

Полтавський державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

Іваницька Тетяна Анатоліївна

УДК: 616.12-008.331.1-053.81-06

Дисертація

«Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії в молодому віці з проявами метаболічного синдрому та шляхи корекції виявлених порушень»

222 – Медицина

22- Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Тетяна Іваницька

Науковий керівник: Казаков Юрій Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Полтава 2025

Анотація

Іваницька Т.А. Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії в молодому віці з проявами метаболічного синдрому та шляхи корекції виявлених порушень. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – медицина – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2025.

Дисертацію присвячено особливостям клінічного перебігу первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) в молодому віці з проявами метаболічного синдрому та пошуку шляхів корекції і оптимізацію виявлених порушень.

Проявами метаболічного синдрому (МС) вважали наступне: збільшення обводу талії (ОТ) відносно референтних значень, підвищення рівня тригліцеридів (ТГ), зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), гіперглікемію натще. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на артеріальну гіпертензію страждає кожен четвертий чоловік і кожна п'ята жінка, загалом у світі - понад мільярд осіб, в Україні на цю недугу страждає понад третина дорослого населення. Необхідно наголосити, що Україну віднесено до категорії країн з дуже високим серцево-судинним ризиком, в тому числі через недостатню ефективність контролю за артеріальним тиском (АТ), що є ключовим чинником серцево-судинної смертності, а наявність проявів МС і збільшення віку погіршують прогноз.

В сучасному світі серед молоді констатовано високу поширеність надлишкової маси тіла, ожиріння та МС, зокрема кожна четверта особа в популяції має такі ознаки. Поширеність МС в Україні за різними оцінками варіює від 20 до 35%, переважає у жінок та підвищується з віком. Абдомінальне ожиріння сприяє розвитку МС, втім діагностика такого типу ожиріння потребує оцінки кількості вісцерального жиру, адже саме він має

активний вплив на метаболічні процеси. Необхідно також підкреслити значення еластичності судинної стінки у розвитку патології серця і судин, а підвищення жорсткості судинної стінки у пацієнтів з МС може свідчити про судинне ремоделювання та збільшення ризику серцево-судинних захворювань, при цьому певну роль в прогресуванні ПАГ може відігравати і гіпомагніємія. Проблема вчасної діагностики та ефективного лікування ПАГ у хворих молодого віку з проявами МС є вельми актуальною, оскільки ПАГ є основною причиною серцево-судинних катастроф, а підвищення рівня смертності спостерігається навіть при наявності 1 або 2 проявів кластера МС. Таким чином, на сучасному етапі існує нагальна потреба виявлення пацієнтів з проявами МС у молодому віці для своєчасного впровадження профілактичних та лікувальних заходів.

Дослідження проводились на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету на базі КП «4-та міська клінічна лікарня Полтавської міської ради імені Леоніда Куроєдова» та КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» в амбулаторії загальної практики сімейної медицини №1. При виконанні наукової роботи керувались Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсінської декларації з прав людини, Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України, наказами МОЗ України. Після підписання добровільної інформованої згоди всім особам, включеним в дослідження, було виконано обстеження згідно настанови на засадах доказової медицини «Гіпертензія: обстеження та стартове лікування», окрім того було додатково визначено рівень сироваткового магнію, проведено анкетування за допомогою опитувальників для скринінгової діагностики дефіциту магнію (розроблений і затверджений Trace Element Institute for UNESCO, Lyon, France) та Short Form Health Survey (SF-36), а також додатково визначено відсоток абдомінального жиру (за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії) і вимірювання

товщини комплексу інтима-медіа (KIM) сонної артерії та показників жорсткості судинної стінки магістральних артерій (методом ультрасонографії).

Робота ґрунтується на основі аналізу клініко-лабораторних характеристик 153 осіб чоловічої і жіночої статі, що перебували на обстеженні та лікуванні в період з 2019 по 2023 роки, 30 практично здорових осіб відповідних віку і статі склали групу контролю. Критеріями включення були: вік 18-44 роки, наявність верифікованого діагнозу ПАГ I стадії, 1-го ступеню згідно клінічної настанови «Гіпертензія: обстеження та стартове лікування» та рекомендаціям 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, Global Hypertension Practice Guidelines. У відповідності з рекомендаціями ВООЗ до проявів МС відносили збільшений ОТ (в європейській популяції ≥ 80 см у жінок і ≥ 94 см у чоловіків), підвищену концентрацію ТГ $\geq 1,70$ ммоль/л та ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків і $< 1,3$ ммоль/л у жінок, а також вміст глюкози у плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л. Критеріями виключення були наявність ендокринної патології, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, вторинної артеріальної гіпертензії; в дослідження не включали хворих, що попередньо отримували гіполіпідемічну терапію. На першому етапі дослідження хворі молодого віку були розподілені на 2 групи: групу 1 склали 62 пацієнта з ізольованим перебігом ПАГ, групу 2 – відповідно 61 пацієнт з ПАГ та проявами МС.

Було встановлено, що за основними клінічними проявами первинна артеріальна гіпертензія у хворих молодого віку з проявами МС співпадала з такими у хворих на ізольований перебіг ПАГ, проте вірогідно частішими були такі прояви, як швидка втомлюваність (в 2,7 рази; $p = 0,008$) та порушення сну (в 1,7 рази; $p = 0,04$). З'ясовано, що у пацієнтів молодого віку з ПАГ, що мали ІМТ $30,0-34,9$ кг/м² (ожиріння I ступеню) відсоток абдомінального жиру, за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA), відповідав показникам ожиріння II ст. більше, ніж у половині випадків ($\chi^2=37,03$, $p = 0,0001$), а серед хворих на ПАГ з нормальною масою тіла (ІМТ

18,5-24,9 кг/м²) були виявлені пацієнти, що за показниками двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) мали ожиріння Іст. ($\chi^2=24,3$, $p=0,0001$). Вищезначене свідчить про те, що у певної частини хворих молодого віку на ізольовану ПАГ наявне абдомінальне ожиріння, проте його діагностика, виключно за показником ІМТ, є не завжди коректною, як і оцінка його участі у механізмах формування ПАГ.

Зміни ліпідного обміну у хворих на ПАГ з проявами МС були значущими та мали проатерогенну спрямованість (у 1,36 рази підвищення рівню загального холестерину, майже в 1,74 рази - вмісту ТГ, у 1,67 рази - ХС-ЛПНЩ та в 1,6 рази ХС-ЛПДНЩ та у 1,2 рази тригліцерид-глюкозного індексу (TyG) порівняно з хворими на ізольовану ПАГ та супроводжувались підвищенням вмісту глюкози плазми крові натще у 1,2 рази порівняно з контролем. Означене відрізняло таких хворих від пацієнтів з ізольованим перебігом ПАГ і було свідченням формування інсулінорезистентності у даної категорії хворих за відсутності перевищення порогових значень глікемії натще ($\chi^2=21,715$, $p=0,0001$).

Цікавою знахідкою стало те, що у досліджених пацієнтів молодого віку з ПАГ, порівняно з практично здоровими особами, мало місце зниження рівня сироваткового магнію ($p=0,04$), при цьому у пацієнтів з проявами МС клінічні ознаки дефіциту магнію різного ступеня вираженості (62% випадків) перевищували такі у пацієнтів з ізольованою ПАГ (48%; $\chi^2=3,96$, $p=0,04$); в групі контролю ознаки помірного дефіциту магнію спостерігались у 10% випадків ($\chi^2=23,618$, $p=0,0001$).

Означені зміни ліпідного і вуглеводного обміну, що супроводжувались зниженням вмісту сироваткового магнію, підвищенням TyG індексу та наявні його вірогідні прямі зв'язки з показниками ІМТ, ОТ і відсотком абдомінального жиру (АЖ) ($r=0,42$, $r=0,62$ та $r=0,64$ відповідно), вказували на формування зниження толерантності до глюкози.

У хворих на ПАГ молодого віку як з ізольованим перебігом, так і з проявами МС, спостерігались наявні обмеження під час виконання певної

фізичної роботи та виникала необхідність скорочення часу фізичної діяльності (більш виражена у хворих з проявами МС), при цьому, згідно опитувальнику SF-36, у порівнянні з практично здоровими особами вони вважали себе більш схильними до захворювань. Необхідно зазначити, що у пацієнтів з ПАГ та проявами МС найнижчими балами були такі за шкалою рольового функціонування, заснованого на емоціях, життєздатності, рольового емоційного функціонування та ментального здоров'я, що суттєво відрізняло їх від хворих групи хворих на ПАГ без проявів МС ($p < 0,05$). Отже емоційний стан пацієнтів групи 1 заважав їм виконувати звичні справи та соціально реалізовуватись, а хворі групи 2, окрім того, частіше відчували себе втомленими, змученими та пригніченими. Окрім того було виявлено, що жінки обох досліджуваних груп мали нижчі показники як за фізичним, так і за психічним компонентом здоров'я, хоча достовірними за статтю були відмінності ($p = 0,04$) за психічним компонентом в групі хворих на ПАГ з проявами МС.

Таким чином, наявність проявів МС у пацієнтів молодого віку з ПАГ сприяє погіршенню як фізичного, так і психічного компонентів якості життя: рольового фізичного функціонування в 1,3 рази ($p = 0,01$), життєздатності в 1,2 рази ($p = 0,04$), соціального функціонування в 1,3 рази ($p = 0,02$) та в 1,3 рази психічного здоров'я ($p = 0,03$).

Враховуючи вплив магнію на психічну складову якості життя можна констатувати, що наявність ознак МС у пацієнтів з ПАГ у молодому віці асоціювалось з достовірно нижчими показниками психічного компоненту якості життя та більш вираженими проявами дефіциту магнію, що відбивалось негативними зв'язками вмісту магнію у сироватці крові зі шкалою фізіологічних проявів гіпомагнеземії ($r = -0,52$, $p = 0,03$), рівнем АТ ($r = -0,58$, $p = 0,02$) та позитивним зв'язком останнього з сумарними показниками скринінгового тесту на виявлення дефіциту магнію ($r = 0,66$, $p = 0,03$).

Проведеним аналізом середньодобової варіабельності АТ показано, що у досліджених хворих показник варіабельності діастолічного АТ (ВарДАТ) не мав достовірних відмінностей, проте показник варіабельності систолічного АТ (ВарСАТ) у хворих на ПАГ з проявами МС був достовірно вищим як порівняно із групою контролю ($p=0,01$), так і хворими з ізольованим перебігом ПАГ ($p=0,03$). Індивідуальний аналіз середньодобової динаміки АТ свідчив, що недостатнє зниження САТ і ДАТ під час сну (профіль «non-dipper») реєструвався вдвічі частіше у хворих на ПАГ з проявами МС. Окрім того, у певної частини обстежених спостерігалось також і надмірне зниження АТ вночі (профіль «over-dipper»), що майже втричі частіше фіксувалось у хворих на ПАГ з проявами МС ($\chi^2=6,458$, $p=0,01$). Кількість осіб, що мали добовий профіль «night picker» (особи з нічною гіпертензією, у яких показники АТ у нічний час перевищують денні) не була численною, проте також дещо більшою в групі хворих на ПАГ із проявами МС. Проведеним кореляційним аналізом було встановлено, що у хворих на ПАГ з проявами МС показник середньодобового САТ мав сильний прямий зв'язок з відсотком абдомінального жиру ($r=0,75$, $p=0,03$) і був вищим, ніж у хворих на ізольовану ПАГ.

Ознаками ремоделювання судин у пацієнтів хворих на ПАГ з проявами МС, порівняно з контролем, були підвищення більше, ніж у 1,5 рази швидкості поширення пульсової хвилі (PWV), у 1,6 рази - модуля еластичності (ЕМ) та у 1,6 рази – індекса жорсткості (SI) (у хворих на ПАГ з ізольованим перебігом, відповідно, у 1,3, 1,7 та у 1,6 рази), при цьому кореляційним аналізом доведено зв'язки відсотка абдомінального жиру та наявної інсулінорезистентності із підвищенням жорсткості магістральних артерій.

На другому етапі дослідження пацієнти кожної групи були рандомно розподілені на дві підгрупи. Пацієнти підгрупи 1а та 2а отримували базову антигіпертензивну терапію, що включала лізиноприл 5-10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам підгруп 1б та 2б до базової антигіпертензивної терапії було додано

препарат магнію лактат дигідрат 470 мг, (що еквівалентно магнію 48 мг) і піридоксину гідрохлориду 5 мг по 2 таб. двічі на добу протягом 3 місяців. Базова антигіпертензивна терапія призначалася індивідуально згідно з 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension та настанови на засадах доказової медицини «Гіпертензія: обстеження та стартове лікування» з урахуванням даних лабораторно-інструментального обстеження. Всім хворим була рекомендована корекція способу життя та відповідне харчування згідно з The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), що включало діету багату на рослинну їжу, цільнозернові продукти, нежирні молочні продукти та споживання кухонної солі в межах добової норми. Після проведеного тримісячного лікування всім хворим було проведене клінічне, антропометричне, інструментальне обстеження та анкетування згідно вищеперерахованих опитувальників.

За умов проведення ад'ювантної терапії магнію лактатом дигідратом самопочуття пацієнтів з ПАГ та проявами МС покращувалось за рахунок, перш за все, усунення порушення сну ($p=0,02$) та зменшення відчуття швидкої втомлюваності ($p=0,01$). Слід зазначити, що динаміці лікування у пацієнтів всіх досліджуваних груп відбувалось покращення і показників якості життя, що могло пояснюватись поліпшенням стану їх фізичного здоров'я, та загалом більш відповідальнішим ставленням до власного здоров'я. Вартим уваги є той факт, що у хворих групи 1б достовірно підвищення показників спостерігалось за шкалами психічного здоров'я, а саме життєздатності ($p=0,02$), соціального функціонування ($p=0,03$) та психічного здоров'я ($p=0,001$), а у хворих групи 2б достовірна позитивна динаміка спостерігалась за шкалою рольового фізичного функціонування ($p=0,04$), загального здоров'я ($p=0,03$), життєздатності ($p=0,01$), соціального функціонування ($p=0,01$) та психічного здоров'я ($p=0,001$). Таким чином, у хворих групи 1б покращення відбулося переважно за рахунок показників ментального здоров'я, а у хворих групи 2б на тлі поліпшення ментального

здоров'я спостерігалась, окрім того, позитивна динаміка змін окремих показників фізичного здоров'я.

Після лікування в усіх групах досліджених хворих спостерігалось зниження показників середньодобового САТ і ДАТ, при цьому у хворих групи 2б достовірні відмінності спостерігались за показником СдСАТ($p < 0,05$) на відміну від хворих групи 2а, де зміни не були вірогідними ($p > 0,05$).

Отримані повторні результати добового моніторування артеріального тиску свідчили, що у пацієнтів молодого віку за умов комбінованого лікування спостерігались зниження нічного САТ та ДАТ(в профілях «non-dipper», «night picker») порівняно з хворими, що отримували тільки базисну антигіпертензивну терапію. Після проведеного лікування показники варіабельності АТ також знизились у хворих всіх досліджених груп, проте достовірно зниженими були показники в групі 1б ($p = 0,02$) та групі 2б ($p = 0,01$).

У обстежених хворих на ПАГ з проявами МС початкові показники жорсткості судинної стінки були вищими за такі хворих з ізольованою ПАГ, що могло свідчити про більш виражені зміни в стінках артерій означених пацієнтів. Після курсу лікування у досліджених хворих, що приймали препарат магнію разом з базовою антигіпертензивною терапією, на відміну від пацієнтів, що приймали виключно базову антигіпертензійну терапію відбувалося достовірне зниження показників PWV та ЕМ ($p < 0,05$), що свідчило про деякий вплив комбінованої терапії на ці показники артеріальної жорсткості та важливість ранньої діагностики та початку лікування пацієнтів молодого віку з ПАГ та проявами МС з метою запобігання незворотних змін в стінках судин у таких пацієнтів.

Таким чином, запропоновані і клініко-патогенетично обґрунтовані шляхи корекції виявлених особливостей перебігу первинної артеріальної гіпертензії віддзеркалюють їх позитивний вплив на показники якості життя, середньодобові рівні артеріального тиску, його варіабельності і профілі нічного зниження АТ, а також відбивають покращення значень маркерів

артеріальної жорсткості у пацієнтів молодого віку з проявами метаболічного синдрому.

Результати наукової роботи були впроваджені у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, кафедри ендокринології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика; кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету.

Результати дисертаційної роботи впроваджено також в практичну роботу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), КП "Пирятинський ЦПМСД" (м. Пирятин, Полтавська обл.), КП "Кременчуцький обласний клінічний шпиталь для ветеранів війни" Полтавської обласної ради (м. Кременчук, Полтавська обл.) КП «ЦПМСД № 2 Полтавської міської ради» (м. Полтава), що підтверджено актами впровадження.

Ключові слова: артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ожиріння, фактори ризику, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, якість життя, антигіпертензивна терапія, магній, ремоделювання судин, молодий вік, швидкість поширення пульсової хвилі, гіперглікемія, інсулінорезистентність.

SUMMARY

Ivanytska T.A. Peculiarities of the course of primary arterial hypertension with manifestations of metabolic syndrome in young patients and ways to correct the identified disorders. Qualification research work on a manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine – Poltava State Medical University, The Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025.

The dissertation is devoted to the features of the clinical course of primary arterial hypertension (PAH) at a young age with manifestations of metabolic syndrome and the search for ways to correct and optimize the identified disorders.

The following were considered manifestations of metabolic syndrome (MS): an increase in waist circumference (WC) relative to reference values, an increase in triglycerides (TG), a decrease in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting hyperglycemia. According to the World Health Organization (WHO), every fourth man and every fifth woman suffers from arterial hypertension, in general in the world - more than a billion people, in Ukraine more than a third of the adult population suffers from this disease. It should be emphasized that Ukraine is classified as a country with a very high cardiovascular risk, including due to insufficient control of blood pressure (BP), which is a key factor in cardiovascular mortality, and the presence of manifestations of MS and increasing age worsen the prognosis.

In the modern world, a high prevalence of overweight, obesity and MS has been noted among young people, in particular, every fourth person in the population has such signs. The prevalence of MS in Ukraine, according to various estimates, varies from 20 to 35%, predominates in women and increases with age. Abdominal obesity contributes to the development of MS, however, the diagnosis of this type of obesity requires an assessment of the amount of visceral fat, because it is it that has an active effect on metabolic processes. It is also necessary to emphasize the importance of vascular wall elasticity in the development of heart

and vascular pathology, and increased vascular wall stiffness in patients with MS may indicate vascular remodeling and an increased risk of cardiovascular diseases, while hypomagnesemia may also play a role in the progression of PAH. The problem of timely diagnosis and effective treatment of PAH in young patients with manifestations of MS is very relevant, since PAH is the main cause of cardiovascular events, and an increase in mortality is observed even in the presence of 1 or 2 manifestations of the MS cluster. Thus, at the present stage there is an urgent need to identify patients with manifestations of MS in young people for the timely implementation of preventive and therapeutic measures.

The research was conducted at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine of Poltava State Medical University on the basis of the Municipal enterprise “4th City Clinical Hospital of Poltava City Council named after Leonid Kuroyedov” and the Municipal enterprise “Center for Primary Medical and Sanitary Care No. 2” General Practice Clinic of Family Medicine No. 1. When performing scientific work, we were guided by the Rules of Humane Treatment of Patients in accordance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the International Recommendations of the Helsinki Declaration on Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the Laws of Ukraine, and orders of the Ministry of Health of Ukraine. After signing a voluntary informed consent, all persons included in the study were examined according to the recommendations of the Ministry of Health of Ukraine, serum magnesium levels were additionally determined, a questionnaire was conducted using questionnaires for screening diagnostics of magnesium deficiency (developed and approved by the Trace Element Institute for UNESCO, Lyon, France) and SF-36, determination of the percentage of abdominal fat using dual-energy X-ray absorptiometry, measurement of the thickness of the carotid intima-media complex (CIM) and indicators of vascular wall stiffness of the main arteries by ultrasound.

The work is based on the analysis of clinical and laboratory characteristics of 153 people who were examined and treated in the period from 2019 to 2023.

The study was conducted with the participation of 153 men and women aged 18-44 years, of which 30 practically healthy people of appropriate age and gender formed the control group. Inclusion criteria were: age 18-44 years, presence of a verified diagnosis of PAH stage I, stage 1 according to the clinical guideline "Hypertension: examination and initial treatment" and the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In accordance with WHO recommendations, manifestations of MS included increased OT (in the European population ≥ 80 cm in women and ≥ 94 cm in men), increased TG concentration ≥ 1.70 mmol/l and HDL-C < 1.0 mmol/l in men and < 1.3 mmol/l in women, as well as fasting plasma glucose ≥ 5.6 mmol/l. Exclusion criteria were the presence of endocrine pathology, ischemic heart disease, chronic heart failure, secondary arterial hypertension; patients who had previously received hypolipidemic therapy were not included in the study. In the first stage of the study, young patients were divided into 2 groups: group 1 consisted of 62 patients with i PAH, group 2 consisted of 61 patients with PAH and manifestations of MS.

