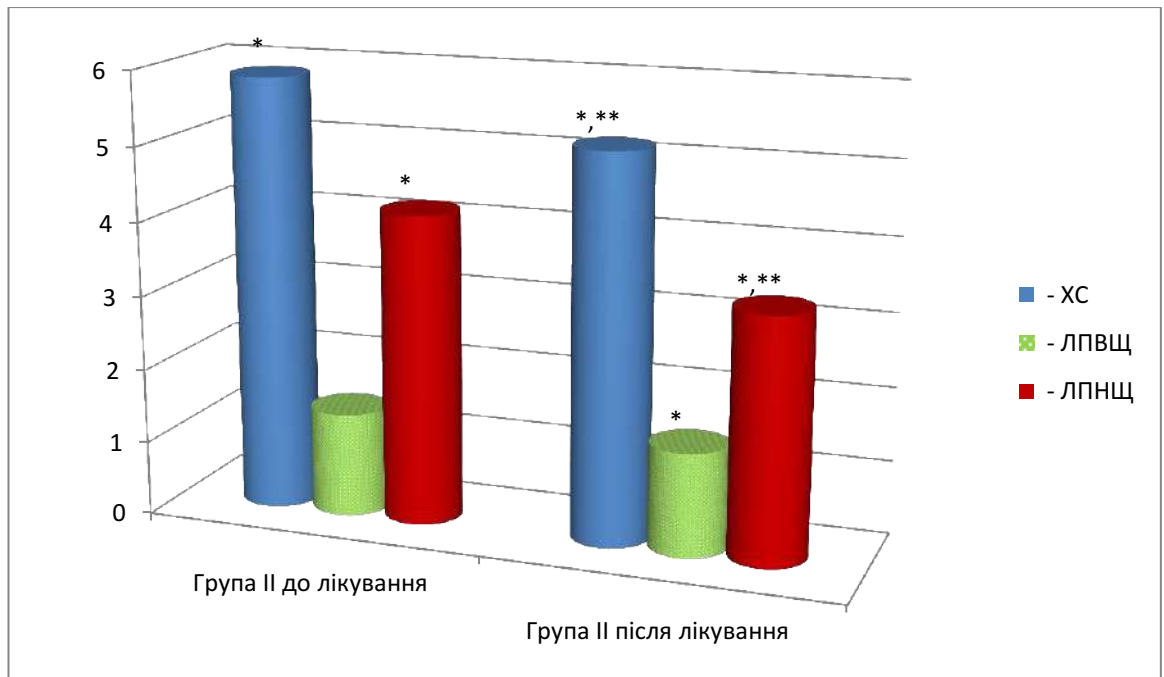


Рис. 4.8. Середні показники ліпідного профілю в групі II до і після лікування без додавання мелатоніну.

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$). ** – різниця вірогідна порівняно з показником в осіб до лікування ($p < 0,05$).

Отже, отримані результати дозволяють зробити висновок про ефективність і доцільність додавання препарату мелатоніну до основного лікування для боротьби з гіперхолестеролемією, яка є одним із ключових факторів розвитку атеросклерозу й прогресування АГ.

Висновки до розділу 4

1. Включення препарату мелатоніну (3 мг 1 раз на добу перед сном упродовж місяця) до складу комплексної терапії поєднаних АГ й ОА полегшує перебіг цих захворювань і сприяє нормалізації показників ДМАТ (добовий САТ знизився на 9,57% у групі I проти 4,73% у групі II ($p < 0,05$)).

2. Доцільність призначення препарату мелатоніну як одного з компонентів комплексної терапії поєднаних АГ й ОА додатково

підтверджується достовірно позитивним його впливом на такі показники ЯЖ, як РФ, ІБ, ПЗ, СФ ($p < 0,05$) у групі І порівняно з групою ІІ.

Результати досліджень цього розділу висвітлено в таких публікаціях:

1. Собко ДІ. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.9>.

2. Sobko DI, Iashchuk TO, Navchuk IV. Melatonin and ghrelin as “early” prognosis markers of progression of arterial hypertension and osteoarthritis in the case of their comorbidity. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;LXXIV,3(2):697-701. <https://doi.org/10.36740/WLEK202103224>.

3. Sobko D., Iashchuk T., Navchuk I. Effect of melatonin drugs on the dynamics of lipid profile indicators in patients with arterial hypertension and osteoarthritis. *MODERN SCIENCE - MODERNÍ VĚDA* – 2021; 2:153-158.

4. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на добове коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».2019:135-6.

5. Собко ДІ. Вплив мелатоніну на ліпідний профіль у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та остеоартрозом. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 8, 10, 15 лютого 2021):124-125.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема коморбідності захворювань внутрішніх органів призводить, окрім незадовільних результатів лікування, до високої смертності, інвалідизації, надмірного використання ресурсів охорони здоров'я.

Сьогодні в багатьох людей дуже часто діагностується два захворювання з різним патогенезом і підходами до лікування [24]. Для сучасного пацієнта з АГ є характерною нозологічна коморбідність, що означає наявність двох або більше синдромів чи захворювань пацієнта, етіологічно взаємопов'язаних між собою або таких, що збігаються за часом [53]. Особливої актуальності у зв'язку з цим набула проблема поєднання коморбідних патологій з надмірною масою тіла й ожирінням [25, 35, 36].

Актуальність щодо пошуку спільних ланок патогенезу й ефективних терапевтичних підходів визначається тим, що й АГ, й ОА є захворюваннями, найбільш економічно збитковими як для охорони здоров'я, так і для пацієнта [167, 298].

Як відомо, АГ є однією з найбільш розповсюджених патологій ССС та найчастіше призводить до інвалідизації чи смертності, незважаючи на те, що постійно вдосконалюються підходи до її діагностики і лікування [43, 46, 231]. Нагадаємо, що в Україні зареєстровано понад 12 млн осіб, хворих на АГ, що становить 32,3% населення дорослого віку [82, 91, 103].

ОА теж належить до найбільш розповсюдженої патології опорно-рухового апарату та має тенденцію до помолодшання захворювання. Також варто зауважити, що він належить до найбільш поширених хронічних захворювань, які асоціюються з больовим синдромом, функціональними обмеженнями та зниженням якості життя [229, 270, 294].

Аналізуючи отримані результати, які підтверджуються даними літератури [57, 297], можна констатувати, що згадані захворювання все частіше трапляються в людей працездатного віку. Основними причинами є

малорухомий спосіб життя та гіподинамія, неправильна харчова поведінка, що спричинює ожиріння, а також тривалі стреси, недосипання та емоційне перенапруження.

Асоціація АГ й ОА не викликає сумнівів, бо доведено, що чим довше людина хворіє на АГ, тим частіше в неї діагностують супутні ОА, до того ж визначальним є взаємообтяжувальний перебіг цих нозологій [23, 216]. Оскільки істотну роль у виникненні ОА, окрім фізичних навантажень, ендокринних порушень, інфекційних і метаболічних захворювань, відіграють розлади системного та місцевого кровообігу, ризик клінічної маніфестації вищий у людей з уже наявними захворюваннями ССС. За таких обставин повноцінна корекція проявів зазначених хвороб, запобігання ускладненням та їх прогресуванню є пріоритетними напрямками світової медичної спільноти.

За походженням АГ є гетерогенним і мультифакторним захворюванням, що спричинює актуальність ранньої діагностики ураження органів-мішеней. Загальновідомо, що в розвитку АГ значне місце посідає порушення рівноваги між пресорними й депресорними механізмами нейрогуморальної регуляції діяльності ССС.

Особливе місце в складній системі механізмів нейрогуморальної регуляції належить пінеальній залозі [242]. Мелатонін, який вона синтезує, знижує активність пресорних механізмів нейроендокринної регуляції, регулює тонус судин через специфічні М-рецептори ендотелію, а також обмежує судинозвужувальні ефекти норадреналіну, вазопресину, ендотеліну-І й інших біологічно активних субстанцій. Окрім того, проявляє виражені антиоксидантні властивості завдяки здатності поглинати вільні радикали й активізувати антиоксидантні ферменти, що захищає ліпіди, білки та ДНК від окисного пошкодження [105].

В останні роки розглядається ефективність мелатоніну як засобу, що покращує фармакотерапію різних патологічних станів, в тому числі протипухлинних, антигіпертензивних і протиревматичних засобів, а також

антидепресантів [172]. Інтерес дослідників спричинений його роллю в регуляції серцево-судинної системи, функціонуванні вегетативної нервової системи, впливі на імунну систему та процеси запалення. Наявність фізіологічних циркадних коливань АТ дозволяє говорити про ймовірну участь мелатоніну в регуляції діяльності серцево-судинної системи. Доведено, що мелатонін є одним з важливих ендогенних гіпотензивних чинників. У низці досліджень встановлено, що в пацієнтів з порушеннями сну й АГ з несприятливими нічними профілями АТ додаткове призначення мелатоніну призводить до достовірного зниження АТ під час сну [87, 220, 263].

Розвиток ОА пов'язують із пошкодженням хондроцитів, протеоглікановою недостатністю, дисбалансом між катаболічними й анаболічними процесами [253]. А мелатонін, як ключовий регулятор циркадних ритмів, володіє хондропротекторним потенціалом завдяки здатності підвищувати експресію трансформувального фактора росту $\beta 1$, структурних макромолекул екстрацелюлярного матриксу (колагену II, агреканів), знижувати продукцію активних форм кисню, пригнічувати експресію cloc-генів у суглобовому хрящі [258].

Світові дослідження вказують, що вік є важливою детермінантою пригнічення секреції мелатоніну та відомим немодифікованим патогенетичним чинником розвитку ОА. Отримані результати Гуменюк О. В. (2018) підтверджують причетність вік-асоційованого пригнічення секреції мелатоніну до формування деструктивно-дистрофічних змін у суглобах [31]. З іншого боку, мелатонін володіє імуномодулювальними властивостями та може посилювати продукцію прозапальних медіаторів. Дисфункцію мелатоніну розглядають як чинник інсомнії, депресії, хронічного больового синдрому.

Поєднання АГ з ОА на тлі надлишкової маси тіла є дуже поширеним у сучасному гіподинамічному суспільстві. Така комбінація може бути зумовлена й загальними патогенетичними механізмами, й іншими зовнішніми

факторами. Встановлено, що ожиріння часто збільшує ризик прогресування рентгенологічних змін у колінних суглобах [266]. За даними літератури, зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35% [109].

У патогенезі ОА чималу роль відіграє неспецифічне запалення. Обмеження фізичної активності пацієнтів є важливим фактором, який збільшує ризик ССЗ і виникнення ожиріння [249, 255]. Також варто звернути увагу на те, що хронічний больовий синдром, спричинюючи нейроендокринну відповідь, часто провокує прогресування АГ. Можливо, це пов'язано ще й із зовнішніми факторами впливу – прийомом НПЗП, які застосовується для медикаментозної корекції ОА. Прийом нестероїдних протизапальних засобів під час лікування ОА сприяє додатковому порушенню рівноваги між синтезом тромбоксанів у тромбоцитах, які мають протромбогенну дію, і «антитромбогенних» ейкозаноїдів (простациклін), що в підсумку веде до підвищення ризику розвитку тромбозу. Ця проблема додатково зумовлює необхідність вивчення впливу комбінованої терапії [131].

Згідно з так званою атеросклеротичною гіпотезою головні фактори ризику ускладнень ССС – надлишкова маса тіла й гіперліпідемія [212] – вносять свою лепту в розвиток і прогресування ОА.

У патогенезі АГ в осіб із ожирінням важливу роль відіграють гормональна активація ренін-альдостеронової та симпатичної нервової системи, накопичення натрію та рідини в організмі. Останній фактор зумовлює зростання в таких пацієнтів об'єму циркулюючої крові, ударного об'єму та серцевого викиду [94].

У нормі, за принципом зворотного зв'язку, зростання об'єму циркулюючої крові, ударного об'єму та серцевого викиду повинно спричинювати зниження секреції реніну, рівня ангіотензину II та альдостерону і, як наслідок, зниження АТ. В осіб із ожирінням зазначені механізми регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

порушено [93]. Це проявляється в тому, що немає зниження рівнів системних циркулюючих компонентів РААС, а в пацієнтів із надлишком вісцеральної жирової тканини реєструється навіть їх підвищення. Існує думка, що однією з причин такого процесу можуть бути зміни в тканинній РААС, яка локалізується в різних органах, зокрема у жировій тканині [92]. Активність тканинної РААС тісно пов'язана з продукцією лептину, який зумовлює цілу низку гормонально-метаболічно-поведінкових особливостей осіб із надлишковою масою тіла, а також зростання в них серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, реабсорбції натрію та води на рівні нирок [18, 61].

Люди з надмірною масою тіла та ожирінням мають високий ризик розвитку АГ і потребують більше гіпотензивних препаратів, однак вони проявляють вищу стійкість до лікування, ніж пацієнти із звичайною масою тіла.

Ремоделювання судин, спричинене гіперліпідемією, інсулінорезистентністю та хронічним системним запальним процесом, призводить до порушення кровопостачання субхондральної кістки й кінцевих відділів трубчастик кісток. У наукових джерелах є багато даних про те, що високий вміст загального холестеролу та тригліцеридів також позитивно асоційовані з больовим синдромом.

Водночас прогресування ОА чинить несприятливий вплив на перебіг АГ. Разом із обмеженням рухливості, порушенням функцій біль стає провокувальним фактором розвитку постійно зниженого настрою та поганого самопочуття, що призводить до песимістичного ставлення до наслідків захворювання та перспектив лікування. Усе це, зі свого боку, породжує недбале ставлення хворого до себе, ігнорування симптомів, недотримання рекомендацій спеціалістів і провокує відчуття постійної тривоги й емоційного перенапруження, що сприяє стійкості підвищення АГ і в результаті недостатній ефективності медикаментозної корекції [261].

Важливим спільним фактором у патогенезі АГ й ОА вважають гормони жирової тканини. Жирова тканина, як ендокринний орган, синтезує лептин,

адипонектин, резистин, які не тільки контролюють метаболізм, а й беруть участь у гормональній регуляції інших гормонів, зокрема й греліну.

Плазмові рівні проатерогенних адипокінів, таких, як лептин і резистин, позитивно корелюють з ожирінням тіла [32]. Лептин спричинює гіпертрофію гладком'язових клітин судин, негативно впливає на біодоступність оксиду азоту (NO), тому його підвищення під час ожиріння може частково пояснити ризик виникнення ССЗ, пов'язаних з ожирінням [25].

Доведено, що рівень греліну має зворотню кореляцію між ожирінням, рівнями лептину й інсуліну. Лептин відіграє певну роль у метаболічних змінах хондроцитів і появі ОА: стимулює продукцію прозапальних медіаторів та сприяє активації меланопротейназ й апоптозу хондроцитів, призводить до втрати структури хрящової тканини [179]. Нещодавно встановлено, що чутливим маркером запальних змін у суглобах є низький рівень греліну. Останні світові дослідження показують, що грелін пригнічує дегенерацію хряща шляхом підтримки гомеостазу хондроцитів [235, 271].

