

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

СТАХОВА АЛІНА ПЕТРІВНА

УДК:616.12-008.331.1-092-08: 616.72-002.77

ДИСЕРТАЦІЯ

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ
АРТРИТ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеню

доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають

посилання на відповідне джерело _____ Стахова А.П.

Науковий керівник– Кондратюк Віталій Євгенович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Стахова А.П. Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичні особливості та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет О.О. Богомольця, Київ, 2021.

Дисертація присвячена встановленню клініко-патогенетичних особливостей та підвищенню ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з її резистентною формою (РАГ) у поєднанні з ревматоїдним артритом (РА) шляхом дослідження системної гемодинаміки, структурно-функціонального стану серця і магістральних артерій, параметрів добового моніторингу та циркадного ритму артеріального тиску (АТ), маркерів запалення та атеросклерозу, когнітивного та тривожно-депресивного стану, якості життя і встановлення їх взаємозв'язків.

Актуальність. Навіть за умов відсутності супутньої СС патології, у пацієнтів з РА відзначається суттєве зростання кардіо-васкулярного ризику до 51% [Balsa, A., et al., 2019]. У хворих на РА АГ виявляється вдвічі частіше, характеризується гіршим контролем і частим поєднанням з РАГ [Velmakin, S., Troitskaya, E., Kobalava, Z., 2019]. У 32,7% пацієнтів з РА реєструється доклінічний атеросклероз, який характеризується більш раннім і швидким розвитком, збільшуючи кардіо-васкулярний ризик [Ruscitti, P., et al., 2017]. Залишається складною проблемою лікування АГ у разі поєднання її з РА. Спіронолактон рекомендовано призначати хворим на РАГ при відсутності контролю АТ [Chen, C., et al., 2020]. Доведено, що спіронолактон може запобігти або зменшити явища фіброзу міокарда [Zhao, H., et al., 2015] та покращити кардіо-васкулярний прогноз [Li, S., et al., 2018]. Блокада мінералокортикоїдних рецепторів призводить до зменшення частоти виявлення атеросклеротичних бляшок, ендотеліальної дисфункції та активності запалення [Moss, M. E., et al., 2019]. Призначення спіронолактону може спричинити

зниження рівнів TNF- α та ІЛ-6 у хворих на РА [Verma, I., Syngle, A., & Krishan, P., 2017]. Разом з тим залишається нез'ясованим питання щодо особливостей перебігу, патогенезу та лікування хворих на АГ, зокрема РАГ, у разі поєднання з РА.

Мета дослідження: на основі комплексного вивчення структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, системної гемодинаміки, показників добового моніторингу артеріального тиску (АТ) з визначенням циркадного ритму АГ, цитокінового статусу, когнітивних, тривожно-депресивних порушень та якості життя, встановити клініко-патогенетичні особливості та оптимізувати терапію хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Завдання:

1. Визначити системну гемодинаміку, параметри та особливості циркадного ритму АТ за даними добового моніторингу у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
2. Оцінити структурно-функціональний стан серця, магістральних артерій, ендотеліальну функцію, сумарний ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
3. Визначити рівні матриксної металопротеїнази-3, про (ІЛ-6) і протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
4. Визначити якість життя, поширеність, структуру та характер когнітивних порушень, тривожно-депресивних розладів у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
5. Дослідити зв'язок між структурно-функціональним станом серця, магістральних артерій, добовим профілем АТ, ендотеліальною дисфункцією, рівнем матриксної металопротеїнази-3, ІЛ-6, ІЛ-10, ліпідів, когнітивними та тривожно-депресивними порушеннями, активністю, давністю, особливостями

базисної терапії у хворих на РА у поєднанні з РАГ із визначенням несприятливих ознак перебігу останньої.

6. Провести порівняльний аналіз впливу тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії залежно від додавання спіронолактону на структурно-функціональний стан серця та магістральних артерій, ендотеліальну функцію, добові параметри АТ, рівень матриксної металопротеїнази-3, ІЛ-6, ІЛ-10, ліпідів, якість життя, когнітивні і тривожно-депресивні розлади на тлі однотипної специфічної хвороб-модифікуючої протиревматичної терапії у хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням ліпідного спектру крові, рівня калію та натрію, креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за СКD-EPI, вимірювання АТ в положенні сидячи та стоячи, вимірювання окружність талії, росту та маси тіла). Оцінка сумарного кардіоваскулярного ризику за Фремінгеймською шкалою (ФС, 2008) та шкалою QRISK3. Оцінка активності РА за DAS28-CPB.

2. Інструментальні: ДМАТ, ультразвукове дослідження серця (доплерЕхоКГ) та судин (сканування загальних сонних артерій, ендотелій-залежна вазодилатація в пробі з реактивною гіперемією), стандартна ЕКГ, рентгенографія уражених суглобів (за Штейнброкером).

3. Імуноферментний аналіз (ІФА): визначення матриксної металопротеїнази-3 (ММР-3), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і ІЛ-10, визначення рівня ревматоїдного фактору та антитіл до ЦЦП.

4. Анкетування: MMSE, таблиці Шульте, методика Лурія, опитувальники Бека та sf-36.

5. Статистичні методи опрацювання результатів.

Наукова новизна. Отримані наукові дані щодо поширеності АГ та РАГ та оцінений сумарний ризик серцево-судинних ускладнень у хворих при поєднанні її з РА.

На підставі проведеного комплексного дослідження структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, добового профілю АТ, маркерів запалення, рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, когнітивного та психо-емоційного статусу хворих на РАГ у поєднанні з РА розширено знання, щодо особливостей перебігу АГ у разі наявності РА, що пов'язано із тривалістю поєднаної патології, ступенем активності РА, наявністю системних проявів та ефективністю терапії РА.

Отримані наукові дані щодо патологічних зрушень добового профілю АТ у хворих на АГ залежно від наявності та особливостей перебігу РА. Вперше показано, що у хворих на РАГ у поєднанні з РА домінуючими формами порушення циркадного ритму АТ є *night-peackers* і *non-dippers*. Доповнено знання щодо порушень структурного стану загальних сонних артерій і ендотеліальної функції у хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Дістало подальший розвиток уявлення щодо патогенезу гіпертензивного серця у хворих на РАГ у поєднанні з РА. Розширено дані, що наявність РА у хворих на РАГ характеризується виразнішими порушеннями когнітивної функції, психо-емоційного стану та зниженням якості життя. Вперше визначені зв'язки між порушенням структурно-функціонального стану серця, магістральних артерій та показниками ДМАТ, рівнями про- та протизапальних цитокінів у хворих на АГ у поєднанні з РА.

Доповнені наукові дані щодо інтерлейкіну-6 як найбільш значимого маркера лабораторної активності та ефективності лікування хворих на РАГ при поєднанні з РА.

Вперше продемонстрована комплексна оцінка ефективності тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії з додаванням спіронолактону у хворих на РАГ у поєднанні з РА, що включала дослідження структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, показників ДМАТ, рівнів ІЛ-6, ІЛ-10 та ММР-3, дослідження когнітивно-емоційної сфери та якості життя. Вперше встановлено, що комбіноване антигіпертензивне лікування РАГ з додаванням спіронолактону є ефективнішим при досягненні мінімальної клініко-лабораторної активності РА.

Дослідження проведено на базі ревматологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні №3, які були клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 НМУ ім. О.О.Богомольця. Дисертаційна робота включала ретроспективне когортне дослідження та проспективне дослідження. Ретроспективне дослідження ґрунтувалося на аналізі даних історій хвороб 560 хворих на РА в поєднанні з АГ, РА без АГ та АГ без РА з яких згідно критеріїв включення/невключення залучено та обстежено 201 особу. У проспективному дослідженні під спостереженням знаходилися 60 хворих на РАГ у поєднанні з РА (досліджувана група), що проходили лікування та постгоспітальне спостереження у клініці протягом 2017-2020 років. Досліджувані пацієнти були розподілені на дві рандомізовані групи: основна (n=30) та група порівняння (n=30). Рандомізація включала розподіл хворих по групам з співставленням пацієнтів за віком, статтю, тривалістю перебігу РА та АГ, характером рентгенологічних змін, рівнями РФ, anti-CCP та СРБ крові, наявною супутньою патологією. Контрольну групу склали 22 практично здорових волонтерів відповідного віку та статі без попереднього в анамнезі артриту будь-якого генезу чи стабільного підвищення АТ.

Дослідження проведено із дотриманням біоетичних норм згідно Гельсінської декларації (Гельсінкі, 1964) та інших нормативних документів, що засвідчено локальною комісією з питань біоетики (протокол №109 від 01.03. 2018 року).

У дослідженні брало участь 201 пацієнт: група 1 - хворі на РА в поєднанні з РАГ (n = 62, середній вік $62,9 \pm 9,0$ (M $\pm\sigma$) років; 83,9% жінок), група 2 - хворі на РА в поєднанні з АГ (n = 39, середній вік $61,9 \pm 7,0$ років; 76,9% жінок), група 3 - хворі на РА (n = 41, середній вік $54,1 \pm 8,55$ років; 90,2% жінок), група 4 - хворі на АГ (n = 37, середній вік $60,6 \pm 8,61$ років; 83,8% жінок), група 5 (порівняння) - відносно здорові особи (n = 22, середній вік $50,1 \pm 4,94$ років; 72,7% жінок) і була репрезентативна основним групам за клініко-демографічними параметрами. Для виконання поставлених завдань пацієнтам із РА в поєднанні з РАГ (1 група) на прескринінговому візиті проведено корекцію

доза базисного специфічного хворобо-модифікуючого протиревматичного препарату (15 мг/тиждень метотрексату), проведена корекція дози антигіпертензивних препаратів і статину (розувастатин 20 мг на добу). Через 1 міс. лікування відібрано 62 пацієнти, які на фоні наявності потрібної антигіпертензивної терапії не досягали необхідних цільових рівнів АТ та відповідали діагностичним критеріям РАГ. Відповідно до призначеного лікування, методом конвертів, пацієнтів розділено на дві дослідні підгрупи: основна підгрупа 1 та підгрупа порівняння 2. Призначено випадковим чином 25 мг спіронолактону 1 раз на день із титрацією дози через 1 місяць до 50 мг до існуючої потрібної терапії за необхідності (група 1, n = 30) або без спіронолактону - залишено незмінне лікування (група 2, n = 30). Проводився контроль за прихильністю до лікування через 2 тижні, 3, 6 та 9 місяців. Оцінка запропонованого способу лікування проводилась через 12 місяців.

Ризик розвитку ССЗ у хворих на РА в поєднанні з РАГ та у пацієнтів на РА в поєднанні з АГ за ФШ (2008) та QRISK3 визначається як помірний (відповідно у 13,7% та 13,5%) проти низького у хворих на РА без АГ, АГ без РА ($p < 0,05$). Найвища частота виявлення дисліпідемії (ДЛ) у хворих на РА в поєднанні з РАГ (67,7%), що асоціюється із вищими рівнями проатерогенних ліпідних фракцій (усі $p < 0,05$) при статистично не значимій різниці в порівнянні з хворими на РА в поєднанні з АГ, РА і відносно здоровими особами.

Встановлено, що при підвищенні активності РА у хворих зростають рівні загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і ЗХС/ЛПВЩ (усі $p < 0,05$). Наявність і висока активність РА мають суттєвий проатерогенний вплив у досліджуваних хворих. У хворих на РА в поєднанні з АГ, так і з РАГ при дослідженні рівнів ММР-3, ІЛ-6 та ІЛ-10 визначено їх зростання порівняно з хворими з на РА та АГ, що свідчить про факт виразнішої активності та профібротичного стану у разі вищенаведених коморбідностей. Збільшення віку хворих та тривалості РА тісно пов'язані зі зростанням активності запалення. При проведенні офісного вимірювання АТ встановлено, що у хворих на РА у поєднанні з РАГ вищі рівні офісного АТ порівняно з хворими на РА з АГ, РА, АГ і здоровими особами. При чому, більш

виразне підвищення стосувалося САТ (відповідно на 10,1 мм рт.ст., 29,3 мм рт.ст., 9,5 мм рт. ст. та 32,0 мм рт. ст., усі $p < 0,01$).

Аналіз даних ДМАТ показав, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ частка порушення циркадного профілю становить 64,5%, у структурі найбільш часто визначається non-dippers - 38,7%. Найбільша частота найнесприятливішого циркадного профілю (night-reackers) виявлена у хворих на РА в поєднанні з РАГ, що вище, ніж у хворих на РА в поєднанні з АГ, на РА, на АГ (відповідно у 1,7 рази ($\chi^2=3,9$), у 2,4 рази ($\chi^2=4,2$) та у 6,6 разів ($\chi^2=5,1$, усі $p < 0,05$)). Для хворих із високою активністю РА найбільш притаманним є циркадний ритм АТ night-reackers. Використання хворими на РА нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та глюкокортикостероїдів (ГКС) є детермінантами виникнення таких добових профілей АТ, як non-dippers та night-reackers, що збільшує ризик розвитку несприятливих СС подій.

При аналізі параметрів ДМАТ встановлено, що для хворих на РА в поєднанні з РАГ характерним є підвищення АТ більше у нічний час. Так, у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ САТн вище, ніж у хворих на РА в поєднанні з АГ та у пацієнтів з АГ (відповідно на 16,1 мм рт.ст. і 20,6 мм рт.ст., обидва $p < 0,01$). Для хворих на РА в поєднанні з АГ характерним є гірший контроль ДАТ. У хворих на РА в поєднанні з РАГ має місце більш виразне судинне перевантаження на органи і системи у нічний час, особливо це стосується осіб жіночої статі та похилого віку (відповідно $r=0,38$ та $r=0,37$, обидва $p < 0,05$). Більша тривалість РА поєднується з більшою кількістю виявлення night-reackers ($r=0,30$, $p < 0,05$). Прийом НПЗП підвищує рівень офісних та добових САТ і ДАТ ($r=0,33$, $p < 0,01$ та $r=0,36$, $p < 0,01$, відповідно).

Вищий ступінь запалення відповідає більшому рівню АТ у нічний час ($r=0,30$, $p < 0,05$). Підвищення рівнів СРБ, ІЛ-6 та ММР-3 відіграє суттєву роль у зростанні та погіршенні контролю АТ. Таким чином, для пацієнтів з РАГ в поєднанні з АГ притаманним є нічні підвищення АТ, вища частка несприятливих добових профілів та значне навантаження на судини, що асоціюється з високою активністю РА.

Аналіз нейропсихологічної сфери хворих на РА в поєднанні з РАГ продемонстрував високий рівень виявлення когнітивних порушень (КП) (92 %). Серед обстежених переважали хворі з легкими та помірними КП, менш часто реєструвалася «м'яка» деменція ($p < 0,05$). У структурі КП за MMSE відмічено більш виразне зниження уваги та рахунку, а також довготривалої пам'яті ($p < 0,05$). За методикою Луріє у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ суттєво знижена короткочасна пам'ять (50,0%). Відповідно до таблиць Шульте, ефективність уваги у осіб з РА в поєднанні з АГ нижча ($p < 0,05$), а частка осіб із зниженою увагою у 2 та 1,5 разів вища, ніж у хворих на РА чи АГ ($p < 0,05$). Встановлено, що при високій активності РА, потребі у прийомі НПЗП, наявності високих САТсд і ДАТсд, тяжкої ГЛШ, розвитку ЕД та потовщення КІМ ЗСА ступінь КП зростає (усі $p < 0,05$). Таким чином, для пацієнтів на РА в поєднанні з РАГ притаманною є висока частота КП, більше - темпу сенсомоторних реакцій та уваги і пам'яті.

Аналіз емоційної сфери хворих на РА в поєднанні з РАГ показав, що симптоми депресії виявляються у 40,3% випадків, що у 2 рази частіше, ніж у хворих на РА чи АГ (відповідно $\chi^2=7,1$ та $\chi^2=4,3$, $p < 0,05$). Враховуючи, що середній бал за шкалою Бека у хворих на РА в поєднанні з РАГ становив 8,5 (5,0-13,0), серед обстежених переважали хворі з легким тривожно-депресивним станом, менш часто реєструвалася ознаки помірної і вираженої депресії ($p < 0,05$). Підвищення рівня СРБ та висока активність РА тісно асоціювалися із розвитком симптомів депресії ($p < 0,05$). При аналізі якості життя виявлено, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ зниження фізичної компоненти здоров'я відзначається у 2 рази частіше, ніж у хворих на РА чи АГ (61,3% проти 29,3% та 24,3%, відповідно $\chi^2=4,9$ та $\chi^2=5,2$, $p < 0,05$), а зниження психічної компоненти здоров'я у 3,8 рази частіше, ніж у хворих на АГ (відповідно 51,6% проти 13,5%, $\chi^2=12,4$, $p < 0,05$).

Аналіз структурно-функціональних змін міокарда встановив, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ частота виявлення ГЛШ вища, а в структурі переважає тяжка ГЛШ ($\chi^2=8,0$, $p=0,005$). Найбільш часто виявляється ексцентрична ГЛШ з дилатацією у пацієнтів на РА в поєднанні з РАГ: у 2,8 рази проти РА в

поєднанні з АГ ($\chi^2=18,4$, $p<0,001$), у 1,6 рази проти АГ ($\chi^2=4,4$, $p=0,04$). Висока активність РА тісно асоціювалася із розвитком ГЛШ та формуванням дилатації ЛШ ($p<0,05$). Вік хворих, тривалість АГ та активність РА детермінують розвиток тяжкої ГЛШ, а висока активність РА визначає розвиток дилатації ЛШ. Враховуючи, що для хворих на АГ притаманна ДД ЛШ, цікавим виявився її аналіз у коморбідних хворих.

Встановили, що у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ частота виявлення ДД ЛШ вища ($p<0,001$). У структурі ДД ЛШ переважає порушення релаксації, яке у 2,3 рази та у 18,7 частіше реєструється, ніж псевдонормальний і рестриктивний тип ДД ЛШ (відповідно 59,7% проти 25,8%, $\chi^2=23,4$, проти 3,2% $\chi^2=75,3$, обидва $p<0,001$). Висока активність РА асоціюється із розвитком ДД ЛШ. Більша тривалість РА та прийом ГКС поєднуються зі зменшенням величини Е/А та збільшенням Е/е' (обидва $p<0,05$).

Поєднання РА з АГ, зокрема з РАГ, характеризується високою варіабельністю САТн та ДАТн, низьким СНЗ АГ і пов'язані із розвитком тяжкої ГЛШ (усі $p<0,05$). Дослідження ендотеліальної дисфункції показало, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ висока частота її виявлення. У структурі порушення ендотетій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ превалює парадоксальна вазоконстрикція (ПВК) ($p<0,05$). При поєднанні РА та АГ реєструється суттєво вищий приріст діаметру плечової артерії (ПД ПА) ($p<0,05$). Порушення ендотеліальної функції поєднується з підвищенням активності РА: із зростанням рівня СРБ та DAS28-СРБ судинна реактивність зменшується ($r=-0,61$ та $r=-0,49$, відповідно $p<0,01$).

Цікавим фактом є те, що при зниженні рівнів ЛПНЦ та ЛПВЩ, а не ЗХС, знижується ПД ПА ($p<0,05$). Після проведення сонографії загальних сонних артерій (ЗСА) встановили, що у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ та у хворих на РА в поєднанні з АГ товщина комплексу інтима-медіа (КІМ) обох ЗСА вища, ніж у хворих інших груп. Виявлення атеросклеротичних бляшок у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ у 4 рази частіше, ніж у хворих на РА ($\chi^2=43,8$, $p<0,01$) та у 2 рази, ніж у хворих на АГ ($\chi^2=10,4$, $p<0,05$). Вік, тривалість АГ, висока активність РА, високі рівні ЗХС та ХС-ЛПНЦ асоціюють зі збільшенням КІМ

($p < 0,05$). Таким чином, у хворих на РА в поєднанні з АГ значно вища частота виявлення атеросклеротичних бляшок, ніж у пацієнтів з поєднанням РА та АГ, при чому наявність РАГ суттєво не впливає на прогресування атеросклерозу.

Наступним етапом роботи було дослідження впливу комбінованої терапії з додаванням спіронолактону на показники системної та інтракардіальної гемодинаміки, структурно-функціональний стан серця та артерій, активність запалення, ліпідний спектр крові, якість життя і психо-еміційний стан у хворих на РА з РАГ.

При проведенні аналізу впливу спіронолактону на клініко-лабораторну активність РА у хворих з РАГ через 12 місяців встановлено, що на тлі лікування зменшилася клініко-лабораторна активність РА: знижуються СРБ з 6,4 (4,0-20,1) мг/л до 4,2 (2,0-11,6) мг/л ($p = 0,04$) та DAS28-СРБ з 5,6 (4,9-6,4) балів до 4,0 (3,4-5,0) балів ($p < 0,0001$). Після 12 місяців терапії з додаванням спіронолактону рівень ІЛ-6 знизився на 58,6% ($p < 0,0001$). Слід відмітити, що на тлі прийому спіронолактону не отримано електролітних порушень. Під час проведених досліджень через 12 місяців терапії з включенням спіронолактону встановлено, що спіронолактон може проявляти, можливо, антифібротичні ефекти, виражене у зменшенні рівня MMP-3 з 8,9 (7,8-9,5) нг/мл до 8,1 (7,5-9,0) нг/мл ($p = 0,001$).

Протизапальна активність спіронолактону поліпшує прогноз хворих. Так, десятирічний фатальний ризик розвитку ССЗ зменшується з помірного до низького рівня з 11,7 (7,3-16,6)% до 8,6 (6,2-11,0)% за критеріями Фремінгеймської шкали (26,5%) та з 11,3 (1,8-18,5)% до 9,4 (5,8-15,8 % (16,8%) за QRISK3 (відповідно, обидва $p < 0,05$). Покращання прогнозу поєднувалося з позитивним впливом на показники ліпідограми. Частота ДЛ у хворих на РА в поєднанні з РАГ через 1 рік терапії з додаванням спіронолактону зменшилася вдвічі: з 73,3% до 43,3% ($\chi^2 = 14,5$, $p < 0,05$), що супроводжувалося зниженням рівнів ЗХС на 11,5%, ТГ на 6,7%, ХС ЛПНЩ на 13,3%, а рівень ХС ЛПВЩ збільшувався на 9,3% (усі $p < 0,05$). Після 12-місячної терапії спостерігалось зменшення товщини КІМ на 25,0% справа та 14,3% зліва ($\chi^2 = 6,9$ та $\chi^2 = 5,3$, $p < 0,05$) та збільшувалася частка хворих з нормальною товщиною КІМ на 20,0%

та 16,6% за рахунок зменшення частоти бляшок на 13,4% та 3,3% ($\chi^2=7,1$ та $\chi^2=6,2$, справа та зліва відповідно, обидва $p<0,05$). При зниженні активності РА зменшувалася товщина КІМ ($r=0,60$, $p<0,01$). Нормалізація АТ призводила до зменшення КІМ: кореляція між Δ КІМ та Δ офісного САТ, Δ офісного ДАТ, Δ САТ за ДМАТ і Δ ДАТ за даними ДМАТ (усі $p<0,05$).

Додаткове призначення блокатору альдостерону до стандартної потрійної антигіпертензивної терапії у хворих на РА в поєднанні з РАГ характеризується високою антигіпертензивною ефективністю – цільовий рівень АТ досягається втричі частіше, ніж у групі порівняння. Комплексна комбінована терапія з включенням спіронолактону демонструє вірогідне зниження офісних САТ і ДАТ на 11,8% і 17,8% відповідно. Через 12 місяців лікування спіронолактоном у хворих на РА в поєднанні з РАГ змінився профіль АТ на більш сприятливий: збільшується частка осіб із найсприятливішим профілем АТ (Dippers) на противагу зменшення кількості осіб із найнесприятливішим (Night-peakers) ($\chi^2=24,8$, $p<0,05$).

Беручи до уваги показники ДМАТ після 12 місяців залучення до потрійної терапії спіронолактону, 27 (90,0%) та 26 (86,7%) пацієнтів вже досягли цільових значень САТ_{сд} і ДАТ_{сд}. САТ_{сд} та ДАТ_{сд} у них знизилися на 11,8% та на 17,8% відповідно ($p<0,01$) проти менш значимого зниження у групі порівняння: 5,5% і 7,5% відповідно ($p<0,05$). Крім того, САТ_д, ДАТ_д, САТ_н та ДАТ_н знизилися на 10,7%, 16,4%, 16,7%, та 19,7% (усі $p<0,05$). Не дивлячись на те, що на первинному етапі величини індексу часу гіпертензії (ІЧГ) ДАТ_д та ДАТ_н не перевищували референтних значень, на фоні додаткової терапії спіронолактоном ІЧГ ДАТ_д та ІЧГ ДАТ_н знизилися на 37,4% та 56,9% ($p<0,01$), ПАТ_{сд}, ПАТ_д та ПАТ_н знизилися на 5,4%, 11,5% та 10,9% (усі $p<0,05$). На фоні 12-місячного лікування із включенням спіронолактону зменшуються значення варіабельності (Var) САТ_{сд}, ВарСАТ_д, ВарСАТ_н, ВарДАТ_{сд}, ВарДАТ_д, ВарДАТ_н на 17,5%, 14,5%, 12,6%, 29,0%, 30,5% та 21,9% відповідно (усі $p<0,05$). Величина ранкового приросту (ВРП) САТ, ВРП ДАТ, швидкість ранкового приросту (ШРП) САТ та ШРП ДАТ зменшилися на 19,1%, 26,0%,

25,6% та 43,3% відповідно (усі $p < 0,05$), що може свідчити про покращання прогнозу для цих хворих.

Додавання до терапії спіронолактону призводить до зменшення кількості хворих з дилатацією лівого передсердя (ЛП) на 23,4% ($\chi^2=4,4$, $p=0,037$) і ГЛШ на 10% ($\chi^2=3,9$, $p=0,048$), що поєднується зі зменшенням частоти виявлення ексцентричної та концентричної ГЛШ з дилатацією ЛШ у 2,2 і 2,5 разів відповідно. З іншого боку, при прогресуванні гіпертензивного ремоделювання ЛШ у хворих без спіронолактону через 12 міс. збільшується частота виявлення концентричної ГЛШ без дилатації ЛШ на 16,7% ($\chi^2=3,3$, $p=0,04$). Додавання спіронолактону призводить до регресу ГЛШ - зменшення ІММЛШ (на 13,0%, $p < 0,01$) шляхом зниження ступеня дилатації ЛШ (на 7,3%, $p < 0,01$) і зменшення товщини стінок (відповідно МШП і ЗС ЛШ на 17,3% і 15,2%, обидва $p < 0,01$). Регрес ГЛШ асоціюється з покращанням скоротливої здатності ЛШ, як регіонарної (FS), так і глобальної (ФВ) – на 15,5 % і 7,9% відповідно (обидва $p < 0,01$). На фоні лікування спіронолактоном демонструється зменшення частоти виявлення діастолічної дисфункції ЛШ на 43,0% ($\chi^2=11,9$, $p < 0,001$) і змінюється її структура: зменшення частки хворих із порушеною релаксацією ЛШ і псевдонормальним типом відповідно на 23,3% і 16,7% (обидва $p < 0,05$), що супроводжується зменшенням E/e_{med} , E/e_{lat} та E/E' , відповідно на 8,6%, на 6,0% та 7,3% (усі $p < 0,01$), що свідчить про покращення діастолічної функції ЛШ.

У хворих на РА в поєднанні з РАГ виражений антигіпертензивний і антигіпертрофічний ефекти спіронолактону поєднуються з підсиленням протизапальної дії, що виражається зменшенням клініко-лабораторної активності РА. У хворих на РА у поєднанні з РАГ на тлі терапії з додаванням спіронолактону покращуються як функціональна, так і часова характеристики ендотеліальної функції (ЕФ).

Після 12-місячної терапії домінує зниження частки ПВК у структурі порушення ЕФ ($\chi^2=7,9$, $p=0,005$). Покращення ЕЗВД відбувається як за рахунок зменшення вихідних діаметру та радіусу ПА на 1,5 мм та 0,7 мм ($p=0,001$), так і шляхом збільшення діаметру та радіусу після декомпресії 1,5 мм та 0,8 мм

($p=0,001$). Після лікування блокатором альдостерону визначається суттєве збільшення часу відновлення вихідного діаметру (ЧВ ВД) у 2 рази (26,7%, $p=0,004$). У хворих на РА в поєднанні з РАГ рівень запалення впливає на часову ($r=-0,38$, $p<0,05$) та якісну ($r=-0,69$, $p<0,01$) характеристики ЕЗВД. Під впливом спіронолактону зменшення ступеня запалення поєднується із покращенням ЕЗВД: кореляції між Δ СРБ та Δ ЧВ ВД ($r=-0,46$, $p<0,05$) та Δ ПД ПА ($r=-0,57$, $p<0,01$). Встановлені кореляції між Δ ММР-3 і Δ ЧВ ВД ($r=-0,60$, $p<0,01$), Δ ПД ПА ($r=-0,72$, $p<0,01$) свідчать про асоціативність процесів зниження активності запалення та покращення еластичності артерій.

При лікуванні спіронолактоном у хворих починається процес ущільнення та "сплощення" внутрішньопросвітних утворень: збільшується виявлення непотовщеної КІМ на 20,0% та 16,6% внаслідок зменшення розміру атеросклеротичних бляшок на 13,4% та 3,3% ($\chi^2=7,1$ та $\chi^2=6,2$, $p<0,05$, справа та зліва відповідно). Після 12-місячної терапії спостерігається зменшення товщини КІМ на 25,0 % справа та 14,3% зліва ($\chi^2=6,9$ та $\chi^2=5,3$, $p<0,05$).

З метою встановлення впливу активності РА на антигіпертензивну та антигіпертрофічну дії запропонованої терапії хворі на РА в поєднанні з РАГ через 12 місяців лікування розподілені на дві підгрупи: А - досягнули цільового значення низької лабораторної активності РА СРБ $<5,0$ ммоль/л ($n=27$), Б - не досягнули ($n=33$). На тлі зниження активності РА контроль АТ виразніший: у підгрупі А знижуються рівні офісних САТ, ДАТ і ПАТ відповідно на 15,0 мм рт. ст., 7,5 мм рт. ст. та на 10,0 мм рт. ст. (усі $p<0,01$) проти зниження САТ на 10,0 мм рт. ст. ($p<0,05$) у групі Б.

За результатами ДМАТ отримано схожі результати: у підгрупі А знижуються середньодобові, денні та нічні САТ, ДАТ і ПАТ (середньодобові САТ на 13,7 мм рт. ст., ДАТ на 9,7 мм рт.ст., ПАТ на 7,7 мм рт.ст.; середньоденні САТ на 10,5мм рт. ст., ДАТ на 5,8 мм рт.ст., ПАТ на 6,6 мм рт.ст.; середньонічні САТ на 19,2 мм рт. ст., ДАТ на 7,0 мм рт.ст., ПАТ на 9,1 мм рт.ст. (усі $p<0,05$)) проти менш суттєвого зниження у підгрупі Б.

При аналізі структурно-функціонального стану серця визначили, що у підгрупі А зменшуються ступені дилатації ЛП та ЛШ (знижуються ІОЛП на 5,8

мл/м², а КДО/ППТ на 4,7 мл/м², обидва $p < 0,05$) та ГЛШ (зменшення ІММЛШ на 15,1 г/м², $p < 0,05$) за відсутності позитивної динаміки у підгрупі Б. Через 12 місяців лікування у підгрупі А визначено покращення ДФЛШ (збільшується значення Е/А ЛШ на 0,17, Е' на 1,9 см/сек та зменшується Е/Е' на 0,69 (усі $p < 0,05$)) та ЕФ (збільшується ПД ПА на 8%, $p < 0,01$).

Аналіз нейропсихологічного профілю показав, що після 12 місяців терапії спіронолактоном частота виявлення КП знижується з 86,7% до 66,7% ($\chi^2=4,2$, $p < 0,05$) за рахунок зменшення виявлення початкової деменції ($\chi^2=8,1$, $p < 0,05$). За методикою Луріє на тлі терапії спіронолактоном покращуються усі 5 серій повторень короткочасної пам'яті, а частота реєстрації зниження короткочасної пам'яті зменшується вдвічі: з 40,0% до 20,0%, середня кількість слів збільшується на 1 слово; поширеність зниження довготривалої пам'яті знижується з 83,3% до 46,7%, середня кількість слів збільшується на 1 слово ($p < 0,05$). Статистично значимого впливу терапії спіронолактоном на ознаки депресії у групі дослідження не виявлено, проте у групі порівняння частота симптомів депресії збільшується у 1,7 рази за рахунок збільшення частоти ознак помірної депресії у 2 рази ($p < 0,05$). Значення фізичної компоненти здоров'я у сфері оцінки якості життя збільшується на 10,4%, а психічний - на 11,2% (обидва $p < 0,05$).

Практичне значення. На основі аналізу впливу тривалої комбінованої антигіпертензивної та хворобомодифікуючої протиревматичної терапії у хворих на АГ у поєднанні з РА на параметри системної, інтракардіальної гемодинаміки, параметри ДМАТ, ліпідограми, рівнів ММР-3, ІЛ-6, ІЛ-10, когнітивно-емоційні показники та якість життя розроблено акти впровадження щодо лікування хворих на РАГ в поєднанні з РА з включенням спіронолактону дозі 25 мг 1 раз на добу з титрацією дози до 50 мг/добу через 1 місяць за необхідності.

Наявність РА у хворих на РАГ обумовлює розвиток дуже високого кардіо-васкулярного ризику, характеризується виразнішими та частішими змінами структурно-функціонального стану серця та артерій, порушеннями циркадного ритму АТ, когнітивної функції, психо-емоційного стану та

зниженням якості життя, що потребує своєчасної тривалої агресивної терапії обох захворювань. У хворих на РАГ при поєднанні з РА значення інтерлейкіну-6 є найвищими та найдинамічнішими на тлі терапії серед цитокінового спектру, що можна використовувати як найбільш значимий маркера лабораторної активності та ефективності комбінованого лікування. Враховуючи, що комбіноване антигіпертензивне та протиревматичне лікування хворих на РАГ у поєднанні з РА з додаванням спіронолактону є ефективнішим при мінімальній активності РА, необхідно досягати зниження клініко-лабораторної активності останнього.

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

Дисертація виконана на клінічній базі та в межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д.мед.н., професор В.Є. Кондратюк) та є фрагментом науково-дослідної теми кафедри «Коморбідність при ревматичних захворюваннях: розробка методів персоналізованої терапії» (№ держреєстрації 0119U103911). Автор був співвиконавцем фрагменту цих робіт.

Висновки

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення результатів комплексного вивчення структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, системної гемодинаміки, показників добового моніторингу артеріального тиску, цитокінового статусу, когнітивних і тривожно-депресивних порушень, якості життя, і запропоновано нове вирішення науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування резистентної АГ у хворих на РА шляхом додавання до комбінованої терапії спіронолактону на тлі досягнення мінімальної клініко-лабораторної активності РА.

1. Хворі як на АГ, так і на РАГ в поєднанні з РА характеризуються вищими показниками амбулаторного систолічного та діастолічного АТ в усі періоди

добы з превалюванням у нічний час, з більш виразнішим порушенням добового профілю АГ - зростанням частки non-dippers (39%) і night-peackers (18%).

2. У хворих на РАГ в поєднанні з РА частота виявлення гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вища, ніж у хворих на АГ або РА (88,7% проти 75,3% та 43,9%, $p < 0,05$) з переважанням у структурі тяжкої ГЛШ (67,7%). Частіше виявляється ексцентрична ГЛШ з його дилатацією (33,9%), діастолічна дисфункція (ДД) ЛШ (88,7 %) з домінуванням у структурі порушення релаксації ЛШ і псевдонормального типу (59,7 % і 25,8 %), що поєднується з виразнішою ендотеліальною дисфункцією (ЕД) з найбільш частим розвитком парадоксальної вазоконстрикції (30,6%). У пацієнтів з РАГ у поєднанні з РА ЕД поглиблюється при підвищенні клініко-лабораторної активності РА ($r = -0,61$, $p < 0,01$) та збільшенні рівня ліпопротеїдів низької щільності ($r = 0,29$, $p < 0,05$). У хворих на РА в поєднанні з АГ у 2,6 разів вищі ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і частота виявлення атеросклеротичних бляшок у ЗСА, ніж у пацієнтів з АГ, за відсутності суттєвого впливу РАГ на прогресування атеросклерозу.

3. Для хворих як на АГ, так і на РАГ в поєднанні з РА порівняно з хворими на АГ без РА та здоровими особами притаманне підвищення рівня матриксної металопротеїнази-3 у 1,3 та 1,6 рази, що асоціюється зі збільшенням рівнів інтерлейкінів -6 та -10 (у 9,5 та 1,9 разів) порівняно з хворими на РА без АГ, що засвідчує зростання активності системного запалення.

4. Для хворих на РА в поєднанні з РАГ порівняно з хворими на РА чи АГ характерна більш часта діагностика когнітивних порушень (КП) (відповідно 92% проти 61% та 65%, $p < 0,05$) з превалюванням у структурі легких та помірних форм (41,9 % і 29 %), порушення у сфері праксису, рахунку та короткочасної пам'яті (87,1%, 64,5% і 50 % відповідно), частіше реєструються симптоми депресії (40,3 %). У структурі зниження якості життя переважає зменшення фізичного, рольового, емоційного функціонування та життєздатності (усі $p < 0,05$). Жіноча стать, похилий вік, висока активність РА,

тривале застосування ГКС (більше $5,0 \pm 2,0$ років) та необхідність прийому НПЗП є детермінантами розвитку КП і емоційних розладів (усі $p < 0,05$).

5. Підвищення активності системного запалення та висока активність РА за DAS28-СРБ у хворих на РА в поєднанні з РАГ пов'язана із погіршенням контролю АТ, порушенням циркадного ритму АТ - зростанням частки хворих non-dippers та night-peackers ($p=0,005$, $p=0,004$), дилатацією лівих камер серця, збільшенням ступеня ГЛШ, погіршенням ДД ЛШ, більш виразним порушенням ендотеліальної функції та обміну ліпідів - збільшенням рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів ($r=-0,61$, $r=0,28$, $r=0,29$ та $r=0,30$ відповідно, усі $p < 0,05$).

6. Додатковий прийом спіронолактону у хворих на РАГ в поєднанні з РА призводить до збільшення частоти досягнення цільового рівня АТ порівняно з його відсутністю (86,7 % проти 30 %), що супроводжується покращенням добового профілю АТ за рахунок збільшення на 26,6 % частки хворих dippers та зниження на 16,7% частки хворих night-peackers (обидва $p < 0,01$). Тривала та адекватна протиревматична терапія з досягненням DAS 28-СРБ $< 3,2$ детермінують ефективність антигіпертензивної терапії.

7. У пацієнтів, які додатково отримують спіронолактон, спостерігається регрес ГЛШ (на 13%), що реалізується за рахунок зменшення ступеня дилатації ЛШ і більшою мірою товщини стінок, зумовлюючи зменшення частоти виявлення концентричної ГЛШ із дилатацією ЛШ. Зниження частоти виявлення ДД ЛШ (на 43,3%) і зміна її структури: вірогідне зменшення виявлення порушеної релаксації ЛШ і псевдонормального типу (на 23,3% і 16,7%) супроводжується поліпшенням скоротливої здатності ЛШ. При включенні у лікування спіронолактону у хворих зменшується товщина КІМ ЗСА на 25,0 % і 14,3 % (обидва $p < 0,05$) відповідно у правій і лівій ЗСА, що асоціюється з поліпшенням ендотеліальної функції у вигляді зменшення частоти виявлення парадоксальної вазоканстрикції (з 20% до 0%, $p < 0,01$).

8. Тривале додавання спіронолактону до комбінованої антигіпертензивної та специфічної хворобо-модифікуючої протиревматичної терапії у хворих на РА в

поєднанні з РАГ призводить до зменшення активності системного запалення, клініко-лабораторної активності РА: зниження рівня ММР-3 на 0,8 нг/мл, ІЛ-6 на 9,5 пг/мл, СРБ на 2,2 ммоль/л, DAS28-СРБ на 1,6 бали, та збільшення рівня ІЛ-10 на 2,8 пг/мл (усі $p < 0,05$), що поєднується зі зменшенням рівнів проатерогенних та збільшенням протиатерогенних ліпідів, зумовлюючи зниження 10-річного ризику розвитку ССЗ.

9. Для хворих на РА в поєднанні з РАГ на фоні прийому спіронолактону характерне покращення якості життя, що реалізується за рахунок збільшення величин фізичного та психічного компонентів здоров'я (10,4% і 11,2%, обидва $p < 0,05$), що супроводжується зниженням частоти виявлення КП на 20% ($p < 0,05$), зокрема довготривалої пам'яті (на 40%) ($p < 0,05$) за відсутності збільшення ознак депресії.

Практичні рекомендації

1. Комплексне дослідження, що включає добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографію з тканинною доплерографією, дуплексне сканування загальних сонних артерій, пробу на ендотелій-залежну вазодилатацію та визначення ступеня серцево-судинного ризику необхідно проводити хворим на РА в поєднанні з АГ для визначення характеру їх перебігу та прогнозу щонайменше один раз на рік або частіше при збільшенні клініко-лабораторної активності РА.
2. Комплексна клініко-психологічна діагностика з оцінкою психо-емоційного стану та когнітивної функцій, поряд з оцінкою якості життя, показана усім пацієнтам з РА у поєднанні з АГ протягом усього періоду спостереження.
3. Хворим на РА в поєднанні з РАГ з метою підсилення антигіпертензивного, протизапального, антиатерогенного, кардіо-та вазопротекторних ефектів та покращення якості життя і когнітивної сфери, без ризику анксіолітичного прогресування, додатково до стандартної терапії РА та АГ слід призначати спіронолактон у добовій дозі 25 мг з титрацією через 1 місяць до 50 мг за необхідності.
4. Для поліпшення ефективності антигіпертензивної терапії, виразнішого регресу гіпертензивних змін серця та магістральних артерій хворим на РАГ у поєднанні

з РА потрібно добиватися зниження клініко-лабораторної активності останнього або досягати цільового значення DAS 28-СРБ < 3,2.

5. Враховуючи високу частоту поєднання РА і АГ, їх взаємообтяжливий вплив на сумарний кардіоваскулярний ризик, ефективність лікування і прогноз, ведення хворих з даною коморбідністю необхідно здійснювати кардіологом спільно з ревматологом згідно принципів взаємодопомоги.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, резистентна артеріальна гіпертензія, серцево-судинний ризик, атеросклероз, спіронолактон.

Наукові праці, в яких опубліковані результати дисертації:

1. Kondratiuk, V., Stakhova, A., Hai, O., Karmazina, O., & Karmazin Y. (2020) Efficacy of spironolactone in antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension in combination with rheumatoid arthritis. GEORGIAN MEDICAL NEWS, 12 (309), 51-59.

2. Кондратюк, В. Е., Стахова, А. П., & Красюк И. В. (2020) Влияние спиронолактона на эндотелиальную функцию и сывороточный уровень матриксной металлопротеиназы-3 у больных ревматоидным артритом в сочетании с резистентной артериальной гипертензией. The scientific heritage. 56 (56-2), 63-71.

3. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2021) Вплив спіронолактону на маркери атерогенезу хворих на резистентну артеріальну гіпертензію у поєднанні з ревматоїдним артритом. The scientific heritage, 67 (67-2), 56-65.

4. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2021) Вплив спіронолактону складі тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії на добовий профіль артеріального тиску та системне запалення у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію у поєднанні з ревматоїдним артритом. 1st International Scientific and Practical Conference. Theory and practice of science: key aspects, February 19-20 2021, Rome, Italy. Scientific Collection "InterConf, 42, 833-852.

5. Кондратюк, В. Є., & Стахова, А. П. (2021) Особливості атерогенезу хворих на резистентну артеріальну гіпертензію у поєднанні з ревматоїдним артритом. 2nd International Scientific and Practical Conference. Experimental and

theoretical research in modern science, March 26-28 2021, Kishinev, Moldova. Scientific Collection "InterConf", 47, 337-344.

6. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2021) Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматоїдний артрит: внесок резистентної артеріальної гіпертензії. 2stInternationalScientificandPracticalConference. Current issues and prospects for the development of scientific research, May 7-8 2021, Orleans, France. Scientific Collection "InterConf", 55, 249-266.

7. Стахова, А. П. (2021) Функціональні зміни міокарда у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну гіпертензію. Міжнародний науковий журнал «Грааль науки» № 6 (Червень, 2021) за матеріалами I Міжнародної науково-практичної конференції «Modern science: concepts, theories and methods of basic and applied research», 25 червня 2021 року, Вінниця, Україна та Відень, Австрія, 374-378.

8. Стахова, А. П., Кондратюк, В. Є. & Шепетько, І. С. (2016) Особливості формування психоневрологічних порушень у хворих старшого віку з ревматоїдним артритом. "Проблемы старения и долголетия", 25, 76.

9. Стахова, А. П., Кондратюк, В. Є. & Шепетько, І. С. (2017) Особливості когнітивних порушень у хворих на ревматоїдний артрит. Тези доповідей VII національний конгрес ревматологів України. Український ревматологічний журнал, 3 (69), 61.

10. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2018) Особливості формування психоневрологічних порушень у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від кардіоваскулярного ризику. Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" 26-27 квітня 2018 р., Івано-Франківськ, 2018, 25.

11. Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2018) Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: особливості змін серця та магістральних судин. Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України "Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування". Український ревматологічний журнал, 3 (73), 84.

12. Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2019). Особливості порушень діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України 25-27 вересня 2019 р. Український кардіологічний журнал, 26 (1),14-15.

13. Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2019) Особливості ремоделювання лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України 25-27 вересня 2019 р. Український кардіологічний журнал, 26(1), 15.

14. Стахова, А. П., Кондратюк, В. Є. & Красюк І. В. (2019) Ревматоїдний артрит і артеріальна гіпертензія: особливості порушень ендотеліальної функції. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України 25-27 вересня 2019 р. Український кардіологічний журнал, № 26 (1), 16.

15. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2019) Оцінка серцево-судинного ризику за шкалою QRisk3 у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т.Малої 15-16 жовтня 2019 р., Харків, 101-102.

16. Стахова, А. П. (2020) Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ревматоїдний артрит та артеріальну гіпертензію.Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції "Youngscience 2.0"19 лютого 2020р., Київ, 73-74.

17. Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2020) Вплив спіронолактону на структурно-функціональну перебудову серця у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну гіпертензію. Матеріали наукового симпозиуму з міжнародною участю "Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя", 4 листопада 2020 р., Харків, 138.

18. Стахова, А. П. (2020) Вплив спіронолактону на ендотеліальну функцію у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну

гіпертензію. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Young science 2.0" 20 листопада 2020 р., Київ, 120-121.

19. Стахова, А. П. (2020) Вплив спіронолактону на ліпідний профіль та стан загальної сонної артерії у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну гіпертензію. Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю " Актуальні проблеми клінічної медицини" 20 листопада 2020 р., Запоріжжя, 220-221.

20. Стахова, А. П. (2020) Особливості добового профілю артеріального тиску хворих на ревматоїдний артрит при поєднанні з артеріальною гіпертензією. Матеріали XXIV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених 13-15 квітня 2020р., Тернопіль, 16.

21. Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2021) Особливості формування психоневрологічних порушень у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну гіпертензію. Матеріали XXV науково-практичної конференції «Implementation of modern science and practice» 11-14 травня 2021 р., Варна, Болгарія, 287-288.

22. Stakhova, A. & Kondratiuk, V. (2021) Features of depression in patients with rheumatoid arthritis and resistant arterial hypertension. Abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference «Topical issues of practice and science» May 18-21, 2021, London, Great Britain, 312-313.

23. Кондратюк В.Є. & Стахова А.П. (2021) Спіронолактон у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з резистентною артеріальною гіпертензією: ефективність дії на маркери атерогенезу. Журнал Неврології ім. Б.М.Маньковського, Том 9, №3, Спецвипуск, 57.

ABSTRACT

Stakhova A.P. Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis: clinical and pathogenetic features and treatment. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

This dissertation is on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" on a specialty 222 "Medicine". - Bogomolets National medical university, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the establishment of clinical and pathogenetic features and improving the effectiveness of treatment of patients with hypertension (H) with its resistant form (RH) in combination with rheumatoid arthritis (RA) by studying systemic hemodynamics, structural and functional state of the heart and main arteries, circadian rhythm of blood pressure (BP), markers of inflammation and atherosclerosis, cognitive and anxiety-depressive state, quality of life, and installation their relationships.

Topicality. Even in the absence of concomitant cardiovascular (CV) pathology, patients with RA have a significant increase in CV risk to 51% [Balsa, A., et al., 2019]. In patients with RA, H is found twice as often, is characterized by poorer control and frequent combination with RA [Velmakin, S., Troitskaya, E., Kobalava, Z., 2019]. Preclinical atherosclerosis is registered in 32.7% of patients with RA, which is characterized by earlier and faster development, increasing CV risk [Ruscitti, P., et al., 2017]. A difficult problem in the treatment of H remains in the case of its combination with RA. Spironolactone is recommended for patients with RH in the absence of good BP control [Chen, C., et al., 2020]. Spironolactone has been shown to prevent or reduce myocardial fibrosis [Zhao, H., et al., 2015] and improve CV prognosis [Li, S., et al., 2018]. Blockade of mineralocorticoid receptors leads to a decrease in the incidence of atherosclerotic plaques, endothelial dysfunction and inflammatory activity [Moss, M. E., et al., 2019]. Administration of spironolactone may cause a decrease in TNF- α and IL-6 levels in patients with RA [Verma, I., Syngle, A., & Krishan, P., 2017]. However, the question of the course, pathogenesis and treatment of patients with H, in particular RH, in combination with RA remains unclear.

The purpose of the study: based on a comprehensive study of the structural and functional state of the heart and main arteries, systemic hemodynamics, indicators of daily monitoring of BP and determination the circadian rhythm, cytokine status, the structure of H, cognitive, anxiety, and depressive disorders and quality of life, to establish clinical and pathogenetic features and to optimize the therapy of patients with H and its resistant form in combination with RA.

Tasks:

1. To determine systemic hemodynamics, the parameters and features of circadian rhythm of BP according to its daily monitoring in patients with H and its resistant form in combination with RA.
2. Assess structural and functional status of the heart, main arteries, endothelial function, the total risk of CV complications in patients with H and its resistant form in combination with RA.
3. To determine the levels of matrix metalloproteinase-3, pro- (IL-6), and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in patients with H and its resistant form in combination with RA.
4. To determine quality of life, the prevalence, structure, and nature of cognitive disorders, anxiety and depressive disturbances and in patients with H and its resistant form in combination with RA.
5. To investigate the relationship between the structural and functional state of the heart, main arteries, daily BP profile, endothelial dysfunction, the level of matrix metalloproteinase-3, IL-6, IL-10, lipids, cognitive and anxiety-depressive disorders, activity, age, features, and the effectiveness of basic therapy in patients with H and its resistant form in combination with RA with the identification of adverse signs of the latter.
6. Carry out a comparative analysis of the effect of combined antihypertensive therapy depending on the addition of spironolactone on the structural and functional state of the heart and main arteries, daily BP parameters, endothelial function, level of matrix metalloproteinase-3, IL-6, IL-10 lipids, quality of life, cognitive disorders, anxiety and depressive disturbances on the same type of basic therapy on RA in combination with H.

Research methods:

1. General clinical (complete blood count and urinalysis, biochemical profile to determine blood lipid spectrum, potassium and sodium levels, creatinine with the calculation of glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI, measurement of BP in a sitting and standing positions, measurement of waist circumference, height and body weight). Assessment of total CV risk according to the Framingham scale (FS, 2008) and QRISK3 scale. Evaluation of RA activity by DAS28-CRP.
2. Instrumental: ABPM, ultrasound examination of the heart (Doppler echocardiography) and blood vessels (scan of common carotid arteries, endothelium-dependent vasodilation with reactive hyperemia), standard ECG, radiography of the affected joints (according to Steinbroker).
3. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): determination of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-6 (IL-6), and IL-10, determination of the level of rheumatoid factor and antibodies to CCP.
4. Questionnaires: MMSE, Schulte tables, Luria's method, Beck questionnaire, and sf-36.
5. Statistical methods of processing results.

Scientific novelty. Scientific data on the prevalence of H and RH were obtained and the total risk of CV complications in patients, when combined with RA, was estimated. Based on a comprehensive study of the structural and functional state of the heart and main arteries, ABPM, markers of inflammation, levels of IL-6, IL-10, the cognitive and psycho-emotional status of patients with RH in combination with RA expanded knowledge about the features of H in the presence of RA, which is associated with the duration of the combined pathology, the degree of RA activity, the presence of systemic manifestations and the effectiveness of RA therapy. Scientific data on pathological changes of the daily BP profile in patients with H depending on the presence and features of RA. Shown that night-peackers and non-dippers are the dominant forms of circadian rhythms in patients with RH in combination with RA. The knowledge on disturbances of a structural condition of the general carotid arteries and endothelial function at patients with RH in combination with RA was added. The idea of the pathogenesis of hypertensive heart in patients

with RH in combination with RA was further developed. It was proved that the presence of RA in patients with RH is characterized by more pronounced disorders of cognitive function, psycho-emotional state, and reduced quality of life. For the first time, the relationships between the disturbance of the structural and functional state of the heart, main arteries, and ABPM indicators, the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with H in combination with RA were determined. Scientific data on interleukin-6 as the most significant marker of laboratory activity and effectiveness of treatment of patients with RH in combination with RA have been supplemented. For the first time, a comprehensive evaluation of the effectiveness of long-term combination of the antihypertensive drugs with the addition of spironolactone in patients with RH in combination with RA, which included studies of a structural and functional status of the heart and main arteries, ABPM, levels of IL-6, IL-10 and MMP-3, cognitive-emotional sphere and quality of life. For the first time it was found that the combined antihypertensive treatment of RA with the addition of spironolactone is more effective in achieving minimal clinical and laboratory activity of RA.

The study was conducted on the basis of rheumatology and therapeutic departments of the Kyiv City Clinical Hospital №3, which were the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine №2 Bogomolets National Medical University. The dissertation included a retrospective cohort study and a prospective study on the analysis of data from case histories of 560 patients with RA in combination with H, RA without H and H without RA of which 201 persons were involved and examined according to the inclusion / non-inclusion criteria. In a prospective study, 60 patients with RH in combination with RA (study group) undergoing treatment and post-hospital follow-up in the clinic during 2017-2020 were under observation. The study patients were divided into two randomized groups: the main (n = 30) and the comparison group (n = 30). Randomization included the distribution of patients into groups comparing patients by age, sex, duration of RA and H, the stage of radiological changes, levels of RF, anti-CCP and CRP, existing comorbidities. The control group consisted of 22 healthy volunteers of

the appropriate age and sex without a previous history of arthritis of any origin or stable increase in BP.

The study involved 201 patients: group 1 - patients with RA in combination with RH (n = 62, mean age 62.9 ± 9.0 (M \pm σ) years; 83.9% of women), group 2 - patients with RA in combination with H (n = 39, mean age 61.9 ± 7.0 years; 76.9% of women), group 3 - patients with RA (n = 41, mean age 54.1 ± 8.55 years; 90.2% of women), group 4 - patients with H (n = 37, mean age 60.6 ± 8.61 years; 83.8% of women), group 5 (comparison) - relatively healthy individuals (n = 22, mean age 50.1 ± 4.94 years; 72.7% of women) and was representative of the main groups in clinical and demographic parameters. To perform the tasks for patients with RA in combination with RH (1 group) at the prescreen visit, was conducted dose adjustment of the basic specific disease-modifying antirheumatic drug (15 mg / week of methotrexate), dose adjustment of antihypertensive drugs and statin (rosuvastatin 20 mg per day). After 1 month 62 patients, who were on the triple antihypertensive therapy, did not reach the required target BP levels, and met the diagnostic criteria for RH, were selected for treatment. Assigned randomly 25 mg of spironolactone once daily with dose titration after 1 month to 50 mg to existing triple therapy as needed (group 1, n = 30) or without spironolactone - left unchanged treatment (group 2, n = 30).

The evaluation of the proposed method of treatment was performed after 12 months. The risk of CVD in patients with RH in combination with RA and in patients with RA in combination with H with FS, 2008 and QRISK3 is defined as moderate (13.7% and 13.5%, respectively) versus low in patients with RA without H, H without RA (p <0.05). The highest incidence of dyslipidemia (DL) was in patients with RA in combination with RH (67.7%), which was associated with higher levels of proatherogenic lipid fractions (all p <0.05) with a statistically insignificant difference compared with patients with RA in combined with H, RA and relatively healthy individuals. It was found that with increasing RA activity in patients, the levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), triglycerides (TG) and TC / high density lipoprotein (HDL) increase (all p <0.05). In patients with RA in combination with H and RH in the study of MMP-3, IL-6 and IL-10 levels was

determined their growth compared with patients with RA and H, which indicates on more pronounced inflammation and possibly profibrotic state in the comorbidities.