Clinical features of the course of primary arterial hypertension at a young age with manifestations of MS were established, in particular, rapid fatigue, which was 2.7 times more common in such patients compared with patients with isolated PAH ($p = 0.008$), sleep disorders - 1.7 times ($p = 0.04$) more common.

In young patients with PAH who had a body mass index of 30.0-34.9 kg/m² (obesity of the 1st degree), the percentage of abdominal fat according to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) corresponded to the indicators of obesity of the 2nd degree. in more than half of cases ($\chi^2 = 37.03$, $p = 0.0001$). And in patients with PAH with a body mass index of 18.5-24.9 kg/m² (normal body weight), patients with obesity were identified. by DXA indicators ($\chi^2 = 24.3$, $p = 0.0001$). The above may indicate that a certain part of young patients with PAH have abdominal obesity, but its diagnosis, solely by body mass index, is not always correct, as is the assessment of its participation in the mechanisms of PAH formation in this category of patients.

Changes in lipid metabolism in patients with PAH with manifestations of MS were significant and had a proatherogenic vector (1.36-fold increase in total cholesterol, almost 1.74-fold increase in triglycerides content, 1.67-fold - LDL-C and 1.6-fold increase in VLDL-C (compared to control), were accompanied by an increase in glucose levels and 1.2-fold increase in triglyceride-glucose index (TyG), which was a reflection of the formation of insulin resistance in this category of patients in the absence of exceeding the threshold values of fasting glycemia ($\chi^2=21.715$, $p = 0.0001$) compared to patients with isolated PAH.

In young patients with PAH, compared to practically healthy individuals, a decrease in serum magnesium levels was observed ($p = 0.04$), however, in patients with manifestations of MS, clinical signs of magnesium deficiency of varying degrees. The severity of symptoms was present in 62% of cases, while in patients with isolated PAH in 48% ($\chi^2 = 3.96$, $p=0.04$), and in the control group, signs of moderate magnesium deficiency were observed in only 10% ($\chi^2=23.618$, $p=0.0001$).

According to the SF-36 questionnaire, young patients with PAH compared to practically healthy individuals had a decrease in serum magnesium levels ($p < 0.05$) regardless of the presence/absence of MS manifestations ($p=0.1$), however, in patients with MS manifestations, clinical signs of magnesium deficiency of varying severity were present in 62% of cases, while in patients with isolated PAH in 48%.

Young patients with PAH, both with an isolated course and with MS manifestations, had some limitations when performing certain physical work and there was a need to reduce the time of physical activity (more pronounced in patients with MS manifestations), in addition, they considered themselves more susceptible to diseases (compared to practically healthy individuals) according to the SF-36 questionnaire. The lowest scores in patients with PAH and MS manifestations were on the scale of role functioning based on emotions, vitality, role emotional functioning and mental health compared to the group without MS manifestations ($p < 0.05$). Thus, the emotional state of patients in Group 1 prevented

them from performing their usual activities and being socially realized, and patients in Group 2, in addition, more often felt tired, exhausted and depressed. It was found that women in both studied groups had lower indicators of both the physical and mental health components, although there were significant differences between men and women ($p=0.04$) in the mental component in the group of patients with PAH with MS components.

Therefore, the presence of MS manifestations in young patients with PAH contributes to the deterioration of both physical and mental components of quality of life: role physical functioning by 1.3-fold decrease ($p=0.01$), vitality by 1.2-fold decrease ($p=0.04$), social functioning by 1.3-fold decrease ($p=0.02$), and mental health by 1.3-fold decrease ($p=0.03$).

Considering the influence of magnesium on the mental component of quality of life, it can be stated that the presence of signs of MS in patients with PAH at a young age was associated with significantly lower indicators of the mental component of quality of life and more pronounced manifestations of magnesium deficiency, which was reflected in the negative correlations of serum magnesium content with the scale of physiological manifestations of hypomagnesemia ($r=-0.52$, $p=0.03$), blood pressure level ($r=-0.58$, $p=0.02$) and the positive correlation of the latter with the total indicators of the screening test for magnesium deficiency ($r=0.66$, $p=0.03$).

The analysis of the average daily blood pressure variability showed that in the studied patients the index of diastolic blood pressure variability (VarDBP) did not have significant differences, and the index of systolic blood pressure variability (VarSBP) in patients with PAH with manifestations of MS was significantly higher both in comparison with the control group ($p=0.01$) and patients with isolated PAH ($p=0.03$). Individual analysis of the average daily blood pressure dynamics showed that insufficient reduction of systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP) during sleep (the “non-dipper” profile) was recorded twice as often in patients with PAH with manifestations of MS. In addition, a certain part of the examined subjects had an excessive decrease in blood pressure at night (the “over-dipper” profile),

which was observed almost three times more often in patients with PAH with manifestations of MS. The number of individuals with a daily “night picker” profile (individuals with nocturnal hypertension, blood pressure indicators at night exceed daytime ones) was not numerous, but also somewhat larger in the group of patients with PAH with manifestations of MS. The correlation analysis showed that in patients with PAH with manifestations of MS, the average daily systolic blood pressure had a strong direct relationship with the level of abdominal fat ($r=0.75$, $p=0.03$) and was higher than in patients with isolated PAH.

Signs of vascular remodeling in patients with PAH with manifestations of MS were (compared to controls) an increase of more than 1.5-fold increase in PWV, 1.6-fold increase EM and 1.6-fold increase SI (in patients with PAH with isolated course, respectively, 1.3, 1.7 and 1.6-fold increase), while correlation analysis proved the relationship between the percentage of abdominal fat and existing insulin resistance with increased stiffness of the main arteries and determined a faster rate of its formation.

In the second stage of the study, patients in each group were randomly divided into two subgroups. Patients in subgroups 1a and 2a received basic antihypertensive therapy, which included lisinopril 5-10 mg 1 time per day. Patients of subgroups 1b and 2b were given magnesium lactate dihydrate 470 mg (equivalent to magnesium 48 mg) and pyridoxine hydrochloride 5 mg, 2 tablets twice a day, in addition to basic antihypertensive therapy 3 months. Basic antihypertensive therapy was prescribed individually according to ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension and «Evidence-based clinical guideline "Arterial hypertension" of the Ministry of Health of Ukraine» taking into account the data of laboratory and instrumental examination. After three months of treatment, all patients underwent clinical, anthropometric, instrumental examination and questionnaires.

Adjuvant therapy with magnesium lactate dihydrate improved the well-being of patients with PAH and manifestations of MS due, first of all, to the elimination of sleep disturbances ($p=0.02$), and a decrease in the feeling of rapid

fatigue ($p=0.01$). It should be noted that during the treatment dynamics, patients of all studied groups also improved their quality of life indicators, which could be explained by the improvement of their physical health and, in general, a more responsible attitude towards their own health. It is noteworthy that patients in group 1b showed a significant increase in the indicators on the mental health scales, namely vitality ($p=0.02$), social functioning ($p=0.03$) and mental health ($p=0.001$), and patients in group 2b showed significant positive dynamics on the scale of role-related physical functioning ($p=0.04$), general health ($p=0.03$), vitality ($p=0.01$), social functioning ($p=0.01$) and mental health ($p=0.001$). Thus, in patients in group 1b, the improvement occurred mainly due to mental health indicators, and in patients in group 2b, against the background of improved mental health, positive dynamics of changes in individual indicators of physical health were also observed.

After treatment, all groups of patients studied showed a decrease in the average daily systolic and diastolic blood pressure, while in patients of group 2b, significant differences were observed in the average daily systolic blood pressure ($p<0.05$) in contrast to patients of group 2a, where changes were not significant ($p<0.05$).

The obtained repeated results of daily blood pressure monitoring showed that in young patients under combined treatment conditions, a significant decrease in nocturnal systolic and diastolic blood pressure was observed compared to groups receiving only basic antihypertensive therapy. After treatment, blood pressure variability decreased in patients of all groups studied, however, significantly lower values were found in group 1b ($p=0.02$) and group 2b ($p=0.01$).

In the groups of patients with PAH with manifestations of MS, the initial indicators of vascular wall stiffness were higher than those in the groups with isolated PAH, which could indicate more pronounced changes in the walls of the arteries of these patients. After the course of treatment, patients who took magnesium in addition to basic antihypertensive therapy, in contrast to patients who took only basic antihypertensive therapy, had a significant decrease in pulse wave velocity and elasticity modulus ($p<0.05$).

Thus, the proposed ways of correcting the identified clinical and pathogenetic features of the course of primary arterial hypertension had a positive effect on quality of life indicators, average daily blood pressure levels, its variability and profiles of nocturnal BP reduction and reduced the level of arterial stiffness in young patients with manifestations of metabolic syndrome.

The results of the scientific work were implemented in the educational process of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Internal Medicine and Therapy of Poltava State Medical University, the Department of Endocrinology of the P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine; the Department of Therapy No. 1, Medical Diagnostics and Hematology and Transfusiology of Lviv National Medical University.

The results of the dissertation work were also implemented in the practical work of the State Institution "Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv), the Municipal enterprise "Pyriatyn Central Clinical Hospital for War Veterans" (Pyriatyn, Poltava region), the Municipal enterprise "Kremenchuk Regional Clinical Hospital for War Veterans" of the Poltava Regional Council (Kremenchuk, Poltava region), the Municipal enterprise "Central Clinical Hospital No. 2 of the Poltava City Council" (Poltava), which is confirmed by the acts of implementation.

Keywords: blood pressure, arterial hypertension, metabolic syndrome, obesity, risk factors, type 2 diabetes, dyslipidemia, quality of life, antihypertensive therapy, magnesium, vascular remodeling, young age, pulse wave velocity, hyperglycemia, insulin resistance.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Іваницька ТА, Казаков ЮМ, Гумінський ЮЙ. Роль інсулінорезистентності в розвитку ендотеліальної дисфункції при есенціальній артеріальній гіпертензії у пацієнтів молодого віку. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2 (2): 44-48 *(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено опрацювання літературних джерел, підготовлено текст статті. Співавтори проф. Казаков ЮМ.- редакція тексту статті і висновків, проф. Гумінський ЮЙ. - літературний пошук).*

2. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Роль магнію в регулюванні артеріального тиску, тонуусу судин та вплив на розвиток жорсткості магістральних артерій. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023;№ 14(32): 987 -999 *(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті. Співавтор проф. Казаков ЮМ.- редакція тексту статті і висновків).*

3. Ivanitskaya T. A., Burmak Yu. G., Ivanitskiy I. V., Petrov Ye.Ye., Kazakov Yu.M., Shut S.V. Hypomagnesemia as a predictor of early remodeling of blood vessels in young men with essential hypertension. The New Armenian Medical Journal. 2020;Vol. 14, № 2: 52–57. *(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено обстеження хворих, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті. Співавтори проф. Бурмак Ю.Г. – дизайн дослідження, проф. Казаков ЮМ.- редакція тексту статті і висновків, доц. Петров Є.Є. - статистична обробка отриманих результатів, доц. Іваницький І.В. - проведено збір даних, доц. Шуть С.В.- проведено збір даних (Scopus).*

4. Shut' S.V., Trybrat T.A., Ivanytska T.A., Goncharova O.O., Katrychenko L.O. The public awareness of overweight and obesity as a risk factor for cardiovascular diseases .The Medical and ecological problems. 2020;Vol 24, № 3-4:15-18. DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.3-4.04> (Здобувачем проведено збір даних, узагальнення матеріалу. Співавтори доц. Шуть С.В. – дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження, доц. Трибрат Т.А. - статистична обробка даних, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті, Гончарова О.О., Катриченко Л.О. – проведено збір даних)

5. Іваницька Т.А. Казаков Ю.М. Ефективність застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»).2023;№ 15(33): 1092-1105 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1092-1105](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1092-1105) (Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті. Співавтор проф. Казаков Ю.М.- редакція тексту статті і висновків)

6. Ivanytska TA, Kazakov YM, Petrov YY, Burmak YH, Ivanytskyi IV, Chekalina NI, Shut SV. Changes in the indicators of stiffness and remodeling of magistral arteries in young patients at the early stage of essential hypertension under conditions of syntropy with obesity. Pol Merkur Lekarski.2024; 52(1): 30-35. doi: 10.36740/Merkur202401105 (Здобувачу належить концепція та дизайн роботи, відповідальність за статистичний аналіз, написання тексту статті. Співавтори проф. Казаков Ю.М.- остаточне затвердження статті, доц. Петров Є.Є. - відповідальність за статистичний аналіз, проф. Бурмак Ю.Г. - критичний огляд, доц. Іваницький І.В. - збір та аналіз даних, критичний огляд, проф. Чекаліна Н.І.та доц. Шуть С.В., - збір та аналіз даних)(Scopus).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Оцінка ремоделювання магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією залежно від наявності абдомінального ожиріння. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України .Київ.19–22 вересня 2023: 108 (*Здобувачем проведено збір даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку. Співавтор проф. Казаков ЮМ.- редакція тексту тез і висновків*).
2. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Показники еластичності судинної стінки магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією в умовах коморбідності ожирінням. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2023;Том 143 № 4: 56-57 (*Здобувачем проведено збір даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку. Співавтор проф. Казаков ЮМ.- редакція тексту тез і висновків*).
3. Ivanytska T. A., Burmak Yu. H., Petrov Ye. Y., Ivanytskyi I. V., Treumova S. I. Daily monitoring of arterial pressure as a method of early diagnosis of arterial hypertension in young patients. Полтавські дні громадського здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Полтава, 25 травня 2018 року. Wiadomosci Lekarskie. 2018; Том LXXI № 3, ч. 2: 787. (*Здобувачем проведено збір даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку. Співавтори проф. Бурмак Ю.Г. – дизайн дослідження, редакція тексту статті і висновків, доц. Петров Є.Є. - статистична обробку отриманих результатів, доц. Іваницький І.В. - проведено збір даних, доц. Треумова С.І.- проведено збір даних*).
4. Іваницька Т.А., Бурмак Ю.Г., Іваницький І.В. Вплив фактору спадковості на розвиток первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018; 2. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8938. (*Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку. Співавтори проф. Бурмак Ю.Г. – дизайн дослідження, редакція тексту*

статті і висновків, доц. Іваницький І.В. - збір даних, статистична обробку отриманих результатів).

5. Іваницька Т. А Казаков Ю. М. Іваницький І. В. Вплив рівня магнію на показники еластичності судин у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука - 2018", (м. Полтава, 16 листопада 2018р.). Полтава. 2018: 18–19. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори проф. Казаков ЮМ.- редакція тексту тез і висновків, доц. Іваницький І.В. - обстеження хворих статистична обробку отриманих результатів)*
6. Іваницька Т. А. Динаміка показників якості життя у хворих молодого віку на есенціальну гіпертензію за умов синтропії з абдомінальним ожирінням на тлі корекції клінічних проявів гіпомагніємії. Тези доповідей XXI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 18-19 квітня 2024; Харків; 2024: 113-115
7. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Особливості визначення абдомінального ожиріння у пацієнтів молодого віку з АГ залежно від наявності метаболічного синдрому. Український кардіологічний журнал.(Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 24–27 вересня 2024 р.). 2024; Том 31:114-115 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовку тез до друку. Співавтор проф. Казаков ЮМ.- редакція тексту тез і висновків)*

Наукові праці, що додатково відображають результати дисертації

1. Іваницька Т. А., Казаков Ю.М., Петров Є.Є., Бурмак Ю.Г. Сучасні дані щодо напрямів терапії есенціальної гіпертензії у хворих із метаболічним синдромом і COVID-19 та визначення можливостей запобігання розвитку віддалених ускладнень. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; № 4 (32): 6–14. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення результатів, написання тексту статті. Співавтори проф.*

Казаков Ю.М.- остаточне затвердження статті, доц. Петров Є.Є. -аналіз літературних джерел, проф. Бурмак Ю.Г. - критичний огляд статті).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1.....	37
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	37
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 1.1. Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії у осіб молодого віку	37
1.2. Сучасний погляд на концепцію метаболічного синдрому та особливості його перебігу в осіб молодого віку.....	44
1.3 Вплив магнію на артеріальний тиск, тонус судин та артеріальну жорсткість	54
1.4 Сучасні підходи та проблемні питання лікування пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому	58
1.5 Доцільність застосування препаратів магнію з метою корекції добового профілю артеріального тиску та артеріальної жорсткості у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому	62
РОЗДІЛ 2.....	70
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	70
2.1. Загальна характеристика досліджуваних груп та дизайн дослідження.....	70
2.2. Методи дослідження	74

РОЗДІЛ 3	82
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	82
3.1. Особливості клінічних проявів, антропометричних даних та клініко-лабораторних показників у пацієнтів молодого віку на початковій стадії первинної артеріальної гіпертензії з проявами метаболічного синдрому	82
3.2. Показники якості життя та особливості їх змін у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому за аналізом даних опитувальника SF-36 та скринінг-тесту дефіциту магнію.	90
3.3. Показники добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією в молодому віці в залежності від наявності проявів метаболічного синдрому	97
3.3. Показники жорсткості артеріальної стінки та особливості їх змін у пацієнтів молодого віку на ранніх етапах розвитку первинної артеріальної гіпертензії за наявності проявів метаболічного синдрому 	101
РОЗДІЛ 4	108
ЗМІНИ КЛІНІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ НА РАННІХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЛІКУВАННЯ	108
4.1. Зміна клінічних та функціональних показників у пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому	109

4.2. Добова динаміка артеріального тиску у осіб молодого віку хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому залежно від призначеного лікування	114
4.3. Динаміка показників жорсткості судинної стінки магістральних артерій у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому залежно від призначеного лікування	120
РОЗДІЛ 5.....	125
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	125
ВИСНОВКИ	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	144
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACC/АНА - Американська колегія кардіологів та Американська асоціація серця
BP - Шкала болю (англ. Bodily Pain)
Ca – кальцій
CIMT- товщина комплексу інтима-медіа
DXA - двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія
EM - модуль еластичності (англ. Elastic modulus or pressure-strain elastic modulus);
eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту
ESC - Європейське товариство кардіологів
ESH - Європейське товариство гіпертензії
GH - Загальний стан здоров'я (англ. General Health)
MCS - середній загальний показник ментального здоров'я
Mg- магній
Na – натрій
NADPH - Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF-κB - транскрипційний ядерний фактор «каппа-бі» (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NO – оксид азоту
NWO – ожиріння при нормальній масі тіла (англ. normal weight obesity)
OR - відношення шансів (англ. odds ratio)
PCS- середній загальний показник фізичного здоров'я
PF - Фізичне функціонування (англ. Physical Functioning)
PWV –швидкість поширення пульсової хвилі (англ.Pulse wave velocity);
RE -Рольове емоційне функціонування (англ. Role Emotional)
RP - Рольове фізичне функціонування (англ. Role Physical)
RR - відносний ризик (англ. risk ratio)
SF- Шкала соціального функціонування (англ. Social Functioning)
SI - індекс артеріальної жорсткості (англ. Arterial stiffness index);
TyG - тригліцерид глюкозний індекс
VCAM-1 -васкулярна молекула клітинної адгезії 1 (англ. Vascular cell adhesion molecule 1)
VT- Шкала життєздатності або життєвої активності (англ. Vitality)
AI - індекс аугментації (англ. Augmentation Index)
АГ- артеріальна гіпертензія
АЖ – абдомінальний жир
АПФ - ангіотензинперетворюючий фермент
АТ - артеріальний тиск
БАБ – бета-адреноблокатор
БКК- блокатор кальцієвих каналів
БРА - блокатор рецепторів ангіотензину
Var ДАТ- варіабельність діастолічного артеріального тиску

Вар САТ – варіабельність систолічного артеріального тиску
ВНС - вегетативна нервова система
ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ- добове моніторування артеріального тиску
ЕТ – ендотелін
іАПФ- інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІМТ - індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
ІХС – ішемічна хвороба серця
КГ - клінічна група
КІМ – комплекс інтима медіа
МН - Психічне здоров'я (англ. Mental Health)
НС - нервова система
ОС - обвід стегон
ОТ – обвід талії
ПАГ – первинна артеріальна гіпертензія
ПЖТ -Периваскулярна жирова тканина
ПТ – пульсовий тиск
РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАЖ - рівень абдомінального жиру
САТ-систолічний артеріальний тиск
сд ДАТ- середньодобовий діастолічний артеріальний тиск
сд САТ – середньодобовий систолічний артеріальний тиск
СІ- довірчий інтервал (англ. confidence interval)
СІМТ – товщина комплексу інтима-медіа (англ. carotid intima-media thickness)
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧСС - частота серцевих скорочень
ЯЖ – якість життя

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) - це підвищений артеріальний тиск при відсутності очевидної причини його підвищення, що є однією з основних передумов передчасних смертей у всьому світі[1], [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на гіпертензію страждає кожен четвертий чоловік і кожна п'ята жінка, загалом - понад мільярд людей[3]. В результаті масштабного епідеміологічного дослідження STEPS, було виявлено, що в Україні стандартизований за віком показник поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) серед дорослих віком 30 – 79 років становить 43%, з розподілом по статі 45% і 42% відповідно у чоловіків і жінок. В абсолютних цифрах це становить близько 13,2 млн дорослих з АГ у зазначеному віковому діапазоні. Практично половина пацієнтів з АГ (49%) отримують антигіпертензивну терапію, але лише 14% мають контрольований АТ < 140/90 мм рт.ст.[4]. Вкрай низький показник ефективності контролю АТ у популяції є ключовим чинником серцево-судинної смерті, за яким Україна віднесена до категорії країн з дуже високим серцево-судинним ризиком[2]. З віком люди ведуть малорухливий спосіб життя, їхня маса тіла може збільшуватися, тому поширеність артеріальної гіпертензії серед людей старшого віку зростає. За даними Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH) є постійний взаємозв'язок із частотою появи серцево-судинних захворювань та підвищенням артеріального тиску. Виникає ризик появи інсультів, інфаркту міокарда, захворювання периферичних артерій, фібриляції передсердь тощо [5]. Поширеність ПАГ сприяє збільшенню економічного та соціального тягаря суспільства[6], з року в рік зростають витрати на лікування гіпертензії в різних країнах світу [7].