Є дані про те, що під час ожиріння та метаболічного синдрому концентрація циркулюючого греліну знижується, а на його продукцію може впливати рівень ліпідів. Водночас важливу роль у розвитку ожиріння, АГ й ОА відіграє грелін [27]. Також він бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу, моделює реакції на сигнали від їди. Окрім того, зниження базального рівня греліну сприяє безсонню або порушенням якості сну. З іншого боку, зниження якості сну корелює з порушенням циркадності АТ [257]. Зниження якості й тривалості може викликати активність симпатичної нервової системи, зміни секреції мелатоніну та стійке підвищення АТ, що натомість буде провокувати підсилення больового синдрому в разі ОА й депресивних станів.

У світовій лікувальній практиці комбінована терапія займає пріоритетні позиції у виборі тактики лікування АГ, особливо у випадку поєднаної патології. Тому пошук нових комбінацій препаратів чи додавання нових компонентів до стандартного лікування є досі актуальним [23, 41].

Пошук «ранніх» діагностичних маркерів прогресування та виникнення ускладнень, а також модифікація способу життя теж є пріоритетними.

На сьогодні не вивченими залишаються питання дослідження вмісту греліну, мелатоніну, оцінки якості життя, підвищення ефективності діагностики та доцільності застосування мелатоніну для корекції виявлених порушень у випадку поєданого перебігу АГ й ОА. Тому метою нашого дисертаційного дослідження стала оптимізація діагностичної та лікувальної тактики хворих на поєднані АГ й ОА з урахуванням клініко-гемодинамічних, метаболічних, хронобіологічних аспектів. Кінцевим результатом нашої роботи є алгоритм специфічної клініко-патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції для покращання якості життя, який передбачає призначення препаратів мелатоніну по 1 таблетці (3 мг) на добу впродовж 4 тижнів у комплексі з основним лікуванням.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань на базі КНП «Центральна міська клінічна лікарня» обстежено 120 хворих, з них 60 – на АГ, поєдану з ОА. Пацієнтів з коморбідними патологіями випадковим способом розподілили на дві групи, рівні за кількістю: хворі групи I упродовж 4 тижнів приймали, окрім основного лікування, мелатонін, а групи II – тільки стандартне лікування. До групи III увійшло 30 пацієнтів, хворих на АГ, а до групи IV – 30 пацієнтів, хворих на ОА. До групи контролю увійшло 10 практично здорових осіб. Пацієнти усіх груп модифікували спосіб життя, зокрема дотримувались принципів раціонального харчування.

3-поміж пацієнтів усіх груп переважну більшість склали жінки. Найбільш виражено це співвідношення було в групах з поєднаною патологією, що відповідає загальноприйнятим значенням для цієї нозології. Середній вік становив 62,2 роки ($n = 120$).

Пацієнти в усіх досліджуваних групах отримували комплексне стандартне лікування відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) (2020), Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2018), Української асоціації

кардіологів (2017), а також відповідно до клінічної настанови Асоціації ревматологів України та Асоціації ортопедів-травматологів України (2017), зокрема: іАПФ (лізіноприл – 10 – 20 мг/добу), комбінуючи їх з тiazидними діуретиками (гідрохлортiazид – 12,5 – 25 мг/добу). У разі гіперліпідемії додавали статини (розувостатин – 10 – 20 мг/добу) до досягнення цільових рівнів АТ і загального холестерину. Пацієнтам з ОА призначали НПЗП (ібупрофен, диклофенак натрію у відповідних дозах), препарати хондроїтину сульфату. Пацієнтам основної групи (група I) до стандартного лікування призначали мелатонін у складі препарату «Віта-мелатонін» (Україна, АТ «Київський вітамінний завод») по 1 таблетці (3 мг) 1 раз на добу за 30 хв до сну впродовж 4 тижнів.

Усім пацієнтам проводили обстеження, що передбачало: ретельний збір анамнезу (скарги, анамнез захворювання, вивчались документи, що були надані з інших лікувальних закладів), антропометричні виміри, анкетування з метою оцінки якості життя (SF-36), інструментальні: ДМАТ, ЕхоКГ, ЕКГ, визначення біохімічних показників крові (ліпідограма), визначення імуноферментним методом рівнів мелатоніну (Melatonin ELISA (IBL International, Німеччина)) та греліну (Human GHRL(grelin) ELISA Kit (Elabscience, США)) за допомогою багатоканального мікроспектрофотометра AutoPlex ELISA & CLIA Analyzer (92980) (Monobild, США) у сироватці крові. Для пацієнтів груп I та II перелічені вище обстеження проводились двічі (на початку та наприкінці лікування), а пацієнтам груп III та IV всі обстеження, окрім імуноферментного аналізу, проводили одноразово на початку дослідження.

Наші спостереження й дані літератури свідчать, що ожиріння та жіноча стать становлять значний фактор ризику розвитку ОА й АГ [84, 170, 225, 227]. З-поміж пацієнтів, які взяли участь у нашому дослідженні, ми теж відмічали більшу кількість жінок. Нічні рівні мелатоніну в осіб жіночої статі в менопаузі є нижчими, ніж у передменопаузальному періоді та не корелюють з рівнем статевих гормонів.

Зазначимо, що на сьогодні в Україні не розроблено спеціальних національних анкет для вивчення ЯЖ. Найчастіше використовують перекладений українською мовою короткий опитувальник MOS SF-36, який, до речі, був основним інструментом Міжнародного проєкту визначення ЯЖ (IQOLA Project), ефективним під час вивчення благополуччя населення, стану здоров'я популяції, результатів лікування тощо. На відміну від інших опитувальників, які здебільшого орієнтовані на осіб із певними захворюваннями, його можна використовувати для вивчення ЯЖ пацієнтів різної вікової категорії, до того ж і здорових, і пацієнтів з будь-яким захворюванням.

Результати оцінювання ЯЖ досліджуваних різних груп засвідчують, що хворі з поєднаною патологією мають достовірно нижчі показники порівняно з пацієнтами з ізольованими патологіями. Так, у пацієнтів з поєднаною патологією (групи I та II) показники за всіма шкалами нижчі за показники контрольної групи. Хворі групи I порівняно з групою контролю мали нижчі показники за такими шкалами: ФФ – в 1,59, РФ – в 1,56, ТБ – в 1,58, ЗСЗ – в 1,55, ЖА – в 1,52, СФ – в 1,59, РЕФ – в 1,50, ПЗ – в 1,61 рази. Хворі групи II порівняно з групою контролю за цими ж шкалами відповідно теж мали нижчі показники: ФФ – в 1,60, РФ – в 1,57, ТБ – в 1,57, ЗСЗ – в 1,58, ЖА – в 1,51, СФ – в 1,60, РЕФ – в 1,4, ПЗ – в 1,62 рази ($p < 0,05$). Середні показники в пацієнтів групи III нижчі порівняно з контрольною групою: ФФ – в 1,43, РФ – в 1,39, ТБ – в 1,34, ЗСЗ – в 1,20, ЖА – в 1,26, СФ – в 1,32, РЕФ – в 1,32, ПЗ – в 1,33 рази ($p < 0,05$). Порівняно з групою практично здорових осіб у групі IV результати теж були нижчі: ФФ – в 1,45, РФ – в 1,42, ТБ – в 1,45, ЗСЗ – в 1,19, ЖА – в 1,25, СФ – в 1,129, РЕФ – в 1,31, ПЗ – в 1,32 рази ($p < 0,05$).

Варто зазначити, що достовірно нижчими були ці ж показники у групах I та II порівняно з показниками в групах з ізольованою АГ (група III) та ізольованим ОА (група IV). Отримані низькі результати підтверджують, що пацієнти з поєднаною патологією мають взаємообтяжений перебіг. Як

зазначалося вище, це сприяє соціальній дезадаптації, розвитку тривожності та виникненню схильності до депресій, негативно відображається на сприйнятті хворим свого захворювання та породжує сумнів щодо позитивного результату лікування.

З метою виявлення й оцінки перебігу АГ хворим у динаміці лікування проводили ДМАТ упродовж 24 год за допомогою апарата «ВАТ 41-2» («ICS-TECH», Україна). Наші спостереження за АГ показали, що у хворих на поєднані АГ й ОА показники САТ (добовий – $142,8 \pm 1,13$, денний – $142,4 \pm 1,2$, нічний – $139,3 \pm 3,12$ мм рт. ст.) і ДАТ (добовий – $81,1 \pm 1,21$, денний – $81,9 \pm 1,83$, нічний – $78,6 \pm 2,43$ мм рт. ст.) вищі порівняно з групами з ізольованим перебігом АГ й ОА та з групою контролю ($p < 0,05$). Також найбільше non-dipper спостерігалось у групі з коморбідною патологією – 40,1% проти 30% у групі з АГ без поєднаної патології, що свідчить про негативний вплив ОА на перебіг і прогресування АГ.

У наукових дослідженнях останнього десятиріччя все більше уваги приділяється стану центральної гемодинаміки й артеріальної жорсткості у хворих із ССЗ, зокрема й з АГ, як одному з маркерів ураження органів під час гіпертензії та предиктору серцево-судинних патологічних змін [192]. Виявлено пряму кореляцію між жорсткістю артеріальної стінки й кардіоваскулярною патологією. Тісний зв'язок є і між величиною центрального САТ в аорті і ступенем гіпертрофії судинної стінки та виразністю атеросклерозу сонної артерії. При цьому центральний САТ відображає навантаження на лівий шлуночок і тісно корелює з індексом маси міокарда лівого шлуночка, незалежно від віку пацієнта й рівня середнього АТ [56, 58].

Аналіз наших показників ЕхоКГ свідчить про достовірне зростання показників товщини МШП і товщини стінки ЛШ у пацієнтів з поєднаною патологією порівняно з показниками в групах з ізольованим перебігом АГ й ОА ($p < 0,05$).

Переходячи до аналізу показників ліпидограми, варто зазначити, що найбільш шкідливими ліпопротеїдами є ХС ЛПНЩ, що переносять близько

70% загального холестеролу [239]. На поверхні ендотелію розміщені спеціальні рецептори, чутливі до різних макромолекул, зокрема й до ЛПНЩ. Давно відомо, що в разі гіперхолестеринемії структура ендотелію змінюється: збільшується вміст ХС і співвідношення ХС / фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію та підвищення його проникності для ЛПНЩ. У результаті виникає надлишкова інфільтрація інтими ЛПНЩ. Під час пасажу через ендотелій ЛПНЩ окислюються, і в інтимі проникають в основному окиснені форми ЛПНЩ, які самі по собі здійснюють шкідливий вплив на структурні елементи як ендотелію, так й інтими. У результаті модифікації (окиснення) ЛПНЩ за допомогою «скванджер-рецепторів» відбувається масивне неконтрольоване накопичення ХС у судинній стінці з утворенням пінистих клітин – моноцитів, що проникають усередину ендотелію, акумулюються в субендотеліальному просторі й набувають властивості макрофагів, які захоплюють ліпіди. Цим роль макрофагів далеко не закінчується. Вони секретують біологічно активні сполуки, включаючи хемотаксини, мітогени й фактори росту, які стимулюють міграцію з медії в інтимі гладком'язових клітин і фібробластів, їх проліферацію, реплікацію та синтез сполучної тканини. Перекисно-модифіковані ЛПНЩ найбільш атерогенні. Вони виявляють пряму цитотоксичну дію, спричиняючи пошкодження ендотелію, стимулюють адгезію моноцитів на його поверхні, взаємодіють із факторами згортання крові, активуючи експресію тромбопластину та інгібітора активації плазміногена.

Перекисно-модифіковані ЛПНЩ відіграють велику роль безпосередньо в розвитку ендотеліальної дисфункції, пригнічуючи продукцію фактора релаксації ендотелію – NO і викликаючи посилення продукції ендотеліну – потенційного вазоконстриктора.

У ході дослідження показників ліпідограми з'ясовано, що рівень загального холестеролу був на 2,12 ммоль/л вищим у групах з поєднаною патологією (групи I та II) порівняно з групою контролю, середній показник

ХС ЛПНЩ вищий на 2,2 ммоль/л відповідно, КА перевищував показники контрольної групи на 1,28. При цьому у хворих, які мають коморбідні АГ й ОА, показники ХС ЛПВЩ були вищими на 0,17 ммоль/л, що може бути компенсаторною відповіддю на дисліпідемію. Отож маємо гірші результати в пацієнтів з груп I та II, хворих на коморбідні АГ й ОА, порівняно з показниками в пацієнтів з груп III та IV, які не мають поєднання цих патологій. До того ж рівень загального холестеролу в них корелює зі ступенем їх ожиріння: чим більше ожиріння, тим вищий рівень загального холестеролу. А це вказує на додатковий ризик виникнення СС ускладнень. Тому стратегія ведення хворих з АГ включає не тільки оцінку та корекцію серцево-судинного ризику у зв'язку з рівнем АТ, а й корекцію цього ризику з урахуванням наявності дисліпідемії та проявів атеросклерозу [7, 51, 189].

Упродовж останніх десятиліть значного зниження кардіоваскулярної смертності досягнуто завдяки активному впливу на серцево-судинний ризик, насамперед за рахунок ретельного контролю рівнів АТ і загального холестеролу. Одним із яскравих прикладів ефективності жорсткого контролю АТ є результати досліджень SPRINT, в якому показано, що його зниження менше 120 мм рт. ст. у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком значно знижувало кількість серцево-судинних змін і смертності порівняно з пацієнтами, в яких було досягнуто АТ < 140 мм рт. ст [254]. До того ж для належного контролю АТ була потрібна комбінована антигіпертензивна терапія, що складалася з двох і більше препаратів. Так, результати дослідження ТРІУМФ-3 вказують, що ефективність подвійної комбінованої терапії з призначенням препаратів різних фармакологічних груп у кілька разів перевищує дію подвоєної дози кожного з них зокрема [67, 68], але бувають недостатньо ефективними в разі коморбідних станів.

Дотримання принципів комплексного лікування сприяє тенденції до зменшення дисфункції ендотелію судин, нормалізації агрегаційної функції тромбоцитів внаслідок зменшення схильності до ініціації необоротної

агрегації циркулюючих тромбоцитів до колагену судин з ураженим ендотелієм, зниження синтезу ендотеліну-1 [131, 132].

Раніше основним показанням для призначення статинів пацієнтам з гіпертензією було підвищення рівня ліпідів. Проте недавні дослідження показали, що пацієнти з АГ повинні починати комбіновану терапію антигіпертензивними засобами та статинами якомога швидше, щоб запобігти розвитку ASCVD (атеросклеротичним кардіоваскулярним захворюванням) [51].