When office BP measurement was conducted, it was found that patients with RH in combination with RA have higher levels of office BP compared with patients with RA with H, RA, H and healthy individuals. Moreover, a more pronounced increase was related to CBP (respectively by 10.1 mm Hg, 29.3 mm Hg, 9.5 mm Hg and 32.0 mm Hg, all $p < 0.01$). Analysis of ABPM data showed that in patients with RA in combination with RH the share of circadian profile violation is 64.5%, in the structure of the most often determined non-dippers - 38.7%. The highest frequency of the most unfavorable circadian profile (night-peackers) was found in patients with RH in combination with RA, which is higher than in patients with RA in combination with H, RA, H (1.7 times, respectively ($\chi^2 = 3, 9$), 2.4 times ($\chi^2 = 4.2$) and 6.6 times ($\chi^2 = 5.1$, all $p < 0.05$)). For patients with high RA activity, the most characteristic is the circadian rhythm of BP is night-peackers. When analyzing the parameters of ABPM, it was found that patients with RA in combination with RH are characterized by an increase in BP more at night. Thus, in patients with RA in combination with RH SBP_{night} is higher than in patients with RA in combination with H and in patients with H (16.1 mm Hg and 20.6 mm Hg, respectively, both $p < 0.01$). In patients with RA in combination with RH there is a more pronounced vascular overload on organs and systems at night, especially for females and the elderly (respectively $r = 0.38$ and $r = 0.37$, both $p < 0.05$). Longer duration of RA is combined with more detection of night-peackers ($r = 0.30$, $p < 0.05$). The higher degree of inflammation corresponds to a higher level of BP at night ($r = 0.30$, $p < 0.05$). Increasing levels of CRP, IL-6, and MMP-3 play a significant role in the growth and deterioration BP control. Thus, patients with RH in combination with H are characterized by nocturnal elevations in BP, a higher proportion of unfavorable daily profiles, and a significant load on the vessels. Analysis of the neuropsychological sphere of patients with RA in combination with RH showed a high level of detection of cognitive impairment (CI) (92%). Among the examined patients with mild and moderate CI prevailed, less often "mild" dementia was registered ($p < 0.05$). there was a more pronounced decrease in attention and count, as well as long-term memory loss ($p < 0.05$). According to the

Luria's method, short-term memory (50.0%) was significantly reduced in patients with RA in combination with RH. According to the Schulte tables, the efficiency of attention in people with RA in combination with H is lower ($p < 0.05$), and the proportion of people with reduced attention is 2 and 1.5 times higher than in patients with RA or H ($p < 0.05$). It was found that with high RA activity, the need for NSAIDs, the presence of high SBP_{day and night} and DBP_{day and night}, severe left ventricular hypertrophy (LVH), the development of endothelial dysfunction (ED), and the increase of the intima-media complex (IMC) of common carotid arteries (all $p < 0.05$). Thus, patients with RA in combination with RH are characterized by a high frequency of CI, more - the rate of sensor-motor reactions and attention and memory. Analysis of the emotional sphere of patients with RA in combination with RH showed that the symptoms of depression are found in 40.3% of cases, which is 2 times more often than in patients with RA or H (respectively $\chi^2 = 7.1$ and $\chi^2 = 4.3$, $p < 0.05$). Given that the average score on the Beck scale in patients with RA in combination with RH was 8.5 (5.0-13.0), the majority of people were patients with mild anxiety and depression among those surveyed, less often there were signs of moderate and severe depression ($p < 0.05$). Elevated CRP levels and high RA activity were closely associated with the development of depressive symptoms ($p < 0.05$). The analysis of quality of life revealed that in patients with RA in combination with RH the decrease in the physical component of health is observed 2 times more often than in patients with RA or H (61.3% vs. 29.3% and 24.3%, respectively $\chi^2 = 4.9$ and $\chi^2 = 5.2$, $p < 0.05$), and a decrease in the mental component of health 3.8 times more often than in patients with H (respectively 51.6% vs. 13.5%, $\chi^2 = 12.4$, $p < 0.05$). Analysis of structural and functional changes in the myocardium found that in patients with RA in combination with RH, the frequency of LVH is higher, and the structure is dominated by severe LVH ($\chi^2 = 8.0$, $p = 0.005$). The most common is eccentric LVH with dilatation in patients with RA in combination with RH: 2.8 times against RA in combination with H ($\chi^2 = 18.4$, $p < 0.001$), 1.6 times against H ($\chi^2 = 4.4$, $p = 0.04$). High RA activity was closely associated with the development of LVH and the formation of LV dilatation ($p < 0.05$). The age of patients, the duration of H, and RA

activity determine the development of severe LVH, and high RA activity determines the development of LV dilatation.

Given that left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) is intrinsic for patients with H, its analysis in comorbid patients turned out to be interesting. It was found that in patients with RA in combination with RH, the incidence of LV DD is higher ($p < 0.001$). The structure of LV DD is dominated by relaxation disorders, which are 2.3 times and 18.7 more often registered than the pseudonormal and restrictive type of LV DD (respectively 59.7% vs. 25.8%, $\chi^2 = 23.4$, vs 3.2% $\chi^2 = 75.3$, both $p < 0.001$). High RA activity is associated with the development of LV DD. Longer duration of RA and corticosteroids are combined with a decrease in E / A and an increase in E / e' (both $p < 0.05$). The study of endothelial dysfunction (ED) showed that patients with RA in combination with RH had a high frequency of its detection. Paradoxical vasoconstriction (PCD) predominates in the structure of endothelium-dependent vasodilation disorders (EDVD) in patients with RA in combination with RH ($p < 0.05$). When RA and H are combined, a significantly higher increase in the diameter of the brachial artery (ID BA) is registered ($p < 0.05$). ED is combined with increased RA activity: vascular reactivity decreases with increasing levels of CRP and DAS28-CRP ($r = -0.61$ and $r = -0.49$, respectively $p < 0.01$). An interesting fact is that the decrease in the levels of LDL and HDL, not TC, reduces the ID of BA ($p < 0.05$). After sonography of the common carotid arteries (CAA), it was found that in patients with RA in combination with RH and in patients with RA in combination with H, the thickness of the intima-media complex (CIM) of both CAA are higher than in patients of other groups. Detection of atherosclerotic plaques in patients with RA in combination with RH was 4 times more common than in patients with RA ($\chi^2 = 43.8$, $p < 0.01$) and 2 times more common than in patients with H ($\chi^2 = 10.4$, $p < 0.05$). Age, duration of H, high RA activity, high levels of TC and LDL are associated with an increase in CIM ($p < 0.05$). Thus, patients with RA in combination with H have a significantly higher incidence of atherosclerotic plaques than patients with a combination of RA and H, and the presence of RA does not significantly affect the progression of atherosclerosis.

When analyzing the effect of spironolactone on the clinical and laboratory activity of RA in patients with RH after 12 months, it was found that after the treatment with the addition of spironolactone clinical and laboratory activity of RA decreased: reduced CRP from 6.4 (4.0-20.1) mg / l to 4.2 (2.0-11.6) mg / l ($p = 0.04$) and DAS28-CRP from 5.6 (4.9-6.4) points to 4.0 (3.4-5), 0) points ($p < 0.0001$). After 12 months of therapy with the addition of spironolactone, the level of IL-6 decreased by 58.6% ($p < 0.0001$). It should be noted that with the spironolactone treatment no electrolyte disturbances were obtained. In studies performed after 12 months of therapy with spironolactone, it was found that spironolactone may have antifibrotic effects, expressed in a decrease in MMP-3 from 8.9 (7.8-9.5) ng/ml to 8.1 (7.5-9.0) ng/ml ($p = 0.001$). The anti-inflammatory activity of spironolactone improves the prognosis of patients. Thus, the ten-year fatal risk of CVD decreases from moderate to low from 11.7 (7.3-16.6)% to 8.6 (6.2-11.0)% according to the criteria of the Framingham scale (26.5%).) and from 11.3 (1.8-18.5)% to 9.4 (5.8-15.8% (16.8%) according to QRISK3 (respectively, both $p < 0.05$) combined with a positive effect on the performance of lipids. The frequency of DL in patients with RA in combination with RH after 1 year of therapy with the addition of spironolactone was halved: from 73.3% to 43.3% ($\chi^2 = 14.5$, $p < 0.05$), which was accompanied by a decrease in cholesterol levels by 11.5%, TG by 6.7%, LDL cholesterol by 13.3%, and the level of HDL cholesterol increased by 9.3% (all $p < 0.05$). After 12 months of therapy, there was a decrease in CIM thickness by 25.0% on the right and 14.3% on the left ($\chi^2 = 6.9$ and $\chi^2 = 5.3$, $p < 0.05$), and the proportion of patients with normal CIM thickness increased by 20,0% and 16.6% due to a decrease in the frequency of plaques by 13.4% and 3.3% ($\chi^2 = 7.1$ and $\chi^2 = 6.2$, right and left, respectively, both $p < 0.05$). With decreasing RA activity, the thickness of KIM decreased ($r = 0.60$, $p < 0.01$). Normalization of BP led to a decrease in CIM: correlation between Δ CIM and Δ office SBP, Δ office DBP, Δ SBP according to ABPM and Δ DBP according to ABPM (all $p < 0.05$).

Complex combination therapy with the inclusion of spironolactone showed a probable decrease in office SBP and DBP by 11.8% and 17.8%, respectively. After 12 months of treatment with spironolactone in patients with RA in combination with

RH changed the BP profile to a more favorable: increasing the proportion of people with the most favorable BP profile (Dippers) as opposed to reducing the number of people with the most unfavorable (Night-peakers) ($\chi^2 = 24.8$, $p < 0.05$). Taking into account the indicators of ABPM after 12 months of spironolactone, 27 (90.0%) and 26 (86.7%) patients had already reached the target values of SBP_{day and night} and DBP_{day and night}. After spironolactone therapy, SBP_{day and night} and DBP_{day and night} decreased by 11.8% and 17.8%, respectively ($p < 0.01$) against a less significant decrease in the comparison group: 5.5% and 7.5%, respectively ($p < 0.05$). After the treatment of aldosterone blocker, SBP_{day}, DBP_{day}, SBP_{night}, and DBP_{night} decreased by 10.7%, 16.4%, 16.7%, and 19.7% (all $p < 0.05$). Despite the fact that at the initial stage the values of the H time index (HDI) of DBP_{day} and DBP_{night} did not exceed the reference values, on the spironolactone therapy, HDI DBP_{day} and HDI DBP_{night} decreased by 37.4% and 56.9% ($p < 0.01$). On spironolactone treatment pulse BP (PBP)_{day and night}, PBP_{day} and PBP_{night} decreased by 5.4%, 11.5%, and 10.9% (all $p < 0.05$). After the 12-month treatment with spironolactone decreases the values of Variability (Var)SBP_{day and night}, VarSBP_{day}, VarSBP_{night}, VarDBP_{day and night}, VarDBP_{day}, VarDBP_{night} by 17.5%, 14.5%, 12.6%, 29.0%, 30.5% and 21.9% respectively (all $p < 0.05$). The morning surge (MS) in SBP, MS DBP, the speed of MS SBP, and the speed of MS DBP are decreased by 19.1%, 26.0%, 25.6%, and 43.3%, respectively (all $p < 0.05$).

Spironolactone addition to the therapy leads to a decrease in the number of patients with left atrial dilatation (LA) by 23.4% ($\chi^2 = 4.4$, $p = 0.037$) and LVH by 10% ($\chi^2 = 3.9$, $p = 0.048$), which combined with a decrease in the frequency of eccentric and concentric LVH with dilatation in 2.2 and 2.5 times, respectively. With the progression of hypertensive LVH remodeling in patients without spironolactone after 12 months, the frequency of detection of concentric LVH without LV dilatation increases by 16.7% ($\chi^2 = 3.3$, $p = 0.04$). The addition of spironolactone leads to regression of LVH - reduction of LV mass index (LVMI) ((by 13.0%, $p < 0.01$) by reducing the degree of dilatation of the LV (by 7.3%, $p < 0.01$) and reducing the wall thickness (respectively interventricular septum and LV posterior wall by 17.3% and 15.2%, both $p < 0.01$). LVH regression is associated with an improvement in LV contractility, both regional (FS) and global (EF) - by 15.5% and 7.9%, respectively

(both $p < 0.01$). After the spironolactone treatment, a decrease in the incidence of LV DD by 43.0% ($\chi^2 = 11.9$, $p < 0.001$) is shown and its structure changes: a decrease in the proportion of patients with impaired LV relaxation and pseudonormal type by 23.3% and 16,7% respectively (both $p < 0.05$), accompanied by a decrease in E / e_{med} , E / e_{lat} and E / E' , respectively by 8.6%, 6.0% and 7.3% (all $p < 0.01$), indicating an improvement in LV diastolic function. In patients with RA in combination with RH strong antihypertensive and antihypertrophic effects of spironolactone are combined with increased anti-inflammatory action, which is expressed by a decrease in clinical and laboratory activity of RA. In patients with RA in combination with RH on the therapy with the addition of spironolactone improves both functional and temporal characteristics of endothelial function (EF). After 12 months of therapy, a decrease in the proportion of PVC in the structure of EF disorders ($\chi^2 = 7.9$, $p = 0.005$) dominates. The EDVD is improved both by reducing the initial diameter and radius of the BA by 1.5 mm and 0.7 mm ($p = 0.001$), and by increasing the diameter and radius after decompression by 1.5 mm and 0.8 mm ($p = 0.001$).). After treatment with an aldosterone blocker, a significant increase in the recovery time of the initial diameter (RT ID) in 2 times (26.7%, $p = 0.004$). Under the influence of spironolactone, the decrease in the degree of inflammation is combined with the improvement of EDVD: correlations between Δ CRP and Δ RT ID ($r = -0.46$, $p < 0.05$) and Δ ID BA ($r = -0.57$, $p < 0.01$). The established correlations between Δ MMP-3 and Δ RT ID ($r = -0,60$, $p < 0,01$), ID BA ($r = -0,72$, $p < 0,01$) indicate the association of the processes of reducing inflammatory activity and improving elasticity arteries. During treatment with spironolactone in patients begins the process of compaction and "flattening" of intraluminal formations: increases the detection of non-thickened CIM by 20.0% and 16.6% due to a decrease in the size of atherosclerotic plaques by 13.4% and 3.3% ($\chi^2 = 7.1$ and $\chi^2 = 6.2$, $p < 0.05$, right and left respectively). After 12 months of therapy, there was a decrease in the thickness of the CIM by 25.0% on the right and 14.3% on the left ($\chi^2 = 6.9$ and $\chi^2 = 5.3$, $p < 0.05$).

Analysis of the neuropsychological profile showed that after 12 months of spironolactone therapy, the incidence of CI decreased from 86.7% to 66.7% ($\chi^2 = 4.2$, $p < 0.05$) due to a decrease in the detection of initial dementia ($\chi^2 = 8.1$, $p < 0.05$).

According to Luria's method, all 5 series of repetitions of short-term memory are improved after spironolactone therapy, and the frequency of registration of short-term memory decrease is halved: from 40.0% to 20.0%, the average number of words increases by 1 word; the prevalence of long-term memory decline decreases from 83.3% to 46.7%, the average number of words increases by 1 word ($p < 0.05$). There was no statistically significant effect of spironolactone therapy on signs of depression in the study group, but in the comparison group, the frequency of depressive symptoms increased 1.7 times due to a 2-fold increase in the frequency of signs of moderate depression ($p < 0.05$). The value of the physical component of health in the assessment of the quality of life increased by 10.4%, and mental - by 11.2% (both $p < 0.05$).

Practical meaning. Based on the analysis of the effect of long-term combined antihypertensive and disease-modifying antirheumatic therapy in patients with H in combination with RA on the parameters of systemic, intracardiac hemodynamics, ABPM parameters, lipid profile, levels of MMP-3, IL-6, IL-10, cognitive and emotional life a protocol for the treatment of patients with RH in combination with RA with the inclusion of spironolactone dose of 25 mg 1 time per day with a titration of the dose to 50 mg/day after 1 month if necessary was developed. The presence of RA in patients with RH causes the development of very high CV risk, characterized by more pronounced and frequent changes in the structural and functional state of the heart and arteries, circadian rhythms, cognitive function, psycho-emotional state and reduced quality of life, requiring timely long aggressive therapy of both diseases. In patients with RH in combination with RA, the values of interleukin-6 are the highest and most dynamic after the therapy with spironolactone among the cytokine spectrum, which can be used as the most significant marker of laboratory activity and effectiveness of combination therapy. Given that the combined antihypertensive and antirheumatic treatment of patients with RH in combination with RA with the addition of spironolactone is more effective with minimal RA activity, it is necessary to achieve a reduction in clinical and laboratory activity of the latter.

Key words: rheumatoid arthritis, resistant hypertension, cardiovascular risk, atherosclerosis, spironolactone.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	39
ВСТУП	43
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	50
1.1 Ревматоїдний артрит та артеріальна гіпертензія: сучасний стан проблеми в Україні та світі, серцево-судинний ризик, атерогенез	50
1.2 Артеріальна гіпертензія при ревматоїдному артриті: сучасні погляди на епідеміологію та патогенез	56
1.3 Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: нові підходи на діагностику та лікування	60
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	65
2.1 Клінічна характеристика обстежених пацієнтів	65
2.2 Методи дослідження, використані у роботі	71
2.3 Методи статистичної обробки	84
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ	86
3.1 Особливості маркерів атерогенезу та запалення у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити	87
3.2 Оцінка системної гемодинаміки та добового профілю артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити	91
3.3 Оцінка показників якості життя, оцінки когнітивних	102

функцій та емоційної сфери у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити та їх роль в перебігу захворювань

РОЗДІЛ 4 СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ 112

- 4.1 Показники структурного стану міокарда та особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити 112
- 4.2 Діастолічна функції у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити 116
- 4.3 Особливості ендотеліальної функції та структурні зміни загальних сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити 121

РОЗДІЛ 5 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПАРАМЕТРИ, ДОБОВІ ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ТА МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ НА ТЛІ ОДНОТИПНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ 125

- 5.1 Вплив блокатору альдостерону на клінічні та лабораторні показники у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити 125
- 5.2 Зміни параметрів системної гемодинаміки на тлі призначення антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів у хворих на резистентну артеріальну 133

	гіпертензію на тлі ревматоїдного артриту	
5.3	Вплив спіронолактону на структурно-функціональний стан міокарда та магістральних артерій у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артриту	142
5.4	Вплив спіронолактону на когнітивні і тривожно-депресивні розлади, а також показники якості життя у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артриту	156
5.5	Особливості динаміки артеріального тиску, маркерів атерогенезу, структурно-функціонального стану серця і судин залежно від лабораторної активності ревматоїдного артриту на тлі лікування спіронолактоном у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на фоні ревматоїдного артриту	161
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	168
	ВИСНОВКИ	180
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	182
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	183
	ДОДАТКИ	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АТ	-	артеріальний тиск
Вар	-	варіабельність
ВД	-	вихідний діаметр
ВР	-	відношення ризиків
ВРс	-	вихідний радіус
ВТС	-	відносна товщина стінок
ВР	-	ступінь включення в роботу
ВРП	-	величина ранкового підйому
ВШ	-	відношення шансів
ГЛШ	-	гіпертрофія лівого шлуночка
ГКС	-	глюкокортикостероїди
д	-	денний
ДД	-	діастолічна дисфункція
ДДК	-	діаметр після декомпресії
ДІ	-	довірчий інтервал
ДМАТ	-	добове монітування артеріального тиску
ДЛ	-	дисліпідемія
ДФ	-	діастолічна функція
ЕД	-	ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД	-	ендотелій-залежна вазодилатація
ЕКП	-	ендотеліальні клітини попередників
ЕР	-	ефективність роботи
ЕФ	-	ендотеліальна функція
ЗХС	-	загальний холестерин
ІЛ	-	інтерлейкін
ІНФ	-	інтерферон
ІМ	-	інфаркт міокарда
ІММЛШ	-	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	-	індекс маси тіла

ІХС	-	ішемічна хвороба серця
ІЧГ	-	індекс часу гіпертензії
КДО	-	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	-	кінцевий діастолічний розмір
КП	-	когнітивні порушення
КСО	-	кінцевий систолічний об'єм
КСР	-	кінцевий систолічний розмір
ЛП	-	ліве передсердя
ЛШ	-	лівий шлуночок
Макс	-	максимальний
Мін	-	мінімальний
ММЛШ	-	маса міокарда лівого шлуночка
н	-	нічний
Не-ЛПНЦ	-	не холестерин ліпопротеїдів низької
НПЗП	-	нестероїдні протизапальні препарати
ПАТ	-	пульсовий артеріальний тиск
ПП	-	праве передсердя
ПШ	-	правий шлуночок
ППТ	-	площа поверхні тіла
ПС	-	психічна стійкість
РА	-	ревматоїдний артрит
РАГ	-	резистентна артеріальна гіпертензія
САТ (ДАТ)	-	систолічний артеріальний тиск (діастолічний
сд	-	середньо-добовий
СерАТ	-	середній артеріальний тиск
СН	-	серцева недостатність
СРБ	-	С-реактивний білок
СНЗ	-	ступінь нічного зниження
СС	-	серцево-судинний
ССЗ	-	серцево-судинні захворювання
ТГ	-	тригліцериди
ЗСЛШ	-	задня стінка лівого шлуночка

МШП	- міжшлуночкова перетинка
ФВ	- фракція викиду
ФНС	- функціональна недостатність
ФШ	- фремінгеймська шкала
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ЧВВД	- час відновлення вихідного діаметру
ХС-ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХС-ЛПДНЩ	- холестерин ліпопротеїдів дуже низької
ХС-ЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ШРП	- швидкість ранкового підйому
a' lat(a' med)	- пізня діастолічна міокардіальна швидкість в області мітрального латерально (медіально)
ACC/АНА	- American College of Cardiology/American Heart Association ACC/АНА
Ang II	- ангіотензин II
AT2 R	- рецептор AngII підтипу II
COX	- циклооксигеназа
DDAH	- диметиларгініндиметиламіногідролаза
DT	- час сповільнення потоку фази раннього наповнення ЛШ
E (A)	- максимальна швидкість раннього (пізнього) діастолічного наповнення
e' lat(e' med)	- рання діастолічна міокардіальна швидкість в області латеральної (медіальної) стулки мітрального кільця
ELISA	- імуноферментний аналіз
eNOS	- ендотеліальна NO синтаза
ESC/ESH	- European Society of Cardiology/European Society of Hypertension
IVRT	- час ізоволемічного розслаблення
MCP-1	- моноцитарний хемоаттрактантний білок-1
MIP	- макрофагальний запальний протеїн

NO	- оксид азоту
MMP	- матрична металопротеїнази
MMSE	- Mini mental State Examination
MTX	- метотрексат
s' lat (s' med)	- пікова систолічна міокардіальна швидкість в області мітрального кільця в області латеральної (медіальної) стулки
TNF	- фактор некрозу пухлин
VEGF	- васкулоендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) - хронічне запальне системне захворювання невідомої етіології, яке вражає насамперед синовію суглоба та передбачає прогресуюче руйнування навколосуглобових тканин і подальшу їх трансформацію у сполучну тканину. РА є найпоширенішим аутоімунним артритом, з поширеністю до 1% у світі та 0,4% в Україні [191, 213, 243] і характеризується симетричним поліартритом з можливими системними проявами, у тому числі судинними, вражає мільйони людей у всьому світі і характеризується дуже високим ризиком інвалідизації (80% випадків) та зниженням терміну життя [256]. Для РА характерним є висока частота виявлення коморбідних патологій - 58,7%, переважно серцево-судинних (СС) - 27,1% [11]. РА є визнаним незалежним фактором ризику СС захворювань (ССЗ), обумовлених хронічним запальним процесом, однак традиційні серцево-судинні фактори ризику, такі як АГ, залишаються важливими [103, 144, 239]. Аутоімунні хвороби, зокрема РА, відіграють важливу роль у прогресуванні багатьох позасуглобових проявів [21, 138, 220], при чому хворих на РА ризик ССЗ збільшений в 1,5-2 рази ніж у загальній популяції: ССЗ є провідною причиною смерті пацієнтів з РА і становлять 40-50% смертей у цій групі населення [142, 247, 268], також виявлено, що у даних пацієнтів частота та важкість перебігу ССЗ не відрізняється від даних хворих із цукровим діабетом [154].

Дисертація виконана на клінічній базі та в межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д.мед.н., професор В.Є.Кондратюк) та є фрагментом науково-дослідної теми кафедри «Коморбідність при ревматичних захворюваннях: розробка методів персоналізованої терапії» (номер держреєстрації 0119U103911).

Мета: на основі комплексного вивчення структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, системної гемодинаміки, показників добового моніторингу артеріального тиску (АТ) з визначенням циркадного ритму АГ, цитокінового статусу, когнітивних, тривожно-депресивних

порушень та якості життя, встановити клініко-патогенетичні особливості та оптимізувати терапію хворих на АГ і її резистентну форму при поєднанні з РА.

Завдання:

1. Визначити системну гемодинаміку, параметри та особливості циркадного ритму АТ за даними добового моніторингу у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
2. Оцінити структурно-функціональний стан серця, магістральних артерій, ендотеліальну функцію, сумарний ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
3. Визначити рівні матриксної металопротеїнази-3, про (ІЛ-6) і протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
4. Визначити якість життя, поширеність, структуру та характер когнітивних порушень, тривожно-депресивних розладів у хворих на АГ і її резистентну форму у поєднанні з РА.
5. Дослідити зв'язок між структурно-функціональним станом серця, магістральних артерій, добовим профілем АТ, ендотеліальною дисфункцією, рівнем матриксної металопротеїнази-3, ІЛ-6, ІЛ-10, ліпідів, когнітивними та тривожно-депресивними порушеннями, активністю, давністю, особливостями базисної терапії у хворих на РА у поєднанні з РАГ із визначенням несприятливих ознак перебігу останньої.
6. Провести порівняльний аналіз впливу тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії залежно від додавання спіронолактону на структурно-функціональний стан серця та магістральних артерій, ендотеліальну функцію, добові параметри АТ, рівень матриксної металопротеїнази-3, ІЛ-6, ІЛ-10, ліпідів, якість життя, когнітивні і тривожно-депресивні розлади на тлі однотипної специфічної хвороб-модифікуючої протиревматичної терапії у хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Об'єкт дослідження: резистентна артеріальна гіпертензія у поєднанні з РА, ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії.

Предмет дослідження: клінічні прояви, структурно-функціональний стан серця та магістральних артерій, системна гемодинаміка, показники добового моніторингу АТ, ендотеліальна дисфункція, ступінь активності РА, вид терапії РА, когнітивний стан, закономірності взаємозв'язків між ступенем гіпертрофії лівого шлуночка, типом ремоделювання лівого шлуночка, показниками ДМАТ, показниками ремоделювання екстракраніальних артерій, демографічними та антропометричними показниками, рівнями MMP-3 та ІЛ-6 і ІЛ-10.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням ліпідного спектру крові, рівня калію та натрію, креатиніну з розрахунком ШКФ за СКД-ЕРІ, вимірювання АТ в положенні сидячи та стоячи, вимірювання окружність талії, росту та маси тіла). Оцінка сумарного кардіо-васкулярного ризику за Фремінгеймською шкалою (ФШ, 2008) та шкалою QRISK3. Оцінка активності РА за DAS28-СРБ.

2. Інструментальні: ДМАТ, ультразвукове дослідження серця (доплерЕхоКГ) та судин (сканування загальних сонних артерій, ендотелій-залежна вазодилатація в пробі з реактивною гіперемією), стандартна ЕКГ, рентгенографія уражених суглобів (за Штейнброкером).

3. Імуноферментний аналіз (ІФА): визначення матриксної металопротеїнази-3 (MMP-3), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і ІЛ-10, визначення рівня ревматоїдного фактору та антитіл до ЦЦП.

4. Анкетування: MMSE, таблиці Шульте, методика Лурія, опитувальники Бека та sf-36.

5. Статистичні методи опрацювання результатів.

Наукова новизна. Отримані наукові дані щодо поширеності АГ та РАГ та оцінений сумарний ризик серцево-судинних ускладнень у хворих при поєднанні її з РА.

На підставі проведеного комплексного дослідження структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, добового профілю АТ, маркерів запалення, рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, когнітивного та психо-емоційного статусу хворих на РАГ у поєднанні з РА було розширено знання щодо особливостей перебігу АГ у разі наявності РА, що пов'язано із тривалістю поєднаної патології, ступенем активності РА, наявністю системних проявів та ефективністю терапії РА.

Отримані наукові дані щодо патологічних зрушень добового профілю АТ у хворих на АГ залежно від наявності та особливостей перебігу РА. Вперше показано, що у хворих на РАГ у поєднанні з РА домінуючими формами порушення циркадного ритму АТ є *night-peakers* і *non-dippers*.

Доповнено знання щодо порушень структурного стану загальних сонних артерій і ендотеліальної функції у хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Дістало подальший розвиток уявлення щодо патогенезу гіпертензивного серця у хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Доведено, що наявність РА у хворих на РАГ характеризується виразнішими порушеннями когнітивної функції, психо-емоційного стану та зниженням якості життя.

Вперше визначені взаємозв'язки між порушенням структурно-функціонального стану серця, магістральних артерій та показниками ДМАТ, рівнями про- та протизапальних цитокінів у хворих на АГ у поєднанні з РА.

Доповнені наукові дані щодо інтерлейкіну-6 як найбільш значимого маркера лабораторної активності та ефективності лікування хворих на РАГ при поєднанні з РА.

Вперше продемонстрована комплексна оцінка ефективності тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії з додаванням спіронолактону у хворих на РАГ у поєднанні з РА, що включала дослідження структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, показників ДМАТ, рівнів ІЛ-6, ІЛ-10 та ММР-3, дослідження когнітивно-емоційної сфери та якості життя.

Вперше встановлено, що комбіноване антигіпертензивне лікування РАГ з додаванням спіронолактону є ефективнішим при досягненні мінімальної клініко-лабораторної активності РА.

Практичне значення. Хворим на РА в поєднанні з АГ рекомендовано проведення комплексного аналізу системної гемодинаміки у вигляді ДМАТ та структурно-функціонального ремоделювання серця та судин у вигляді доплерехокардіографії з метою виявлення несприятливого перебігу з прогнозуванням розвитку серцево-судинних ускладнень та проведення їх своєчасної корекції у хворих на АГ у поєднанні з РА. На основі аналізу впливу комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на АГ у поєднанні з РА на параметри системної, інтракардіальної гемодинаміки, параметри ДМАТ і рівня MMP-3, ІЛ-6, ІЛ-10 розроблено протокол лікування хворих на РАГ в поєднанні з РА з включенням спіронолактону дозі 25 мг 1 аз на добу з титрацією дози до 50 мг/добу через 1 місяць за необхідності. Для оцінки клінічної ефективності лікування у хворих необхідно визначати ризик ССЗ за допомогою Фремінгеймської та QRISK3 шкал, використовувати міні-тест ментального обстеження (MMSE) для оцінки когнітивних функцій, опитувальник Бека для оцінки емоційного стану хворих, для оцінки якості життя - опитувальник sf-36, а також проводити ДМАТ і доплерехокардіографію серця та судин.

Розроблена в ході виконання дослідження лікувально-діагностична тактика щодо хворих на РА впроваджена в практичну роботу ревматологічного, терапевтичного та кардіологічного відділень КНП «Київська міська клінічна лікарня №3». Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри д.мед.н., професор В.Є. Кондратюк). Розроблені практичні рекомендації з лікування хворих на РА в поєднанні з РАГ.

Здобувачкою самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, опрацьовано наукову літературу за темою роботи та доведено її актуальність. Разом з науковим керівником розроблено дизайн дослідження. Дисертант самостійно виконала набір хворих, сформувала групи досліджень, провела

комплексне клінічне обстеження та лікування з подальшим впровадженням результатів у роботу кардіологічного та ревматологічного відділень КНП «Київська міська клінічна лікарня №3», лікарем якого вона була. Здобувачка приймала активну участь у лабораторно-інструментальних методах обстеження хворих. Самостійно провела математичний аналіз та статистичне опрацювання отриманих результатів. Є автором та співавтором наукових праць, що розкривають суть та висвітлюють результати дослідження. Усі розділи дисертаційної роботи написано здобувачкою особисто.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи були представлені та обговорені на VI національному конгресі геронтологів і геріатрів України (м. Київ, 19-21 жовтня 2016 року), VII національному конгресі ревматологів України (м. Київ, 18-20 жовтня 2017 року), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" (м. Івано-Франківськ, 26-27 квітня 2018 р.), Науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України "Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування" (м. Київ, 28-29 листопада 2018), XX Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 25-27 вересня 2019 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т.Малої (м. Харків, 15-16 жовтня 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції "Young science 2.0" (м.Київ, 19 лютого 2020р.), Науковому симпозіумі з міжнародною участю "Неінфекційні захворювання: ключові чинники, що впливають на якість та тривалість життя" (м. Харків, 4 листопада 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Young science 2.0" (м. Київ, 20 листопада 2020р), XXIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю "Актуальні проблеми клінічної медицини" (м. Запоріжжя, 20 листопада 2020р), XXIV Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020р.), XV науково-практичній конференції «Implementation of

modern science and practice» (м. Варна, Болгарія, 11-14 травня 2021 р.), XXVI International Scientific and Practical Conference «Topical issues of practice and science» (London, Great Britain, May 18-21, 2021). За результатами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукові праці, з них: 1 стаття у виданні, проіндексованому базі даних Scopus, 2 статті в іноземних часописах, 20 тез наукових конференцій.

Дисертація викладена на 217 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що складається з 270 наукових праць, серед яких 252 - іноземних джерела. Робота ілюстрована 41 таблицею та 17 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Ревматоїдний артрит та артеріальна гіпертензія: сучасний стан проблеми в Україні та світі, серцево-судинний ризик, атерогенез

Захворюваність і смертність у хворих на РА постійно зростає [140]. Рівень захворюваності на РА варіює від 20 до 50 нових випадків на кожні 100 000 людей щороку у країнах Північної Америки та Європи, а поширеність захворювання серед жінок є вищою [221, 241]. РА має багатофакторний генез, де генетичні, екологічні та спадкові чинники домінують у розвитку захворювання. На фоні системного запалення збільшується ризик розвитку серцево-судинних захворювань [48, 55, 62]. З іншого боку, аналіз показників кальцифікації коронарних артерій, проведений Chung С.Р. та колегами, показав, що частота захворюваності та прогресування ССЗ у хворих на РА і у загальній популяції не відрізняються, а традиційні фактори ризику в них мають подібний ефект. Клініко-лабораторні характеристики РА не впливають на ризик ССЗ [48]. У більш пізніх дослідженнях визначено, що традиційні фактори ризику ССЗ, включаючи ожиріння, діабет, куріння та АГ, у хворих на РА діагностуються частіше [26, 30, 47, 48]. Більшість авторів вважають, що у хворих на РА високий ризик ССЗ лише частково пояснюється впливом традиційних факторів ризику ССЗ і виключати вплив системного запалення у пацієнтів з РА на розвиток і прогресування ССЗ невірно [103].

Причина збільшення частоти СС хвороб пов'язана як з традиційними факторами ризику розвитку атеросклерозу, так і з нетрадиційними, такими як запалення. На сьогодні не існує жодних керівництв, які б враховували збільшення ризику ССЗ у менеджменті даної складної когорти пацієнтів [129, 149]. СРБ пов'язаний із збільшенням СС ризику в загальній популяції, а у хворих на РА його внесок не викликає заперечень [239]. Наявність макрофагів та активованих лімфоцитів у ендотелії підтверджує теорію, що атеросклероз є

імунно-опосередкованим, запальним станом. Окислені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), разом з іншими антигенами, є одними з основних антигенів у процесі адаптивного імунітету, який розпізнається при утворенні та прогресуванні в атеросклеротичних бляшках [240].

Навіть за умов відсутності супутньої СС патології, у пацієнтів з РА відзначається суттєве зменшення тривалості життя, зростання кардіо-васкулярного ризику (до 51%), а ризик розвитку ішемічних серцевих подій зіставний з таким, як при цукровому діабеті [28, 29, 230]. Зростання рівня смертності від ССЗ розвивається вже після 8 років від появи перших симптомів РА, але патофізіологічний процес, в основі якого лежить зниження еластичності судинної стінки, може починатися значно раніше [167]. Так, як у регулюванні судинної реактивності відзначальна роль належить вазоконстрикторам, що є складовою частиною механізму розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [65], доцільно розглянути хворих на РА разом з АГ як окрему групу пацієнтів.

Атерогенез залишається суттєвою проблемою як у хворих на РА, так і АГ, тому врахування комбінованого впливу призначеного лікування є актуальним і важливим. Виявлено зв'язок між аутоімунними захворюваннями та атеросклеротичними ССЗ, особливо у пацієнтів з РА. У патогенезі розвитку і прогресування ССЗ у хворих на РА лежать спільні медіатори запалення, посттрансляційні модифікації пептидів / білків та подальші імунні реакції, а також зміни складу та функції ліпопротеїдів, посилення окислювального стресу та розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [75]. Проведено дослідження, в якому концентрації загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) не асоціювалися з прогресуванням атеросклерозу у хворих на РА [76]. З іншого боку, у пацієнтів з РА можна виявити значно нижчі їх концентрації по відношенню до даних загальної популяції, особливо за високої активності саме РА [47]. Підвищення ризику розвитку ССЗ, асоційованих з РА, парадоксально асоціюється з відносно низькими концентраціями ЗХС, явищем, позначеним терміном «ліпідний парадокс», пов'язаним саме із наявністю

системного запалення [168], а концентрація ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) позитивно корелює з більш швидким прогресування атеросклерозу [76]. Дослідження Ferré et al. показало, що рівень ЛПВЩ є головною детермінантою судинної реактивності та антиатерогенної дії у осіб середнього та високого ризику розвитку ССЗ [76, 81].

Пацієнти з РА мають нижчі рівні виживаності у порівнянні із загальною популяцією, що пов'язано із розвитком ССЗ таких, як інфаркт міокарда та стенокардія, які розвиваються до моменту офіційного діагностування РА, що пов'язано з вищим ступенем системного запалення (після корегування традиційних факторів ризику) [214]. Водночас у 32,7% хворих на РА визначається доклінічний атеросклероз [18, 85, 205], що обґрунтовує необхідність призначати не тільки базисне лікування, а і враховувати наслідки, спричинені як запаленням, так і іншими традиційними факторами ризику СС хвороб.

Серцева недостатність (СН) є незалежним чинником підвищення смертності у хворих з РА, що пов'язано із атеросклеротичними ураженнями судинного русла у хворих [114]. У дослідженні Schau T. та ін. поширеність СН у пацієнтів з РА становила 24% і була пов'язана зі збільшенням рівня АТ. Діастолічна СН домінувала (23%), але тільки клінічні симптоми мали діагностичну цінність. Висока активність РА за DAS28, СРБ та ШОЕ, а також тривалість РА > 10 років визначалися як незалежні фактори ризику розвитку СН. У свою чергу, СН у хворих на РА була пов'язана з розвитком концентричної гіпертрофії ЛШ (48%) і зменшенням поздовжньої деформації стінок міокарда (-17,2%). Однак, на розвиток СН не мало впливу лікування хворобо-модифікуючими препаратами (звичайні, біологічні та інгібітори фактору некрозу пухлини (TNF)- α) [212].

Патогенез РА - це процес хронічного запалення аутоімунного походження, в кінці якого розвивається руйнування кісток і з'являється ряд позасуглобових (системних) уражень. Т-лімфоцити відіграють провідну роль у розвитку та прогресуванні РА. Вони складають понад 50% клітинного

інфільтрату в сполучній тканині і виробляють ряд прозапальних цитокінів: TNF- α , а також ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-18. Стан системного запалення при АГ починає привертати увагу останніми роками. Встановлено, що Т-клітини відіграють значну роль у розвитку і прогресуванні АГ, але різні процеси призводять до синтезу ефektorних Т-клітин, які проникають у кардіоміоцити та ендотеліальні клітини, а моноцити / макрофаги при цьому депонуються у СС тканинах. Моноцити / макрофаги та Т-лімфоцити є провідними посередниками гіпертензивної відповіді, тоді як дендритні клітини та В-лімфоцити здатні лише опосередковано керувати АТ, викликаючи активацію Т-лімфоцитів. Ряд цитокінів (ІЛ-6, -17, -10, TNF- α та інтерферон (ІНФ) - γ), що синтезуються з імунними клітинами різних підтипів, призводять до старіння ендотелію та еластичної деградації інтими, фіброзу та / або гіпертрофії міокарда, що спричиняє структурні зміни та дисфункцію СС системи, погіршує контроль АТ, пошкоджує органи-мішені. Взаємодія між природними клітинами-вбивцями, адаптивними імунними клітинами (Т-клітини та В-клітини) та клітинами вродженої імунної системи сприяє враженню серцево-судинної системи та порушенню функції регулювання АТ. І навпаки, протизапальний ІЛ-10 відіграє протекторну роль на стан та функцію судин та нирок під час синтезу Т-хелперних клітин-2 та регуляторних Т-клітин [196, 254].

Надлишок альдостерону може мати шкідливий вплив на СС систему, незалежно від її взаємодії з клітинами ниркового епітелію: він модулює експресію / активність 12- та / або 15-ліпооксигенази у клітинах гладких м'язів судин людини, *in vitro*, тим самим потенційно сприяючи як судинній реактивності, так і атерогенезу [139]. Активація мінералокортикоїдних рецепторів, своєю чергою, призводить до утворення атеросклеротичних бляшок шляхом індукованої TNF- α експресії молекули міжклітинної адгезії-1 та Е-селектину, посилення лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії та запалення, які є ланками атерогенезу [166]. Спіронолактон зменшує експресію LOX-1, трансформуючого фактора росту-бета 1, колагену I та III типу, мРНК моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (MCP-1), RhoA та Rho-кінази, фосфорилування легкого ланцюга міозину, інгібує регульовані субодиниці

НАДФН-оксидази та формування судинних уражень, виміряних медіальною товщиною та рівнем периваскулярного фіброзу [172]. Останнє дослідження впливу спіронолактону на прогресування атеросклерозу при метаболічному синдромі в експерименті на свинях визначило, що тривале лікування (7-9 місяців) спіронолактоном зменшує канонічну експресію каналів транз'єнтного рецепторного потенціалу коронарних судин, вазоконстрикцію та атеросклероз [135]. Таким чином, дослідження впливу блокатору альдостерону на атерогенез хворих з важкою комбінованою патологією може дозволити досягти як антигіпертензивного, так і антиатерогенного ефектів. На жаль, ефективність призначення антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів у хворих на АГ у поєднанні з РА раніше не привертала до себе значної уваги, тому наше дослідження дозволить розширити знання у даній проблематиці.

ІЛ-6 належить провідна роль у імунній відповіді та запаленні в патогенезі РА, викликаючи синовіт, деструкцію суглобів та особливо розвиток системних проявів [266] і здатний спричинити продукцію ІЛ-8 та MCP-1 ендотеліальними клітинами, активувати експресію молекул адгезії лейкоцитів та спричинити їх міграцію до локуса ураження, що призводить до розвитку запального стану стінки судини [226]. Встановлено, що штучне пригнічення ІЛ-6 послаблює прогіпертензивний ефект ангіотензину II (Ang II), що призводить до зниження середнього АТ [100]. ІЛ-10 - це протизапальний цитокін, який стимулює синтез оксиду азоту (NO). Доведено, що введення ІЛ-10 мишам-самцям з підвищеним АТ сприяє його зниженню [95]. Ці результати вказують на те, що ІЛ-10 в артеріях мишей-гіпертоніків протидіє Ang II, його гіпертензивній активності та гіпертонічній судинній дисфункції, частково модулюючи шлях кінази RhoA-Rho кінази [138]. Коли рівень ІЛ-10 підвищується, концентрація диметиларгініндиметиламіногідролази (DDAH) -1 (регулятора біодоступності NO) збільшується, а ІЛ-10-опосередкована висока активність DDAH-1 в основному пов'язана з активацією рецептора Ang II підтипу II (AT2 R) та АМФ-активованих протеїнкіназ. Індукований ІЛ-10-DDAH-1 частково створює

пригнічуючий ефект ІЛ-10 на індуковану Ang II-ліпооксигеназу та експресію молекули ендотеліну-1 [118, 119].

Цікавими є дослідження когнітивної сфери у хворих на РА. Когнітивні порушення (КП) характерні для осіб з РА (31%) [217]. У осіб із АГ ризик розвитку КП збільшується у 1,9 разів (за умови прийому антигіпертензивних препаратів) і у 4,3 рази (без відповідного лікування) [10, 23]. Аналізувалися кілька баз даних, статті, опубліковані між 1994 і 2016 роками: 10 із 15 досліджень порівнювали РА з іншими клінічними групами та / або контрольною групою. Виявлялося, що особи з РА мають суттєве зниження когнітивних функцій порівняно з контрольними групами, особливо на вербальну функцію, пам'ять та увагу [156]. У бразильській популяції з 210 осіб нейропсихічні порушення були більш поширеними у пацієнтів з РА (59,5%), ніж у контрольних груп (17,1%) ($p < 0,001$) [251]. У пацієнтів з РА, порівняно із здоровими особами, вища частота виявлення бляшок, що корелюється із мнестичним зниженням ($p = 0,017$). У хворих на РА з погіршення пам'яті пов'язані із високою активністю ($p < 0,001$), віком ($p = 0,009$) та потовщенням КІМ ($p = 0,027$) [131]. Є дані, які свідчать, що клінічні, психологічні та біологічні фактори можуть сприяти розвитку когнітивного зниження у хворих на РА, включаючи СС ускладнення, хронічний біль, депресію, запальні фактори, зміни КП у хворих на РА, включають СС ризик та вживання деяких ліків, таких як ГКС [33, 217]. Однак є дослідження, які виявили відсутність зв'язку між СС ризиком або прийомом ліків та зниженням когнітивних здатностей у хворих на РА [131, 207]. З іншого боку, лікування анти-TNF- α препаратами у пацієнтів з РА може знижувати прояви КП, демонструючи менший відсоток ризику розвитку когнітивного зниження [251]. При АГ погіршуються функції сприйняття, уваги, швидкості вербальної обробки та повторення, а також контролюючі мозкові функції [161]. Наявність АГ погіршує мнестичні функції у хворих на РА [217, 244]. Разом з тим, питання КП у хворих з поєднаною патологією є недостатньо висвітленою, що робить актуальною нашу роботу.

Не менш важливим є аналіз емоційної сфери у хворих, тим більше при наявності одночасно АГ і РА. Симптоми депресії діагностується у 27% пацієнтів з АГ та у 13-42% РА [86, 136]. Широкий діапазон частоти депресії в клінічних дослідженнях пацієнтів з РА обумовлений різними методами, що застосовуються для вимірювання ознак депресії. Ізолюване лікування депресії не полегшує її тяжкість у пацієнтів з РА [83]. Дослідження показали, що системне запалення часто асоціюється з розвитком пригнічення емоційної сфери, у пацієнтів з тяжкою депресією підвищуються сироваткові та / або плазмові концентрації СРБ, ІЛ-6 та TNF- α [105, 112].

1.2 Артеріальна гіпертензія при ревматоїдному артриті: сучасні погляди на епідеміологію та патогенез

За даними різних авторів, частота АГ у хворих на РА коливається в межах 52-73% [48, 67, 193]. Не можна виключати, що системне запалення відіграє особливу роль у розвитку та прогресуванні АГ у хворих на РА, оскільки ступінь запалення при РА коливається, і даний маркер може не охоплювати довгострокове сукупне запальне навантаження [121, 192, 209]. Деякі біологічні препарати мають сприятливий вплив на функцію ендотелію та артеріальну жорсткість [209] і, таким чином, можуть запобігти формуванню АГ [121]. З огляду на внесок АГ у підвищення ризику передчасної смерті від ССЗ хворих на РА, особливої актуальності набувають дослідження предикторів розвитку даного супутнього захворювання [44, 55, 230, 240]. Особливої уваги привертає до себе проблема резистентної АГ (РАГ), адже при тривалому вживанні препаратів, що мають потенційний прогіпертензивний ефект, таких як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ГКС, розвиток РАГ відчутно стрімкіший [68, 80, 199].

У хворих на АГ високий рівень запалення пов'язаний з розвитком СН за діастолічним типом [117, 210]. Т-клітини відіграють важливу роль у патогенезі АГ та СН, при цьому утворюються ефекторні Т-клітини, які разом з моноцитами та макрофагами проникають у артеріальні стінки. Підвищення рівнів низки цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-10, TNF- α та ІНФ- γ) сприяє

пошкодженню та старінню судин та кардіоміоцитів, що зумовлює їх фіброз та гіпертрофію. Перехресні реакції між природними клітинами-вбивцями, адаптивними імунними клітинами та вродженими імунними клітинами сприяють пошкодженню та дисфункції міокарда [196]. З іншого боку, активізація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та підвищення рівня трансформуючого фактора росту- β у хворих на АГ стимулюють відкладення позаклітинного матриксу, що спричиняє периваскулярний фіброз серця [242].

У зв'язку із суттєвим впливом АГ у підвищення ризику передчасної смерті від ССЗ хворих на РА особливої актуальності набувають дослідження, спрямовані на вивчення поєднаного впливу даних патологій як на розвиток ССЗ вцілому, так і на атерогенез зокрема [44, 55, 240].

На сьогоднішній день існує твердження, що ендотелій - це тканина, яка регулює судинний тонус, ділення клітин та інтеграцію між різними клітинами (лейкоцитами, тромбоцитами) і усією судинною стінкою. Він виробляє фактори росту та різні молекули тромборегуляції, реагує на фізичні та хімічні чинники. Терміном "ендотеліальна дисфункція (ЕД)" описують погіршення процесу ендотелій-залежної вазодилатації, що включає порушення регуляції між ендотелієм та лейкоцитами, тромбоцитами, різними регуляторними молекулами та аномальну активацію ендотелію. Отже, ЕД належить важлива роль у процесі розвитку багатьох захворювань, таких як системна / легенева гіпертензія, атеросклероз, кардіоміопатія та васкуліти [163].

Основною ланкою патогенезу РА є системне запалення, але відомо, що саме РА може призводити до розвитку АГ, наперед чарез активацію запалення, підвищення окисного стресу та ЕД. У розвитку АГ важливу роль відіграють інші потенційні прозапальні стани: активація симпатичної нервової системи, процеси старіння та підвищення рівня альдостерону [3, 68]. У свою чергу, роль альдостерону все більше привертає увагу як важливого компоненту щодо розвитку РАГ. У різних проспективних дослідженнях поширеність первинного альдостеронізму в пацієнтів з РАГ становить від 14% до 21% і,

отже, значно вища, ніж у загальній популяції гіпертоніків [14, 50, 71]. Визначення ЕД у пацієнтів з АГ дозволить передбачити та запобігти появі основних негативних серцево-судинних подій, а також розвиток стійкості до препаратів, що знижують АТ. Враховуючи внесок запалення та використання препаратів з прогіпертензивним ефектом, таких як НПЗП та ГКС, у пацієнтів з РАГ та РА, всебічне дослідження провісників швидкого розвитку неконтрольованого підвищення АТ може попередити початок розвитку "судинних катастроф" [68, 199]. Згідно з результатами невеликого дослідження (40 хворих на РАГ та 26 на АГ), ЕД є більш вираженою у пацієнтів з РАГ, ніж у пацієнтів з АГ ($5,9 \pm 2,3\%$ проти $7,1 \pm 5,1\%$; $p < 0,0001$) [194].

У шведському дослідженні, яке проводилось серед хворих на РА, вища активність захворювання пов'язана зі збільшенням шансів на розвиток гострого коронарного синдрому (відношення шансів (ВШ) 1,32 щодо збільшення активності захворювання при оцінці активності за DAS28 на одиницю, ВШ 1,61 - для помірної активності та 2,59 - для високої, порівняно з низькою активністю захворювання) [151]. Аналогічні результати спостерігалися в американському дослідженні, в якому перебування хворих у ремісії в порівнянні з високою активністю захворювання пов'язане зі зниженням ризику ССЗ на 53% незалежно від традиційних факторів ризику ССЗ та лікування РА [76]. Ці результати мали своє підтвердження серед хворих з раннім РА, при якому збільшення активності РА за DAS28, на одиницю, але не тривалості захворювання, що пов'язано із збільшенням ризику ССЗ на 33% [26].

Добове моніторування АТ (ДМАТ) дозволяє відмежувати істинну АГ від "псевдогіпертензії", порівняти рівні АТ та показники динаміки АТ за добу (особливо в ранкові години та вночі), визначити ефективність призначеної гіпотензивної терапії, отримати дані про динаміку АТ в умовах звичайної активності пацієнта [37, 157]. Серед хворих на РА привертає увагу проблема недостатнього моніторингу добового профілю АТ, низький рівень діагностики АГ та її контроль [41, 237]. Складним питанням залишається лікування хворих на АГ у практиці кожного лікаря. За останніми даними у загальній популяції

тільки половина хворих досягає цільових рівнів АТ [73]. Разом з тим, у хворих на РА досягнення цільового рівня АТ має місце лише у 42 % [245], а частка хворих на РА, обізнаних про збільшення СС ризику при їх діагнозі становить лише 25% і зменшується при супутній АГ (ВШ 0,4; 95% ДІ 0,2-0,9) [30]. Так, як підвищення рівнів біомаркерів запалення прогнозують розвиток діастолічної СН у хворих на АГ, актуальним залишається дослідження особливостей серцевої гемодинаміки у хворих із РА [117, 210]. Станом на теперішній час у літературі все ще бракує даних щодо поєднання РА та АГ [101]. Відсутні дані щодо частоти та особливостей РАГ у хворих на РА в різних популяціях.

У хворих на АГ зменшення рівня натрію та збільшення рівня калію справляє позитивний вплив на рівень та профіль АТ [36, 229]. У разі наявності РАГ первинний гіперальдостеронізм діагностується у третини хворих, що робить патогенетично обґрунтованим використання блокаторів альдостерону [184]. У експериментальних дослідженнях показано, що хронічне введення щурам альдостерону індукує фіброз міокарда в гіпертрофованому лівому шлуночку (ЛШ), навіть за умов нормотензії. Призначення спіронолактону (антагоніста альдостерону) мало антифібротичний ефект [235]. Спіронолактон разом з іншими антигіпертензивними препаратами може запобігти або зменшити фіброз міокарда [269], покращити кардіоваскулярний прогноз [133], що потребує глибоких досліджень у когорті хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Значної уваги привертає до себе проблема РАГ: при тривалому застосуванні прогіпертензивних препаратів, таких як ГКС та НІЗП, розвиток РАГ відчутно стрімкіший [68, 80, 199]. Проблема АГ та гіперхолестеринемії у хворих на РА почала привертати до себе увагу: з 327 хворих на РА (середній вік 53 ± 11 років, 68% жінок) близько 37% мали САТ > 140 мм рт.ст., статини приймали лише 6%, а гіпотензивні - 24%, і 68% цих пацієнтів не досягли рекомендованих цільових рівнів [240].

Дослідження РАГ у хворих на аутоімунні захворювання, на жаль, не привертали увагу великої кількості дослідників. Вперше публікації про

взаємозв'язок між рівнями СРБ та СС ризиком у хворих на РАГ з'явилися у 2016 році, коли було опубліковано дані, що у пацієнтів з РАГ, що мають рівень СРБ вище середнього значення (3,8 мг/л), виявляється вдвічі вищий ризик розвитку СС подій та більший ризик СС смерті [53, 234]. Пізніше з'явилися свідчення, що прозапальні агенти, такі як ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-10 та фактор некрозу пухлин- α , можуть відігравати важливу роль у розвитку РАГ шляхом не тільки підвищення АТ, але й за рахунок збільшення артеріальної жорсткості та розвитку ендотеліальної дисфункції, виникнення оксидантного стресу і пошкодження органів-мішеней [79, 190, 201, 202].

1.3 Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: нові підходи до діагностики та лікування

Матриксні металопротеїнази опосередковують ремоделювання тканин як при фізіологічних, так і при патологічних процесах, а також стимулюються та активуються різними подразниками. Вони можуть регулювати проліферацію клітин судинної стінки та апоптоз шляхом протеолітичного розщеплення та модуляції біологічно активних молекул та відповідних сигнальних шляхів [45].

ММР-3 - протеїназа, яка виділяється синовіальними фібробластами та хондроцитами суглобів, а також відіграє ключову роль при руйнуванні суглобів у хворих на РА [90, 236, 263], а при АГ запальні клітини, такі як макрофаги та нейтрофіли, є важливим джерелом ММР-3 у тканинах судинної стінки [218]. У літературі є достатньо даних, які підтверджують роль ММР-3 у формуванні активності РА, розвитку синовіїту та руйнуванні суглобів [62, 78, 111, 145, 146]. Існують також данні на користь підвищення активності ММР-3 при ішемічному пошкодженні або гіпоксії, декомпенсованій СН та ремоделюванні ЛШ при кардіоміопатії при експериментальному моделюванні на тваринах. У зв'язку з чим, проведено спроби теоретизувати внесок ММР-3 у хворих на АГ через призму впливу на фіброз міокарда [197, 267].

Проведена спроба оцінити динаміку рівнів ММР-1, ММР-2, ММР-3, ММР-9 протягом 16-тижневого прийому спіронолактону (25 мг / добу) та

фуросеміду (20 мг / добу) у хворих на хронічну СН. У хворих має місце підвищення рівня тільки ММР-2 та ММР-9, які на тлі прийому спіронолактону та фуросеміду зменшувалися ($p < 0,05$) [182]. Mcmurdo M.E. та ін. спробували оцінити вплив 12-тижневого перорального прийому спіронолактону 25 мг щодня у хворих на остеоартроз в віці ≥ 70 років. Всього у дослідженні приймав участь 421 пацієнт, 86 були рандомізовані (середній вік 77 ± 5 років, 62% жінок). На жаль, рівень ММР-3 не відрізнялися суттєво між групами [155]. Однак, Ferreira J.P. та колеги довели, що у 50 хворих на декомпенсовану СН на тлі прийому спіронолактону 100 мг / добу відзначається тенденція до більш вираженого зниження рівня ММР-2 ($p = 0,06$) [82]. Li M.J. та ін. визначили, що при призначенні спіронолактону 86 хворим з хронічною СН ішемічної етіології та 24-тижневим спостереженням рівень ММР-9 зменшувався [133]. На теперішній час немає даних щодо впливу спіронолактону на рівень ММР-3.