Метаболічний синдром (МС) за визначенням ВООЗ - це патологічний стан, що характеризується абдомінальним ожирінням, резистентністю до

інсуліну, АГ, та гіперліпідемією, що підвищує ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань та цукрового діабету[8]. Діагноз МС включає наявність трьох і більше ознак із перерахованих: центральне ожиріння, АГ, дисліпідемія (високий рівень тригліцеридів у плазмі крові та низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і порушення обміну глюкози[9]. Поширеність МС становить 10–84%, залежно від географічного регіону, демографічних характеристик популяції та критеріїв діагностики МС[10]. Розвиток МС залежить від розподілу, а також кількості жирової тканини[11]. Надмірне центральне (абдомінальне) ожиріння підвищує ризик розвитку МС[12]. Втім діагностика цього типу ожиріння потребує оцінки кількості вісцерального жиру, оскільки він активно впливає на метаболічні процеси. Саме вісцеральний жир є метаболічно активним. Таким чином, рівень вісцерального жиру відіграє певну роль в формуванні ознак метаболічного синдрому, таких як гіперінсулінемія, системне запалення, дисліпідемія та атеросклероз[13].

Традиційно проблему ожиріння вважали актуальною для країн із високим рівнем життя[14]. У розвинутих країнах світу до 25% підлітків мають надмірну масу тіла, а 15% страждають на ожиріння. Втім на сьогодні стало очевидним зростання чисельності осіб молодого віку, які страждають від надмірної маси тіла й ожиріння, також і у країнах із низьким та середнім рівнями розвитку, особливо серед населення міст[15]. Аналіз сучасних досліджень дає змогу встановити суттєву поширеність надлишкової маси тіла, ожиріння та метаболічного синдрому серед молоді: кожна четверта особа в популяції має такі ознаки[16]. В Україні поширеність МС варіює від 20 до 35% (у жінок трапляється в 2,5 рази частіше, а з віком кількість хворих стає тільки більшою)[17]. Виявлення будь-якого компонента МС потребує обстеження щодо наявності інших складових, а лікування починається з модифікації способу життя[18]. Незважаючи на значну кількість досліджень, що присвячені зниженню надлишкової маси тіла засобами фізичної терапії, корекцією способу життя на сьогодні ефективність запропонованих програм

лишається невисокою або ефект має коротку тривалість [19]. МС має багатфакторну природу, а отже потребує комплексного, пацієнторієнтованого підходу до профілактики та лікування[14]. Слід зауважити, що витрати на лікування хворих з МС усередньому на 25% вищі від витрат на пацієнтів без цього кластера[15]. Показники жорсткості судинної стінки підвищені у пацієнтів з МС [20], що вподальшому викликає ремоделювання судин та збільшення ризику серцево-судинних катастроф[21]. Ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та підвищення рівня загальної смертності спостерігався навіть у осіб, що мають 1 або 2 прояви кластеру МС[22].

Отже існує нагальна потреба виявлення пацієнтів з проявами МС у молодому віці для своєчасного подальшого проведення профілактичних та лікувальних заходів.

Зв'язок роботи з науковими планами і темами.

Дисертаційна робота є фрагментом ініціативних науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень» (№ 0114U001909), «Особливості перебігу серцево - судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики» (№ 0119U102864).

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики та лікування первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку з проявами метаболічного синдрому на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу даного кластера шляхом додавання магнію лактату дигідрату до базової антигіпертензивної терапії.

Завдання дослідження.

1. Визначити клінічні особливості та зміни лабораторно-інструментальних показників у хворих на первинну артеріальну гіпертензію в молодому віці з проявами метаболічного синдрому.
2. Вивчити вплив первинної артеріальної гіпертензії з проявами метаболічного синдрому на психоемоційний та фізичний показники якості життя хворих молодого віку за опитувальником SF-36.
3. Проаналізувати динаміку та добові профілі артеріального тиску у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому в молодому віці.
4. Визначити маркери жорсткості судинної стінки та оцінити взаємозв'язки з лабораторно-інструментальними показниками у хворих молодого віку на первинну артеріальну гіпертензію за наявності проявів метаболічного синдрому.
5. Розробити патогенетично обґрунтовані підходи до лікування хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому в молодому віці та визначити ефективність їх застосування.

Об'єкт дослідження: первинна артеріальна гіпертензія у пацієнтів молодого віку.

Предмет дослідження: особливості патогенезу ПАГ при поєднанні з проявами метаболічного синдрому та диференційований підхід до лікування ранньої стадії ПАГ у пацієнтів молодого віку.

Методи дослідження: опитування та загально-клінічне обстеження хворих з визначенням маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), офісного артеріального тиску (АТ), оцінка стану ментального та фізичного здоров'я за допомогою опитувальника SF-36. Скрінінг дефіциту магнію за допомогою опитувальника для встановлення дефіциту магнію (адаптованого із тесту, розробленого Trace Element Institute for UNESCO, Lyon, France), визначення рівню магнію в сироватці крові. Визначення стану вуглеводного обміну за вмістом глюкози у крові натще; стану ліпідного

обміну за показниками ліпідограми. Аналіз відсотка абдомінального жиру (АЖ) за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA). Оцінка динаміки, варіабельності та добових профілів показників систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) шляхом добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Визначення показників жорсткості судинної стінки магістральних артерій та вимірювання комплексу інтима-медіа сонної артерії ультразвуковим методом. Математико-статистичний аналіз для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Поглиблено уявлення щодо особливостей клінічних та функціональних змін у пацієнтів молодого віку на початковій стадії ПАГ за наявності проявів метаболічного синдрому.

Вперше визначені предиктори ремоделювання судинної стінки у пацієнтів молодого віку на початковій стадії ПАГ за умов поєднання з компонентами метаболічного синдрому.

Вперше проаналізовано вплив відсотка абдомінального жиру визначеного двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією на показники якості життя у пацієнтів молодого віку.

Доповнено дані про динаміку та добові профілі АТ у пацієнтів молодого віку на початковій стадії ПАГ за умов поєднання з проявами метаболічного синдрому.

Доповнено дані стосовно змін товщини комплексу інтима-медіа та показників артеріальної жорсткості у пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією на початковій її стадії при наявності проявів метаболічного синдрому.

Поглиблено вивчення впливу підвищення рівня абдомінального жиру на показники жорсткості стінки магістральних артерій.

Оптимізовано тактику ведення пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому шляхом

додавання магнію лактату дигідрату до базової антигіпертензивної терапії. Розроблено спосіб оптимізації параметрів еластичності магістральних артерій, добової динаміки АТ та показників якості життя, зокрема емоційного функціонування, ментального здоров'я та життєздатності.

Практичне значення. Проведене дослідження дало змогу отримати нові відомості про клініко-патогенетичні особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії на ранніх етапах розвитку в пацієнтів молодого віку за умов наявності проявів метаболічного синдрому та оптимізувати лікувальну тактику ведення хворих, шляхом впливу на додаткові патогенетичні ланки підвищення жорсткості артеріальної стінки. Показано, що у хворих на ранніх етапах розвитку первинної артеріальної гіпертензії за наявності проявів метаболічного синдрому доцільно на фоні стандартної антигіпертензивної терапії застосовувати магнію лактат дигідрат, який підвищує клінічну ефективність лікування та дозволяє покращити показники добової динаміки та варіабельності артеріального тиску, еластичності артеріальної стінки та підвищити показники емоційного функціонування, життєздатності та психологічного здоров'я. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у наступних галузях медицини: терапії, сімейній медицині, ендокринології. Результати роботи були впроваджені у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини і терапії Полтавського державного медичного університету, кафедри ендокринології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика; кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету та кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Результати дисертаційної роботи впроваджено також в практичну роботу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України (м. Київ), КП "Пирятинський ЦПМСД" (м. Пирятин, Полтавська обл.), КП "Кременчуцький обласний клінічний шпиталь для ветеранів війни" Полтавської обласної ради (м. Кременчук,

Полтавська обл.) КП «ЦПМСД № 2 Полтавської міської ради» (м. Полтава), що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто проведений огляд сучасної наукової літератури за темою, що вивчається, виконано відбір пацієнтів, їх опитування та обстеження, проведено ДМАТ та оцінка його параметрів, визначено показники еластичності артеріальної стінки та товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, проведено систематичний аналіз клініко-лабораторних та інструментальних показників, розроблено спосіб підвищення ефективності лікування ПАГ на ранніх стадіях у осіб молодого віку при наявності проявів МС. У роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає в проведенні літературного пошуку, виконанні клінічних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, написанні тексту. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їх математично-статистичну обробку. Мета, завдання, висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях:

1. Науково-практична конференція до 100-річчя з дня народження доктора медичних наук М.А. Дудченка «Від нових наукових концепцій до конкретного пацієнта», м. Полтава, 29 серпня 2019р.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора О.В. Катрушова. (Полтава, 19 травня 2023р),
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря». м. Тернопіль, 22-23 лютого 2018р
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю Актуальні педіатричні питання громадського здоров'я, м. Полтава, 31 жовтня -1 листопада 2019р.

5. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Алгоритми діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста» (м. Полтава, 22-23 грудня 2022р.);
6. Регіональна науково-практична конференція, Майстер-клас: «Мультидисциплінарний підхід до лікування внутрішніх хвороб, заснований на нових вітчизняних та закордонних клінічних настановах» (для лікарів та науковців Полтавської, Харківської, Сумської, Чернігівської областей).- 13 березня 2024 р.

Публікації. Матеріали дисертації відображені у 14 наукових працях, з яких: 5 публікацій, що опубліковані в наукових фахових виданнях, затверджених МОН України, 2 публікації, що опубліковані в наукових періодичних виданнях з наряду, з якого підготовлено дисертацію, що входить до наукометричної бази Scopus; 7 публікацій у збірках матеріалів науково-практичних заходів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 185 сторінках загального тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів результатів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, який містить 274 найменування, із них 18 кирилицею та 256 латиницею. Робота ілюстрована 16 таблицями та 14 рисунками. Дисертація містить додатки.

РОЗДІЛ 1.
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ПРОЯВАМИ
МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості перебігу первинної артеріальної гіпертензії у осіб
молодого віку

Відомо, що в структурі загальної захворюваності населення хвороби серцево-судинної системи посідають одне з провідних місць та є основними причинами летальності, левову частку котрої формує есенціальна (первинна) артеріальна гіпертензія, на яку страждає понад 1,39 мільярда населення планети та є тим патологічним станом, що підвищує ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи (ССЗ), головного мозку, нирок та певної кількості інших хвороб[23]. Дані свідчать, що менше чверті пацієнтів з ПАГ досягли цільових показників артеріального тиску[24]. За даними всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) третина населення України (34,8%, серед опитаних) мала підвищений АТ або приймала антигіпертензивні препарати. Частка населення з підвищеним АТ різко зростала з віком. У віковій групі 18-29 — приблизно 12,7%, у віковій групі 60-69 — 71,1%[25]. Першопричину розвитку ПАГ на сучасному етапі визначити неможливо, проте наголошується на багатofакторності чинників, серед яких, зокрема, вказано генетичні та екологічні[26]. Обидва ці чинники змінюють регуляторні механізми серцево-судинної системи, що призводить до підвищення системного судинного опору та спричиняє підвищення АТ майже у всіх пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією[1]. ПАГ досить часто з'являється в підлітковому віці, але її розцінюють як дисфункцію вегетативної нервової системи, тому їй не приділяють належної уваги [27]. Вважається, що в останні роки кількість дітей, зокрема підлітків з високим артеріальним тиском зростає, що має значний вплив на розвиток летальних серцево-судинних подій у середньому

віці [28]. Це сприяє більш ранньому виникненню ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, інсульту та транзиторних ішемічних атак [29]. У довгострокових дослідженнях доведено підвищення рівня ССЗ і смертності серед молодих осіб з ПАГ [30]. Крім того, було показано, що АГ сильно залежить від віку. Доведеним є вплив факторів ризику у молодих осіб на довгострокове здоров'я, що, можливо свідчить про недоцільність відкладання лікування підвищеного АГ до середнього віку. Це важливо, оскільки пацієнти з ПАГ віком до 40 років мають нижчу обізнаність, повільнішу діагностику та гірший контроль артеріального тиску, ніж люди середнього та похилого віку [27]. Показано, що підвищена особистісна тривожність в осіб молодого віку пов'язана зі зміною реактивності ендотелію судин з подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції. Це може сприяти формуванню ранньої ригідності судин і підвищеної вегетативної лабільності за рахунок симпатичної ланки на тлі хронічного стресу, що провокує виникнення та згодом обтяжує перебіг серцево-судинних захворювань [31]. У механізмах прогресування ПАГ важливу роль відіграє як генетична схильність, так і сукупність низки зовнішніх факторів, серед яких останнім часом велика увага приділяється гіпомагніємії [32].

У 2017 році Американська колегія кардіологів та Американська асоціація серця (АСС/АНА) знизили діагностичний поріг для АГ I ступеня з 140/90 до 130/80 мм рт.ст. для всіх вікових категорій, що викликало певні суперечки, здебільшого тому, що це збільшило поширеність гіпертонії серед населення США до 46 % [23], [29]. Ця зміна порогового значення ґрунтувалася на систематичному огляді 10 досліджень, найбільшим з яких був SPRINT. Середній вік учасників систематичного огляду коливався від 36 до 77 років. Лише одне невелике дослідження було присвячене пацієнтам із середнім віком молодше 40 років [33]. В цьому дослідженні доведено, що зниження цільового систолічного артеріального тиску (САТ) нижче 120 мм рт. ст. призводило до зниження частоти серйозних серцево-судинних подій і смертності від усіх причин порівняно з цільовим САТ менше 140 мм рт.ст.

Крім того, існує невизначеність щодо значення ізольованої систолічної гіпертензії в молодому віці (САТ ≥ 140 мм рт. ст., ДАТ < 90 мм рт. ст.). Близько 20% нелікованих гіпертоніків віком до 40 років мають ізольовану систолічну гіпертензію, порівняно з 80% осіб старше 50 років[30]. Ізольована систолічна гіпертензія у молодих людей може свідчити про посилення пульсової хвилі, а не про збільшення жорсткості аорти, що означає, що в багатьох випадках, молоді люди з високим систолічним артеріальним тиском мають нормальний центральний аортальний тиск [34]. Однак McEniery та співавтори не виявили різниці в посиленні пульсової хвилі між ізольованою систолічною гіпертензією та пацієнтами з нормотензією у віці від 17 до 27 років. Вони продемонстрували або збільшення ударного об'єму, або збільшення швидкості пульсової хвилі на аорті. Ймовірно це свідчить, що ізольована систолічна гіпертензія може не бути доброякісним станом у молодому віці [35]. Нарешті, ретроспективний аналіз даних, отриманих у дослідженні CARDIA, мав на меті визначити, чи мали пацієнти молодого віку з гіпертензією, визначеною за допомогою рекомендацій АСС/АНА 2017, підвищену частоту серцево-судинних подій[29]. Дослідження показало більш високу частоту серцево-судинних подій при помірно підвищеному артеріальному тиску (САТ 120–129 мм рт. ст.; ДАТ < 80 мм рт. ст.) та ПАГ I стадії (САТ 130–139 мм рт. ст. або ДАТ 80–89 мм рт. ст.). Однак смертність від усіх причин значно не підвищилася[29].

Клінічні настанови з лікування артеріальної гіпертензії використовують 10-річні серцево-судинні моделі для визначення порогових значень для початку антигіпертензивної терапії[1], [5], [26], [36]. Підходи, засновані на оцінці ризику, можуть бути некоректними для молоді, оскільки абсолютний 10-річний серцево-судинний ризик часто є низьким, незалежно від інших факторів ризику, незважаючи на значно підвищений ризик серцево-судинних подій протягом усього життя[37]. Європейські рекомендації підкреслюють відсутність доказів для антигіпертензивної терапії у молоді, визнаючи при цьому епідеміологічні докази шкоди від високого

артеріального тиску. Таким чином, вони пропонують розглянути можливість лікування, щоб уникнути прогресування гіпертензії та розвитку опосередкованого гіпертензією пошкодження органів-мішеней[5].

Епідеміологічні дані показують, що зниження АТ на популяційному рівні є корисним. Ретельне відстеження артеріального тиску від молодого до похилого віку та виявлення серцево-судинних і мозкових уражень у молодих людей з ПАГ підтверджують аргумент, що молодих людей з високим АТ слід лікувати так само, як і людей похилого віку[38]. Однак немає даних щодо оцінки фармакологічного втручання в цій віковій групі. Рекомендується втручання у спосіб життя для усунення факторів ризику. Контрольовані програми фізичних вправ покращують артеріальний тиск у клініці в середньому на 4-5 мм рт., але переваги зниження артеріального тиску не зберігалися протягом 12 місяців[39].

ПАГ в молодому віці є поширеним станом, який підвищує смертність від усіх причин і призводить до субклінічного ураження органів-мішеней на ранніх стадіях розвитку. Дослідження свідчать про те, що дебют ПАГ в молодому віці є важливими, і його слід враховувати в політиці охорони здоров'я, щоб зменшити серцево-судинні захворювання в подальшому житті. Незважаючи на те, що підвищення АТ у молодих людей пов'язане з несприятливими коротко- та середньостроковими серцево-судинними наслідками, в літературі недостатньо даних про ефективність антигіпертензивної терапії у таких пацієнтів. Персоналізований підхід у діагностиці та лікуванні може забезпечити більш раціональне та результативне ведення хворих молодого віку з ПАГ[38][40]. Краще розуміння патофізіологічних механізмів, що зв'язують артеріальну гіпертензію з несприятливими серцево-судинними наслідками, спонукало підвищити увагу до контролю АТ протягом дня. Цей перехід до амбулаторної оцінки АТ, зокрема використання амбулаторного та домашнього моніторингу АТ, сприяв покращенню розпізнавання нічної гіпертензії та аномальних нічних моделей падіння АТ[41]. Зокрема, АТ повинен знижуватися вночі, що призводить до

фізіологічного нічного падіння. Таким чином, хоча сучасні цілі спрямовані на досягнення АТ < 130/80 мм рт.ст. протягом дня, порогові значення АТ у нічний час є набагато нижчими[42]. Примітно, що в той час як більшість досліджень визначають нічну гіпертензію як нічний АТ $\geq 120/70$ мм рт.ст., у клінічних рекомендаціях пропонуються нижчі порогові значення, наприклад > 110/65 мм рт.ст. [5]. Важливо, що попередні дослідження показують, що підвищений нічний АТ може бути більш клінічно корисним прогностичним показником серцево-судинних захворювань, ніж денний рівень, частково через коливання фізичної активності та емоційних перевантажень, які можуть знизити надійність денних вимірювань АТ[43]

Добове моніторування АТ (ДМАТ) є кращим предиктором ураження органів мішеней, ніж офісний АТ. Крім того, було доведено, що середнє 24-годинне амбулаторне значення АТ має більш тісний зв'язок із серцево-судинними катастрофами або летальними подіями, і є більш чутливим маркером ризику, ніж офісний АТ [44][45].

Велика кількість досліджень показала, що зниження АТ під час нічного сну, має захисний ефект, тобто ризик серцево-судинних наслідків і смертності є більшим, коли нічне зниження АТ порівняно з денним значенням менш виражене(non-dipper). Деякі з цих досліджень також повідомляють про те, що серцево-судинний ризик є особливо високим, коли нічне зниження АТ замінюється нічним підвищенням АТ (night picker)[46], а також коли, в нічний час АТ падає ще більшою мірою (overdipper), особливо в літньому віці[47].