Результати дослідження «Оцінка серцевих результатів – 3» (HOPE-3) дозволяють стверджувати, що препарати, які знижують рівень загального холестеролу в поєднанні з антигіпертензивною терапією, можуть запобігати виникненню серцево-судинних ускладнень приблизно на 30% у пацієнтів з помірним серцево-судинним ризиком і без серцево-судинних змін [8]. Два інших великих дослідження, в яких оцінювали ефект додавання статину до схеми антигіпертензивного лікування, дозволили зробити подібні висновки. В англо-скандинавських дослідженнях (ASCOT-LLA і ALLHAT-LLT) додавання статину до режиму лікування пацієнтів з гіпертензією було пов'язано зі зниженням нефатального інфаркту міокарда й фатальної ІХС на 36% та частоти летального й нефатального інсульту на 27% в пацієнтів з гіпертензією, які були схильні до високого серцево-судинного ризику [9, 10].

Зважаючи на вищезазначене та відповідно до плану нашого дослідження у хворих на поєднану патологію (групи I та II) визначили рівні мелатоніну та греліну натще в сироватці крові на початку дослідження перед відповідним терапевтичним призначенням.

Низькі рівні досліджуваних показників спостерігались у хворих на поєднані АГ й ОА порівняно з показниками в групі контролю. Загалом у групах I та II рівень греліну нижчий в 1,7 раза ($2,69 \pm 0,12$ нг/мл) порівняно з контролем ($4,64 \pm 0,05$ нг/мл, $p < 0,05$), а мелатоніну – в 2,5 раза ($48,65 \pm 6,26$ пг/мл) порівняно з показниками контролю ($125,43 \pm 8,13$ пг/мл, $p < 0,05$).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r = +0,59$, $p < 0,05$) середньої сили між показниками мелатоніну та греліну в досліджуваних

групах I та II. Також у процесі аналізу взаємозв'язку САТ з концентрацією греліну, мелатоніну, ІМТ і греліном виявлено зворотні кореляційні зв'язки між концентрацією греліну та показниками САТ ($r = -0,31$), показниками САТ і концентрацією мелатоніну в сироватці крові ($r = -0,49$), греліном та ІМТ ($r = -0,56$), мелатоніном та ІМТ ($r = -0,35$) ($p < 0,05$).

Дані, отримані на початковому етапі наших досліджень, свідчать, що у хворих на поєднані АГ й ОА клінічні прояви кожного із захворювання стають більш вираженими. Включення до комплексної терапії поєднаних АГ й ОА препарату мелатоніну по 1 табл. (3мг) протягом 4-тижневого курсу сприяло зниженню показників добового профілю АТ. Так, САТ добовий знизився на 9,57% у групі I проти 4,73% у групі II. САТ денний у групі I знизився на 8,20% проти 2,96% у групі II. У нічний період моніторингу САТ знизився на 9,16% у групі I проти 3,83% у групі II. ДАТ добовий знизився на 10,80% у пацієнтів групи I та на 4,44% – групи II відповідно. В активний період моніторингу ДАТ знизився на 9,57% у групі I та на 5,29% – у групі II. У нічний період моніторингу ДАТ був нижчим на 9,87% у групі I та на 5,91% у групі II порівняно з вихідними результатами до лікування. Проте варто зазначити, що результати ДМАТ у пацієнтів групи I достовірно кращі, ніж у досліджуваних групи II, внаслідок зниження добового, денного й нічного показників САТ і добового ДАТ, що свідчить про краще підібрану терапію для хворих на поєднані АГ й ОА (група I).

На важливу роль мелатоніну в регуляції рівня АТ вказують багато дослідників [28]. На їх думку, такий ефект, можливо, пов'язаний із покращанням вегетативної регуляції. Мелатонін може посилювати антигіпертензивний ефект стандартної терапії через активацію антиоксидантних ферментів і підвищення активності мітохондріальних систем ендотелію судин і таким чином зменшити периферичний опір. Доцільність включення препаратів мелатоніну до комплексної антигіпертензивної терапії також підтверджують за результатами експериментальних досліджень, під час яких встановлено більш виражений

позитивний ефект комбінації сартану й мелатоніну на окремі показники ліпідограми, рівень глюкози в крові та підвищення антиоксидантного потенціалу організму [27].

Додавання до стандартної терапії препарату мелатоніну сприяло достовірному зниженню загального холестеролу в групі I на 13,6% (з $5,9 \pm 0,26$ ммоль/л до $5,1 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$), а ХС ЛПНЩ – на 29,2% (з $4,46 \pm 0,27$ ммоль/л до $3,15 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,05$). ХС ЛПВЩ теж дещо знизились.

Варто зазначити, що у групах I та II спостерігалось достовірне покращання показників ліпідограми після лікування, водночас їх різниця під час зіставлення статистично не підтверджувалась. Однак пацієнти групи I, які протягом 4 тижнів на тлі основного лікування приймали препарат мелатоніну, мають кращу тенденцію до нормалізації ліпідного профілю порівняно з відповідними показниками в пацієнтів групи II. Тому можемо припустити, що більш тривале вживання препарату мелатоніну на тлі базисного лікування сприятиме нормалізації показників ліпідного профілю.

Під час проведення дослідження спостерігали зміни концентрацій греліну та мелатоніну в бік їх зростання. Встановлено, що в пацієнтів групи I на тлі проведеного чотиритижневого основного курсу лікування з додаванням мелатоніну середнє значення показника рівня греліну зросло з $2,31 \pm 0,08$ нг/мл до $4,36 \pm 0,09$ нг/мл, тобто в середньому на 2,05 нг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів групи II, що, крім свого звичайного лікування, не отримували додатково мелатонін, динаміка росту греліну була нижчою: його показник зріс із $3,08 \pm 0,16$ нг/мл до $3,62 \pm 0,10$ нг/мл (на 0,54 нг/мл) ($p < 0,05$).

Рівень мелатоніну в пацієнтів групи I до початку лікування в середньому становив $38,88 \pm 5,16$ пг/мл, після – $120,52 \pm 5,84$ пг/мл, а їх різниця – 81,64 пг/мл ($p < 0,05$). У пацієнтів групи II показник рівня мелатоніну на початку дослідження становив $58,51 \pm 7,37$ пг/мл, після – $72,77 \pm 9,10$ пг/мл, а їх різниця – 14,26 пг/мл ($p < 0,05$).

Результати, які отримали ми, узгоджуються з даними літератури та засвідчують, що додавання мелатоніну позитивно впливає на динаміку базального рівня греліну [27].

На тлі зміни лікувальної тактики та її оптимізації додаванням до базової терапії АГ й ОА мелатоніну в зазначеній вище дозі у пацієнтів групи I порівняно з пацієнтами групи II, які не отримували мелатонін, виявлено позитивні зміни таких складових якості життя, як: рольове функціонування – на 9,3% проти 6,3%, інтенсивність болю – на 12,9% проти 7,6%, психічне здоров'я – на 16,2% проти 10,8% та соціальне функціонування – на 17,7% проти 7,7% відповідно ($p < 0,05$). Відсоткові показники інших компонентів якості життя у пацієнтів групи I теж змінилися в бік покращання порівняно з аналогічними в групі II, однак достовірно відмінність не підтверджувалась.

У хворих спостерігалось покращання настрою, зниження відчуття тривоги, налаштування на позитивний перебіг захворювання. Варто зазначити, що в пацієнтів появилось усвідомлення й розуміння необхідності лікування, що впливають на його ефективність. Вважаємо цей факт ще одним підтвердженням вагомого позитивного впливу запропонованої (оптимізованої) терапії на ЯЖ і перебіг захворювання.

Отже, отримані у процесі дослідження дані дають підстави стверджувати, що додавання до стандартної терапії препарату мелатоніну є патогенетично обґрунтованим і сприяє покращанню клінічної картини й показників ЯЖ у пацієнтів з поєднаними АГ й ОА.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання внутрішньої медицини – удосконалення методів діагностики й підвищення ефективності лікування хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартрит з урахуванням клініко-гемодинамічних, метаболічних, хронобіологічних аспектів і якості життя пацієнтів.

1. Доведено, що поєднання коморбідних артеріальної гіпертензії й остеоартриту з ожирінням негативно впливає на характеристики якості життя хворих на ці нозології, хронобіологічні особливості артеріального тиску, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки, структурно-функціональний стан серця та порушення ліпідного обміну.

2. За результатами добового моніторингу артеріального тиску саме у хворих на коморбідні артеріальну гіпертензію й остеоартрит встановлено найвищі рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску за всі часові інтервали доби в поєднанні з патологічними циркадними ритмами («non-dipper» – 40,1% та «night-peaker» – 26,6%), що свідчить про домінування порушення хронобіологічного механізму артеріального тиску в цієї групи хворих.

3. У хворих на поєднані артеріальну гіпертензію й остеоартрит встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями мелатоніну та греліну ($r = +0,59$, $p < 0,05$). Визначено, що підвищення середньодобового систолічного артеріального тиску асоційовано зі зниженням рівня базального (натщесерцевого) греліну ($r = -0,31$, $p < 0,05$) і зменшенням концентрації мелатоніну ($r = -0,49$, $p < 0,05$). З'ясовано, що чим вищий індекс маси тіла, тим нижчі рівні греліну ($r = -0,56$, $p < 0,01$) та мелатоніну ($r = -0,35$, $p < 0,01$) у сироватці крові обстежених пацієнтів. Це підтверджує вагомий вплив ожиріння на перебіг поєднаних артеріальної гіпертензії та остеоартриту.

4. Доведено позитивний ефект додавання синтетичного аналога мелатоніну в дозі 3 мг 1 раз на день (на ніч) упродовж 4 тижнів до комплексної терапії поєднаних артеріальної гіпертензії та остеоартриту. Підтвердженням цього є: покращання характеристик якості життя, нормалізація артеріального тиску до цільових рівнів за рахунок зниження добового систолічного артеріального тиску на 9,57% (14 мм рт. ст.) у хворих групи I проти 4,73% (6,8 мм рт. ст.) у хворих групи II ($p < 0,05$); зниження денного систолічного та добового діастолічного артеріального тиску на 10,80% (8,8 мм рт. ст.) у пацієнтів групи I порівняно з 4,44% (3,6 мм рт.ст.) у пацієнтів групи II відповідно ($p < 0,05$); зниження рівнів денного й нічного діастолічного та нічного систолічного артеріального тиску тощо. Включення синтетичного аналога мелатоніну до комплексної терапії також призвело до зростання на 57% рівня греліну в сироватці крові натще в пацієнтів групи I та наблизження його рівня до значень у контрольній групі.

5. Результати анкетування, проведеного за допомогою опитувальника SF-36 для оцінки якості життя, засвідчили низькі бали за всіма його компонентами й у хворих на поєднані артеріальну гіпертензію та остеоартрит, і в пацієнтів з ізольованими патологіями, однак достовірно нижчі показники спостерігались у випадку їх коморбідності ($p < 0,05$). Це вказує на взаємозв'язок між психологічним станом пацієнта і клінічною симптоматикою. Встановлено позитивний вплив препарату мелатоніну на такі складові якості життя, як рольове функціонування, інтенсивність болю, психічне здоров'я, соціальне функціонування ($p < 0,05$), що також свідчить про доцільність його призначення як одного з компонентів комплексної терапії поєднаних артеріальної гіпертензії та остеоартриту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасного виявлення порушень циркадного ритму артеріального тиску та об'єктивізації оцінки ефективності антигіпертензивної терапії хворим на коморбідні артеріальну гіпертензію й остеоартрит рекомендовано проводити добове моніторування артеріального тиску.

2. Для підвищення якості індивідуальної діагностики, оцінки перебігу поєднаних артеріальної гіпертензії та остеоартриту й ефективності їх медикаментозної корекції у хворих на ці нозології рекомендовано визначати якість життя за допомогою опитувальника SF-36.

3. З метою зменшення проявів симптомів захворювання хворим на коморбідні артеріальну гіпертензію та остеоартрит доцільно додавати до комплексної терапії мелатонін у дозі 3 мг 1 раз на добу (на ніч) упродовж 4 тижнів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алипова ОЄ, Дмитрієва СМ, Кузнєцова ЛП, Васильченко ОЮ, Проценко НМ, Пузік СГ, та ін. Геронтологічні аспекти лікування та реабілітації хворих з артеріальною гіпертензією у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2019;4:69-72. doi: [10.30841/2307-5112.4.2019.184879](https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2019.184879)
2. Аліфер ОО. Динаміка показників якості життя як критерій ефективності лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів різних вікових груп. Ліки України. 2019;4:40-3. doi: [10.37987/1997-9894.2019.4\(230\).185659](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.4(230).185659)
3. Аліфер ОО. Зміни показників якості життя у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у віковому аспекті. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;3:12-7. doi: [10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.8055](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.8055)
4. Аліфер ОО. Оцінка якості життя пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;2:122-5. doi: [10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7734](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7734)
5. Амосова КМ, Лазарева КП, Руденко ЮВ, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Шишикіна НВ, та ін. Відмінності впливу різних класів антигіпертензивних препаратів у складі комбінованої терапії на показники артеріальної гемодинаміки, жорсткості судинної стінки та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1-2 ступеня з урахуванням віку. Серце і судини. 2018;4:14-26. doi: [10.30978/HV2018-4-14](https://doi.org/10.30978/HV2018-4-14)
6. Амосова КМ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Вплив терапії вторинного гіперпаратиреозу на показники пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. Серце і судини. 2019;1:13-22. doi: [10.30978/HV2019-1-13](https://doi.org/10.30978/HV2019-1-13)
7. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, та ін. Зв'язок показників пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнток похилого віку з

неускладненою артеріальною гіпертензією. Серце і судини. 2018;2:15-22. doi: [10.30978/HV2018215](https://doi.org/10.30978/HV2018215)

8. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії. Український медичний часопис. 2018;1(5):2-11.

9. Барна ОМ. Небіволол – високоселективний бета-блокатор для запобігання фатальним наслідкам артеріальної гіпертензії. Ліки України. 2018;4:15-8. doi: [10.37987/1997-9894.2018.4\(220\).197094](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.4(220).197094)

10. Барна ОМ, Сабадаш ВС, Горобець НМ. Інгибування ангіотензинперетворювального ферменту як ефективний механізм, необхідний не тільки для контролю артеріального тиску: місце зофеноприлу. Ліки України. 2020;8:28-30. doi: [10.37987/1997-9894.2020.8\(244\).215475](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.8(244).215475)

11. Батушкін ВВ. Значення фармакологічної блокади симпатичного відділу вегетативної нервової системи небівололом у комбінації з гідрохлоротіазидом у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім метаболічним синдромом. Ліки України. 2017;3:65-70.

12. Бенца ТМ. Обґрунтування вибору антигіпертензивних препаратів для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією. Ліки України. 2020;6-7:19-23. doi: [10.37987/1997-9894.2020.6-7\(242-3\).212667](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.6-7(242-3).212667)

13. Білецький СВ, Бойко ВВ, Петринич ОА, Казанцева ТВ. Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(1):160-3. doi: [10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.36](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.36)

14. Біловол ОМ, Князькова ІІ, Несен АО, Мазій ВВ, Валентинова ІА. Лікування артеріальної гіпертензії у молодих. Ліки України. 2019;4:30-5. doi: [10.37987/1997-9894.2019.4\(230\).185616](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.4(230).185616)

15. Бондар МВ, Кузнєцова ЛП, Богослав ТВ, Решетілов ЮІ. Комбінована антигіпертензивна терапія та її вплив на показники добового профілю артеріального тиску і морфо-функціональний стан серця у хворих на остеоартроз в поєднанні із гіпертонічною хворобою. Сучасні медичні технології. 2016;1:38-42.