РАГ, як правило, об'єм-залежна, що співставно із надлишком альдостерону різного ступеня з супутніми нирковими ефектами затримки натрію та рідини. Такий гіперальдостеронізм може бути зумовлений заниженою діагностикою первинного гіперальдостеронізму; однак він частіше зустрічається окремо від нього і не залежить від рівня ангіотензину II. Індукований альдостероном надлишок об'єму, що є складовою патогенезу РАГ, взаємопов'язаний із екстраренальними згубними ефектами альдостерону, такими як ЕД, ремоделювання судин та підвищення жорсткості артерій [141, 150]. Проте, у літературі ще не достатньо даних щодо особливостей ЕД у хворих із РА в поєднанні з АГ, а дані щодо поєднання з РАГ взагалі відсутні, що робить нашу роботу актуальною.

Здоровий ендотелій є незапальним, нетромботичним, некоагулянтним, профібринолітичним та антипроліферативним [233]. Процеси, що лежать в основі перехресного впливу на розвиток РА та ССЗ, включають загальні посттрансляційні модифікації пептидів / білків, медіатори запалення та подальші імунні відповіді, різні модифікації складу та функції ліпопротеїдів, посилення оксидантного стресу та появу ЕД [75]. ЕД може розвиватися у

великих та малих судинах хворих на РА. Тобто тих, що постачають кисень та поживні речовини до тканин та контролюють стан запалення, регенерацію та обмін рідин з навколишніми тканинами [39]. Використання аналізу рівня маркерів системного запалення для прогнозування несприятливих подій при ССЗ недостатньо відображає зміни судинної стінки і має враховувати взаємозв'язок між класичними факторами СС ризику та запаленням ендотелію, яке реалізується через розвиток ЕД [209].

При ЕД порушується можливість артерій розширюватися під дією фізичних та хімічних подразників [97]. Вважається, що ЕД у хворих на РА пов'язана з дисфункцією ендотеліальних клітин-попередників (ЕПК) [38]. У відповідь на механічний стрес ендотелій виділяє судинорозширювальні сполуки (наприклад, NO, гіперполяризуючі фактори та простациклін) та вазоконстриктори (наприклад, Ang II, ендотелін-1 та тромбоксан A2) [34, 132]. Не зважаючи на те, що ЕД є раннім маркером зміни ендотеліальної структури та функції, що є початком атеросклерозу, можна припустити, що ЕД є вирішальним фактором для визначення високого ризику ССЗ у хворих на РА [174, 224]. Хронічні аутоімунні захворювання, такі як РА, як правило, пов'язані зі зменшенням синтезу ендотеліального NO, пошкодженням судин та швидким, передчасним настанням атеросклерозу [142, 165]. Системне запалення у хворих на РА є основним механізмом дисбалансу між виробленням NO та інших вазоактивних речовин, і цей дисбаланс розпочинає активацію тромбоцитів, зміну фібринолітичної активності, аномалію обміну ліпідів та глюкози, а окислювальний стрес сприяє порушенню судинної прохідності та підвищенню в'язкості крові [46, 262].

Наявність системного запалення призводить до активації ендотеліальних клітин (ЕК) та подальше прогресування через підвищену експресію молекул адгезії лейкоцитів. ЕД визнається як порушення механізмів репарації ендотелію (одним з ранніх доклінічних маркерів атеросклерозу) і часто зустрічається у хворих на РА. В даний час РА визнаний незалежним фактором ризику ССЗ, тоді як механізм ЕД у хворих на РА ще залишається недостатньо вивченим.

Вважається, що у хворих на РА ЕК є одночасно активними учасниками та регуляторами запалення. Роль ЕД у пацієнтів з РА, пов'язана із ССЗ, досліджується протягом останнього десятиліття. Механізми, що призводять до ЕД, більш виражені у пацієнтів з РА порівняно із здоровими: порушення метаболізму NO, посилення синтезу судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), адгезійних молекул, хемокінів, прозапальних цитокінів та продукування активних форм кисню [92, 262]. AdawiM. та співавт. показали, що пацієнти з РА мають обмежену здатність вирощувати ендотеліальні клітини-попередники (ЕКП), і це призводить до розвитку важкої ЕД. У той же час, неможливість розділення колоній ЕКП відображає порушену стимульовану регенеративну здатність у хворих на РА і може пояснити розвиток ЕД та високий рівень визначення ССЗ [15]. Показано, що TNF- α розкладає мРНК ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і зменшує біодоступність NO [224]. Встановлено, що підвищена активність eNOS є компенсаторною реакцією, яка протидіє ЕД на ранніх стадіях РА, а перехресні взаємодії між шляхами ендотеліальної циклооксигенази (COX)-2 / NOS можуть виступати важливим елементом механізму розвитку ЕД [233].

ЕФ розглядається як барометр для визначення СС здоров'я, є важливою ланкою розвитку раннього артеріосклерозу і може бути оцінена неінвазивно: шляхом визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕДВД) периферичних артерій [66, 91, 125, 249]. Verma I. та ін. встановили, що у хворих на РА значення ЕЗВД нижче, ніж у осіб контролю ($p < 0,001$), обернено корелюючи з рівнями СРБ, TNF- α , ІЛ-1 β , значенням товщини комплексу інтима-медіа, рівнями макрофагального запального протеїну (MIP)-1 α , сироватковим нітритом. Активність захворювання (DAS-28) позитивно корелювала із кількістю ЕКП [76, 233, 249]. У ході дослідження з оцінки ролі відомих "класичних" та більш нових аутоантитіл у хворих на РА у визначенні ризику ССЗ, Spinelli F.R. та колеги виявили, що у пацієнтів з РА судинна реактивність є нижчою, ніж у відповідних здорових осіб, і їх можна розглядати як важливий прогностичний фактор [223]. При дослідженні базисної терапії РА виявлялося,

що позитивний вплив синтетичних хворобо-модифікуючих препаратів (таких як метотрексат (MTX), гідроксихлорохін та сульфасалазин) на судинну реактивність має місце [120], а значний позитивний вплив має призначення комбінації таких препаратів, як MTX та анти-TNF- α [64]. У випадку застосування старих відомих "класичних" НПЗП та нових селективних інгібіторів COX-2, які використовуються для купування загострення у хворих на РА, відмічається підвищення ризику розвитку ССЗ, що може бути пояснено високим АТ та появою ЕД [105]. Слід окремо розглянути ГКС: збільшують ризик ССЗ, мають негативний вплив на ЕД, однак зменшують прояви запалення судинної стінки [195, 247, 248]. Отже, препарати, які доведено і активно покращують ЕД у пацієнтів з РА, потенційно можуть призначатися в комбінованому лікуванні, хоча єдиним відомим класом препаратів, які конкретно націлені на ЕФ, є інгібітори PDE5 [186].

Отже, враховуючи високу частоту коморбідності АГ і РА, схожі особливості патогенезу, взаємообтяжливі клінічні прояви, складнощі діагностики та терапії, особливо при поєднанні з РАГ, а також велику соціально-економічну значущість для суспільства, внаслідок значного обмеження загальної та професійної діяльності хворих і збитків для країн, представлена робота є своєчасною та необхідною. Дослідження взаємозв'язків між структурно-функціональним станом серця та артерій, змінами системної та інтракардіальної гемодинаміки, циркадними ритмами АТ, імунологічними та біохімічними параметрами, мнестичними функціями та проявами тривожно-депресивного стану розширить наші знання щодо патогенезу РА та АГ при поєднанні. Додавання антагоністу альдостерону спіронолоктану до стандартної антигіпертензивної терапії у хворих на РАГ надасть нову інформацію, можливо будуть встановлені нові плейотропні ефекти, щодо доцільності та необхідності такого лікування при поєднанні з РА.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів

Дослідження проведено на базі ревматологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні №3, які є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 НМУ ім. О.О.Богомольця. Шляхом ретроспективного дослідження, яке ґрунтувалося на аналізі даних історій хвороб 560 пацієнтів на РА та АГ, було відібрано 201 особу для обстеження згідно критеріїв включення/невключення. Дизайн роботи погоджено з локальною комісією з питань біоетики (протокол №109 від 01.03. 2018 року). Проведено аналіз медичної документації (таких як картки амбулаторних пацієнтів та відповідні історії хвороб), відібрано хворих, які відповідали критеріям включення/виключення і могли надати інформовану згоду. Проведено виключення можливих факторів та причин розвитку вторинної АГ. При обстеженні хворих використано загальноприйняті в клініці внутрішньої медицини клінічні методи дослідження: опитування, фізикальний огляд, включаючи антропометричні виміри, вимірювання частоти пульсу та офісного артеріального тиску. Із додаткових методів використовували інструментальні: електрокардіографію (ЕКГ), рентгенологічне обстеження (оглядову рентгенографію суглобів з визначення стадії враження суглобів за Штейнброкером), добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) та лабораторні обстеження. У кожного пацієнта вивчали анамнез РА та АГ. При необхідності пацієнтам проводили додаткові методи дослідження для уточнення генезу АГ і виявлення супутньої патології в кожному конкретному випадку.

Критерії включення:

1. Вік 45-59 і 60-74 роки
2. Хворі на РА без або у поєднанні з АГ II стадії 1 і 2 ступеня
3. Прийом метотрексату

4. ХХН не вище II ст. (ШКФ 60-89 мл / хв. / 1,73 м²)
5. ФВ ЛШ більше 40 %
6. Інформована згода брати участь у дослідженні.

Критерії невключення:

1. АГ 3 стадії
2. ХХН III-V ст.
3. Гостре ураження нирок в анамнезі
4. Ендокринна патологія (ЦД, хвороба Аддісона і т.д.)
5. Офісні: систолічний артеріальний тиск < 115 мм рт.ст. або діастолічний < 55 мм рт.ст.
6. Фібриляції та тріпотіння передсердь, А-V блокада II-III ст. при проведенні ЕКГ
7. ХСН III-IV ФК за NYHA
8. Зниження фракції викиду ЛШ (<40%) або клапанна вада серця
9. Гострий інфаркт міокарда або інші серцево-судинні події (Q- інфаркт міокарда, не Q- інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, реваскуляризація міокарда, ГПМК, ТІА) в анамнезі
10. Алкоголізм, наркоманія або психічні розлади
11. Інфекційні захворювання
12. Активна хронічна діарея
13. Онкологічні та гематологічні захворювання
14. Активні фази хвороб шлунково-кишкового тракту та печінки
15. Подагра, подагричний артрит
16. Неможливість надати інформовану згоду на участь у дослідженні

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (загальний аналіз крові та сечі, добовий діурез, біохімічне дослідження крові з визначенням ліпідного спектру крові, рівня калію та натрію, креатиніну з розрахунком за СКД-ЕРІ, вимірювання АТ у положенні, вимірювання окружності талії, росту та маси тіла). Оцінка сумарного кардіоваскулярного ризику за Фремінгеймською шкалою та шкалою QRISK3.

2. Інструментальні: ДМАТ, ультразвукове дослідження серця (доплерЕхоКГ) та судин (сканування загальних сонних артерій, ендотелій-залежна вазодилатація в пробі з реактивною гіперемією), стандартна ЕКГ, рентгенографія уражених суглобів (за Штейнброкером).

3. Імуноферментний аналіз (ІФА): визначення маркера кардіофіброзу – матриксної металопротеїнази-3 (ММР-3), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і ІЛ-10, визначення рівня ревматоїдного фактору та антитіл до ЦЦП.

4. Анкетування: оцінка ефективності терапії та активності РА (DAS 28); оцінка когнітивних функцій: а) міні-тест ментального обстеження (MMSE), б) спеціальне експериментально-психологічне дослідження з використанням таблиць Шульте - з метою оцінки швидкості сприйняття, в) опитувальник Бека - для оцінки емоційного стану хворого, г) тест із запам'ятовування 10 слів за методикою Лурія.

5. Статистичні методи опрацювання результатів (t-критерій Стюдента, критерій χ^2 , у т.ч. з поправкою Йейтеса, точний метод Фішера, кореляційний аналіз, множинний лінійний регресійний аналіз).

Ініціально у дослідженні брало участь 201 пацієнт: група 1 - хворі на РА в поєднанні з РАГ (n = 62, середній вік 62,9±9,0 років; 83,9% жінок), група 2 - хворі на РА в поєднанні з АГ (n = 39, середній вік 61,9±7,0 років; 76,9% жінок), група 3 - хворі на РА (n = 41, середній вік 54,1±8,55 років; 90,2% жінок), група 4 - хворі на АГ (n =37, середній вік 60,6±8,61 років; 83,8% жінок), група 5 - практично здорові особи (n =22, середній вік 50,1±4,94 років; 72,7% жінок). Для виконання поставлених завдань пацієнтам із РА в поєднанні з РАГ (1 групи) на прескринінговому візиті проведено корекцію дози базисного хворобомодифікуючого препарату метотрексату (15 мг/тиждень), корекція дози антигіпертензивних препаратів з наступного переліку (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретику (обов'язково) чи блокатор кальцієвих каналів) та статину (розувастатин 20 мг на добу). Через 1 місяць прийому відкоригованого лікування відібрано 62 пацієнти, які на фоні наявності потрібної антигіпертензивної терапії вищеназваними препаратами у максимальних чи субмаксимальних дозах не досягали необхідних цільових

рівнів АТ та відповідали діагностичним критеріям РАГ. Відповідно до призначеного лікування, методом конвертів, пацієнтів розділено на дві дослідні підгрупи: основна підгрупа 1 та підгрупа порівняння 2. Призначено випадковим чином 25 мг спіронолактону 1 раз на день із титрацією дози через 1 місяць до 50 мг до існуючої потрійної терапії за необхідності (група 1, n = 30) або без спіронолактону - залишено незмінне лікування (група 2, n = 30) з 12-місячним терміном спостереженням. На повторний огляд 1 особа не була присутня і у 1 хворого розвинулася кропив'янка та тлі прийому спіронолактону та вибула з дослідження. Дослідження було в паралельних групах, проспективне, рандомізоване, що включало 60 пацієнтів (середній вік становив $61,9 \pm 9,09$ років; 84,6% з них жінок), з РА в поєднанні з РАГ. Через 2 тижні, 1, 3, 6 та 9 місяців проводилися візити в клініку з метою контролю за дотриманням прихильності до лікування.

Стратегія діагностики та лікування наявного РА встановлювалася згідно останніх оновлень EULAR 2019 року [222]. АГ діагностувалася на підставі рекомендацій ESC/ESH з АГ за 2018 рік [7]. Цільові рівні офісного АТ встановлювалися в межах систолічного АТ (САТ) <140 мм рт.ст., діастолічного АТ (ДАТ) <90 мм рт.ст. та за результатами ДМАТ в межах САТ <130 мм рт.ст., ДАТ <80 мм рт.ст. [7, 238, 257]. АГ визначалася як резистентна, тобто РАГ, при оптимальних дозах 3-ох класів гіпотензивних препаратів, включаючи обов'язковий сечогінний препарат, і не досягненні адекватного контролю АТ. Необхідність призначити 4 або більше засобів для лікування АГ різних класів [24, 25].

Всі групи хворих були співставні за віком, статтю та статусом курця; групи пацієнтів з РА співставні за тривалістю та активністю РА, тобто за рівнями СРБ та DAS28-СРБ, що відповідало високій активності РА, рентгенологічною стадією, визначеною за Штейнброкером, ступенем функціональної недостатності суглобів (ФНС), а також потребою у прийомі НПЗП та ГКС; групи пацієнтів з АГ співставні за тривалістю АГ (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Загально клінічна характеристика обстежених груп хворих

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
1	2	3	4	5	6
Вік, роки, М ± σ	62,9 ± 9,0	61,9 ± 7,0	59,1±8,5	60,6±9,6	50,1±4,94
Жінки, абс. (%)	52 (83,9)	30 (76,9)	37 (90,2)	31 (83,8)	16 (72,7)
Тривалість РА, роки, М ± σ	9,2 ± 8,0	8,7 ± 7,1	8,6±9,2	-	-
Тривалість АГ, роки, М ± σ	10,8 ± 7,2	7,0 ± 3,8	-	9,2±6,1	-
Приймали НПЗП, абс. (%)	50 (80,6)	33 (84,6)	31 (75,6)	-	-
Приймали ГКС, абс. (%)	21 (33,9)	11 (28,2)	15 (36,6)	-	-
Дебют РА, роки	53,7 ±12,2	53,1± 10,2	52,5± 11,4	-	-
Дебют АГ, роки	52,1 ±9,7	54,9 ±5,3	-	55,2 ±5,8	-
Паління, абс. (%)	7 (11,3)	5 (12,8)	7 (17,1)	5 (12,2)	3 (13,6)
ІМТ, кг/м ² , Ме (25%-75%)	29,9 (27,7- 31,6)††	28,6 (24,9- 33,7)	23,4 (21,3- 26,3)	32,4 (28,9- 36,1)	23,8 (21,4- 26,4)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (25%-75%)	4,7 (4,2- 5,3)	4,7 (4,4- 5,2)	4,7 (4,3- 5,0)	4,8 (4,3- 5,2)	4,7 (4,3- 4,9)

1	2	3	4	5	6
ШКФ СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73м ² , Me (25%-75%)	73,3 (64,1- 83,2)†	73,3 (64,8- 89,0)	89,0 (71,1- 95,8)	72,3 (65,5- 90,7)	95,1 (79,9- 99,2)

Примітки: † – достовірність відмінностей з групою 4 (p<0,05); ‡ - достовірність відмінностей з групою 5 (p<0,05).

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика РА у хворих груп 1-3

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)
1	2	3	4
Серопозитивний варіант РА по РФ та anti-CCP, абс. (%)	51 (82,3)	29 (74,4)	31 (75,6)
Активність РА по DAS28-СРБ, М ± σ	5,4 ± 1,0	5,6 ± 1,0	5,3±1,1
DAS28-ШОЕ, Me (25%-75%)	5,6 (5,1-6,3)	6,0 (5,3-6,4)	5,5 (4,4-6,4)
ШОЕ, мм/год, Me (25%-75%)	16,0 (9,8-24,3)	18,0 (10,0-25,0)	16 (10,0-30,0)
СРБ, мг/л, Me (25%-75%)	6,9 (2,9-17,0)	6,7 (3,8-23,9)	6,0 (2,6-24,1)
РФ, Од/л, Me (25%-75%)	51,0 (13,1-126,6)‡	48,2 (10,4-130,4)	24,1 (11,6-75,4)
Anti-CCP, Од/мл, Me (25%-75%)	212,3 (15,2-500,0)	113,7 (7,3-500,0)	96,2 (7,0-400,0)
ЧБС, кількість, Me (25%-75%)	24,0 (22,0-28,0)	26,0 (22,0-28,0)	24,0 (22,0-28,0)
ЧПС, кількість, Me (25%-75%)	10,0 (10,0-20,0)	10,0 (10,0-20,0)	10,0 (0,0-20,0)
ВАШ, бал, Me (25%-75%)	4,0 (4,0-5,0)	5,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-5,0)

1	2	3	4
ФНС I ст., абс. (%)	23 (37,1)	20 (51,3)	25 (61,0)
ФНС II ст., абс. (%)	33 (53,2)	18 (46,2)	15 (36,6)
ФНС III ст., абс. (%)	6 (9,7)	1 (2,6)	1 (2,4)
Рентгенологічна стадія II, абс. (%)	22 (35,5) #	18 (46,2)	23 (56,1)
Рентгенологічна стадія III, абс. (%)	33 (53,2) #	19 (48,7)	15 (36,6)
Рентгенологічна стадія IV, абс. (%)	7 (11,3)	2 (5,1)	3 (7,3)

Примітка. # – $p < 0,05$ у групі 1 порівняно із групою 3.

2.2. Методи дослідження, використані в роботі

Для вирішення поставлених завдань у роботі використані стандартні методи обстеження хворих, які включали оцінку скарг, збір анамнезу з визначенням тривалості РА в поєднанні з АГ. Протокол обстеження пацієнтів включав лабораторну діагностику, проведення ДМАТ, ЕХОКГ, доплерівське сканування загальних сонних артерій, проведення проби Целемайєра, оцінку якості життя - опитувальник sf-36, мнестичних та тривожно-депресивних розладів - коротка шкала оцінки психічного статусу MMSE (Mini mental State Examination), методика заучування десяти слів, запропонована А. Р. Лурія, шкала Бека, і стратифікацію факторів ризику серцево-судинних захворювань за допомогою двох методик: Фремінгеймської шкали (ФШ, 2008) та шкали QRISK3. Остання включає зокрема такі параметри, як РА, прийом ГКС та постійну антигіпертензивну терапію. Низький рівень СС ризику вважається при рівні за ФШ $< 10\%$, помірний - $10\% \leq \text{ФШ} < 20\%$, високий - $20\% \leq \text{ФШ} < 30\%$ і дуже високий - $\text{ФШ} \geq 30\%$ [19]. Низький рівень СС ризику вважається при рівні за шкалою QRISK3 $< 10\%$, помірний - $10\% \leq \text{QRISK3} < 20\%$ і високий при $\text{QRISK3} \geq 20\%$ [26, 52, 84, 106, 107].

2.2.1. Анкетування

Для оцінки якості життя використовувався уніфікований опитувальник sf-36, який має наступні шкали [9]:

1. Фізичне функціонування (PF).
2. Рольове (фізичне) функціонування (RP).
3. Біль (P).
4. Загальне здоров'я (GH).
5. Життєздатність (VT).
6. Соціальне функціонування (SF).
7. Емоційне функціонування (RE).
8. Психологічне здоров'я (MH).

Діагноз синдрому ПКП встановлювався відповідно до критеріїв Петерсена. Для оцінки когнітивних функцій пацієнтів використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу MMSE (визначення орієнтування в часі й місці, стану короткочасної та довготривалої пам'яті, уваги і рахунку, функції мови, гнозису, праксису).

За даними MMSE:

29–30 балів оцінювали як відсутність порушення когнітивних функцій,

27–28 балів — легкі КП,

24–26 — помірні КП,

20–23 бали — початкова стадія деменції,

<20 — виражені стадії деменції [1].

Для уточнення та розширення даних, отриманих за допомогою MMSE використовувалися таблиці Шульте (визначення стійкості уваги та динаміки працездатності - ефективності роботи, ступеню включення в роботу, психічну стійкість) [8]. За допомогою даного тесту обчислювали такі показники, як :

- ефективність роботи (EP),
- ступінь включення в роботу (BP),
- психічна стійкість (ПС).

Ефективність роботи (ЕР) обчислювалася за формулою:

$$EP = (T1 + T2 + T3 + T4 + T5) / 5, \quad (2.1)$$

де Т час роботи з певною таблицею.

Оцінка ЕР (у секундах) проводилася за таблицею 2.3.

Таблиця 2.3

Критерії ефективності роботи

Бали	Норма	5 балів	4 бали	3 бали	2 бали	1 бал
Кількість слів	30 -40	30 і менше	31-35	36-45	46-55	56 і більше

Ступінь включення в роботу (ВР) обчислювалася за формулою:

$$BR = T1 / EP \quad (2.2)$$

Результат менше 1,0 оцінювався як показник гарного включення в роботу, відповідно, чим вище 1,0 даний показник, тим більше випробуваному потрібна підготовка до основної роботи.

Психічна стійкість (ПС) (витривалість) обчислювалася за формулою:

$$PS = T4 / EP \quad (2.3)$$

Показник результату менше 1,0 оцінювався як гарна психічну стійкість, відповідно, чим вище даний показник, тим гірше психічна стійкість випробуваного до виконання завдань.

Для уточнення та розширення отриманих за допомогою субтесту MMSE по оцінці короткочасної та довготривалої пам'яті використовувалася також методика заучування десяти слів, запропонована А. Р. Лурія [8]. Дана методика включала набори з десяти односкладових або двоскладових слів, не зв'язаних за змістом, складання якого не становить великих труднощів. Короткочасна пам'ять оцінювалася підрахунком кількості слів, які пацієнт запам'ятав після 5-го повторення, а довготривала пам'ять оцінювалася підрахунком кількості слів, які пацієнт запам'ятав через 1 годину після завершення експерименту. Оцінка пам'яті проводилася за таблицею 2.4.

Критерії оцінки пам'яті за методикою Лурія

Пам'ять	Не порушена	4 бали Високий рівень	3 бали Середній рівень	2 бали Нижче середнього	1 бал Низький рівень
Короткочасна	≥ 8	9-10	6-8	3-5	0-2
Довготривала	≥ 7	8-9	5-7	3-4	0-2

Для оцінки тривожно-депресивної сфери використовувалася валідизована шкала Бека, яка складається з 21 питання різної спрямованості [8]. Кожний пункт оцінювався в межах 0-3 бали. Оцінка проводилася за підрахунком загального балу, де:

0-9 балів - відсутність депресивних симптомів

10-15 балів -- легка депресія (субдепресія)

16-19 балів - помірна депресія

20-29 балів - виражена депресія (середньої тяжкості)

30-63 балів - важка депресія

Пункти 1-13 відповідають за когнітивно-афективну субшкалу (С-А), а 14-21 - за субшкалу соматичних проявів депресії (S-P).

Оцінювалася окремо вираженість 21 симптому депресії:

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Настрій | 12. Порушення соціальних зв'язків |
| 2. Песимізм | 13. Нерішучість |
| 3. Почуття неспроможності | 14. Образ тіла |
| 4. Незадоволеність | 15. Втрата працездатності |
| 5. Почуття провини | 16. Порушення сну |
| 6. Відчуття, що буду покараний | 17. Стомлюваність |
| 7. Відраза до самого себе | 18. Втрата апетиту |
| 8. Ідеї самозвинувачення | 19. Втрата ваги |
| 9. Суїцидальні думки | 20. Охоплених тілесними |
| 10. Сльозливість | відчуттями |
| 11. Дратівливість | 21. Втрата лібідо |

2.2.2. Фізикальні методи обстеження

Фізикальне обстеження включало визначення росту, маси тіла та ІМТ, вимірювання ОТ. Розрахунок ІМТ проводили за формулою Кетле: маса тіла (кг)/зріст (m^2). Надлишкова маса тіла або ожиріння встановлювалися згідно з критеріями ВООЗ (1997): ІМТ від 18,0 до 24,9 kg/m^2 відповідав нормальній масі тіла; ІМТ від 25,0 до 29,9 kg/m^2 – надмірній масі тіла; ІМТ більше 30,0 kg/m^2 свідчив про наявність ожиріння. Окружність талії (см) вимірювали на середині відстані між точками на нижньому краї грудної клітки і гребенем клубової кістки по середній пахвовій лінії в положенні стоячи.

2.2.3. Інструментальні методи обстеження

В рамках дослідження проводилося доплерівське сканування загальних сонних артерій. Методика ультрасонографії дозволяє об'єктивізувати наявність атеросклеротичного ураження сонних артерій, визначати структурні особливості бляшки (розміри, щільність, характер поверхні), виміряти діаметри загальних сонних артерій (Заг.СА) справа і зліва та товщину комплексу інтима-мідія (КІМ). Використовувався на апараті Aloka-Hitachi (Arietta S60). Вимірювання проводили лінійним датчиком (з 5-10 МГц), починаючи при поперечному скануванні у В-режимі. Визначення діаметрів проводилося по внутрішньому контуру інтими артерій. Діаметри Заг.СА починали вимірювати у поперечному скані в проксимальному сегменті орієнтовно на рівні розширеної частини внутрішньої яремної вени під час систоли (максимальний діаметр) та діастоли (мінімальний діаметр). На основі даних вимірювань розраховувався індекс пульсації сонної артерії. Визначалася товщина КІМ на рівні 1,5 см перед біфуркацією по рівню задньої стінки.

Проводилася характеристика внутрішньопросвітних утворень: діагностичним критерієм потовщення КІМ вважали, згідно з рекомендаціями Європейської спільноти кардіологів, показник $\geq 0,9$ мм, а атеросклеротична бляшка визначалася, згідно Mannheim Intima-Media Thickness Consensus, а саме при потовщенні КІМ $\geq 1,3$ мм [98].

Визначення реактивності судин, тобто ЕЗВД, проводилося шляхом вимірювання параметрів, з використанням високочастотної ультразвукової доплерографії [17]. Проба Целермайера (оцінка ЕФ) базується на вимірюванні потік-опосередкованої вазодилатації (flow-mediated vasodilation (FMD)). Процедуру проводили за наступних умов: у спокійному стані вранці, в положенні лежачи горілиць мінімум 15 хв., в тихому та затемненому приміщенні з достатніми провітрюванням та температурою (22-24° С), з метою нівелювання можливих негативних екологічних та фізіологічних впливів, у тому числі включаючи стрес. ЕЗВД визначалася як реакція розширення діаметру плечової артерії в результаті відповіді на збільшення об'ємного кровотоку [321]. Перед даною пробою хворі не вживали препарати, що можуть впливати на судинний тонус або серцевий викид протягом щонайменше 4-ох періодів їх піврозпаду, не приймали їжі та уникали фізичних навантажень мінімум за 8 годин до проведення проби та уникали кофеїну чи нікотину щонайменше 4 години. Усім учасникам проведення дослідження робили в один і той же час (зранку з 9:00 до 11:00).

Методика проведення. Перші визначення проводили, коли пацієнт лежав на спині в комфортних умовах і уникав зайвих рухів, наскільки це було можливо, при підключенні 3-канального ЕКГ-апарату в стандартних положеннях електродів. Перед початком проведення дослідження пацієнт відпочивав протягом 10 хвилин. Через п'ять хвилин після початку фази спокою АТ вимірювали за допомогою осцилометричного неінвазивного тонометра. Манжету шириною 5 см розміщували проксимальніше від ліктьової ямки, а руку пацієнта клали збоку на рівні серця. Було проведено поперечне сканування плечової артерії (ПА), а кольоровий доплер використовувався для перевірки розташування ПА та судин, які могли б служити орієнтирами для проведення методики. Після того, як було знайдено відповідне положення, датчик повернули на 90° так, щоб проксимальний край датчика розмістився ліворуч від ультразвукового екрану. Шкірні позначення використовували вздовж дистального краю зонда. Проводили реєстрацію вихідного діаметру ПА, використовуючи 2D режим протягом 60 секунд. Далі провели оклюзію

судини: в манжету нагнітали повітря, щоб отримати тискна 50 мм рт. ст. вище поточного значення САТ хворого. Використовувався 2D режим для перевірки оклюзії. Після оклюзії протягом 5 хв. кожні 30 секунд прободився запис реактивного діаметру після декомпресії: фіксували перший його розмір, подальші не реєструвалися проте відстежували час настання відновлення вихідного (початкового) діаметру.

Аналізувалися наступні розрахункові показники: вихідний ПА, радіус ПА після декомпресії, зміна діаметра ПА після проведення проби відносно стану спокою (ΔD), приріст діаметра (ПД) ПА за наступними формулами:

$$\text{Вихідний радіус} = \text{вихідний діаметр} / 2, \text{ см} \quad (2.4)$$

$$\text{Радіус після декомпресії} = \text{діаметр після декомпресії} / 2, \text{ см} \quad (2.5)$$

$$\Delta D = \text{діаметр після декомпресії} - \text{вихідний діаметр}, \text{ см} \quad (2.6)$$

$$\text{ПД} = \Delta D / \text{вихідний діаметр} * 100, \% \quad (2.7)$$

Час відновлення вихідного діаметру $\geq 4,5$ хв. був характерним для порушення ЕЗВД, а, відповідно до % ПД ПА, хворих розділялися на три наступні групи: $\leq 0\%$ - парадоксальна вазоконстрикція, 1-9% - ендотеліальна дисфункція, $>10\%$ - нормальна реактивність [17, 125].

З метою виявлення та оцінки стадії і ступеня перебігу АГ хворим проводили інструментальні дослідження: ЕКГ (реєстрацію ЕКГ проводили у горизонтальному положенні хворого та 12 загальноприйнятих відведеннях. Офісний АТ вимірювали за допомогою методу аускультативної каліброваною ртутним сфігмоманометром відповідно до критеріїв Європейського товариства з гіпертензії: пацієнти перебували в спокійному стані і сиділи протягом 10 хв. перед двократним вимірюванням АТ на домінуючій руці - І тон Короткова для САТ та V тон для ДАТ. Середні значення цих вимірювань було включено в аналіз. Середні значення АТ понад 140 та / або 90 мм рт.ст. вважалося неконтрольованою АГ. Офісне вимірювання АТ здійснювали перед прийомом антигіпертензивного препарату між 8:00 і 10:00 ранку (в положенні сидячи після щонайменше 5 хвилин відпочинку, стоячи та через 2 хвилини після опитування). Первинне вимірювання тиску проводилося три рази з інтервалом 2 хв. на одній руці не змінно, якщо значення АТ не коливалося більш як на 5 мм

рт.ст. При більшій різниці між виміряними величинами обчислювали середнє значення з-поміж двох останніх послідовних вимірювань.

Для вимірювання ДМАТ використовували не домінуючу руку шляхом використання автоматичного монітора АВРМ50, провінція Хайбей, Китай. АТ вимірювали кожні 15 хвилин протягом дня (7:00 - 22:00) та кожні 30 хвилин протягом ночі (22:00 - 19:00). Усі пацієнти фіксували свої щоденні дії (праця, відпочинок, час сну, якість сну, нічне пробудження, час пробудження). Пацієнти із середнім значенням АТ $\geq 135/85$ мм рт.ст., середні показники АТ під час сну $\geq 120 / 70$ мм рт.ст. та середнє 24-годинне значення АТ $\geq 130/80$ мм рт.ст. вважалися хворими на АГ. Перед початком дослідження здійснювали перевірку заряду джерела живлення реєстратора. Після цього реєстратор через спеціальний кабель підключався до персонального комп'ютера і за допомогою спеціальної програми проводилося програмування реєстратора. Програмування включало інформацію про пацієнта, встановлення періодів та інтервалів вимірювання. Були запрограмовані такі інтервали реєстрації АТ: кожні 15 хвилин у денний проміжок часу (з 7.00 до 22.00) та кожні 30 хвилин - вночі (з 22.00 до 7.00), для обрахунку добових профілів обстежених пацієнтів. Показники ДМАТ використовували для визначення часу призначення антигіпертензивної терапії.

Аналізувалися наступні параметри:

1. Середні значення систолічного АТ, діастолічного АТ за добу в активний (денний) та пасивний (нічний) періоди (тобто середньодобові (сд), середньоденні (д), середньонічні (н) значення для САТ,ДАТ).

Нормальними показниками вважалися наступні: день до 135/85 мм рт. ст., ніч до 120/70 мм рт. ст., доба до 130/80 мм рт. ст. [180].

2. Максимальні та мінімальні показники САТ та ДАТ.

3. З метою визначення “навантаження тиском” використовувався індекс часу гіпертензії (ІЧГ) – тобто відсоток часу, на протязі якого значення АТ перевищували встановлений критичний (“безпечний”) рівень: 140/90 мм рт.ст. - для денного АТ і 120/80 мм рт.ст. - для нічного. ІЧГ підраховували для САТ і ДАТ окремо за активний та пасивний періоди. Значення ІЧГ до 25 % для САТ

та ДАТ за добу, < 10% для САТ та ДАТ вночі, а також < 20% для САТ та < 15% для ДАТ вночі відносили до нормальних величин. Критерієм неадекватного контролю АТ слугували значення > 40% ІЧГ САТ та/або ІЧГ ДАТ.

4. Варіабельність (Var) АТ розраховувалася шляхом вимірювання коефіцієнту варіабельності (стандартне відхилення від середнього розміру) за добу, день та ніч окремо. Чим вище значення варіабельності – тим гірша регуляції АТ у хворих (тобто АТ нестабільний). Нормальними показниками вважалися наступні: Вар САТ- сд до 15,2, д до 15, н до 15, Вар ДАТ- сд до 12,3, д до 14, н до 12 [180, 185].

5. Величина ранкового приросту (ВРП) АТ, за період з 6:00 до 10:00, що характеризує підвищенням рівня пошкодження органу-мішені [116], розраховували як різницю між максимальним та мінімальним відповідними значеннями в період з 4 до 10 години ранку, для САТ і ДАТ окремо. Для розрахунку швидкості ранкового підйому (ШРП) АТ (мм рт.ст.) визначали відношенням ВРП АТ до розрахованої різниці часу, за який відбулася дана зміна (збільшення чи зменшення) АТ. Формули розрахунку наведені нижче:

$$\text{ВРП АТ} = \text{АТ макс} - \text{АТ мин}, \quad (2.8)$$

$$\text{ШРП АТ} = \frac{\text{ВРПАТ}}{t_{\text{макс}} - t_{\text{мін}}}, \quad (2.9)$$

де $t_{\text{макс}}$ — час максимального АТ (САТ і ДАТ відповідно), $t_{\text{мін}}$ — час мінімального АТ.

6. Добовий (циркадний) ритм АТ розраховували за показником - ступенем нічного зниження (СНЗ) САТ та ДАТ, що дає можливість визначити амплітуди добового ритму АТ. Розрахунки проводилися за формулою:

$$\text{СНЗ АТ} = \frac{(\text{АТд} - \text{АТн}) * 100\%}{\text{АТд}}, \%, \text{ де} \quad (2.10)$$

АТд — середньоденний АТ; АТн — середньонічний АТ.

Оцінюючи СНЗ АТ, виділяли такі групи хворих і типи добових графіків кривих АТ [180, 185]:

1. Dіrрег - люди з визначенням нормального нічного зниження АТ (СНЗ = 10–20%).

2. Non-dipper - люди з недостатнім зареєстрованим зниженням АТ вночі (СНЗ < 10%).

3. Over-dipper - люди з відміченим надмірним зниженням АТ вночі (СНЗ > 20%).

4. Night-peaker - люди з зафіксованим надмірним підвищенням АТ вночі (СНЗ має негативне значення).

7. Визначалися рівні пульсового АТ (ПАТ) та середнього АТ (СерАТ) для середньоденних, середньонічних та середньодобових значень окремо САТ та ДАТ за наступними формулами:

$$\text{ПАТ}=\text{САТ}-\text{ДАТ} \quad (2.11)$$

$$\text{СерАТ}=(\text{САТ}+2\text{ ДАТ})/3 \quad (2.12)$$

Як норма для ПАТ, що відображає об'ємну швидкість кровотоку в системній циркуляції, за даними ДМАТ вважався $\text{ПАТ}_{\text{сд}} < 45$ мм рт.ст.

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда пацієнтам проводилася ехокардіографія (ЕхоКГ) на апараті Aloka-Hitachi (Arietta S60) з використанням датчика на 2,5 – 3,5 МГц. Визначення кінцево-діастолічного (КДР) і кінцево-систолічного розмірів (КСР) ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) і товщини задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ), фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ), ударного і серцевого об'ємів, об'єму лівого передсердя (ОЛП) та індексу ОЛП (ІОЛП) проводили за загально прийнятою методикою, також проводилася оцінки діастолічної функції ЛШ та правого шлуночка (ПШ).

Гіпертрофію ЛШ оцінювали після визначення маси міокарда ЛШ (ММЛШ, г), використовуючи модифіковану формула R. Devereux зі співавт. Американського товариства ехокардіографії [130] за формулою:

$$\text{ММЛШ}=0,8(1,04(((\text{КДР}+\text{МШП}+\text{ЗС ЛШ})^3-\text{КДР}^3)))+0,6, \text{ де} \quad (2.13)$$

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка ЛШ;

МШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу;

ЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу.

Розраховували індекс маси міокарда (ІММЛШ), який визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ППТ) в м² (за модифікованою формулою Дюбуа-Дюбуа):

$$\text{ППТ} = 0,007184 * \text{Вага (кг)}^{0,425} * \text{Зріст (см)}^{0,725} \quad (2.14)$$

Відносну товщину стінок (ВТС) обчислювалася за наступною формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{МШП} + 3\text{С ЛШ}) / \text{КДР}, \text{ од.} \quad (2.15)$$

За результатами значення ЮЛП хворі розділені на 4 групи: без дилатації ЛП (16-28 мл/м²), легке збільшення ЛП (29-33 мл/м²), помірне збільшення (34-39 мл/м²) та тяжке збільшення (≥ 40 мл/м²). На основі показників ВТС, ІММЛШ та дилатаційного індексу (КДО/ППТ) були виокремлені типи геометрії ЛШ [31]: концентрична ГЛШ з дилатацією (ВТС $\geq 0,42$ од., ІММЛШ ≥ 115 г / м² у чоловіків і ≥ 95 г / м² у жінок, КДО/ППТ ≥ 74 мл/м² у чоловіків, КДО/ППТ ≥ 68 мл/м² у жінок); концентрична ГЛШ без дилатації (ВТС $\geq 0,42$ ум. од., ІММЛШ ≥ 115 г / м² у чоловіків і ≥ 95 г / м² у жінок, КДО/ППТ < 74 мл/м² у чоловіків, КДО/ППТ < 68 мл/м² у жінок); ексцентрична ГЛШ з дилатацією (ВТС $< 0,42$ ум. од., ІММЛШ ≥ 115 г / м² у чоловіків і ≥ 95 г / м² у жінок, КДО/ППТ ≥ 74 мл/м² у чоловіків, КДО/ППТ ≥ 68 мл/м² у жінок); ексцентрична ГЛШ без дилатації ЛШ (ВТС $< 0,42$ ум. од., ІММЛШ ≥ 115 г / м² у чоловіків і ≥ 95 г / м² у жінок, КДО/ППТ < 74 мл/м² у чоловіків, КДО/ППТ < 68 мл/м² у жінок); нормальна геометрія ЛШ (ВТС $< 0,42$ ум.од., ІММЛШ < 115 г / м² у чоловіків і < 95 г / м² у жінок, КДО/ППТ < 74 мл/м² у чоловіків, КДО/ППТ < 68 мл/м² у жінок).

Оцінка діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ) та ПШ проводилася за даними дослідження трансмітрального кровотоку в режимі імпульсного й постійного доплера з верхівкової 4-камерної позиції на мітральному та трикуспідальному клапанах відповідно. Визначали максимальну швидкість раннього (пік Е, см/сек) та пізнього (пік А, см/сек) діастолічного наповнення, час сповільнення потоку фазі раннього наповнення ЛШ (DT, мсек) та час ізоволемічного розслаблення ЛШ (IVRT, мсек). Для кращої оцінки діастолічної функції проводилося визначення пікової систолічної міокардіальної швидкості в області мітрального кільця (s' lat та s' med відповідно, см/сек), ранньої діастолічної міокардіальної швидкості в області латеральної та мітральної стулок мітрального кільця (e' lat та e' med відповідно, см/сек) та пізньої діастолічної міокардіальної швидкості в області мітрального кільця (a' lat та a' med відповідно, см/сек) за допомогою тканинного доплера. Розраховувалися

середні значення даних показників, як їхня напівсума (S' , E' та A' відповіно), а також визначали індекс E/E' [163, 171, 187, 216, 228]. Враховувалася швидкість регургітації на трикуспідальному клапані (ТК) [171]. Критерії діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ наведено на рис.2.1 та 2.2.

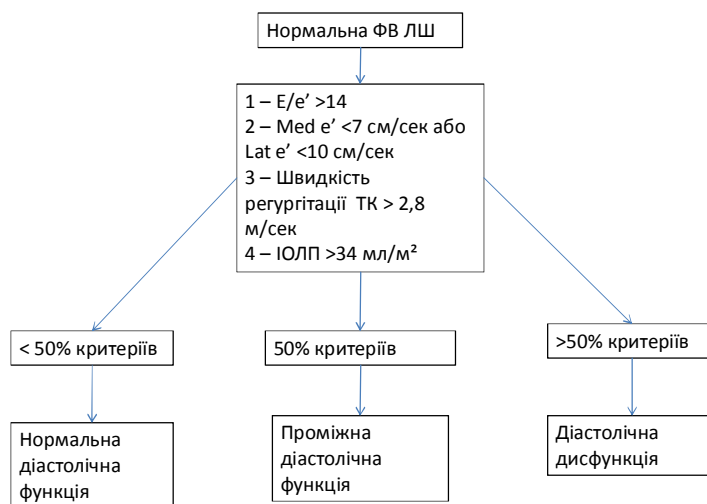


Рис. 2.1. Критерії визначення ДД ЛШ при збереженій ФВ ЛШ



Рис. 2.2. Критерії визначення ДД ЛШ при зменшеній ФВ ЛШ та наявності симптомів залучення міокарда у патологічний процес при збереженій ФВ ЛШ

2.2.4. Лабораторні методи дослідження

Обсяг виконання лабораторних досліджень проводився згідно Національних рекомендацій і клінічної настанови по наданню медичної

допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012 р.) (Наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012 р.). Вуглеводний обмін оцінювали за рівнем глюкози плазми крові натще, з нормальним діапазоном – 3,3-6,9 ммоль/л. Оцінка функціонального стану нирок проводилася шляхом визначення креатиніну сироватки крові з подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration). Вважали допустимим рівень ШКФ при значенні СКД-ЕРІ > 60 мл/хв/1,73 м².

В ході даної роботи оцінювалися такий показник лабораторної активності, як С-реактивний білок (СРБ), а також лабораторні маркери прогнозу РА: антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (anti-CCP), ревматоїдний фактор (IgM-РФ або РФ). Активність РА оцінювалася за допомогою індексу DAS28 (Disease Activity Score). При оцінці враховується число (кількість) болючих суглобів (ЧБС), число припухлих суглобів (ЧПС), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) або СРБ та інтенсивність болю, вираженого за допомогою візуальної аналогової шкали болю (ВАШ). Далі, використовуючи отримані дані, обчислювався індекс DAS28. РА розцінювався низької активності при DAS 28-СРБ < 3,2, помірної - при значенні $3,2 \leq \text{DAS 28-СРБ} \leq 5,1$, високої - DAS 28-СРБ > 5,1.

Показники ліпідного спектра крові визначали за рівнем ЗХС, ХСЛПНЦ, ХСЛПВЦ, ТГ тест-системами Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЦ) вираховували за формулою Фрідвальда:

$$\text{ХС ЛПДНЦ} = \text{ТГ} / 2,2, \text{ ммоль/л} \quad (2.16)$$

Індекс атерогенності (ІА) вираховували як співвідношення кількості холестерину проатерогенних ліпопротеїдів до ХС ЛПВЦ згідно з формулою:

$$\text{ІА} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЦ} / \text{ХС ЛПВЦ}, \text{ од.} \quad (2.17)$$

ІА оцінювали як нормальний при значенні $\leq 3,0$ [178, 264]. Крім того, також було розраховано індекс атерогенності плазми (Atherogenic index of plasma (AIP)) як логарифмічно перетворене співвідношення молярних концентрацій ТГ до ЛПВЦ. АІР оцінювали як низький при рівні <0,11, середній при значенні 0,11-0,21 і високий при >0,21 [35, 176, 270]. Показники

рівнів ліпідів сироватки натще співставлялися згідно визначеним Європейським атеросклеротичним товариством та Європейською федерацією клінічної хімії та лабораторної медицини даним [178, 264].

Зразки венозної крові пацієнтів для визначення рівнів MMP-3, ІЛ-6 та ІЛ-10 були взяті у хворих у вранішні години з 9:00 до 10:00 та центрифугувалися на швидкості у 3000 об / хв. протягом 10 хв. Ми зберігали сироватку крові за температури у -20°C до проведення аналізу для визначення рівня MMP-3. Сироваткову MMP-3 наших пацієнтів ми досліджували на комерційно доступному зареєстрованому офіційно наборі для проведення імуноферментних аналізів (ELISA) набору (HumanMMP-3 ELISAKit; HumanMMP-3; Elabscience, провінція Хубей, Китай) відповідно до інструкцій, наведених виробником. Результати виражалися в нг / мл, референтні значення фігурували в межах 0,16-10 нг/мл. Сироватку для проведення визначення ІЛ-6 зберігали за температури $2-8^{\circ}\text{C}$ до аналізу. Сироватковий рівень ІЛ-6 досліджували на ELISA наборі (Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ; Росія) відповідно до вкладених інструкцій. Результати реєструвалися у пг / мл, референтні межі були 0,1-300 пг/мл. Сироватку для визначення рівня ІЛ-10 зберігали у холодильнику за температури у $2-8^{\circ}\text{C}$. Сироватковий рівень ІЛ-10 аалізовували на ELISA-наборі (Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ; Росія) відповідно до представлених інструкцій. Результати відображалися в пг / мл, референтні значення фігурували в межах 0,01-500 пг/мл.

2.3. Методи статистичної обробки

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за програмними комплексами Microsoft Office Exel та "IBM SPSS Statistics. Версія 22".

Статистичне обґрунтування мінімального об'єму вибірки: в якості основного показника ефективності лікування була обрана поширеність артеріальної гіпертензії у хворих на ревматоїдний артрит (літературні дані), яка складала, в середньому, за думкою більшості дослідників, 60% (відповідно до

рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів: САТ 140-159 та /або ДАТ 90-99 мм рт.ст.). Для оцінки мінімального об'єму вибірки використовувався метод порівняння двох частот: частота подій у групі контролю склала 60%, у групі дослідження - 35%; потужність визначалася у 80%, а рівень значущості- 5%. Групи зі 118 осіб (59 пацієнтів в групі контролю і 59 пацієнтів у групі дослідження) буде достатньо для виявлення ефекту.

Нормальність розподілу визначали за допомогою проведення тесту Шапіро-Уїлки. При нормальному розподілі досліджуваної ознаки у вибірці ми використовували параметричні статистичні методи дослідження: для описової статистики розраховували середнє значення показника (M) та стандартне відхилення (σ), значення стандартної помилки (SE), 95% довірчий інтервал для середнього (95% ДІ). Критерій W Шапіро-Уїлка для перевірки розподілу на нормальність, метод кутового перетворення Фішера для визначення вірогідного інтервалу, порівняння частки для двох груп (з урахуванням поправки Йейтеса), параметричні та непараметричні критерії для статистичної перевірки гіпотези: критерій χ^2 , t-критерій Стьюдента та W-критерій Вілкоксона для пов'язаних та незалежних вибірок (порівняння середніх), кореляційний аналіз: коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмена - для аналізу ступеню зв'язку між парою кількісних змінних, кількісна оцінка клінічного ефекту: відносний ризик, зниження абсолютного ризику, кількість хворих, що необхідно лікувати.

Резюме. Клініко-демографічні показники серед рандомізованих у проведеному дослідженні 201 осіб відповідають літературним даним щодо осіб української популяції, використані у проведеному дослідженні методи відповідають завданням даної роботи і дозволяють встановити клініко-патогенетичне значення АГ при РА та особливості формування та зміни параметрів структурно-функціонального стану серця і магістральних артерій у хворих з даною коморбідністю на тлі тривалого лікування.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Вплив супутньої патології на розвиток і прогресування АГ останніми роками привертає до себе увагу багатьох дослідників, адже АГ на даний час варто розглядати як кілька різних захворювань, що мають різний генез та розвиток, включають взаємодію між генетичними факторами, впливом навколишнього середовища та адаптацію, а також нервові, механічні та гормональні зміни [6]. Складним питанням в кардіології залишається лікування хворих на АГ, адже частка хворих на АГ в Україні становить 46,8% (12 млн хворих), а серед осіб старших за 65 років - більше ніж 50% [2, 5]. У хворих на РА виявляється вдвічі частіше АГ (у 49,4% осіб АГ не була діагностована до проведення дослідження), характеризується гіршим контролем і частим поєднанням з резистентною АГ (РАГ) [245]. Загалом, частота АГ у хворих на РА коливається в межах 52-73% за думкою різних авторів [48, 67]. За останніми даними лише половина хворих на АГ у загальній популяції здатна досягти цільових рівнів артеріального тиску (АТ) [73]. Разом з тим, у хворих на РА досягнення цільового рівня АТ має місце лише у 42 % [245], а прийом глюкокортикостероїдів (ГКС) є суттєвим фактором у розвитку АГ серед хворих на РА, особливо у разі добової дози преднізолону $\geq 7,5$ мг [54]. Згідно аналізу даних 622 пацієнтів на РА, частота виявлення АГ серед даної когорти становить 60,9% за критеріями 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) та 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [51, 258]. АГ є провідною причиною ССЗ та передчасних смертей у всьому світі, а поширеність її становить 31,1% серед дорослого населення (1,39 мільярда) у всьому світі [160], чверть хворих на АГ тільки 1 стадії вже мають структурні зміни серця гіпертензивного характеру [93]. Не зважаючи на обізнаність лікарів про високий СС ризик у хворих на РА, з 2677 звернень хворих до клініки 22% з них - не включали вимірювання АТ,

лише 31% звернень супроводжувалися консультацією з приводу АТ, з них менше 10% візитів були вірно задокументовані та надані правильні рекомендації [32]. За іншими даними, шляхом добового моніторингу АТ хворих на РА, "маскована" АГ у них виявляється з частотою 10-30%, як за рахунок відсутності адекватного контролю АТ, так і шляхом підвищення АТ у нічний час [175]. Крім того, частота та особливість РАГ у хворих з РА глибоко не вивчалася, що становить собою важливу проблему для менеджменту даних пацієнтів. Діагноз РАГ виставляється при підвищенні АТ вище цільових рівнів, не зважаючи на одночасне використання призначених в оптимальних дозах 3-ох антигіпертензивних препаратів різних класів, 1 них - діуретик [24, 25, 143]. У загальній популяції частота РАГ коливається в межах 9,5% - 14,7% [13, 179]. Відсутні дані щодо частоти та особливостей РАГ у хворих на РА в різних популяціях.

3.1 Особливості маркерів атерогенезу та запалення у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артриту

В результаті дослідження 10-річного фатального ризику розвитку ССЗ встановлено, що у хворих груп 1 та 2 ризик ССЗ за ФШ, 2008 помірний (відповідно 13,7 (8,6-21,5)% та 13,7 (10,0-21,5)%) проти низького у групах 3, 4 і 5 (відповідно 5,2 (2,3-6,2)%, 9,6 (5,4-15,8)% та 3,3 (2,4-5,3)%, $p < 0,05$), що тотожне даним іншого дослідження [253]. За іншою шкалою - QRISK3 отримано наступні результати: помірний ризик у хворих груп 1 та 2 (13,5 (7,9-22,3)% та 11,9 (8,8-19,0)%), проти низького у групах 3, 4 та 5 (відповідно 3,9 (2,1-7,8)%, 9,6 (5,4-15,8)% та 2,3 (1,2-4,7)%, $p < 0,05$). У пацієнтів групи 1 в 42 (67,7%) хворих визначається дисліпідемія (ДЛ), рівень ЗХС у порівнянні з групою 4 вище на 0,27 ммоль/л, ТГ - на 0,22 ммоль/л і ЛПВЩ нижче на 1,96 ммоль/л, лише ТГ на 0,21 ммоль/л вище ніж у групі 3 (усі $p < 0,05$). Аналізуючи ліпідний спектр крові хворих з ДЛ, ми виявили, що у 11 (26,2%) пацієнтів має місце підвищення рівня ЛПДНЩ, у 6 (14,3%) - ТГ, у 2 (4,8%) - Не-ЛПНЩ і у 4 (9,5%) осіб - зниження концентрації ЛПВЩ. У групі 2 частота (71,8%) і спектр ДЛ не відрізняються, проте у групі 3 при поширеності ДЛ у 61,0% підвищення

рівня ТГ вдвічі рідше (8,0%, $\chi^2=4,3$, $p<0,05$), у групі 4 частота виявлення ДЛ менша (18 (48,6%) хворих $\chi^2=4,0$, $p<0,05$) з меншою вдвічі частотою як підвищення рівня ТГ, так і зниження ЛПВЩ (1 (5,3%) хворих обидва, відповідно $\chi^2=3,9$ і $\chi^2=7,4$, $p<0,05$). У хворих 3 групи частота ДЛ на 12,4% вища ніж у групі 4 ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$), концентрація ЛПВЩ на 1,87 ммоль/л нижча $\chi^2=8,2$, $p<0,05$). У групі 1, порівняно із групою 5, відмічено переважання усіх проатерогенних спектрів ліпидограми ($p<0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Параметри ліпідного профілю у хворих, Me (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
ЗХС, ммоль/л	5,47 (4,85-6,29)†	5,30 (4,93-6,23)	5,31 (4,55-6,50) †	5,20 (4,78-6,31) †	4,89 (4,07-6,11)
ТГ, ммоль/л	1,23 (0,92-1,61)##†	1,20 (1,00-1,56) ##†	1,02 (0,87-1,38)	1,01 (0,85-1,45) †	1,03 (0,75-1,24)
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,36 (2,98-4,17)†	3,23 (2,27-4,03) †	3,26 (2,62-4,16) †	3,27 (2,78-3,96) †	3,11 (2,63-3,83)
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,55 (0,41-0,73) #†	0,54 (0,45-0,71) #†	0,46 (0,39-0,62) † †	0,61 (1,49-0,92) †	0,45 (0,38-0,98)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,41 (1,16-1,83)†	1,42 (1,13-1,80) †	1,50 (1,15-4,16) ††	3,37 (2,78-3,96)	3,45 (2,89-4,21)
ЗХС / ХС ЛПВЩ, од.	3,71 (3,07-4,65)†	3,78 (2,78-4,59) †	3,73 (2,90-4,39) ††	4,11 (3,36-5,11) †	4,33 (3,85-4,98)
Не-ХС ЛПНЦ, ммоль/л	1,98 (1,64-2,42)†	1,98 (1,71-2,52) †	1,96 (1,51-2,38) †	1,98 (1,76-2,28) †	1,80 (1,50-2,26)
ІА, у.о.	2,70 (2,07-3,65)†	2,78 (1,78-3,59) †	2,70 (1,89-3,39) †	3,08 (2,25-4,12) †	3,33 (2,85-3,99)

Примітки: # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, †† - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Отже, у пацієнтів з РА в поєднанні з АГ ДЛ діагностується частіше, ніж у пацієнтів з АГ без РА з превалюванням гіпертригліцеридемії та зниженням рівня протиатерогенних ліпідів, а несприятливого впливу РАГ на ступінь ДЛ не визначається.