Наявні дослідження прогностичної цінності нічних фенотипів АТ мають одну спільну особливість, а саме: у нелікованих когортах або в когортах пацієнтів, які отримували антигіпертензивну медикаментозну терапію, нічний фенотип АТ був визначений лише за допомогою одного амбулаторного моніторингу АТ, що означає, що відсутня доступна інформація про постійність будь-якого даного нічного фенотипу АТ з часом[48]. Це важливе обмеження, оскільки в небагатьох дослідженнях, які стосувалися цієї проблематики, було виявлено, що фенотипи діпер та

нондіпер повторно відтворюються погано[49]. Незважаючи на те, що ступінь зниження АТ у нічний час має нормальний розподіл серед популяції, було запропоновано довільне порогове значення для визначення пацієнтів як «діперів», якщо їхній нічний АТ падає на $>10\%$ та $<20\%$ від середнього денного значення АТ; проте цей статус часто сильно варіюється[45]. Визнаними причинами відсутності нічного зниження АТ є порушення сну, обструктивне апное уві сні, ожиріння, велике споживання солі у чутливих до солі суб'єктів, ортостатична гіпотензія, вегетативна дисфункція, ХХН, діабетична нейропатія та літній вік. Дослідження, які враховували денний і нічний АТ в тій самій статистичній моделі, показали, що нічний АТ є сильнішим предиктором наслідків, ніж денний АТ. Співвідношення АТ також є значущим предиктором результату, і пацієнти зі зниженим нічним зниженням АТ (тобто $<10\%$ від середнього АТ удень або співвідношенням нічного до денного АТ $>0,9$) мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань[47]. Крім того, пацієнти, які не мають нічного падіння АТ або вищий нічний середній АТ, ніж денний середній АТ, схильні до підвищеного серцево-судинного ризик[50]. Парадоксально, але також є деякі докази підвищеного ризику у осіб, які мають екстремальне зниження свого нічного АТ, хоча обмежена поширеність і відтворюваність цього явища ускладнюють інтерпретацію даних[51]. Ряд додаткових індексів, отриманих із записів ДМАТ, мають певну прогностичну цінність, включаючи 24-годинну варіабельність АТ, ранкове підвищення АТ та індекс амбулаторної жорсткості артерій. Однак їх прогностична цінність ще не достатньо вивчена[26].

ПАГ в молодому віці є поширеним станом, який підвищує смертність від усіх причин і призводить до субклінічного ураження органів-мішеней на ранніх стадіях розвитку[1]. Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що дебют ЕГ в ранньому віці є важливими, і його слід враховувати в політиці охорони здоров'я, щоб зменшити серцево-судинні захворювання в подальшому житті. Незважаючи на те, що підвищення АТ у молодих людей пов'язане з несприятливими коротко- та середньостроковими серцево-

судинними наслідками, в літературі недостатньо даних про ефективність антигіпертензивної терапії у таких пацієнтів[52].

Schaare HL et al. виявили взаємозв'язок між підвищеним АТ і меншою кількістю симптомів депресії та кращим самопочуттям протягом періоду спостереження приблизно до 10 років, однак протилежний ефект був виявлений у пацієнтів з діагностованою ПАГ. Учасники, що на початку дослідження мали нормальний АТ, а пізніше у них розвинулась гіпертензія, вже на початку дослідження показали зміни у зв'язку між АТ та психічним здоров'ям[53]. Хоча очевидно, що високий тиск у молодих людей має серйозні згубні наслідки в подальшому житті, є обмежені докази того, чи може раннє лікування зменшити ризик серцево-судинних подій або несприятливих змін у структурі судин та органів-мішеней[54].

Отже, існує потреба в подальшому дослідженні особливостей перебігу первинної артеріальної гіпертензії у осіб молодого віку. Персоналізований підхід у діагностиці та лікуванні може забезпечити більш раціональне та результативне ведення хворих молодого віку з ПАГ, зважаючи на зміни АТ протягом доби та ментальний статус пацієнта, з цією метою необхідно проводити добове моніторування АТ та використовувати опитувальники на кшталт SF-36.

1.2. Сучасний погляд на концепцію метаболічного синдрому та особливості його перебігу в осіб молодого віку.

Метаболічний синдром - це кластер супутніх захворювань, що включає ожиріння, артеріальну гіпертензію та порушення вуглеводного й ліпідного обміну, становить значну медичну та соціальну проблему в сучасному світі[55]. Визначення метаболічного синдрому були опубліковані багатьма організаціями, включаючи ВООЗ та Міжнародну діабетичну фундацію[56]. Через різні визначення та спроби досягти певного консенсусу спільна робоча група зробила заяву. Згідно з цією заявою, запропоновані критерії метаболічного синдрому у дорослих повинні включати 3 із наступних 5 критеріїв:

1) збільшена окружність талії (ОТ) (залежить від країни походження та етнічної групи — в європейській популяції ≥ 80 см у жінок і ≥ 94 см у чоловіків);

2) концентрація тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) або лікування гіпертригліцеридемії;

3) концентрація холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або лікування вказаного ліпідного порушення;

4) систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст., або лікування раніше діагностованої артеріальної гіпертензії;

5) концентрація глюкози у плазмі натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або фармакологічне лікування ЦД 2-го типу[57].

Жодна відома загальна причина не об'єднує його компоненти. Кластер МС розвивається на тлі малорухомого способу життя, надмірного харчування та, як наслідок, надмірної маси тіла й ожиріння. МС пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом, що призводить до підвищеного ризику ССЗ і цукрового діабету 2 типу[58]. Основною корисністю діагностики метаболічного синдрому є ідентифікація людей із

високим ризиком серцево-судинних захворювань[59]. Однак питання про те, чи надає діагностика МС вцілому більше корисної інформації щодо серцево-судинного ризику, ніж прояви його окремих компонентів, є дуже суперечливим.

Існує припущення, що значення МС з точки зору ризику серцево-судинних захворювань є не більшим, ніж внесок окремих компонентів. В дослідженні RIVANA як метаболічний синдром вцілому був незалежно пов'язаний з ризиком серцево-судинних захворювань, серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин, так і його компоненти були пов'язані з подібною величиною збільшення серцево-судинних захворювань[57]. Альтернативна думка полягає в тому, що МС значно обтяжує перебіг серцево-судинних захворювань після врахування факторів, пов'язаних із ізольованими компонентами МС, та/або традиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань, які не включені у визначення МС (наприклад, куріння) [60].

Поняття *nascent metabolic syndrome*, тобто початковий МС без розвитку цукрового діабету 2 типу та ССЗ[61]. Ряд досліджень показав, що навіть на початкових стадіях МС є прозапальним станом[62], який проявляється як циркулюючими, так і клітинними маркерами запалення[63]. Крім того, на рівні амінокислот проявляється підвищенням ізолейцину та глибоким зниження рівня лізину, що у пацієнтів з МС корелює з біомаркерами запалення[61], [64]. Вивчаючи *nascent metabolic syndrome* було зроблено висновок про домінуючу роль абдомінального ожиріння в розвитку окислювального стресу та запалення [65].

Абдомінальне ожиріння з нагромадженням жирової тканини у великому сальнику є найпоширенішим компонентом МС. Другою, за частотою, складовою МС є артеріальна гіпертензія (у початковій фазі можуть виникати лише зміни добового ритму артеріального тиску — відсутність зниження артеріального тиску вночі). Згідно клінічної настанови МОЗ України «Артеріальна гіпертензія» ризик може перевищувати той, що

підрахований за стандартною процедурою у наступних категорій осіб: у осіб, які ведуть малорухомий спосіб життя та мають центральне ожиріння (підвищення відносного ризику при надмірній масі тіла у молодих пацієнтів виражено сильніше, ніж в осіб старшого віку); мають підвищений рівень тригліцеридів, та підвищену глікемію натще[36]. 30-річне дослідження Hanzhong Adolescent Hypertension[66] показало, що поява ожиріння у пацієнтів в дитячому та підлітковому віці впливає на траєкторію розвитку МС у пацієнтів молодого та середнього віку. Нелікований метаболічний синдром призводить до розвитку явного ЦД 2-го типу (якщо уже не становить його складову) та передчасного розвитку атеросклерозу [60].

Поширеність ожиріння зросла в усьому світі протягом останніх десятиліть, хоча останні дані свідчать про уповільнення або вирівнювання цієї тенденції [67]. За останні 30 років епідемія надмірної ваги та ожиріння різко зросла, досягнувши масштабів справжньої глобальної кризи охорони здоров'я[68]. За даними ВООЗ понад 1 мільярд людей у всьому світі живуть з ожирінням (650 мільйонів дорослих, 340 мільйонів підлітків і 39 мільйонів дітей), що становить близько 2,8 мільйонів смертей щороку[67]. Традиційно проблему ожиріння вважали актуальною для країн із високим рівнем життя. У розвинутих країнах світу до 25% підлітків мають надмірну масу тіла, а 15% страждають на ожиріння. Втім на сьогодні постало очевидним зростання чисельності осіб молодого віку, які страждають від надмірної маси тіла й ожиріння, й у країнах із низьким і середнім рівнями розвитку, особливо серед населення міст[56], [69].

Наразі запропоновано значну кількість методів для визначення дійсної маси тіла людини. Одним в найпоширенішим є індекс маси тіла (ІМТ), тобто індекс Кетле, що є уніфікованим, проте не відрізняється особливою точністю, оскільки інтерпретація показників ІМТ, яка рекомендована ВООЗ, не враховує стать, вік та конституцію тіла людини. Для діагностики ожиріння як надлишку жиру в організмі як в клінічних, так і в епідеміологічних дослідженнях, переважно використовують ІМТ [70]. Був доведений зв'язок

між екстремальними значеннями ІМТ ($>35 \text{ кг/м}^2$) і підвищенням смертності [71]. Однак, ІМТ не дозволяє відрізнити м'язову масу від жирової, цей показник має обмежену точність для діагностики осіб із надлишковою жировою масою, які мають ІМТ у межах норми [72]. Rahwa et al. виявили, що використання окружності талії, як одного із 5 діагностичних критеріїв, є достатнім, а ІМТ не забезпечує будь-якого значного додаткового інформаційного значення для виявлення кардіометаболічних факторів ризику, підвищеного окислювального стресу і більшості як клітинних, так і циркулюючих біомаркерів запалення[65]. Було встановлено зв'язок між ІМТ та ОТ, як двома простими, безпечними та недорогими показниками ожиріння, такими ж ефективними як HOMA-IR, але ОТ має більш тісний зв'язок з факторами ризику ССЗ, ніж ІМТ[73] .

Справді, попри поширену думку, надмірній кількості жиру в організмі не завжди відповідає підвищений індекс маси тіла. Саме тому був введений спеціальний термін «normal weight obesity» (NWO), який використовується тоді, коли людина має нормальний індекс маси тіла ($<25 \text{ кг/м}^2$), але при цьому спостерігається підвищена кількість жиру в організмі [74]. Наявність нормальної маси тіла не означає автоматично збереження метаболічного здоров'я, і значна кількість худих людей мають метаболічні дисфункції, зазвичай пов'язані з ожирінням. І навпаки, надмірна маса тіла або ожиріння не завжди означає аномальний метаболічний профіль. Доведено наявність фенотипу метаболічно нездорової нормальної ваги і метаболічно здорового ожиріння. Загально визнано, що різні жирові депо по-різному впливають на метаболічний профіль кожної людини в силу свого розташування, структури та функції, проявляючись у різних фенотипах складу тіла. Генетичні фактори, етнічна приналежність, вік і спосіб життя/поведінки безперечно впливають на метаболічні профілі[75]. Згідно нещодавніх досліджень кількість людей з NWO є досить значною. Серед жителів Фінляндії з нормальним ІМТ не менше ніж 20 % чоловіків і не менше ніж 30 % жінок мають підвищений уміст жиру. Така невідповідність пояснюється малорухливим способом життя, за

якого (за відсутності надмірної маси за критерієм ІМТ) обсяг м'язів недостатній і маса тіла забезпечується жиром замість м'язів[76]. У дослідженні населення США особи старше 20 років з NWO мали в чотири рази більше шансів на розвиток метаболічного синдрому, ніж ті, що мали нормальний ІМТ та відсоток жирової маси. Біологічні функції жирової тканини залежать від місця розташування, при цьому жир у верхній і нижній частині тіла виявляє протилежний вплив на різні метаболічні процеси, у тому числі регуляцію рівня глюкози та накопичення ліпідів[77]. Існує все більше доказів того, що об'єм вісцерального жиру є сильним предиктором несприятливих метаболічних особливостей (наприклад, резистентності до інсуліну), які підвищують ризик серцево-судинних захворювань, тоді як збільшення жиру в кінцівках може бути пов'язане зі зниженим ризиком метаболічних порушень[78], [79]. Разом з тим, дослідження останніх років підтверджують, що серед жінок з нормальним ІМТ як збільшення об'єму жирової тканини на тулубі, так і зменшення його на кінцівках пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань[80]. Дослідження Madeira F.B. et al. виявило зв'язок між NWO, МС та інсулінорезистентністю у ранньому віці у молодих людей з нормальним ІМТ. Це означає, що використання лише ІМТ для оцінки факторів ризику серцево-судинних захворювань може призвести до хибнонегативних результатів, і передбачає необхідність включати оцінку жирової маси у звичайну клінічну оцінку осіб у ранньому віці, навіть у країнах із середнім рівнем доходу [74], [79]. Отже виникає необхідність диференційного підходу вісцерального ожиріння на фоні нормального ІМТ.

Тригліцериди (ТГ) — це неполярні макромолекули з поганою розчинністю в крові, для циркуляції яких потрібні ліпопротеїни (ЛП). Існує кілька механізмів, які регулюють синтез, конденсацію та ремоделювання тригліцеридів та їх виведення з кровообігу[81]. Рівень тригліцеридів у сироватці крові значною мірою залежить від поєднання екологічних і генетичних факторів. Умови навколишнього середовища, які можуть

впливати на рівень ТГ включають: дієту, споживання алкоголю, фізичну активність, фармакотерапію, функцію жирової тканини, функцію/активність скелетних м'язів, жир печінки, резистентність або дефіцит інсуліну та гормональний статус [82].

Значення гіпертригліцеридемії як самостійного фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань досі залишається дискусійним. Однак високі початкові рівні ТГ були пов'язані з низьким рівнем ХС-ЛПВЩ і високим рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), і добре відомо, що така комбінація підвищує ризик атерогенезу. Показано, що зниження рівня тригліцеридів порівняно з початковим рівнем у цих пацієнтів знижує ризик серцево-судинних захворювань, незалежно від класу препарату чи ліпідної фракції[83].

Згідно з поточними рекомендаціями, рівень тригліцеридів нижче 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) є цільовим з точки зору лікування[84]. Хоча терапія статинами, спрямована на ХС-ЛПНЩ, покращує результати атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, залишковий ризик залишається. В умовах залишкового атеросклеротичного ризику серцево-судинних захворювань численні дослідження показали, що легка та помірна гіпертригліцеридемія є незалежним фактором ризику ССЗ, але дані не демонструють чітких доказів того, що ризик серцево-судинних захворювань зменшується при лікуванні гіпертригліцеридемії[82]

ХС ЛПВЩ традиційно вважався «хорошим холестерином», корисним для всього організму і, зокрема, для здоров'я серцево-судинної системи. Однак ЛПВЩ є складними частинками, які піддаються динамічному ремоделюванню через взаємодію з різними ферментами та тканинами протягом усього життєвого циклу, що робить повне розуміння їх функцій і ролей складнішим, ніж очікувалося спочатку[85].

Терапія, що підвищує рівень ЛПВЩ, який, ймовірно, має атеропротекторну дію через вплив на ендотелій, досліджується для лікування або профілактики ІХС. Однак ендотеліальні ефекти ЛПВЩ є дуже

гетерогенними, і вплив ЛПВЩ у пацієнтів зі шемічною хворобою серця (ІХС) на активацію ендотеліального eNOS і eNOS-залежних шляхів невідомий[86]. Дослідження продемонстрували, що на відміну від ХС-ЛПВЩ у здорових осіб, ХС- ЛПВЩ у пацієнтів зі стабільною ІХС або гострим коронарним синдромом не має ендотеліальних протизапальних ефектів і не стимулює відновлення ендотелію, оскільки він не індукує ендотеліальне вироблення оксиду азоту (NO[87]. Подібний ефект спостерігається і у пацієнтів з МС, включаючи активацію процесів низько інтенсивного запалення[88]. Слід зазначити, що знижена біодоступність ендотеліального NO, як вважають, сприяє розвитку та прогресуванню атеросклерозу, принаймні частково шляхом сприяння запальній активації ендотелію. У цьому відношенні нездатність ЛПВЩ у пацієнтів з ІХС стимулювати вироблення ендотеліального NO, як спостерігалось в дослідженнях, свідчить про втрату цієї потенційної антиатерогенної властивості ХС ЛПВЩ[87].

Атеросклероз - це багатофакторний патологічний процес з декількома пусковими та етіопатогенними механізмами. Його середньострокові та довгострокові наслідки незмінно становлять значну причину захворюваності та смертності. Впровадження профілактичних і терапевтичних заходів проти оксидативних дисбалансів і метазапальних станів має безсумнівний потенціал для сприятливих клінічних результатів[89].

Результати досліджень показують, що стимуляція вироблення ендотеліального NO важлива для здатності ЛПВЩ інгібувати запальну активацію ендотеліальних клітин, тобто знижувати активність NF-κB, експресію VCAM-1 і адгезію моноцитів, які, як вважають, відіграють важливу роль у розвитку і прогресування атеросклерозу[62], [89]. Хоча більшість досліджень проводилась на особах середнього та старшого віку. Отже існує необхідність ранньої діагностики атеросклерозу та підвищеної жорсткості магістральних артерій у пацієнтів молодого віку навіть при наявності окремих компонентів МС.

Порушення метаболізму глюкози було виявлено у 12,1% дітей та підлітків з ожирінням, при цьому найвищий рівень інсулінорезистентності був у дітей, що мали підвищений рівень глюкози натще[90]. Доведено, що порушення метаболізму глюкози в різних вікових групах пов'язане з вісцеральним ожирінням та спричиняє подальші серцево-судинні ризики[91]. Наразі розглядається питання профілактичного лікування пацієнтів з МС при нормальній глюкозотолерантності[92].

Метаболізм глюкози бере участь у вивільненні інсуліну та чутливості до інсуліну. Інсулінорезистентність (ІР) супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією, яка може активувати симпатичну нервову систему (НС) та ренін-ангіотензинову систему, викликати затримку натрію в нирках та підвищувати концентрації кальцію в гладком'язових клітинах судин. Усі ці ефекти можуть сприяти перехресному зв'язку між рівнем інсуліну в сироватці крові та артеріальним тиском[93]. Було виявлено, що в популяції хворих на ПАГ у двох третин пацієнтів спостерігається аномальний метаболізм глюкози. Дослідження метаболітів, зокрема глюкозаміну і D-сорбіту показало, що підвищення рівня глюкози пов'язане з вищим АТ і ПАГ [94]. Окрім глюкози, інші моносахариди та дисахариди (галактоза, глюкозамін, сорбоза, сахароза, сорбітол, інозоза та міоінозит) були підвищені в групі гіпертоніків. З іншого боку, рівні фруктози, целобіози та лактобіонової кислоти були знижені, що підтверджує припущення ймовірного зв'язку між гіпертензією та порушенням регуляції вуглеводного обміну, зокрема толерантності до глюкози[94]. Maresh M. et al. не виявили зв'язку між рівнем глюкози при проведенні глюкозотолерантного тесту та подальшим підвищенням АТ[95]. У осіб, що мали родичів першої лінії з цукровим діабетом 2 типу спостерігалися підвищені рівні глюкози плазми, що асоціювалися з випадками ПАГ, навіть після корекції ожиріння [96]. Існує припущення, що ПАГ незалежно пов'язана зі зниженою швидкістю метаболічного кліренсу інсуліну на додаток до інсулінорезистентності.

Низький рівень метаболічного кліренсу інсуліну може бути фактором, що сприяє гіперінсулінемії, що спостерігається при ПАГ[97].

Kobayashi R. et al. провели ряд досліджень на здорових людях середнього віку з метою встановлення впливу глюкози на жорсткість артеріальної стінки. Було виявлено, що збільшення артеріальної жорсткості (АЖ) після прийому 20 г глюкози в основному було пов'язане з підвищенням САТ. Крім того, посилення АЖ після прийому 25 г глюкози автори пов'язують зі зниженням функції ендотелію судин через підвищений окислювальний стрес і підвищення САТ. Хоча механізми цих явищ ще не до кінця вивчені[98], [99]. Інше нещодавнє дослідження виявило залежність між рівнем глюкози натще, рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) та показниками артеріальної жорсткості у пацієнтів з ЦД 2 типу[100]. Кореляція показників АЖ також спостерігалась з віком, статусом курця та рівнем АТ[101]. Нещодавні дослідження також підтверджують зв'язок між рівнем тригліцеридів, глюкозою натще та швидкістю поширення пульсової хвилі (PWV) як у людей з переддіабетом[102] так і у хворих на ПАГ[103].