16. Борткевич ОП., Гарміш ОО., Калашніков ОВ., Коваленко ВМ., Популях ММ., Проценко ГО. та ін. Остеоартроз. Клінічна настанова. 2017. 481 с.

17. Вацеба МО. Вміст адипоцитарних гормонів у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням та подагрою залежно від індексу маси тіла. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(2 Ч 2):8-11.

18. Вацеба МО. Дисбаланс адипокінів та показників системної імунізапальної активації у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію за наявності супутнього ожиріння. Проблеми ендокринної патології. 2019;2:7-12.

19. Вацеба МО. Ефективність метаболічного впливу мельдонію дигідрату при коморбідних станах – артеріальній гіпертензії, ожирінні та подагрі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;1:34-9. doi: [10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10045](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10045)

20. Вацеба МО. Якість життя хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням та подагрою. Acta Medica Leopoliensia. 2017;23(1-2):4-8.

21. Вірна ММ. Оптимізація комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію [дисертація]. Львів; 2017. 155 с.

22. Власик ЛІ, Тащук ВК, Хребтій ГІ. Вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот на патогенетичні ланки артеріальної гіпертензії в осіб з абдомінальним ожирінням. Єдине здоров'я та проблеми харчування України. 2018;2:55-7.

23. Волошина ЛО. Оцінка ефективності застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного та гастроінтестиального ризику. Ліки України. 2017.1(207):40-6.

24. Герич ПР., Попадинець ІР., Яцишин Р.І., Мигович ВВ., Камінський ВЯ. Патогенетичні ефекти комбінованої терапії в лікуванні коморбідної патології. Лікарська справа. 2019.4:29-35.

25. Горопко ОЮ. Ожиріння та артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. Сімейна медицина. 2019;2:18-24. doi: [10.30841/2307-5112.2.2019.174626](https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2019.174626)

26. Гринів ОІ, Глушко ЛВ. Взаємозв'язок варіабельності серцевого ритму з добовим профілем артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(4):30-6.

27. Григорук ГВ. Оптимізація лікування хворих на ожиріння та артеріальну гіпертензію у поєднанні з синдромом подразненого кишечника з закрепками шляхом обґрунтування доцільності застосування блокатора альфа-1-адренорецепторів і синтетичного аналога мелатоніну [автореферат]. Івано-Франківськ; 2020. 23 с.

28. Григорук ГВ, Міщук ВГ. Ефективність різних комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих із високим рівнем артеріального тиску на тлі ожиріння і синдрому подразненої кишки із закрепками. Вісник наукових досліджень. 2019;1:23-7. doi: [10.11603/2415-8798.2019.1.9996](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9996)

29. Губіна НВ., Купновицька ІГ., Белегай ЗІ., Фітковська ІП., Клименко ВІ., Мартинів ІВ. Роль аліментарного ожиріння у виникненні структурно-функціональних змін нирок, серця та судин. Art of medicine.2017.4(4).77-82.

30. Гуменюк ОВ, Станіславчук МА, Заїчко НВ. Особливості клінічного перебігу остеоартрозу колінних суглобів залежно від рівня екскреції 6-сульфатоксимелатоніну з сечею. Галицький лікарський вісник. 2018;25(3):7-11.

31. Гуменюк ОВ. Циркадні ритми продукції мелатоніну та галектину-3 у хворих на остеоартроз: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування [автореферат]. Київ, 2019. 20 с.

32. Дзюбановський ІЯ., Продан АМ., Романюк ЛМ. Кореляційні зв'язки між орексигенними гормонами про метаболічному синдромі. Вісник

медичних і біологічних досліджень. 2021.4(10):30-4. doi: [10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12757](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12757)

33. Долженко ММ, Несуй ВА, Бондарчук СА, Шершньова ОВ. Комбінована антигіпертензивна терапія за рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC 2018). Ліки України. 2018;8:4-10. doi: [10.37987/1997-9894.2018.8\(224\).199818](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2018.8(224).199818)

34. Долженко ММ, Несуй ВА, Бондарчук СА, Шершньова ОВ, Чорна ІВ. Як досягнути цільового рівня артеріального тиску за Європейськими рекомендаціями 2018 року? Резервні можливості фітомолекул. Сімейна медицина. 2018;5:41-6. doi: [10.30841/2307-5112.5.2018.165370](https://doi.org/10.30841/2307-5112.5.2018.165370)

35. Єфіменко ТІ, Місюра КВ. До питання розвитку артеріальної гіпертензії в міських мешканців з ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(8):698-707. doi: [10.22141/2224-0721.16.8.2020.222892](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222892)

36. Ждан ВМ, Лебідь ВГ, Хайменова ГС, Іщейкіна ЮО. Подагра і артеріальна гіпертензія: особливості терапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):100-5. doi: [10.31718/2077-1096.20.1.100](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.100)

37. Живило ІО, Сіренко ЮМ. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. 2017;4:47-51.

38. Зайченко ГВ, Горчакова НО, Клименко ОВ, Яковлева НЮ, Сініцина ОС. Мелатонін як потенційний кардіопротектор: експериментально-клінічний аналіз ефективності. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 2 (150): 26-35.

39. Зайченко ГВ., Горчакова НО., Савченко НВ., Клименко ОВ., Сорокопуд КЮ. Грелін як потенційний біомаркер та лікарський засіб. Вісник проблем біології і медицини. 2020;1(155):39-44.

40. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Вірна ММ. Оптимізація комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію

залежно від показників добового моніторингу артеріального тиску. Сімейна медицина. 2017;2:67-71. doi: [10.30841/2307-5112.2\(70\).2017.115128](https://doi.org/10.30841/2307-5112.2(70).2017.115128)

41. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Вплив метаболічної терапії на динаміку добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію. Сімейна медицина. 2020;4:63-6. doi: [10.30841/2307-5112.4.2020.217673](https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2020.217673)

42. Заремба ЄХ, Заремба-Федчишин ОВ, Прокоса МІ. Оцінка ефективності метаболічної терапії в розвитку адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;42:77-82. doi: [10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.11822)

43. Іваницька ТА, Бурмак ЮГ, Іваницький ІВ. Вплив фактора спадковості на розвиток первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:261-3. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8938](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8938)

44. Ілащук ТО, Собко ДІ. Артеріальна гіпертензія та остеоартроз: особливості поєданого перебігу (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18(1):113-20. doi: [10.24061/1727-4338.XVIII.1.68.2019.19](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.1.68.2019.19)

45. Кедик АВ., Рішко МВ. Гендерні особливості жирнокислотного та ліпідного спектра плазми крові в мешканців рівнинних населених пунктів закарпатської області з різним трофологічним статусом. Медична та клінічна хімія. 2018.20(4):153-8. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9829](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9829)

46. Кіреєв ІВ, Жаботинська НВ. Артеріальна гіпертензія - сучасні підходи до лікування. Современная фармация. 2017;12:67-9.

47. Коваль ОА. Інтенсифікація антигіпертензивної терапії у хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла/ожирінням за даними українського дослідження SATISFACTION. Український кардіологічний журнал. 2020;27(5):34-50. doi: [10.31928/1608-635X-2020.5.3450](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.3450)

48. Коваль СМ, Мисниченко ОВ, Пенькова МЮ. Високочутливий С-реактивний протеїн та його взаємозв'язки з особливостями перебігу артеріальної гіпертензії у хворих з абдомінальним ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2020;4:60-5.

49. Коваль СМ, Снігурська ІО, Милославський ДК, Пенькова МЮ, Гальчинська ВЮ, Щенявська ОМ. Кардіопротекторний та антиатерогенний вік-залежний фактор диференціації росту-11 у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2019;1:33-9. doi: [10.30978/UTJ2019-1-33](https://doi.org/10.30978/UTJ2019-1-33)

50. Коваль СМ, Снігурська ІО. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактика її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року. Рациональна фармакотерапія. 2019;1-2:11-8.

51. Ковальова ОМ. Лікування артеріальної гіпертензії в осіб похилого віку. Український кардіологічний журнал. 2020;27(4):90-8. doi: [10.31928/1608-635X-2020.4.9098](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.9098)

52. Козовий РВ. Артеріальна гіпертензія і остеоартроз у довгожителів Прикарпаття: вплив спадкових, еколого-географічних, соціальних факторів на тривалість життя і стан здоров'я [дисертація]. Івано-Франківськ; 2018. 403 с.

53. Козовий РВ, Ковальчук ЛЄ, Ерстенюк ГМ. Генетичні особливості функціонування глутатіонової системи у довгожителів прикарпаття, хворих на коморбідну патологію: артеріальну гіпертензію та остеоартроз. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2018;23:197-201. doi: [10.7124/FEEO.v23.1014](https://doi.org/10.7124/FEEO.v23.1014)

54. Козовий РВ. Особливості спадкової схильності до артеріальної гіпертензії та остеоартрозу у довгожителів Прикарпаття. Український терапевтичний журнал. 2017;1:65-9.

55. Козовий РВ. Частота та спектр хромосомних аберацій, асоціацій акроцентричних хромосом у довгожителів Прикарпаття хворих на артеріальну гіпертензію та остеоартроз. Галицький лікарський вісник. 2017;24(1):20-2.

56. Колесник ТВ, Єгоров КЮ. Вплив комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на артеріальний тиск і параметри жорсткості артеріальної стінки у хворих на артеріальну гіпертензію. Ліки України. 2019;7:14-8. doi: [10.37987/1997-9894.2019.7\(233\).186777](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.7(233).186777)

57. Колесник ТВ, Косова ГА. Добове моніторування артеріального тиску і структурно-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію середнього та похилого віку. Міжнародний медичний журнал. 2017;23(4):5-12.

58. Колеснікова ОВ, Запровальна ОЄ, Радченко ОА, Потапенко АВ. Асоціація між біологічним віком, клініко-біохімічними показниками, виявами когнітивних прущень і показниками здоров'я у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Український терапевтичний журнал. 2020;4:5-15. doi: [10.30978/UTJ2020-4-5](https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-5)

59. Кондратюк ВС, Бичков ОА, Можар ОВ, Швечикова ВП, Тарасюк АП. Дієтичні підходи в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію. Проблеми харчування. 2017;1:22-6.

60. Кондратюк ВС., Петрова АС., Карпенко ОВ., Осташевська ТГ., Красюк ЕК. Взаємозв'язок порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу та дисліпідемії у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, що лікуються гемодіалізом. Сімейна медицина. 2020.1-2(87-88):103-11.

61. Коробка О. Лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних, кульшових та кистьових суглобів. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2020;3:46-8.

62. Король СВ. Артеріальна гіпертензія: огляд сучасних рекомендацій. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;11-12:52.

63. Кривчанська МІ., Пішак ВП., Пішак ОВ. Порушення обміну мелатоніну в генезі метаболічного синдрому. Клінічна та експериментальна патологія. 2016.1(55):189-193.

64. Кудрявцев АА. Роль та місце греліну в патології захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2019;2:90-100.

65. Лисий ІС, Саморукова ВВ, Збітнєва ВО, Волошина ОБ, Дичко ТО, Дукова ОР. Роль домашнього моніторингу артеріального тиску в оцінюванні чутливості до антигіпертензивних препаратів. Сімейна медицина. 2018;1:33-5. doi: [10.30841/2307-5112.1.2018.133378](https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2018.133378)

66. Лопатинська О. Взаємодія ліків та харчових продуктів при лікуванні артеріальної гіпертензії. Фармацевт Практик. 2019;9:26-8.

67. Лутай МІ, Лисенко ГФ. Лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, блокатора кальцієвих каналів і тiazидоподібного діуретика. Результати українського багатоцентрового дослідження ТРІУМФ-2. Український кардіологічний журнал. 2017;4:16-31.

68. Лутай МІ, Лисенко ГФ, Голікова ІІ, Ломановський ОМ, Моїсеєнко ОІ. ТРІУМФ-3: антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у фокусі. Використання потрібної фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів у практиці сімейного лікаря. Український кардіологічний журнал. 2020;27(3):9-24. doi: [10.31928/1608-635X-2020.3.924](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.3.924)

69. Мазніченко ЄО, Якименко ОО. Досвід визначення поліморфізму гена *SLCO1B1* у пацієнтів із гіперліпідемією. Експериментальна і клінічна медицина. 2018;78(1):41-5.

70. Мартишин О. Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні. Український медичний часопис. 2017;3:51-3.

71. Мацегора НА, Мітасова НЮ. Результати УЗД дослідження внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ІХС у сполученні з артеріальною гіпертензією, ускладнених ХСН 2А та 2Б. Галицький лікарський вісник. 2017;24(3):23-5. doi: [10.21802/gmj.2017.3.8](https://doi.org/10.21802/gmj.2017.3.8)

72. Мицьо В. Роль небівололу в терапії артеріальної гіпертензії: фундаментальні відомості й нова інформація. Medicine Review. 2020;3:33-40.

73. Місюра КВ, Єфіменко ТІ, Дунаєва ІІ. Гормональні та гемодинамічні зміни у міських мешканців середнього віку з ожирінням

залежно від рівня артеріального тиску. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(7):534-42. doi: [10.22141/2224-0721.16.7.2020.219007](https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219007)

74. Міщенко ЛА. Комбінована антигіпертензивна терапія: критерії вибору препаратів. Український медичний часопис. 2018;2:1-5.

75. Міщенко ЛА. Можливості монотерапії щодо контролю артеріального тиску: результати українського дослідження МАГНАТ. Український кардіологічний журнал. 2019;26(5):11-20. doi: [10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.1120](https://doi.org/10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.1120)

76. Міщенко ЛА, Гулкевич ОВ, Ревенко ІЛ. Когнітивні порушення на тлі артеріальної гіпертензії: особливості та шляхи корекції. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020;2:40-2.

77. Міщенко ЛА, Купчинська ОГ, Матова ОО, Сербенюк КІ, Гулкевич ОВ. Резистентна артеріальна гіпертензія: клініко-патогенетичні особливості та предиктори ефективності терапії. Український кардіологічний журнал. 2019;26(4):77-89. doi: [10.31928/1608-635X-2019.4.7789](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.4.7789)

78. Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ, Сербенюк КІ. Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію. Український кардіологічний журнал. 2018;25(6):65-71. doi: [10.31928/1608-635X-2018.6.6571](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.6571)

79. Мотрук Д. Роль мікроелементів у профілактиці та лікуванні артеріальної гіпертензії. Ліки України. 2017;8:43-4.

80. Мохначов ОВ. Оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби в умовах коморбідності[дисертація]. Полтава; 2019. 173 с.

81. Нетяженко ВЗ, Божко ЛІ, Гідзинська ІМ, Волобуєва ЗВ, Клименко ЛВ, Корж ОМ, та ін. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова. Київ; 2017. 185 с.

82. Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Маркери кісткового ремоделювання, рівень 25(ОН)D3 та показники ліпідного обміну в жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. Серце і судини. 2018;3:60-5. doi: [10.30978/HV2018-3-60](https://doi.org/10.30978/HV2018-3-60)

83. Новицька АВ, Корост ЯВ, Сірик ВО. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії: вибір найкращого варіанту. Ліки України. 2017;5:22-5.

84. Олешко ЛД. Фактори ризику артеріальної гіпертензії. Безпека життєдіяльності. 2020;1:4-5.

85. Осташевська ТГ, Карпенко ОВ. Корекція електролітних порушень – складова частина ефективної терапії артеріальної гіпертензії. Ліки України. 2017;3:30-1. doi: [10.37987/1997-9894.2017.7\(213\).222360](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.7(213).222360)

86. Пелешко ОС, Скибчик ВА. Роль чинників ризику у розвитку когнітивних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:270-1.

87. Петрова А, Карпенко О. Роль дефіциту мелатоніну в генезі артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок. Український науково-молодіжний журнал. 2020;115(1):18-26. doi: [10.32345/USMYJ.1\(115\).2020.18-26](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(115).2020.18-26)

88. Плеш ІА, Борейко ЛД, Сливка НО, Кшановська ГІ. Обґрунтування дози діуретиків у антигіпертензивному лікуванні хворих на есенційну гіпертензію II-III стадії. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(1):110-3. doi: [10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.24](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.24)

89. Плеш ІА, Гайдич ЛІ. Деякі особливості артеріальної та венозної гемодинаміки у хворих на есенційну гіпертензію II стадії за різних варіантів добової структури артеріального тиску. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):74-9. doi: [10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.11)

90. Плеш ІА, Гайдич ЛІ, Понич ВМ. Функціональний стан органів-мішеней у хворих на есенціальну гіпертензію II ст. залежно від циркадіанної структури артеріального тиску. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(1):93-8. doi: [10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.18](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.18)

91. Потаскалова ВС, Хайтович МВ, Натрус ЛВ, Осадчук ЮС. Частота поліморфних варіантів G894T гена ендотеліальної NO-синтази у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла. Сімейна медицина. 2019;3:47-51. doi: [10.30841/2307-5112.3.2019.178586](https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2019.178586)

92. Псарьова ВГ, Кочуєва ММ. Артеріальна гіпертензія з ожирінням: безліч чинників і складні механізми ремоделювання серця та судин. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020;16:23-5.

93. Псарьова ВГ. Особливості активності окремих компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при гіпертонічній хворобі та супутньому ожирінні. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(2):168-72. doi: [10.26693/jmbs04.02.168](https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.168)

94. Псарьова ВГ. Судинне ремоделювання при різній активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння. Сімейна медицина. 2019;3:34-6. doi: [10.30841/2307-5112.3.2019.178575](https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2019.178575)

95. Радченко ОМ, Королюк ОЯ. Комбінована антигіпертензивна терапія: підходи до вибору. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020;7:16-7.

96. Распутіна ЛВ, Діденко ДВ. Гендерні особливості впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на основі телмісартану на динаміку показників добового профілю артеріального тиску. Український терапевтичний журнал. 2020;4:41-7. doi: [10.30978/UTJ2020-4-41](https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-41)

97. Рековець ОЛ, Сіренко ЮМ, Торбас ОО, Кушнір СМ, Примак ГФ. Використання фіксованих і потрійних комбінацій у досягненні цільового рівня артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Буковинський медичний вісник. 2020;24(2):102-12. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.50](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.50)

98. Рековець ОЛ, Сіренко ЮМ, Торбас ОО, Кушнір СМ, Примак ГФ. Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни артеріального тиску при добовому моніторингу залежно від ранкового або вечірнього прийому. Український кардіологічний журнал. 2019;26(2):32-47. doi: [10.31928/1608-635X-2019.2.3247](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.3247)

99. Рековець ОЛ, Сіренко ЮМ, Торбас ОО, Кушнір СМ, Примак ГФ. Зміни артеріального тиску при добовому моніторингу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні Тримаран (переваги потрійної

фіксованої комбінації над подвійною). Артеріальна гіпертензія. 2019;1:10-25. doi: [10.22141/2224-1485.1.63.2019.162950](https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.63.2019.162950)

100. Ризничук МО., Пішак В.П. Ожиріння: роль десинхронозу та генетичних чинників у механізмах його розвитку. *Regulatory mechanisms in Biosystems*. 2017.8(1):23-29. doi: [10.15421/021705/](https://doi.org/10.15421/021705/)

101. Родіонова ВВ, Хмель ОС. Зміни показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом під впливом антигіпертензивної терапії. *Медичні перспективи*. 2017;22(3):57-62.

102. Родіонова ВВ, Хмель ОС. Зміни артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом під впливом лікування. *Медичні перспективи*. 2018;23(2 Ч 1):114.

103. Руденко ЮВ. Клініко-патогенетичне обґрунтування підходів до оптимізації контролю офісного і домашнього артеріального тиску та зниження його варіабельності в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією [автореферат]. Київ; 2017. 30 с.

104. Руснак ІТ, Сливка НО, Кулачек ВТ, Кулачек ЯВ. Ефективність рослинного харчування при лікуванні артеріальної гіпертензії. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(1):132-7. doi: [10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.20](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.1.97.2021.20)

105. Свиридова НК, Бедкіна ІО, Карпенко НО. Особливості застосування мелатоніну в сучасних умовах – успішний досвід і нові можливості. *Український терапевтичний журнал*. 2021;3:47-59. doi: [10.30978/UTJ2021-3-47](https://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-47)

106. Свіщенко ЄП, Міщенко ЛА, Абраменко ЛІ, Аксьонова ГП, Андрейко СВ, Артеменко СВ, та ін. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ. *Український кардіологічний журнал*. 2017;6:14-23.

107. Сердулець ЮІ. міни показників peroкидації ліпідів, глутатіонової ланки протиоксидантного захисту, ІЛ-18, ІЛ-10 та матриліну 3 у хворих на остеоартроз, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням,

артеріальною гіпертензією. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:125-131.

108. Сердулець ЮІ. Динаміка показників ліпідного та цитокінового профілів, системи оксидантно-протиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією, ожирінням і цукровим діабетом 2 типу з урахуванням генотипів інтерлейкіну 10 (IL-10, C-592A) під впливом лікування. Клінічна та експериментальна патологія. 2018;17(2):79-86.

109. Сердулець ЮІ. Особливості клінічного перебігу остеоартрозу, поєданого з цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та артеріальною гіпертензією. Вестник клубу панкреатологов. 2018;11:42–46.

110. Сидорчук АР, Гарбузова ВЮ, Гутніцька АФ. Генетичні маркери ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(4):81-6. doi: [10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.10)

111. Скибчик ВА, бабляк СД, Світлик ГВ. Резистентна артеріальна гіпертензія у літніх пацієнтів: пошук оптимальної фармакотерапевтичної стратегії. Раціональна фармакотерапія. 2017;3:52-8.

112. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Добовий профіль артеріального тиску та когнітивні порушення. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;1:129-131. doi: [10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10063](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10063)

113. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Когнітивні порушення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд літератури та власний досвід. Український медичний часопис. 2019;2(3):1-4. doi: [10.32471/umj.1680-3051.131.142189](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.131.142189)

114. Скибчик ВА, Пелешко ОС. Роль факторів ризику у розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Український медичний часопис. 2020;2(1):1-3. doi: [10.32471/umj.1680-3051.135.171193](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.135.171193)

115. Склярів ЄЯ, Бочар ОМ, Лаповець ЛЄ. Динаміка показників лептину, адипонектину та інтерлейкіну-6 при призначенні сартанів, статинів та урсодезоксихолевої кислоти у пацієнтів з артеріальною гіпертензією,

поєднаною з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;3:137-42. doi: [10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.7820](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.7820)

116. Слащева ТГ, Марцовенко ІМ, Сіренко ЮМ, Радченко ГД. Особливості контролю артеріального тиску в різних регіонах України. Буковинський медичний вісник. 2017;21(2 Ч 1):76-84. doi: [10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.17](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.17)

117. Сміян СІ. Кошак БО. Білуха АВ. Кошак ДО. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на анкілозивний спондилоартрит. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;2:54-8. doi: [10.11603/1681-2786.2018.2.9371](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.2.9371)

118. Собко ДІ., Ілащук ТО., Окіпняк ІВ. Оцінка добового профілю артеріального тиску й особливостей гемодинаміки в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Буковинський медичний вісник. 2021;4(100):100-106. DOI: [10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.17](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.17).

119. Собко ДІ. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80. DOI: [10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.9](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.9).

120. Собко ДІ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартрозом на тлі ожиріння. Науково-практична конференція з міжнародною участю Превентивна медицина: реалії та перспектива (Чернівці, 18-19 жовтня 2018 р.):145-146.

121. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на добове коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».2019:135-6.

122. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на артеріальний тиск у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з

остеоартрозом. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2019:181.

123. Собко ДІ. Вплив греліну на роботу серцево-судинної системи. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020:168.

124. Собко ДІ. Вплив мелатоніну на ліпідний профіль у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та остеоартрозом. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 8, 10, 15 лютого 2021):124-125.

125. Собко ДІ. Оцінка добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Матеріали 103-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 р.):121.

126. Танас ОВ, Хухліна ОС. Динаміка показників артеріального тиску у пацієнтів з остеоартрозом, есенціальною артеріальною гіпертензією та ожирінням. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017;(1(57)):195-97.

127. Гарнавська ОО, Матюха ЛФ. Ретроспективне оцінювання ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які користувалися послугами невідкладної медичної допомоги в умовах мегаполісу, відповідно до вимог УКПМД «Артеріальна гіпертензія». Сімейна медицина. 2018;3:25-32. doi: [10.30841/2307-5112.3.2018.146299](https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2018.146299)

128. Тихонова СА, Штанько ВА. Ефективність лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідними станами в реальній клінічній практиці. Вісник наукових досліджень. 2019;2: 114-7. doi: [10.11603/2415-8798.2019.2.10002](https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10002)

129. Федів ОІ, Сердулець ЮІ, Гавриш Л.. Патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу, поєданого з цукровим діабетом типу 2, у хворих з ожирінням та артеріальною гіпертензією. Клінічна та

експериментальна патологія.2017;16(2):103-9. doi: [10.24061/ 1727-4338.XVI.2.60.2017.21](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.2.60.2017.21)

130. Фіцнер ОА, Хайтович МВ. Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей мелатоніну. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017;11(4-5):89-95.

131. Хмель ОС. Вплив антигіпертензивної терапії на функцію тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;2:74-9.

132. Хмель ОС, Родіонова ВВ. Варіабельність ритму серця у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом під впливом антигіпертензивної терапії. Медичні перспективи. 2017;22(2):71-8.

133. Хомазюк ТА, Кротова ВЮ. Фактори ризику когнітивних порушень при артеріальній гіпертензії. Український медичний часопис. 2019;2(2):1-3. doi: [10.32471/umj.1680-3051.130.140724](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.130.140724)

134. Хохлов АВ, Шиманко МВ, Максаков АО, Стан МВ, Бойко КС, Кундін ВЮ. Сучасний стан проблеми лікування вазоренальної гіпертензії. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2017;2:6-12.

135. Хухліна ОС, Танас ОВ. Особливості метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними гіпертонічною хворобою та ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;2:92-4. doi: [10.11603/1811-2471.2016.v26.i2.6254](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2016.v26.i2.6254)

136. Хухліна ОС., ОД Ляхович ОД., Каньовська ЛВ., ВС Гайдичук. ВС, Антонів АА. Зміни активності суглобового синдрому у хворих із коморбідним перебігом остеоартрозу та ожиріння залежно від призначеного нестероїдного протизапального препарату. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:159-165. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8642](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8642)

137. Целуйко ВЙ, Корчагіна ДА. Вплив гіпотиреозу на добовий профіль артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію за

результатами амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Медицина невідкладних станів. 2019;8:68-75. doi: [10.22141/2224-0586.8.103.2019.192373](https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.103.2019.192373)

138. Целуйко ВЙ. Прогностичне значення підвищення систолічного артеріального тиску та його корекції в українських пацієнтів з артеріальною гіпертензією: результати когортного дослідження СИСТЕМА-2. Український кардіологічний журнал. 2019;26(3):9-16. doi: [10.31928/1608-635X-2019.3.916](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.916)

139. Цимбала ЕМ. Вплив греліну і лептину на показники метаболічного синдрому за умов висококалорійних дієт в експерименті. Медична та клінічна хімія. 2021.23(3):5-9. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12555](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12555)

140. Шапаренко ОВ, Кравчун ПГ. Порівняльна оцінка ефективності різних типів антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію й ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2018;22(2):118-28. doi: [10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.44](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.44)

141. Шелест БО. Перспективи застосування медикаментозних комбінацій в лікуванні артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією. Проблеми ендокринної патології. 2018;3:38-44. doi: [10.21856/j-PER.2018.3.04](https://doi.org/10.21856/j-PER.2018.3.04)

142. Шеремет МЮ. Нейрогуморальні предиктори ефективності антигіпертензивної терапії у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією [дисертація]. Київ; 2019. 172 с.

143. Шеремет МЮ. Особливості циркадного ритму артеріального тиску пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією та псевдорезистентною артеріальною гіпертензією. Буковинський медичний вісник. 2018;22(3):117-23. doi: [10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.74](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.3.87.2018.74)

144. Шишкіна НВ. Показники центральної гемодинаміки та судинної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності метаболічного синдрому. Серце і судини. 2017;2:97-104.

145. Шупер ВО, Шупер СВ, Рикова ЮО, Павлюкович НД, Трефаненко ІВ, Шумко ГІ, та ін. Дослідження прихильності до лікування хворих на артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):165-72. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.88](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.88)

146. Яковлева ЛМ. Антигіпертензивна терапія залежно від профілю пацієнта: чи є вибір? Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2020;3:29-30.