Встановлено, що при підвищенні активності РА (DAS28-СРБ), у хворих на РА з РАГ зростають рівні ЗХС ($r=0,28$, $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=0,29$, $p<0,05$) і ТГ ($r=0,30$, $p<0,05$), ЗХС/ЛПВЩ ($r=0,29$, $p<0,05$), знижується рівень ЛПВЩ ($r=-0,32$, $p<0,05$). Високий рівень сироваткового СРБ тісно асоціювався із більшою частотою визначення ДЛ (ВШ=1,12, 95 % ДІ 1,04-1,19, $p=0,02$), особливо із зменшенням рівня ЛПВЩ (ВШ=1,71, 95 % ДІ 1,12-2,14, $p<0,001$), але у хворих із DAS28-СРБ вище за 6,3 бали відзначалося зменшення рівня ЗХС до 4,68 (4,20-6,29) ммоль/л, ЛПВЩ до 1,07 (0,89-1,21) ммоль/л та збільшення ТГ до 1,74 (1,22-2,19) ммоль/л. Підтвердженням наявності "ліпідного парадоксу" є зниження рівня ліпідів при підвищенні лабораторної активності РА. У хворих на РА в поєднанні з РАГ при підвищенні рівня СРБ ≥ 25 мг/л, порівняно із значенням СРБ <25 мг/л, знижуються рівні ЛПНЩ (2,89 (1,95-4,24) ммоль/л проти 3,44 (3,16-4,17) ммоль/л, $p<0,01$), ЗХС (4,75 (1,13-2,07) ммоль/л проти 5,54 (4,96-6,4) ммоль/л, $p<0,05$), ТГ (1,15 (0,9-1,53) ммоль/л проти 1,47 (1,13-2,07) ммоль/л, $p<0,05$), ЛПВЩ (1,08 (1,02-1,25) ммоль/л проти 1,55 (1,25-1,9) ммоль/л, $p<0,05$) та збільшується значення ЗХС/ЛПВЩ (4,40 (3,32-5,22) у.о. проти 3,58 (4,65-4,17) у.о., $p<0,05$). Тобто "ліпідний парадокс" посилюється при поєднанні РА з РАГ. Даний феномен було підтверджено і наголошено, що не дивлячись на зниження рівня проатерогенних ліпідів, атеросклеротичні зміни все ще прогресують [147]. У пацієнтів із DAS28-СРБ $\geq 6,3$ бали і тривалістю РА ≥ 8 років ризик розвитку фатальних ССЗ втричі вищий (відповідно ВШ=2,71, 95 % ДІ 1,18-3,21 та ВШ=3,17, 95 % ДІ 2,14-3,65, обидва $p<0,001$), що відповідає даним інших дослідників, які визначили 4-кратне підвищення ризику [253]. У разі застосування ГКС збільшуються рівні ЗХС ($r=0,28$, $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=0,29$, $p<0,05$) і ТГ ($r=0,30$, $p<0,05$), знижується рівень ЛПВЩ ($r=-0,32$, $p<0,05$), при наявності вісцеральних проявів зростають

рівні ЗХС ($r=0,28$, $p<0,05$), ЛПНЩ ($r=0,29$, $p<0,05$) і ТГ ($r=0,30$, $p<0,05$), знижується рівень ЛПВЩ ($r=-0,32$, $p<0,05$), що відповідає даним дослідження 1543 осіб з РА (середній вік 54 ± 15 років, 71% жінок) [128].

При оцінці маркерів запалення виявили, що у групі 1 рівень ММР-3 має тенденцію до збільшення на 1,04 нг/мл, ніж у групі 3 ($p=0,07$), більше на 1,71 нг/мл, ніж у групі 4, та на 3,24 нг/мл, ніж у групі 5 (усі $p<0,05$); рівень ІЛ-6 на 17,29 пг/мл вище, ніж у групі 3, на 22,24 пг/мл, ніж у групі 4, та на 24,16 пг/мл, ніж у групі 5 (усі $p<0,05$); рівень ІЛ-10 на 4,37 пг/мл вище, ніж у групі 3, на 6,63 пг/мл, ніж у групі 4, та на 5,5 пг/мл, ніж у групі 5 (усі $p<0,05$), дивись рис. 3.1. Виявлено, що при збільшенні віку ($r=0,29$, $p<0,05$) та тривалості РА ($r=0,32$, $p<0,05$) підвищується рівень ММР-3, а ІЛ-6 та ІЛ-10 корелюються із рівнем СРБ ($r=0,47$ та $r=-0,29$, $p<0,05$).

Таким чином, поєднання РА з АГ, незалежно від її форми, характеризується більш високою активністю запального процесу порівняно як з РА, так і АГ.

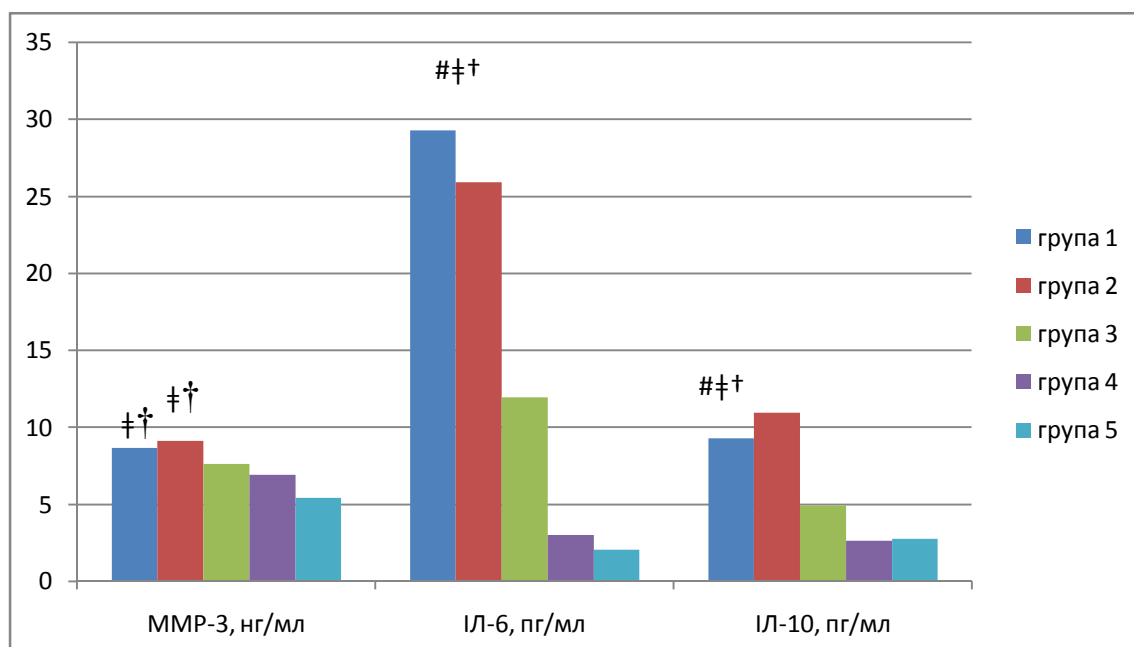


Рис. 3.1. Рівні ММР-3, ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих

Примітки: # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ‡ – $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Можна вважати, що рівні ліпідів крові, як традиційні фактори ризику розвитку ССЗ, можуть непрямо відображати стан судинної стінки пацієнтів і ЕФ зокрема, однак це не зовсім так. Доведено, що концентрації ЗХС і ЛПНЩ не обов'язково можуть бути пов'язані з порушенням судинної реактивності у хворих на РА [76]. Проте, слід зазначити, що у хворих з РА можна виявити значно нижчі концентрації ЗХС та ЛПНЩ по відношенню до значень загальної популяції, особливо хворих із високою активністю РА [47].

3.2 Оцінка системної гемодинаміки та добового профілю артеріального тиску хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити

Частота АГ у нашому дослідженні становила 71,1% (n =142) у загальній вибірці хворих на РА. РАГ діагностувалася у 61,4% (n=62) випадків серед хворих на РА в поєднанні з АГ, що у 6 разів перевищує статистичні дані у загальній популяції [127]. На жаль, у літературі немає даних про частоту РАГ у хворих на РА, тому дане дослідження є достатньо актуальним. Як наведено у таблиці 3.2, офісний САТ на 10,1 мм рт.ст. вищий у пацієнтів групи 1, ніж у хворих групи 2 ($p<0,001$), на 29,3 мм рт.ст. вищий, ніж у хворих групи 3 ($p<0,001$), на 9,5 мм рт. ст. вищий, ніж у хворих групи 4 ($p=0,008$) та на 32,0 мм рт. ст., ніж у хворих групи 5 ($p<0,001$), офісний ДАТ, в свою чергу, на 12,2 мм рт.ст. вище у хворих груп 1, ніж у хворих групи 3 ($p<0,001$), та на 16,6 мм рт.ст., ніж у хворих групи 5 ($p<0,001$), офісний ПАТ вище на 6,7 мм рт.ст. у пацієнтів групи 1 порівняно із групою 2 ($p<0,001$), на 16,9 мм рт.ст. порівняно з групою 3 ($p<0,001$), на 6,1 мм рт.ст. в порівнянні з групою 4 ($p=0,022$) та на 15,3 мм рт.ст. ніж у хворих групи 5 ($p<0,001$).

При аналізі циркадного профілю АТ у групі 1 найбільш часто визначаються non-dippers, при чому поширеність даного профілю не відрізняється від груп 2, 3 та 4 ($p>0,05$), на другому місці по частоті - профіль dippers, який у 1,3 рази менш часто виявляється, ніж у групі 2 ($\chi^2=4,3$, $p<0,05$), та 1,4 рази, ніж у групах хворих 3 і 4 ($\chi^2=4,7$, $p<0,05$). Серед хворих 1 групи виявляється найбільша частота хворих із найнесприятливішим циркадним

профілем (night-reackers), яка вища у 1,7 рази, ніж у групі хворих 2 ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$), у 2,4 рази ніж у групі хворих 3 ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$) та у 6,6 разів, ніж у групі хворих 4 ($\chi^2=5,1$, $p<0,05$). Слід зазначити, що підвищення рівня СРБ та висока активність РА за DAS28-СРБ тісно асоціювалися із розвитком саме профілю night-reackers (ВШ=1,32, 95 % ДІ 1,02-2,98, $p=0,005$ та ВШ=1,38, 95 % ДІ 1,02-3,03, $p=0,004$ відповідно), у разі використання НПЗП та ГКС зростали шанси формування non-dippers та night-reackers (ВШ=1,48, 95 % ДІ 1,06-3,24, $p=0,003$ та ВШ=1,45, 95 % ДІ 1,04-2,99, $p=0,03$ відповідно). Частка виявлення другого несприятливого циркадного профілю (over-dippers) у групі хворих 1 у 3,1 рази вища, ніж у групі хворих 2 ($\chi^2=5,2$, $p<0,05$), у 2,3 рази менша, ніж у групі хворих 3 ($\chi^2=3,8$, $p<0,05$), та у 2 рази, ніж у групі 4 ($\chi^2=4,4$, $p<0,05$), у групі 5 - 100,0 % виявлення dippers (дивись табл. 3.3).

Таблиця 3.2

Параметри системної гемодинаміки у пацієнтів дослідних груп, $M \pm \sigma$

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
Офісний САТ, мм рт. ст.	141,1±8,0** ###†	131,0±10,6 #†	111,8±8,7	131,6±11,9 †	109,1±11,5
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	83,7±5,5##†	80,4±7,4 #†	71,5±8,0	80,4±7,8 †	67,1±6,7
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	57,3±7,8*### †	50,6±6,8 #†	40,4±4,5	51,2±7,7†	42,0±7,8

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ** – $p < 0,01$ порівняно із групою 2, ## – $p < 0,01$ порівняно із групою 3, † - $p < 0,05$ 1 порівняно із групою 5.

Висока частота виявлення категорії non-dippers у хворих на РА в поєднанні з РАГ може свідчити про підвищення серцево-судинного ризику даної категорії хворих [188]. Після порівняння наших даних з результатами крос-секційного аналізу даних ДМАТ 26170 пацієнтів, ми визначили, що у хворих групи 1 частота виявлення dippers у 1,3 рази менша, ніж у загальній

популяції, при чому частка non-dippers + night-peakers становить 56,4% проти 51,3% групи 2, 36,6% групи 3 ($p=0,008$) та 35,1% групи 4 ($p=0,006$), що демонструє значно гірший прогноз серцево-судинних катастроф хворих як при РА в поєднанні з РАГ, так і РА в поєднанні з АГ порівняно з хворими на РА та АГ і з загальною популяцією [22]. Зменшення частоти виявленн dippers серед пацієнтів на РА в поєднанні з АГ може бути пов'язане з більш сильною активацією симпатичної нервової системи під час пробудження, однак це також може бути пов'язане з ендотеліальними та імунологічними змінами, що призводять до передчасного та більш швидко прогресуючого атеросклерозу [113]. Зміни гемодинаміки також можуть бути причиною вищої захворюваності та смертності від СС захворювань даних хворих (епізоди коронарної ішемії під час сну, підвищений ризик аритмії, ортостатична гіпотензія вночі, церебральна ішемія з гіпоактивним делірієм та більшим ризиком розвитку інсульту, особливо лакунарного) [199].

СНЗ (або ранкове підвищення) АТ є фізіологічною реакцією організму, але значне підвищення АТ є ризиком розвитку гіпертензивних змін органів-мішеної та СС подій [69]. Ранкове підвищення САТ є одними із проявів змін діяльності вегетативної нервової системи, коли підвищена симпатична активність до певного значення САТ є фізіологічною. У той час, коли активність симпатичної нервової системи зростає, рівні кортизолу та прокоагулянтної активності крові збільшується разом із активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Активізація усіх цих факторів та значне збільшення САТ (більш ніж на 34 мм рт.ст. порівняно з САТ під час сну) є причиною збільшення частоти інсультів, інфарктів міокарда, аритмій та раптової зупинки серця в цей період [158]. У нашому дослідженні, СНЗ САТ у хворих групи 1 нижче у 1,7 рази, ніж у групі 2 ($p=0,006$), у 2,1 рази, ніж у групі 3 ($p=0,005$), та у 1,5 рази, ніж у групі 4 ($p=0,008$); СНЗ ДАТ у групі 1 у 1,4 рази нижче, ніж у групі 3 ($p=0,001$). Це може свідчити про погіршення прогнозу кардіо-васкулярних ускладнень саме при наявності поєднаної патології РА та РАГ. Наші дані відповідають результатам роботи інших дослідників [199].

Розподіл хворих дослідних груп за циркадним профілем, n (%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
Dippers, абс, (%)	22 (35,5)*## †	18 (46,2) †	20 (48,8) †	18 (48,6) †	22 (100,0)
Non-dippers, абс, (%)	24 (38,7) †	16 (41,0) †	13 (31,7) ‡ †	12 (32,4) †	0
Over-dippers, абс, (%)	5 (8,1)* ## †	1 (2,6) ## †	6 (14,6) ‡ †	6 (16,2) †	0
Night-peakers, абс, (%)	11 (17,7)*## †	4 (10,3) ## †	2 (4,9) ‡ †	1 (2,7) †	0

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, ‡ – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ у групі 1 порівняно із групою 5.

Проаналізувавши параметри ДМАТ ми виявили, що у хворих групи 1 порівняно з групою 2 вище: САТсд на 9,2 мм рт.ст. ($p=0,003$), ДАТсд на 5,4 мм рт.ст. ($p=0,04$); САТн на 16,1 мм рт.ст. ($p=0,002$); ДАТн на 9,7 мм рт.ст. ($p=0,04$). Порівняно, з групою 3, у хворих групи 1 вище: САТсд на 28,0 мм рт.ст. ($p<0,001$), ДАТсд на 16,7 мм рт.ст. ($p<0,001$); САТд на 23,3 мм рт.ст. ($p<0,001$), ДАТд на 15,2 мм рт.ст. ($p<0,001$), САТн на 41,4 мм рт.ст. ($p<0,001$), ДАТн 22,0 мм рт.ст. ($p<0,001$). Макс САТ вище на 31,0 мм рт.ст. у групі 1 порівняно з групою 3 ($p<0,01$), Макс ДАТ вище на 18,0 мм рт.ст. ($p<0,05$), Мін САТ вище на 11,0 мм рт.ст. ($p<0,05$). Отримані нами дані САТ у хворих на РА в поєднанні з АГ відповідають іншим дослідженням [265]. Статистичної відмінності у рівня ЧСС у всіх групах не виявлено. При порівнянні груп 1 та 4 ми виявили, що у групі 1 САТсд на 10,8 мм рт.ст. вище ($p=0,002$), ДАТсд на 7,5 мм рт.ст. ($p=0,008$), САТн на 20,6 мм рт.ст. вище ($p>0,001$), ДАТн на 6,7 мм

рт.ст. вище ($p=0,009$), ніж у групі 4. У групі 5 усі показники САТ і ДАТ крім Мін ДАТ вищі, ніж у групі 1 (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Параметри АТ у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
САТсд, мм рт.ст.	141,5 (135,7- 146,0)**###†	132,3 (129,2- 141,5) #†	113,5 (108,3- 119,1) †	130,7 (126,6- 137,6) †	114,0 (110,7- 119,4)
ДАТсд, мм рт.ст.	83,4 (78,1- 86,6)*###†	78,0 (72,5- 85,3) #†	66,7 (62,7- 72,3) †	75,9 (72,2- 81,9) †	66,3 (63,4- 73,0)
САТд, мм рт.ст.	139,1 (131,9- 147,0)## †	135,9 (131,9- 139,1) #†	115,8 (111,7- 121,9) †	135,9 (128,3- 138,4) †	118,0 (113,4- 124,9)
ДАТд, мм рт.ст.	84,4 (72,2- 86,6)# †	78,3 (72,0- 86,6) ##†	69,2 (65,8- 75,0) †	81,2 (76,5- 83,5) †	70,0 (66,0- 75,7)
САТн, мм рт.ст.	143,9 (126,2- 146,2)**###†	127,8 (118,8- 145,2) ##†	102,3 (98,5- 110,9) †	123,3 (112,3- 134,6) †	102,3 (98,3- 106,7)
ДАТн, мм рт.ст.	81,5 (63,5- 85,4)*###†	71,8 (67,6- 76,5) #†	59,5 (54,9- 63,6) †	64,8 (58,4- 75,0) †	58,2 (53,9- 63,7)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ** – $p < 0,01$ порівняно із групою 2, ## – $p < 0,01$ порівняно із групою 3, # – $p < 0,01$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Підсумувавши отримані дані, можна зробити висновок, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ вищі рівні САТ і ДАТ, ніж у хворих на РА в поєднанні з АГ та у пацієнтів з АГ без РА. Дані зміни відбуваються більше за рахунок вищого значення АТ вночі, що разом із більшою частотою виявлення night-reaskers характеризує дану категорію хворих як тих, хто має вищий ризик розвитку важких СС катастроф в нічний час, що підтверджує думку про важливість моніторингу та правильного менеджменту АТ, особливо вночі [96, 102, 175]. Водночас, є протилежні дані, які не підтверджують відмінності нічного зниження АТ та частоти АГ у хворих на РА та загальній популяції [237], тому подальші дослідження особливостей АГ у хворих на РА не втрачають своєї актуальності.

Таблиця 3.5

СНЗ АТ, ЧСС, Мін та Макс АТ у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
1	2	3	4	5	6
СНЗ САТ, %	5,5 (-3,1-12,1)*## †	9,2 (-3,8-11,1) # †	11,4 (4,8-14,8) † †	8,3 (3,1-16,1) # †	14,5 (11,7-16,4)
СНЗ ДАТ, %	10,8 (4,2-15,6)# †	12,3 (2,5-15,2) # †	15,5 (4,6-17,7) † †	11,4 (8,9-23,6) # †	17,1 (16,0-17,9)
Макс САТ, мм рт.ст.	184,0 (166,0-203,8)## †	189,0 (170,0-208,0) # †	153,0 (147,5-186,0) †	176,0 (165,0-209,0) # †	151,0 (147,0-167,0)
Макс ДАТ, мм рт.ст.	115,0 (103,8-132,5)# †	119,0 (104,0-131,0) # †	97,0 (89,5-123,5) †	124,0 (102,5-142,0) # †	97,0 (93,7-141,0)

1	2	3	4	5	6
Мін САТ, мм рт.ст.	93,0 (72,3- 102,3)# † †	91,0 (76,0- 100,0) # † †	82,0 (75,0- 86,0) † †	83,0 (59,0- 92,5) # †	77,5 (66,0- 83,3)
Мін ДАТ, мм рт.ст.	48,0 (34,0- 55,0)	48,0 (38,0- 56,0)	41,0 (28,5- 45,0)	41,0 (34,0- 49,0)	40,0 (23,0- 42,3)
ЧССсд, уд/хв	66,1 (59,1- 74,7)	69,9 (60,4- 77,3)	72,6 (67,9- 76,6)	71,9 (70,9- 76,9)	70,6 (65,9- 74,6)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ** – $p < 0,01$ порівняно із групою 2, ## – $p < 0,01$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Аналіз показників, що відображають "навантаження" АТ на органи і системи показав, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ має місце більш виразне судинне перевантаження у нічний час, відображене підвищенням ІЧГ САТн, ІЧГ ДАТн, СерАТн та ПАТн ($p < 0,05$), також відмічено підвищення СерАТсд, СерАТд, ПАТсд ($p < 0,05$). Так, у групі 1 ІЧГ САТд на 26,1%, а ІЧГ ДАТд на 5,4% вищі, ніж у групі 3 ($p < 0,001$), ІЧГ САТн на 11,9% вище, ніж у групі 2 ($p = 0,008$), на 66,1%, ніж у групі 3 ($p < 0,001$) та на 41,3%, ніж у групі 4 ($p = 0,0005$); ІЧГ ДАТн на 4,7% вище, ніж у групі 2 ($p = 0,01$), на 11,8%, ніж у групі 3 ($p < 0,001$) та на 5,9%, ніж у групі 4 ($p = 0,003$). СерАТсд на 13,9 мм рт.ст. вище, ніж у групі 3 ($p < 0,001$) та 7,4 мм рт.ст., ніж у групі 4 ($p = 0,03$), СерАТд на 14,9 мм ст.ст. вище, ніж у групі 3 ($p < 0,001$) та на 6,9 мм рт.ст., ніж у групі 4 ($p = 0,03$), СерАТн на 5,1мм рт.ст. вище, ніж у групі 2 ($p = 0,04$), на 20,1 мм рт.ст., ніж у групі 3 ($p < 0,001$), та на 8 мм рт.ст., ніж у групі 4 ($p = 0,01$). ПАТсд на 2,9 мм рт.ст. вище, ніж у групі 2 ($p = 0,03$), на 9,3 мм рт.ст., ніж у групі 3 ($p < 0,001$) та на 4,7 мм рт.ст., ніж у групі 4 ($p = 0,001$); ПАТд на 9,4 мм рт.ст. вище, ніж у групі 3 ($p < 0,001$); ПАТн на 5,2 мм рт.ст. вище, ніж у групі 2 ($p = 0,02$), на 14,3 мм рт.ст. ніж у групі 3 ($p < 0,001$) та на 5,8 мм рт.ст. вище ніж у групі 4 ($p = 0,01$). Усі параметри "навантаження" АТ у групі 5 вищі, порівняно із групою 1 (табл. 3.6 та 3.7). Слід зазначити, що подібна картина незначно підвищених значень ПАТ

підтверджується у іншому чеському дослідженні і корелюється з віком хворих [199]. Високе значення ПАТ може відповідати збільшенню товщини КІМ та ММЛШ та характеризує як пряме навантаження на артеріальні судини, так і механічний тиск на атеросклеротичні бляшки [115,148], при чому важливими регуляторними факторами АТ є симпатична нервова і ренін-ангіотензин-альдостеронова системи [4, 88].

Таблиця 3.6

ІЧГ АТ за даними ДМАТ у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
ІЧГ САТ _д , %	33,6 (21,4- 60,4)## †	32,7 (23,4- 43,9) ## †	7,5 (3,4- 11,5)	31,3 (21,9- 43,6) # †	10,7 (7,5- 13,5)
ІЧГ ДАТ _д , %	12,3 (7,9- 34,3)## †	12,2 (6,9- 50,0) ## †	6,9 (0,8- 10,9)	21,3 (10,9- 35,0) # †	7,5 (3,4- 15,5)
ІЧГ САТ _н , %	76,6 (33,8- 100,0)*###†	64,7 (29,4- 100,0) *###†	10,5 (0,0- 20,0)	35,3 (11,8- 50,0) # †	10,9 (0,0- 17,6)
ІЧГ ДАТ _н , %	11,8 (0,0- 33,8)*###†	7,1 (0,0-33,3) *###†	0,0 (0,0- 5,9)	5,9 (0,0- 16,7) # †	0,0 (0,0- 10,8)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ## – $p < 0,01$ порівняно із групою 3, # – $p < 0,01$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Таблиця 3.7

СерАТ та ПАТ за даними ДМАТ у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
СерАТсд, мм рт.ст.	93,5 (85,6-101,6)### †	89,5 (87,9-99,1) # †	79,6 (77,8-86,3)	86,1 (86,3-99,3) †	80,1 (77,7-87,3)
СерАТд, мм рт.ст.	96,9 (87,4-103,1)### †	90,9 (88,5-101,2) # †	82,0 (80,3-87,8)	90,0 (80,7-102,2) †	82,2 (81,1-88,9)
СерАТн, мм рт.ст.	90,1 (80,2-93,3)*### †	85,0 (83,0-93,6) # †	70,0 (66,7-76,6)	82,1 (73,6-87,8) †	71,0 (67,4-76,2)
ПАТсд, мм рт.ст.	57,3 (50,1-66,3)*### †	54,4 (48,1-64,6) # †	48,0 (43,7-51,2)	52,6 (46,2-59,8) †	47,0 (44,7-50,0)
ПАТд, мм рт.ст.	56,9 (50,4-64,3)## †	56,1 (47,8-63,8) # †	47,5 (44,9-51,4)	54,6 (46,2-59,8) †	48,1 (46,3-51,4)
ПАТн, мм рт.ст.	59,1 (49,1-69,2)*### †	53,9 (48,4-68,3) # †	44,8 (40,0-47,4) †	53,3 (45,9-59,2) †	42,0 (39,8-47,3)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ** – $p < 0,01$ порівняно із групою 2, ## – $p < 0,01$ порівняно із групою 3, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Варіабельність АТ (Вар) на даний час вважається достовірним і простим у використанні фактором оцінки ризику СС захворювань. Останніми роками велика кількість клінічних досліджень чітко визначила внесок Вар у склад СС ризику, пов'язаного з АГ [42, 61, 108]. Крім того, попередні дані ретроспективного аналізу клінічних випробувань свідчать про те, що зменшення Вар антигіпертензивними препаратами є фактором профілактики основних СС подій. Коливання АТ у часовому діапазоні від хвилин до години в основному відображає вплив центральної та вегетативної регуляції та еластичні

властивості артерій. Як зазначено у таблиці 3.8, ВарСАТсд у групі 1 на 1,5% вище, ніж у групі 3 ($p=0,03$) та на 1,2%, ніж у групі 4 ($p=0,04$); ВарСАТн на 1,0% вище, ніж у групі 3 ($p=0,04$) та на 1,1%, ніж у групі 4 ($p=0,03$) при відсутності різниці з групою 2 та статистично незначущим коливанням ВарСАТд. ВарДАТсд у групі 1 на 2,2% вище, ніж у групі 2 ($p=0,008$), на 3,2%, ніж у групі 3 ($p=0,007$) та на 2,5%, ніж у групі 4 ($p=0,007$); ВарДАТд на 1,7% вище, ніж у групі 2 ($p=0,01$), на 2,6%, ніж у групі 3 ($p=0,008$) та на 2%, ніж у групі 4 ($p=0,009$); ВарДАТн на 1,6% вище, ніж у групі 2 ($p=0,04$), на 2,2%, ніж у групі 3 ($p=0,01$) та на 2,0%, ніж у групі 4 ($p=0,02$).

Таким чином, для хворих на РА в поєднанні з РАГ, порівняно з хворими на АГ, характерний вищий ступінь коливання АТ, більші ДАТ та САТ у нічний час і, як наслідок, підвищений ризик розвитку СС захворювань. Наші дані вищі, ніж у дослідженні Ріхачека та ін., які визначили ВарСАТсд у $9,95 \pm 2,47\%$, проте ми вивчали РАГ у хворих на РА, а не АГ, і наша вибірка хворих була більшою [199]. Вар, як і ПАТ, корелюють із збільшенням товщини КІМ та ММЛШ, що робить їх простими предикторами розвитку уражень органів-мішеней.

У хворих на РА в поєднанні з РАГ доцільним є визначення саме ВРП САТ і ДАТ, а не ШРП САТ і ДАТ, тому що останні можуть бути занижені через більш високий АТ у нічний час порівняно з ранковим. У групі 1 ВРП САТ на 9 мм рт.ст. вище, ніж у групі 3 ($p=0,01$) та на 11 мм рт.ст., ніж у групі 4 ($p=0,007$), ВРП ДАТ на 8 мм рт.ст. вище, ніж у групах 2 та 4 ($p=0,01$) і на 9 мм рт.ст., ніж у групі 3 ($p=0,01$). ШРП САТ та ДАТ статистично не відрізняються. Варіабельність, величина і швидкість ранкового підйому АТ у групі 5 нижче, ніж у групі 1 (табл. 3.8).

Варіабельність, ступінь і швидкість ранкового підйому АТ за результатами ДМАТ у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
ВарСАТ сд, %	14,2 (12,6- 17,0)## †	13,7 (12,5- 15,9) ## †	12,7 (11,5- 18,4)	13,0 (12,3- 17,0)	10,8 (8,8- 19,0)
ВарСАТд, %	14,6 (12,6- 16,3)†	13,9 (12,1- 15,7) †	13,4 (11,2- 18,8)	13,9 (12,2- 16,7)	13,2 (11,7- 19,3)
ВарСАТн, %	9,5 (7,6- 13,5)##†	9,0 (8,0- 12,2) † †	8,5 (6,9- 12,4)	8,4 (8,1- 11,6)	8,4 (7,2- 12,0)
ВарДАТсд, %	20,2 (16,8- 24,0)*##†	18,0 (14,3,- 22,4) †	17,0 (14,7- 30,0) †	17,7 (16,6- 22,7) †	15,3 (10,5- 33,2)
ВарДАТд, %	19,7 (16,4- 24,1)*##†	18,0 (13,9- 23,9) #†	17,1 (16,1- 25,4) †	17,8 (15,4- 24,3) †	15,7 (10,8- 34,7)
ВарДАТн, %	14,6 (9,8- 18,5)*##†	13,0 (9,8- 16,7) #†	12,4 (9,5- 19,3) †	12,6 (11,0- 16,4) †	11,4 (10,7- 16,8)
ВРП САТ, мм рт.ст.	47,0 (38,0- 68,0)##†	43,0 (45,0- 68,0) ## †	38,0 (23,0- 46,0) †	36,0 (30,0- 54,0) †	23,5 (24,0- 50,0)
ВРП ДАТ, мм рт.ст.	34,0 (34,0- 47,3)*##	26,0 (24,0- 48,0) †	25,0 (17,0- 42,0) †	26,0 (25,0- 41,0) †	22,0 (20,0- 37,5)
ШРП САТ, мм рт.ст./год	8,5 (-22,5- 18,0)†	9,3 (-15,7- 20,5) †	9,6 (5,2- 16,7)	12,9 (8,9- 30,6) †	7,3 (6,6- 14,5)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ‡ - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Цікавими виявилися результати кореляційного аналізу. У осіб 1 групи жіночої статі відзначається вищі ВарДАТсд ($r=0,29$, $p<0,05$), ВарДАТд ($r=0,26$, $p<0,05$) та ВарДАТн ($r=0,38$, $p<0,05$); із збільшенням віку зростають значення ДАТн ($r=0,33$, $p<0,01$), ПАТсд ($r=0,31$, $p<0,05$), ПАТд ($r=0,31$, $p<0,05$), ПАТн ($r=0,32$, $p<0,05$) та ІЧГ ДАТн ($r=0,37$, $p<0,01$), що відповідає та розширює раніше отримані результати [199]. При більшій тривалості РА реєструється вища кількість night-reackers ($r=0,30$, $p<0,05$); хворі, що приймали НПЗП мають вищі показники офісних САТ ($r=0,27$, $p<0,05$) і ДАТ ($r=0,33$, $p<0,01$), САТсд ($r=0,31$, $p<0,05$), САТд ($r=0,36$, $p<0,01$) та САТн ($r=0,33$, $p<0,01$); Серед хворих із вісцеральними проявами РА вища кількість night-reackers ($r=0,27$, $p<0,05$), ВарСАТн ($r=0,27$, $p<0,05$), ВарДАТн ($r=0,26$, $p<0,05$) та СРП ДАТ ($r=0,32$, $p<0,05$); при вищому рівні СРБ більший СРП САТ ($r=0,25$, $p<0,05$), при більшому значенні DAS28-СРБ вищі рівні САТсд ($r=0,25$, $p<0,05$), ДАТсд ($r=0,32$, $p<0,05$) та САТн ($r=0,28$, $p<0,05$), ІЧГ ДАТн ($r=0,30$, $p<0,05$) та СРП САТ ($r=0,26$, $p<0,05$). У хворих з більш тривалим перебігом АГ вищі офісний САТ ($r=0,27$, $p<0,05$), САТсд ($r=0,30$, $p<0,05$), ДАТсд ($r=0,32$, $p<0,05$), ДАТд ($r=0,34$, $p<0,01$), ДАТн ($r=0,39$, $p<0,01$), ІЧГ САТд ($r=0,36$, $p<0,01$), ІЧГ ДАТд ($r=0,38$, $p<0,01$), ІЧГ ДАТн ($r=0,41$, $p<0,01$), ВарСАТд ($r=0,27$, $p<0,05$), СерАТд ($r=0,34$, $p<0,01$), СерАТн ($r=0,28$, $p<0,05$), ПАТсд ($r=0,30$, $p<0,05$), ПАТд ($r=0,31$, $p<0,05$) та ПАТн ($r=0,33$, $p<0,05$). При збільшенні рівня ІЛ-6 відмічено вищі значення САТсд ($r=0,27$, $p<0,05$), ДАТн ($r=0,41$, $p<0,01$), ПАТн ($r=0,31$, $p<0,05$) та нижчі рівні СНЗ САТ і ДАТ (відповідно $r=-0,35$ і $r=-0,32$, $p<0,05$). При високому значенні ММР-3 збільшуються ІЧГ ДАТн ($r=0,32$, $p<0,05$) та СРП САТ ($r=0,27$, $p<0,05$).

3.3 Оцінка показників якості життя, оцінки когнітивних функцій та емоційної сфери у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити та їх роль в перебігу захворювань

Аналіз нейропсихологічної сфери хворих 1 групи показав, що КП виявляються у 57 (91,9 %) осіб, що тотожне хворим 2 групи (33 (84,6%) осіб) і у 1,5 рази частіше, ніж у 3 та 4 групах (відповідно $\chi^2=14,6$ та $\chi^2=13,9$, обидва

$p < 0,001$) і у 4 рази вища, ніж у 5 групі (2 (22,7%) осіб, $\chi^2=45,7$, $p < 0,001$). Наші результати у групі 3 відповідають результатам дослідження, що включало 210 пацієнтів з РА та 70 здорових осіб. У більше ніж двох третин пацієнтів з РА діагностовано КП. Середні показники MMSE були значно нижчими у суб'єктів з РА порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Нейропсихічні порушення були більш поширеними у пацієнтів з РА (59,5%), ніж у осіб контрольної групи (17,1%) ($p < 0,001$) [251]. Враховуючи, що середній бал за MMSE у хворих на РА в поєднанні з РАГ становив 27,0 (24,0-28,0), серед обстежених переважали хворі з легкими та помірними КП, менш часто реєструвалася «м'яка» деменція ($p < 0,05$). У структурі КП за MMSE відмічено зниження уваги та рахунку (пункти 11-13), порівняно із групами 2, 3, 4 і 5, а також довготривалої пам'яті (пункти 14-18) порівняно із хворими груп 3 та 4 ($p < 0,05$), що відповідає результатам інших досліджень [131, 156]. У структурі КП переважали зрушення у сфері праксису - 54 (87,1%) випадків та концентрації уваги і рахунку - 40 (64,5%), $p < 0,05$. За методикою Луріє у групі 1 зниження короткочасної пам'яті відзначено у 31 (50,0%) осіб, що у 1,5 рази вище, ніж у групах 3 та 4 ($\chi^2=5,2$ і $\chi^2=8,2$ відповідно, $p < 0,05$). Зниження довготривалої пам'яті у групі 1 тотожне: 31 (50,0%) осіб, що у 1,6 рази вище, ніж у групах 3 та 4 (відповідно $\chi^2=8,4$ та $\chi^2=10,5$, $p < 0,05$). Відповідно до таблиць Шульте, ефективність уваги у осіб групи 1 на 10,3 сек та 7,3 сек нижча, ніж у групах 3 та 4 відповідно ($p < 0,05$), а частка осіб із зниженою увагою становить 40 (80,6%), що у 2 та 1,5 рази вище, ніж у групах 3 та 4 (відповідно 16 (39,0%) та 22 (59,5%) осіб, $p < 0,05$). На підставі багатofакторного регресійного аналізу виявлено, що жіноча стать, похилий вік, висока активність РА, тривале застосування ГКС (більше $5,0 \pm 2,0$ років) та необхідність прийому НПЗП є чинниками розвитку когнітивних порушень ($p < 0,05$) [156]. При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що при високій активності РА ($r=0,30$), потребі у прийомі НПЗП ($r=0,34$), високих САТсд і ДАТсд ($r=0,35$ і $r=0,33$), тяжкій гіпертрофії міокарда ($r=0,37$), розвитку ЕД та потовщення КІМ ($r=0,42$ і $r=0,48$) розвиваються КП (усі $p < 0,05$). Внесок активності та товщини КІМ було підтверджено раніше [131]. У 51 (82,3 %) хворих на РА в поєднанні з РАГ реєструється зниження темпу

сенсомоторних реакцій та уваги, що відповідає хворим на РА в поєднанні з АГ (31 (79,5%) хворих), частота у 2,1 рази вище, порівняно з хворими на РА (16 (39,0%) осіб, $\chi^2=21,3$, $p<0,001$) та у 1,4 рази, ніж у пацієнтів з АГ (16 (39,0%) осіб, $\chi^2=18,2$, $p<0,001$) (табл. 3.9 та 3.10, рис. 3.2 та 3.3). Підвищення рівня СРБ та висока активність РА за DAS28-СРБ тісно асоціювалися із порушенням довготривалої пам'яті (відповідно ВШ=1,29, 95 % ДІ 1,04-2,78 та ВШ=1,41, 95 % ДІ 1,05-3,25, обидва $p<0,05$).

Таблиця 3.9

Розподіл хворих дослідних груп та сумарний бал за MMSE, n (%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
Немає КП, n (%)	7 (11,3)## †	5 (12,8) ## †	16 (39,0) †	13 (35,1) †	17 (77,3)
Легкі КП, n (%)	26 (41,9)†	16 (41,0)	14 (34,1)	19 (51,4) †	2 (22,7)
Помірні КП, n (%)	18 (29,0)‡ †	13 (33,3) ‡ †	8 (19,5) †	5 (13,5) †	0
Початкова деменція, n (%)	11 (17,7)‡†	5 (12,8)	3 (7,3)	0 (0)	0
Сумарна оцінка за MMSE, бали (Me (25% - 75%))	27,0 (24,0-28,0) *##†	27,0 (24,0-27,0) ##†	28,0 (26,0-29,0) †	28,0 (27,0-29,0) †	29,5 (28,8-30,0)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, ‡ – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

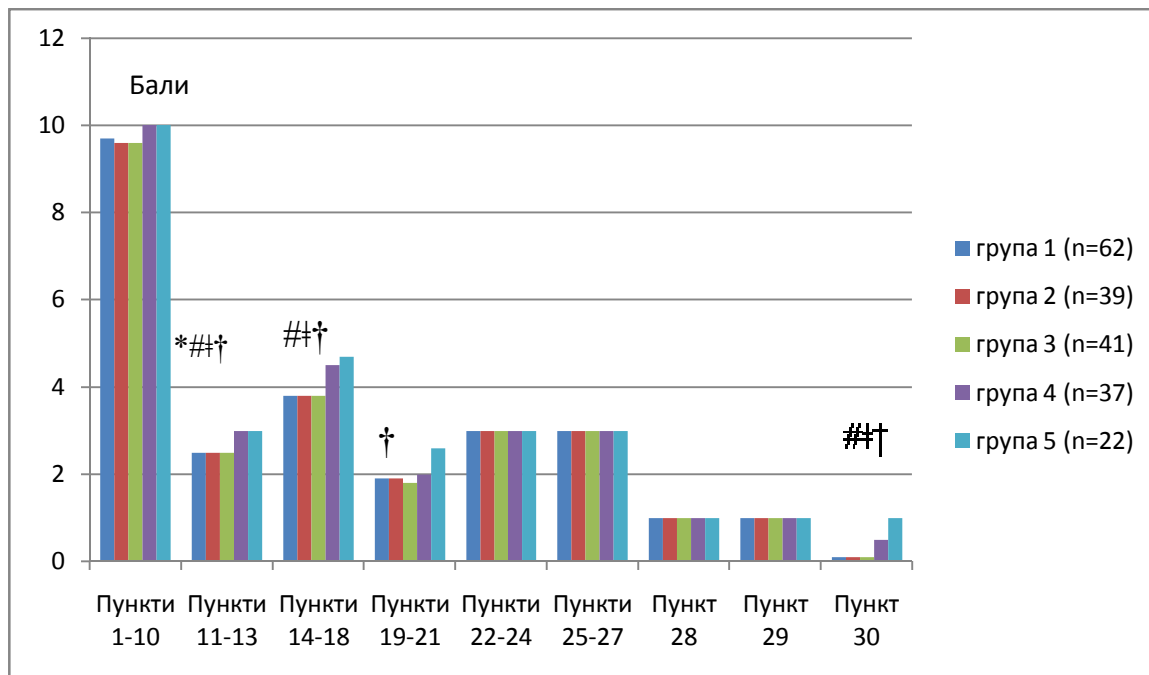


Рис.3.2 Параметри MMSE у хворих дослідних груп, М

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ‡ - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

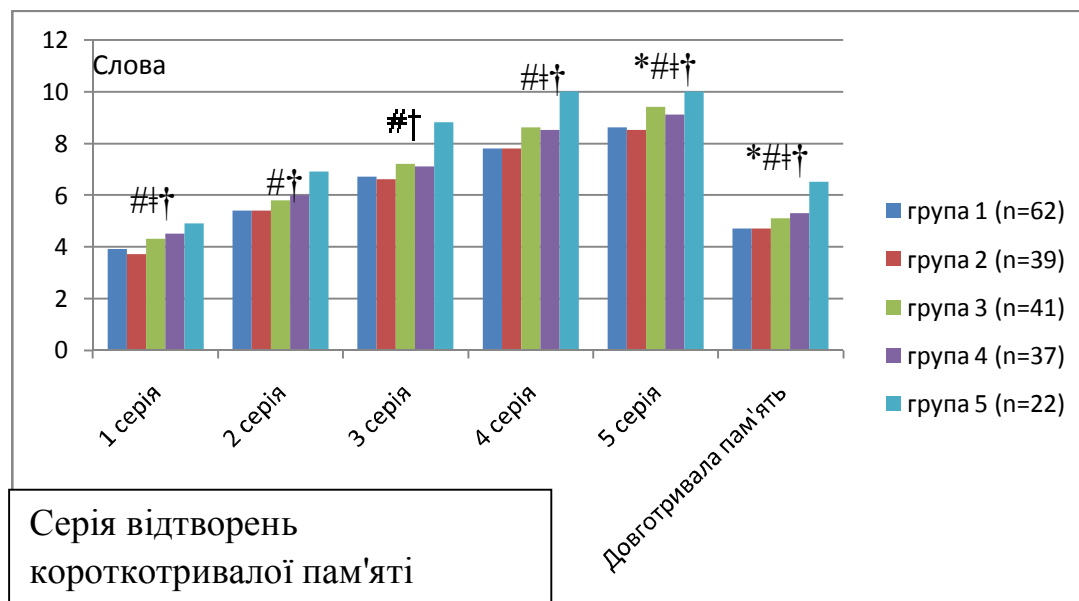


Рис. 3.3 Параметри когнітивної сфери відповідно до методики Луріє у хворих дослідних груп, М

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ‡ - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Параметри когнітивної сфери відповідно до таблиць Шульте у хворих дослідних груп, Me (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
ЕР, сек	44,7 (40,1-49,0) ##†	44,4 (37,2-50,8) ##†	34,4 (32,8-44,3) †	37,4 (33,2-44,9) †	31,9 (28,8-35,7)
ВР, у.о.	1,1 (0,9-1,1) #†	1,1 (0,9-1,1) #†	1,1 (0,9-1,1)	1,1 (1,0 - 1,1) †	0,9 (0,9-1,1)
ПС, у.о.	0,9 (0,9-1,1) #†	0,9 (0,9-1,1) #†	0,9 (0,9-1,1)	0,9 (0,9-1,0) †	1,1 (1,1-1,1)

Примітки: # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Аналіз емоційної сфери хворих 1 групи показав, що симптоми депресії виявляються у 28 (40,3 %) осіб, що тотожне хворим 2 групи (14 (35,9%) осіб), і у 2 рази частіше, ніж у 3 та 4 групах (відповідно $\chi^2=7,1$ та $\chi^2=4,3$, $p<0,05$). Враховуючи, що середній бал за шкалою Бека у хворих на РА в поєднанні з РАГ становив 8,5 (5,0-13,0), серед обстежених переважали хворі з легким тривожно-депресивним станом, менш часто реєструвалися ознаки помірної і вираженої депресії ($p<0,05$). Частота симптомів вираженого тривожно-депресивного стану в 2 рази вища у групі 1 проти групи 2 і не визначається у інших групах. Як зазначено у таблиці 3.11 та на рисунку 3.4, у структурі симптомів депресії переважали зрушення у сфері соматичних проявів, особливо погіршувалися відчуття образу тіла та тілесних відчуттів, втрачалися працездатність та лібідо, прогресувала стомлюваність; в когнітивно-афективній сфері превалювали песимізм, незадоволеність та дратівливість ($p<0,05$). На підставі багатofакторного регресійного аналізу виявлено, що жіноча стать, похилий вік, висока активність РА і тривале лікування ГКС (більше $5,0 \pm 2,0$ років) є чинниками розвитку погіршення емоційної сфери ($p<0,05$). Підвищення

рівня СРБ та висока активність РА за DAS28-СРБ тісно асоціювалися із розвитком симптомів депресії (відповідно ВШ=1,19, 95 % ДІ 1,02-2,66 та ВШ=1,28, 95 % ДІ 1,02-3,29, обидва $p < 0,05$).

Таблиця 3.11

Симптоми депресії у хворих досліджуваних груп за шкалою Бека

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
Немає ознак депресії, n (%)	37 (59,7) ##†	25 (64,1) ##†	32 (78,0) †	30 (81,1) †	22 (0)
Легкі ознаки депресії (субдепресії), n (%)	12 (19,4) #†	6 (15,4) #†	3 (7,3) †	5 (13,5) †	0
Помірні ознаки депресії, n (%)	7 (11,3) ##†	6 (15,4) †	6 (14,6) †	2 (5,4) †	0
Виражені ознаки депресії (середньої тяжкості), n (%)	6 (9,7) *##†	2 (5,1) ##†	0	0	0
Сумарна оцінка ознак депресії, бали (Ме (25% - 75%))	8,5 (5,0- 13,0) *##†	7,0 (6,0- 12,0) ##†	5,0 (2,5- 9,0) †	2,0 (1,0- 8,5) †	0,0 (0,0- 2,3)
Когнітивно-афективна субшкала, пункти 1-13, бали (Ме (25% - 75%))	4,0 (2,0- 7,0) *##†	4,0 (3,0- 6,0) ##†	2,0 (1,0- 6,0) †	1,0 (1,0- 4,5) †	0,0 (0,0- 1,0)
Субшкала соматичних проявів депресії, пункти 14-21, бали (Ме (25% - 75%))	4,5 (3,0- 7,0) *##†	4,0 (3,0- 6,0) ##†	2,0 (1,0- 4,5) †	1,0 (0,0- 4,5) †	0,0 (0,0- 1,0)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

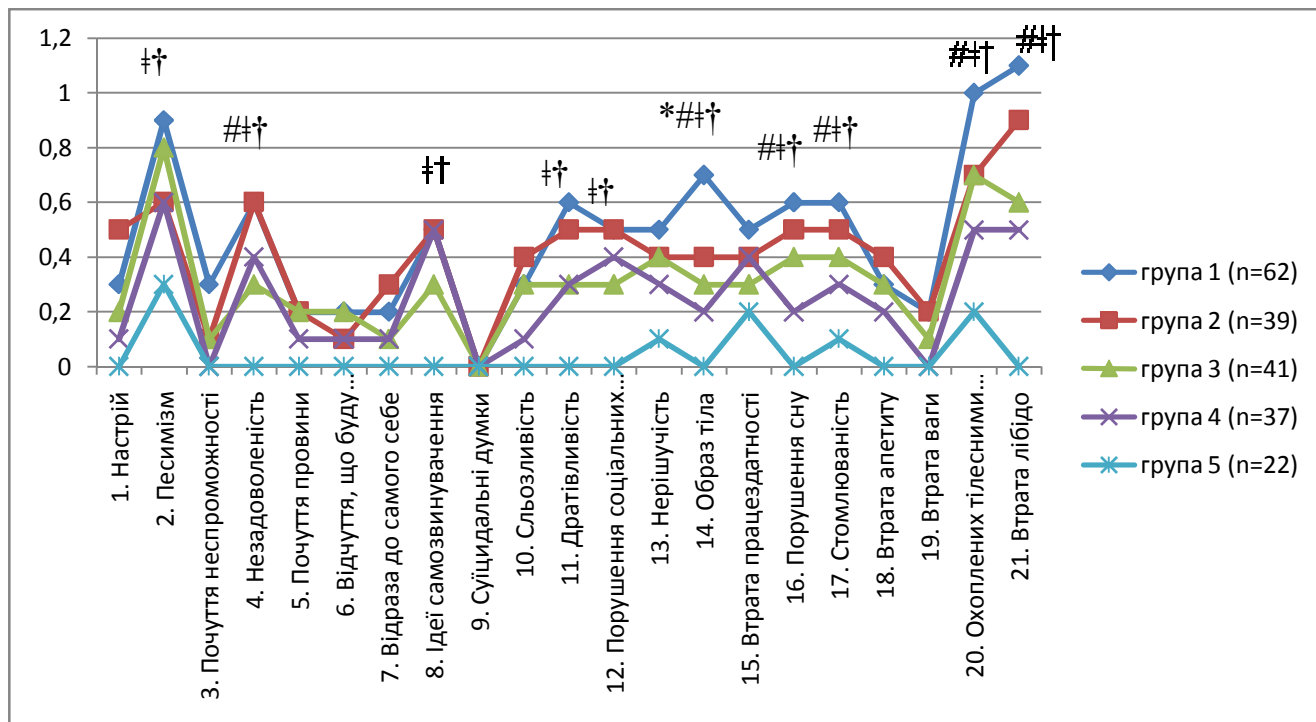


Рис. 3.4 Особливості структури ознак депресії відповідно до шкали Бека у хворих дослідних груп, М

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ‡ – $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

У хворих 1 групи зниження фізичної компоненти здоров'я у 2 рази більш часто відзначається, ніж у групах 3 та 4 (38 (61,3%) осіб проти 12 (29,3%) та 9 (24,3%)), відповідно $\chi^2=4,9$ та $\chi^2=5,2$, $p<0,05$), в той же час, зниження психічної компоненти здоров'я у 3,8 рази більш часто реєструється, ніж у групі 4 (32 (51,6%) проти 5 (13,5%), $\chi^2=12,4$, $p<0,05$). У структурі зниження якості життя переважає зменшення фізичного, рольового та емоційного функціонування, болю та життєздатності (усі $p<0,05$, рис. 3.5).

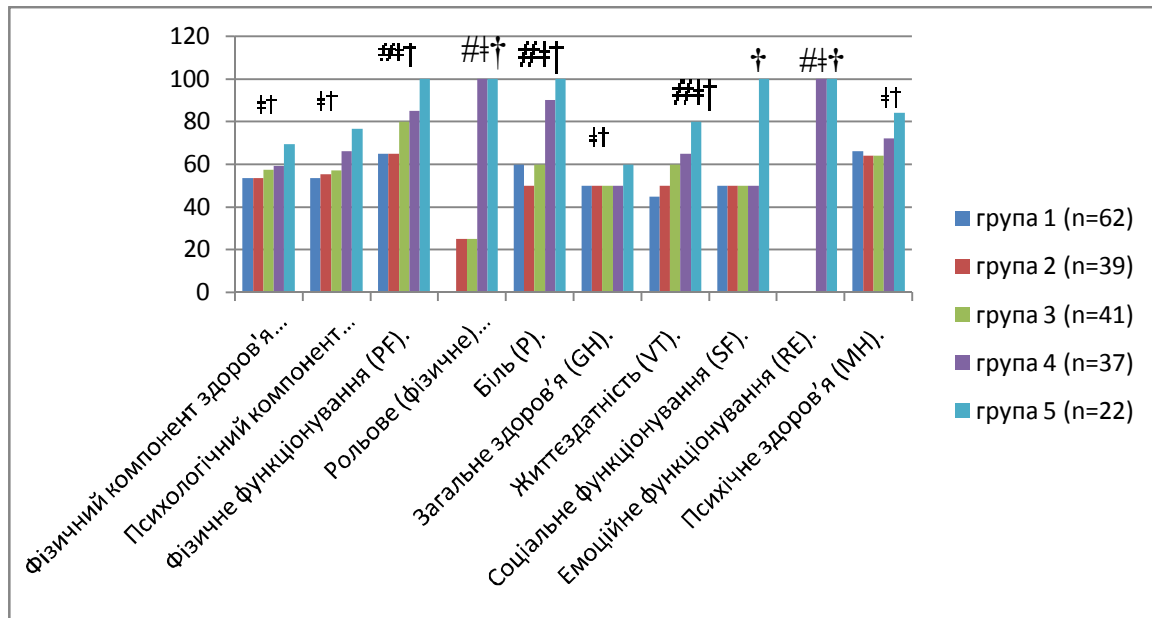


Рис.3.5 Особливості якості життя відповідно до опитувальника SF-36 у хворих дослідних груп, Ме

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, ‡ – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Таким чином, підвищення АТ у хворих на РА в поєднанні з РАГ більш значне у нічний час, гірший контроль ДАТ та більше судинне навантаження на органи і системи у нічний час вказують на необхідність жорсткішого контролю АТ під час сну даних пацієнтів. Підвищується рівень можливого маркера фіброзу (ММР-3) та активність запалення, порушується ліпідний профіль крові у бік зростання атеросклеротичних фракцій холестерину, що асоціювалося з частішим і більш глибоким порушенням когнітивної та емоційної сфери. У хворих на РА в поєднанні з РАГ найбільш часто визначається порушення циркадного ритму за типом non-dippers, що є прогностично несприятливо з погляду розвитку нічних «судинних катастроф».

Матеріали даного розділу опубліковані у наступних джерелах:

1. Кондратюк, В. Є., & Стахова, А. П. (2021) Особливості атерогенезу хворих на резистентну артеріальну гіпертензію у поєднанні з ревматоїдним артритом. 2st International Scientific and Practical Conference. Experimental and

theoretical research in modern science, March 26-28 2021, Kishinev, Moldova. Scientific Collection "InterConf", 47, 337-344.

2. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2021) Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматоїдний артрит: внесок резистентної артеріальної гіпертензії. *2st International Scientific and Practical Conference. Current issues and prospects for the development of scientific research, May 7-8 2021, Orleans, France. Scientific Collection "InterConf", 55, 249-266.*

3. Стахова, А. П., Кондратюк, В. Є. & Шепетько, І. С. (2016) Особливості формування психоневрологічних порушень у хворих старшого віку з ревматоїдним артритом. *"Проблеми старения и долголетия", 25, 76.*

4. Стахова, А. П., Кондратюк, В. Є. & Шепетько, І. С. (2017) Особливості когнітивних порушень у хворих на ревматоїдний артрит. *Тези доповідей VII національний конгрес ревматологів України. Український ревматологічний журнал, 3 (69), 61.*

5. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2018) Особливості формування психоневрологічних порушень у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від кардіоваскулярного ризику. *Збірник тез науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" 26-27 квітня 2018 р., Івано-Франківськ, 2018, 25.*

6. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2019) Оцінка серцево-судинного ризику за шкалою QRisk3 у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т.Малої 15-16 жовтня 2019 р., Харків, 101-102.*

7. Стахова, А. П. (2020) Особливості добового профілю артеріального тиску хворих на ревматоїдний артрит при поєднанні з артеріальною гіпертензією.

Матеріали XXIV Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених 13-15 квітня 2020р., Тернопіль, 16.