Фактично, ІР є хронічним, потенційно оборотним станом зниженої чутливості до інсуліну в тканинах-мішенях (жировій тканині, печінці та скелетних м'язах), які відіграють ключову роль у метаболічних процесах, що призводить до тривалої системної гіперінсулінемії. Золотим стандартом для оцінки резистентності до інсуліну та стану механізму регулювання рівня глюкози в крові є еталонний еуглікемічний гіперінсулінемічний клемп-тест — дослідження, яке вимірює кількість введеної глюкози, необхідної протягом визначеного періоду часу для підтримки відносно стабільної глікемії в умовах індукованої гіперінсулінемії — введення інсуліну шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії блокує вироблення інсуліну підшлунковою залозою і вироблення глюкози печінкою. Однак тривалість дослідження, його вартість і високе навантаження для пацієнта виключають використання цього методу в клінічній практиці та обмежують його застосування переважно для дослідницьких цілей[104]. Тому було

запропоновано низку сурогатних маркерів інсулінорезистентності, основу яких покладено співвідношення концентрацій інсуліну натще та глікемії у сироватці крові натще. До них відносяться гомеостазна модель оцінки інсулінорезистентності (НОМА-IR) та індекс Мацуди[93]. Найвідоміший — індекс НОМА-IR, запропонований у 1985 року, який розраховується за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} / 22,5$ [105], але його важко виконати в клінічній практиці через пов'язану з цим вартість і складність процедури. Виходячи з цього було встановлено кілька більш зручних і дійсних альтернативних вимірювань ІР, включаючи тригліцерид-глюкозний індекс (TyG), який є високоточним методом діагностики ІР (чутливість: 96,5%; специфічність: 85,0%)[106]. Індекс TyG розраховують за формулою $\ln [\text{тригліцериди натщесерце (мг/дл)} \times \text{глюкоза плазми натщесерце (мг/дл)} / 2]$, і нещодавно набув популярності в клінічній практиці завдяки більшій ефективності в оцінці ІР та простоті визначення порівняно з гомеостатичною моделлю оцінки ІР НОМА-IR[107]. Насьогодні встановлено, що TyG є предиктором артеріальної жорсткості, діабетом та серцево-судинними захворюваннями[108] Хоча наявні результати мають обмеження по віку, оскільки когорти обстежених включали осіб середнього та похилого віку, особи молодого віку в цьому питанні є малодослідженими.

Отже МС утворює кластер метаболічних дисрегуляцій, включаючи інсулінорезистентність, атерогенну дисліпідемію, центральне ожиріння та гіпертензію, тому скринінг метаболічного синдрому є надзвичайно важливим. Сімейний анамнез, вимірювання ОТ та артеріального тиску є частиною медичного огляду. Якщо пацієнти з сімейним анамнезом цукрового діабету 2 типу, особливо у віці старше 40 років, мають ОТ більшу, ніж рекомендована для їх раси та статі, необхідно визначити рівень глюкози в плазмі натще та ліпідний, з визначенням ІР доступним методом. Враховуючи важливу роль абдомінального ожиріння в прогресуванні МС існує необхідність точного визначення рівня абдомінального жиру у пацієнтів

молодого віку для чого може бути використаний метод двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії.

1.3 Вплив магнію на артеріальний тиск, тонус судин та артеріальну жорсткість

Причини ПАГ досі вивчаються, хоча основним гемодинамічним феноменом при гіпертензії є підвищений периферичний опір, зумовлений головним чином змінами структури та функції судин. Ці зміни включають потовщення артеріальної стінки, підвищений судинний тонус і ендотеліальну дисфункцію, що зумовлені порушеннями в клітинних і неклітинних компонентах артеріальної стінки. Магній – це макроелемент, що бере участь у регуляції АТ, зокрема опосередковано через канали гладком'язових клітин судин викликаючи Mg^{2+} -залежне розслаблення артерій[109]. Кожна модифікація ендogenous статусу магнію призводить до зміни тонусу судин і, як наслідок, зміни АТ[110]. Невеликі зміни як позаклітинних, так і внутрішньоклітинних концентрацій магнію мають значний вплив на судинний тонус, скорочувальну здатність, реактивність і ріст. Дефіцит магнію сприяє підвищенню АТ, впливаючи на численні молекулярні та клітинні механізми[111]. Відповідно, цей макроелемент може бути важливим у фізіологічній регуляції артеріального тиску, тоді як порушення гомеостазу клітинного магнію можуть відігравати роль у патофізіологічних процесах, що лежать в АГ[112]. Хронічний дефіцит магнію проявляється підвищеним ризиком численних доклінічних і клінічних проявів, включаючи ПАГ, атеросклероз, аритмії, інсульт, зміни ліпідного обміну, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, остеопороз, депресію тощо[113].

Тіло дорослої людини в середньому містить близько 24 г або 1000 ммоль Mg^{2+} , з яких 99% існує у формі зберігання, 1% доступний у позаклітинній формі в сироватці крові та еритроцитах. Внутрішньоклітинна та сироваткова концентрації магнію коливаються від 5 до 20 ммоль/л і 0,76–

1,15 ммоль/л відповідно. Внутрішньоклітинний Mg^{2+} існує переважно в іонізованій формі (1–5%), у зв'язку з білками та в комбінації з аденозинтрифосфатом (АТФ) [114]. Mg^{2+} у сироватці крові існує в основному в іонізованій формі (55–70%), зв'язаний з білками (20–30%), а 5–15% Mg^{2+} існує у вигляді сульфату, бікарбонату та фосфату. У еритроцитах він виявляється відносно високим і становить близько 1,65–2,65 ммоль/л. У разі дефіциту Mg^{2+} нормальний рівень у сироватці крові підтримується шляхом вилучення його з еритроцитів. Таким чином, RBC Mg^{2+} вважається одним із хороших маркерів дефіциту Mg^{2+} [115]. Основні місця зберігання Mg^{2+} включають кістки (60%), м'язи (20%) і м'які тканини (19%). У кістках він існує у вигляді кристалічної структури гідроксилапатиту, яка відіграє важливу роль у підтримці нормального рівня Mg^{2+} у сироватці крові та може постраждати під час дефіциту [116]. З віком вміст Mg^{2+} у кістках зменшується, і лише одна третина його доступна для іонного обміну для підтримки позаклітинного рівня [110].

Як один із важливих фізіологічних регуляторів тонуусу кровоносних судин магній сприяє реакції розслаблення судин і послаблює індуковану агоністами вазоконстрикцію, таким чином нівелюючи підвищений периферичний судинний опір. Такий ефект на тонус судин найчастіше є результатом конкурентних відносин з кальцієм. При дефіциті магнію посилюється скорочувальна реакція на різні агоністи, що змінює реакцію судин на низку вазоактивних речовин [117]. Магній також відіграє ключову роль в активному транспорті іонів кальцію та калію через клітинні мембрани, процесі важливому для проведення нервових імпульсів, скорочення м'язів, вазомоторного тонуусу та нормального серцевого ритму. Вважається, що магній виступає як природний антагоніст кальцію через блокування каналів рецепторів N-метил-d-аспартату, що має велике фізіологічне значення та стимулює вироблення судинорозширювальних простагліцинів і NO та змінює реакцію судин на вазоконстриктори [118]. Дослідження показують, що дієта з низьким вмістом магнію знижувала концентрацію цього

макроелемента у плазмі та еритроцитах, це супроводжувалося зниженням концентрації ендотеліальної NO та підвищенням рівня ендотеліну-1 у сироватці крові та порушенням ендотелійзалежної вазодилатації. Ці ефекти збільшували концентрацію прозапальних молекул, що вказувало на розвиток системного запалення та ендотеліальної дисфункції [119].

Метаболічний синдром, що включає артеріальну гіпертензію, центральне ожиріння, гіперглікемію та дисліпідемію, сам по собі визнається важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань[120]. Однак важко відокремити вплив кожного окремого компонента на розвиток серцево-судинних захворювань[121]. Ожиріння та порушення метаболізму глюкози та ліпідів сприяють вивільненню цитокінів із жирової тканини, що призводить до запального стану із збільшенням активних форм кисню[122]. Як системне, так і місцеве запалення та окислювальний стрес є ключовими факторами судинної дисфункції та серцево-судинних розладів[123], які, у свою чергу, погіршують перебіг МС[119].

Цікаво, що рівень сироваткового магнію був обернено пов'язаний як з окислювальним стресом, так і з запаленням, що доведено на експериментальних тваринах з дефіцитом магнію та в людських когортах[124]. А введення магнію знижувало маркери запалення і ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із низьким вмістом внутрішньоклітинного магнію[119].

Гіпомагніємія – це зниження вмісту магнію в сироватці крові менше 0,75 ммоль/л. Прийнято виділяти 3 групи осіб з відхиленнями в обміні магнію:

- 1) люди з дефіцитом магнію в організмі і гіпомагніємією;
- 2) особи з гіпомагніємією за відсутності дефіциту магнію;
- 3) люди з дефіцитом магнію і нормальним вмістом магнію в сироватці крові.[125]

Дієта з низьким вмістом магнію знижує його концентрацію у плазмі та еритроцитах, що супроводжується зниженням концентрації синтази eNOS,

підвищенням рівня ендотеліну -1(ET-1) у сироватці крові та порушенням ендотеліальнозалежної вазодилатації. ET-1 справляє численні ефекти в кровоносних судинах: викликає значне звуження судин, має прозапальну дію, має мітогенні та проліферативні властивості, стимулює утворення вільних радикалів, активує тромбоцити. Додавання до щоденного раціону сульфату магнію може відігравати захисну роль проти прогресування атеросклерозу через посилення регуляції eNOS [126]. Аналіз активності неорганічних солей магнію показав, що додавання сульфату магнію істотно не знижувало патологічно підвищені рівні ET-1, але хлорид магнію повністю відновлював концентрацію ET-1 до нормального значення[111].

Кілька досліджень вивчали вплив дефіциту магнію на РААС. Ефекти ангіотензину-2(AT-2) включають вазоконстрикцію через рецептори AT-2 у мікроциркуляторному руслі, збільшення реабсорбції Na та води через проксимальні звивисті каналці у нирці та вивільнення альдостерону, який, у свою чергу, діє на основні клітини нефрону для води, реабсорбції натрію та секреції калію[110]. Властивість магнію як антагоніста Ca продовжує залишатися його найважливішим фактором. В людському організмі магній знижує вироблення альдостерону шляхом інгібування клітинного надходження кальцію в зону клубочків, Ca-залежного процесу. Встановлено, що у хворих на гіпертензію з високою активністю реніну плазми сироватковий магній був значно нижчим, ніж у осіб з нормальним тиском[118]. Скринінг гіпомагніємії за допомогою опитувальника дає можливість швидко визначити наявність її клінічних проявів у конкретного пацієнта з метою подальшої діагностики та корекції виявлених порушень[127].

Таким чином, магній певним чином впливає на показники артеріального тиску. Враховучи вище наведене, існує необхідність подальшого вивчення впливу магнію на прогресування артеріальної гіпертензії та розвиток ремоделювання артеріальної стінки, зокрема

підвищення жорсткості магістральних артерій особливо у осіб молодого віку при наявності проявів МС.

1.4 Сучасні підходи та проблемні питання лікування пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому

При лікуванні ПАГ у молодих осіб першочерговим підходом є модифікація способу життя, що включає відмову від тютюнопаління та вживання алкоголю, зміна дієти, регулярні помірні фізичні навантаження. Прийняття здорового для серця способу життя є принципово важливим підходом до запобігання або відстрочення початку гіпертензії, зниження підвищених значень АТ і зниження пов'язаного з цим підвищення ризику серцево-судинних захворювань[2]. Особи зі здоровим способом життя мають приблизно на 4–5 мм рт.ст. нижчий АТ, незалежно від основного генетичного ризику, ніж особи спосіб життя[128]. Крім того, заходи направлені на здоровий спосіб життя можуть посилити ефект зниження АТ від фармакологічного лікування і зменшити кількість препаратів, необхідних для контролю АТ [129]. Було доведено, що знижують передчасну серцево-судинну захворюваність та смертність, зокрема: зниження маси тіла, дієта з обмеженням споживання солі[130] та тваринних жирів, збільшення споживання калію, регулярні фізичні навантаження [131] та помірковане споживання алкоголю[132]. Крім того, рекомендується відмова від тютюнопаління[2]. Повідомлялося, що різні інші немедикаментозні втручання (наприклад, дієтичні компоненти, такі як поліфеноли[133], кава та чай або терапія для зниження стресу) знижують АТ, але ступінь та/або якість підтримуючого досвіду клінічних випробувань є менш надійними та переконливими.[1] Хоча докази в основному обмежуються обсерваційними дослідженнями та їх мета-аналізами, ймовірно, всі втручання у спосіб життя мають корисний вплив на серцево-судинну систему, і як наслідок можуть впливати на рівень АТ. Але Рекомендації 2023 ESH з артеріальної гіпертензії

констатують, що зміни способу життя ніколи не повинні відкладати початок медикаментозної терапії у пацієнтів, у яких задокументовано використання антигіпертензивних препаратів, а пов'язані з цим переваги вимагають зниження АТ, яке неможливо досягти лише змінами, що залежать від способу життя[1].

Відповідно до сучасних рекомендацій 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension при відсутності конкретних показань немає доказів більш вираженої довгострокової користі чи шкоди від будь-якого конкретного класу препаратів. Тому можна використовувати будь-який із п'яти основних класів препаратів[1]. У рекомендаціях ESC/ESH та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» рекомендовано п'ять основних класів препаратів як препарати першої лінії для лікування гіпертензії: інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидні/тіазидоподібні діуретики та бета-адреноблокатори (БАБ) [2], [5].

Ґрунтуючись на даних метааналізу [134], можна констатувати, що всі вищевказані класи препаратів відповідають необхідним критеріям, тобто вони ефективно знижують САТ та ДАТ; зменшують основні специфічні наслідки, пов'язані з гіпертензією, порівняно з плацебо та справляють загальний подібний вплив на сукупний ризик серйозних серцево-судинних наслідків і смертності, якщо застосовувати його як початковий етап лікування, хоча й з деякими відмінностями для деяких причинно-специфічних результатів (менша профілактика інсульту за допомогою БАБ та інгібіторів АПФ, менша профілактика СН за допомогою БКК і більша профілактика СН за допомогою тіазидних діуретиків) [134]. Існує думка, що зниження частоти СС подій пов'язане в основному зі зниженням саме АТ, а не з конкретними властивостями препарату, що означає, що чим більше варіантів препарату, тим більша можливість підібрати ефективний засіб для

досягнення цільового АТ, а отже привести лікування до індивідуальних особливостей пацієнта[1]. Антигіпертензивний ефект цих п'яти класів препаратів підтверджується ДМАТ та офісними вимірюваннями АТ[135]. Лікування декількома препаратами для зниження АТ асоціюється зі зниженням серцево-судинних наслідків, а побічні ефекти класів препаратів, що значною мірою є пов'язані із застосовуваними дозами та їх міжкласовими відмінностями, мінімізуються шляхом використання нижчих доз у комбінованому лікуванні[134]. Відносно інших класів препаратів, то альфа-блокатори та препарати центральної дії менш широко використовуються, оскільки мають вищий ризик побічних ефектів. Ці препарати можуть бути корисним доповненням до основного арсеналу антигіпертензивних засобів у деяких конкретних ситуаціях, або у випадку, коли АТ неможливо контролювати різними комбінаціями основних класів препаратів[1]. Для контролю та корекції дози препарату при лікуванні ПАГ може бути використане ДМАТ, особливо з метою визначення ступеня нічного зниження АТ.

Лікування ПАГ тісно пов'язане з управлінням серцево-судинним ризиком, і тому вимагає різних підходів на основі стратифікації ризику для отримання оптимальних результатів у конкретних групах пацієнтів. Європейські рекомендації включають градації виміряного АТ та наявність серцево-судинних факторів ризику та опосередкованого гіпертензією пошкодження органів (артеріальна жорсткість, гіпертрофія лівого шлуночка, мікроальбумінурія, хронічна хвороба нирок, ретинопатія або ознаки периферичного атероматозу) або супутніх захворювань[5]. Особистий ризик оцінюється за шкалою SCORE в осіб без попередньо діагностованих серцево-судинних захворювань[26]. На жаль, оцінка ризику може бути неточною для пацієнтів <40 років, оскільки їхній абсолютний ризик часто складає <1%. Пацієнтам у групах низького ризику з помірною артеріальною гіпертензією (1 ступінь – систолічний АТ >140 і діастолічний >90 мм рт.ст.) слід спочатку порадити змінити спосіб життя[136]. Дійсно, збільшення фізичної

активності, відмова від тютюну, належна дієта з низьким вмістом жиру, втрата ваги та зменшення споживання натрію можуть призвести до зниження АТ. Розрахунковий час для цієї фармакологічної стратегії обмежений 3–6-місячним періодом. Якщо протягом цього періоду не вдалося досягти контролю АТ, додатково до зміни способу життя слід призначити антигіпертензивні препарати. Очікуваний ефект від додаткової фармакотерапії має бути досягнутий ще через 3 місяці[136]. З іншого боку, молоді пацієнти з ПАГ та виявленим пошкодженням органів – мішеней або серцево-судинною хворобою, незважаючи на підхід на основі SCORE з низьким ризиком, можуть розглядатися як особи з підвищеним ризиком, що створює необхідність негайного введення антигіпертензивного препарату на додаток до інтенсивної модифікації способу життя[135], [136], [137]

Недавнє дослідження виявило численні перешкоди для адекватного контролю АТ у осіб молодого віку, що включало психосоціальні проблеми, зокрема занепокоєння щодо проєкції хворої ідентичності на молодих пацієнтів; занепокоєння щодо управління, наприклад, належне медикаментозне лікування жінок фертильного віку. Багато респондентів були стурбовані перевагами та ризиками лікування, страхом неправильного діагнозу, дотриманням, подальшим спостереженням та розподілом власних коштів [138]. Стрес і тривога пов'язані з підвищеним ризиком ПАГ та серцево-судинних подій[139] . Зростає кількість доказів, що пов'язують вплив інтенсивних травмуючих життєвих подій із підвищеним ризиком ПАГ[140]. Метааналіз констатує, що зниження надмірного емоційного перевантаження, не лише впливає на перепади настрою, але покращує показники як САТ так і ДАТ [141].

ПАГ не слід діагностувати та лікувати лише як фактор ризику серцево-судинних захворювань. Дуже важливо не пропускати будь-який інший супутній фактор ризику особливо в молодому віці. Загальна профілактика серцево-судинних захворювань вимагає належного лікування кожного стану, який можна модифікувати, особливо з добре встановленими даними щодо

зниження смертності після модифікації, зокрема, дисліпідемії, а також діабету і переддіабету, ожиріння, тютюнопаління та малорухливого способу життя [136]. Викладені вище дані засвідчують вплив факторів ризику, зокрема компонентів МС в молодому віці на довгострокову перспективу розвитку серцево-судинних подій, що спонукає не відкладати лікування ПАГ до середнього віку. Це важливо, оскільки пацієнти з артеріальною гіпертензією віком до 40 років мають нижчу обізнаність, повільнішу діагностику та гірший контроль артеріального тиску, ніж літні люди[142].

Таким чином, необхідна розробка зручних та простих схем лікування ПАГ в молодому віці, з урахуванням впливу такої терапії на показники та добові профілі АТ, профілактику віддалених наслідків для серцево-судинної системи та вплив на ментальне здоров'я.

1.5 Доцільність застосування препаратів магнію з метою корекції добового профілю артеріального тиску та артеріальної жорсткості у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому

Атеросклероз — це хронічне запальне захворювання артерій, що характеризується утворенням певних змін у стінці судини із запальними інфільтраціями, накопиченням ліпідів та фіброзом, спричинене дисфункцією ендотеліальних клітин. Подальше накопичення ліпідів і посилене запалення сприяють утворенню патологічно вразливих бляшок. Це призводить до розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. І навпаки, артеріальна жорсткість є результатом руйнування еластину, кальцифікації стінки, фіброзу, перехресного зшивання колагену та еластину, підвищення тону гладком'язових клітин судин і дисфункції ендотеліальних клітин[122]. Обидва ці типи порушень судинної стінки мають спільні патофізіологічні механізми, включаючи старіння, запалення та метаболічні та гемодинамічні фактори ризику[143]. Крім того, обидва є важливими факторами ризику серцево-судинних захворювань. Системний гемодинамічний

атеросклеротичний синдром був запропонований як нова клінічна сутність, що пов'язує жорсткість артерій, атеросклероз і гемодинамічний стрес, що в кінцевому рахунку сприяє пошкодженню органів-мішеней і виникненню серцево-судинних подій[144].

Раннє виявлення субклінічного атеросклерозу є важливим для зниження серцево-судинного ризику пацієнтів. Проте поточна діагностична стратегія, що зосереджується на традиційних факторах ризику або використовує оцінку ризику, не є задовільною. Інструменти неінвазивної візуалізації також мають обмеження, такі як вартість, час, небезпека радіації, токсичність для нирок і вимога до спеціальних методів або інструментів[145]. Існує тісний взаємозв'язок між жорсткістю артерій і атеросклерозом. Підвищений тиск у просвіті та напруга зсуву через посилення жорсткості артеріальної стінки спричиняє ендотеліальну дисфункцію, прискорює утворення атером та стимулює надмірне виробництво та відкладення колагену в стінці артерій, що призводить до прогресування атеросклерозу[143].