147. Яринич ЮМ. Поліморфізм гена PRO12ALA PPAR- γ 2 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, артеріальну гіпертензію та ожиріння. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:264-7. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8933](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8933)

148. Яринич ЮМ, Сидорчук ЛП. Асоціація поліморфізму генів ACE (I/D) та PPAR-G2 (PRO12ALA) із розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння. Буковинський медичний вісник. 2017;21(3):131-40. doi: [10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.106](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.106)

149. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. Med Clin North Am. 2020;104(2):293-311. doi: [10.1016/j.mcna.2019.10.007](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007)

150. Adeyemi WJ, Omoniyi JA, Olayiwola A, Ibrahim M, Ogunyemi O, Olayaki LA. Elevated reproductive toxicity effects of diclofenac after withdrawal: Investigation of the therapeutic role of melatonin. Toxicol Rep. 2019;6:571-7. doi: [10.1016/j.toxrep.2019.06.009](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.009)

151. Alcaraz MJ, Guillén MI, Ferrándiz ML. Emerging therapeutic agents in osteoarthritis. Biochem Pharmacol. 2019;165:4-16. doi: [10.1016/j.bcp.2019.02.034](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.034)

152. Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. Curr Cardiol Rev [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 21];17(6):e051121189015. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/ccr/2021/00000017/00000006/art00009>

153. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Koletsos N, Gavriilaki E, Galanopoulou V, et al. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. J Hum Hypertens. 2021;35(5):419-27. doi: [10.1038/s41371-020-0348-y](https://doi.org/10.1038/s41371-020-0348-y)

154. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 09];12(12):CD004349. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004349.pub3/full>
155. Arvin M, Rasouli H, Ashouri R, Safarzade Z. The Relationship between Quality of Life and Sleep Disorders in Patients with Hypertension. *Med J Mashad Univ Med Scien*. 2019;62(5):34-42. doi:[10.22038/MJMS.2019.14017](https://doi.org/10.22038/MJMS.2019.14017)
156. Ashmeik W, Joseph GB, Nevitt MC, Lane NE, McCulloch CE, Link TM. Association of blood pressure with knee cartilage composition and structural knee abnormalities: data from the osteoarthritis initiative. *Skeletal Radiol*. 2020;49(9):1359-68. doi: [10.1007/s00256-020-03409-9](https://doi.org/10.1007/s00256-020-03409-9)
157. Atiquzzaman M, Karim ME, Kopec J, Wong H, Anis AH. Role of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in the Association Between Osteoarthritis and Cardiovascular Diseases: A Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1835-43. doi: [10.1002/art.41027](https://doi.org/10.1002/art.41027)
158. Azar FEF, Solhi M, Chabaksvar F. Investigation of the quality of life of patients with hypertension in health centers. *J Educ Health Promot* [Internet]. 2020[cited 2021 Nov 29];9:185. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7482625/>
159. Azzini GOM, Santos GS, Visoni SBC, Azzini VOM, Santos RGD, Huber SC, et al. Metabolic syndrome and subchondral bone alterations: The rise of osteoarthritis - A review. *J Clin Orthop Trauma* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 11];11(Suppl 5):S849-55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S097656622030254X>
160. Babu S, Vaish A, Vaishya R, Agarwal A. Can intermittent fasting be helpful for knee osteoarthritis? *J Clin Orthop Trauma*. 2021;16:70-4. doi: [10.1016/j.jcot.2020.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.12.020)
161. Badr HE, Rao S, Manee F. Gender differences in quality of life, physical activity, and risk of hypertension among sedentary occupation workers. *Qual Life Res*. 2021;30(5):1365-77. doi: [10.1007/s11136-020-02741-w](https://doi.org/10.1007/s11136-020-02741-w)

162. Baker J., Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018;45(8):755-66. doi: [10.1111/1440-1681.12942](https://doi.org/10.1111/1440-1681.12942)
163. Baigent C., Mach F., Catapano AL., Koskinas K., Casula M., Badimon L. et al. (2019) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188. doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455)
164. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(2):333-41. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874)
165. Beaudart C, Biver E, Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri N, Reginster JY, et al. Quality of life assessment in musculo-skeletal health. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(5):413-8. doi: [10.1007/s40520-017-0794-8](https://doi.org/10.1007/s40520-017-0794-8)
166. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, Rossato M, Ramonda R, Macchi V, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017;232(8):1971-8. doi: [10.1002/jcp.25716](https://doi.org/10.1002/jcp.25716)
167. Berenbaum F, Walker C. Osteoarthritis and inflammation: a serious disease with overlapping phenotypic patterns. *Postgrad Med*. 2020;132(4):377-84. doi: [10.1080/00325481.2020.1730669](https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1730669)
168. Boffa RJ, Constanti M, Floyd CN, Wierzbicki AS. Hypertension in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ [Internet]*. 2019[cited 2022 Jan 10];367:l5310. Available from: <https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5310.short>
169. Bol'shova OV, Malinova'ska TM. Serum Ghrelin level in adolescents with hypothalamic dysfunction associated with obesity. In: *International Conference on Childhood Obesity*. July 5-8 Lisbon, Portugal. 2017.p.89.
170. Bushnik T, Hennessy DA, McAlister FA, Manuel DG. Factors associated with hypertension control among older Canadians. *Health Rep*. 2018;29(6):3-10.

171. By Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients* [Internet]. 2019[cited 2022 Jan 17];11(9):1970. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770596/pdf/nutrients-11-01970.pdf> doi: [10.3390/nu11091970](https://doi.org/10.3390/nu11091970)
172. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of Melatonin in the Inflammatory Process and its Therapeutic Potential. *Curr Pharm Des.* 2018;24(14):1563-88. doi: [10.2174/1381612824666180426112832](https://doi.org/10.2174/1381612824666180426112832)
173. Caruso C, Candore G, editors. *Human Aging. From Cellular Mechanisms to Therapeutic Strategies*; 2021. Galimberti D, Mazzola G. Chapter 12 – Chronobiology and chrononutrition: Relevance for aging. p.219-54. doi: [10.1016/B978-0-12-822569-1.00006-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822569-1.00006-8)
174. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017;9(6):7204-18. doi: [10.18632/oncotarget.23208](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208)
175. Chen ML, Hu J, McCoy TP, Letvak S, Ivanov L. Effect of a Lifestyle-Based Intervention on Health-Related Quality of Life in Older Adults with Hypertension. *J Aging Res* [Internet]. 2018[cited 2022 Nov 17];2018:6059560. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jar/2018/6059560/> doi: [10.1155/2018/6059560](https://doi.org/10.1155/2018/6059560)
176. Chen Y, Lei L, Wang JG. Methods of Blood Pressure Assessment Used in Milestone Hypertension Trials. *Pulse (Basel).* 2018;6(1-2):112-23. doi: [10.1159/000489855](https://doi.org/10.1159/000489855).
177. Ching K, Houard X, Berenbaum F, Wen C. Hypertension meets osteoarthritis - revisiting the vascular aetiology hypothesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):533-49. doi: [10.1038/s41584-021-00650-x](https://doi.org/10.1038/s41584-021-00650-x)
178. Choi JR, Ahn SV, Kim JY, Koh SB, Choi EH, et al. Comparison of various anthropometric indices for the identification of a predictor of incident hypertension: the ARIRANG study. *J Hum Hypertens.* 2018;32(4):294-300. doi: [10.1038/s41371-018-0043-4](https://doi.org/10.1038/s41371-018-0043-4)

179. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 13];2020:8293921. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/8293921/>
180. Chughtai M, Khlopas A, Newman JM, Curtis GL, Sodhi N, Ramkumar PN, et al. What is the Impact of Body Mass Index on Cardiovascular and Musculoskeletal Health? *Surg Technol Int*. 2017;30:379-92.
181. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(6):355-63. doi: [10.1038/s41584-019-0221-y](https://doi.org/10.1038/s41584-019-0221-y)
182. Conrozier T. How to Treat Osteoarthritis in Obese Patients? *Curr Rheumatol Rev*. 2020;16(2):99-104. doi: [10.2174/1573397115666190625105759](https://doi.org/10.2174/1573397115666190625105759)
183. Convill JG, Tawy GF, Freemont AJ, Biant LC. Clinically Relevant Molecular Biomarkers for Use in Human Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Cartilage*. 2021;13(1):1511-31. doi: [10.1177/1947603520941239](https://doi.org/10.1177/1947603520941239)
184. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(S1):15-24. doi: [10.1007/s40266-019-00660-1](https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1)
185. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(2):230-9. doi: [10.1016/j.joca.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016)
186. Coryell PR, Diekman BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):47-57. doi: [10.1038/s41584-020-00533-7](https://doi.org/10.1038/s41584-020-00533-7)
187. Costello HM, Gumz ML. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension*. 2021;78(5):1185-96. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14519](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14519)
188. Cunha CLPD. Influence of Physical Activity on Arterial Hypertension in Workers. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):762-3. doi: [10.36660/abc.20200318](https://doi.org/10.36660/abc.20200318)

189. Daiber A, Hahad O, Andreadou I, Steven S, Daub S, Münzel T. Redox-related biomarkers in human cardiovascular disease – classical footprints and beyond. *Redox Biol* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 22];42:101875. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231721000239>
190. Das R, Mehta DK. Considering Circadian Pattern of Blood Pressure in the Treatment of Hypertension via Chronotherapy: A Conducive or Maladroit Approach. *Curr Drug Targets*. 2019;20(12):1244-54. doi: [10.2174/1389450120666190527114529](https://doi.org/10.2174/1389450120666190527114529)
191. de Simone G, Mancusi C, Esposito R, De Luca N, Galderisi M, et al. Echocardiography in Arterial Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc*. 2018;25:159-66. doi: [10.1007/s40292-018-0259-y](https://doi.org/10.1007/s40292-018-0259-y)
192. Diaz A, Tringler M, Wray S, Ramirez AJ, Cabrera Fischer EI. The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(2):258-65. doi: [10.1111/jch.13167](https://doi.org/10.1111/jch.13167)
193. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:517-32. doi: [10.1038/s41577-019-0160-5](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5)
194. Fernández JR, Mojón A, Hermida RC. Chronotherapy of hypertension: advantages of 48-h ambulatory blood pressure monitoring assessments in MAPEC and Hygia Chronotherapy Trial. *Chronobiol Int*. 2020;37(5):739-50. doi: [10.1080/07420528.2020.1771355](https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1771355)
195. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, Costanzo MG, Rizzo V, Currò M, et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2021 Nov 15];9(11):1088. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/11/1088>
196. Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW, Soraghan C, Byrne L, Westerhof BE, et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin Auton Res*. 2019;29(4):427-41. doi: [10.1007/s10286-019-00606-y](https://doi.org/10.1007/s10286-019-00606-y)
197. Fioranelli M, Rocchia MG, Flavin D, Cota L. Regulation of Inflammatory Reaction in Health and Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited

2021 Dec 15];22(10):5277. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/10/5277>

198. Fisher NDL, Curfman G. Hypertension-A Public Health Challenge of Global Proportions. *JAMA*. 2018;320(17):1757-9. doi: [10.1001/jama.2018.16760](https://doi.org/10.1001/jama.2018.16760)

199. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(3):160-4. doi: [10.1016/j.tcm.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.003)

200. Gao Z, Zou B, Lan G, Wang G. The Relationship between Trajectory of Body Mass Index Based on Age and the Incidence of Hypertension in Adults Aged 20 to 59 Years Chinese General Practice. 2021;24(8):954-9. doi: [10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.140](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.140)

201. Goel S, Kamath SU, Annappa R, Krishnamurthy SL, Jain M, Thakkar S, et al. Cross-sectional assessment of cardiovascular risk factors in patients with knee osteoarthritis. *F1000Res* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 23];10:508. Available from: <https://f1000research.com/articles/10-508/v2> doi: [10.12688/f1000research.27744.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.27744.2).

202. Gordon AM, Mendes WB. A large-scale study of stress, emotions, and blood pressure in daily life using a digital platform. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 11];118(31):e2105573118. Available from: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2105573118>

203. Haase CB, Gyuricza JV, Brodersen J. New hypertension guidance risks overdiagnosis and overtreatment. *BMJ*. 2019;365:11657. doi: [10.1136/bmj.11657](https://doi.org/10.1136/bmj.11657).

204. Hana S, Aicha BT, Selim D, Ines M, Rawdha T. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):181-7. doi: [10.2174/1573397113666170425150133](https://doi.org/10.2174/1573397113666170425150133)

205. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Crespo JJ, Ríos MT, et al. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management. *Heart Fail Clin*. 2017;13(4):759-73. doi: [10.1016/j.hfc.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.05.010)

206. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Fernández JR. Diagnosis and management of hypertension: around-the-clock ambulatory blood pressure monitoring is substantially more effective and less costly than daytime office blood pressure measurements. *Chronobiol Int.* 2019;36(11):1515-27. doi: [10.1080/07420528.2019.1658201](https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1658201)
207. Herrmann-Lingen C, Meyer T, Bosbach A, Chavanon ML, Hassoun L, Edelmann F, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Associations of Systolic Blood Pressure With Quality of Life and Depressive Mood in Older Adults With Cardiovascular Risk Factors: Results From the Observational DIAST-CHF Study. *Psychosom Med.* 2018;80(5):468-74. doi: [10.1097/PSY.0000000000000591](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000591)
208. Hossain FM, Hong Y, Jin Y, Choi J, Hong Y. Physiological and Pathological Role of Circadian Hormones in Osteoarthritis: Dose-Dependent or Time-Dependent? *J Clin Med* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 18];8(9):1415. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1415>
209. Ionov MV, Zhukova OV, Yudina YS, Avdonina NG, Emelyanov IV, Kurapeev DI, et al. Value-based approach to blood pressure telemonitoring and remote counseling in hypertensive patients. *Blood Press.* 2021;30(1):20-30. doi: [10.1080/08037051.2020.1813015](https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1813015)
210. Jacob L, Tanislav C, Kostev K. Osteoarthritis and incidence of stroke and transient ischemic attack in 320,136 adults followed in general practices in the United Kingdom. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 17];88(2):105104. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X20302116?via%3Dihub>
211. Jahanban-Esfahlan R, Mehrzadi S, Reiter RJ, Seidi K, Majidinia M, Baghi HB, et al. Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3230-8. doi: [10.1111/bph.13898](https://doi.org/10.1111/bph.13898)
212. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Khorshidi M, Shab-Bidar S. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a

systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. *Obes Rev.* 2018;19(5):654-67. doi: [10.1111/obr.12656](https://doi.org/10.1111/obr.12656)

213. Jneid S, Jabbour H, Hajj A, Sarkis A, Licha H, Hallit S, et al. Quality of Life and Its Association With Treatment Satisfaction, Adherence to Medication, and Trust in Physician Among Patients With Hypertension: A Cross-Sectional Designed Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(6):532-42. doi: [10.1177/1074248418784292](https://doi.org/10.1177/1074248418784292)

214. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(33-34):557-68. doi: [10.3238/arztebl.2018.0557](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557)

215. Jovanić M, Zdravković M, Stanisavljević D, Jović Vraneš A. Exploring the Importance of Health Literacy for the Quality of Life in Patients with Heart Failure. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018[cited 2021 Nov 26];15(8):1761. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/8/1761> doi: [10.3390/ijerph15081761](https://doi.org/10.3390/ijerph15081761)

216. Kabalyk MA, Nevzorova VA, Kovalenko TS. Molecular and cellular mechanisms of osteoarthritis in experimental arterial hypertension and hyperlipidemia. *Osteoarthritis and Cartilage* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 14];27(1):188. Available from: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(19\)30328-0/fulltext](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(19)30328-0/fulltext)

217. Kario K, Shimbo D, Tomitani N, Kanegae H, Schwartz JE, Williams B. The first study comparing a wearable watch-type blood pressure monitor with a conventional ambulatory blood pressure monitor on in-office and out-of-office settings. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(2):135-41. doi: [10.1111/jch.13799](https://doi.org/10.1111/jch.13799)