8. *Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2021) Особливості формування психоневрологічних порушень у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну гіпертензію. Матеріали XXV науково-практичної конференції «Implementation of modern science and practice» 11-14 травня 2021 р., Варна, Болгарія, 287-288.*

9. *Stakhova, A. & Kondratiuk, V. (2021) Features of depression in patients with rheumatoid arthritis and resistant arterial hypertension. Abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference «Topical issues of practice and science» May 18-21, 2021, London, Great Britain, 312-313.*

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

4.1 Показники структурного стану міокарда та особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артриту

У хворих на АГ зміни геометрії ЛШ, наприклад ексцентрична або концентрична гіпертрофії, тісно пов'язані з ризиком розвитку негативних СС подій [152]. У пацієнтів з РА рано розвиваються ремоделювання ЛШ і негативні кардіо-васкулярні події, навіть за умов нормальних рівнів АТ та ліпідів [49]. Визначено, що наявність РА є незалежним чинником збільшення ризику розвитку ГЛШ, а тяжка ГЛШ, високі рівні СРБ та anti-CCP детермінують розвиток негативних СС подій у майбутньому (відношення ризиків для ГЛШ - 3,28, 95% ДІ 1,03-9,20, $p = 0,03$) [49]. За результатом нашого дослідження у групі 1 частота виявлення ГЛШ у 2,0 рази вище, ніж у групі 3 (88,7% проти 43,9%, $\chi^2=24,0$, $p<0,001$). При аналізі структури ГЛШ встановлено, що у групі 1 найвища частота тяжкої ГЛШ ($\chi^2=8,0$, $p=0,005$), яка у 1,2 рази частіше визначається, ніж у групі 2 ($\chi^2=4,0$, $p=0,046$), у 6,9 рази, ніж в групі 3 ($\chi^2=36,6$, $p<0,001$), у 1,3 рази, ніж у групі 4 ($\chi^2=4,4$, $p=0,037$), а частка легкої ГЛШ - у 2,3 рази менш часта, ніж у групі 3 ($\chi^2=6,0$, $p=0,02$). У групі 1 найбільш часто виявляється ексцентрична ГЛШ з дилатацією ЛШ, яка у 2,8 рази більш часта, ніж у групі 3 ($\chi^2=18,4$, $p<0,001$) і у 1,6 рази, ніж у групі 4 ($\chi^2=4,4$, $p=0,04$). Концентрична ГЛШ з дилатацією ЛШ у групі 1 у 3,5 рази більш часта, ніж у групі 2 ($\chi^2=4,2$, $p=0,04$), у 17,7 ризи, ніж у групі 3 ($\chi^2=20,5$, $p<0,001$) та у 3,3 рази, ніж у групі 4 ($\chi^2=5,8$, $p=0,02$) (табл. 4.1).

Таким чином, для хворих на РА в поєднанні з РАГ більш притаманним є виявлення дилатація порожнини ЛШ, що збільшує тяжкість перебігу АГ та потребу в більш агресивному лікуванні АГ [246].

Таблиця 4.1

Розподіл хворих дослідних груп за ступенем ГЛШ та типом ремоделювання геометрії ЛШ, n (%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
Легка ГЛШ, абс. (%)	6 (9,7) #†	5 (12,8) #†	9 (22,0) †	4 (10,8) #†	5 (22,7)
Помірна ГЛШ, абс. (%)	7 (11,3)†	6 (15,4) †	5 (12,2) †	5 (13,5) †	5 (22,7)
Тяжка ГЛШ, абс. (%)	42 (67,7)*# ##†	22 (56,4) #†	4 (9,8) #†	19 (51,4) #†	0
Нормальна геометрія ЛШ, абс. (%)	7 (11,3)## †	6 (15,4) ##†	23 (56,1) †	9 (24,3) #†	12 (54,5)
Ексцентрична ГЛШ з дилатацією, абс. (%)	21 (33,9)##	13 (33,3) ##†	5 (12,2) #†	8 (21,6) #†	8 (36,4)
Концентрична ГЛШ без дилатації, абс. (%)	16 (25,8)# †	11 (28,2) # †	4 (9,8) #†	12 (32,4) †	0
Концентрична ГЛШ з дилатацією, абс. (%)	11 (17,7)*# ##†	2 (5,1) # †	4 (9,8) #†	2 (5,4) †	0
Ексцентрична ГЛШ без дилатації, абс. (%)	7 (11,3)	7 (17,9) †	5 (12,2) †	6 (16,2) †	2 (9,1)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, ## – $p < 0,01$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Визначено, що TNF α регулює експресію металопротеїназ (MMPs) та їх інгібіторів (TIMPs), що приводять до збільшення співвідношення MMPs / TIMPs, розпаду інтерстиціальних колагенових волокон та розвитку шлуночкової дилатації. На теперішній встановлено, що під дією TNF α

відбувається збільшення синтезу TIMPs, що зумовлює зниження співвідношення MMPs / TIMPs та викликає збільшення синтезу колагену та подальшого фіброзу й розширення порожнини ЛШ. Цей час-залежний ефект TNF- α в індукції ремоделювання міокарда свідчить про наявність «незначного» терапевтичного вікна, в якому можна запобігти розвитку інтерстиціального фіброзу. Це пояснює, чому лікування анти-TNF- α препаратами ефективно для сповільнення процесу дилатації шлуночків лише при введенні на ранній стадії, і явне протиріччя погіршення клінічного стану, викликаного біологічною терапією анти-TNF- α препаратами у пацієнтів з тривалою СН [219].

Аналіз параметрів структурно-функціонального стану серця показав, що у хворих групи 1 ЮЛП і КДО/ППТ більше, ніж у хворих груп 2, 3 та 4: відповідно ЮЛП на 2,8 мл/м², 7,1 мл/м² та 5,2 мл/м², а КДО/ППТ на 2,7 мл/м², 4,2 мл/м² та 5,3 мл/м² (усі $p < 0,05$), що може свідчити про те, що поєднання РА з АГ та поганий контроль АТ з переходом у РАГ може виступати чинником розвитку дилатації, як лівого передсердя, так і ЛШ, що відповідає раніше отриманим даним [27]. ММЛШ та ІММЛШ у хворих групи 1 більше, ніж у груп 2, 3 та 4: відповідно ММЛШ на 16,5 г, 94,5 г та 14,5 г, а ІММЛШ на 7,5 г/м², 42,1 г/м² та 12,9 г/м² (усі $p < 0,05$). Слід зазначити, що товщина МШП та ЗС ЛШ у хворих групи 1 на 2,8 мм та 2,5 мм більше, ніж у групи 3 ($p < 0,05$).

Висока активність РА тісно асоціювалася із розвитком ГЛШ (ВШ=1,32, 95 % ДІ 1,18-12,04, $p < 0,05$) та дилатації ЛШ (ВШ=1,28, 95 % ДІ 1,05-1,19, $p < 0,05$). Вірогідних відмінностей при порівнянні систолічної функції хворих усіх груп (крім групи 5) не виявлено ($p > 0,05$, табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Параметри структурно-функціонального стану серця у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
ЮЛП, мл/м ²	36,9 (33,2- 46,6)*##†	34,1 (29,1- 48,4)	29,8 (24,4- 36,0)*†	31,7 (29,4- 39,3)##†	23,0 (17,7- 25,4)
МШП, мм	11,8 (10,8- 13,0)# †	12,0 (11,0- 13,0)	9,0 (8,6- 10,0)*†	11,0 (10,5- 13,0)*##†	9,0 (8,0- 10,0)
ЗС ЛШ, мм	11,0 (9,8- 11,0)# †	10,0 (10,0- 11,0)	8,5 (8,0- 9,0)*†	11,0 (10,0- 11,5)*##†	8,0 (7,2- 9,0)
ММЛШ, г	253,5 (203,5- 306,3)*##†	237,0 (215,0- 321,0)	159,0 (133,5- 183,0)*†	239,0 (205,0- 299,0)*##†	200,0 (125,8- 220,0)
ІММЛШ, г/м ²	134,9 (111,1- 158,5)*##†	127,4 (115,7- 155,4)##†	92,8 (80,9- 109,3)* †	122,0 (111,0- 149,3)*##†	102,4 (81,6- 112,8)
КДО/ППТ, мл/м ²	68,7 (58,6- 76,8)*##†	66,0 (55,7- 80,6)##†	64,5 (57,3- 71,6)*†	63,4 (55,3- 72,1) †	64,9 (53,2- 76,5)
FS, %	33,5 (29,1- 37,4)†	33,7 (29,3- 35,8) †	37,3 (33,6- 39,6) †	34,6 (32,4- 39,1) †	37,9 (34,9- 39,9)
mFS, %	16,2 (13,1- 21,1)†	19,7 (14,9- 21,3)	18,9 (15,2- 22,1)	18,2 (15,8- 21,5)	20,8 (19,8- 22,7)
ФВ ЛШ, %	60,7 (55,9- 64,3)†	62,5 (55,9- 65,2) †	65,6 (62,0- 68,8)	62,0 (59,9- 65,3) †	67,8 (63,5- 69,9)

Примітки: * – p < 0,05 порівняно із групою 2, # – p < 0,05 порівняно із групою 3, † – p < 0,05 порівняно із групою 4, ‡ - p < 0,05 порівняно із групою 5.

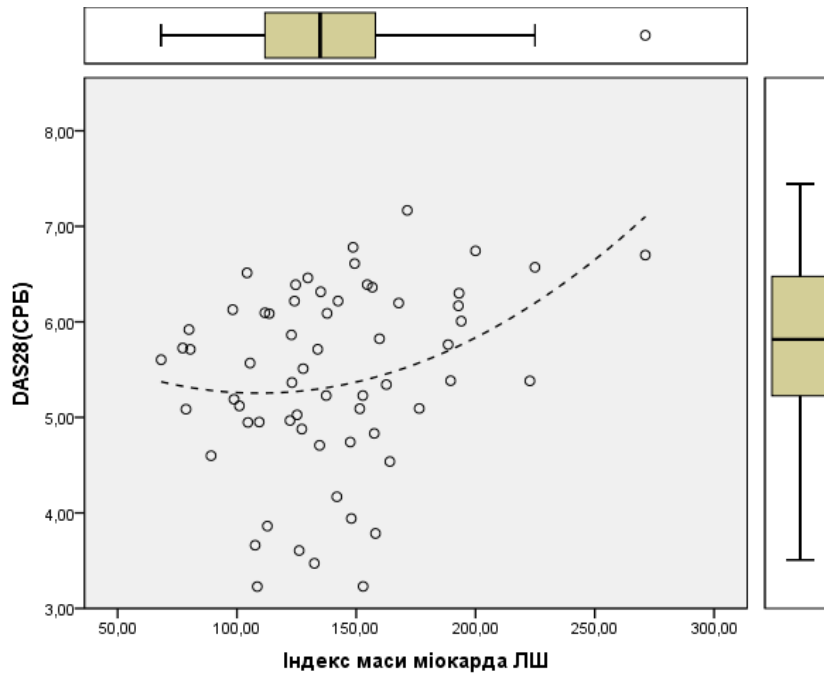


Рис.4.1 Кореляція між активністю РА та гіпертрофією ЛШ ($r=0,33$, $p<0,05$).

Для осіб чоловічої статі більш характерними є вищі рівні ІММЛШ та ступінь дилатації порожнин лівих передсердя та шлуночка (відповідно $r=0,29$, $r=0,32$ та $r=0,30$, $p<0,05$). Вік хворих, тривалість АГ та активність РА детермінують розвиток тяжкої ГЛШ (відповідно $r=0,29$, $r=0,31$ та $r=0,33$ (рис. 4.1), $p<0,05$), висока активність РА визначає розвиток дилатації ЛШ ($r=0,32$, $p<0,05$), що відповідає раніше отриманим даним [159]. У осіб категорії night-reaskers вищий ризик розвитку важкої ГЛШ ($r=0,38$, $p<0,05$) [12]. Високі варіабельність САТн та ДАТн, а також низький СНЗ АГ пов'язані із розвитком тяжкої ГЛШ (відповідно $r=0,34$, $r=0,37$, $r=-0,44$, всі $p<0,05$) та дилатації ЛШ (відповідно $r=0,41$, $r=0,37$, $r=0,94$, всі $p<0,05$).

4.2 Діастолічна функції у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити

Серед пацієнтів, що не мали в анамнезі ішемічної хвороби серця, але характеризувалися вищими рівнями сироваткових ІЛ-6, СРБ та TNF- α у 2-4 рази зростав ризик розвитку СН, в тому числі її діастолічний варіант [63, 126]. У пацієнтів з РА порівняно з особами, які не страждають ні на РА, ні на будь-

які ССЗ, може визначатися ДД ЛШ без маніфестної СН [97, 198]. ДД ЛШ включає механічні та структурні порушення, такі як гіпертрофія або інтерстиціальний фіброз, порушення релаксації міоцитів внаслідок ішемії, зменшення розтяжності та порушене діастолічне наповнення ЛШ [214]. ДД ЛШ може виступати попередником виникнення СН. Пацієнти з РА більш схильні до розвитку ДД ЛШ та підвищеного систолічного тиску в легеневій артерії [27, 215]. Поширеність ДД ЛШ, яка визначалася за критеріями 2009 American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI) у хворих на РА становить 31-37% [57, 137]. Слід зазначити, що критерії 2016 ASE/EACVI дотепер широко не використовуються і оцінка ДД ЛШ проводилася у більшості досліджень за допомогою Е/А [56, 206]. При обстеженні хворих на РА, у 60 осіб (середній вік $50 \pm 10,2$, 91,7% жінок, середній DAS28-СРБ $2,9 \pm 0,9$) ДД ЛШ не визначалася, у 319 хворих (середній вік 58 років, 78% жінок, низька активність, без відомих серцево-судинних захворювань) частота ДД ЛШ становила 24% [200]. Таким чином, сучасний аналіз даних тканинної доплерокардіографії широкої вибірки хворих на РА з високою активністю та наявністю супутніх патологій є актуальним і можливо дозволить отримати нові данні.

При аналізі ДД ЛШ наших пацієнтів ми виявили, що у хворих 1 групи ДД ЛШ у 1,2 рази частіше виявляється, ніж у хворих групи 2 (88,7% проти 76,9%, $\chi^2=4,4$, $p=0,04$), у 1,7 рази частіше, ніж у хворих групи 3 (проти 53,7% $\chi^2=30,0$, $p<0,001$) і у 1,3 рази частіше, ніж у хворих групи 4 (проти 67,6% $\chi^2=13,1$, $p<0,001$). У структурі ДД ЛШ пацієнтів групи 1 переважає порушення релаксації, яка у 2,3 рази більш часта, ніж псевдонормальний тип ДД ЛШ (59,7% проти 25,8% $\chi^2=23,4$, $p<0,001$) і у 18,7 разів, ніж рестриктивний тип ДД ЛШ (проти 3,2% $\chi^2=75,3$, $p<0,001$). Частка виявлення псевдонормального типу ДД ЛШ у 1 групі не відрізняється від груп 2 та 3 (відповідно 59,0% та 48,8%, $p>0,05$) і у 1,3 рази вища, ніж у групі 4 (проти 46,2% $\chi^2=3,9$, $p<0,05$), а рестриктивний тип ДД ЛШ у групах 1 та 2 виявляється з однаковою частотою (3,2% та 2,6%, $p>0,05$), у групах 3 та 4 даний тип не виявлявся, у групі 5 частота ДД ЛШ становить 3 (13,6%), виявляється тільки порушення релаксації. Крім

того, висока активність РА тісно асоціюється із розвитком ДД ЛШ (ВШ=7,43, 95 % ДІ 1,24-76,99, $p<0,05$), що підтверджувалося у іншому дослідженні [104]. Більша тривалість РА та прийом ГКС детермінують розвиток ДД ЛШ за рахунок зменшення Е/А (відповідно $r=-0,39$, та $r=0,31$, $p<0,05$), що підтверджувалося у проведених дослідженнях [137, 198, 208].

Таким чином, слід зробити висновок, що при поєднанні РА з АГ, обтяженням РАГ та високою активністю РА відбувається потенціювання негативних факторів, що впливають на ДД ЛШ та призводять до вищої частоти виявлення ДД ЛШ, в структурі якої вища частка діагностики рестриктивного типу ДД ЛШ. Наше дослідження наводить докази того, що тривалість захворювання та прийом ГКС можуть виступати клінічними предикторами розвитку ДД ЛШ у хворих на РА. Було висунуто гіпотезу, що у хворих на РА може існувати постійний субклінічний запальний процес міокарда, що призводить до порушення його функції [137].

При аналізі параметрів ДД ЛШ ми виявили, що у хворих групи 1 Е ЛШ менше, ніж у груп 2, 3 та 4 (відповідно на 1,6 см/сек, 1,9 см/сек та 3,3 см/сек менше ніж у групі 4 (усі $p<0,05$); А ЛШ вище, ніж у груп 2, 3 та 4 (відповідно на 3,5 см/сек, 7,5 см/сек та 2,4 см/сек (усі $p<0,05$); Е/А ЛШ менше, ніж у груп 2, 3 та 4 (відповідно на 1,0 од., 2,0 од. та 2,0 од. (усі $p<0,05$); DT ЛШ менше, ніж у груп 3 та 4 (відповідно на 5 мсек та 10 мсек менше (усі $p<0,05$); IVRT ЛШ у групах не відрізняється. При порівнянні параметрів тканинної доплерехокардіографії ми встановили, що величини e'_{med} , e'_{lat} та E' у хворих групи 1 менші, ніж у груп 2, 3 та 4: відповідно e'_{med} на 0,9 см/сек, 3,0 см/сек та 1,7 см/сек; e'_{lat} на 0,8 см/сек, 3,1 см/сек та 2,2 см/сек; E' на 0,8 см/сек, 2,7 см/сек та 1,9 см/сек (усі $p<0,05$). E/e'_{med} , E/e'_{lat} та E/E' у хворих групи 1 вище, ніж у груп 2, 3 та 4: відповідно E/e'_{med} на 0,7 см/сек, 1,7 см/сек та 1,1 см/сек; E/e'_{lat} на 0,9 см/сек, 1,7 см/сек та 0,8 см/сек; E/E' на 0,7 см/сек, 1,6 см/сек та 0,9 см/сек (усі $p<0,05$). Швидкість регургітації на ТК у групі 1 вище, ніж у групах 2, 3 та 4 (відповідно на 0,2 см/сек, 0,2 см/сек і 0,3 см/сек, усі $p<0,05$). Вірогідної різниці пікових систолічних і пізніх діастолічних міокардіальних швидкостей в

області мітрального кільця у групах 1, 2, 3 та 4 не виявлено ($p>0,05$). У групі 5 ДД ЛШ не виявляється (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Параметри діастолічної функції ЛШ у хворих, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
1	2	3	4	5	6
E ЛШ, см/сек	63,6 (55,0- 72,6)*## †	65,2 (50,9- 68,7) †	65,5 (56,4- 82,1) †	66,9 (49,9- 76,2) *†	69,7 (66,7- 82,6)
A ЛШ, см/сек	71,4 (64,1- 86,2) *##†	67,9 (59,8- 82,5) # †	63,9 (55,6- 73,6) *†	69,0 (66,5- 88,1) †	55,4 (48,3- 63,7)
E/A ЛШ	0,8 (0,7-1,1) *##†	0,9 (0,6- 1,1) # †	1,0 (0,8-1,3) *†	1,0 (0,7- 1,1) *##†	1,34 (1,19- 1,51)
DT ЛШ, мсек	170,0 (151,5- 218,5)##†	166,0 (144,0- 204,0) †	164,0 (141,0- 196,0) *†	160,0 (150,0- 212,0) *#	160,0 (133,0- 182,0)
e' med, см/сек	8,6 (7,1- 10,1) *##†	9,5 (6,6- 10,5) # †	11,6 (8,0- 13,1) *†	10,3 (6,6- 11,8) *##†	11,3 (9,7- 13,9)
e' lat, см/сек	9,6 (7,6- 10,7) *##†	10,4 (7,9- 11,2) # †	12,7 (10,0- 14,1) *†	11,8 (7,3- 12,3) *##†	14,0 (11,5- 16,1)
E', см/сек	9,2 (8,0- 10,5) *##†	10,0 (7,3- 10,4) # †	11,9 (9,5- 13,7) *	11,1 (7,5- 11,5) *†	12,5 (10,8- 15,8)
E/ e' med	7,5 (6,5-8,7) *##†	6,8 (6,2- 8,5) # †	5,9 (5,2-7,5) *	6,4 (6,2- 8,8) #	6,0 (5,4- 7,1)
E/e' lat	7,0 (5,8-8,5) *##†	6,1 (5,7- 7,6) # †	5,3 (4,5-6,7) *†	6,2 (5,0- 7,7) #†	5,0 (4,7- 6,1)
E/E'	7,2 (6,2-8,2) *##†	6,5 (5,9- 7,4) # †	5,6 (4,8-6,9) *†	6,3 (5,8- 7,8) †	5,5 (5,1- 6,3)

1	2	3	4	5	6
ТК, м/сек	2,6 (2,2-3,0) *##†	2,4 (2,3-2,9) ## †	2,3 (2,2-2,5)	2,4 (2,3-2,8)	2,3 (2,2-2,6)
S', см/сек	7,0 (6,3- 8,3)†	7,2 (6,6-7,8) †	8,2 (7,0-9,4)	7,1 (6,3-7,8) †	8,7 (7,4-9,0)
A', см/сек	9,0 (7,3- 11,2)	9,4 (7,7- 10,6) †	9,3 (7,9- 11,1) †	8,9 (7,9- 10,0)	8,5 (7,4- 10,3)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

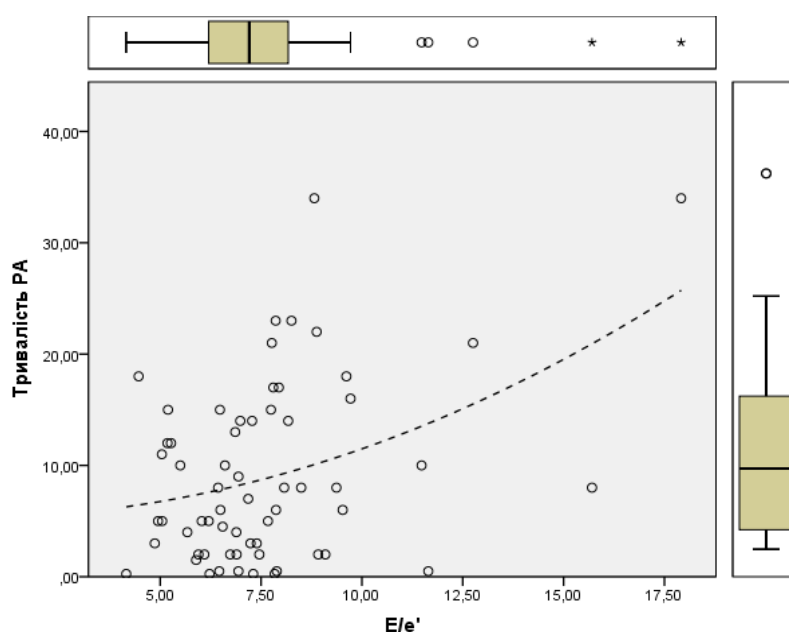


Рис.4.2 Кореляція між тривалістю РА та ДД ЛШ ($r=0,38$, $p<0,05$)

Більша тривалість РА, серопозитивний варіант РА та прийом НПЗП і ГКС і високий рівень ММР-3 детермінують розвиток ДД ЛШ за рахунок збільшення відношення E/e' (відповідно $r=0,38$ (рис. 4.2), $r=0,31$, $r=0,29$, $r=0,27$ та $r=0,29$, усі $p<0,05$). Низький СНЗ АТ, високі ПАТсд, н та СерДАТ корелюються із ростом величини E/e' (відповідно $r=-0,42$, $r=0,34$, $r=0,34$, $r=0,45$ та $r=0,42$, усі $p<0,05$).

4.3 Особливості ендотеліальної функції та структурні зміни загальних сонних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити

У пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ часто діагностується порушення ендотеліальної функції (ЕФ) як при визначенні характеристики часу відновлення вихідного діаметру ПА (ЧВВД), так і ЕЗВД, що співпадає із вже проведеними дослідженнями серед різних груп хворих на РА чи АГ [15, 43, 123,164]. Збільшення ЧВВД у 1,4 рази більш поширене у групі хворих 1, ніж у групах 3 та 4 ($\chi^2=3,8$ та $\chi^2=4,7$ відповідно, $p<0,05$), частота зниження ЕЗВД у групі хворих 1 у 1,3 рази вища, ніж у групі 2 ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$), у 1,4 рази, ніж у групі 3 ($\chi^2=5,1$, $p<0,05$) і у 2,3 рази, ніж у групі 4 ($\chi^2=20,1$, $p<0,001$). У структурі зменшення ЕЗВД хворих на РА в поєднанні з РАГ визначення парадоксальної вазоконстрикції (ПВК) у 1,4 рази вище, ніж у групі 2 ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$), у 1,6 рази, ніж у групі 3 ($\chi^2=4,6$, $p<0,05$) та у 1,6 раз, ніж у групі 4 ($\chi^2=8,8$, $p<0,05$); ЕД, в свою чергу, у групі 1 у 4,5 рази більш поширена, ніж у групі 4 ($\chi^2=19,6$, $p<0,05$)(табл. 4.4).

Отже, у хворих на РА в поєднанні з РАГ притаманним є ендотеліальна дисфункція переважно за рахунок зростання частки хворих з ПВК і зниженням ЕЗВД, що може призводити до втрати адекватного контролю АТ і розвитку негативних СС подій.

Після порівняння параметрів судинної реактивності, ми визначили, що у групі 1 приріст діаметру плечової артерії (ПД ПА) вищий, ніж у групах 2, 3 та 4 (на 4,7%, 8,1% та 10,7% відповідно, всі $p<0,05$). У групі 1 встановлено вищі значення ВД та ВРс, ніж у групах 2, 4 та 4: ВД на 2,0 мм, 5,0 мм і 3,0 мм, а ВР на 1,0 мм, 2,5 мм і 1,5 мм відповідно (всі $p<0,05$). Середній ЧВВД у дослідних групах статистично не відрізняються між собою, за виключенням групи 5, де ЕД не відмічалось (табл. 4.5).

Розподіл хворих дослідних груп за визначення параметрів ЕД, n (%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
НР за ЧВВД, абс. (%)	33 (53,2)##†	24 (61,5) †	27 (65,9) †	25 (67,6) †	17 (77,3)
ЕД за ЧВВД, абс. (%)	29 (46,8)##†	15 (38,5) †	14 (34,1) †	12 (32,4) †	5 (22,7)
НР за ЕЗВД, абс. (%)	28 (45,2)*##†	23 (59,0) †	24 (61,0) †	28 (75,7) *†	22 (100,0)
ЕД за ЕЗВД, абс. (%)	15 (24,2)†	8 (20,5) †	8 (19,5) †	2 (5,4) *##†	0
ПВК за ЕЗВД, абс. (%)	19 (30,6)*##†	8 (20,5) †	8 (19,5) †	7 (18,9) †	0

Примітки: # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Кореляційний аналіз показав, що з підвищенням рівня СРБ та DAS28-СРБ ПД ПА зменшується ($r=-0,61$ та $r=-0,49$ відповідно, $p<0,01$). Даний факт свідчить про те, що зменшення клініко-лабораторної активності РА асоціюється з покращенням судинної реактивності. Це мало своє підтвердження у дослідженні de Groot L. та ін., який уточнив, що не зважаючи на зниження активності РА та покращення ЕФ, судинна реактивність не відновлюється до вихідних значень [58]. Високий рівень СРБ у нашому дослідженні тісно асоціювався із зменшенням ПД (ВШ=1,09, 95 % ДІ 1,02-1,16, $p=0,02$, рис. 4.3).

Параметри ЕЗВД у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
ВД, мм	39,0 (35,8-43,3) *###†	37,0 (36,3-44,0) †	34,0 (30,5-38,5) †	36,0 (33,0-40,0) †	27,5 (27,0-31,3)
ДДК, мм	44,0 (37,8-50,0)†	42,0 (36,3-46,8) †	39,0 (30,0-45,5) †	45,0 (39,5-49,0) †	37,0 (32,0-38,3)
ВРС, мм	19,5 (17,9-21,6) *###†	18,5 (18,1-22,0) †	17,0 (15,3-19,3) †	18,0 (18,0-20,0) *†	13,8 (13,5-15,6)
ДР, мм	22,0 (18,9-25,0)†	21,0 (18,1-23,4) †	19,5 (15,0-22,8) †	22,5 (19,8-24,5) †	18,5 (16,0-19,1)
ЧВ ВД, хв.	4,0 (3,0-6,0)†	4,0 (4,0-5,0) †	4,0 (4,0-5,0) †	3,0 (2,0-4,5) *#	3,5 (3,0-4,1)
ПД, %	8,1 (-3,6-21,5)*##†	12,8 (-5,5-14,7) ##†	16,2 (3,2-21,8) *†	18,8 (9,6-23,6) *##†	26,4 (15,2-36,0)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно із групою 2, # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ## – $p < 0,01$ порівняно із групою 3, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

У хворих, які систематично приймали НПЗП чи ГКС, відмічено більш виражене зменшення ПД до вазоконстрикції ($r=0,30$ та $r=0,29$ відповідно, обидва $p<0,05$). Варто відмітити, що при збільшенні рівня офісного та добового ДАТ, зниженні СНЗ АТ у хворих на РА в поєднанні з РАГ зменшується ПД ($r=-0,26$, $r=-0,29$ та $r=0,32$ відповідно, усі $p<0,05$). Ступінь ГЛШ та наявність дилатації порожнин міокарда корелюються із значенням ПД ($r=-0,31$ та $r=-0,35$ відповідно, обидва $p<0,05$).

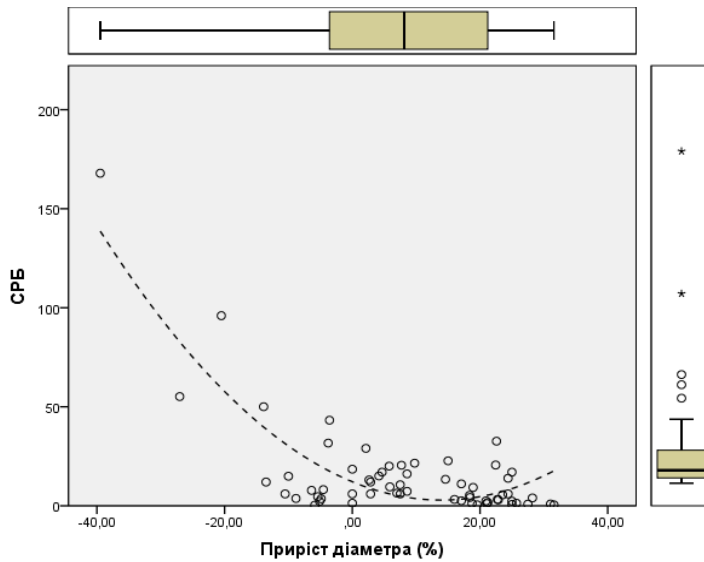


Рис.4.3 Кореляція між активністю РА та ЕД ($r=-0,61$, $p<0,05$)

При зниженні рівнів ЛПНЩ відмічається погіршення судинної реактивності ($r=0,27$, $p<0,05$). Водночас, підвищений ризик розвитку ССЗ, що пов'язаний з РА, парадоксально відповідає відносно низьким концентраціям ЗХС («ліпідний парадокс»), який був пов'язаний із наявністю системного запалення, а у нашій когорті хворих співвідноситься із ПД ($r=0,30$, $p<0,05$), що тотожне іншим проведеним дослідженням [168, 169]. Концентрація ЛПВЩ корелюється із вищим значенням судинної реактивності ($r=0,29$, $p<0,05$), що було раніше підтверджено іншими дослідниками [76]. Необхідно зазначити, що зростання рівня ЛПВЩ асоціюється зі збільшенням утворення eNOS та продукування NO (вазодилатора) [177]. Ferré et al. довели, що рівень ЛПВЩ тісно пов'язаний з судинною реактивністю [76, 81].

Ми встановили, що у курців, хворих на РА в поєднанні з РАГ, вища частота виявлення порушення ЕФ ($r=0,32$, $p<0,05$). Вазодилаторна здатність макро- та мікросудинного русла на тлі куріння зменшується через зниження біодоступності NO, що пов'язана з eNOS. Таким чином, фармакологічні і нефармакологічні заходи, які направлені на припинення хворими куріння, підвищення концентрації ЛПВЩ у крові та зниження рівнів ТГ, можуть відігравати значну позитивну роль на периферичну ЕД у хворих на РА [76].

У пацієнтів 1 групи товщина КІМ обох Заг.СА на 0,3 мм більше, ніж у групі 3 та на 0,1 мм, ніж у групі 4 (0,8 (0,6-0,9) мм проти 0,5 (0,4-0,6) мм та 0,7

(0,7-0,9) мм, обидва $p < 0,05$), порівняно із групою 2 статистичної відмінності не виявлено. При порівнянні внутрішньопросвітних утворень визначено високу частоту виявлення атеросклеротичних бляшок у групі 1, яка у 3 рази частіше діагностується, ніж потовщення КІМ та у 7 разів перевищує визначення нормальної товщини КІМ (відповідно $\chi^2=70,2$ та $\chi^2=54,1$, обидва $p < 0,01$). Бляшки у групі 1 в 4 рази більш часто виявляються, ніж у групі 3 ($\chi^2=43,8$, $p < 0,01$) та у 2 рази, ніж у групі 4 ($\chi^2=10,4$, $p < 0,05$). У групі 1 діаметр правої Заг.СА в діастолу на 0,9 мм більший, ніж у групі 3, в систолу - на 0,8 мм, діаметр лівої Заг.СА в діастолу на 0,8 мм та в систолу - на 1,0 мм ($p < 0,05$), що свідчить про більш виражену дилатацію даних артерій. У групі 5 відмічено тенденцію до потовщення КІМ при збережених діаметрах судин (табл. 4.6 і 4.7).

Таблиця 4.6

Розподіл хворих за структурою внутрішньопросвітних утворень, n (%)

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
Потовщення КІМ справа, абс. (%)	14 (22,6)## †	9 (23,1) ## †	19 (46,3) †	18 (48,6) †	4 (18,2)
Бляшки справа, абс. (%)	42 (67,7)## †	25 (64,1) ## †	7 (17,1) †	15 (40,5) †	0
Нормальна КІМ справа, абс. (%)	6 (9,7)## †	5 (12,8) # †	15 (36,6) †	4 (10,8) †	18 (81,8)
Потовщення КІМ зліва, абс. (%)	3 (4,8)## †	1 (2,6) ## †	18 (43,9) †	21 (56,8) †	2 (9,1)
Бляшки зліва, абс. (%)	57 (91,9)## †	37 (94,9) ## †	6 (14,6) †	13 (35,1) †	0
Нормальна КІМ зліва, абс. (%)	2 (3,2)## †	1 (2,6) ## †	17 (41,5) †	3 (8,1) †	20 (90,9)

Примітки: # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, † - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

**Параметри доплерівського сканування загальної сонної артерії у хворих,
Me (25% - 75%)**

Показник	група 1 (n=62)	група 2 (n=39)	група 3 (n=41)	група 4 (n=37)	група 5 (n=22)
Діаметр правої Заг.СА в діастолу, мм	5,6 (5,2-6,1) #†	5,3 (5,1-6,0) #†	4,7 (4,6-5,1) †	5,3 (5,1-5,4) †	3,7 (3,5-3,9)
КІМ справа, мм	0,8 (0,6-0,9) ##†	0,8 (0,7-1,0) ##†	0,5 (0,4-0,6) †	0,7 (0,7-0,9) †	0,3 (0,3-0,4)
Діаметр лівої Заг.СА в діастолу, мм	5,5 (5,1-6,1) #†	5,5 (5,2-5,8) #†	4,7 (4,4-5,1) †	5,2 (5,0-5,4) †	3,7 (3,6-3,9)
КІМ зліва, мм	0,8 (0,6-0,9) ##†	0,8 (0,7-1,0) ##†	0,5 (0,4-0,6) †	0,8 (0,7-0,9) †	0,4 (0,3-0,4)

Примітки: # – $p < 0,05$ порівняно із групою 3, † – $p < 0,05$ порівняно із групою 4, ‡ - $p < 0,05$ порівняно із групою 5.

Вік, тривалість АГ, висока активність РА, високі рівні ЗХС та ХС-ЛПНЩ пов'язані з прогресивним збільшенням товщини КІМ (відповідно $r=0,32$, $r=0,29$, $r=0,27$ (рис. 4.4), $r= 0,35$ та $r=0,44$, $p<0,05$). Товщина КІМ збільшується при зменшенні СНЗ ДАТ і САТ (відповідно $r=-0,34$ та $r=-0,31$, $p<0,05$) та розвитку ГЛШ ($r=0,45$, $p<0,05$).

Встановлено, що у хворих на РА в поєднанні з АГ значно вища частота виявлення атеросклеротичних бляшок, ніж у пацієнтів з АГ, при чому наявність РАГ суттєво не впливає на прогресування атеросклерозу. Нещодавно, при аналізі даних 450 хворих на РА, атеросклероз був виявлений у 238 пацієнтів (52%). Вік, АГ та співвідношення ЗХС / ЛПВЩ позитивно пов'язані з товщиною КІМ. Наявність бляшок була пов'язана з віком, показником активності та курінням ($p<0,05$) [261].

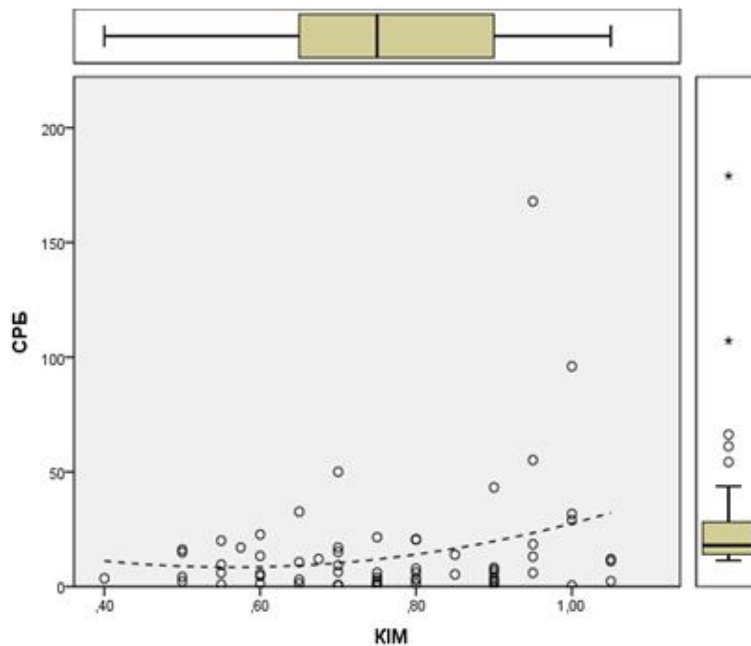


Рис.4.4 Кореляція між активністю РА та потовщенням КІМ ($r=0,27$, $p<0,05$)

Отже, для пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ характерним є часте виявлення порушення ендотеліальної функції як в часовій характеристиці, так і структурно-функціональній. Висока клініко-лабораторна активність у хворих, вік та поганий контроль АТ тісно асоціювалися із розвитком порушення ЕФ. У хворих на РА в поєднанні з РАГ частіше виявляються атеросклеротичні бляшки, більші діаметр і товщина КІМ ЗагСА.

Матеріали даного розділу опубліковані у наступних джерелах:

1. Кондратюк, В. Є.& Стахова, А. П. (2021) Особливості атерогенезу хворих на резистентну артеріальну гіпертензію у поєднанні з ревматоїдним артритом. 2st International Scientific and Practical Conference. Experimental and theoretical research in modern science, March 26-28 2021, Kishinev, Moldova. Scientific Collection "InterConf", 47, 337-344.

2. Кондратюк, В. Є.& Стахова, А. П. (2021) Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматоїдний артрит: внесок резистентної артеріальної гіпертензії 2st International Scientific and Practical Conference. Current issues and prospects

for the development of scientific research, May 7-8 2021, Orleans, France. Scientific Collection "InterConf", 55, 249-266.

3. Стахова, А. П. (2021) Функціональні зміни міокарда у хворих на ревматоїдний артрит та резистентну артеріальну гіпертензію. Міжнародний науковий журнал «Грааль науки» № 6 (Червень, 2021) за матеріалами I Міжнародної науково-практичної конференції «Modern science: concepts, theories and methods of basic and applied research», 25 червня 2021 року, Вінниця, Україна та Відень, Австрія, 374-378.

4. Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2018) Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: особливості змін серця та магістральних судин. Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України "Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування". Український ревматологічний журнал, 3 (73), 84.

5. Стахова, А. П. & Кондратюк, В. Є. (2019). Особливості порушень діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України 25-27 вересня 2019 р. Український кардіологічний журнал, 26 (1), 14-15.

6. Стахова, А. П., Кондратюк, В. Є. & Красюк І. В. (2019) Ревматоїдний артрит і артеріальна гіпертензія: особливості порушень ендотеліальної функції. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України 25-27 вересня 2019 р. Український кардіологічний журнал, 26№(1), 16.

7. Стахова, А. П. (2020) Структурно-функціональні зміни міокарда у хворих на ревматоїдний артрит та артеріальну гіпертензію. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції "Youngscience 2.0" 19 лютого 2020р., Київ, 73-74.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПАРАМЕТРИ, ДОБОВІ ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ТА МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ НА ТЛІ ОДНОТИПНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

5.1 Вплив блокатору альдостерону на клінічні та лабораторні показники у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артриту

Проводився аналіз впливу спіронолактону на клініко-лабораторну активність РА у хворих з РАГ. На тлі тривалого лікування спіронолактоном у хворих 1 групи відмічено зменшення активності РА: зниження рівня СРБ з 6,4 (4,0-20,1) мг/л до 4,2 (2,0-11,6) мг/л ($p=0,04$) та DAS28-СРБ з 5,6 (4,9-6,4) балів до 4,0 (3,4-5,0) балів ($p<0,0001$). Проте, у хворих 2 групи не зареєстровано динаміки активності РА: СРБ з 8,2 (3,2-16,6) мг/л до 10,9 (2,5-27,6) мг/л ($p=0,3$) та індекс DAS28-СРБ: 5,7 (5,0-6,1) балів проти 5,6 (5,0-6,5) балів ($p=0,6$). Це свідчить про можливе посилення протизапального ефекту основної терапії на фоні тривалого прийому антагоністу альдостерону. Наші дані зіставні з результатами іншого дослідження, в якому брало участь 24 хворих на РА (середній вік $49 \pm 1,8$ років; тривалість захворювання $8,5 \pm 5,8$ років) з високою активністю РА на фоні 12-тижневої терапії спіронолактоном 2 мг/кг/добу. Продемонстровано зменшення як рівня СРБ з $15,2 \pm 3,8$ до $9,4 \pm 2,6$ мг / дл ($p = 0,019$), так й індексу DAS28-СРБ: з $6,9 \pm 0,25$ балів до $4,1 \pm 0,31$ балів ($p < 0,05$) [227].

На тлі прийому спіронолактону не отримано електролітних порушень: у хворих 1 групи рівень калію не перевищує референтних значень та несуттєво збільшується з 4,7 (4,2-5,0) до 4,8 (4,4-5,2) ммоль/л ($p=0,02$), що кореспондує з результатами іншого дослідження, у якому зафіксовано збільшення рівня калію на 0,2 ммоль/л ($p<0,001$) у хворих із діастолічним типом СН [70]. Рівень натрію

на тлі терапії залишається незмінним: 145,0 (141,0-146,0) ммоль/л проти 145,0 (141,0-147,0) ммоль/л ($p=0,8$). Це підтверджує безпечність тривалої терапії спіронолактоном у хворих на РАГ у поєднанні з РА. У хворих групі 2 відзначається незмінність рівня калію: 4,5 (4,2-5,0) ммоль/л проти 4,5 (4,2-5,0) ммоль/л ($p=0,3$), проте рівень натрію збільшується з 143,0 (140,0-145,0) ммоль/л до 146,0 (142,5-150,0) ммоль/л ($p=0,01$), що свідчить про потенційний прогіпертензивний ефект, спричинений затримкою натрію.

У нашому дослідженні встановлено, що у групі 1 після 12-місячного прийому спіронолактону рівень MMP-3 зменшився з 8,9 (7,8-9,5) нг/мл до 8,1 (7,5-9,0) нг/мл ($p=0,001$) проти несуттєвої зміни у групі 2: з 9,0 (8,5-9,3) нг/мл до 8,7 (8,4-9,1) нг/мл ($p=0,73$). Таким чином, тривалий прийом спіронолактону можливо може здійснювати антифібротичний вплив, що потребує подальшого дослідження як у тотожній групі, так і у хворих з монопатологією РА чи АГ.

До лікування у хворих обох груп визначався високий рівень запалення, але рівні ІЛ-6 і ІЛ-10 статистично не відрізнялися в обох групах. Однак, у групі 1 після 12 місяців терапії рівень ІЛ-6 знизився на 58,6% ($p < 0,0001$) при незмінності такого у групі 2. Можна припустити, що спіронолактон пригнічує прозапальну та окислювальну активність Ang II, тим самим блокуючи вісь агіотензин-альдостерон, збільшуючи концентрацію ІЛ-6 [144]. У групі 1 після прийому спіронолактону рівень ІЛ-10 зріс на 3,1,8% ($p < 0,001$) без статистично значущої динаміки у групі 2, що свідчить про можливе збільшення протизапальних ефектів ІЛ-10 на фоні блокування мінералокортикоїдних рецепторів [211, 232]. Динаміка рівня СРБ співпадає із визначенням змін у рівнях ІЛ-6 та ІЛ-10. На фоні блокування альдостерону у пацієнтів 1 групи знижується активність РА: зменшення рівня СРБ на 34,4% ($p = 0,004$) та індексу DAS28-СРБ на 28,6% ($p < 0,0001$). У пацієнтів 2 групи динаміки активності РА не виявлено (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники цитокінового статусу хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Ме (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЛ-6, пг/мл	16,2 (2,8-40,6)	6,7 (3,3-10,5)***	20,1 (7,1-40,9)	19,4 (13,0-31,9)
ІЛ-10, пг/мл	8,8 (6,4-12,7)	11,6 (0,5-21,9)***	7,2 (4,4-12,7)	7,5 (4,6-10,6)
СРБ, мг/л	6,4 (4,0-20,1)	4,2 (2,0-11,6)**	8,2 (3,2-16,6)	10,9 (2,5-27,6)
DAS28-СРБ, бал	5,6 (4,9-6,4)	4,0 (3,4-5,0)***	5,7 (5,0-6,1)	5,6 (5,0-6,5)

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ порівняно зі значеннями показників до лікування.

На початку дослідження в обох групах відзначався помірний 10-річний фатальний ризик розвитку ССЗ як за рівнем ФШ, так і QRISK3. Через 12 місяців терапії спіронолактоном ризик зменшився на 26,5% за ФШ та на 16,8% за QRISK3 (з 11,7 (7,3-16,6) % до 8,6 (6,2-11,0) % та з 11,3 (1,8-18,5) % до 9,4 (5,8-15,8) % відповідно, обидва $p < 0,05$). У 2 групі достовірної різниці не виявлено (з 11,9 (9,7-24,8) % до 11,7 (10,7-16,6) % та з 11,9 (8,1-27,2) % до 11,7 (9,7-26,0) % відповідно). На початку дослідження у групі 1 частота дисліпідемії (ДЛ) становила 22 (73,3%) особи, а після терапії зменшилася майже вдвічі - до 13 (43,3%, $\chi^2=14,5$, $p < 0,05$). У групі 2 поширеність ДЛ не змінилася: тенденція до підвищення (з 19 (63,3%) осіб до 23 (76,7%) осіб). При оцінці ліпідного профілю встановлено, що через 12 місяців терапії у 1 групі знижуються рівні ЗХС на 11,5%, ТГ на 6,7%, ХС ЛПНЩ на 13,3%, ІА на 33,3% та АІР на 100%, ЗХС/ ХС ЛПВЩ на 25,1%, а рівень ХС ЛПВЩ збільшується на 9,3% (всі $p < 0,05$). Наші дані співпадають із результатами інших вчених, у дослідженні

яких хворі з гірсутизмом приймали 100 мг спіронолактону протягом 3 місяців [173]. Зниження рівня ХС ЛПНЩ в осіб з РА в поєднанні з РАГ вдвічі відчутніше, ніж у 6-місячному дослідженні серед жінок з полікістозом яєчників (100 мг спіронолактону), у яких відмічали лише тенденцію до підвищення рівня ХС ЛПВЩ [225]. Без терапії спіронолактоном знижуються рівні ТГ на 10,1% та ХС ЛПНЩ на 5,7%, що можливо зумовлено зменшенням активності РА на тлі базисної терапії. Рівні ХС ЛПДНЩ не змінюються (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Параметри ліпідного профілю груп до та після терапії, Me (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	5,47 (4,94-6,42)	4,84 (4,36-5,59)**##	5,54 (4,74-6,07)	5,38 (5,03-6,70)
ТГ, ммоль/л	1,20 (0,85-1,75)	1,12 (0,90-1,61)**	1,29 (0,97-1,53)	1,16 (1,05-1,70)*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,47 (3,12-4,11)	3,01 (2,57-3,69)** #	3,32 (2,91-4,36)	3,51 (3,07-4,63)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,50 (1,11-2,00)	1,64 (1,32-1,90)* ##	1,36 (1,19-1,83)	1,45 (1,22-1,82)
ЗХС/ ХС ЛПВЩ, у.о.	3,79 (2,98-4,67)	2,84 (2,48-3,79) * ##	3,68 (3,07-4,85)	3,82 (3,15-4,58)
ІА, у.о.	2,76 (1,98-3,67)	1,84 (1,48-2,79)** ##	2,69 (2,07-3,85)	2,82 (2,15-3,58)
АІР, у.о.	-0,10 (-0,30-0,16)	-0,20 (-0,36-0,08)** ##	-0,08 (-0,23-0,15)	-0,05 (-0,23-0,08)

Примітки: * – P < 0,05, ** – P < 0,01 порівняно зі значеннями показників до лікування, # – P < 0,05, ## – P < 0,01, у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2 після лікування.

При проведенні кореляційного аналізу визначено, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ групи 1 визначається зв'язок між рівнем СРБ та ЗХС ($r=0,45$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,34$, $p<0,05$) та ХС ЛПВЩ ($r=-0,38$, $p<0,05$), а також через 12 місяців: Δ СРБ і Δ ЗХС ($r=0,52$, $p<0,01$), Δ ТГ ($r=0,50$, $p<0,01$), Δ ХС ЛПВЩ ($r=0,32$, $p<0,05$), Δ ІА ($r=0,30$, $p<0,05$) та Δ АІР ($r=0,31$, $p<0,05$). Ці дані підтверджують асоціативність процесів зниження активності запалення та поліпшення ліпідного спектру крові на тлі терапії з додаванням спіронолактону. У групі 2 при зменшенні рівня СРБ знижується рівень ТГ ($r=0,30$, $p<0,05$).

5.2. Зміни параметрів системної гемодинаміки на тлі призначення антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити

На початку дослідження групи співставні за рівнями офісного АТ і жоден із пацієнтів обох груп не досягав цільових значень офісних САТ і ДАТ. Після 12 місяців терапії з включенням спіронолактону 26 (86,7%) пацієнтів 1-ї групи досягли цільове значення САТ порівняно з 23 (76,7%) пацієнтів 2-ї групи ($\chi^2 = 12,4$, $p < 0,001$), цільові значення ДАТ досягнуто у 30 (100,0%) пацієнтів у групі 1 порівняно з 25 (83,3%) пацієнтів у групі 2 ($\chi^2 = 4,1$, $p = 0,002$), що відповідає і підтверджує дані, зібрані раніше [60, 259]. У групі 1 більш потужно знижується саме рівень офісного ДАТ - на 13,7% ($p < 0,001$), офісний САТ зменшується на 11,9%, а ПАТ - на 8,7% ($p < 0,01$), що підтверджується іншими дослідженнями [44, 60, 77, 94]. Водночас, зниження АТ відмічалось у групі 2, але не настільки виражене: відповідно на 5,7%, 4,6% та 4,0% ($p < 0,01$, табл. 5.3).

Отримані нами результати свідчать про необхідність проведення дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів та використанням новітніх інформативних лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Таблиця 5.3

Параметри системної гемодинаміки у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, $M \pm \sigma$

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Офісний САТ, мм рт. ст.	143,0±6,4	125,9±6,1**	140,8±7,6	132,6±4,4**
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	84,4±5,1	72,8±4,0***	84,0±6,5	80,0±6,3**
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	58,5±6,6	53,1±5,6**	56,8±8,0	52,6±7,5**

Примітки: ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ порівняно зі значеннями показників до лікування.

При зменшенні офісних САТ і ДАТ знижуються рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ: встановлено кореляційний зв'язок між Δ офісного САТ та Δ ЗХС і Δ ХС ЛПНЩ ($r=0,35$ і $r=0,42$, $p<0,05$), Δ офісного ДАТ та Δ ТГ і Δ ХС ЛПНЩ ($r=0,32$ і $r=0,41$, $p<0,05$).

На початку дослідження у пацієнтів обох груп не реєструвалася різниця за циркадним профілем АТ, однак через 12 місяців лікування спіронолактоном у хворих 1 групи змінився профіль АТ на більш сприятливий: збільшується частка осіб із найсприятливішим профілем АТ (Dippers) на противагу зменшення кількості осіб із найнесприятливішим (Night-peakers) ($\chi^2=24,8$, $p<0,05$) за наявності незначної динаміки у групі 2 (зменшення частки Night-peakers та збільшення частки Over-dippers ($\chi^2=7,5$, $p<0,05$), що також відносять до прогностично несприятливих профілів (табл. 5.4)). Це особливо важливо, так як у хворих 1 групи цей процес відображає зменшення СС ризику, більшою мірою судинних "катастроф" [237].

Таблиця 5.4

Розподіл хворих основної та групи порівняння за циркадним профілем АТ до та після 12 місяців терапії, n (%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Dippers, абс, (%)	11 (36,7%)	19 (63,3%)**	11 (36,7%)	14 (46,7%)
Non-dippers, абс, (%)	12 (40,0%)	9 (30,0%)	11 (36,7%)	7 (23,3%)
Over-dippers, абс, (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)	7 (23,3%)*
Night-peakers, абс, (%)	5 (16,7%)	0 (0%***)	5 (16,7%)	2 (6,7%)*

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ порівняно зі значеннями показників до лікування.

Беручи до уваги показники ДМАТ після 12 місяців прийому спіронолактону, 27 (90,0%) та 26 (86,7%) пацієнтів вже досягли цільових значень САТсд і ДАТсд відповідно, порівняно із кількістю у 9 (30,0%) та 16 (53,3%) серед пацієнтів групи 2 ($\chi^2=22,5$ і $\chi^2=7,9$, $p<0,05$). Після терапії спіронолактоном САТсд та ДАТсд знизилися на 11,8% та на 17,8% відповідно ($p<0,01$) проти менш значимого зниження у групі 2: 5,5% і 7,5% відповідно ($p<0,05$). На тлі лікування блокатором альдостерону САТд, ДАТд, САТн та ДАТн знизилися на 10,7%, 16,4%, 16,7%, та 19,7% ($p<0,05$) проти менш значної динаміки групи 2 (11,1% ($p<0,05$), 8,5% ($p<0,05$), 1,9% ($p>0,05$) та 10,0% ($p<0,05$)). Значення Макс САТ та ДАТ, мін САТ у хворих 1 групи знизилися суттєво: на 13,4%, 12,4% та 15,7% відповідно ($p<0,01$) проти менш виразної, але статистично вірогідної динаміки у групі 2: відповідно 10,9%, 9,0% та 11,9% ($p<0,05$). ЧСС у обох групах не відрізняється до та після лікування (табл. 5.5). Варто відмітити, що динаміка змін АТ при проведенні ДМАТ у пацієнтів групи 1 відповідає змінам їх офісного АТ: більш суттєво зменшується ДАТ. Після порівняння наших даних з літературою варто сказати, що динаміка зменшення САТ відповідає результатам пацієнтів з РАГ, а зменшення ДАТ більш виразне [44].