Зазвичай магістральні артерії адаптують тиск і потік крові під час систоли серця, щоб полегшити перфузію до тканин під час діастоли. Цей процес значною мірою визначається еластичністю, розтяжністю та податливістю судинної системи. Втрата еластичності та підвищена жорсткість потребують більшої сили для пристосування кровотоку, що призводить до підвищення систолічного АТ і, як наслідок, збільшення навантаження на серце. Багато взаємодіючих факторів на системному (АТ, гемодинаміка), судинному (скорочення або розширення судин, ремоделювання позаклітинного матриксу), клітинному (організація цитоскелета та запальні реакції) та молекулярному (оксидативний стрес, внутрішньоклітинна передача сигналів та механотрансдукція) рівнях сприяють артеріальній жорсткості у пацієнтів з ЕГ[146].

Цікаво, що жорсткість аорти є хорошим предиктором майбутніх серцево-судинних подій. Останнім часом велика увага приділяється

швидкості пульсової хвилі в аорті, надійному гемодинамічному маркеру жорсткості магістральних артерій, як незалежному предиктору серцево-судинного ризику [35]. Загалом здорова аорта виконує функцію амортизації, яка обмежує артеріальну пульсацію та захищає мікроциркуляторне русло від потенційно небезпечних коливань кровотоку та тиску. Жорсткість великих артерій, яка виникає при старінні та різних патологічних станах, порушує функцію амортизації та має відповідні наслідки для здоров'я серцево-судинної системи[35]. Перехресні дослідження показали надійний зв'язок жорсткості аорти не лише з віком, але й з іншими серцево-судинними факторами ризику, такими як підвищений артеріальний тиск, гіперліпідемія, діабет[100], куріння та надмірна маса тіла[146]. Отже жорсткість артерій є результатом дегенеративного процесу, що вражає переважно позаклітинний матрикс еластичних артерій під впливом старіння та факторів ризику. Зміни білків позаклітинного матриксу та механічних властивостей стінки судин, пов'язані з посиленням артерій, можуть активувати ряд механізмів, залучених також у процес атеросклерозу. Зараз доступно кілька неінвазивних методів для оцінки жорсткості великих артерій у клінічних умовах, включаючи каротидно-стегнову швидкість пульсової хвилі та локальні показники розтяжності поверхневих артерій, а саме сонної та стегнової. Незалежне прогностичне значення жорсткості артерій для серцево-судинних подій було продемонстровано загалом, а також у вибраних популяціях[146], і встановлено референсні значення, скориговані з урахуванням віку та артеріального тиску. Таким чином, артеріальна жорсткість стає тканинним біомаркером для стратифікації серцево-судинного ризику та оцінки індивідуального біологічного віку[147]. Також доведено, що АЖ пов'язана зі зниженням когнітивних функцій і деменцією[148].

Неінвазивне вимірювання жорсткості артерії зазвичай включає:

- 1) ультразвукове вимірювання податливості та розтяжності артерії,
- 2) вимірювання швидкості хвилі тиску, що поширюється між двома сегментами артерії для визначення швидкості пульсової хвилі (PWV),

3) вимірювання тиску аугментації, поділеного на артеріальний тиск для визначення індексу аугментації(AI)[149].

Швидкість пульсової хвилі (PWV) є корисним інструментом для діагностики та стратифікації ризику ССЗ.[150] PWV вважається індексом жорсткості артеріальної стінки, тоді як AI пов'язаний як з жорсткістю артеріальної стінки, так і з відображеннями хвиль, які, у свою чергу, залежать від варіацій частоти серцевих скорочень і периферичного опору. Вимірювання PWV вважається золотим стандартом для оцінки жорсткості судин[151]

Одним із маркерів артеріальної жорсткості є пульсовий тиск(ПТ). Нормалізувати ПТ можна підвищенням еластичності артерій. Згідно з Thorin-Trescases та ін., аеробні вправи на витривалість є єдиним втручанням, яке, як було показано, допомагає пом'якшити вікову жорсткість артерій шляхом зменшення пов'язаного з віком збільшення колагену I і III та кальцифікації. Ці ж переваги не спостерігалися під час тренувань із силовим навантаженням, таких як жим лежачи, оскільки це знижує податливість артерій і збільшує пульсовий тиск[152]. На додаток до аеробних вправ Rajkumar et al. продемонстрували, що можна також підвищити артеріальну еластичність шляхом збільшення вмісту естрогенових сполук (при заміщенні гормонів жінок у постменопаузі), збільшення споживання омега-3 жирних кислот і зменшення споживання солі. Існують також деякі докази, які підтверджують думку про те, що інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів сприятливо впливають на жорсткість судинної стінки [153]. Однак будь-який препарат, який знижує артеріальний тиск, зменшує жорсткість артерій через нелінійну залежність між напругою та деформацією артеріальної стінки. Тому пов'язати зміни в еластичності артерій з прямим впливом на стінки магістральних артерій проблематично[154]. До того ж залежність між ПТ, ЧСС та артеріальною жорсткістю не завжди є лінійною[155].

Товщина інтими-медіа сонної артерії (СІМТ) є маркером субклінічного атеросклерозу і рекомендовано її оцінювання у кожного безсимптомного пацієнта з ПАГ та помірним ризиком серцево-судинних захворювань. Також вимірювання СІМТ рекомендується ESC при пошуку безсимптомного ураження органів-мішеней, зокрема для діагностики гіпертрофії судинної стінки або атеросклерозу, що можна виявити за допомогою ультразвукового сканування сонних артерій. Пошкодження визначається як наявність СІМТ $>0,9$ мм або візуалізації атеросклеротичної бляшки. Іншими маркерами безсимптомного ураження судин як органів-мішеней ПАГ є: пульсовий тиск ≥ 60 мм рт. ст. та $PWV > 10$ м/с[156].

Доведено, що дефіцит магнію може впливати на фактори ризику підвищеної АЖ, а нормалізація його рівня може покращувати стан судин[157], хоча дані з цього приводу є суперечливими. Зокрема, подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження Schutte JC та ін. не показало достовірного впливу на судинну жорсткість після призначення магнію [158]. До цього дослідження були включені особи, що не курили віком від 45 до 75 років зі стабільною масою тіла та ІМТ від 25 до 35 кг/м². Передбачалося, що особи із надмірною вагою та І ступенем ожирінням, мали підвищену артеріальну жорсткість і артеріальний тиск на початковому рівні, що дозволило б краще продемонструвати ефект від застосування магнію. Додаток цитрату магнію 450 мг/добу протягом 24 тижнів не змінила жорсткість артерій або артеріальний тиск. Крім того, порівняно з лікуванням цитратом магнію, оксид магнію та сульфат магнію суттєво не змінили швидкість PWV . У вторинному аналізі додаток сульфату магнію значно покращила PWV через 24 тижні в підгрупі з вищою артеріальною жорсткістю на початку[158]. За даними Joris PJ та ін. щоденна додаток магнію в кількості 350 мг протягом 24 тижнів у дорослих із надмірною вагою та ожирінням зменшує жорсткість артерій, як оцінюється за зниженням PWV , що свідчить про потенційний механізм, за допомогою якого підвищене споживання магнію з їжею позитивно впливає на здоров'я серцево-судинної

системи[157]. В іншому дослідженні низький рівень магнію в сироватці крові у пацієнтів на підтримуючому гемодіалізі мав обернений зв'язок з індексом жорсткості судин[159]. Слід зазначити, що ці дослідження були проведені на дорослих середнього та похилого віку. В літературі мало даних про вплив магнію на артеріальну жорсткість у пацієнтів молодого віку.

Що стосується пероральної терапії ПАГ за допомогою препаратів магнію, то ця тема розглянута в кількох дослідженнях протягом останніх десятиліть, але результати виявилися досить суперечливими. Їх дизайн відрізняється не лише пероральною дозою магнію та його формою, але й різним рівнем артеріального тиску на початковому рівні, а також використанням чи невикористанням антигіпертензивних препаратів. Кілька клінічних досліджень продемонстрували, що пероральна терапія магнієм знижує як САТ, так і ДАТ та сприяє лікуванню дисліпідемії[160]. 12-тижневе подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження, за участю людей з переддіабетом виявило, що середні зміни індексу НОМА-IR, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, сечової кислоти та С-реактивного білка, а також антропометричних показників і артеріального тиску в групах, які приймали добавки, і плацебо, істотно не відрізнялися. Констатовано, що вживання магнію підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у людей з переддіабетом[161]. Нещодавнє дослідження показало значне зниження рівня інсуліну в сироватці крові та резистентності до інсуліну в пацієнтів, що приймали препарати магнію[162]

За даними метааналізу впливу магнію на АТ у пацієнтів з контрольованою гіпертензією пероральна терапія магнієм не знижує АТ, але пероральний прийом магнію (≥ 240 мг/день) безпечно знижує АТ у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією, які приймають антигіпертензивні препарати, тоді як підвищена доза магнію (> 600 мг/день) може безпечно знизити АТ у нелікованих хворих з ПАГ; у хворих, що не мали достовірного зниження САТ або ДАТ відзначалося покращення інших факторів ризику без

побічних ефектів антигіпертензивних препаратів. До факторів ризику серцево-судинних захворювань віднесли зокрема: покращення функції ендотелію, усунення спазму судин сітківки, покращення виведення натрію, зниження вмісту натрію в еритроцитах, підвищення рівня калію в сироватці крові, зниження С-реактивного білка, зниження рівня глюкози натщесерце та резистентності до інсуліну, зниження тригліцеридів і загального холестерину, а також підвищення рівня ХС ЛПВЩ[163].

Дослідження Hoorn не виявило достовірних зв'язків між споживанням магнію з їжею та кількома маркерами структури та функції судинної стінки[164]. На противагу Cunha AR та ін. доводять, що додаткове вживання магнію пов'язане з кращим контролем АТ, покращенням ендотеліальної функції та полегшенням субклінічного атеросклерозу, зокрема за товщиною інтима-медіа сонної артерії та параметрами еластичності судинної стінки у жінок з гіпертонією, які отримували лікування тіазидами [165]. Отже роль магнію в лікуванні ПАГ є неоднозначною. Мало дослідженою є тема впливу додаткового вживання магнію на прогресування жорсткості артеріальної стінки та її оцінки як маркера серцево-судинного ризику у осіб молодого віку на початкових стадіях ПАГ з проявами МС.

Враховуючи вищезазначене, можемо зробити висновок щодо вагомості ролі магнію у регулюванні артеріального тиску, тону судинної стінки та вплив на ступінь жорсткості судинної стінки та розвиток атеросклеротичних уражень судин. У той же час, залишається невизначеною безліч питань, пов'язаних із ефективністю терапії препаратами магнію у осіб молодого віку з ПАГ за наявності проявів метаболічного синдрому, що обумовлює актуальність проведення досліджень у даному напрямку.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. Іваницька ТА, Казаков ЮМ, Гумінський ЮЙ. Роль інсулінорезистентності в розвитку ендотеліальної дисфункції при

есенціальній артеріальній гіпертензії у пацієнтів молодого віку. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 2 (2): 44-48

2. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Роль магнію в регулюванні артеріального тиску, тonusу судин та вплив на розвиток жорсткості магістральних артерій. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; № 14(32): 987 -999
3. Shut' S.V., Trybrat T.A., Ivanytska T.A., Goncharova O.O., Katrychenko L.O. The public awareness of overweight and obesity as a risk factor for cardiovascular diseases .The Medical and ecological problems. 2020; Vol 24, № 3-4:15-18.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика досліджуваних груп та дизайн дослідження

Дослідження проводились на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини в КП «4-та міська клінічна лікарня Полтавської міської ради імені Леоніда Куроєдова» та КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Амбулаторія загальної практики сімейної медицини №1. При виконанні наукової роботи керувались Правилами гуманного ставлення до пацієнта згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародними рекомендаціями Гельсинської декларації з прав людини[166], Конвенцією Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законами України, наказами МОЗ України[167] та вимогами Етичного Кодексу лікаря України[168].

Дотримання морально-біоетичних норм при проведенні досліджень засвідчив комітет з біоетики Полтавського державного медичного університету.

Дослідження було проведено за участі 153 осіб чоловічої та жіночої статі віком 18-43 років, з них 30 практично здорових осіб відповідних за віком і статтю склали контрольну групу. Із кожним учасником було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями включення були: вік 18-44 роки, наявність верифікованого діагнозу ПАГ I стадії, 1-го ступеню згідно Global Hypertension Practice Guidelines [26] клінічної настанови «Гіпертензія: обстеження та стартове лікування» та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» [2]

Згідно рекомендаціям ВООЗ [169] та Настановою МОЗ України 00498. Метаболічний синдром [170] до його проявів належать:

1) збільшена окружність талії (ОТ) (в європейській популяції ≥ 80 см у жінок і ≥ 94 см у чоловіків);

- 2) концентрація ТГ $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);
- 3) концентрація ХС ЛПВЩ $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок;
- 4) систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст., або лікування раніше діагностованої артеріальної гіпертензії;
- 5) концентрація глюкози у плазмі натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або фармакологічне лікування ЦД 2-го типу.

Діагностика ожиріння проводилась за клінічними рекомендаціями Європейської асоціації ендокринологів і включала ІМТ ≥ 30 кг/м² [171].

Обстеження пацієнтів було проведене згідно з Клінічною настановою Метаболічний синдром [170] та Клінічною настановою Артеріальна гіпертензія [36] МОЗ України пацієнтам було проведено лабораторні обстеження, що включали визначення: рівня глюкози натще у венозній крові; загальний холестерин; тригліцериди; креатинін, калій, натрій; загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі; інструментальні обстеження включаючи: ЕКГ у 12 відведеннях; фундоскопію пацієнтам з офтальмологічною та неврологічною симптоматикою, тиреотропний гормон при підозрі на дисфункцію щитоподібної залози, ЕхоКГ, дуплексне сканування судин голови та ший; ультразвукова діагностика нирок та органів черевної порожнини з метою виявлення критеріїв виключення. Критеріями виключення були наявність ендокринної патології, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, вторинної артеріальної гіпертензії, стеатозу печінки, вагітності; в досліджувані групи не включались хворі, що попередньо отримували гіполіпідемічну терапію.

Дослідження проходило в 2 етапи.

На I етапі проводився збір скарг пацієнта, анамнезу хвороби та життя шляхом опитування із внесенням даних до карти спостереження хворих. Проводили опитування (включало скарги, анамнез, зокрема статус куріння), об'єктивне фізикальне обстеження (офісне вимірювання АТ, зросту, маси тіла, ОТ, підрахунок ІМТ, визначення відсотку вісцерального жиру за

допомогою DXA), забір крові для визначення рівня магнію, проведення ДМАТ. Результати загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (загальний холестерин, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ), глюкози крові натще, що були виконані протягом не більше як 1 місяць перед включенням у дослідження, отримували з амбулаторних та стаціонарних карт хворих, виписних епікризів та заносили до карт спостереження за хворими. Під час опитування встановлювали паспортні дані, уточнювали основне захворювання та супутні захворювання, попереднє лікування, наявність шкідливих звичок; проводили анкетування за допомогою опитувальника якості життя SF-36 та опитувальника для встановлення дефіциту магнію (адаптованого із тесту, розробленого Trace Element Institute for UNESCO, Lyon, France), результати вносили до карт спостереження хворих. Також проводилася оцінка рівня вісцерального жиру за допомогою DXA, та оцінка структури сонної артерії, її жорсткості (за параметрами PWV, SI, EM) та визначення та товщини комплексу інтима-медіа ультразвуковим методом.

Пацієнти були розподілені на 2 клінічні групи. До Групи 1 увійшли особи з ПАГ без ожиріння ($IMT 18,5 \text{ кг/м}^2 - 24,9 \text{ кг/м}^2$). До Групи 2 увійшли особи з ПАГ та проявами МС, зокрема з ожирінням 1 ст ($IMT \geq 30,00 \text{ кг/м}^2 - 34,9 \text{ кг/м}^2$).

Відповідно до мети та завдань роботи пацієнти кожної групи були рандомно розподілені на дві підгрупи та отримували відповідне лікування. Пацієнти підгрупи 1а та 2а отримували базову антигіпертензивну терапію, що включала лізиноприл (5-10) мг 1 раз на добу (Лізиноприл-тева, Угорщина, Номер реєстраційного посвідчення: UA/8705/01/04). Пацієнтам підгруп 1б та 2б до базової антигіпертензивної терапії було додано препарат магнію лактат дигідрат 470 мг, (що еквівалентно магнію 48 мг) і піридоксину гідрохлориду 5 мг по 2 таб. двічі на добу (Магнікум, Київський вітамінний завод, Україна, Номер реєстраційного посвідчення: UA/7038/01/01). Базова антигіпертензивна терапія призначалася індивідуально згідно настанови[36] та про надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» з урахуванням

категорії серцево-судинного ризику та даних лабораторно-інструментального обстеження.

Всім хворим була рекомендована корекція способу життя, зокрема регулярне фізичне навантаження та відповідне харчування згідно з The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), що включало дієту багату на рослинну їжу, цільнозернові продукти, нежирні молочні продукти та споживання кухонної солі в межах добової норми[172].

Медикаментозне лікування включало інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ) - лізиноприл, індивідуально за принципом хронотропної терапії з урахуванням піків АТ та фармакокінетики обраного засобу. Згідно 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines іАПФ — найбільш прийнятний початковий препарат для лікування ПАГ[26]. Інгібітори АПФ покращують загальний прогноз для пацієнтів з артеріосклерозом, тому вони рекомендовані як антигіпертензивні препарати першого ряду для цих пацієнтів[36]. Початкова доза зазвичай становить 5 мг лізиноприлу на добу. Відповідно до Guidelines/Recommendations Metabolic Syndrome Metabolic syndrome-a new definition and management guidelines та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» [2] з метою зниження артеріального тиску в середньому до $<140/<90$ мм рт. ст. при вимірюванні спеціалістом (що відповідає близько $<135/<85$ мм рт. ст. при самостійному вимірюванні вдома). Препаратами першого ряду є інгібітори АПФ [173].

На другому етапі проводили динамічне спостереження протягом 3 місяців з повторним обстеженням наприкінці терміну спостереження. Повторне обстеження включало вимірювання маси тіла, офісного АТ, ДМАТ, підрахунок ІМТ, анкетування за опитувальником SF-36 та опитувальником з оцінки дефіциту магнію. Також проводилося дослідження параметрів еластичності сонної артерії та визначення товщини комплексу інтима-медіа ультразвуковим методом.

2.2. Методи дослідження

Фізикальне обстеження

Вимірювання маси тіла проводили на попередньо повірених медичних вагах з ростоміром, вранці натщесерце, без взуття. Вимірювання зросту проводили у положенні стоячи за допомогою вертикального ростоміра. Дослідження проводили без взуття, спиною до вертикальної планки, торкаючись її п'ятами, сідницями, міжлопатковою ділянкою при відведених назад плечах. Руки були опущені вздовж тулуба, живіт підтягнутий, п'яти разом, носки порізно. Положення голови було таким, щоб верхній край козелка вуха і нижній край очної ямки знаходились в одній горизонтальній площині. Планка прикладалася до голови без натиску, але щільно. Обвід талії вимірювали за допомогою сантиметрової стрічки, у стоячому положенні без одягу на талії після звичайного видиху посередині між задньою частиною реберної дуги та гребенем клубової кістки.

Для визначення величини відповідності маси тіла людини її зросту розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{ІМТ} = W / H^2$$

де W – маса тіла (кг), H – зріст (м) відповідно до рекомендацій ВООЗ[174].

Визначення артеріального тиску проводили аускультативним методом за Коротковим С.Н. з використанням медичного тонометру через 2 години після прийому їжі та 5-хвилинного відпочинку в сидячому положенні, спираючись на спинку стільця, з розміщенням верхньої кінцівки на столі на рівні серця. Визначення проводили за умов відсутності на досліджуваному тісного одягу з розслабленими неперехрещеними ногами[26].