218. Kario K. Management of Hypertension in the Digital Era: Small Wearable Monitoring Devices for Remote Blood Pressure Monitoring. *Hypertension.* 2020;76(3):640-50. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14742](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14742)

219. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325(6):568-78. doi: [10.1001/jama.2020.22171](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171)

220. Kennaway DJ. A critical review of melatonin assays: Past and present. *J Pineal Res* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 18];67(1):e12572. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12572>
221. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. Antihypertensive Drugs and Risk of Depression: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension*. 2020;76(4):1263-79. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605)
222. Khouri C, Lepelley M, Roustit M, Montastruc F, Humbert M, Cracowski JL. Comparative Safety of Drugs Targeting the Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Hypertension: A Mixed Approach Combining a Meta-Analysis of Clinical Trials and a Disproportionality Analysis From the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Chest*. 2018;154(1):136-47. doi: [10.1016/j.chest.2017.12.008](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.12.008)
223. Kim AS, Bea HJ. Impact of Physical Activity, Body Mass Index and Depression on the Health Related Quality of Life according to the Presence of Hypertension in the Elderly Women. *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society* 2020;21(11):543-53 doi: [10.5762/KAIS.2020.21.11.543](https://doi.org/10.5762/KAIS.2020.21.11.543)
224. Kitt J, Fox R, Tucker KL, McManus RJ. New Approaches in Hypertension Management: a Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):44. doi: [10.1007/s11906-019-0949-4](https://doi.org/10.1007/s11906-019-0949-4)
225. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. 2018;129:95-9. doi: [10.1016/j.phrs.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.003)
226. Kolcu M, Ergun A. Effect of a nurse-led hypertension management program on quality of life, medication adherence and hypertension management in older adults: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(12):1182-9. doi: [10.1111/ggi.14068](https://doi.org/10.1111/ggi.14068)
227. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-

sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):183-91. doi: [10.1016/j.semarthrit.2019.09.001](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.001)

228. Landi F, Calvani R, Picca A, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, et al. Body Mass Index is Strongly Associated with Hypertension: Results from the Longevity Check-up 7+ Study. *Nutrients* [Internet]. 2018[cited 2021 Dec 13];10(12):1976. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/12/1976> doi: [10.3390/nu10121976](https://doi.org/10.3390/nu10121976)

229. Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(12):673-88. doi: [10.1038/s41584-020-00518-6](https://doi.org/10.1038/s41584-020-00518-6)

230. Lee CJ, Park WJ, Suh JW, Choi EK, Jeon DW, Lim SW, et al. Relationship between health-related quality of life and blood pressure control in patients with uncontrolled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(8):1415-24. doi: [10.1111/jch.13941](https://doi.org/10.1111/jch.13941)

231. Lee MR, Lim YH, Hong YC. Causal association of body mass index with hypertension using a Mendelian randomization design. *Medicine (Baltimore).* 2018 [Internet] [cited 2022 Jan 18];97(30):e11252. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6078651/>

232. Li C, Zheng Z. Males and Females Have Distinct Molecular Events in the Articular Cartilage during Knee Osteoarthritis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 27];22(15):7876. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/7876> doi: [10.3390/ijms22157876](https://doi.org/10.3390/ijms22157876)

233. Li N, Yang T, Yu WQ, Liu H. Is Waist-to-Height Ratio Superior to Body Mass Index and Waist Circumference in Predicting the Incidence of Hypertension? *Ann Nutr Metab.* 2019;74(3):215-23. doi: [10.1159/000499073](https://doi.org/10.1159/000499073)

234. Li T, Jiang S, Lu C, Yang W, Yang Z, Hu W, et al. Melatonin: Another avenue for treating osteoporosis? *J Pineal Res* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 14];66(2):e12548. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12548>

235. Liu J, Cao L, Gao X, Chen Z, Guo S, He Z, et al. Ghrelin prevents articular cartilage matrix destruction in human chondrocytes. *Biomed Pharmacother*. 2018;98:651-5. doi: [10.1016/j.biopha.2017.12.050](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.050)
236. López-Gómez JJ, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, Torres-Torres B, Gómez-Hoyos E, Ortolá-Buigues A, et al. Effect of Two Meal Replacement strategies on Cardiovascular Risk Parameters in Advanced Age Patients with Obesity and Osteoarthritis. *Nutrients* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 18];12(4):976. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/976>
237. Lu KH, Lu PW, Lu EW, Tang CH, Su SC, Lin CW, et al. The potential remedy of melatonin on osteoarthritis. *J Pineal Res* [Internet]. 2021[cited 2022 Jan 15];71(3):e12762. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpi.12762>
238. Lu X, Yu S, Chen G, Zheng W, Peng J, Huang X, et al. Insight into the roles of melatonin in bone tissue and bone-related diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(5):82. doi: [10.3892/ijmm.2021.4915](https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4915)
239. Luijten J, van Greevenbroek MMJ, Schaper NC, Meex SJR, van der Steen C, Meijer LJ, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 2019;280:1-6. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.013](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.013)
240. Mahmood S, Shah KU, Khan TM, Nawaz S, Rashid H, Baqar SWA, et al. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci*. 2019;188(2):437-52. doi: [10.1007/s11845-018-1889-8](https://doi.org/10.1007/s11845-018-1889-8)
241. Mardones R, Jofré CM, Tobar L, Minguell JJ. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of hip osteoarthritis. *J Hip Preserv Surg*. 2017;4(2):159-63. doi: [10.1093/jhps/hnx011](https://doi.org/10.1093/jhps/hnx011)
242. Martín Giménez VM, de Las Heras N, Ferder L, Lahera V, Reiter RJ, Manucha W. Potential Effects of Melatonin and Micronutrients on Mitochondrial Dysfunction during a Cytokine Storm Typical of Oxidative/Inflammatory Diseases. *Diseases*. 2021;9(2):30. doi: [10.3390/diseases9020030](https://doi.org/10.3390/diseases9020030)

243. Marks R. Melatonin and Osteoarthritis: An Overlooked Mediator? *Ec Orthopaedics*. 2021;12:01-09.

244. McMahon DM, Burch JB, Youngstedt SD, Wirth MD, Hardin JW, Hurley TG, et al. Relationships between chronotype, social jetlag, sleep, obesity and blood pressure in healthy young adults. *Chronobiol Int*. 2019;36(4):493-509. doi: [10.1080/07420528.2018.1563094](https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1563094)

245. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(4):389-96. doi: [10.1097/HCO.0000000000000749](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000749)

246. Meng T, Venn A, Eckstein F, Wirth W, Cicuttini F, March L, et al. Association of adiposity measures in childhood and adulthood with knee cartilage thickness, volume and bone area in young adults. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(7):1411-21. doi: [10.1038/s41366-018-0234-7](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0234-7)

247. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37. doi: [10.1038/s41581-019-0244-2](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2)

248. Moghimi N, Rahmani K, Delpisheh A, Saidi A, Azadi NA, Afkhamzadeh A. Risk factors of knee osteoarthritis: A case-control study. *Pak J Med Sci*. 2019;35(3):636-40. doi: [10.12669/pjms.35.3.277](https://doi.org/10.12669/pjms.35.3.277)

249. Muckelt PE, Roos EM, Stokes M, McDonough S, Grønne DT, Ewings S, et al. Comorbidities and their link with individual health status: A cross-sectional analysis of 23,892 people with knee and hip osteoarthritis from primary care. *J Comorb* [Internet]. 2020[cited 2021 Nov 28];10:2235042X20920456. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2235042X20920456>

250. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):35-66. doi: [10.1161/HYP.0000000000000087](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000087)

251. Muratov KM, Shikh EV, Lapidus NI, Sizova ZhI. Non-steroidal antiinflammatory drugs and arterial hypertension: drug interaction-adjusted management of patients. *Meditinskiy sovet*. 2021;4:258-64. doi: [10.21518/2079-701X-2021-4-258-264](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-258-264)

252. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, Xiao J, Dehpour AR, Shirooie S, et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 15];59(sup1):S4-S16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2018.1487927>

253. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145-53. doi: [10.1016/j.joca.2013.03.018](https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.03.018)

254. Nilsson PM. Blood pressure strategies and goals in elderly patients with hypertension. *Exp Gerontol*. 2017;87(PtB):151-2. doi: [10.1016/j.exger.2016.04.018](https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.04.018)

255. Nurdiantami Y, Watanabe K, Tanaka E, Pradono J, Anme T. Association of general and central obesity with hypertension. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1259-63. doi: [10.1016/j.clnu.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.012)

256. Omura JD, Ussery EN, Loustalot F, Fulton JE, Carlson SA. Walking as an Opportunity for Cardiovascular Disease Prevention. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 17];16:E66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549420/>

257. Ong HS, Lim CS, Png AC, Kong JW, Peh ALH. Chronobiology and the case for sleep health interventions in the community. *Singapore Med J*. 2021;62(5):220-4. doi: [10.11622/smedj.2021058](https://doi.org/10.11622/smedj.2021058)

258. Oskoi MA, Khatami N, Majidinia M, Rezazadeh M-A, Mir SM, Sadeghpour A, et al. Serum level of melatonin in patients with osteoarthritis and its relation with 8-hydroxy-2-deoxyguanosine and vitamin D. *J Res Clin Med*. 2020;8(1):34. doi: [10.34172/jrcm.2020.034](https://doi.org/10.34172/jrcm.2020.034)

259. Pallazola VA, Davis DM, Whelton SP, Cardoso R, Latina JM, Michos ED, et al. A Clinician's Guide to Healthy Eating for Cardiovascular Disease Prevention. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(3):251-67. doi: [10.1016/j.mayocpiqo.2019.05.001](https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.05.001)

260. Pandit JA, Lores E, Batlle D. Cuffless Blood Pressure Monitoring: Promises and Challenges. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(10):1531-8. doi: [10.2215/CJN.03680320](https://doi.org/10.2215/CJN.03680320)

261. Parati G, Lombardi C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Int J Cardiol.* 2021;331:262-9. doi: [10.1016/j.ijcard.2021.01.070](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.070)

262. Park HM, Kim HS, Lee YJ. Knee osteoarthritis and its association with mental health and health-related quality of life: A nationwide cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(4):379-83. doi: [10.1111/ggi.13879](https://doi.org/10.1111/ggi.13879)

263. Pourhanifeh M. H. et al. Clinical application of melatonin in the treatment of cardiovascular diseases: current evidence and new insights into the cardioprotective and cardiotherapeutic properties *Cardiovascular Drugs and Therapy.*2020.36:131-5. doi: [10.1007/s10557-020-07052-3](https://doi.org/10.1007/s10557-020-07052-3).

264. Prado NJ, Ferder L, Manucha W, Diez ER. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(5):45. doi: [10.1007/s11906-018-0842-6](https://doi.org/10.1007/s11906-018-0842-6)

265. Pragasam SSJ, Venkatesan V. Metabolic Syndrome Predisposes to Osteoarthritis: Lessons from Model System. *Cartilage.* 2021;13(1):1598S-1609S. doi: [10.1177/1947603520980161](https://doi.org/10.1177/1947603520980161)

266. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*[Internet]. 2020[cited 2021 Nov 6];11(8):854. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/8/854>

267. Qu R, Chen X, Wang W, Qiu C, Ban M, Guo L, Vasilev K, Chen J, Li W, Zhao Y. Ghrelin protects against osteoarthritis through interplay with Akt and NF-κB signaling pathways. *FASEB J.* 2018.32(2):1044-1058. doi: [10.1096/fj.201700265R](https://doi.org/10.1096/fj.201700265R).

268. Rahman M, Zaman MM, Islam JY, Chowdhury J, Ahsan HN, Rahman R, et al. Prevalence, treatment patterns, and risk factors of hypertension and pre-hypertension among Bangladeshi adults. *J Hum Hypertens.* 2018;32(5):334-48. doi: [10.1038/s41371-017-0018-x](https://doi.org/10.1038/s41371-017-0018-x)

269. Reckelhoff, Jane F. Gender differences in hypertension *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2018;27(3):176-81. doi: [10.1097/MNH.0000000000000404](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000404)

270. Ripani U, Manzarbeitia-Arroba P, Guijarro-Leo S, Urrutia-Graña J, De Masi-De Luca A. Vitamin C May Help to Reduce the Knee's Arthritic Symptoms. Outcomes Assessment of Nutraceutical Therapy. *Med Arch*. 2019;73(3):173-7. doi: [10.5455/medarh.2019.73.173-177](https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.173-177)

271. Roseti L, Desando G, Cavallo C, Petretta M, Grigolo B. Articular Cartilage Regeneration in Osteoarthritis. *Cells* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 15];8(11):1305. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/11/1305>

272. Rydberg M, Dahlin LB, Gottsäter A, Nilsson PM, Melander O, Zimmerman M. High body mass index is associated with increased risk for osteoarthritis of the first carpometacarpal joint during more than 30 years of follow-up. *RMD Open* [Internet]. 2020[cited 2022 Jan 11];6(3):e001368. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/3/e001368>

273. Saberi Hosnijeh F, Bierma-Zeinstra SM, Bay-Jensen AC. Osteoarthritis year in review 2018: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(3):412-23. doi: [10.1016/j.joca.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.002)

274. Samiei Siboni F, Alimoradi Z, Atashi V. Health-Promoting Lifestyle: A Considerable Contributing Factor to Quality of Life in Patients With Hypertension. *Am J Lifestyle Med*. 2018;15(2):191-9. doi: [10.1177/1559827618803853](https://doi.org/10.1177/1559827618803853)

275. Santos C, Marques da Silva P. Hemodynamic patterns in obesity associated hypertension. *BMC Obes* [Internet]. 2018[cited 2021 Nov 24];5:13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40608-018-0190-8>

276. Schalla MA, Stengel A. Pharmacological Modulation of Ghrelin to Induce Weight Loss: Successes and Challenges. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 13];19(10):102. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-019-1211-9>

277. Smith DK, Lennon RP, Carlsgaard PB. Managing Hypertension Using Combination Therapy. *Am Fam Physician*. 2020;101(6):341-9.

278. Smith SM, Cooper-DeHoff RM. Fixed-Dose Combination Amlodipine/Celecoxib (Consensi) for Hypertension and Osteoarthritis. *Am J Med.* 2019;132(2):172-4. doi: [10.1016/j.amjmed.2018.08.027](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.08.027)

279. Sobko DI, Ilashchuk TO, Navchuk IV. Melatonin and ghrelin as “early” prognosis markers of progression of arterial hypertension and osteoarthritis in the case of their comorbidity. *Wiadomości Lekarskie*, 2021;LXXIV,3(2):697-701. DOI: [10.36740/WLek202103224](https://doi.org/10.36740/WLek202103224).

280. Sobko DI, Ilashchuk TO, Navchuk IV. Effect of melatonin drugs on the dynamics of lipid profile indicators in patients with arterial hypertension and osteoarthritis. *Modern science - moderní věda* 2021;№ 2:153-158.