Таблиця 5.5

Параметри АТ у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Ме (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5
САТсд, мм рт.ст.	141,5 (134,1-144,6)	124,9 (120,7-128,5)**	142,0 (137,8-146,6)	134,2 (128,7-137,5) *
ДАТсд, мм рт.ст.	83,4 (80,8-86,3)	74,5 (72,6-76,0)**	84,3 (73,2-88,0)	78,0 (69,9-80,2) *
САТд, мм рт.ст.	142,0 (135,5-146,8)	127,1 (124,7-134,7)*	146,5 (130,2-147,4)	130,3 (127,5-140,7) *
ДАТд, мм рт.ст.	79,0 (73,6-87,0)	70,0 (70,4-81,0)*	86,9 (69,0-87,1)	79,5 (65,4-85,2) *
САТн, мм рт.ст.	136,8 (131,8-146,2)	118,9 (114,2-127,2)**	137,7 (122,5-146,3)	135,1 (118,4-141,6)
ДАТн, мм рт.ст.	70,0 (63,6-76,2)	64,9 (61,9-74,7)*	79,9 (61,1-84,5)	71,9 (65,7-77,5) *
СНЗ САТ, %	4,3 (-2,5-12,6)	11,7 (6,7-19,1)**	7,4 (-4,1-13,1)	12,6 (2,5-22,0)
СНЗ ДАТ, %	9,7 (3,9-16,7)	15,3 (12,1-20,1)*	11,2 (4,7-15,6)	16,1 (9,6-24,9)
Макс САТ, мм рт.ст.	182,5 (163,5-219,8)	159,5 (147,8-18,3)**	185,0 (173,3-198,0)	165,0 (156,0-174,0) *
Макс ДАТ, мм рт.ст.	113,5 (98,3-133,3)	101,5 (87,0-119,0)**	116,0 (105,5-134,3)	97,0 (87,0-104,5) *
Мін САТ, мм рт.ст.	94,0 (66,0-101,0)	85,0 (59,5-98,0)**	90,0 (74,5-105,3)	99,0 (96,3-108,0) *

Продовження Таблиці 5.5

1	2		3		4		5	
Мін ДАТ, мм рт.ст.	48,0 53,5)	(36,3-	45,5 50,5)	(31,0-	46,5 56,3)	(30,8-	43,0 54,0)	(31,8-
ЧССсд, уд/хв	68,2 75,6)	(60,1-	68,1 74,5)	(62,5-	62,5 73,8)	(58,9-	64,7 69,2)	(60,5-
ЧССд, уд/хв	71,7 77,1)	(62,9-	68,7 74,8)	(62,7-	65,7 76,8)	(61,2-	68,7 75,6)	(60,8-
ЧССн, уд/хв	57,1 64,9)	(51,5-	68,6 75,5)	(60,,9-	56,5 63,4)	(51,2-	61,1 65,8)	(60,4-

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$ порівняно зі значеннями показників до лікування.

Якщо проаналізувати дані, що відображають "навантаження" тиском на органи-мішені, у групі 1 відмічено виразну і суттєву динаміку зниження негативної пошкоджуючої дії підвищеного АТ. Ініціально у обох групах ІЧГ САТд і ІЧГ САТн збільшені понад 25%, що відображає надмірне навантаження тиском на судини та органи-мішені, однак через 12 місяців терапії спіронолактоном у хворих 1 групи ІЧГ САТд та ІЧГ САТн знизилися на 37,0%, та 17,9% (обидва $p < 0,05$), у групі 2 динаміки немає ($p > 0,05$). Не дивлячись на те, що на первинному етапі ІЧГ ДАТд та ДАТн не перевищували референтних значень норми, на фоні терапії спіронолактоном ІЧГ ДАТд та ІЧГ ДАТн знизилися на 37,4% та 56,9% ($p < 0,01$). У групі 2 позитивної динаміки не відмічено: ІЧГ ДАТд у них збільшився на 24,8% ($p < 0,05$), а ІЧГ ДАТн знизився лише на 5,6% ($p > 0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

ІЧГ АТ за даними ДМАТ у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Ме (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЧГ САТ _д , %	31,6 (13,9-56,3)	19,9 (10,2-46,3)**	34,0 (22,2-63,8)	30,6 (20,5-60,4)
ІЧГ ДАТ _д , %	12,3 (6,1-42,6)	7,7 (2,5-33,6)**	12,5 (8,3-34,3)	15,6 (8,2-33,8)
ІЧГ САТ _н , %	58,8 (23,5-95,6)	48,3 (18,5-74,6)*	64,7 (45,6-100,0)	62,9 (40,9-97,5)
ІЧГ ДАТ _н , %	6,5 (0,0-29,2)	2,8 (0,0-20,9)**	7,1 (0,0-41,1)	6,7 (0,0-32,9)

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування.

СерАТ у хворих обох груп ще не перевищував рівень 100 мм рт.ст., що свідчить про відсутність пошкоджуючої дії АТ на міокард та судини початково, однак позитивна динаміка, відображена зменшенням рівнів СерАТ_{сд}, СерАТ_д, СерАТ_н на 7%, 8,9% та 7,5%, простежується (усі $p < 0,05$), без динаміки у групі 2 ($p > 0,05$). ПАТ за даними ДМАТ був вищим за 45 мм рт.ст. на початку дослідження у обох групах, що вказує на підвищення ризику розвитку СС катастроф. На тлі лікування спіронолактоном ПАТ_{сд}, ПАТ_д та ПАТ_н знизилися на 5,4%, 11,5% та 10,9% (усі $p < 0,05$) проти тенденції до збільшення на 1,4%, 2,3% та 0,3% у групі 2 (усі $p > 0,05$) (табл. 5.7).

Таким чином, попри те, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ незалежно від схеми призначеного лікування відмічено зниження офісного АТ (САТ, ДАТ), при більш глибокому аналізі параметрів ДМАТ, при прогностично не занадто загрозливому перевищенні АТ, ризик розвитку СС "катастроф" все ж таки зростає.

Таблиця 5.7

СерАТ та ПАТ за даними ДМАТ у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Ме (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СерАТсд, мм рт.ст.	93,6 (83,4-101,5)	87,0 (78,4-97,4)*	93,5 (85,6-103,2)	91,8 (82,0-98,7)
СерАТд, мм рт.ст.	94,0 (85,3-103,0)	85,6 (78,4-97,1)*	93,5 (88,7-104,4)	90,7 (87,4-98,7)
СерАТн, мм рт.ст.	87,0 (77,2-93,0)	80,5 (72,7-88,2)*	87,0 (80,2-94,2)	87,1 (78,9-92,8)
ПАТсд, мм рт.ст.	56,9 (50,7-66,3)	50,4 (48,1-57,7)*	57,4 (47,7-66,9)	58,2 (49,8-67,7)
ПАТд, мм рт.ст.	56,4 (50,4-65,0)	49,9 (47,6-60,2)*	56,4 (47,8-66,4)	57,7 (47,8-64,7)
ПАТн, мм рт.ст.	55,8 (49,7-66,4)	49,7 (42,7-60,9)*	58,4 (46,9-70,9)	58,6 (47,6-72,6)

Примітка. * – $P < 0,05$ порівняно зі значеннями показників до лікування.

У хворих на РА в поєднанні з РАГ відмічено значне погіршення контролю АТ, більш виразно ДАТ, на що вказує збільшення таких параметрів, як ВарДАТсд, ВарДАТд та ВарДАТн. Схожі дані отримані у хворих на РАГ без РА [59]. На фоні 12-місячного лікування спіронолактоном зменшуються ВарСАТсд, ВарСАТд, ВарСАТн, ВарДАТсд, ВарДАТд, ВарДАТн на 17,5%, 14,5%, 12,6%, 29,0%, 30,5% та 21,9% відповідно (усі $p < 0,05$). Визначення збільшення ВРП АТ та ШРП АТ у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ на початку дослідження демонструють підвищення ризику розвитку пошкодження судин та органів-мішеней. У групі 1 на тлі 12 місяців прийому спіронолактону ВРП САТ, ВРП ДАТ, ШРП САТ та ШРП ДАТ зменшилися на 19,1 %, 26,0%, 25,6%

та 43,3% відповідно (усі $p < 0,05$), досягнуто прогностично сприятливі показники у даній групі. У групі 2 суттєвої картини не відмічалось ($p > 0,05$, табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Варіабельність, величина і швидкість ранкового підйому АТ за результатами ДМАТ у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Ме (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ВарСАТ сд, %	14,3 (12,6-16,3)	11,8 (10,3-14,6)*	14,2 (12,5-17,4)	14,5 (12,5-16,5)
ВарСАТд, %	14,5 (13,0-16,3)	12,4 (10,8-14,7)*	14,6 (10,7-16,8)	14,8 (11,8-16,4)
ВарСАТн, %	9,5 (7,3-13,5)	8,3 (6,8-10,9)*	9,3 (7,6-13,5)	10,1 (7,4-12,4)
ВарДАТсд, %	19,3 (16,5-23,2)	13,7 (13,3-20,7)*	20,7 (16,9-24,3)	18,7 (15,4-20,9)
ВарДАТд, %	19,0 (15,8-23,9)	13,2 (14,5-18,9)*	20,5 (17,0-25,0)	18,7 (15,2-20,8)
ВарДАТн, %	15,1 (10,8-18,6)	11,8 (8,4-15,9)*	15,6 (9,8-18,2)	13,6 (10,6-16,6)
ВРП САТ, мм рт. ст.	57,5 (40,3-68,8)	46,5 (28,0-73,0)*	57,0 (37,0-67,5)	55,0 (40,8-64,5)
ВРП ДАТ, мм рт. ст.	36,5 (21,8-47,5)	27,0 (22,8-37,5)*	37,5 (26,3-44,3)	34,0 (21,3-34,0)
ШРП САТ, мм рт. ст./год	11,7 (-11,3-17,5)	8,7 (8,1-30,5)*	11,8 (-18,9-19,1)	15,7 (-4,8-26,1)
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	9,0 (3,2-14,8)	5,1 (4,5-11,2)*	8,1 (1,0-15,1)	9,6 (5,3-15,6)

Примітка. * – $P < 0,05$ порівняно зі значеннями показників до лікування.

Проведений кореляційний аналіз між рівнем СРБ, цитокінів і показниками ДМАТ (табл. 5.8). Встановлено тісний взаємозв'язок між ступенем "стресової" дії АТ на органи-мішені та активністю запалення у хворих на РА в поєднанні з РАГ, а також прогіпертонічну дію ІЛ-6 та антигіпертензивну ІЛ-10. Слід зазначити, що зв'язок між рівнем цитокінів та АТ більш виразний вночі. Більш детально аналіз кореляцій між змінами цитокінового статусу у пацієнтів та покращенням профілю ДМАТ наведено у табл. 5.9. У групі 2 зв'язок не простежується, що підкреслює не тільки антигіпертензивну ефективність спіронолактону, а також його можливі протизапальні властивості.

Таблиця 5.9

Показники кореляційного зв'язку показників цитокінового статусу та параметрів ДМАТ у досліджуваних осіб за коефіцієнтом Пірсона, r

Параметри	До лікування			Δ					
				Група 1			Група 2		
	СРБ	ІЛ-6	ІЛ-10	СРБ	ІЛ-6	ІЛ-10	СРБ	ІЛ-6	ІЛ-10
ДАТсд	НД	0,64*	НД	НД	0,54**	НД	НД	НД	НД
ДАТд	0,52*	0,61*	НД	0,42**	0,37**	НД	0,35*	0,36*	0,37*
ДАТн	0,60*	0,60*	НД	0,45**	0,38**	НД	НД	0,35*	НД
СерАТсд	0,64*	0,62*	-0,69*	0,37**	0,42*	-0,43*	НД	НД	НД
СерАТд	0,56*	0,61*	-0,64*	0,36**	0,43*	-0,45*	НД	НД	НД
СерАТн	0,58*	0,63*	-0,63*	0,42**	0,41*	-0,43*	НД	НД	НД
ПАТн	НД	НД	-0,64*	НД	0,44*	-0,51**	НД	НД	НД
ІЧГ САТн	НД	НД	-0,62*	НД	НД	-0,63**	НД	НД	НД
ІЧГ ДАТн	НД	НД	-0,63*	НД	НД	-0,62**	НД	НД	НД

Примітки: P – рівень достовірності розрахованого коефіцієнта кореляції; * – P < 0,05, ** – P < 0,01; НД – недостовірно.

5.3 Вплив спіронолактону на структурно-функціональний стан міокарда та магістральних артерій у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артриту

Наступним етапом роботи є оцінка змін структурно-функціонального стану серця на фоні різних варіантів терапії у хворих на РАГ у поєднанні з РА. На момент включення у дослідження у 1 і 2 групі ГЛШ визначається відповідно у 27 (90,0%) і 26 (86,7 %) хворих. У структурі ГЛШ в обох групах домінує тяжка ГЛШ. У хворих 1 групи на тлі лікування частота виявлення ГЛШ зменшується на 10% ($\chi^2=3,9$, $p=0,048$) за рахунок зниження у 1,8 рази частоти визначення саме тяжкої ГЛШ. Якщо до лікування у 1 групі найбільш часто визначається ексцентрична ГЛШ з дилатацією ЛШ, що свідчить про гірший прогноз даних пацієнтів щодо розвитку СН [170], то після 12-місячної терапії частота її зменшується у 2,2 рази, проте ще більш виражено зменшується частка хворих з концентричною ГЛШ та дилатацією ЛШ - у 2,5 рази. Протилежні зміни відзначаються у 2 групі. Не зважаючи на зниження АТ, продовжує прогресувати гіпертензивне ремоделювання ЛШ: збільшується частка виявлення концентричної ГЛШ без дилатації ЛШ ($\chi^2=3,3$, $p=0,04$) (табл. 5.10).

Зміни геометрії та частоти гіпертрофії ЛШ знайшли своє відображення в динаміці значень структурно-функціональних параметрів ЛШ. Аналіз зміни показників, що представляють ступінь ГЛШ, показує конкордатність з антигіпертензивною ефективністю комбінованого лікування хворих обох груп. У пацієнтів, які додатково отримували спіронолактон, спостерігається зменшення ММЛШ та ІММЛШ (відповідно на 13,9% (-38,7 г) і 13,0% (-18,9 г/м², обидва $p<0,01$) за відсутності вірогідних зрушень у хворих 2 групи (табл. 5.11). Потужна антигіпертрофічна дія комбінованого лікування з включенням спіронолактону реалізується як за рахунок зменшення ступеня дилатації ЛШ (КДО/ПШТ -5,22 мл/м² на 7,3%, $p<0,01$), так і, більшою мірою, зменшення товщини його стінок (відповідно МШП і ЗС ЛШ на 2,3 мм (17,3%) і 1,75 мм (15,2%), обидва $p<0,01$) при торпідності цих показників у групі 2 (табл. 5.11).

Таблиця 5.10

Розподіл хворих основної та групи порівняння до та після 12 місяців терапії за ступенем ГЛШ та типом ремоделювання геометрії ЛШ, n (%)

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Легка ГЛШ, абс. (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)#	4 (13,3%)	5 (16,7%)
Помірна ГЛШ, абс. (%)	1 (3,3%)	9 (30,0%)*##	6 (20,0%)	4 (13,3%)
Тяжка ГЛШ, абс. (%)	24 (80,0%)	13 (43,3%)*##	16 (53,3%)	20 (66,7%)
Нормальна геометрія ЛШ, абс. (%)	3 (10,0%)	6 (20,0%)*##	4 (13,3%)	1 (3,3%)
Ексцентрична ГЛШ з дилатацією, абс. (%)	11 (36,7%)	5 (16,7%)*##	9 (30,0%)	7 (23,3%)
Концентрична ГЛШ без дилатації, абс. (%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)##	8 (26,7%)	13 (43,3%)*
Концентрична ГЛШ з дилатацією, абс. (%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)*##	5 (16,7%)	4 (13,3%)
Ексцентрична ГЛШ без дилатації, абс. (%)	3 (10,0%)	10 (33,3%)*##	4 (13,3%)	5 (16,7%)

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, ## – $P < 0,01$, у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2 після лікування.

Згідно останніх досліджень, розмір лівого передсердя (ЛП) є незалежним фактором щодо прогнозування ССЗ та СН, тому визначення динаміки частоти та ступеня дилатації ЛП на тлі терапії посідає стратегічне місце [20, 181, 183]. У хворих 1 групи дилатація ЛП на початку дослідження визначається у 26

(86,7%) пацієнтів, так само як і у групі 2. В структурі переважали хворі з помірним – у 11 (36,7%) і тяжким збільшенням - у 10 (33,3%), легке збільшення реєструється менш часто - у 5 (16,7%) осіб. Після 12-місячного лікування в групі 1 спостерігається зменшення кількості хворих з дилатацією ЛП: визначається у 19 (63,3%) ($\chi^2=4,4$, $p=0,037$). Спостерігається зменшення частки хворих із тяжким та помірним ступенями дилатації ЛП: відповідно у 1,5 (22,2%) і у 2,8 рази (13,3%) і збільшення з легким ступенем дилатації - у 1,8 разів (30,0%) хворих. У групі 2 вірогідної динаміки не спостерігається: дилатація ЛП визначається у 83,3% хворих. Враховуючи, що ІОЛП непрямо відображає стан діастолічної функції ЛШ, достовірне зменшення його величини в 1 групі на 18,3% проти відсутності зрушень у 2 групі, може свідчити про суттєвий внесок спіронолактону у поліпшення функції розслаблення ЛШ у хворих на РА в поєднанні з РАГ (табл. 5.11). Слід зазначити, що розміри правих відділів серця на фоні тривалої терапії в обох групах пацієнтів не змінилися.

У хворих обох груп величини скоротливої здатності ЛШ знаходяться у референтних межах. Разом з тим через 12 місяців терапії у хворих 1 групи вірогідно зростають значення показників, що відображають регіонарну скоротливість (FS і mFS) відповідно на 15,5 % і 21 % та глобальну скоротливість ЛШ – на 7,9% (усі $p < 0,01$) за відсутності динаміки даних показників у 2 групі (табл. 5.11).

У рандомізованому проспективному дослідженні ALDO-DHF за участю 422 амбулаторних хворих похилого віку, переважна більшість з яких мали АГ, показано, що додавання до антигіпертензивної терапії спіронолактону протягом 12 міс. призводить до регресу ГЛШ (зменшення ІММЛШ на 6 г/м^2 , $p = 0,009$), проте не поліпшувало якість життя та не зменшувало частоту госпіталізацій [70]. Менша антигіпертрофічна ефективність лікування може бути пов'язана з меншою дозою спіронолактону (25 мг/добу без титрації), меншим вихідним ступенем ГЛШ та з тим, що не всі хворі мали РАГ.

Таблиця 5.11

Параметри структурно-функціонального стану серця у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Ме (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЮЛП, мл/м ²	39,4 (31,9-45,1)	32,3 (24,2-39,4)**##	40,6 (32,8-46,2)	40,2 (31,8-49,6)
МШП, мм	12,0 (11,0-13,0)	11,0 (9,0-11,0)**#	11,1 (10,0-12,5)	11,0 (10,0-12,0)
ЗС ЛШ, мм	10,4 (9,0-11,0)	9,7 (9,0-11,0)**##	10,3 (9,0-11,0)	10,2 (10,0-11,0)
ММЛШ, г	266,7 (206,0-307,0)	227,9 (175,0-278,0)**#	238,0 (192,5-269,5)	235,1 (210,5-266,5)
ІММЛШ, г/м ²	141,7 (122,2-157,6)	122,8 (98,0-149,0)**#	127,9 (104,4-149,0)	128,3 (119,8-143,8)
КДО/ППТ, мл/м ²	69,9 (58,8-78,4)	64,1 (53,2-71,2)**#	67,6 (57,7-76,6)	68,2 (56,5-76,0)
FS, %	31,6 (28,4-35,6)	36,5 (33,0-39,3)**#	36,5 (29,9-41,9)	33,7 (30,1-36,6)
mFS, %	17,1 (14,0-20,1)	20,7 (18,0-24,3)**	16,7 (12,7-21,5)	18,2 (14,6-21,4)
ФВ ЛШ, %	59,3 (58,4-63,1)	64,0 (60,4-67,9)**	60,3 (54,9-65,0)	61,0 (55,8-64,9)

Примітки: ** – P < 0,01, *** – P < 0,001 порівняно зі значеннями показників до лікування, # – P < 0,05, ## – P < 0,01 у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

У іншому дослідженні пацієнти з РАГ отримували спіронолактон протягом 6 міс [89]. Незалежно від концентрації альдостерону продемонстроване зниження рівня АТ, зменшення ступеня ГЛШ. Проте у

хворих з гіперальдостеронізмом, на тлі більш вираженого діуретичного ефекту, зворотній розвиток ГЛШ реалізовувався переважно за рахунок зменшення ступеня дилатації ЛШ, тоді як у хворих з нормальною концентрацією альдостерону – за рахунок зменшення товщини стінок, на фоні більш потужної вазорелаксації.

Враховуючи, що у хворих на АГ найбільше страждає ДФЛШ, цікавим виявляється аналіз впливу комбінованого антигіпертензивного лікування саме на функцію розслаблення ЛШ у хворих на РАГ з РА. На фоні лікування у хворих групи спіронолактону частота діагностики діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ) знижується з 25 (83,3%) до 12 (40,0%) осіб ($\chi^2=11,9$, $p<0,001$), що супроводжується змінами її структури: зменшення частки хворих, у яких реєструється порушена релаксація ЛШ, псевдонормальний і рестриктивний типи відповідно з 18 (60,0%) до 11 (36,7%), з 6 (20,0%) до 1 (3,3%) і з 1 (3,3%) до її відсутності. Якщо у пацієнтів групи 2 до терапії ДДЛШ визначається у 28 (93,3%) хворих, порушена релаксація ЛШ, псевдонормальний і рестриктивний типи - у 19 (63,3%), 8 (26,7%) і 1 (3,3%) хворих, то після – відповідно у 26 (85,8%), 13 (42,9%), 11 (36,7%) 2 (6,6%) хворих, що свідчить про відсутність покращання ДФЛШ на тлі терапії без додавання антагоністу альдостерону.

Ці дані підтверджуються при аналізі параметрів доплерехокардіографії, що характеризують ДФЛШ. Після проведення 12-місячного лікування спіронолактоном у хворих спостерігається збільшення піку Е і відношення Е/А на 14,7% і 24,9% відповідно (обидва $p < 0,01$), зменшення піку А, величини ДТ та швидкості регургітації на ТК відповідно на 6,9%, 15,1% та 16,7% (усі $p < 0,01$), що свідчить про покращення ДФЛШ. Достовірних зрушень показників, що характеризують ДФЛШ у хворих 2 групи не виявлено. Статистичної відмінності у динаміці показників діастолічної функції ПШ в обох групах також не виявлено.

При використанні тканинної доплерехокардіографії - більш чутливого методу оцінки ДФЛШ - підтверджуються достовірні позитивні зміни функції

релаксації ЛШ на тлі терапії спіронолактоном у 1 групі пацієнтів, що характеризується збільшенням e'_{med} , e'_{lat} і E' відповідно на 26,7%, 23,1% і 23,8% (усі $p < 0,01$), зменшенням E/e'_{med} , E/e'_{lat} та E/E' відповідно на 8,6%, на 6,0% та 7,3% (усі $p < 0,01$). Достовірного покращення діастолічної функції ЛШ у групі 2 не виявлено. Характеристики систолічної та ранньої діастолічної міокардіальних швидкостей в області стулок мітрального кільця не відрізнялися ні між групами, ні порівняно з показниками до та після лікування (табл. 5.12).

Схожі з нами результати отримані в іншій роботі, де у 34 хворих на РАГ вивчали ефект призначення спіронолактону протягом 6 міс. у дозі 25 мг з титрацією до 50 мг на добу [99]. Встановлено, що виражена антигіпертрофічна ефективність спіронолактону не залежала від рівня альдостерону. Разом з тим, не відзначалося поліпшення ДФЛШ і динаміки маркерів сполучної тканини, що можна пояснити меншим терміном лікування і меншою кількістю залучених хворих.

Аналіз результату лікування 80 хворих з метаболічний синдромом, що приймали спіронолактон 25 мг на добу протягом 6 міс., показав зменшення E/E' ($\beta = -0,21$, $p < 0,03$) та зростання значення піку E ($\beta = -0,44$, $p < 0,001$), проте E/A та DT залишилися без змін [124]. У німецькому дослідженні оцінили ефективність спіронолактону серед 213 хворих на АГ у дозі 25 мг/добу при лікуванні протягом 12 місяців. Визначено, що такого терміну терапії достатньо для покращання ДФЛШ, що співпадає з нашими результатами [70]. Значення індексу релаксації ЛШ (E/E'), інформативність якого доведена навіть при маскованій неконтрольованій АГ, зменшується з 12,7 до 12,1 ($p < 0,01$), що співвідноситься із отриманими нами результатами і свідчить про поліпшення ДФЛШ [122].

Таблиця 5.12

Параметри діастолічної функції ЛШ у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Me (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
E ЛШ, см/сек	66,9 (53,0-75,7)	75,4 (62,9-83,6)**##	70,1 (54,2-85,1)	68,6 (54,2-77,4)
A ЛШ, см/сек	80,2 (64,6-95,4)	73,5 (61,0-83,0)**	75,2 (64,0-84,9)	75,0 (63,2-90,2)
E/A ЛШ	0,9 (0,7-1,1)	1,1 (0,8-1,2)**#	1,0 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,1)
DT ЛШ, мсек	192,2 (160,0-220,0)	161,0 (136,0-180,0)**##	184,4 (151,0-211,0)	183,6 (145,0-234,0)
e' med, см/сек	9,1 (7,0-11,0)	11,3 (9,7-12,9)**###	9,1 (7,1-10,7)	8,3 (6,6-10,0)
e' lat, см/сек	10,0 (8,4-11,1)	12,1 (9,9-13,9)**##	9,5 (7,6-10,7)	9,6 (8,3-10,8)
E', см/сек	9,5 (8,5-10,5)	11,7 (10,3-12,9)**##	9,3 (8,1-10,8)	9,0 (7,8-9,7)
E/ e' med	7,8 (5,8-8,6)	7,1 (5,3-7,5)**##	8,8 (6,5-8,4)	8,3 (6,8-9,7)
E/e' lat	7,1 (5,3-8,4)	6,6 (5,2-7,7)**#	7,6 (6,2-8,6)	7,7 (5,3-9,2)
E/E'	7,3 (5,9-8,1)	6,7 (5,6-7,3)**#	7,7 (6,3-8,5)	7,8 (5,9-8,7)
TK, м/сек	2,7 (2,4-3,0)	2,3 (2,2-2,7)**#	2,5 (2,1-3,0)	2,5 (2,2-3,1)
S', см/сек	7,4 (6,4-7,7)	7,0 (6,6-7,4)	7,6 (6,3-8,4)	7,1 (6,4-7,8)
A', см/сек	9,0 (7,1-10,5)	8,9 (7,6-9,9)	9,6 (7,5-11,7)	8,9 (7,5-10,1)

Примітки: ** – P < 0,01, *** – P < 0,001 порівняно зі значеннями показників до лікування, # – P < 0,05, ## – P < 0,01, у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

У базах даних PubMed, EMBASE та COCHRANE проаналізовано результати 7 досліджень, що включали 4147 учасників. Лікування хворих на АГ спіронолактоном порівняно з плацебо призводило до зменшення E/E' (SD -1,38; 95% ДІ, -2,03 до -0,73; $p < 0,001$) та збільшення E/A (SD -0,05; 95% ДІ, -0,10 до -0,00; $p = 0,03$), що співпадає з результатами нашого дослідження. Цікавим виявився факт, що час сповільнення DT залишився без змін (SD 1,04; 95% ДІ, -8,27 до 10,35; $p = 1,83$). Покращення умов розслаблення ЛШ може бути пов'язано із додатковою антифібротичною дією антагоністу альдостерону, що особливо характерно для хворих при поєднанні АГ із РА. Важливим залишається питання щодо тривалості терапії даним діуретиком задля корекції ДДЛШ. Показано, що у хворих на АГ поліпшення ДФЛШ (за даними зрушень відношення E/A) відмічається на фоні терапії спіронолактоном терміном > 6 місяців (SD -0,06; 95% ДІ, -0,11 до -0,00, $p = 0,03$) проти її відсутності при терапії ≤ 6 місяців (SD -0,04; 95% ДІ, -0,18-0,10; $p = 0,61$) [134]. Це узгоджується з нашими результатами.

У хворих 1 групи кількість хворих із сепарацією листків перикарду зменшується на тлі терапії з 11 (36,7%) до 3 (10,0%) ($\chi^2=8,0$, $p<0,05$) за відсутності динаміки перикардиту хворих 2 групи ($\chi^2=2,2$, $p=0,137$), що є клініко-інструментальним підтвердженням більш вираженого протизапального та діуретичного ефектів комбінованого антигіпертензивного та імуносупресивного лікування з додаванням спіронолактону хворих на РАГ у поєднанні з РА.

Кореляційний аналіз показав, що при зменшенні офісних САТ і ДАТ, а також ДАТ за ДМАТ знижуються ступінь ГЛШ та дилатація ЛШ: встановлено кореляційний зв'язок між Δ офісного САТ та Δ ІММЛШ і Δ КДО/ППТ ($r=0,32$ і $r=0,41$, $p<0,05$), Δ офісного ДАТ та Δ ІММЛШ і Δ КДО/ППТ ($r=0,30$ і $r=0,47$, $p<0,05$), Δ ДАТ за ДМАТ та Δ ІММЛШ і Δ КДО/ППТ ($r=0,45$ і $r=0,46$, $p<0,05$). При цьому, на тлі збільшення СНЗ САТ і ДАТ відмічено покращення ДФЛШ: кореляційний зв'язок між $\Delta E/E'$ та Δ СНЗ САТ і Δ СНЗ ДАТ ($r=0,31$ і $r=0,38$, $p<0,05$).

Після аналізу ЕЗВД виявлено, що після 12-місячного прийому спіронолактону у хворих на РА в поєднанні з РАГ покращується ЕЗВД у вигляді як кількісного збільшення ПД ПА на 3,2% ($p=0,001$), так і якісного перерозподілу її структури. Крім того, покращуються ЧВ ВД, зменшуючись у 1,3 рази ($p=0,001$). Дані зміни свідчать на користь позитивного впливу спіронолактону на стан магістральних артерій, зменшуючи їх жорсткість [135]. Слід зазначити, що покращення ЕЗВД відбувається як за рахунок зменшення ВД на 1,5 мм ($p=0,001$) та ВРс на 0,7 мм ($p=0,001$), так і шляхом збільшення ДДК на 1,5 мм ($p=0,001$) та ДР на 0,8 мм ($p=0,001$). До початку лікування порушена ЕЗВД у групі 1 спостерігається у 12 (40,0%) осіб, а у структурі ЕЗВД частки ПВК та ЕД рівні - по 6 (20,0%) хворих. У групі 2 дані співвідносяться: частота порушеної ЕЗВД - 14 (46,7%) осіб, в структурі переважає ПВК - 8 (26,7%) осіб з меншим виявленням ЕД - 6 (20,0%) осіб ($p>0,05$). Через 12 місяців прийому спіронолактону у даній групі визначається зменшення виявлення порушення ЕЗВД - 9 (30,0%) осіб за рахунок перерозподілу складових ЕЗВД: зниження ПВК - 0 (0%) і збільшення ЕД - 9 (30,0%) осіб ($\chi^2=7,9$, $p=0,005$). У групі 2 статистичної динаміки не спостерігається: частка порушеної ЕЗВД не змінилася - 14 (46,7%) осіб, у її структурі відбувся перерозподіл: тенденція до зменшення частки ПВК до 6 (20,0%) осіб і збільшення ЕЗВД - 8 (26,7%) осіб ($p>0,05$). Якщо порівняти часову характеристику ЕЗВД, стає зрозуміло, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ покращення ЧВ ВД більш виразне за поліпшення його функції. Якщо ініціально у групі 1 ЧВ ВД порушений у 12 (40,0%) хворих, то після лікування спіронолактоном визначається суттєве покращення: порушена ЕЗВД згідно ЧВ ВД діагностується у 2 рази рідше - 8 (26,7%) осіб ($p=0,004$). У групі 2 до лікування погіршена ЕЗВД згідно ЧВ ВД виявляється у 14 (46,7%) хворих, а через 12 місяців ЕЗВД згідно часу не збільшується: 16 (53,3%) осіб ($p>0,05$). Більш детально наведено у табл.5.13.

Параметри ЕЗВД у хворих основної та порівнюваної групи до та після 12 місяців терапії, Ме (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ВД, мм	39,0 (35,0-41,5)	37,5 (34,0-40,3)**	39,0 (36,0-44,0)	39,5 (36,0-45,0)
ВРС, мм	19,5 (17,5-20,8)	18,8 (17,0-20,1)**	19,5 (18,0-22,0)	19,8 (18,0-22,5)
ДДК, мм	44,0 (36,0-51,0)	45,5 (38,8-51,0)**	44,0 (38,0-48,0)	44,5 (39,8-47,3)
ДР, мм	22,0 (18,0-25,5)	22,8 (19,4-26,0)**	22,0 (19,0-24,0)	22,3 (19,9-23,6)
ЧВ ВД, хв.	4,0 (3,0-6,0)	3,5 (3,0-4,5)**	4,5 (4,0-6,0)	5,0 (4,5-6,1)
ПД, %	17,7 (2,7-23,7)	23,2 (11,6-30,4)**	16,4 (2,6-24,8)	5,6 (0,0-17,6)

Примітка. ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування.

Необхідність призначення блокатору альдостерону хворим на РАГ не викликає сумніву. На жаль, даних щодо впливу спіронолактону на ЕФ у хворих на АГ у поєднанні з РА на теперішній час бракує. У дослідженнях, які вивчали вплив прийому блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів, є дані на користь його антигіпертензивного ефекту та поліпшення біоактивності eNO [162] або зменшення прогресування потовщення КІМ [252]. Зважаючи на швидкість поліпшення ЕФ через пригнічення мінералокортикоїдних рецепторів, швидше за все, ЕФ покращується за рахунок пригнічення їх негеномних, прозапальних та проокислювальних ефектів [162].

Kotani K. у 2017 році, провівши велике дослідження як протиревматичних, так і інших препаратів у хворих на РА, довели позитивний ефект спіронолактону на ЕФ, разом з раміприлом, та статинами / езетимібом, а також інфліксимабом, етанерцептом, адалімумабом, ритуксимабом, анакінрою та тоцилізумабом [125]. У дослідженні, яке включало 24 хворих на РА (середній вік 49 +/- 1,8 років; тривалість РА 8,5 +/- 5,8 років) з високою активністю, які протягом 12 тижнів приймали спіронолактон у дозі 2 мг / кг / добу, доведено, що після лікування ЕЗВД збільшилася з 3,18 +/- 0,46% до 3,95 +/- 0,49% (p < 0,001). Це пов'язано із зменшенням рівня СРБ від 15,2 +/- 3,8 мг/дл до 9,4 +/- 2,6 мг/дл (p = 0,019), тоді як не спостерігалось суттєвих змін ендотелій-незалежної вазодилатації нітрогліцерином (18,4 +/- 1,15% проти 18,3 +/- 1,13%, p = 0,046, 3,5 +/- 0,1 мм проти 3,52 +/- 0,1 мм, p = 0,952 відповідно) [227].

Наші дані співвідносяться з отриманими результатами, враховуючи більшу тривалість лікування наших пацієнтів, а зв'язок між рівнем СРБ та ПД ПА підтверджений. Так, у хворих на РА в поєднанні з РАГ при збільшенні рівня СРБ відзначається зниження ПД ПА, а отже, - погіршення ЕЗВД. Провівши порівняння Δ СРБ та Δ ПД ПА ми визначили, що під впливом спіронолактону даний ефект також спостерігається: при стрімкому зниженні рівня СРБ відбувається покращення ЕЗВД у вигляді збільшення ПД ПА (рис. 5.1 та 5.2). При проведенні кореляційного аналізу ЧВ ВД та рівня СРБ підтверджується менш суттєвий вплив запалення на часову характеристику ЕЗВД ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а також зв'язок між зменшенням рівня СРБ та покращенням ЧВ ВД ($r = -0,46$, $p < 0,05$) під впливом прийому блокатору альдостерону. Інше дослідження, яке включала 20 хворих на анкілозивний спондиліт підтверджує наявність універсального протизапального ефекту спіронолактону, який сприяє ремоделюванню ендотелію [227].

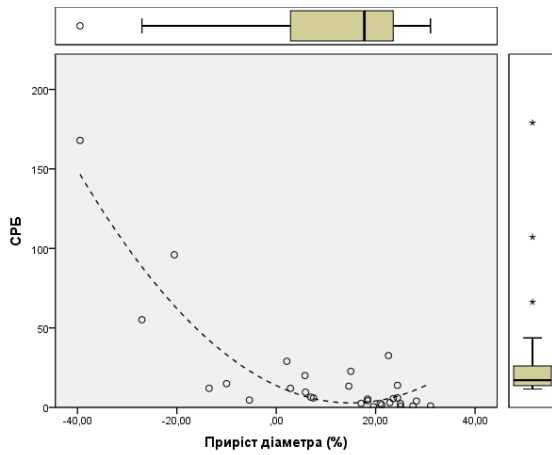


Рис. 5.1. Кореляційний зв'язок між приростом діаметру плечової артерії та рівнем С-реактивного білка ($r=-0,69$, $p<0,01$)

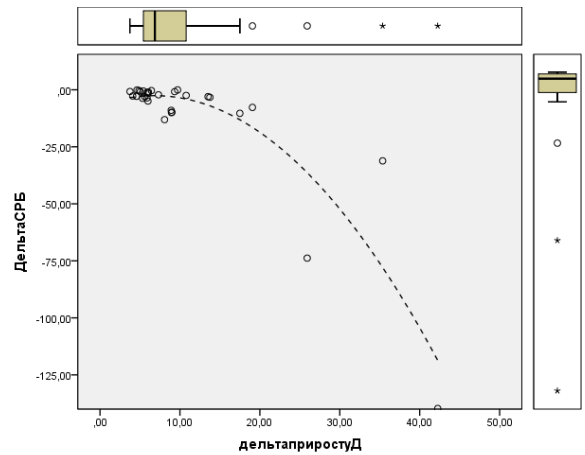


Рис. 5.2. Кореляційний зв'язок між Δ приросту діаметру плечової артерії та Δ рівня С-реактивного білка ($r=-0,57$, $p<0,01$)

У 2012 році Fujimura N. та інші провели дослідження серед 60 хворих з АГ, які протягом 48 тижнів приймали блокатор мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон у дозі 50 мг/добу: ЕЗВД значно підвищилася з $5,6 \pm 1,4\%$ до $8,7 \pm 1,8\%$ ($p = 0,01$), що співвідноситься з нашими даними [87]. У 2016 році Eguchi K. та колеги обстежили 57 пацієнтів з РАГ, яким також еплеренон на 12 тижнів і підтвердили отримані раніше результати, виявивши у них збільшення ЕЗВД з $4,9 \pm 1,5\%$ до $5,5 \pm 1,7\%$ ($p=0,044$) [72].

При проведенні кореляційного аналізу показників ММР-3 та параметрів артерій у досліджуваних осіб визначено, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ групи 1 визначається зв'язок як між рівнем ММР-3 та ЧВ ВД ($r=-0,58$, $p<0,05$), ПД ПА ($r=-0,64$, $p<0,01$), так і через 12 місяців Δ ММР-3 і Δ ЧВ ВД ($r=-0,60$, $p<0,01$), Δ ПД ПА ($r=-0,72$, $p<0,01$), достовірного зв'язку із іншими показниками структурно-функціонального стану судин не виявлено ($p>0,05$). Зв'язок між рівнем запалення та профібротичною активністю у даної когорти хворих менш суттєвий: рівень СРБ корелюється із рівнем ММР-3 ($r=0,52$, $p<0,05$), Δ СРБ із Δ ММР-3 ($r=0,54$, $p<0,05$). При зменшенні ступенів ГЛШ та дилатації покращується судинна реактивність: кореляція між Δ ПД ПА та Δ ІММЛШ і Δ КДО/ППТ ($r=-0,41$ та $r=0,39$, $p<0,05$). У групі 2 визначаються аналогічні даним

первинної кореляції зв'язки при відсутності динаміки через 12 місяців спостереження.

Наше дослідження підтверджує гіпотезу протизапальної дії спіронолактону Adel H. та колег, які експериментально довели також його антиоксидантну дію на ряду із корекцією порушення експресії eNO синтази і трансформуючого фактору росту- β [16, 250]. Протизапальний ефект спіронолактону пояснюється впливом на зменшення експресії запальних цитокінів, таких як моноцитарний хемоаттрактантний білок 1, IL-1 β та IL-6, TNF- α та шляхів NF- κ B і AP-1 [74, 269]. В іншому дослідженні було встановлено, що спіронолактон здатний покращити ЕФ шляхом зменшення експресії ендотеліальної молекули міжклітинної адгезії-1 та E-селектину [166]. Щодо антифібротичного ефекту спіронолактону, то цей механізм може здійснюватися шляхом зменшення експресії α -гладком'язового актину та трансформуючого фактору росту- β 1 [40].

Таким чином, механізми впливу даного блокатору альдостерону залишаються ще не достатньо вивченими і потребують подальших досліджень.

При лікуванні спіронолактоном у хворих починається процес ущільнення та "сплощення" внутрішньопросвітних утворень: збільшується виявлення непотовщеної КІМ на 20,0% та 16,6 % внаслідок зменшення кількості бляшок на 13,4% та 3,3 % ($\chi^2=7,1$ та $\chi^2=6,2$, $p<0,05$, справа та зліва відповідно). Після 12-місячної терапії також спостерігається зменшення товщини КІМ на 25,0 % справа та 14,3 % зліва ($\chi^2=6,9$ та $\chi^2=5,3$, $p<0,05$). Наші результати перекликаються з іншим дослідженням 53 осіб на діалізі (без цукрового діабету), які тричі на тиждень приймали 50 мг спіронолактону 2 роки, у яких за цей період не збільшилася товщина КІМ, порівняно із плацебо: збільшення на $0,01 \pm 0,04$ проти $0,06 \pm 0,07$ ($p<0,05$) [252]. Отримані нами результати кращі за ефективність спіронолактону 21 пацієнта з первинним гіперальдостеронізмом (ПГ) через 6 років: зменшення товщини КІМ з $0,92 \pm 0,15$ мм до $0,85 \pm 0,18$ мм ($-6,8\%$; $P< 0,01$) [109] та відповідають ефективності 50 мг/добу еплеренону через 1 рік прийому 22 хворих на ПГ (з $0,75 \pm 0,10$ мм до $0,71 \pm 0,11$ мм ($p<0,05$) через 6 міс. та до $0,65 \pm 0,09$ мм ($p<0,01$) - через 12 міс.) [208]. Паралельно у нас

відмічається тенденція до зменшення діаметру Заг.СА справа та зліва в систолу на 5% ($p=0,08$). Достовірної різниці у групі 2 при порівнянні внутрішньопросвітних утворень та стінки Заг.СА не виявлено (табл. 5.14, 5.15).

Таблиця 5.14

Розподіл хворих за характеристикою внутрішньопросвітних утворень у хворих обох груп до та після 12 місяців терапії, n (%)

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Потовщення КІМ справа, абс. (%)	10 (33,3)	8 (26,7)	9 (30,0)	8 (26,7)
Бляшки справа, абс. (%)	17 (56,7)	13 (43,3)* #	18 (60,0)	17 (56,7)
Нормальна КІМ справа, абс. (%)	3 (10,0)	9 (30,0)* #	3 (10,0)	5 (16,7)
Потовщення КІМ зліва, абс. (%)	26 (86,7)	24 (80,0)	29 (96,7)	27 (90,0)
Бляшки зліва, абс. (%)	2 (6,7)	1 (3,3)*	1 (3,3)	1 (3,3)
Нормальна КІМ зліва, абс. (%)	2 (6,7)	7 (23,3)* #	0 (0)	1 (3,3)

Примітки: * – $P < 0,05$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$ у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2 після лікування.

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем СРБ та параметрами Заг.СА у досліджуваних осіб визначено, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ групи 1 визначається зв'язок між рівнем СРБ та КІМ ($r=0,48$, $p<0,05$), частотою виявлення бляшок ($r=-0,32$, $p<0,01$), а також через 12 місяців: Δ СРБ і Δ КІМ ($r=0,60$, $p<0,01$), достовірного зв'язку з іншими показниками структурно-функціонального стану Заг.СА не виявлено ($p>0,05$).

Параметри доплерівського сканування загальної сонної артерії у хворих обох груп до та після 12 місяців терапії, Me (25% - 75%)

Показник	Група 1 (n= 30)		Група 2 (n= 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Діаметр правої Заг.СА в діастолу, мм	5,4 (5,0-6,1)	5,4 (4,7-5,8)	5,5 (5,2-6,0)	5,5 (5,2-6,0)
Діаметр правої Заг.СА в систолу, мм	6,0 (5,7-6,6)	5,7 (5,44-6,2)	6,2 (5,5-6,5)	6,2 (5,5-6,5)
КІМ справа, мм	0,8 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,8)* #	0,8 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-0,9)
Діаметр лівої Заг.СА в діастолу, мм	5,6 (4,9-6,1)	5,5 (4,9-5,9)	5,6 (5,2-6,0)	5,6 (5,2-6,0)
Діаметр лівої Заг.СА в систолу, мм	6,0 (5,6-6,6)	5,8 (5,6-6,4)	6,1 (5,6-6,6)	6,1 (5,5-6,6)
КІМ зліва, мм	0,7 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,8)* #	0,7 (0,7-0,8)	0,7 (0,7-0,8)

Примітки: * – $P < 0,05$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

Ми виявили, що при зменшенні офісних та середньодобових САТ і ДАТ зменшується товщина КІМ: кореляційний зв'язок між Δ КІМ та Δ офісного САТ, Δ офісного ДАТ, Δ САТ за ДМАТ і Δ ДАТ за ДМАТ (відповідно $r=0,47$, $r=0,45$, $r=0,42$ і $r=0,44$, всі $p<0,05$). Зменшується товщина КІМ у відповідності із зниженням ІММЛШ та КДО/ППТ (відповідно $r=0,45$ та $r=0,41$, всі $p<0,05$).

5.4 Вплив спіронолактону на когнітивні і тривожно-депресивні розлади, а також показники якості життя у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі ревматоїдного артрити

Аналіз нейропсихологічного профілю показав, що після 12 місяців терапії спіронолактоном частота виявлення КП знижується з 26 (86,7%) до 20 (66,7%) ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$) за рахунок зменшення виявлення початкової деменції ($\chi^2=8,1$, $p<0,05$). Дані зміни відображені у збільшенні на 1 бал значення MMSE ($p<0,05$), що підтверджено у дослідженні 68 хворих на АГ [260] та 14 хворих з ожирінням [204]. Зареєстровано покращення у пунктах 1-10, 11-13 та 14-18, що відображають орієнтацію, короткочасну пам'ять, увагу та рахунок ($p<0,05$).

За методикою Луріє на тлі терапії спіронолактоном покращуються всі 5 серій повторень короткочасної пам'яті, частота реєстрації зниження короткочасної пам'яті знижується вдвічі: з 12 (40,0%) до 6 (20,0%), середня кількість слів збільшується на 1 слово ($p<0,05$); поширеність зниження довготривалої пам'яті знижується із 25 (83,3%) до 14 (46,7%), а середня кількість слів збільшується на 1 слово ($p<0,05$). Незважаючи на відсутність вірогідної зміни у частоті виявлення порушення уваги за таблицями Шульте (з 24 (80,0%) до 22 (73,3%)), ЕР зменшується на 4,1 сек ($p<0,05$, табл. 5.16, рис. 5.3 та 5.4).

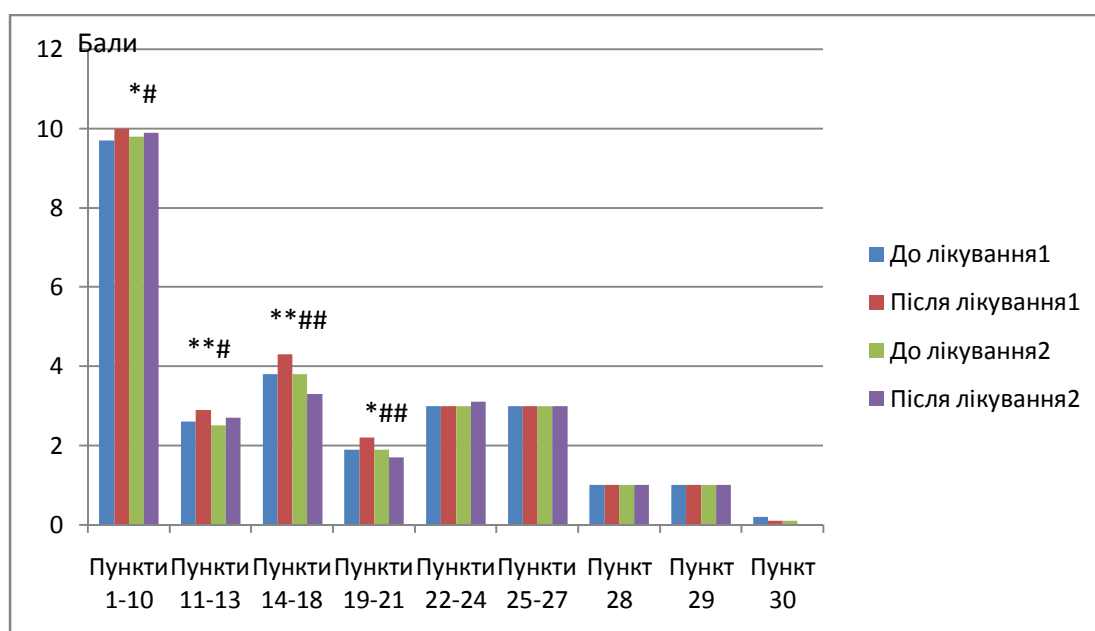


Рис. 5.3 Параметри MMSE у хворих дослідних груп, М

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, ## – $P < 0,01$, у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

Розподіл хворих дослідних груп за КП, n (%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Немає КП, n (%)	4 (13,3)	10 (33,3) * #	3 (10,0)	1 (3,3)
Легкі КП, n (%)	13 (43,3)	12 (40,0)	13 (43,3)	9 (30,0)
Помірні КП, n (%)	8 (26,7)	8 (26,7)	9 (30,0)	13 (43,3)
Початкова деменція, n (%)	5 (16,7)	0* #	5 (16,7)	7 (23,3)
Оцінка за MMSE, бали, Me (25% - 75%)	27,0 (24,0-28,0)	28,0 (26,0-29,0)**	27,0 (24,0-27,3)	26,0 (23,8-27,0)**

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

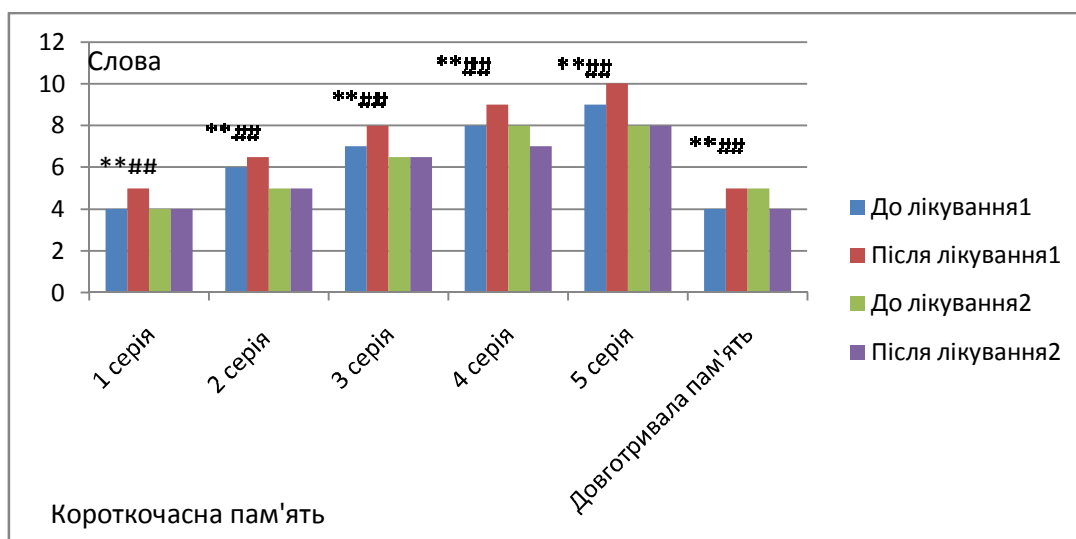


Рис. 5.4 Параметри когнітивної сфери відповідно до таблиць у хворих дослідних груп, Me

Примітки: ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, ## – $P < 0,01$ у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що при зниженні офісних САТ і ДАТ, САТн і ДАТн, ступеня ГЛШ (ІММЛШ), Е/Е` та збільшенні ПД ПА покращується мнестична функція у вигляді збільшення значення MMSE (відповідно $r=-0,34$, $r=-0,41$, $r=-0,31$, $r=-0,40$, $r=-0,42$ та $r=0,44$, усі $p<0,05$).

Статистично значимого впливу терапії спіронолактоном на ознаки депресії у групі 1 не виявлено, проте у групі 2 частота симптомів депресії збільшується у 1,7 рази за рахунок збільшення поширеності ознак помірної депресії у 2 рази (рис. 5.5 та табл. 5.17). Відсутність динаміки у групі 1 можна пояснити як побічною дією препарату через блокаду центральних мінералокортикоїдних рецепторів і різну спорідненість до кортизолу та його розподілу у головному мозку, так і його недостатньою дозою, а зниження емоційного рівня у групі 2 - прогресуванням РА та збереженням активності системного запалення [255].

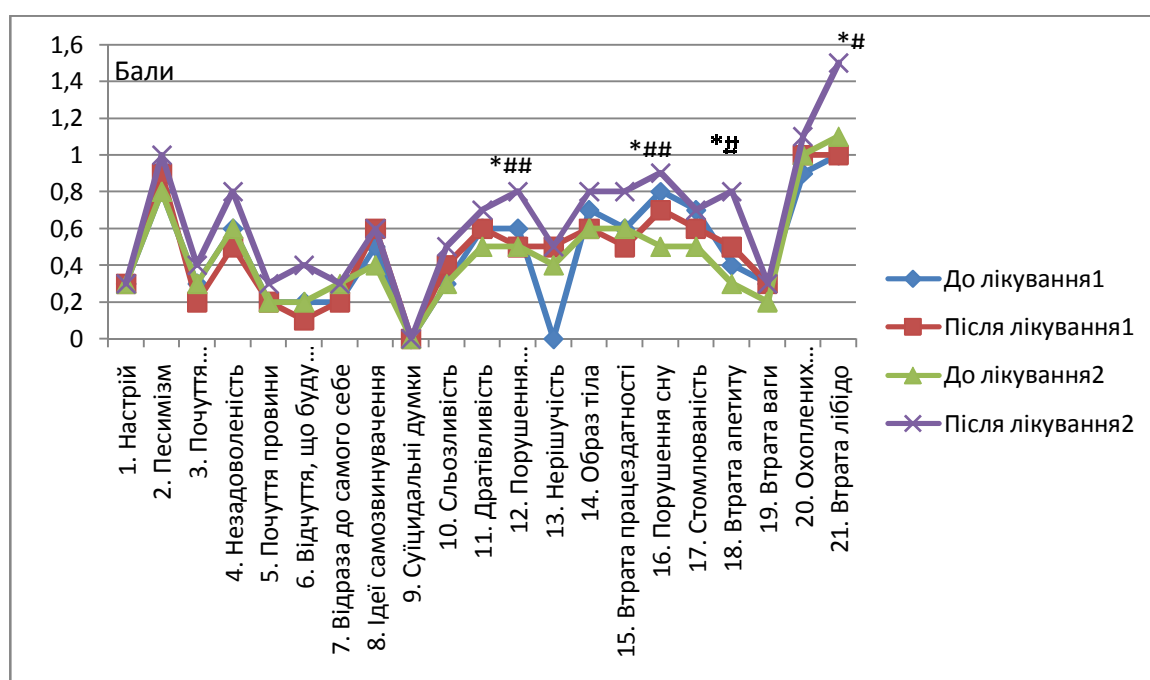


Рис. 5.5. Особливості структури тривожно-депресивного стану відповідно до шкали Бека у хворих дослідних груп, Ме (25% - 75%)

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, ## – $P < 0,01$ у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

Визначення симптомів депресії хворих дослідних груп, n (%)

Показник	Група 1 (n = 30)		Група 2 (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Немає ознак депресії, n (%)	19 (63,3)	18 (60,0)	16 (53,3)	9 (30,0)*
Ознаки легкої депресії, n (%)	4 (13,3)	5 (16,7)	8 (26,7)	11 (36,7)
Ознаки помірної депресії, n (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (10,0)	6 (20,0)*
Ознаки вираженої депресії, n (%)	3 (10,0)	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (13,3)
Сумарна оцінка ознак депресії, бали (Me (25% - 75%))	8,5 (6,0-14,5)	9,0 (5,0-15,3)	8,5 (4,8-13,0)	12,0 (8,8-17,3)*
Когнітивно-афективна субшкала, пункти 1-13, бали (Me (25% - 75%))	4,0 (2,0-7,3)	4,0 (2,0-8,0)	3,0 (2,0-7,0)	5,5 (4,0-9,3)*
Субшкала соматичних проявів депресії, пункти 14-21, бали (Me (25% - 75%))	5,0 (3,8-7,0)	5,5 (3,0-7,3)	4,5 (2,8-7,0)	6,5 (4,0-8,3)*

Примітка. * – $P < 0,05$, порівняно зі значеннями показників до лікування.

На тлі лікування спіронолактоном відзначено покращення фізичної та психологічної компонентів здоров'я у вигляді зменшення частки осіб у групі 1 із зниженим ($\leq 60\%$) показником: з 19 (63,3%) до 6 (20,0%) та з 15 (50,0%) до 7 (23,3%) відповідно ($p < 0,05$) за рахунок покращення фізичного, соціального та емоційного функціонування, загального здоров'я, життєздатності та психічного здоров'я (рис. 5.6).