Оцінка якості життя

Для оцінки якості життя був використаний опитувальник SF-36 (Short Form Health Survey) [175]. В даному опитувальнику 36 питань згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, властивість витримувати фізичне

навантаження; рольове фізичне функціонування, що відображає вплив фізичного стану на повсякденну діяльність; інтенсивність болю та її вплив на повсякденну діяльність; загальний стан здоров'я, загальна активність, енергійність та життєздатність, соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування, яке характеризує вплив емоціонального стану на повсякденну діяльність, психічне здоров'я. Показники перших чотирьох шкал характеризують фізичне здоров'я, з п'ятої до восьмої – психічне. У підсумку окремо розраховуються компоненти фізичного та психічного здоров'я. Варіація по шкалах в балах становить від 0 до 100, де більш високі значення свідчать про більш високий рівень якості життя, переважання позитивних тверджень, більш сприятливу оцінку свого здоров'я. 100 балів оцінюється як повне здоров'я. Фізичне функціонування Physical Functioning (PF) - шкала, яка оцінює фізичну активність респондента, зокрема, ходьбу, самообслуговування, підйом по сходах, перенесення ваги, виконання значних фізичних навантажень. Показник шкали відображає обсяг повсякденного фізичного навантаження, який не обмежений станом здоров'я: чим він вищий, тим більше фізичного навантаження, на думку досліджуваного він може виконати. Низькі показники свідчать, що фізична активність значно обмежена станом здоров'я. Рольове фізичне функціонування Role Physical (RP) - шкала, яка показує вплив фізичного стану на обмеження життєдіяльності, відображає ступінь, в якій здоров'я лімітує виконання звичайної діяльності, характеризує ступінь обмеження виконання роботи або повсякденних обов'язків проблемами, які пов'язані зі здоров'ям: чим вище показник, тим менше, на думку респондента проблеми зі здоров'ям, що обмежують їх повсякденну діяльність. Низькі показники свідчать, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом здоров'я. Шкала болю Bodily Pain (BP) – надає можливість оцінити інтенсивність больового синдрому та його вплив на здатність займатися нормальною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза ним протягом останнього місяця: чим вище показник, тим менше, на думку респондента больових відчуттів він відчуває.

Низькі значення шкали свідчать про значне обмеження фізичної активності відчуттям болю. Загальний стан здоров'я General Health (GH) – відображає стан здоров'я респондента в даний момент, перспективи лікування і опірність хворобі: чим вище показник, тим кращий стан здоров'я респондента. Шкала життєздатності або життєвої активності Vitality (VT) – характеризує оцінку відчуття респондентом повним сил та енергії. Низькі бали за цим показником свідчать про стомленість, зниження життєвої активності. Шкала соціального функціонування Social Functioning (SF) - оцінює задоволеність респондента рівнем соціальної активності (спілкуванням, проведенням часу з родиною, друзями, сусідами, в колективі) і відображає ступінь, в якому фізичний або емоційний стан респондента їх обмежує. Чим вищий даний показник, тим вища соціальна активність за останні 4 тижні. Низькі бали відповідають значному обмеженню соціальних контактів, зниженню рівня спілкування у зв'язку з погіршенням здоров'я. Рольове емоційне функціонування Role Emotional (RE) – відображає оцінку ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншій звичайній повсякденній діяльності, включаючи великі витрати часу на їх 62 виконання, зменшення обсягу зробленої роботи, зниження її якості: чим вище показник, тим менше емоційний стан обмежує повсякденну активність респондента. Психічне здоров'я Mental Health (MH) - характеризує настрій, наявність тривоги, депресії, оцінює загальний показник позитивних емоцій: чим вище показник, тим більше часу респондент почував себе спокійним протягом останнього місяця. Низькі показники свідчать про наявність у особи тривожних, депресивних станів, психологічного неблагополуччя[175].

Оцінка дефіциту магнію

Для скринінгової діагностики дефіциту магнію використовували опитувальник, розроблений і затверджений Trace Element Institute for UNESCO, Lyon, France [176]. Опитувальник складається з 32 питань, що оцінюються від 0 до 2 балів, по окремих питаннях від 0 до 1. Питання тесту включають особливості емоційного стану, фізіологічні прояви гіпомагніємії,

наявність умов і захворювань, пов'язаних з низьким рівнем магнію, харчові звички та прийом ліків, що можуть спричиняти гіпомagneмію. Результати оцінюються як: 38-54 бали - виражений дефіцит магнію, 28-37 - дефіцит магнію, 18-27 - помірний дефіцит магнію дефіцит, 8-17 - група ризику по дефіциту магнію, 0-7 - відсутність дефіциту магнію.

Рівень сироваткового магнію визначався за допомогою аналізатора автоматичного біохімічного Sapphire 400 (свідectво про реєстрацію: № 10264/2011, від 11.03.2011 р., наказ МОЗ:№ 142, від 11.03.2011 р.)

Тригліцерид-глюкозний індекс

Тригліцерид-глюкозний індекс (TyG) для скринінгу IP, простий у використанні та вимагає визначення лише двох лабораторних визначень тригліцеридів та глюкози натще. Обчислюється за формулою: $\ln [\text{тригліцерид натще (мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)}] / 2 [177]$. Згідно з даними Salazar et al., порогове значення TyG-індексу, при якому констатують IP, становить $> 4,49$ (чутливість 82,6 % та специфічність 82,1 %)[178].

Добове моніторування артеріального тиску

До початку процедури ДМАТ уточнювали умови, в яких воно здійснюватиметься (часові рамки нічного сну, заплановані фізичні навантаження тощо). Після проведення інструктажу пацієнта налаштовували монітор АТ: встановлювали періодичність замірів АТ вдень та вночі, межі дня й ночі, рівень сигналу тривоги. Після підбору манжети накладали на плече пацієнта, з'єднували з реєстратором АТ, а реєстратор фіксували на поясі в чохлі.

Після встановлення монітору пацієнту видавали бланк щоденника та інструктували його відносно поведінки під час моніторування. У щоденнику досліджуваному необхідно було відмічати періоди фізичної та розумової активності, епізоди психоемоційних стресів, час прийому їжі, активного й пасивного відпочинку, межі нічного сну, епізоди нічних пробуджень, час

прийому, дози та назви ліків. Пацієнт мав контролювати правильне розташування манжети на плечі, проявляти обережність при поводженні з приладом, виключити удари, потрапляння у прилад рідини, вплив сильних електромагнітних випромінювань, рентгенівських променів, а взимку - низької температури. Рекомендувалось розслаблення та максимальний спокій кінцівки під час вимірювання АТ приладом, не рухати кінцівками, не рухатися пішки, звільнити руку, на якій накладена манжета, від вантажу. Результати оцінювались через 24 години[26]. Варіабельність (ВАР) - визначається, як величина стандартного відхилення від середнього значення АТ для даного часового періоду (день, ніч, доба, спеціальний інтервал). Перед проведенням аналізу результатів ДМАТ, відповідно до міжнародних рекомендацій[5], виконували редагування отриманих даних та виключали такі результати вимірювання:

- систолічний АТ > 250 або < 70 мм рт.ст.,
- діастолічний АТ > 150 або < 40 мм рт.ст.,
- пульсовий АТ > 150 або < 20 мм рт.ст.,
- частота серцевих скорочень (ЧСС) > 200 або < 20 за хвилину.

Залежно від ступеня нічного зниження АТ (різниця між середньоденними та середньонічними показниками, яку виражено у відсотках до середньоденних показників) розподіл добових профілів здійснювався таким чином:

- «dipper» – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години (10–20%);
- «non-dipper» – хворі з недостатнім падінням АТ ($< 10\%$);
- «over-dipper» – пацієнти з переважним зниженням АТ вночі ($> 20\%$);
- «night-peaker» – особи, в яких значення АТ у нічні години перевищують денні.

Визначення відсотку абдомінального жиру методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії

За стандартними протоколами виконувалось позиціонування та аналіз сканів двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) для

абдомінальної жирової маси (DEXXUM T, режим Body Scope)[179].
Позиціонування пацієнта на обладнанні та фіксація стопорів вимірювання з урахуванням місця сканування, сканування у режимі Body Scope, де візуально відображаються параметри IMT та FAT % в досліджуваній ділянці (на рівні L1-L4) пацієнта. При виборі позиції FAT Print, друкується інформація щодо вмісту жиру (додаток 2).

Відсоток абдомінального жиру обчислюється за товщиною жирової маси в досліджуваній ділянці індивідуально в залежності від статі. Рівень абдомінальної жирової маси класифікується як тонкий, недостатній, нормальний, надмірний та ожиріння.

Визначення комплексу інтима-медіа сонної артерії

Товщину інтима медіа сонної артерії визначали за допомогою ультразвукового апарату (RADMIR ULTIMA EXPERT); оцінювали з використанням лінійного датчика 12 МГц. СІМТ представлена у вигляді подвійної лінії, що візуалізується між інтимально-люмінальним і медіально-адвентиційним інтерфейсами стінки сонної артерії в поздовжньому вигляді за допомогою ультразвуку в режимі В. Згідно діючих рекомендацій СІМТ вимірювали поблизу каротидної біфуркації в області, яка вільна від бляшок, як правило, у сегменті дистального відділу загальної сонної артерії (ЗСА). Для отримання якісних зображень артеріальну стінку оцінювали в латеральному положенні датчика під кутом 90°[180]. СІМТ вимірювалась на довжині 10 мм, бажано на задній стінці ЗСА, принаймні на 5 мм нижче її закінчення, щоб уникнути міжіндивідуальної варіабельності[181]. Для звітності про склад і морфологію каротидних бляшок при їх візуалізації була використана стандартизована крос-модальна система Plaque-RADS, що включала бальну візуалізаційну шкалу від 1с до 4с, де 1бал відповідав відсутності ризику цереброваскулярних подій та нормальній судинній стінці, а бал 4с означав наявність тромба в просвіті судин та відповідав високому рівню ризику вказаних подій [182].

Оцінка пружно-еластичних властивостей судинної стінки сонної артерії

Для оцінки пружно-еластичних властивостей судинної стінки використовували метод фазового трекінгу, який реалізований на сканерах ULTIMA PA Expert в режимі "W-track" і в якому автоматично виконуються вимірювання діаметра судини протягом серцевого циклу та розраховуються параметри жорсткості, які рекомендовані Європейським консенсусом експертів по артеріальній жорсткості для оцінки локальної артеріальної жорсткості сонних артерій з визначенням наступних показників: SI - індекс артеріальної жорсткості (Arterial stiffness index); EM - модуль еластичності (Elastic modulus or pressure-strain elastic modulus); PWV - швидкість пульсової хвилі одноточкова (Pulse wave velocity).

Жорсткість судинної стінки оцінювалась на 1,5 см проксимальніше біфуркації ЗСА. Безпосередньо перед оцінкою пружно-еластичних властивостей магістральних судин проводилось вимірювання АТ, його показники вносились до використання режиму "W-track".

Ригідність артерій, залежно від отриманих значень PWV, розцінювалась як оптимальна (<7 м/с), нормальна (7-9,99 м/с), підвищена (10-11,99 м/с), патологічна (>12 м/с) [181].

Методи математико-статистичного аналізу

Методи описової статистики включали параметричні та непараметричні методи. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакету прикладних програм «Excel», «StatPlus», методів описової статистики та статистичного аналізу. Зокрема, описова статистика представлена у вигляді середнього $\pm$ стандартна похибка середнього ($M \pm m$) при нормальному розподілі даних. Та у вигляді медіани (Me) та першого і третього кuartилів ($Q1$ - $Q3$) при ненормальному розподілі. Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відсотків (%). Для визначення статистичної достовірності між групами використовували

параметричний t-критерій Ст'юдента та непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для оцінки взаємозв'язків між якісними показниками використовували критерій χ^2 за Пірсоном. Кореляційні зв'язки розраховувалися за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Пов'язані показники оцінювали за критерієм Вілкоксона або критерієм знаків, визначення впливу певних факторів на розвиток тих чи інших наслідків виконувалось з використанням розрахунку відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR) із визначенням довірчих інтервалів (CI). Статистично достовірним вважали значення $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1. Особливості клінічних проявів, антропометричних даних та клініко-лабораторних показників у пацієнтів молодого віку на початковій стадії первинної артеріальної гіпертензії з проявами метаболічного синдрому

У цьому розділі наукової роботи наведені результати проспективного аналізу клініко-лабораторних та інструментальних результатів дослідження 153 пацієнтів досліджуваних груп та контрольної групи.

Згідно з європейськими та міжнародними рекомендаціями 2020 р.[26], ПАГ визначають на основі повторних офісних значень від САТ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ 90 мм рт. ст. та вище. Однак існує безперервний зв'язок між АТ і серцево-судинними захворюваннями або летальними наслідками з боку нирок, починаючи з офісного САТ >115 мм рт.ст. і ДАТ >75 мм рт.ст. Таким чином, це визначення є довільним і має переважно прагматичну мету спрощення діагностики та прийняття рішень щодо лікування АГ. У цьому контексті наведені вище офісні порогові значення АТ відповідають рівню артеріального тиску, при якому переваги втручання (втручання у спосіб життя або медикаментозне лікування) перевищують переваги невтручання[1]

Перебіг ПАГ погіршується при наявності проявів МС таких як: абдомінальне ожиріння (ОЖ), гіпертригліцеридемія, підвищена глікемія та знижена концентрація ХС ЛПВЩ. Серед компонентів МС у молодому віці найчастіше зустрічається абдомінальне ожиріння[183].

На першому етапі на основі проведених антропометричних вимірювань досліджених осіб віком 18- 44 роки було розраховано ІМТ та сформовано дві клінічні групи (Група 1 та Група 2). До першої групи увійшли 62 особи з ПАГ, другу групу склали 61 особа з ПАГ та проявами МС. Групу контролю склали 30 здорових осіб співставних за віком та статтю.

За клінічною симптоматикою переважна більшість хворих на ПАГ мали скарги на головний біль в потиличній ділянці (37% та 52,5%, відповідно по групах). Проте швидку втомлюваність помічала третина хворих з проявами МС (31,1%), на відміну від 11,3% хворих в групі без проявів МС ($RR=2,9$, 95% CI 1,32- 6,37, $p= 0,008$). Четверть пацієнтів другої групи (24,6%) відмічали прилив жару до обличчя при підвищенні АТ, в першій групі цей симптом спостерігався лише у 14,5% випадків, хоча відмінності були недостовірними ($RR=1.69$, 95% CI 0.80- 3.57, $p= 0.16$). На порушення сну скаржилась п'ята частина пацієнтів групи з ізольованою ПАГ та 20 (32,8%) пацієнтів з ПАГ та ознаками МС ($RR =1.94$, 95% CI 1.025 - 3.67, $p = 0.04$). Більше третини хворих (33,8%) Групи 1 та четверть хворих (24,5%) в групі 2 не відчували симптомів пов'язаних з підвищенням тиску, що значно ускладнює діагностику первинної артеріальної гіпертензії на початковій стадії (таб. 3.1).

Таблиця 3.1

Спектр клінічних проявів у хворих на ПАГ в залежності від наявності проявів МС

Групи Характер скарг	Пацієнти з ПАГ Група1 (n=62)	Пацієнти з ПАГ та проявами МС Група 2 (n=61)
Головний біль	23 (37%)	32(52,5%)
Запаморочення	2 (3,2%)	4 (6%)
Шум у вухах	8 (12,9%)	12 (19,6%)
Прилив жару до обличчя	9 (14,5%)	15 (24,6%)
Порушення сну	12 (19,4%)	20 (32,8%)
Швидка втомлюваність	7 (11,3%)	19 (31,1%)
Відсутність симптомів	21 (33,8%)	15 (24,5%)

Необхідно зазначити, що в клінічній картині третини хворих молодого віку на ПАГ з проявами метаболічного синдрому переважають скарги на швидку втомлюваність (31,1%), та порушення сну(32,8%), на відміну від хворих з ПАГ без проявів МС, де 11,3% мали скарги на підвищену втомлюваність, 19,4% скаржились на порушення сну. Отже прояви МС можуть виступати факторами ризику підвищеної втомлюваності (RR=2.9, 95% CI 1,32- 6,37, $p = 0.008$), та погіршення сну (RR =1,94, 95% CI 1,025 – 3,67, $p = 0.04$) у хворих молодого віку.

За статусом тютюнопаління в групі 1 позитивний статус мали 12 (19,4%) осіб, в групі 2 - 13(21,3%), в групі контролю -6 осіб (20%), достовірної різниці за статусом паління між групами виявлено не було ($p>0,05$).

Хворі досліджуваних груп не мали відмінностей по віку, статі, зросту, проте достовірні відмінності між досліджуваними групами спостерігались за показниками маси тіла, ІМТ, обводу талії та відсотком абдомінального жиру. Цікавим є те, що за масою тіла та рівнем абдомінального жиру достовірна відмінність була як між пацієнтами в групі ПАГ з проявами МС та контрольною групою ($p=0,001$), так і між пацієнтами досліджуваних груп ($p=0,02$). Дані висвітлено в таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Гендерно-вікова структура досліджених хворих та їх антропометрична характеристика

Групи Показник	Пацієнти з ПАГ Група1 (n=62)	Пацієнти з ПАГ та проявами МС Група 2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
Вік (роки) M($\pm$ m)	34,3 $\pm$ 0,7	33,7 $\pm$ 0,9	35,6 $\pm$ 0,9
Стать чоловіча n (%)	32 (52)	31 (51)	15 (50)

Зріст М($\pm$ m)	169,4 $\pm$ 1,0	169,6 $\pm$ 0,9	169,1 $\pm$ 0,9
Маса тіла (кг) М ($\pm$ m)	68,1 $\pm$ 1,1 ¹	94,6 $\pm$ 1,1 ^{1,2*}	65,3 $\pm$ 1,9
ІМТ (кг/м ²) М ($\pm$ m)	23,4 $\pm$ 0,2 ^{1*,2}	32,5 $\pm$ 0,3 ^{1*,2*}	22,7 $\pm$ 0,4
Обвід талії (см) Ме (Q ₁ -Q ₃)	84,8 (78,6-87,3) ¹	98,4 (92,1-101,6) ^{1,2*}	80,2 (77,3-84)
Рівень абдомінального жиру Ме (Q ₁ -Q ₃)	27,0 (20,1-32,5) ^{1,2*}	39,4 (33,6-44,0) ^{1,2*}	12,9 (8,3- 19,5)

Примітка:

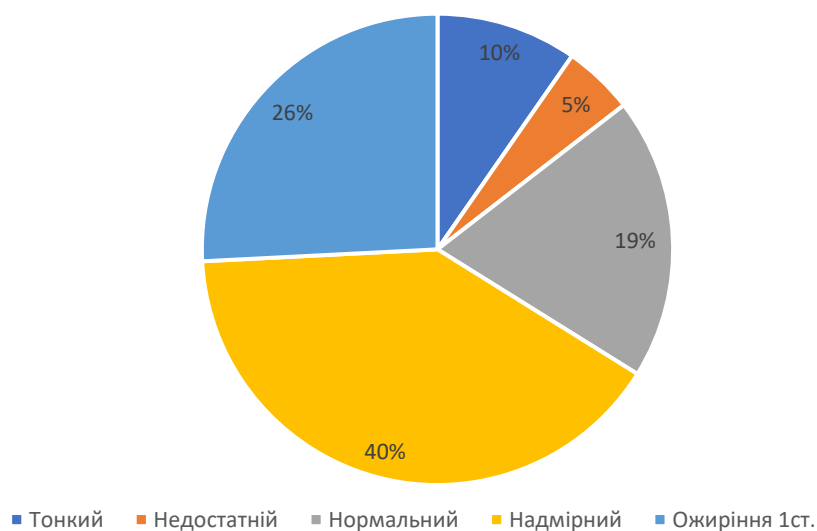
¹ p<0,05 при порівнянні груп досліджених пацієнтів

² p<0,05 при порівнянні з контрольною групою

* p=0,001

За даними DXA у деяких пацієнтів, що мали ожиріння I ступеню (ІМТ 30,0 -34,9 кг/м²) відсоток абдомінального жиру відповідав ожирінню II ступеню.