281. Sobko DI., Ilashchuk TO., Navchuk IV. Indicators of lipid profile in patients with arterial hypertension, osteoarthritis and in the case of their comorbidity. VIII Науково-практична конференція «Природничі читання», 24-26 червня 2021 р., м. Братислава (Словаччина):5-6.

282. Sri Jumaiyah, Kurnia Rachmawati, Hasby Pri Choiruna Physical Activity and the Quality of Life of Elderly Patients with Hypertension. *J Keperawatan.* 2020;11(1):68-75. doi: [10.22219/jk.v11i1.10796](https://doi.org/10.22219/jk.v11i1.10796)

283. Stanford SC. Recent developments in research of melatonin and its potential therapeutic applications. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3187-9. doi: [10.1111/bph.14371](https://doi.org/10.1111/bph.14371)

284. Stergiou GS, Kario K, Kollias A, McManus RJ, Ohkubo T, Parati G, et al. Home blood pressure monitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1116-21. doi: [10.1111/jch.13284](https://doi.org/10.1111/jch.13284)

285. Stergiou GS, Palatini P, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Head G, et al. Blood pressure monitoring: theory and practice. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability Teaching Course Proceedings. *Blood Press Monit [Internet].* 2018[cited 2021 Dec 15];23(1):1-8. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/mbp/2018/00000023/00000001/art00001>

286. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev.* 2020;41(8):393-402. doi: [10.1542/pir.2019-0053](https://doi.org/10.1542/pir.2019-0053)
287. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):529-39. doi: [10.1093/cvr/cvy023](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy023)
288. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38(6):982-1004. doi: [10.1097/HJH.0000000000002453](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453)
289. Ursini F, De Giorgi A, D'Onghia M, De Giorgio R, Fabbian F, Manfredini R. Chronobiology and Chronotherapy in Inflammatory Joint Diseases. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1832. doi: [10.3390/pharmaceutics13111832](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111832)
290. Valdes AM. Metabolic syndrome and osteoarthritis pain: common molecular mechanisms and potential therapeutic implications. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(1):7-9. doi: [10.1016/j.joca.2019.06.015](https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.015)
291. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Smith TO, Noale M, Schofield P, et al. Knee Osteoarthritis and Risk of Hypertension: A Longitudinal Cohort Study. *Rejuvenation Res.* 2018;21(1):15-21. doi: [10.1089/rej.2017.1917](https://doi.org/10.1089/rej.2017.1917)
292. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Smith TO, Reginster JY, Maggi S. Osteoarthritis Increases the Risk of Cardiovascular Disease: Data from the Osteoarthritis Initiative. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(3):371-6. doi: [10.1007/s12603-017-0941-0](https://doi.org/10.1007/s12603-017-0941-0)
293. Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain.* 2020;161(1):S138-46. doi: [10.1097/j.pain.0000000000001923](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001923)
294. Vincent TL. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019;49(3):36-8. doi: [10.1016/j.semarthrit.2019.09.018](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.018)
295. Wang C, Yuan Y, Zheng M, Pan A, Wang M, Zhao M, et al. Association of Age of Onset of Hypertension With Cardiovascular Diseases and Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2020 ;75(23):2921-30. doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.038](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.038)
296. Wang Y, Meng T, Ruan G, Zheng S, Zhu J, Cen H, et al. Associations of blood pressure and arterial stiffness with knee cartilage volume in patients with

knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4748-54. doi: [10.1093/rheumatology/keab092](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab092)

297. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1797-813. doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.033)

298. Whittaker JL, Truong LK, Dhiman K, Beck C. Osteoarthritis year in review 2020: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):190-207. doi: [10.1016/j.joca.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.005)

299. Xie W, Zheng F, Evangelou E, Liu O, Yang Z, Chan Q, et al. Blood pressure-lowering drugs and secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2018;36(6):1256-65. doi: [10.1097/HJH.0000000000001720](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001720)

300. Xie WQ, Chen SF, Tao XH, Zhang LY, Hu PW, Pan WL, et al. Melatonin: Effects on Cartilage Homeostasis and Therapeutic Prospects in Cartilage-related Diseases. *Aging Dis*. 2021;12(1):297-307. doi: [10.14336/AD.2020.0519](https://doi.org/10.14336/AD.2020.0519)

301. Xiong Y, Wang Y, Yang Z, Wu Z, He H, Tan Y. Association between serum copper concentration and hypertension in knee osteoarthritis patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;44(4):426-31. doi: [10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.013](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.013)

302. Yanagi S, Sato T, Kangawa K, Nakazato M. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab*. 2018;27(4):786-804. doi: [10.1016/j.cmet.2018.02.008](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.008)

303. Yao YS, Li TD, Zeng ZH. Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids Health Dis [Internet]*. 2020[cited 2022 Jan 14];19(1):23. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1171-8>

304. Zabetakis I, Lordan R, Tsoupras A, editors. *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*; 2019. Chapter 3 - Inflammation and Cardiovascular Diseases; p.53-117. doi: [10.1016/B978-0-12-813792-5.00003-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00003-3)

305. Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, Wei J, Choi HK, McAlindon TE, et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(6):855-62. doi: [10.1016/j.joca.2019.01.007](https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.01.007)

306. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, Chen W, Xu J. Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019[cited 2021 Dec 28];10:431. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00431/full>

307. Zhao CN, Wang P, Mao YM, Dan YL, Wu Q, Li XM, et al. Potential role of melatonin in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;48:1-10. doi: [10.1016/j.cytogfr.2019.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.07.002)

308. Zhou W, Shi Y, Li YQ, Ping Z, Wang C, Liu X, et al. Body mass index, abdominal fatness, and hypertension incidence: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Hum Hypertens*. 2018;32(5):321-33. doi: [10.1038/s41371-018-0046-1](https://doi.org/10.1038/s41371-018-0046-1)

309. Zou YC, Li HH, Yang GG, Yin HD, Cai DZ, Liu G. Attenuated levels of ghrelin in synovial fluid is related to the disease severity of ankle post-traumatic osteoarthritis. *Biofactors*. 2019;45(3):463-70. doi: [10.1002/biof.1490](https://doi.org/10.1002/biof.1490)

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ілащук Т.О., Собко Д.І. Артеріальна гіпертензія та остеоартроз: особливості поєданого перебігу стаття. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;1(67):113-120. *(Здобувачка провела аналіз сучасних літературних джерел, написання та оформлення статті до друку).*

2. Sobko DI, Iashchuk TO, Navchuk IV. Melatonin and grhelin as “early” prognosis markers of progression of arterial hypertension and osteoarthritis in the case of their comorbidity. Wiadomości Lekarskie. 2021;LXXIV,3(2):697-701. DOI: 10.36740/WLek202103224. *(Здобувачка підбір та клінічне обстеження хворих, обробку статистичних даних, аналіз отриманих результатів та підготовку статті до друку).*

3. Sobko D., Iashchuk T., Navchuk I. Effect of melatonin drugs on the dynamics of lipid profile indicators in patients with arterial hypertension and osteoarthritis. MODERN SCIENCE – MODERNÍ VĚDA – 2021; 2:153-158. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

4. Собко Д.І., Ілащук Т.О., Окіпняк І.В. Оцінка добового профілю артеріального тиску й особливостей гемодинаміки в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Буковинський медичний вісник. 2021;4(100):100-106. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.17. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

5. Собко Д.І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80. DOI: 10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.9.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Собко ДІ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартрозом на тлі ожиріння. Науково-практична конференція з міжнародною участю Превентивна медицина: реалії та перспектива (Чернівці, 18-19 жовтня 2018 р.):145-146.

7. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на добове коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».2019:135-6.

8. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на артеріальний тиск у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2019:181.

9. Собко ДІ. Вплив греліну на роботу серцево-судинної системи. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020:168.

10. Собко ДІ. Вплив мелатоніну на ліпідний профіль у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та остеоартрозом. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 8, 10, 15 лютого 2021):124-125.

11. Sobko DI., Ilashchuk TO., Navchuk IV. Indicators of lipid profile in patients with arterial hypertension, osteoarthritis and in the case of their comorbidity. VIII науково-практична конференція «Природничі читання», 24-26 червня 2021 р., м. Братислава (Словаччина):5-6. *(Здобувачка проводила підбір, клінічне обстеження хворих, статистичну обробку даних, аналіз отриманих результатів та підготувала статтю до друку).*

12. Собко ДІ. Оцінка добового моніторування артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Матеріали 103-ї

підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 р.):121.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Собко ДІ. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у поєднанні з остеоартрозом на тлі ожиріння. Науково-практична конференція з міжнародною участю Превентивна медицина: реалії та перспектива (Чернівці, 18-19 жовтня 2018 р.):145-146 (*публікація*).

2. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на добове коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Матеріали 100-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».2019:135-6 (*доповідь, публікація*).

3. Собко ДІ. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на артеріальний тиск у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2019:181 (*доповідь, публікація*).

4. Собко ДІ. Вплив греліну на роботу серцево-судинної системи. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2020:168 (*доповідь, публікація*).

5. Собко ДІ. Вплив мелатоніну на ліпідний профіль у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та остеоартрозом. Матеріали 102-ї підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 8, 10, 15 лютого 2021):124-125 (*доповідь, публікація*).

6. Sobko DI., Ilashchuk TO., Navchuk IV. Indicators of lipid profile in patients with arterial hypertension, osteoarthritis and in the case of their comorbidity. VIII науково-практична конференція «Природничі читання», 24-26 червня 2021 р., м. Братислава (Словаччина):5-6 (*доповідь, публікація*).

7. Собко ДІ. Оцінка добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й остеоартрозом. Матеріали 103-ї

підсумкової наукової конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 р.):121 (*доповідь, публікація*).

Додаток В 1

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи Буковинського
 державного медичного університету
 доц. Геруш І. В.
 « 20 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 матеріалів дисертаційної роботи Собко Діани Ігорівни
 в науково-педагогічний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілашук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини.

6. Термін впровадження: з 01.01.2022 по 01.05.2022.

7. Форма впровадження: у матеріали лекцій і практичних занять кафедри внутрішньої медицини щодо підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з остеоартрозом, а також у наукову роботу кафедри.

8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Собко Д.І. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів і лікарів-інтернів щодо підвищення ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає.

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
 Буковинського державного медичного університету
 доктор медичних наук, професор



О.І. Федів

« 20 » _____ 05 _____ 2022 р.

Додаток В 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Глибоцька ЦРЛ»
 Шкробанець І.В.
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «23» 05 _____ 2022 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Проведення скринінгів з метою раннього виявлення кардіо-васкулярного ризику та оптимізації лікувальної тактики щодо хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом».
2. **Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці:** Собко Д. І., Ілащук Т. О.
3. **Джерело інформації:** Ілащук Т.О., Собко Д.І. Артеріальна гіпертензія та остеоартроз: особливості поєданого перебігу стаття. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;1(67):113-120.
4. **Впровадження згідно з планом впровадження підрозділу закладу-розробника п. **)** _____
5. **Термін впровадження **):** січень 2022 року – квітень 2022 року.
6. **Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка:** 30.
7. **Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними в джерелі інформації п.: **):** підвищення ефективності виявлення високого ризику кардіо-васкулярних ускладнень у пацієнтів на артеріальною гіпертензією та остеоартрозом.
8. **Зауваження, пропозиції ***):** немає.

«23» 05 _____ 2022 р.

Особа, відповідальна за впровадження

Медичний директор _____



*) – заповнюється розробником.

**) – тільки по пропозиціям, які включені до плану впровадження підрозділу закладу-розробника.

***) – заповнюється організацією, яка впроваджує роботу.

****) – в акт вдруковується тільки ті показники, на які впливає впроваджена розробка.

Додаток В 3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КННТ «Слибоцька ЦРЛ»

Шкробанець І.В.

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«23» 05 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Назва лікувального закладу: КННТ Слибоцька ЦРЛ

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 20.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 8%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

медичний заступник

(посада)

(підпис)

(П. І. Б.)

«23» 05 2022 р.

Додаток В 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КНП
 «Центральна міська клінічна лікарня» ЧМР
 Проц В.Й.
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 24 » 05 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 8%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Медична група
 КНП «Центральна міська клінічна лікарня»

(посада)

(підпис)

(П. І. Б.)

« 24 » 05

2022 р.

Додаток В 5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор ОКНП «Чернівецька
 обласна клінічна лікарня»

 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 « 18 » 05 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Собко Діана Ігорівна, Ілащук Тетяна Олександрівна.
- 4. Джерело інформації:** Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.
- 5. Назва лікувального закладу:** _____

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 7,5%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Медичний директор

(посада)

О.С.

(підпис)

Світлана О.І.

(П. І. Б.)

« 18 » 05 2022 р.

Додаток В 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор ОКНП «Чернівецька
 лікарня швидкої медичної допомоги»
 Грушко О.І.
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 « 22 » 05 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілашук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 9%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Медичний директор
П.Ш.МФ

(посада)

(підпис)

Ілашук Т.І.

(П. І. Б.)

« 27 » 05 2022 р.

Додаток В 7



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Здолбунівська ЦМЛ»
Здолбунівської міської ради Рівненської області
Височанський В.І.
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 31 » 05 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілашук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 9%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Собко Діана Ігорівна
Ілашук Тетяна Олександрівна
(юсада) (підпис)

[Signature]
(П. І. Б.)

« 31 » 05 2022 р.

Додаток В 8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор БП «Буковинська БПЛ»
 Гоцанської селищної ради Рівненської області
 _____ Козяр Грицак Г.В.
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 « 30 » _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілашук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 8%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

_____ (посада)
 _____ (підпис)
 _____ (П. І. Б.)
 « 30 » _____ 05 _____ 2022 р.

Додаток В 9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*Колесницьке недержавне підприємство
Чернівецька центральна міська лікарня
Чернівецької області*
Шулькевич Р. В.
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 02 » 06 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілацук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Назва лікувального закладу: _____

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 8,5%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Медсестра

(посада)

Підпис)

« 02 »

06

2022 р.



*Надіяк Ренне
Михайлович*

(П. І. Б.)

Додаток В 10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Комунікаційно-інформаційне управління
 Тернопільської обласної ради
 Тернопільська обласна рада Чернівецька область
 Мосуричак Ірина Іванівна
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 « 01 » 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Собко Діана Ігорівна, Ілащук Тетяна Олександрівна.

4. Джерело інформації: Собко Д. І. Вплив препаратів мелатоніну на добовий профіль артеріального тиску та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію й остеоартроз. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;4(78):74-80.

5. Назва лікувального закладу: «НН «Тернопільська МН»

6. Термін впровадження: 03.2022 – 05.2022.

7. Загальна кількість спостережень: 30.

8. Ефективність впровадження: призначення препарату «Віта-мелатонін» хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом сприяє кращій нормалізації добового профілю артеріального тиску.

Показники	За даними розробників	За даними організації, яка впроваджує
Покращення ефективності лікування	На 10%	На 8,7%

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Міраш Директор
Міраш Директор

(посада)

(підпис)

(П. І. Б.)

« 01 » 06 2022 р.