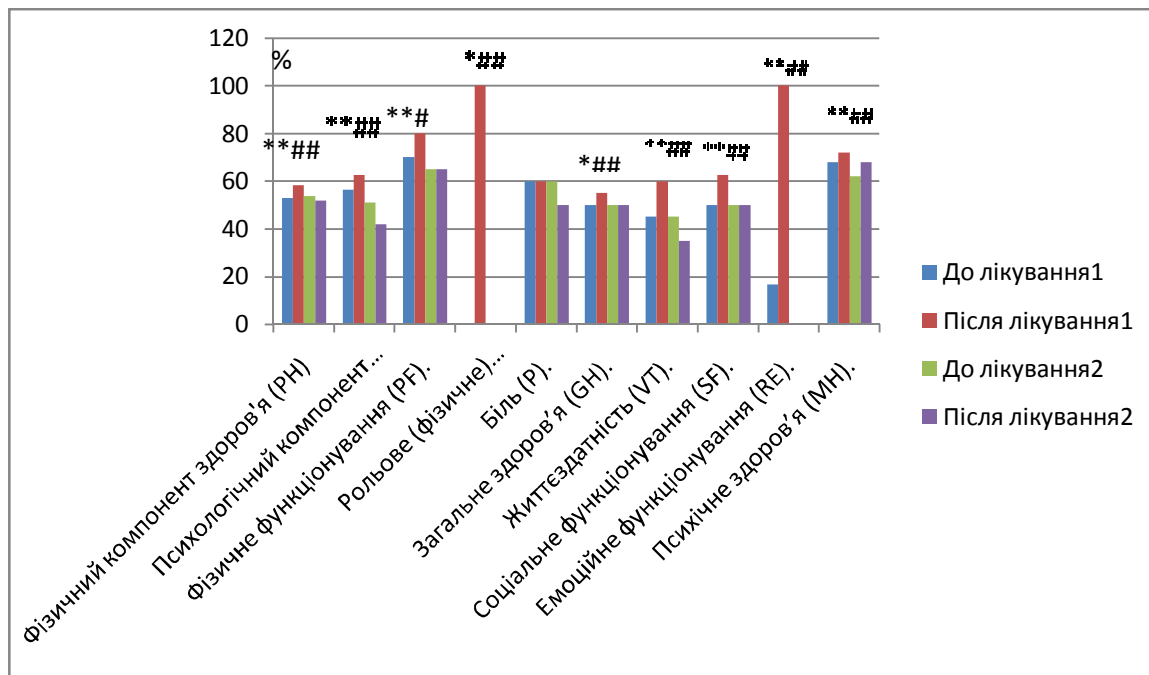


Рис.5.6. Особливості якості життя згідно опитувальника SF-36 у хворих дослідних груп, Me (25% - 75%).

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, ## – $P < 0,01$, у групі 1 порівняно зі значеннями групи 2.

Покращення фізичного функціонування пов'язано із зменшенням активності запалення, офісних САТ і ДАТ, ступеню ГЛШ та покращенням судинної реактивності: кореляція між Δ РН та Δ САТ, Δ ДАТ, Δ ІММЛШ і Δ ПД ПА (відповідно $r=-0,45$, $r=-0,32$, $r=-0,41$, $r=-0,30$, $r=0,44$, усі $p<0,05$), а психічного – зі зниженням активності запалення - рівнем СРБ (кореляція між Δ МН та Δ СРБ: $r=-0,42$, $p<0,05$).

5.5 Особливості динаміки артеріального тиску, маркерів атерогенезу, а також структурно-функціонального стану серця і судин залежно від зменшення лабораторної активності ревматоїдного артрити на тлі лікування спіронолактоном у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на фоні ревматоїдного артрити.

Хворі на РА в поєднанні з РАГ через 12 місяців лікування розподілені на дві підгрупи: А - досягнули цільового значення низької лабораторної активності РА у вигляді СРБ $<5,0$ ммоль/л ($n=27$), Б - не досягнули ($n=33$). На

тлі зниження активності РА відмічено більш виражене покращення контролю АТ: у підгрупі А знижуються рівні офісних САТ, ДАТ і ПАТ відповідно на 15,0 мм рт. ст., 7,5 мм рт. ст. та на 10,0 мм рт.ст. (усі $p < 0,01$) проти зниження САТ на 10,0 мм рт.ст. ($p < 0,05$) у групі Б (табл. 5.18).

Таблиця 5.18

Офісний АТ у хворих дослідних груп залежно від лабораторної активності РА, Me (25% - 75%)

Показник	Досягнули СРБ $< 5,0$ ммоль/л (n=27)		Не досягнули СРБ $< 5,0$ ммоль/л (n=33)	
	Початок дослідження	Через 12 місяців	Початок дослідження	Через 12 місяців
Офісний САТ, мм рт.ст.	140,0 (140,0-150,0)	125,0 (120,0-135,0)**#	140,0 (140,0-146,3)	130,0 (125,0-135,0)*
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	80,0 (80,0-90,0)	72,5 (70,0-80,0)**#	80,0 (70,0-90,0)	80,0 (70,0-80,0)
Офісний ПАТ, мм рт.ст.	60,0 (50,0-60,0)	50,0 (48,8-55,0)**#	57,5 (50,0-61,3)	52,0 (50,0-56,3)

Примітки: ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, у групі А порівняно зі значеннями групи Б.

За результатами ДМАТ отримано тотожні результати: у підгрупі А знижуються середньодобові, денні та нічні САТ, ДАТ і ПАТ (САТ_{сд} на 13,7 мм рт. ст., ДАТ_{сд} на 9,7 мм рт.ст., ПАТ_{сд} на 7,7 мм рт.ст.; САТ_д на 10,5 мм рт. ст., ДАТ_д на 5,8 мм рт.ст., ПАТ_д на 6,6 мм рт.ст.; САТ_н на 19,2 мм рт. ст., ДАТ_н на 7,0 мм рт.ст., ПАТ_н на 9,1 мм рт.ст. (усі $p < 0,05$)) проти менш суттєвого зниження у підгрупі Б. За умов рівня СРБ $< 5,0$ ммоль/л через 12 місяців збільшуються СНЗ САТ і ДАТ відповідно на 8,2% та 8,8% (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Параметри ДМАТ у хворих дослідних груп залежно від лабораторної активності РА, Me (25% - 75%)

Показник	Досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=27)		Не досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=33)	
	Початок дослідження	Через 12 місяців	Початок дослідження	Через 12 місяців
СНЗ САТ, %	4,5(-2,8-13,8)	12,7 (7,4-25,4)** #	5,2(-3,2-12,8)	11,4 (6,4-19,8)
СНЗ ДАТ, %	9,9 (4,2-18,7)	18,7(10,4-25,4)**#	9,8 (3,2-17,4)	13,4 (9,8-18,7)
САТсд, мм рт.ст.	140,4 (134,4-143,1)	126,7 (120,8-130,4)** #	141,4 (138,6-145,9)	131,6 (125,4-135,4)*
ДАТсд, мм рт.ст.	83,9 (77,6-85,3)	74,2(70,6-76,7)**#	84,4 (80,7-89,6)	78,8 (70,7-82,6)
САТд, мм рт.ст.	138,3 (131,9-145,0)	127,8 (124,5-134,0)** #	139,0 (131,4-146,2)	130,4 (125,7-139,8)*
ДАТд, мм рт.ст.	77,3 (73,9-86,6)	71,5 (70,5-84,5)* #	78,4 (67,1-87,7)	76,4 (64,9-85,4)
САТн, мм рт.ст.	143,8 (133,7-154,6)	124,6 (114,8-132,1)** #	145,8 (125,7-157,8)	132,5 (130,1-148,7)*
ДАТн, мм рт.ст.	85,4 (71,5-89,7)	78,4 (75,4-80,2)** #	86,7 (72,5-91,2)	80,4 (70,4-87,4)
ПАТсд, мм рт.ст.	56,1 (47,8-61,2)	48,4 (46,2-59,7)** #	55,7 (49,2-59,5)	55,5 (48,1-61,6)
ПАТд, мм рт.ст.	57,0 (48,7-61,4)	50,4 (46,8-57,8)** #	55,5 (48,1-59,4)	53,8 (47,8-62,1)
ПАТн, мм рт.ст.	55,5 (46,2-64,1)	46,4 (44,5-60,7)** #	55,7 (47,6-68,0)	53,1 (46,5-68,7)

Примітки: ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$ у групі А порівняно зі значеннями групи Б.

У разі рівня СРБ <5,0 ммоль/л через 12 місяців у підгрупі А відмічено зниження рівнів ЗХС, ЗХС/ЛПВЩ, ЛПНЩ та ІА відповідно на 0,35 ммоль/л, 0,39, 0,2 ммоль/л та 0,39 у.о. та збільшення рівня ЛПВЩ на 0,2 ммоль/л (усі $p < 0,05$) (табл. 5.20). При аналізі структурного стану міокарда ми визначили, що у підгрупі А зменшуються ступені дилатації ЛП та ЛШ (знижуються ІОЛП на $5,8 \text{ мл/м}^2$, а КДО/ППТ на $4,7 \text{ мл/м}^2$, обидва $p < 0,05$) та ГЛШ (зниження ММЛШ та ІММЛШ на 58 г та $15,1 \text{ г/м}^2$ шляхом зменшення МШП на 0,5 мм, усі $p < 0,05$) за відсутності позитивної динаміки у підгрупі Б (табл. 5.21).

Таблиця 5.20

Ліпідний спектр у хворих дослідних груп залежно від лабораторної активності РА, Ме (25% - 75%)

Показник	Досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=27)		Не досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=33)	
	Початок дослідження	Через 12 місяців	Початок дослідження	Через 12 місяців
ЗХС, ммоль/л	5,46 (4,86-6,06)	5,11 (4,57-6,00)* #	5,58 (4,91-6,09)	5,31 (4,67-6,61)
ЛПВЩ, ммоль/л	1,46 (1,29-1,81)	1,66 (1,36-1,86)* #	1,42 (1,31-1,87)	1,45 (1,13-1,88)
ЗХС/ЛПВЩ	3,64 (2,92-4,61)	3,25 (2,70-4,22)* #	3,74 (3,01-4,65)	3,86 (3,21-4,46)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,28 (3,04-4,04)	3,08 (2,82-3,65)* #	3,31 (2,89-4,49)	3,32 (2,53-4,47)
ІА, у.о.	2,64 (1,92-3,61)	2,25 (1,70-3,22)* #	2,74 (1,99-3,74)	2,68 (2,20-3,82)

Примітки: * – $P < 0,05$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, у групі А порівняно зі значеннями групи Б.

**Показники структурного стану серця у хворих дослідних груп
залежно відлабораторної активності РА, Ме (25% - 75%)**

Показник	Досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=27)		Не досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=33)	
	Початок дослідження	Через 12 місяців	Початок дослідження	Через 12 місяців
ЮЛП, мл/м ²	35,6 (28,8- 42,7)	29,8 (24,2- 35,3)** ##	35,1 (33,2- 50,7)	38,5 (29,5- 53,7)
МШП, мм	11,0 (10,0- 12,0)	10,5 (9,8- 12,0)* #	11,0 (10,6- 13,0)	11,5 (10,0- 12,0)
ЗС ЛШ, мм	10,0 (9,0-11,0)	10,0 (9,0-11,0) #	11,0 (10,0- 12,0)	11,0 (10,0- 12,0)
ММЛШ, г	263,0 (191,0- 306,0)	205,0 (175,0- 265,0)* ##	262,5 (207,7- 178,5)	252,5 (227,5- 281,5)*
ІММЛШ, г/м ²	124,1 (105,5- 147,9)	109,1 (100,0- 138,5)* #	124,9 (113,1- 161,8)	134,0 (120,1- 157,7)*
КДО/ППТ, мл/м ²	66,7 (55,0- 76,1)	62,0 (51,5- 71,0)* #	68,7 (59,2- 77,4)	69,6 (60,4- 84,7)

Примітки: * – P < 0,05, ** – P < 0,01, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – P < 0,05, ## – P < 0,01 у групі А порівняно зі значеннями групи Б.

При аналізі функціонального стану серця і магістральних артерій за умов досягнення рівня СРБ <5,0 ммоль/л через 12 місяців лікування у підгрупі А визначено покращення ДФ ЛШ (відображеної у збільшенні Е/А ЛШ на 0,17, Е' на 1,9 см/сек та зменшенні Е/Е' на 0,69 (усі p<0,05)) та ЕФ (збільшення ПД ПА на 8% шляхом зменшення ВД на 3,0 мм, усі p<0,01) (табл. 5.22).

**Функціональний стан серця і артерій у хворих дослідних груп
залежно від лабораторної активності РА, Ме (25% - 75%)**

Показник	Досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=27)		Не досягнули СРБ <5,0 ммоль/л (n=33)	
	Початок дослідження	Через 12 місяців	Початок дослідження	Через 12 місяців
Е/А ЛШ	0,81 (0,71- 1,08)	0,98 (0,82- 1,15)* #	0,82 (0,71- 1,19)	0,87 (0,67- 1,16)
Е', см/сек	9,3 (8,5-10,3)	11,2 (8,2- 12,1)** #	9,1 (8,1-10,9)	9,2 (8,1-12,3)
Е/Е'	6,98 (6,03- 8,49)	6,29 (5,61- 7,60)* #	6,84 (6,06- 8,09)	6,81 (5,72- 8,46)
ВД, мм	38,0 (34,0- 41,0)	35,0 (31,0- 38,0)**	40,0 (37,0- 45,5)	39,5 (36,8- 47,5)
ДДК, мм	42,0 (36,0- 50,0)	43,0 (38,0- 49,0)	43,5 (36,0- 48,5)	44,5 (38,8- 50,0)
ПД ПА, %	7,0 (-2,0-9,0)	15,0 (9,0- 21,0)** #	8,0 (-2,0-11,0)	5,0 (-3,0-17,0)

Примітки: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, порівняно зі значеннями показників до лікування, # – $P < 0,05$, у групі А порівняно зі значеннями групи Б.

Таким чином, у пацієнтів з РА у поєднанні з РАГ призначення спіронолактону до існуючої потрібної терапії посилює антигіпертензивний ефект препаратів, що проявляється частішим досягненням цільових рівнів АТ за даними як офісного вимірювання, так і добового моніторингу АТ, що відбувається потужніше і швидкіше за умов досягнення лабораторної ремісії РА. Висока антигіпертензивна ефективність поєднується зі зменшенням рівнів проатерогенних ліпідів та збільшення протиатерогенних, а також товщини комплексу інтима-медіа Заг.СА. У пацієнтів з РАГ у поєднанні з РА додавання до базисної терапії спіронолактону має також потужну антигіпертрофічну та

ремодулюючу дію, що поєднується з покращанням як систолічної, так і діастолічної функцій ЛШ та зниженням клініко-лабораторної активності РА. Для хворих на РА в поєднанні з РАГ на фоні прийому спіронолактону характерним є покращення ендотеліальної функції, що проявляється покращенням часу відновлення вихідного діаметру плечової артерії та якісної характеристики судинної реактивності. Відмічено покращення когнітивних функцій та якості життя, а рівень тривожно-депресивного стану не змінюється. За умов встановлення лабораторної ремісії РА відмічено не тільки потужні антигіпертензивні та ліпідознижуючі ефекти, але й більш виразне покращення структурно-функціонального стану серця і магістральних артерій.

Матеріали даного розділу опубліковані у наступних джерелах:

1. Kondratiuk, V., Stakhova, A., Hai, O., Karmazina, O., & Karmazin Y. (2020) *Efficacy of spironolactone in antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension in combination with rheumatoid arthritis. GEORGIAN MEDICAL NEWS, 12 (309), 51-59.*

2. Кондратюк, В. Е., Стахова, А. П., & Красюк И. В. (2020) *Влияние спиронолактона на эндотелиальную функцию и сывороточный уровень матриксной металлопротеиназы-3 у больных ревматоидным артритом в сочетании с резистентной артериальной гипертензией. The scientific heritage. 56 (56-2), 63-71.*

3. Кондратюк, В. Є. & Стахова, А. П. (2021) *Вплив спіронолактону на маркери атерогенезу хворих на резистентну артеріальну гіпертензію у поєднанні з ревматоїдним артритом. The scientific heritage, 67 (67-2), 56-65.*

4. Кондратюк В.Є. & Стахова А.П. (2021) *Спіронолактон у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з резистентною артеріальною гіпертензією: ефективність дії на маркери атерогенезу. Журнал Неврології ім. Б.М.Маньковського, Том 9, №3, Спецвипуск, 57.*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Частота РА становить 1% у світі та 0,4% Україні [191, 213, 243]. Для РА характерним є висока частота виявлення коморбідних станів - 58,7%, що переважно поєднується з ССЗ - 27,1% [11]. РА характеризується багатофакторним генезом, де генетичні та екологічні фактори домінують. У хворих на РА традиційні фактори ризику ССЗ (ожиріння, діабет, куріння та АГ) діагностуються частіше, ніж у загальній популяції [26, 30, 47, 48]. Наявність системного запалення збільшує ризик розвитку ССЗ [48, 55, 62]. У хворих на РА ССЗ є провідною причиною смерті (40-50%) [142, 247], що зумовлює необхідність подальших робіт щодо вивчення СС коморбідності у хворих на РА.

За умов відсутності СС патології у пацієнтів з РА відзначається суттєве зростання СС ризику. Ризик розвитку ішемічних серцевих подій зіставний з таким, як при цукровому діабеті [29, 167, 230]. Інфаркт міокарда та стенокардія розвиваються ще до моменту офіційного діагностування РА, що пов'язано з вищим ступенем системного запалення [214]. У 32,7% хворих на РА визначається доклінічний атеросклероз [18, 85, 205].

Актуальним питанням у кардіології залишається лікування хворих на АГ. Згідно останніх даних, тільки половина хворих на АГ у загальній популяції досягає цільових рівнів АТ [73]. Разом з тим, у хворих на РА досягнення цільового рівня АТ має місце лише у 42 % [245], а частка хворих на РА, обізнаних про збільшення СС ризику становить лише 25% [30]. Складним питанням залишається дослідження особливостей структурно-функціонального стану серця у хворих із РА [117, 210]. Дотепер бракує даних щодо особливостей взаємообтяжливого впливу РА та АГ [101]. Відсутні дані щодо частоти та особливостей патогенезу та терапії АГ і, особливо, РАГ у хворих на РА, що робить своєчасною та необхідною дану дисертаційну роботу.

Метою дослідження є комплексне вивчення структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, системної гемодинаміки, показників добового моніторингу артеріального тиску (АТ) з визначенням циркадного

ритму АГ, цитокінового статусу когнітивних, тривожно-депресивних порушень та якості життя, встановлення клініко-патогенетичних особливостей та оптимізація терапії хворих РАГ у поєднанні з РА.

Об'єкт дослідження: резистентна артеріальна гіпертензія у поєднанні з РА, ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії.

У дослідженні брали участь 201 пацієнт: група 1 - хворі на РА в поєднанні з РАГ (n = 62, середній вік $62,9 \pm 9,0$ (M \pm σ) років; 83,9% жінок), група 2 - хворі на РА в поєднанні з АГ (n = 39, середній вік $61,9 \pm 7,0$ років; 76,9% жінок), група 3 - хворі на РА (n = 41, середній вік $54,1 \pm 8,55$ років; 90,2% жінок), група 4 - хворі на АГ (n = 37, середній вік $60,6 \pm 8,61$ років; 83,8% жінок), група 5 (контрольна) - практично здорові особи (n = 22, середній вік $50,1 \pm 4,94$ років; 72,7% жінок). Остання група репрезентативна основним групам за клініко-демографічними параметрами.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням ліпідного спектру крові, рівня калію та натрію, креатиніну з розрахунком ШКФ за СКD-EPI, вимірювання АТ в положенні сидячи та стоячи, вимірювання окружність талії, росту та маси тіла). Оцінка сумарного кардіо-васкулярного ризику за Фремінгеймською шкалою (ФШ, 2008) та шкалою QRISK3. Оцінка активності РА за DAS28-CPB.
2. Інструментальні: ДМАТ, ультразвукове дослідження серця (доплерЕхоКГ) та судин (сканування загальних сонних артерій, ендотелій-залежна вазодилатація в пробі з реактивною гіперемією), стандартна ЕКГ, рентгенографія уражених суглобів (за Штейнброкером).
3. Імуноферментний аналіз (ІФА): визначення матриксної металопротеїнази-3 (ММР-3), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і ІЛ-10, визначення рівня ревматоїдного фактору та anti-CCP.
4. Анкетування: MMSE, таблиці Шульте, методика Лурія, опитувальники Бека та sf-36.
5. Статистичні методи опрацювання результатів.

Для виконання поставлених завдань пацієнтам із РА в поєднанні з РАГ (1 група) на прескринінговому візиті було проведено корекцію дози базисного хворобо-модифікуючого препарату (15 мг/тиждень метотрексату), проведена корекція дози і, за необхідністю, включення додаткових антигіпертензивних препаратів: з переліку інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту, діуретику (обов'язково) чи блокатору кальцієвих каналів зі статином (розувастатин 20 мг на добу). Через 1 місяць прийому відкоригованого лікування відібрано 62 пацієнти, які на фоні наявності потрібної антигіпертензивної терапії вищеназваними препаратами у максимальних чи субмаксимальних дозах не досягали необхідних цільових рівнів АТ та відповідали діагностичним критеріям РАГ. Відповідно до призначеного лікування, методом конвертів, пацієнтів розділено на дві дослідні підгрупи: основна підгрупа 1 та підгрупа порівняння 2. Призначено випадковим чином 25 мг спіронолактону 1 раз на день із титрацією дози через 1 місяць до 50 мг до існуючої потрібної терапії за необхідності (група 1, n = 30) або без спіронолактону - залишено незмінне лікування (група 2, n = 30). Оцінка запропонованого способу лікування проводилась через 12 місяців шляхом визначення ліпідного спектру крові, рівня калію та натрію, MMP-3, ІЛ-6 і ІЛ-10, СРБ, РФ, ШОЕ, визначення DAS 28, оцінки сумарного кардіоваскулярного ризику за Фремінгеймською шкалою та шкалою QRISK3, вимірювання АТ в положенні сидячи та стоячи, проведення ДМАТ, ультразвукового дослідження серця (доплерЕхоКГ) та судин (сканування загальних сонних артерій, ендотелій-залежна вазодилатація в пробі з реактивною гіперемією) та використання MMSE, таблиць Шульте, тесту із запам'ятовування 10 слів за методики Лурія та опитувальника Бека.

Ризик розвитку ССЗ у хворих на РА в поєднанні з РАГ та у пацієнтів на РА в поєднанні з АГ за ФШ (2008) та QRISK3 визначається як помірний (відповідно у 13,7% та 13,5%) проти низького у хворих на РА без АГ, АГ без РА ($p < 0,05$), що тотожне іншим дослідженням [253].

Найвища частота виявлення дисліпідемії у хворих на РА в поєднанні з РАГ (67,7%), що асоціюється із вищими рівнями проатерогенних ліпідних

фракцій (усі $p < 0,05$) при статистично не значимій різниці в порівнянні з хворими на РА в поєднанні з АГ, РА і відносно здоровими особами. Встановлено, що при підвищенні активності РА у хворих зростають рівні ЗХС, ЛПНЩ, ТГ і ЗХС/ЛПВЩ (усі $p < 0,05$). Наявність і висока активність РА мають суттєвий проатерогенний вплив у досліджуваній когорти хворих.

У хворих на РА в поєднанні з АГ, так і з РАГ при дослідженні рівнів ММР-3, ІЛ-6 та ІЛ-10 визначено їх зростання порівняно з хворими з на РА та АГ, що свідчить про наявність виразнішої активності запалення та, можливо, профібротичного стану у разі вищенаведених коморбідностей. Збільшення віку хворих та тривалості РА тісно пов'язані зі зростанням активності запалення.

При проведенні офісного вимірювання АТ встановлено, що у хворих на РА у поєднанні з РАГ вищі рівні офісного АТ порівняно з хворими на РА з АГ, РА, АГ і здоровими особами. При чому, більш виразне підвищення стосувалося САТ (відповідно на 10,1 мм рт.ст., 29,3 мм рт.ст., 9,5 мм рт. ст. та 32,0 мм рт. ст., усі $p < 0,01$).

Аналіз даних ДМАТ показав, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ частка порушення циркадного профілю становить 64,5%, у структурі найбільш часто визначаються non-dippers - 38,7%. Крім того, найбільша частота найнесприятливішого циркадного профілю (night-peackers) виявлена у хворих на РА в поєднанні з РАГ, що вище, ніж у хворих на РА в поєднанні з АГ, на РА, на АГ (відповідно у 1,7 рази ($\chi^2=3,9$), у 2,4 рази ($\chi^2=4,2$) та у 6,6 разів ($\chi^2=5,1$, усі $p < 0,05$)). Для хворих із високою активністю РА найбільш притаманним є циркадний ритм АТ - night-peackers. Використання хворими на РА НПЗП та ГКС є детермінантами виникнення таких добових профілей АТ, як non-dippers та night-peackers, що збільшує ризик розвитку несприятливих СС подій.

При аналізі параметрів ДМАТ встановлено, що для хворих на РА в поєднанні з РАГ характерним є підвищення АТ більше у нічний час. Так, у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ САТ_н вище, ніж у хворих на РА в поєднанні з АГ та у пацієнтів з АГ (відповідно на 16,1 мм рт.ст. і 20,6 мм рт.ст., обидва $p < 0,01$). Для хворих на РА в поєднанні з АГ характерним є гірший контроль

ДАТ. У хворих на РА в поєднанні з РАГ має місце більш виразніше судинне перевантаження на органи і системи у нічний час, особливо це стосується осіб жіночої статі та похилого віку (відповідно $r=0,38$ та $r=0,37$, обидва $p<0,05$). Більша тривалість РА поєднується з більшою кількістю виявлення night-reaskers ($r=0,30$, $p<0,05$). Прийом НПЗП підвищує рівень офісних та добових САТ і ДАТ ($r=0,33$, $p<0,01$ та $r=0,36$, $p<0,01$, відповідно). Вищий ступінь запалення відповідає більшому рівню АТ у нічний час ($r=0,30$, $p<0,05$). Підвищення рівнів СРБ, ІЛ-6 та ММР-3 відіграє суттєву роль у зростанні та погіршенні контролю АТ.

Отже, аналіз папараметрів ДМАТ дозволяє припустити, що для пацієнтів з РАГ в поєднанні з АГ притаманним є нічні підвищення АТ, вища частка несприятливих добових профілів та значне навантаження на судини, що асоціюється з високою активністю РА.

Аналіз нейропсихологічної сфери хворих на РА в поєднанні з РАГ продемонстрував високий рівень виявлення КП (92 %). Серед обстежених переважали хворі з легкими та помірними КП, менш часто реєструвалася «м'яка» деменція ($p<0,05$). У структурі КП за MMSE відмічено більш виразне зниження уваги та рахунку, а також довготривалої пам'яті ($p<0,05$), що відповідає результатам інших дослідження [131, 156]. За методикою Луріє у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ суттєво знижена короткочасна пам'ять (50,0%). Відповідно до таблиць Шульте ефективність уваги у осіб з РА в поєднанні з АГ нижча ($p<0,05$), а частка осіб із зниженою увагою у 2 та 1,5 разів вища, ніж у хворих на РА чи АГ ($p<0,05$). Встановлено, що при високій активності РА, потребі у прийомі НПЗП, наявності високих САТсд і ДАТсд, тяжкої ГЛШ, розвитку ЕД та потовщення КІМ Заг.СА ступінь КП зростає (усі $p<0,05$). Таким чином, для пацієнтів на РА в поєднанні з РАГ притаманною є висока частота КП, більше - темпу сенсомоторних реакцій, а також уваги і пам'яті.

Аналіз емоційної сфери хворих на РА в поєднанні з РАГ показав, що симптоми депресії виявляються у 40,3% випадків, що у 2 рази частіше, ніж у

хворих на РА чи АГ (відповідно $\chi^2=7,1$ та $\chi^2=4,3$, $p<0,05$). Враховуючи, що середній бал за шкалою Бека у хворих на РА в поєднанні з РАГ становив 8,5 (5,0-13,0), серед обстежених переважали хворі з легким тривожно-депресивним станом, менш часто реєструвалася ознаки помірної і вираженої депресії ($p<0,05$). Підвищення рівня СРБ та висока активність РА тісно асоціювалися із розвитком симптомів депресії ($p<0,05$).

При аналізі якості життя виявлено, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ зниження фізичної компоненти здоров'я відзначається у 2 рази частіше, ніж у хворих на РА чи АГ (61,3% проти 29,3% та 24,3%, відповідно $\chi^2=4,9$ та $\chi^2=5,2$, $p<0,05$), а зниження психічної компоненти здоров'я у 3,8 рази частіше, ніж у хворих на АГ (відповідно 51,6% проти 13,5%, $\chi^2=12,4$, $p<0,05$).

Аналіз структурно-функціональних змін міокарда встановив, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ частота виявлення ГЛШ вища, а в структурі переважає тяжка ГЛШ ($\chi^2=8,0$, $p=0,005$). Найбільш часто виявляється ексцентрична ГЛШ з дилатацією у пацієнтів на РА в поєднанні з РАГ: у 2,8 рази проти РА в поєднанні з АГ ($\chi^2=18,4$, $p<0,001$), у 1,6 рази проти АГ ($\chi^2=4,4$, $p=0,04$). Висока активність РА тісно асоціювалася із розвитком ГЛШ та формуванням дилатації ЛШ ($p<0,05$). Вік хворих, тривалість АГ та активність РА детермінують розвиток тяжкої ГЛШ, а висока активність РА визначає розвиток дилатації ЛШ.

Враховуючи, що для хворих на АГ притаманна ДД ЛШ, цікавим виявився її аналіз у коморбідних хворих. Встановили, що у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ частота виявлення ДД ЛШ вища ($p<0,001$). У структурі ДД ЛШ переважає порушення релаксації, яке у 2,3 рази та у 18,7 разів частіше реєструється, ніж псевдонормальний і рестриктивний типи ДД ЛШ (відповідно 59,7% проти 25,8%, $\chi^2=23,4$, проти 3,2%, $\chi^2=75,3$, обидва $p<0,001$). Висока активність РА асоціюється із розвитком ДД ЛШ. Більша тривалість РА та прийом ГКС поєднуються зі зменшенням величини Е/А та збільшенням Е/Е' (обидва $p<0,05$). Поєднання РА з АГ, зокрема з РАГ, характеризується високою варіабельністю САТн та ДАТн, низьким СНЗ АТ і пов'язані із розвитком тяжкої ГЛШ (усі $p<0,05$).

Дослідження ЕФ показало, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ висока частота її виявлення. У структурі порушення ЕЗВД у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ превалює ПВК ($p < 0,05$). При поєднанні РА та АГ реєструється суттєво нижчий ПД ПА ($p < 0,05$). Порушення ЕФ поєднується з підвищенням активності РА: із зростанням рівня СРБ та DAS28-СРБ судинна реактивність зменшується ($r = -0,61$ та $r = -0,49$, відповідно $p < 0,01$). Цікавим фактом є те, що при зниженні рівнів ЛПНЩ та ЛПВЩ, а не ЗХС, знижується ПД ПА ($p < 0,05$). Підвищення офісного та добового ДАТ у пацієнтів на РА в поєднанні з РАГ асоціюється зі зменшенням ПД ПА ($p < 0,05$).

Після проведення сонографії Заг.СА встановили, що у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ та у хворих на РА в поєднанні з АГ товщина КІМ обох Заг.СА вища, ніж у хворих інших груп. Виявлення атеросклеротичних бляшок у пацієнтів з РА в поєднанні з РАГ у 4 рази частіше, ніж у хворих на РА ($\chi^2 = 43,8$, $p < 0,01$) та у 2 рази, ніж у хворих на АГ ($\chi^2 = 10,4$, $p < 0,05$). Вік, тривалість АГ, висока активність РА, а також високі рівні ЗХС та ХС-ЛПНЩ асоціюють зі збільшенням КІМ ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на РА в поєднанні з АГ значно вища частота виявлення атеросклеротичних бляшок, ніж у пацієнтів з поєднанням РА та АГ, при чому наявність РАГ суттєво не впливає на прогресування атеросклерозу.

Наступним етапом роботи є дослідження впливу комбінованої терапії з додаванням спіронолактону на показники системної та інтракардіальної гемодинаміки, структурно-функціональний стан серця та артерій, активність запалення, ліпідний спектр крові, якість життя і психо-емісійний стан у хворих на РА з РАГ. При проведенні аналізу впливу спіронолактону на клініко-лабораторну активність РА у хворих з РАГ через 12 місяців встановлено, що на тлі лікування зменшилася активність РА: знижуються СРБ з 6,4 (4,0-20,1) мг/л до 4,2 (2,0-11,6) мг/л ($p = 0,04$) та DAS28-СРБ з 5,6 (4,9-6,4) балів до 4,0 (3,4-5,0) балів ($p < 0,0001$). Після 12 місяців терапії з додаванням спіронолактону рівень ІЛ-6 знизився на 58,6% ($p < 0,0001$). Слід відмітити, що на тлі прийому спіронолактону не отримано електролітних порушень. У хворих групи дослідження рівень калію не перевищує референтних значень, несуттєво

збільшується з 4,7 (4,2-5,0) до 4,8 (4,4-5,2) ммоль/л ($p=0,02$), що кореспондує з результатами іншого дослідження [70].

Під час проведених досліджень через 12 місяців терапії з включенням спіронолактону встановлено, що спіронолактон може проявляти, можливо, антифібротичні ефекти, виражені у зменшенні рівня MMP-3 з 8,9 (7,8-9,5) нг/мл до 8,1 (7,5-9,0) нг/мл ($p=0,001$). Протизапальна активність спіронолактону поліпшує прогноз хворих. Так, десятирічний фатальний ризик розвитку ССЗ зменшується з помірного до низького рівня з 11,7 (7,3-16,6)% до 8,6 (6,2-11,0)% за критеріями Фремінгеймської шкали (26,5%) та з 11,3 (1,8-18,5)% до 9,4 (5,8-15,8)% (16,8%) за QRISK3 (відповідно, обидва $p<0,05$). Покращання прогнозу поєднувалося з позитивним впливом на показники ліпідограми.

Частота дисліпідемії у хворих на РА в поєднанні з РАГ через 1 рік терапії з додаванням спіронолактону зменшилася вдвічі: з 73,3% до 43,3% ($\chi^2=14,5$, $p<0,05$), що супроводжувалося зниженням рівнів ЗХС на 11,5%, ТГ на 6,7%, ХС ЛПНЩ на 13,3%, рівень ХС ЛПВЩ збільшувався на 9,3% (усі $p<0,05$). Після 12-місячної терапії спостерігалось зменшення товщини КІМ на 25,0 % справа та 14,3 % зліва ($\chi^2=6,9$ та $\chi^2=5,3$, $p<0,05$) та збільшувалася частка хворих з нормальною товщиною КІМ на 20,0% та 16,6 % за рахунок зменшення частоти бляшок на 13,4% та 3,3 % ($\chi^2=7,1$ та $\chi^2=6,2$, справа та зліва відповідно, обидва $p<0,05$). При зниженні активності РА зменшувалася товщина КІМ ($r=0,60$, $p<0,01$). Нормалізація АТ призводила до зменшення КІМ: кореляція між Δ КІМ та Δ офісного САТ, Δ офісного ДАТ, Δ САТ за ДМАТ і Δ ДАТ за даними ДМАТ (усі $p<0,05$).

Додаткове призначення блокатору альдостерону до стандартної потрійної антигіпертензивної терапії у хворих на РА в поєднанні з РАГ характеризується високою антигіпертензивною ефективністю – цільовий рівень АТ досягається втричі частіше, ніж у групі порівняння. Комплексна комбінована терапія з включенням спіронолактону демонструє вірогідне зниження офісних САТ і ДАТ на 11,8% і 17,8% відповідно. Через 12 місяців лікування спіронолактоном у хворих на РА в поєднанні з РАГ змінився профіль АТ на більш сприятливий:

збільшується частка осіб із найсприятливішим профілем АТ (Dippers) на противагу зменшення кількості осіб із найнесприятливішим (Night-peakers) ($\chi^2=24,8$, $p<0,05$). Беручи до уваги показники ДМАТ після 12 місяців прийому спіронолактону, 27 (90,0%) та 26 (86,7%) пацієнтів вже досягли цільових значень САТсд і ДАТсд. Після терапії спіронолактоном САТсд та ДАТсд знизилися на 11,8% та на 17,8% відповідно ($p<0,01$) проти менш значимого зниження у групі порівняння: 5,5% і 7,5% відповідно ($p<0,05$). На тлі лікування блокаторами альдостерону САТд, ДАТд, САТн та ДАТн знизилися на 10,7%, 16,4%, 16,7%, та 19,7% (усі $p<0,05$). Не дивлячись на те, що на первинному етапі величини ІЧГ ДАТд та ДАТн не перевищували референтних значень, на фоні терапії спіронолактоном ІЧГ ДАТд та ІЧГ ДАТн знизилися на 37,4% та 56,9% ($p<0,01$). На тлі лікування спіронолактоном ПАТсд, ПАТд та ПАТн знизилися на 5,4%, 11,5% та 10,9% (усі $p<0,05$). На фоні 12-місячного лікування спіронолактоном зменшуються значення ВарСАТсд, ВарСАТд, ВарСАТн, ВарДАТсд, ВарДАТд, ВарДАТн на 17,5%, 14,5%, 12,6%, 29,0%, 30,5% та 21,9% відповідно (усі $p<0,05$). ВРП САТ, ВРП ДАТ, ШРП САТ та ШРП ДАТ зменшилися на 19,1%, 26,0%, 25,6% та 43,3% відповідно (усі $p<0,05$), що може свідчити про покращання прогнозу для цих хворих.

Додавання до терапії спіронолактону призводить до зменшення кількості хворих з дилатацією ЛП на 23,4% ($\chi^2=4,4$, $p=0,037$) і ГЛШ на 10% ($\chi^2=3,9$, $p=0,048$), що поєднується зі зменшенням частоти виявлення ексцентричної та концентричної ГЛШ з дилатацією ЛШ у 2,2 і 2,5 разів відповідно. З іншого боку, при прогресуванні гіпертензивного ремоделювання ЛШ у хворих без спіронолактону через 12 міс. збільшується частота виявлення концентричної ГЛШ без дилатації ЛШ на 16,7% ($\chi^2=3,3$, $p=0,04$). Додавання спіронолактону призводить до регресу ГЛШ - зменшення ІММЛШ (на 13,0%, $p<0,01$) шляхом зменшення ступеня дилатації ЛШ (на 7,3%, $p<0,01$) і зменшення товщини стінок (відповідно МШП і ЗС ЛШ на 17,3% і 15,2%, обидва $p<0,01$). Регрес ГЛШ асоціюється з покращанням скоротливої здатності ЛШ, як регіонарної (FS), так і глобальної (ФВ) – на 15,5 % і 7,9% відповідно (обидва $p < 0,01$). На

фоні лікування спіронолактоном демонструється зменшення частоти виявлення діастолічної дисфункції ЛШ на 43,0% ($\chi^2=11,9$, $p<0,001$) і змінюється її структура: зменшення частки хворих із порушеною релаксацією ЛШ і псевдонормальним типом відповідно на 23,3% і 16,7% (обидва $p<0,05$), що супроводжується зменшенням E/e med, E/e lat та E/E' ; відповідно на 8,6%, на 6,0% та 7,3% (усі $p < 0,01$), що свідчить про покращення ДФЛШ. У хворих на РА в поєднанні з РАГ потужний антигіпертензивний і антигіпертрофічний ефекти спіронолактону поєднуються з підсиленням протизапальної дії, що виражається зменшенням клініко-лабораторної активності РА.

У хворих на РА у поєднанні з РАГ на тлі терапії з додаванням спіронолактону покращуються як функціональна, так і часова характеристики ЕФ. Після 12-місячної терапії домінує зниження частки ПВК у структурі порушення ЕФ ($\chi^2=7,9$, $p=0,005$). Покращення ЕЗВД відбувається як за рахунок зменшення вихідних діаметру та радіусу плечової артерії на 1,5 мм та 0,7 мм ($p=0,001$), так і шляхом збільшення діаметру та радіусу після декомпресії 1,5 мм та 0,8 мм ($p=0,001$). Після лікування блокатором альдостерону визначається суттєве збільшення ЧВ ВД у 2 рази (26,7%, $p=0,004$). У хворих на РА в поєднанні з РАГ рівень запалення впливає на часову ($r=-0,38$, $p<0,05$) та якісну ($r=-0,69$, $p<0,01$) характеристики ЕЗВД. Під впливом спіронолактону зменшення ступеня запалення поєднується із покращенням ЕЗВД: кореляції між Δ СРБ та Δ ЧВ ВД ($r=-0,46$, $p<0,05$) та Δ ПД ПА ($r=-0,57$, $p<0,01$). Визначено зв'язок між рівнем ММР-3 та ЕЗВД у вигляді кореляції ММР-3 та ЧВ ВД ($r=-0,58$, $p<0,05$), ПД ПА ($r=-0,64$, $p<0,01$). Встановлені кореляція між Δ ММР-3 і Δ ЧВ ВД ($r=-0,60$, $p<0,01$), Δ ПД ПА ($r=-0,72$, $p<0,01$) свідчать про асоціативність процесів зниження активності запалення та покращення еластичності артерій.

При лікуванні спіронолактоном у хворих починається процес ущільнення та "сплощення" внутрішньопросвітних утворень: збільшується виявлення непотовщеної КІМ на 20,0% та 16,6 % внаслідок зменшення розміру атеросклеротичних бляшок на 13,4% та 3,3 % ($\chi^2=7,1$ та $\chi^2=6,2$, $p<0,05$, справа та

зліва відповідно). Після 12-місячної терапії спостерігається зменшення товщини КІМ на 25,0 % справа та 14,3% зліва ($\chi^2=6,9$ та $\chi^2=5,3$, $p<0,05$).

З метою встановлення впливу активності РА на антигіпертензивну та антигіпертрофічну дії запропонованої терапії хворі на РА в поєднанні з РАГ через 12 місяців лікування розподілені на дві підгрупи: А - досягнули цільового значення низької лабораторної активності РА СРБ $<5,0$ ммоль/л ($n=27$), Б - не досягнули ($n=33$). На тлі зниження активності РА контроль АТ виразніший: у підгрупі А знижуються рівні офісних САТ, ДАТ і ПАТ відповідно на 15,0 мм рт. ст., 7,5 мм рт. ст. та на 10,0 мм рт. ст. (усі $p<0,01$) проти зниження САТ на 10,0 мм рт. ст. ($p<0,05$) у групі Б. За результатами ДМАТ отримано схожі результати: у підгрупі А знижуються середньодобові, денні та нічні САТ, ДАТ і ПАТ (середньодобові САТ на 13,7 мм рт. ст., ДАТ на 9,7 мм рт.ст., ПАТ на 7,7 мм рт.ст.; середньоденні САТ на 10,5мм рт. ст., ДАТ на 5,8 мм рт.ст., ПАТ на 6,6 мм рт.ст.; середньонічні САТ на 19,2 мм рт. ст., ДАТ на 7,0 мм рт.ст., ПАТ на 9,1 мм рт.ст. (усі $p<0,05$)) проти менш суттєвого зниження у підгрупі Б.

При аналізі ліпідного стану встановлено, що у підгрупі А знижуються рівні проатерогенних ліпопротеїнів: ЗХС, ЗХС/ЛПВЩ, ЛПНЩ та ІА відповідно на 0,35 ммоль/л, 0,39, 0,2 ммоль/л та 0,39 у.о. та збільшення рівня антиатерогенних - ЛПВЩ на 0,2 ммоль/л (усі $p<0,05$)

При аналізі структурно-функціонального стану серця визначили, що у підгрупі А зменшуються ступені дилатації ЛП та ЛШ (зменшуються ЮЛП на $5,8$ мл/м², а КДО/ППТ на $4,7$ мл/м², обидва $p<0,05$) та ГЛШ (зменшення ІММЛШ на $15,1$ г/м², $p<0,05$) за відсутності позитивної динаміки у підгрупі Б. Через 12 місяців лікування у підгрупі А визначено покращення ДФЛШ (збільшується значення Е/А ЛШ на 0,17, Е' на 1,9 см/сек та зменшується Е/Е' на 0,69 (усі $p<0,05$)) та ЕФ (збільшується ПД ПА на 8%, $p<0,01$).

Аналіз нейропсихологічного профілю показав, що після 12 місяців терапії спіронолактоном частота виявлення КП знижується з 86,7% до 66,7% ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$) за рахунок зниження виявлення початкової деменції ($\chi^2=8,1$, $p<0,05$). За

методикою Луріє на тлі терапії спіронолактоном покращуються усі 5 серій повторень короткочасної пам'яті, а частота реєстрації зниження короткочасної пам'яті зменшується вдвічі: з 40,0% до 20,0%, середня кількість слів збільшується на 1 слово; поширеність зниження довготривалої пам'яті зменшується з 83,3% до 46,7%, середня кількість слів збільшується на 1 слово ($p < 0,05$). Статистично значимого впливу терапії спіронолактоном на ознаки депресії у групі дослідження не виявлено, проте у групі порівняння частота симптомів депресії збільшується у 1,7 рази за рахунок збільшення частоти ознак помірної депресії у 2 рази ($p < 0,05$). Зачення фізичної компоненти здоров'я у сфері оцінки якості життя збільшується на 10,4%, а психічний - на 11,2% (обидва $p < 0,05$).

Вищенаведені дані вказують, що у хворих на РА в поєднанні з РАГ комбінована антигіпертензивна терапія на фоні стандартного лікування метотрексатом протягом 12 місяців з додаванням спіронолактону, порівняно з лікуванням без його додавання, має виразніший позитивний вплив на рівень офісного та добового АТ, покращує добовий профіль АТ, ендотеліальну функцію, ліпідний спектр крові, викликає регрес гіпертрофії ЛШ і Заг.СА, поліпшуєДФЛШ, що асоціює зі зменшенням рівня прозапальних цитокінів і покращанням якості життя.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення результатів комплексного вивчення структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій, системної гемодинаміки, показників добового моніторингу артеріального тиску, цитокінового статусу, когнітивних і тривожно-депресивних порушень, якості життя, і запропоновано нове вирішення науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування резистентної АГ у хворих на РА шляхом додавання до комбінованої терапії спіронолактону на тлі досягнення мінімальної клініко-лабораторної активності РА.

1 Хворі як на АГ, так і на РАГ в поєднанні з РА характеризуються вищими показниками амбулаторного систолічного та діастолічного АТ в усі періоди доби з переважуванням у нічний час, з більш виразнішим порушенням добового профілю АТ - зростанням частки non-dippers (39%) і night-peackers (18%).

2. У хворих на РАГ в поєднанні з РА частота виявлення гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вища, ніж у хворих на АГ або РА (88,7% проти 75,3% та 43,9%, $p < 0,05$) з переважанням у структурі тяжкої ГЛШ (67,7%). Частіше виявляється ексцентрична ГЛШ з його дилатацією (33,9%), діастолічна дисфункція (ДД) ЛШ (88,7 %) з домінуванням у структурі порушення релаксації ЛШ і псевдонормального типу (59,7 % і 25,8 %), що поєднується з виразнішою ендотеліальною дисфункцією (ЕД) з найбільш частим розвитком парадоксальної вазоконстрикції (30,6%). У пацієнтів з РАГ у поєднанні з РА ЕД поглиблюється при підвищенні клініко-лабораторної активності РА ($r = -0,61$, $p < 0,01$) та збільшенні рівня ліпопротеїдів низької щільності ($r = 0,29$, $p < 0,05$). У хворих на РА в поєднанні з АГ у 2,6 разів вищі ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і частота виявлення атеросклеротичних бляшок у ЗСА, ніж у пацієнтів з АГ, за відсутності суттєвого впливу РАГ на прогресування атеросклерозу.

3. Для хворих як на АГ, так і на РАГ в поєднанні з РА порівняно з хворими на АГ без РА та здоровими особами притаманне підвищення рівня матриксної металопротеїнази-3 у 1,3 та 1,6 рази, що асоціюється зі збільшенням рівнів інтерлейкінів -6 та -10 (у 9,5 та 1,9 разів) порівняно з хворими на РА без АГ, що засвідчує зростання активності системного запалення.

4. Для хворих на РА в поєднанні з РАГ порівняно з хворими на РА чи АГ характерна більш часта діагностика когнітивних порушень (КП) (відповідно 92% проти 61% та 65%, $p < 0,05$) з превалюванням у структурі легких та помірних форм (41,9 % і 29 %), порушення у сфері праксису, рахунку та короткочасної пам'яті (87,1%, 64,5% і 50 % відповідно), частіше реєструються симптоми депресії (40,3 %). У структурі зниження якості життя переважає зменшення фізичного, рольового, емоційного функціонування та життєздатності (усі $p < 0,05$). Жіноча стать, похилий вік, висока активність РА, тривале застосування ГКС (більше $5,0 \pm 2,0$ років) та необхідність прийому НПЗП є детермінантами розвитку КП і емоційних розладів (усі $p < 0,05$).

5. Підвищення активності системного запалення та висока активність РА за DAS28-СРБ у хворих на РА в поєднанні з РАГ пов'язана із погіршенням контролю АТ, порушенням циркадного ритму АТ - зростанням частки хворих non-dippers та night-peackers ($p = 0,005$, $p = 0,004$), дилатацією лівих камер серця, збільшенням ступеня ГЛШ, погіршенням ДД ЛШ, більш виразним порушенням ендотеліальної функції та обміну ліпідів - збільшенням рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів ($r = -0,61$, $r = 0,28$, $r = 0,29$ та $r = 0,30$ відповідно, усі $p < 0,05$).

6. Додатковий прийом спіронолактону у хворих на РАГ в поєднанні з РА призводить до збільшення частоти досягнення цільового рівня АТ порівняно з його відсутністю (86,7 % проти 30 %), що супроводжується покращенням добового профілю АТ за рахунок збільшення на 26,6 % частки хворих dippers та зниження на 16,7% частки хворих night-peackers (обидва $p < 0,01$). Тривала та адекватна протиревматична терапія з досягненням DAS 28-СРБ $< 3,2$ детермінують ефективність антигіпертензивної терапії.

7. У пацієнтів, які додатково отримують спіронолактон, спостерігається регрес ГЛШ (на 13%), що реалізується за рахунок зменшення ступеня дилатації ЛШ і більшою мірою товщини стінок, зумовлюючи зменшення частоти виявлення концентричної ГЛШ із дилатацією ЛШ. Зниження частоти виявлення ДД ЛШ (на 43,3%) і зміна її структури: вірогідне зменшення виявлення порушеної релаксації ЛШ і псевдонормального типу (на 23,3% і 16,7%) супроводжується поліпшенням скоротливої здатності ЛШ. При включенні у лікування спіронолактону у хворих зменшується товщина КІМ ЗСА на 25,0 % і 14,3 % (обидва $p < 0,05$) відповідно у правій і лівій ЗСА, що асоціюється з поліпшенням ендотеліальної функції у вигляді зменшення частоти виявлення парадоксальної вазоканстрикції (з 20% до 0%, $p < 0,01$).

8. Тривале додавання спіронолактону до комбінованої антигіпертензивної та специфічної хворобо-модифікуючої протиревматичної терапії у хворих на РА в поєднанні з РАГ призводить до зменшення активності системного запалення, клініко-лабораторної активності РА: зниження рівня MMP-3 на 0,8 нг/мл, ІЛ-6 на 9,5 пг/мл, СРБ на 2,2 ммоль/л, DAS28-СРБ на 1,6 бали, та збільшення рівня ІЛ-10 на 2,8 пг/мл (усі $p < 0,05$), що поєднується зі зменшенням рівнів проатерогенних та збільшенням протиатерогенних ліпідів, зумовлюючи зниження 10-річного ризику розвитку ССЗ.

9. Для хворих на РА в поєднанні з РАГ на фоні прийому спіронолактону характерне покращення якості життя, що реалізується за рахунок збільшення величин фізичного та психічного компонентів здоров'я (10,4% і 11,2%, обидва $p < 0,05$), що супроводжується зниженням частоти виявлення КП на 20% ($p < 0,05$), зокрема довготривалої пам'яті (на 40%) ($p < 0,05$) за відсутності збільшення ознак депресії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексне дослідження, що включає добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографію з тканинною доплерографією, дуплексне сканування загальних сонних артерій, пробу на ендотелій-залежну вазодилатацію та визначення ступеня серцево-судинного ризику необхідно проводити хворим на РА в поєднанні з АГ для визначення характеру їх перебігу та прогнозу щонайменше один раз на рік або частіше при збільшенні клініко-лабораторної активності РА.
2. Комплексна клініко-психологічна діагностика з оцінкою психо-емоційного стану та когнітивної функцій, поряд з оцінкою якості життя, показана усім пацієнтам з РА у поєднанні з АГ протягом усього періоду спостереження.
3. Хворим на РА в поєднанні з РАГ з метою підсилення антигіпертензивного, протизапального, антиатерогенного, кардіо-та вазопротекторних ефектів та покращення якості життя і когнітивної сфери, без ризику анкілолітичного прогресування, додатково до стандартної терапії РА та АГ слід призначати спіронолактон у добовій дозі 25 мг з титрацією через 1 місяць до 50 мг за необхідності.
4. Для поліпшення ефективності антигіпертензивної терапії, виразнішого регресу гіпертензивних змін серця та магістральних артерій хворим на РАГ у поєднанні з РА потрібно добиватися зниження клініко-лабораторної активності останнього або досягати цільового значення DAS 28-CRP < 3,2.
5. Враховуючи високу частоту поєднання РА і АГ їх взаємообтяжливий вплив на сумарний кардіоваскулярний ризик, ефективність лікування і прогноз, ведення хворих з даною коморбідністю необхідно здійснювати кардіологом спільно з ревматологом згідно принципів взаємодопомоги.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бачинская, Н.Ю. (2010) Синдром умеренных когнитивных нарушений. Бачинская Н.Ю. *Нейро News*. 2(1), 12-17.
2. Ена, Л. М., Артеменко, В. О., Ярош, В. А. (2013). Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния. *Кровообіг та гемостаз*, (3-4), 112-121.
3. Коваленко, В. М., Сіренко, Ю. М., & Радченко, Г. Д. (2014). Стрес та виникнення артеріальної гіпертензії: що відомо. *Артеріальна гіпертензія*, (4), 36.
4. Лизогуб, В. Г., Соболев, В. О., Мошковська, Ю. О., & Луценко, А. О. (2020). Особенности лечения больных с артериальной гипертензией из сопутствующим ожирением: неизвестное про известное. *Кардіологія: від науки до практики*, 41-54.
5. Лутай, М. І. (2016). Эффективность комбинированной терапии артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования ТРИУМФ. *Український кардіологічний журнал*, (4), 17-28.
6. Сіренко, Ю. М. (2021). Моногенні причини вторинної артеріальної гіпертензії (лекція). *Артеріальна гіпертензія*, 14(1), 17-21.
7. Сіренко, Ю. М., Міщенко, Л. А., Радченко, Г. Д., Купчинська, О. Г., Рековець, О. Л., & Кушнір, С. М. (2018). Классификация и стандарты оказания медицинской помощи больным артериальной гипертензией Ассоциации кардиологов Украины. *Артеріальна гіпертензія*, (4 (60)).
8. Тарасова, М. С., Голычева, Д. А., Лебедева, С. И., & Теплякова, М. А. (2018). Когнитивная функция, депрессия и периферическая полинейропатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. In *Молодежь-практическому здравоохранению*, 950-953.
9. Шостак, Н. А., Клименко, А. А., Шеменкова, В. С., & Свет, А. В. (2017). Использование опросника SF-36 в оценке качества жизни у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Клиницист*, 11(3-4).

10. Яковлева, О. О., & Кириченко, О. В. (2013). Гіпертонічна хвороба як предиктор когнітивного зниження. *Буковинський медичний вісник*, (17, № 3 (2)), 216-219.
11. Яременко, О. Б., & Микитенко, А. М. (2015). Влияние коморбидности и системных проявлений ревматоидного артрита на эффективность и переносимость лечения синтетическими базисными препаратами. *Український ревматологічний журнал*, (1), 28-35.
12. Abdalla, M., Caughey, M. C., Tanner, R. M., Booth III, J. N., Diaz, K. M., Anstey, D. E., ... & Shimbo, D. (2017). Associations of blood pressure dipping patterns with left ventricular mass and left ventricular hypertrophy in blacks: the Jackson Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, 6(4), e004847.
13. Acelajado, M. C., Pisoni, R., Dudenbostel, T., Dell'Italia, L. J., Cartmill, F., Zhang, B., ... & Calhoun, D. A. (2012). Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *The Journal of Clinical Hypertension*, 14(1), 7-12.
14. Acelajado, M. C., Hughes, Z. H., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2019). Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circulation research*, 124(7), 1061-1070
15. Adawi, M., Pastukh, N., Saaida, G., Sirchan, R., Watad, A., & Blum, A. (2018). Inhibition of endothelial progenitor cells may explain the high cardiovascular event rate in patients with rheumatoid arthritis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 111(8), 525-529.
16. Adel, H., Taye, A., & Khalifa, M. M. (2014). Spironolactone improves endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 387(12), 1187-1197
17. Alley, H., Owens, C. D., Gasper, W. J., & Grenon, S. M. (2014). Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery in clinical research. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (92), e52070.

18. Ambrosino, P., Lupoli, R., Di Minno, A., Tasso, M., Peluso, R., & Di Minno, M. N. D. (2015). Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(05), 916-930.
19. Anderson, T. J., Grégoire, J., Hegele, R. A., Couture, P., Mancini, G. J., McPherson, R., ... & Ur, E. (2013). 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(2), 151-167.
20. Antit, S., Zakhama, L., Amri, A., Boussabeh, E., & Thameur, M. (2019). Assessment of left atrial mechanical function by two-dimensional echocardiography in hypertensive patients. *La Tunisie medicale*, 97(7), 882-890.
21. Anyfanti P., Gavriilaki E., Douma S. et al. (2020) Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis: the Role of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.*, 22(8):56.
22. Araújo, S., Rouxinol-Dias, A., Mesquita-Bastos, J., Silva, J., Barbosa, L., & Polónia, J. (2018). Ambulatory blood pressure monitoring profiles in a cross-sectional analysis of a large database of normotensive and true or suspected hypertensive patients. *Revista portuguesa de cardiologia*, 37(4), 319-327.
23. Aronow, W. S. (2017). Hypertension and cognitive impairment. *Annals of translational medicine*, 5(12), 259.
24. Aronow, W.S. (2020) Approaches for the Management of Resistant Hypertension in 2020. *Current Hypertension Reports*, 22(1), 3.
25. Aronow WS. (2020) Treatment of resistant hypertension. *Future Cardiol*, 353-356.
26. Arts, E. E. A., Popa, C., Den Broeder, A. A., Semb, A. G., Toms, T., Kitas, G. D., ... & Fransen, J. (2015). Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(4), 668-674.

27. Aslam F., Bandali S.J., Khan N.A., Alam M. (2013) Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65: 534-543.
28. Avina-Zubieta, J. A., Thomas, J., Sadatsafavi, M., Lehman, A. J., & Lacaille, D. (2012). Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(9), 1524–1529.
29. Balsa, A., Lojo-Oliveira, L., Alperi-López, M., García-Manrique, M., Ordóñez-Cañizares, C., Pérez, L., ... & Martín-Mola, E. (2019). Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatología clínica*, 15(2), 102-108.
30. Banerjee, S., George, M. D., Singh, S., Tchervenkov, J., Van Heusen, A., Tageldin, M., ... & Kremer, J. M. (2020). Patient Perception of Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *ACR open rheumatology*, 2(5), 255-260.
31. Bang, C. N., Gerds, E., Aurigemma, G. P., Boman, K., Dahlöf, B., Roman, M. J., ... & Devereux, R. B. (2013). Systolic left ventricular function according to left ventricular concentricity and dilatation in hypertensive patients: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Journal of hypertension*, 31(10), 2060-2068.
32. Bartels, C. M., Johnson, H., Voelker, K., Ogdie, A., McBride, P., Jacobs, E. A., ... & Smith, M. (2018). Frequency and predictors of communication about high blood pressure in rheumatoid arthritis visits. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 24(4), 210.
33. Basile, M. S., Ciurleo, R., Bramanti, A., Petralia, M. C., Fagone, P., Nicoletti, F., & Cavalli, E. (2021). Cognitive decline in rheumatoid arthritis: Insight into the molecular pathogenetic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1185.

34. Behrendt, D., & Ganz, P. (2002). Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *The American journal of cardiology*, *90*(10), L40-L48.
35. Bendzala, M., Sabaka, P., Caprnda, M., Komornikova, A., Bisahova, M., Baneszova, R., ... & Dukat, A. (2017). Atherogenic index of plasma is positively associated with the risk of all-cause death in elderly women. *Wiener klinische Wochenschrift*, *129*(21), 793-798.
36. Bernabe-Ortiz, A., y Rosas, V. G. S., Ponce-Lucero, V., Cárdenas, M. K., Carrillo-Larco, R. M., Diez-Canseco, F., ... & Miranda, J. J. (2020). Effect of salt substitution on community-wide blood pressure and hypertension incidence. *Nature medicine*, *26*(3), 374-378.
37. Bilo, G., Grillo, A., Guida, V., & Parati, G. (2018). Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integrated blood pressure control*, *11*, 47–56. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S130277>
38. Blum, A., & Adawi, M. (2019). Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmunity reviews*, *18*(7), 679-690.
39. Bordy, R., Totoson, P., Prati, C., Marie, C., Wendling, D., & Demougeot, C. (2018). Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *14*(7), 404-420.
40. Cai, J., Chen, X., Chen, X., Chen, L., Zheng, G., Zhou, X., & Zhou, H. (2017). Anti-Fibrosis Effect of Relaxin and Spironolactone Combined on Isoprenaline-Induced Myocardial Fibrosis in Rats via Inhibition of Endothelial-Mesenchymal Transition. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *41*(3), 1167-1178.
41. Carranza-Leon, D., Octaria, R., Ormseth, M. J., Oeser, A., Solus, J. F., Zhang, Y., ... & Chung, C. P. (2018). Association between urinary sodium and potassium excretion and blood pressure and inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, *37*(4), 895-900.
42. Chadachan, V. M., Ye, M. T., Tay, J. C., Subramaniam, K., & Setia, S. (2018). Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *International journal of general medicine*, *11*, 241.

43. Chaudhary, P., Pandey, A., Azad, C. S., Tia, N., Singh, M., & Gambhir, I. S. (2020). Association of oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Analytical biochemistry*, *590*, 113535.
44. Chen, C., Zhu, X. Y., Li, D., Lin, Q., & Zhou, K. (2020). Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *99*(34): e21694.
45. Chen, Q., Jin, M., Yang, F., Zhu, J., Xiao, Q., & Zhang, L. (2013). Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators of inflammation*, *2013*: 928315.
46. Chimenti, M. S., Triggianese, P., Conigliaro, P., Candi, E., Melino, G., & Perricone, R. (2015). The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell death & disease*, *6*(9), e1887-e1887.
47. Choy, E., Ganeshalingam, K., Semb, A. G., Szekanecz, Z., & Nurmohamed, M. (2014). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*, *53*(12), 2143-2154.
48. Chung, C. P., Giles, J. T., Petri, M., Szklo, M., Post, W., Blumenthal, R. S., ... & Bathon, J. M. (2012, February). Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 41, No. 4, pp. 535-544).
49. Cioffi, G., Viapiana, O., Orsolini, G., Ognibeni Sonographer, F., Dalbeni, A., Gatti, D., ... & Giollo, A. (2021). Left ventricular hypertrophy predicts poorer cardiovascular outcome in normotensive normoglycemic patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *24*(4), 510-518.
50. Clark III, D., Ahmed, M. I., & Calhoun, D. A. (2012). Resistant hypertension and aldosterone: an update. *Canadian Journal of Cardiology*, *28*(3), 318-325.
51. Colantonio, L. D., Booth, J. N., Bress, A. P., Whelton, P. K., Shimbo, D., Levitan, E. B., ... & Muntner, P. (2018). 2017 ACC/AHA blood pressure

- treatment guideline recommendations and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(11), 1187-1197.
52. Collins, G. S., & Altman, D. G. (2012). Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *Bmj*, 344.
53. Cortez, A. F., Muxfeldt, E. S., Cardoso, C. R. L., & Salles, G. F. (2016). Prognostic value of C-reactive protein in resistant hypertension. *American journal of hypertension*, 29(8), 992-1000.
54. Costello, R. E., Yimer, B. B., Roads, P., Jani, M., & Dixon, W. G. (2021). Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension. *Rheumatology*, 60(1), 132-139.
55. Crowson, C. S., Rollefstad, S., Ikdahl, E., Kitas, G. D., Van Riel, P. L., Gabriel, S. E., ... & Semb, A. G. (2018). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(1), 48-54.
56. Dal Piaz, E. C., Cioffi, G., Ognibeni, F., Dalbeni, A., Giollo, A., Orsolini, G., ... & Viapiana, O. (2019). Incidence and predictors of new onset left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 89(3)
57. Davis III, J. M., Knutson, K. L., Strausbauch, M. A., Crowson, C. S., Therneau, T. M., Wettstein, P. J., ... & Gabriel, S. E. (2011). A signature of aberrant immune responsiveness identifies myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 63(6), 1497-1506.
58. de Groot, L., Jager, N. A., Westra, J., Smit, A. J., Kallenberg, C. G., Posthumus, M. D., & Bijl, M. (2015). Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients?. *Rheumatology*, 54(7), 1257-1261.
59. de la Sierra, A., Pareja, J., Armario, P., Barrera, Á., Yun, S., Vázquez, S., ... & Oliveras, A. (2017). Renal denervation vs. spironolactone in resistant

- hypertension: effects on circadian patterns and blood pressure variability. *American journal of hypertension*, 30(1), 37-41.
60. De Souza, F., Muxfeldt, E., Fiszman, R., & Salles, G. (2010). Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*, 55(1), 147-152.
61. Del Giorno, R., Balestra, L., Heiniger, P. S., & Gabutti, L. (2019). Blood pressure variability with different measurement methods: Reliability and predictors. A proof of concept cross sectional study in elderly hypertensive hospitalized patients. *Medicine*, 98(28).
62. Dénarié, D., Constant, E., Thomas, T., & Marotte, H. (2014). Could biomarkers of bone, cartilage or synovium turnover be used for relapse prediction in rheumatoid arthritis patients?. *Mediators of inflammation*, 2014.
63. Deswal, A., Petersen, N. J., Feldman, A. M., Young, J. B., White, B. G., & Mann, D. L. (2001). Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*, 103(16), 2055-2059.
64. Deyab, G., Hokstad, I., Whist, J. E., Smastuen, M. C., Agewall, S., Lyberg, T., ... & Hollan, I. (2017). Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis research & therapy*, 19(1), 1-10.
65. Dharmashankar, K., & Widlansky, M. E. (2010). Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Current hypertension reports*, 12(6), 448-455.
66. Di Minno, M. N. D., Ambrosino, P., Lupoli, R., Di Minno, A., Tasso, M., Peluso, R., & Tremoli, E. (2015). Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of literature studies. *European journal of internal medicine*, 26(10), 835-842.
67. Dimitroulas, T., & Kitas, G. (2017). Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. In *Handbook of Cardiovascular Disease Management in Rheumatoid Arthritis* (pp. 39-52). Adis, Cham.

68. Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed research international*, 2014.
69. Dolgyras, P., Anyfanti, P., Gkaliagkousi, E., Lazaridis, A., Triantafyllou, A., Nikolaidou, B., ... & Douma, S. (2018). Association of nocturnal blood pressure patterns with cardiovascular risk in newly diagnosed, never-treated essential hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 36, e180-e181.
70. Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A. G., Kraigher-Krainer, E., Colantonio, C., Kamke, W., ... & Aldo-DHF Investigators. (2013). Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *Jama*, 309(8), 781-791.
71. Egan, B. M., & Li, J. (2014, May). Role of aldosterone blockade in resistant hypertension. In *Seminars in nephrology* (Vol. 34, No. 3, pp. 273-284). WB Saunders.
72. Eguchi, K., Kabutoya, T., Hoshida, S., Ishikawa, S., & Kario, K. (2016). Add-on use of eplerenone is effective for lowering home and ambulatory blood pressure in drug-resistant hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 18(12), 1250-1257.
73. Ekström, M., Hellman, A., Hasselström, J., Hage, C., Kahan, T., Ugander, M., ... & Linde, C. (2020). The transition from hypertension to hypertensive heart disease and heart failure: the PREFERS Hypertension study. *ESC heart failure*, 7(2), 737-746.
74. Elinoff, J. M., Chen, L. Y., Dougherty, E. J., Awad, K. S., Wang, S., Biancotto, A., ... & Danner, R. L. (2018). Spironolactone-induced degradation of the TFIIH core complex XPB subunit suppresses NF- κ B and AP-1 signalling. *Cardiovascular research*, 114(1), 65-76.
75. England, B. R., Thiele, G. M., Anderson, D. R., & Mikuls, T. R. (2018). Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *Bmj*, 361.

76. Erre, G. L., Piga, M., Fedele, A. L., Mura, S., Piras, A., Cadoni, M. L., ... & Passiu, G. (2018). Prevalence and determinants of peripheral microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a multicenter cross-sectional study. *Mediators of inflammation*, 2018.
77. Ezequiel, D. G. A., Paula, R. B. D., Lovisi, J. C. M., Bicalho, T. C., Souza Filho, S. F. D., Rezende, S. D. P. I. D., & Costa, M. B. (2013). Espironolactona reduz a pressão arterial e a albuminúria de hipertensos obesos com síndrome metabólica. *Brazilian Journal of Nephrology*, 35(1), 69-72.
78. Fadda, S., Abolkheir, E., Afifi, R., & Gamal, M. (2016). Serum matrix metalloproteinase-3 in rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and joint destruction. *The Egyptian Rheumatologist*, 38(3), 153-159.
79. Faria, A. P. D., Ritter, A. M. V., Gasparetti, C. S., Corrêa, N. B., Brunelli, V., Almeida, A., ... & Moreno Junior, H. (2019). A proposed inflammatory score of circulating cytokines/adipokines associated with resistant hypertension, but dependent on obesity parameters. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 112(4), 383-389.
80. Faselis, C., Doumas, M., & Papademetriou, V. (2011). Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. *International journal of hypertension*, 2011.
81. Ferré, R., Aragonès, G., Plana, N., Merino, J., Heras, M., Buixadera, C., & Masana, L. (2011). High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels strongly influence the reactivity of small peripheral arteries. *Atherosclerosis*, 216(1), 115-119.
82. Ferreira, J. P., Santos, M., Oliveira, J. C., Marques, I., Bettencourt, P., & Carvalho, H. (2015). Influence of spironolactone on matrix metalloproteinase-2 in acute decompensated heart failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 104(4), 308-314.
83. Fiest, K. M., Hitchon, C. A., Bernstein, C. N., Peschken, C. A., Walker, J. R., Graff, L. A., ... & Marrie, R. A. (2017). Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 23(8), 425.

84. Finnikin, S., Ryan, R., & Marshall, T. (2017). Statin initiations and QRISK2 scoring in UK general practice: a THIN database study. *Br J Gen Pract*, 67(665), e881-e887.
85. Fransen, J., Kazemi-Bajestani, S. M., Bredie, S. J., & Popa, C. D. (2016). Rheumatoid arthritis disadvantages younger patients for cardiovascular diseases: a meta-analysis. *PLoS One*, 11(6), e0157360.
86. Fu, X., Li, Z. J., Yang, C. J., Feng, L., Sun, L., Yao, Y., & Huang, Y. T. (2017). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis in China: A systematic review. *Oncotarget*, 8(32), 53623–53630.
87. Fujimura, N., Noma, K., Hata, T., Soga, J., Hidaka, T., Idei, N., ... & Kihara, Y. (2012). Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone improves endothelial function and inhibits rho-associated kinase activity in patients with hypertension. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(2), 289-297.
88. Furlan, R., Guzzetti, S., Crivellaro, W., Dassi, S., Tinelli, M., Baselli, G., ... & Malliani, A. (1990). Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*, 81(2), 537-547.
89. Gaddam, K., Corros, C., Pimenta, E., Ahmed, M., Denney, T., Aban, I., ... & Calhoun, D. A. (2010). Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension*, 55(5), 1137-1142.
90. Galil, S. M. A., El-Shafey, A. M., Hagrass, H. A., Fawzy, F., & Sammak, A. E. (2016). Baseline serum level of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of progressive joint damage in rheumatoid arthritis patients. *International journal of rheumatic diseases*, 19(4), 377-384.
91. Garg, N., Krishan, P., & Syngle, A. (2015). Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*, 34(6), 1065-1071.

92. Garg, N., Syngle, A., & Krishan, P. (2017). Nitric oxide: link between inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc*, 26(3), 165.
93. Ghany, R., Palacio, A., Chen, G., Dawkins, E., Forbes, E., Tajiri, T., & Tamariz, L. (2020). Patients with elevated blood pressure or stage 1 hypertension have structural heart disease. *Blood pressure monitoring*, 25(4), 178-183.
94. Ghazi, L., Dudenbostel, T., Lin, C. P., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2016). Urinary sodium excretion predicts blood pressure response to spironolactone in patients with resistant hypertension independent of aldosterone status. *Journal of hypertension*, 34(5), 1005.
95. Gillis, E. E., Musall, J. B., Baban, B., & Sullivan, J. C. (2020). IL-10 treatment decreases blood pressure in male, but not female, spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 319(3), F359-F365.
96. Gkaliagkousi, E., Anyfanti, P., Chatzimichailidou, S., Triantafyllou, A., Lazaridis, A., Aslanidis, S., & Douma, S. (2018). Association of nocturnal blood pressure patterns with inflammation and central and peripheral estimates of vascular health in rheumatoid arthritis. *Journal of human hypertension*, 32(4), 259-267.
97. Gonzalez-Juanatey, C., Llorca, J., Miranda-Filloo, J. A., Amigo-Diaz, E., Testa, A., Garcia-Porrúa, C., ... & Gonzalez-Gay, M. A. (2007). Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Care & Research*, 57(2), 287-293.
98. Greenland, P., Alpert, J. S., Beller, G. A., Benjamin, E. J., Budoff, M. J., Fayad, Z. A., ... & Wenger, N. K. (2010). 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American

Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular *Journal of the American College of Cardiology*, 56(25), e50-e103.

99. Gupta, A., Schiros, C. G., Gaddam, K. K., Aban, I., Denney, T. S., Lloyd, S. G., ... & Gupta, H. (2015). Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Journal of human hypertension*, 29(4), 241-246.
100. Haas, M. J., Jurado-Flores, M., Hammoud, R., Feng, V., Gonzales, K., Onstead-Haas, L., & Mooradian, A. D. (2019). The effects of known cardioprotective drugs on proinflammatory cytokine secretion from human coronary artery endothelial cells. *American journal of therapeutics*, 26(3), e321-e332.
101. Hadwen, B., Stranges, S., & Barra, L. (2021). Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients—A systematic review. *Autoimmunity Reviews*, 102786.
102. Hamamoto, K., Yamada, S., Yasumoto, M., Yoda, M., Yoda, K., Tsuda, A., ... & Inaba, M. (2016). Association of nocturnal hypertension with disease activity in rheumatoid arthritis. *American journal of hypertension*, 29(3), 340-347.
103. Hansildaar, R., Vedder, D., Baniaamam, M., Tausche, A. K., Gerritsen, M., & Nurmohamed, M. T. (2021). Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *The Lancet. Rheumatology*, 3(1), e58–e70. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6)
104. Hanvivadhanakul, P., & Buakhamsri, A. (2020). Disease activity is associated with LV dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. *Advances in Rheumatology*, 59.
105. Hermann, M. (2012). Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Praxis*, 101(20), 1309-1314.

106. Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2016). QRISK2. *Annual Update Information, 2016*, 5.
107. Hippisley-Cox, J., Coupland, C., & Brindle, P. (2017). Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *bmj*, 357.
108. Höcht, C. (2013). Blood pressure variability: prognostic value and therapeutic implications. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
109. Holaj, R., Rosa, J., Zelinka, T., Štrauch, B., Petrák, O., Indra, T., ... & Widimský Jr, J. (2015). Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *Journal of hypertension*, 33(4), 874.
110. Hong, Q., Xu, J., Xu, S., Lian, L., Zhang, M., & Ding, C. (2014). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 53(11), 1994-2001.
111. Houseman, M., Potter, C., Marshall, N., Lakey, R., Cawston, T., Griffiths, I., ... & Isaacs, J. D. (2012). Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis research & therapy*, 14(1), 1-6.
112. Howren, M. B., Lamkin, D. M., & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 71(2), 171-186.
113. Ingegnoli, F., Buoli, M., Antonucci, F., Coletto, L. A., Esposito, C. M., & Caporali, R. (2020). The Link Between Autonomic Nervous System and Rheumatoid Arthritis: From Bench to Bedside. *Frontiers in medicine*, 7, 589079. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.589079>
114. Joseph, P., Leong, D., McKee, M., Anand, S. S., Schwalm, J. D., Teo, K., ... & Yusuf, S. (2017). Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circulation research*, 121(6), 677-694.

115. Kaneda, R., Kario, K., Hoshide, S., Umeda, Y., Hoshide, Y., & Shimada, K. (2005). Morning blood pressure hyper-reactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *American journal of hypertension*, *18*(12), 1528-1533.
116. Kario, K., & White, W. B. (2008). Early morning hypertension: what does it contribute to overall cardiovascular risk assessment?. *Journal of the American Society of Hypertension*, *2*(6), 397-402.
117. Kessler, E. L., Oerlemans, M. I., van den Hoogen, P., Yap, C., Sluijter, J. P., & de Jager, S. C. (2021). Immunomodulation in heart failure with preserved ejection Fraction: Current State and Future Perspectives. *Journal of cardiovascular translational research*, *14*, 63-74.
118. Kim, H. Y., Cha, H. J., & Kim, H. S. (2015). CCL5 upregulates IL-10 expression and partially mediates the antihypertensive effects of IL-10 in the vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research*, *38*(10), 666-674.
119. Kim, H. Y., & Kim, H. S. (2016). Dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 mediates inhibitory effect of interleukin-10 on angiotensin II-induced hypertensive effects in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *Cytokine*, *77*, 203-210.
120. Kisiel, B., Kruszewski, R., Juskiewicz, A., Raczekiewicz, A., Bachta, A., Thustochowicz, M., ... & Thustochowicz, W. (2015). Methotrexate, cyclosporine A, and biologics protect against atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Journal of immunology research*, *2015*.
121. Klarenbeek, N. B., van der Kooij, S. M., Huizinga, T. J., Goekoop-Ruiterman, Y. P., Hulsmans, H. M., van Krugten, M. V., ... & Allaart, C. F. (2010). Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. *Annals of the rheumatic diseases*, *69*(7), 1342-1345.
122. Komori, T., Eguchi, K., Kabutoya, T., Ishikawa, J., Hoshide, S., & Kario, K. (2014). Left ventricular diastolic function evaluated by the E/e' ratio

- is impaired in patients with masked uncontrolled hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 36(8), 538-544.
123. Konukoglu, D., & Uzun, H. (2016). Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, 511-540.
124. Kosmala, W., Przewlocka-Kosmala, M., Szczepanik-Osadnik, H., Mysiak, A., O'Moore-Sullivan, T., & Marwick, T. H. (2011). A randomized study of the beneficial effects of aldosterone antagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(12), 1239-1249.
125. Kotani, K., Miyamoto, M., & Ando, H. (2017). The effect of treatments for rheumatoid arthritis on endothelial dysfunction evaluated by flow-mediated vasodilation in patients with rheumatoid arthritis. *Current vascular pharmacology*, 15(1), 10-18.
126. Kubota, T., Miyagishima, M., Alvarez Jr, R. J., Kormos, R., Rosenblum, W. D., Demetris, A. J., ... & McNamara, D. M. (2000). Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation*, 19(9), 819-824.
127. Kumbhani, D. J., Steg, P., Cannon, C., Eagle, K., Smith, S., Crowley, K., ... & Bhatt, D. (2012). Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(13S), E1733-E1733.
128. Kuriya, B., Schieir, O., Valois, M. F., Pope, J. E., Boire, G., Bessette, L., ... & CATCH investigators. (2019). Prevalence and Characteristics of Metabolic Syndrome Differ in Men and Women with Early Rheumatoid Arthritis. *ACR open rheumatology*, 1(9), 535-541.
129. Kuriya, B., Schieir, O., Valois, M. F., Pope, J. E., Boire, G., Bessette, L., ... & CATCH investigators. (2019). Prevalence and Characteristics of Metabolic Syndrome Differ in Men and Women with Early Rheumatoid Arthritis. *ACR open rheumatology*, 1(9), 535-541.

130. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., ... & Stewart, W. J. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *18*(12), 1440-1463.
131. Lee, J. H., Kim, G. T., Kim, Y. K., & Lee, S. G. (2018). Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clin Exp Rheumatol*, *36*(5), 856-861.
132. Ley, K., & Reutershan, J. (2006). Leucocyte-endothelial interactions in health and disease. *The vascular endothelium II*, 97-133.
133. Li, M. J., Huang, C. X., Okello, E., Yanhong, T., & Mohamed, S. (2009). Treatment with spironolactone for 24 weeks decreases the level of matrix metalloproteinases and improves cardiac function in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Canadian Journal of Cardiology*, *25*(9), 523-526.
134. Li, S., Zhang, X., Dong, M., Gong, S., Shang, Z., Jia, X., ... & Li, J. (2018). Effects of spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, *97*(35).
135. Li, W., Chen, X., Riley, A. M., Hiett, S. C., Temm, C. J., Beli, E., ... & Obukhov, A. G. (2017). Long-term spironolactone treatment reduces coronary TRPC expression, vasoconstriction, and atherosclerosis in metabolic syndrome pigs. *Basic research in cardiology*, *112*(5), 1-20.
136. Li, Z., Li, Y., Chen, L., Chen, P., & Hu, Y. (2015). Prevalence of depression in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *94*(31).
137. Liang, K. P., Myasoedova, E., Crowson, C. S., Davis, J. M., Roger, V. L., Karon, B. L., ... & Gabriel, S. E. (2010). Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, *69*(9), 1665-1670.

138. Lima, V. V., Zemse, S. M., Chiao, C. W., Bomfim, G. F., Tostes, R. C., Webb, R. C., & Giachini, F. R. (2016). Interleukin-10 limits increased blood pressure and vascular RhoA/Rho-kinase signaling in angiotensin II-infused mice. *Life sciences*, *145*, 137-143.
139. Limor, R., Kaplan, M., Sharon, O., Knoll, E., Naidich, M., Weisinger, G., ... & Stern, N. (2009). Aldosterone up-regulates 12-and 15-lipoxygenase expression and LDL oxidation in human vascular smooth muscle cells. *Journal of cellular biochemistry*, *108*(5), 1203-1210.
140. Listing, J., Kekow, J., Manger, B., Burmester, G. R., Pattloch, D., Zink, A., & Strangfeld, A. (2015). Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Annals of the rheumatic diseases*, *74*(2), 415-421.
141. Liu, G., Yin, G. S., Tang, J. Y., Ma, D. J., Ru, J., & Huang, X. H. (2014). Endothelial dysfunction in patients with primary aldosteronism: a biomarker of target organ damage. *Journal of human hypertension*, *28*(12), 711-715.
142. Lo Gullo, A., Mandraffino, G., Sardo, M. A., D'Ascola, A., Mamone, F., Loddo, S., ... & Saitta, A. (2014). Circulating progenitor cells in rheumatoid arthritis: association with inflammation and oxidative stress. *Scandinavian journal of rheumatology*, *43*(3), 184-193.
143. Lorthioir, A., Belmihoub, I., Amar, L., & Azizi, M. (2019). What is resistant hypertension and how to diagnose it?. *La Revue du praticien*, *69*(10), 1099-1103.
144. López-Mejías, R., Castañeda, S., González-Juanatey, C., Corrales, A., Ferraz-Amaro, I., Genre, F., ... & González-Gay, M. A. (2016). Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmunity reviews*, *15*(11), 1013-1030.
145. Ma, J. D., Zhou, J. J., Zheng, D. H., Chen, L. F., Mo, Y. Q., Wei, X. N., ... & Dai, L. (2014). Serum matrix metalloproteinase-3 as a noninvasive biomarker of histological synovitis for diagnosis of rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation*, *2014*.

146. Ma, J. D., Wei, X. N., Zheng, D. H., Mo, Y. Q., Chen, L. F., Zhang, X., ... & Dai, L. (2015). Continuously elevated serum matrix metalloproteinase-3 for 3~ 6 months predict one-year radiographic progression in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis research & therapy*, *17*(1), 1-13.
147. Mackey, R. H., Kuller, L. H., & Moreland, L. W. (2019). Inflammatory joint diseases and atherosclerosis: time to look beyond the 'lipid paradox'. *Current opinion in lipidology*, *30*(4), 342-349.
148. Maeda, K., Yasunari, K., Watanabe, T., & Nakamura, M. (2005). Oxidative stress by peripheral blood mononuclear cells is increased in hypertensives with an extreme-dipper pattern and/or morning surge in blood pressure. *Hypertension research*, *28*(9), 755-761.
149. Mankad, R. (2015). Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic patient. *Current atherosclerosis reports*, *17*(4), 21.
150. Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., & Manolis, A. S. (2019). Eplerenone versus spironolactone in resistant hypertension: an efficacy and/or cost or just a men's issue?. *Current hypertension reports*, *21*(3), 1-14.
151. Mantel, Ä., Holmqvist, M., Nyberg, F., Tornling, G., Frisell, T., Alfredsson, L., & Askling, J. (2015). Risk factors for the rapid increase in risk of acute coronary events in patients with new-onset rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Arthritis & Rheumatology*, *67*(11), 2845-2854.
152. Marwick, T. H., Gillebert, T. C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., ... & Zamorano, J. L. (2015). Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, *16*(6), 577-605.
153. Matsuda, Y., Kawate, H., Matsuzaki, C., Sakamoto, R., Shibue, K., Ohnaka, K., ... & Takayanagi, R. (2016). Eplerenone improves carotid intima-media thickness (IMT) in patients with primary aldosteronism. *Endocrine journal*, *63*(3), 249-255.

154. Mavrogeni, S., Dimitroulas, T., Bucciarelli-Ducci, C., Ardoin, S., P Sfikakis, P., Kolovou, G., & D Kitas, G. (2014). Rheumatoid arthritis: an autoimmune disease with female preponderance and cardiovascular risk equivalent to diabetes mellitus: role of cardiovascular magnetic resonance. *Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)*, 13(2), 81-93.
155. McMurdo, M. E., Sumukadas, D., Donnan, P. T., Cvorovic, V., Rauchhaus, P., Argo, I., ... & Witham, M. D. (2016). Spironolactone for People Age 70 Years and Older With Osteoarthritic Knee Pain: A Proof-of-Concept Trial. *Arthritis care & research*, 68(5), 716-721.
156. Meade, T., Manolios, N., Cumming, S. R., Conaghan, P. G., & Katz, P. (2018). Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research*, 70(1), 39-52.
157. Mena, L. J., Maestre, G. E., Hansen, T. W., Thijs, L., Liu, Y., Boggia, J., Li, Y., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., Ohkubo, T., Jeppesen, J., Torp-Pedersen, C., Dolan, E., Kuznetsova, T., Stolarz-Skrzypek, K., Tikhonoff, V., Malyutina, S., Casiglia, E., Nikitin, Y., Lind, L., ... International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators (2014). How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information?. *American journal of hypertension*, 27(1), 46–55.
158. Metoki, H., Ohkubo, T., Kikuya, M., Asayama, K., Obara, T., Hashimoto, J., ... & Imai, Y. (2006). Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*, 47(2), 149-154.
159. Midtbø, H., Gerds, E., Kvien, T. K., Olsen, I. C., Hirth, A., Davidsen, E. S., & Semb, A. G. (2015). Disease activity and left ventricular structure in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 54(3), 511-519.

160. Mills, K.T., Stefanescu, A. & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*16, 223–237 <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
161. Mishchenko, L. (2020). Possibilities to improve the cognitive function of patients with arterial hypertension. *The Journal of Neuroscience*, 8(3-4), 10-15.
162. Mohandas, A., Suboc, T. B., Wang, J., Ying, R., Tarima, S., Dharmashankar, K., ... & Widlansky, M. E. (2015). Mineralocorticoid exposure and receptor activity modulate microvascular endothelial function in African Americans with and without hypertension. *Vascular Medicine*, 20(5), 401-408.
163. Mordi, I. R., Singh, S., Rudd, A., Srinivasan, J., Frenneaux, M., Tzemos, N., & Dawson, D. K. (2018). Comprehensive echocardiographic and cardiac magnetic resonance evaluation differentiates among heart failure with preserved ejection fraction patients, hypertensive patients, and healthy control subjects. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(4), 577-585.
164. Mordi, I., Mordi, N., Delles, C., & Tzemos, N. (2016). Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 34(8), 1464-1472.
165. Moroni, L., Selmi, C., Angelini, C., & Meroni, P. L. (2017). Evaluation of endothelial function by flow-mediated dilation: a comprehensive review in rheumatic disease. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 65(6), 463-475.
166. Moss, M. E., Lu, Q., Iyer, S. L., Engelbertsen, D., Marzolla, V., Caprio, M., ... & Jaffe, I. Z. (2019). Endothelial mineralocorticoid receptors contribute to vascular inflammation in atherosclerosis in a sex-specific manner. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(8), 1588-1601.
167. Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., & Strijdom, H. (2012). Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular journal of Africa*, 23(4), 222.
168. Myasoedova, E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Roger, V. L., Fitz-Gibbon, P. D., Therneau, T. M., & Gabriel, S. E. (2011). Lipid paradox in

- rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(3), 482-487.
169. Myasoedova, E., Chandran, A., Ilhan, B., Major, B. T., Michet, C. J., Matteson, E. L., & Crowson, C. S. (2016). The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(3), 560-565.
170. Nadruz, W. (2015). Myocardial remodeling in hypertension. *Journal of human hypertension*, 29(1), 1-6.
171. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... & Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liège, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri. (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*, 17(12), 1321-1360.
172. Nakano, S., Kobayashi, N., Yoshida, K., Ohno, T., & Matsuoka, H. (2005). Cardioprotective mechanisms of spironolactone associated with the angiotensin-converting enzyme/epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinases, NAD (P) H oxidase/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, and Rho-kinase pathways in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension research*, 28(11), 925-936.
173. Nakhjavani, M., Hamidi, S., Esteghamati, A., Abbasi, M., Nosrati-Jahromi, S., & Pasalar, P. (2009). Short term effects of spironolactone on blood lipid profile: a 3-month study on a cohort of young women with hirsutism. *British journal of clinical pharmacology*, 68(4), 634-637.

174. Nelson, S. S., & Khan, A. K. (2015). To Study Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 63(10), 26-30.
175. Nikitina, N. M., Romanova, T. A., Afanas' ev, I. A., Tyapkina, M. A., & Rebrov, A. P. (2016). Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment?. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 12(5), 547-552.
176. Niroumand, S., Khajedaluae, M., Khadem-Rezaiyan, M., Abrishami, M., Juya, M., Khodae, G., & Dadgarmoghaddam, M. (2015). Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 29, 240.
177. Nofer, J. R., Van Der Giet, M., Tölle, M., Wolinska, I., von Wnuck Lipinski, K., Baba, H. A., ... & Levkau, B. (2004). HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P 3. *The Journal of clinical investigation*, 113(4), 569-581.
178. Nordestgaard, B. G., Langsted, A., Mora, S., Kolovou, G., Baum, H., Bruckert, E., ... & Langlois, M. (2016). Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European heart journal*, 37(25), 1944-1958.
179. Noubiap J. J., Nansseu, J. R., Nyaga, U. F., Sime, P. S., Francis, I., & Bigna, J. J. (2019). Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*, 105(2), 98-105.
180. O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., ... & European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. (2013). European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*, 31(9), 1731-1768.

181. Ocaranza, M. P., Bambs, C., Salinas, M., Matamala, C., Garcia, L., Troncoso, R., ... & Gabrielli, L. (2020). Early left atrial dysfunction is associated with suboptimal cardiovascular health. *Echocardiography*, 37(1), 47-54.
182. Ogino, K., Kato, M., Furuse, Y., Kinugasa, Y., Ishida, K., Yanagihara, K., ... & Shigemasa, C. (2008). Matrix Metalloproteinases Were Produced in Failing Hearts and Were Decreased with Spironolactone in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 14(6), S74-S75.
183. Parajuli, P., & Ahmed, A. A. (2020). Left Atrial Enlargement.
184. Parasiliti-Caprino, M., Lopez, C., Prencipe, N., Lucatello, B., Settanni, F., Giraud, G., ... & Maccario, M. (2020). Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *Journal of hypertension*, 38(9), 1841-1848.
185. Parati, G., Stergiou, G. S., Asmar, R., Bilò, G., De Leeuw, P., Imai, Y., ... & Mancia, G. E. S. H. (2010). European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *Journal of human hypertension*, 24(12), 779-785.
186. Peixoto, C. A., & dos Santos Gomes, F. O. (2015). The role of phosphodiesterase-5 inhibitors in prostatic inflammation: a review. *Journal of Inflammation*, 12(1), 1-8.
187. Peverill, R.E., Chou, B., Donelan, L. (2017) Left ventricular long axis tissue Doppler systolic velocity is independently related to heart rate and body size PLoS One. 12(3): e0173383
188. Pierdomenico, S. D., Pierdomenico, A. M., Coccina, F., Lapenna, D., & Porreca, E. (2017). Prognostic value of nondipping and morning surge in elderly treated hypertensive patients with controlled ambulatory blood pressure. *American journal of hypertension*, 30(2), 159-165.
189. Pieske, B., Tschöpe, C., De Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., ... & Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus

- recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 40(40), 3297-3317.
190. Pioli, M. R., & de Faria, A. P. (2019). Pro-inflammatory cytokines and resistant hypertension: potential for novel treatments?. *Current hypertension reports*, 21(12), 1-8.
191. Ponyk, R. M., & Korytko, Z. I. (2019). Захворюваність та особливості реабілітації хворих на ревматоїдний артрит в умовах сьогодення. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (3), 183-187.
192. Protogerou, A. D., Zampeli, E., Fragiadaki, K., Stamatelopoulos, K., Papamichael, C., & Sfikakis, P. P. (2011). A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*, 219(2), 734-736.
193. Protogerou, A. D., Panagiotakos, D. B., Zampeli, E., Argyris, A. A., Arida, K., Konstantonis, G. D., ... & Sfikakis, P. P. (2013). Arterial hypertension assessed “out-of-office” in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated “white coat” phenomenon. *Arthritis research & therapy*, 15(5), 1-11.
194. Quinaglia, T., Martins, L. C., Figueiredo, V. N., Santos, R. C., Yugar-Toledo, J. C., Martin, J. V., ... & Moreno, H. (2011). Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *Journal of human hypertension*, 25(11), 656-664.
195. Radhakutty, A., Mangelsdorf, B. L., Drake, S. M., Rowland, A., Smith, M. D., Mangoni, A. A., ... & Burt, M. G. (2017). Opposing effects of rheumatoid arthritis and low dose prednisolone on arginine metabolomics. *Atherosclerosis*, 266, 190-195.
196. Rai, A., Narisawa, M., Li, P., Piao, L., Li, Y., Yang, G., & Cheng, X. W. (2020). Adaptive immune disorders in hypertension and heart failure: focusing on T-cell subset activation and clinical implications. *Journal of hypertension*, 38(10), 1878-1889.

197. Rajzer, M., Wojciechowska, W., Kameczura, T., Olszanecka, A., Fedak, D., Terlecki, M., ... & Czarnecka, D. (2017). The effect of antihypertensive treatment on arterial stiffness and serum concentration of selected matrix metalloproteinases. *Archives of medical science: AMS*, 13(4), 760.
198. Rexhepaj, N., Bajraktari, G., Berisha, I., Beqiri, A., Shatri, F., Hima, F., ... & Ndrepepa, G. (2006). Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *International journal of clinical practice*, 60(6), 683-688.
199. Řiháček, I., Němec, P., Řiháček, M., Kianička, B., Berukstis, A., Caprnda, M., ... & Souček, M. (2017). Ambulatory blood pressure monitoring and hypertension related cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis.
200. Rodrigues, P., Ferreira, B., Fonseca, T., Costa, R. Q., Cabral, S., Pinto, J. L., ... & Ferreira, J. P. (2021). Subclinical ventricular dysfunction in rheumatoid arthritis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 37(3), 847-859.
201. Rodrigues, C. I. S. (2019). Biomarker-based Inflammatory Score in Obese Patients with Resistant Hypertension. *Arq. Bras. Cardiol.*,112(4), 390-391.
202. Rodríguez-Iturbe, B. (2020). The participation of immunity in the pathogenesis of arterial hypertension. *Nefrología (English Edition)*, 40(1), 1-3.
203. Romanic, A. M., Burns-Kurtis, C. L., Gout, B., Berrebi-Bertrand, I., & Ohlstein, E. H. (2001). Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit. *Life sciences*, 68(7), 799-814.
204. Rotenstein, L. S., Sheridan, M., Garg, R., & Adler, G. K. (2015). Effect of mineralocorticoid receptor blockade on hippocampal-dependent memory in adults with obesity. *Obesity*, 23(6), 1136-1142.
205. Ruscitti, P., Margiotta, D. P. E., Macaluso, F., Iacono, D., D'Onofrio, F., Emmi, G., ... & Valentini, G. (2017). Subclinical atherosclerosis and history of cardiovascular events in Italian patients with rheumatoid arthritis: results from

- a cross-sectional, multicenter GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Medicine*, 96(42).
206. Saadati, N., Moosavi, M. (2018). Evaluation of heart dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Research*, 3(3), 101-106.
207. Said, F. A., Betoni, T. B., Magalhaes, V., Nisihara, R., & Skare, T. L. (2019). Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 41(6), 565-567.
208. Sakthiswary, R., Das, S. (2015) Predictors of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Saudi Med J*, 36 (5): 525-529.
209. Sandoo, A., Panoulas, V. F., Toms, T. E., Smith, J. P., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Metsios, G. S., ... & Kitas, G. D. (2011). Anti-TNF α therapy may lead to blood pressure reductions through improved endothelium-dependent microvascular function in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of human hypertension*, 25(11), 699-702.
210. Sava, R.I., Pepine, C.J., March, K.L. (2020) Immune Dysregulation in HFpEF: A Target for Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy. *J Clin Med*. 9(1):241. doi:10.3390/jcm9010241
211. Saxena, A., Khosraviani, S., Noel, S., Mohan, D., Donner, T., & Hamad, A. R. A. (2015). Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*, 74(1), 27-34.
212. Schau, T., Gottwald, M., Arbach, O., Seifert, M., Schöpp, M., Neuß, M., ... & Zänker, M. (2015). Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. *The Journal of rheumatology*, 42(11), 2029-2037.
213. Scott, D. L., Galloway, J., Cope, A., Pratt, A., & Strand, V. (Eds.). (2020). *Oxford Textbook of Rheumatoid Arthritis*. Oxford University Press.
214. Segers, V.F., De Keulenaer, G.W. (2013) Pathophysiology of diastolic dysfunction in chronic heart failure. *Future Cardiol*, 9, 711-720.

215. Sharma, A., Kaushik, R., Kaushik, R.M., Kakkar, R. (2015) Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis - a case-control study. *Mod Rheumatol*, 25(4), 552-557.
216. Shehata, I. E., Eldamhory, A. S., & Shaker, A. (2020). Early predictors of left ventricular dysfunction in hypertensive patients: comparative cross-section study. *The international journal of cardiovascular imaging*, 36(6), 1031–1040.
217. Shin, S. Y., Katz, P., Wallhagen, M., & Julian, L. (2012). Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 64(8), 1144–1150.
218. Siasos, G., Tousoulis, D., Kioufis, S., Oikonomou, E., Siasou, Z., Limperi, M., Papavassiliou, A. G., & Stefanadis, C. (2012). Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases. *Current topics in medicinal chemistry*, 12(10), 1132–1148.
219. Sivasubramanian, N., Coker, M. L., Kurrelmeyer, K. M., MacLellan, W. R., DeMayo, F. J., Spinale, F. G., & Mann, D. L. (2001). Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation*, 104(7), 826–831.
220. Skeoch, S., & Bruce, I. N. (2015). Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation?. *Nature reviews. Rheumatology*, 11(7), 390–400.
221. Smolen, J.S., Aletaha, D., McInnes, I. B. (2016) Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388 (10055): 2023–2038.
222. Smolen, J. S., Landewé, R. B., Bijlsma, J. W., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., ... & Aletaha, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(6), 685-699.
223. Spinelli, F.R., Pecani, A., Ciciarello, F., Colasanti, T., Di Franco, M., Miranda, F., Conti, F., Valesini, G., & Alessandri, C. (2017) Association

- between antibodies to carbamylated proteins and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord*, 18(1):214.
224. Steyers, C. M., 3rd, & Miller, F. J., Jr (2014). Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences*, 15(7), 11324–11349.
225. Studen, K. B., Sebestjen, M., Pfeifer, M., & Prezelj, J. (2011). Influence of spironolactone treatment on endothelial function in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 164(3), 389-395
226. Suzuki, M., Hashizume, M., Yoshida, H., & Mihara, M. (2010). Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. *Rheumatology international*, 30(3), 309–315.
227. Syngle, A., Vohra, K., Kaur, L., & Sharma, S. (2009). Effect of spironolactone on endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 38(1), 15–22.
228. Tadic, M., Cuspidi, C., Calicchio, F., Grassi, G., & Mancia, G. (2020). Diagnostic algorithm for HFpEF: how much is the recent consensus applicable in clinical practice?. *Heart failure reviews*, 10.1007/s10741-020-09966-4.
229. Targoński, R., Sadowski, J., Price, S., & Targoński, R. (2020). Sodium-induced inflammation-an invisible player in resistant hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 43(7), 629–633.
230. Taylor, P. C., Atzeni, F., Balsa, A., Gossec, L., Müller-Ladner, U., & Pope, J. (2021). The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Journal of clinical medicine*, 10(3), 509.
231. Thijssen, D. H., Black, M. A., Pyke, K. E., Padilla, J., Atkinson, G., Harris, R. A., Parker, B., Widlansky, M. E., Tschakovsky, M. E., & Green, D. J. (2011). Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 300(1), H2–H12.

232. Tian, G., Li, J. L., Wang, D. G., & Zhou, D. (2014). Targeting IL-10 in auto-immune diseases. *Cell biochemistry and biophysics*, 70(1), 37–49.
233. Totoson, P., Maguin-Gaté, K., Nappey, M., Wendling, D., & Demougeot, C. (2016). Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights and Correlation with Circulating Markers of Systemic Inflammation. *PloS one*, 11(1), e0146744.
234. Tsuda, K. (2016) Associations Between Inflammation and Endothelial Dysfunction in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*,29(11), e4.
235. Tu, W., Pratt, J.H. (2020) Autonomous Aldosterone Production and Left Ventricular Hypertrophy. *Hypertension*, 75(6), 1409-1411.
236. Tuncer, T., Kaya, A., Gulkesen, A, Ka,l G.A., Kaman, D., &Akgol, G. (2019) Matrix metalloproteinase-3 levels in relation to disease activity and radiological progression in rheumatoid arthritis. *Adv Clin Exp Med*, 28(5), 665-670.
237. Turgay Yildirim, O., Gonullu, E., Aydin, F., Aksit, E., Huseyinoglu Aydin, A.,& Dagtekin, E. (2019) Nocturnal blood pressure dipping is similar in rheumatoid arthritis patients as compared to a normal population. *Z Rheumatol*, 78(2), 190-194.
238. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan, N. A., Poulter N. R., Prabhakaran, D., ... & Wainford, R. D. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*, HYPERTENSIONAHA-120.
239. Urman, A., Taklalsingh, N., Sorrento, C., & McFarlane, I. M. (2018). Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *SciFed journal of cardiology*, 2(3), 1000019.
240. van Breukelen-van der Stoep, D. F., van Zeben, D., Klop, B., van de Geijn, G. J., Janssen, H. J., van der Meulen, N., De Vries, M. A., Hazes, M., Birnie, E., & Castro Cabezas, M. (2016). Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 55(7), 1210–1216. h

241. van de Sande, M. G., Baeten, D. L. (2016) Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. *Rheumatol*,55, 599–606.
242. van den Berg, T. N., Rongen, G. A., Fröhlich, G. M., Deinum, J., Hausenloy, D. J., & Riksen, N. P. (2014). The cardioprotective effects of mineralocorticoid receptor antagonists. *Pharmacology & therapeutics*, 142(1), 72–87.
243. van der Woude, D., & van der Helm-van Mil, A. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 32(2), 174–187.
244. Veeranki, S. P., Downer, B., Jupiter, D., & Wong, R. (2017). Arthritis and Risk of Cognitive and Functional Impairment in Older Mexican Adults. *Journal of aging and health*, 29(3), 454–473.
245. Velmakin, S., Troitskaya, E., Kobalava, Z. (2019) Hypertensive patients with rheumatoid arthritis are characterized by higher levels of the office blood pressure and worse control of central blood pressure compared to controls. *Journal of Hypertension*, 37, e317.
246. Verdecchia, P., Angeli, F., Mazzotta, G., Bartolini, C., Garofoli, M., Aita, A., Poltronieri, C., Pinzagli, M. G., Valecchi, F., Martone, S., Ramundo, E., Turturiello, D., & Reboldi, G. (2017). Impact of Chamber Dilatation on the Prognostic Value of Left Ventricular Geometry in Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), e005948.
247. Verhoeven, F., Prati, C., Maguin-Gaté, K., Wendling, D., & Demougeot, C. (2016). Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 258.
248. Verhoeven, F., Totoson, P., Maguin-Gaté, K., Prigent-Tessier, A., Marie, C., Wendling, D., Moretto, J., Prati, C., & Demougeot, C. (2017). Glucocorticoids improve endothelial function in rheumatoid arthritis: a study in rats with adjuvant-induced arthritis. *Clinical and experimental immunology*, 188(2), 208–218.

249. Verma, I., Syngle, A., & Krishan, P. (2017). Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. *Indian heart journal*, 69(2), 200–206.
250. Victorio, J. A., Clerici, S. P., Palacios, R., Alonso, M. J., Vassallo, D. V., Jaffe, I. Z., Rossoni, L. V., & Davel, A. P. (2016). Spironolactone Prevents Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling and Vascular Dysfunction Induced by β -Adrenergic Overstimulation: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 68(3), 726–735.
251. Vitturi, B. K., Nascimento, B., Alves, B. R., de Campos, F., & Torigoe, D. Y. (2019). Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 69, 81–87.
252. Vukusich, A., Kunstmann, S., Varela, C., Gainza, D., Bravo, S., Sepulveda, D., Cavada, G., Michea, L., & Marusic, E. T. (2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone on carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 5(8), 1380–1387.
253. Wagan, A. A., Haider, S. N., Ahmed, R., Shafiq, F., & Nasir, S. (2017). Modifiable cardiovascular risk factors in Rheumatoid Arthritis. *Pakistan journal of medical sciences*, 33(4), 973–978.
254. Wen, Y., & Crowley, S. D. (2019). Renal Effects of Cytokines in Hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*, 1165, 443–454.
255. Wernze, H., & Herdegen, T. (2014). Long-term efficacy of spironolactone on pain, mood, and quality of life in women with fibromyalgia: An observational case series. *Scandinavian journal of pain*, 5(2), 63-71.
256. Widdifield, J., Paterson, J. M., Bernatsky, S., Tu, K., Tomlinson, G., Kuriya, B., Thorne, J. C., & Bombardier, C. (2014). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Ontario, Canada. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(4), 786–793
257. Williams, B., Mancina, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan,

- T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104.
258. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... Authors/Task Force Members: (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*, 36(10), 1953–2041.
259. Williams, B., MacDonald, T. M., Morant, S., Webb, D. J., Sever, P., McInnes, G., ... & Mackenzie, I. (2015). Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*, 386(10008), 2059-2068
260. Yagi, S., Akaike, M., Aihara, K. I., Iwase, T., Yoshida, S., Sumitomo-Ueda, Y., ... & Sata, M. (2011). High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. *Hypertension Research*, 34(1), 74-78.
261. Yamamoto, H., Nakajima, T., Kawahara, R., Nakabo, S., Hashimoto, M., Yamamoto, W., Masuda, I., Ito, H., Mimori, T., & Fujii, Y. (2019). Evaluation of risk factors for atherosclerosis using carotid ultrasonography in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 22(7), 1312–1318.
262. Yang, X., Chang, Y., & Wei, W. (2016). Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of inflammation*, 2016, 6813016

263. Yokoe, I., Kobayashi, H., Kobayashi, Y., Nishiwaki, A., Sugiyama, K., Nagasawa, Y., Ikumi, N., Karasawa, H., Okumura, Y., Kitamura, N., & Takei, M. (2020). Impact of biological treatment on left ventricular dysfunction determined by global circumferential, longitudinal and radial strain values using cardiac magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 23(10), 1363–1371.
264. Yoshida H. (2017). Determination of Fasting and Non-Fasting Cholesterol Levels of Low- and High-Density Lipoproteins with Homogenous Assays: A Promising Reliable Way to Assessment of Dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 24(6), 569–571.
265. Yoshida S. et al. Infliximab, a TNF- α inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients *Journal of Human Hypertension* (2014) 28, 165–169
266. Yoshida, Y., & Tanaka, T. (2014). Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *BioMed research international*, 2014, 698313.
267. Zachariah, J. P., Colan, S. D., Lang, P., Triedman, J. K., Alexander, M. E., Walsh, E. P., Berul, C. I., & Cecchin, F. (2012). Circulating matrix metalloproteinases in adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmia. *Circulation. Heart failure*, 5(4), 462–466.
268. Zegkos, T., Kitas, G., & Dimitroulas, T. (2016). Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 8(3), 86–101.
269. Zhao, H., Gu, D. W., Li, H. T., Ge, Q. F., & Li, G. P. (2015). Inhibitory effects of spironolactone on myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Genetics and molecular research : GMR*, 14(3), 10315–10321.
270. Zhu, X., Yu, L., Zhou, H., Ma, Q., Zhou, X., Lei, T., Hu, J., Xu, W., Yi, N., & Lei, S. (2018). Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids in health and disease*, 17(1), 37.

Ефективність впровадження: Використання результатів дослідження показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини №2

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

д.мед.н., професор

В.С. Кондратюк

Секретар:

асистент кафедри пропедевтики

внутрішньої медицини № 2

А.С.Петрова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Комунального некомерційного підприємства

"Київська міська клінічна лікарня №3"

П.Б.



"15" 07.12.20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Використання сучасної методики оцінки структурно-функціонального стану міокарда хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію
2. **Установа-виробник, її адреса, виконавці:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, 02125, вул. П.Запорожця, 26, м. Київ, аспірант Стахова Аліна Петрівна
3. **Джерела інформації:**
 1. Кондратюк, В. С. Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: особливості змін серця та магістральних судин / В. С. Кондратюк, А. П. Стахова // Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України "Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування". Український ревматологічний журнал. - 2018. - №3 (73). - С. 84
 2. Кондратюк, В. С. Особливості порушень діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією / А. П. Стахова, В. С. Кондратюк // Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України 25-27 вересня 2019 р. Український кардіологічний журнал. - 2019. - Т.26 №1. - С. 14-15
4. **Де і коли впроваджено:** в клінічну роботу клінічних ревматологічного, терапевтичного та кардіологічних відділень Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №3" у 2017-2020 роках
5. **Результати впровадження:** Використання результат наукових досліджень А.П. Стахової, а саме сучасної методики оцінки структурно-функціонального стану міокарда хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач

ревматологічним відділенням

І.С. Шепетько

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Комунального некомерційного підприємства

"Київська міська клінічна лікарня №3"

П.Б. Іванівський



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Використання сучасних опитувальників для визначення когнітивних рівнів та емоційного стану хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію
2. **Установа-виробник, її адреса, виконавці:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, 02125, вул. П.Запорожця, 26, м. Київ, аспірант Стахова Аліна Петрівна
3. **Джерела інформації:**
 1. Кондратюк, В. Є. Особливості формування психоневрологічних порушень у хворих старшого віку з ревматоїдним артритом / В. Є. Кондратюк, А. П. Стахова, І. С. Шепетько // "Проблемі старення и долголетия" - 2016. - Т.25. - С. 76
 2. Кондратюк, В. Є. Особливості когнітивних порушень у хворих на ревматоїдний артрит / А. П. Стахова, В. Є. Кондратюк, І. С. Шепетько // Тези доповідей VII національний конгрес ревматологів України. Український ревматологічний журнал. - 2017. - №3 (69). - С. 61
4. **Де і коли впроваджено:** в клінічну роботу клінічних ревматологічного, терапевтичного та кардіологічних відділень Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №3" у 2017-2020 роках
5. **Результати впровадження:** Використання результат наукових досліджень А.П. Стахової, а саме сучасних опитувальників для визначення когнітивних рівнів та емоційного стану хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Зі відповідальним за впровадження:

Завідувач

ревматологічним відділенням

І.С. Шепетько

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Комунального некомерційного підприємства

"Київська міська клінічна лікарня №3"

І.М. Ващенко
«Київська міська клінічна лікарня №3»
Ідентифікаційний код 05415558
15/07/2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Використання сучасних шкал оцінки серцево-судинного ризику хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію
2. **Установа-виробник, її адреса, виконавці:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, 02125, вул. П.Запорожця, 26, м. Київ, аспірант Стахова Аліна Петрівна
3. **Джерела інформації:**
 1. Кондратюк, В. Є. Оцінка серцево-судинного ризику за шкалою QRisk3 у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з артеріальною гіпертензією / А. П. Стахова, В. Є. Кондратюк // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб" присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т.Малої 15-16 жовтня 2019 р., Харків, 2019. - С. 101-102
4. **Де і коли впроваджено:** в клінічну роботу клінічних ревматологічного, терапевтичного та кардіологічних відділень Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №3" у 2017-2020 роках
5. **Результати впровадження:** Використання результат наукових досліджень А.П. Стахової, а саме сучасних шкал оцінки серцево-судинного ризику хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Зі відповідальним за впровадження:

Завідувач

ревматологічним відділенням



І.С. Шепетько

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Комунального некомерційного підприємства

"Київська міська клінічна лікарня №3"

П.П. Стахова

"15" 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Використання сучасної методики оцінки структури та функції магістральних артерій хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію
2. **Установа-виробник, її адреса, виконавці:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, 02125, вул. П.Запорожця, 26, м. Київ, аспірант Стахова Аліна Петрівна
3. **Джерела інформації:**
 1. Кондратюк, В. Є. Артеріальна гіпертензія у хворих на ревматоїдний артрит: особливості змін серця та магістральних судин / В. Є. Кондратюк, А. П. Стахова // Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України "Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування". Український ревматологічний журнал. - 2018. - №3 (73). - С. 84
 2. Кондратюк, В. Є. Ревматоїдний артрит і артеріальна гіпертензія: особливості порушень ендотеліальної функції / А. П. Стахова, В. Є. Кондратюк, І. В. Красюк // Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України 25-27 вересня 2019 р. Український кардіологічний журнал. - 2019. - Т. 26 №1. - С. 16
4. **Де і коли впроваджено:** в клінічну роботу клінічних ревматологічного, терапевтичного та кардіологічних відділень Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №3" у 2017-2020 роках
5. **Результати впровадження:** Використання результат наукових досліджень А.П. Стахової, а саме сучасної методики оцінки структури та функції магістральних артерій хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією, ревматоїдний артрит, артеріальну гіпертензію.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач

ревматологічним відділенням

І.С. Шепетько