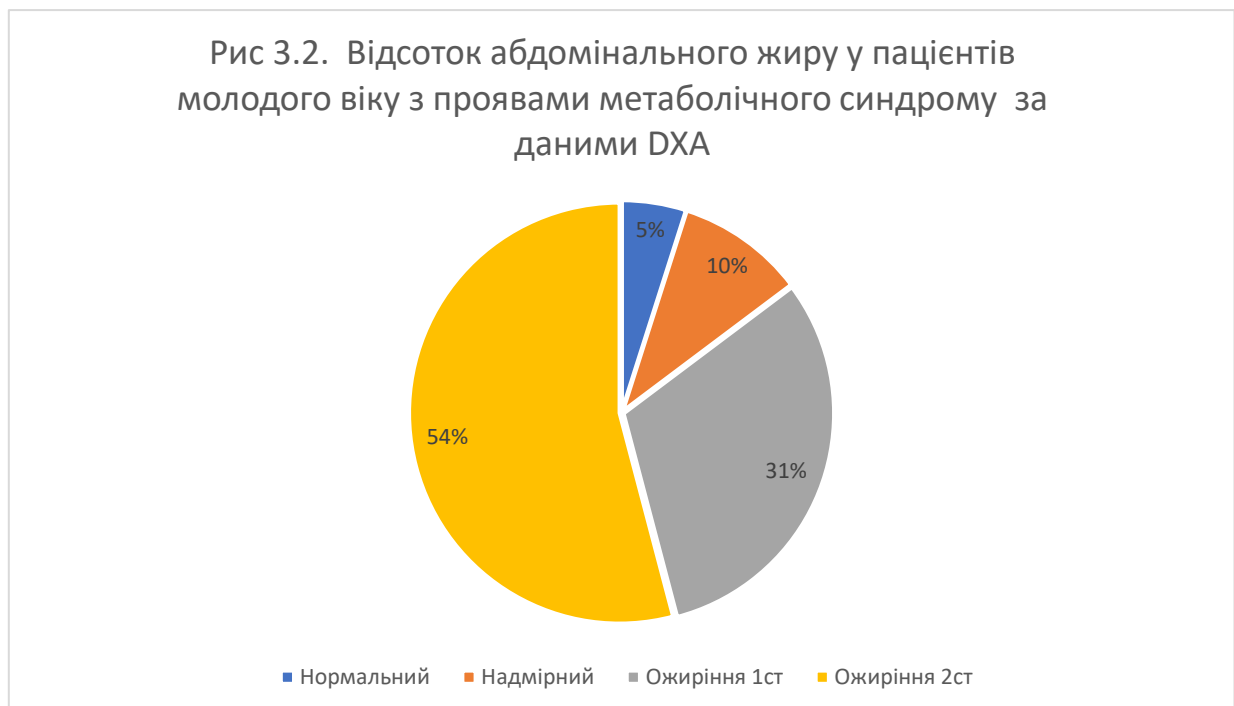
Рис 3.1. Відсоток абдомінального жиру у пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією за даними DXA



В групі ПАГ без проявів МС за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії переважну більшість склали пацієнти з надмірним рівнем

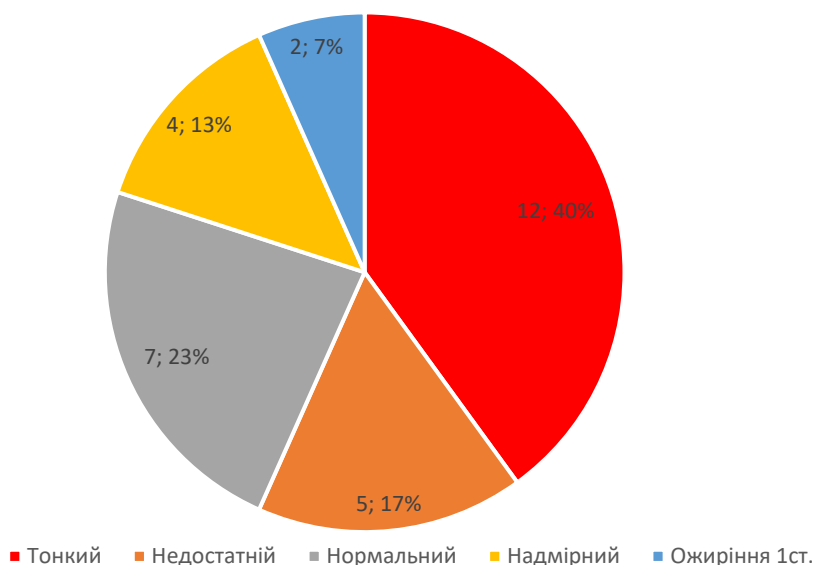
абдомінального жиру – 40%, а у 16 осіб (26%) спостерігалось абдомінальне ожиріння I ст. ($\chi^2=24,3$; $p = 0,0001$). Отже такі досліджені особи відносяться до категорії NWO. Дані відображені на рис 3.1.

В групі ПАГ з проявами МС за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії спостерігалось абдомінальне ожиріння I ступеня у 19 осіб (31%), а ожиріння II ступеня у 33 осіб (54%), ($\chi^2=37,03$; $p = 0,0001$). Дані представлені на рис 3.2



В контрольній групі 40% склали особи з тонким рівнем абдомінального жиру, 17% пацієнтів - з недостатнім рівнем абдомінального жиру та 23% осіб мали нормальний відсоток абдомінального жиру. Тільки у 2 осіб було визначено ожиріння I ступеня. ($\chi^2=31,8$, $p = 0,0001$). Дані висвітлені на рис 3.3.

Рис. 3.3 Відсоток абдомінального жиру у пацієнтів контрольної групи за даними DXA



Таким чином у пацієнтів молодого віку з ПАГ, що мали ІМТ 30,0-34,9 кг/м² (ожиріння 1 ст.) відсоток абдомінального жиру за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії відповідав показникам ожиріння II ст. більше ніж в половині випадків. А в хворих на ПАГ з ІМТ 18,5-24,9 кг/м² (нормальна маса тіла) були виявлені пацієнти, що мали ожиріння I ст. за показниками DXA. Вище зазначене може свідчити, що у певної частини хворих молодого віку на ПАГ наявне абдомінальне ожиріння, проте його діагностика, виключно за показником ІМТ не завжди є коректною, як і оцінка її участі у механізмах формування ПАГ означеної категорії хворих. Існує обмежена кількість досліджень взаємозв'язку між антропометричними методами оцінки ожиріння візуалізаційними, зокрема DXA[184].

Як зазначалось вище (розділ 2) на початку дослідження всім хворим було проведено біохімічне дослідження крові із визначенням рівню глюкози, вмісту магнію, а також показників ліпідного обміну (загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності та тригліцеридів). Отримані дані наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Показники біохімічного дослідження крові та значення
тригліцерид-глюкозного індексу у досліджених хворих**

Показник Ме (Q ₁ -Q ₃)	Група Пацієнти з ПАГ Група 1 (n=62)	Пацієнти з ПАГ та проявами МС Група 2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,71(4,0 – 5,2)	5,55(4,94 – 6,0) ²	4,04 (3,8-4,4)
ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	2,02(1,6- 2,38)	2,75 (2,18 – 3,01) ²	1,65 (1,53- 1,97)
ХС-ЛПДНЩ (ммоль/л)	0,5(0,5-0,7)	0,8(0,7-0,9) ²	0,5(0,5-0,6)
ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	2,0 (1,86-2,3)	1,95(1,8-2,1)	1,84(1,54-2,1)
Тригліцериди (ммоль/л)	1,2(1,03-1,5) ¹	1,97 (1,67-2,21) ^{1,2}	1,13 (0,95-1,21)
Магній (ммоль/л)	0,75(0,69- 0,81) ²	0,77 (0,71-0,81) ²	0,92 (0,86 - 1,02)
Глюкоза	4,2(3,83-4,68)	4,75(4,6-5,3) ²	4,0(3,8-4,2)
TyG	4,49(4,42-4,65)	4,82(4,72-4,9) ^{1,2}	4,31(4,28-4,40)

Примітка:

¹ p<0,05 при порівнянні пацієнтів досліджуваних груп,

² p<0,05 при порівнянні з контрольною групою

Видно, що певні зміни показників ліпідного обміну спостерігались вже у хворих на ПАГ, проте вірогідні (порівняно з контрольною групою) були підвищення вмісту у крові тригліцеридів та магнію (p<0,05). У хворих на ПАГ з проявами МС зміни ліпідного обміну були більш суттєвими. Так,

рівень загального холестерину, порівняно з групою контролю, був у них достовірно вищим, при цьому спостерігалось також і вірогідне підвищення вмісту ХС-ЛПДНЩ ($p=0,03$). Окрім того, у хворих на ПАГ з ожирінням спостерігалась також вірогідне підвищення у крові тригліцеридів - як з показником контрольної групи ($p=0,03$), так і хворими на ПАГ без ожиріння ($p=0,04$).

Рівень глюкози досліджених осіб не перевищував референсні значення, проте в групі ПАГ з проявами МС достовірно перевищував значення контрольної групи ($p=0,01$), а значення тригліцерид глюкозного індексу (TyG) у групі хворих з проявами МС $4,82(4,72-4,9)$ достовірно перевищувало відповідні значення контрольної групи $4,31(4,28-4,40)$ ($p=0,01$), що може бути свідченням наявної інсулінорезистентності. У хворих з проявами МС порівняно з ізольованим перебігом ПАГ частіше спостерігалось перевищення порогових значень TyG ($\chi^2 = 21,715$, $p=0,0001$). Аналіз відношення ризиків ІР у пацієнтів досліджуваних груп виявив достовірно вищий ризик у пацієнтів з проявами МС ($RR= 2.71$, 95 % CI: $1,68 - 4,36$, $p = 0,001$). При цьому у пацієнтів, індекс TyG, яких перевищував порогові значення було наявне абдомінальне ожиріння II ступеня за даними ДХА-обстеження. Проведенням кореляційного аналізу встановлено прямий кореляційний зв'язок між TyG та ОТ ($r=0,62$, $p=0,03$), ІМТ ($r=0,42$, $p=0,02$) та відсотком АЖ ($r=0,64$, $p=0,01$) в групі ПАГ та проявами МС. В групі ПАГ б прямий кореляційний зв'язок був виявлений між TyG та ОТ ($r=0,31$, $p=0,01$) та відсотком АЖ ($r=0,45$, $p=0,02$), але зв'язок між TyG та ІМТ не мав достатнього рівня достовірності ($r=0,28$, $p=0,07$).

Рівень магнію крові в обох групах хворих на ПАГ достовірно був нижчим $0,75(0,69-0,81)$ та $0,77 (0,71-0,81)$ ммоль/л відповідно в групі 1 і 2 порівняно з контрольною групою $0,92 (0,86 - 1,02)$ ммоль/л, ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчили, що у 75,5% хворих молодого віку із ПАГ та проявами МС були наявними скарги, що за кількісним показником переважали такі у хворих молодого віку з ізольованим

перебігом ПАГ (66,2%), а домінуючими серед них були головний біль (45,9%), порушення сну (32,8%) та підвищена втомлюваність (31,1%). Аналізом показників антропометричних вимірів та співвідношень ІМТ було з'ясовано, був він вищим за такий у практично здорових осіб та хворих на ізольований перебіг ПАГ, відповідно, в 1,45 та 1,38 рази, при цьому відсоток АЖ був збільшеним, відповідно, більш ніж у 3 та майже у 1,5 рази. Констатовано, що у 40% хворих з ізольованим перебігом ПАГ було наявним підвищення відсотку АЖ (27,0), що удвічі перевищувало показник групи контролю (12,9), а у 26% таких хворих його рівень відповідав критеріям ожиріння I ступеня[184], що супроводжувалось підвищенням вмісту ТГ та зниженням ХС-ЛПВЩ. Зміни ліпідного обміну у хворих на ПАГ з компонентами МС були більш значущими, мали проатерогенну спрямованість (у 1,36 рази підвищення рівню загального холестерину, майже в 1,74 рази вмісту ТГ, у 1,67 рази - ХС-ЛПНЩ та в 1,6 рази ХС-ЛПДНЩ (порівняно з контролем), супроводжувались підвищенням рівню глюкози та у 1,2 рази індексу TyG , що було відображенням формування ІР [93] у даної категорії хворих. Означені зміни ліпідного, вуглеводного обміну, що супроводжувались вірогідним зниженням у плазмі крові вмісту магнію, підвищення триглицерид-глюкозного індексу та його вірогідні прямі зв'язки з показниками ІМТ, ОТ та відсотком АЖ ($r=0,42$, $r=0,62$ та $r=0,64$ відповідно), віддзеркалювали ймовірність формування зниженої толерантності до глюкози[93], а також вказували на роль абдомінальної жирової тканини у механізмах розвитку виявлених змін [66].

3.2. Показники якості життя та особливості їх змін у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому за аналізом даних опитувальника SF-36 та скринінг-тесту дефіциту магнію.

Для оцінки якості життя використовували опитувальник SF-36, фізичний компонент якого формують кілька шкал, що дають можливість

оцінити обмеження фізичної активності людини. Було з'ясовано, що значення середнього загального показника фізичного здоров'я (PCS) було вже вірогідно зниженим у хворих з ізольований перебігом ПАГ ($52,67 \pm 0,85$) та спостерігалось його подальше зниження у хворих на ПАГ з наявними проявами МС - $43, 58 \pm 1,12$ ($p=0,01$). Варто підкреслити, що саме у цих хворих достовірно нижчими виявилися всі показники фізичного компоненту здоров'я (порівняно з особами контрольної групи), а за показниками RP і BP – також з даними досліджуваних першої групи ($p=0,01$ та $p=0,04$ відповідно), у котрих, порівняно з групою контролю (табл. 3.4), вже спостерігалось достовірне зниження показників за шкалами рольового функціонування (RP) ($p=0,01$) та загального здоров'я (GH) ($p=0,03$).

Таблиця 3.4

Показники фізичного компоненту якості життя у пацієнтів молодого віку з ПАГ за відсутності або наявності проявів МС

Група Показник	Група-1 (n=62)	Група -2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
Фізичне функціонування (PF)	$85 \pm 2,2$	$75 \pm 3,6^2$	$90,4 \pm 1,3$
Рольове фізичне функціонування (RP)	$67,8 \pm 4,0^{1,2}$	$50,6 \pm 2,5^{1,2}$	$92,3 \pm 2,5$
Шкала болю (P)	$71,5 \pm 2,3^1$	$55,3 \pm 4,1^{1,2}$	$77,5 \pm 1,9$
Загальне здоров'я (GH)	$65,2 \pm 2,5^2$	$62,1 \pm 2,2^2$	$83,6 \pm 2,4$

Примітка:

¹ $p < 0,05$ при порівнянні пацієнтів досліджуваних груп.

² $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою.

Отже у хворих на ПАГ молодого віку як з ізольованим перебігом, так і з проявами МС спостерігались деякі обмеження під час виконання певної фізичної роботи та виникала необхідність скорочення часу фізичної діяльності (більш виражена у хворих з проявами МС), окрім того вони вважали себе більш схильними до захворювань (порівняно з практично здоровими особами).

Аналіз психічного компонента здоров'я, за даними опитувальника SF-36, дозволив нам оцінити вплив психічного стану на щоденну роботу і соціальну реалізацію (табл. 3.5). Як видно, хворих обох досліджуваних групах об'єднувало зниження всіх аналізованих показників, проте суттєво більше зниження спостерігалась у хворих на ПАГ з компонентами МС. Так, загальний показник ментального здоров'я (МН) у них складав $34,53 \pm 1,28$, що було вірогідно менше порівняно з хворими групи 1 ($39,02 \pm 1,79$) ($p = 0,01$), а найменшими з них були показники за шкалою життєздатності (VT) як порівняно з першою досліджуваною групою ($p = 0,04$), так і порівняно з групою контролю ($p = 0,001$). Найнижчими балами у пацієнтів з ПАГ, порівняно з групою контролю ($p = 0,01$), були такі за шкалою рольового функціонування, заснованого на емоціях (RE), проте показники VT, SF та МН у них, порівняно з хворими на ПАГ з проявами МС, були вищими ($p < 0,05$). Отже емоційний стан пацієнтів Групи 1 заважав їм виконувати звичні справи та соціально реалізовуватись, а у хворі Групи 2, окрім того, частіше відчували себе втомленими, змученими та пригніченими.

Таблиця 3.5

**Показники психічного компоненту якості життя у пацієнтів
молодого віку з ПАГ за відсутності або наявності проявів МС**

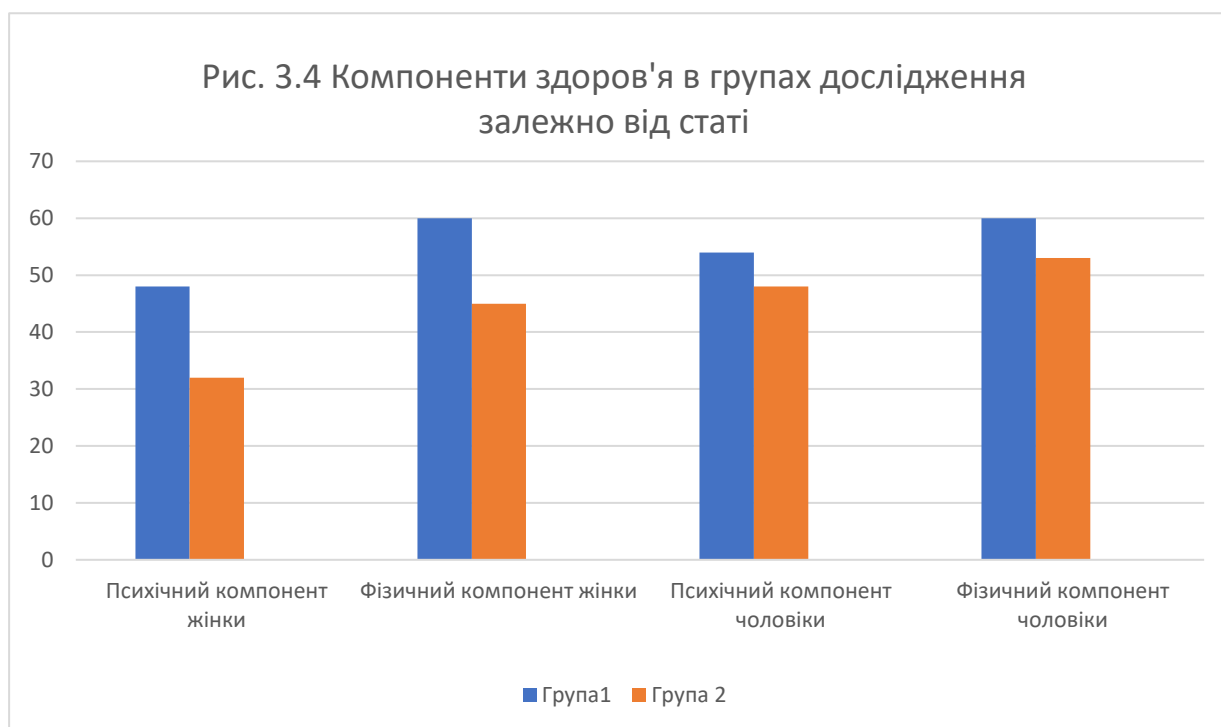
Показник \ Група	Група-1 (n=62)	Група -2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
Життєздатність (VT)	54,6±2,8 ^{1,2}	42,8±1,9 ^{1,2}	75,4 ±2,6
Соціальне функціонування (SF)	73,8±3,0 ^{1,2}	55,2±1,3 ^{1,2}	80,1 ±0,8
Рольове емоційне функціонування (RE)	51,1±3,5 ²	48,4 ±1,8 ²	72,3±2,2
Психічне здоров'я (MH)	59,6±2,1 ^{1,2}	44,2±1,8 ^{1,2}	65,3±1,5

Примітка: вірогідність відмінностей

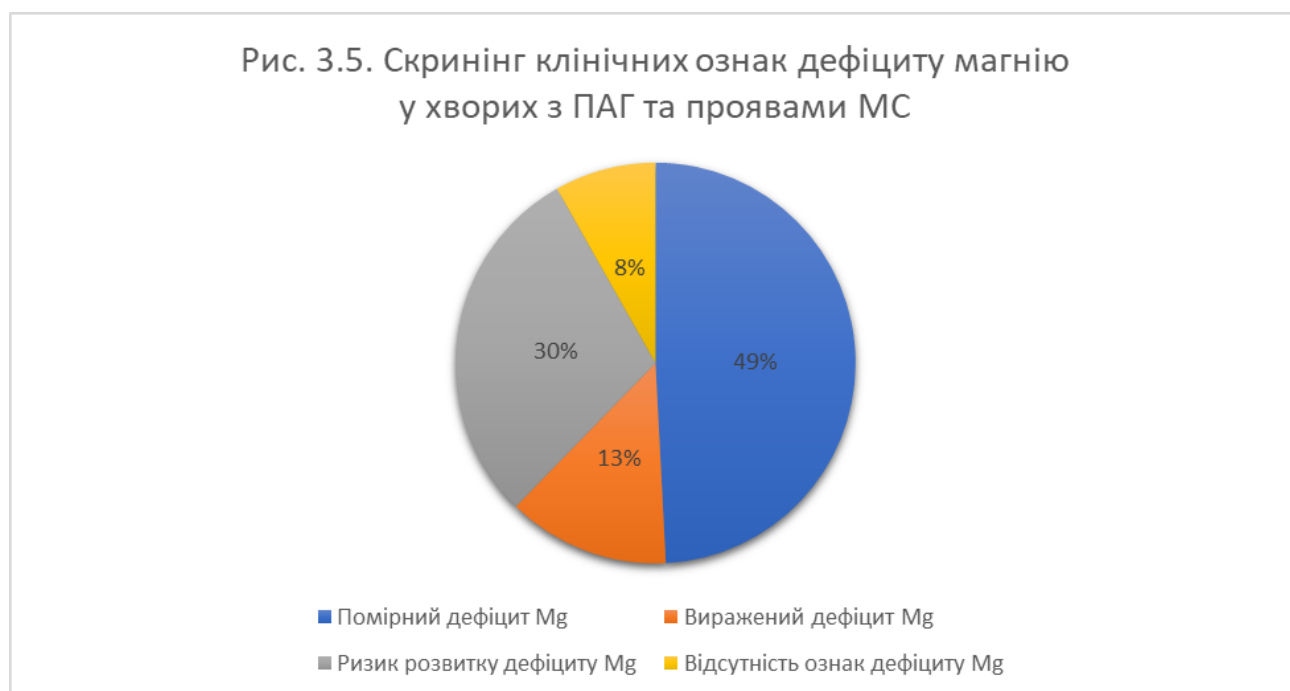
¹ $p < 0,05$ при порівнянні пацієнтів досліджуваних груп.

² $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою

В залежності від статі було виявлено, що жінки в обох досліджуваних групах мали нижчі показники як за фізичним так і за психічним компонентом здоров'я, хоча достовірними між чоловічою та жіночою статтю були відмінності ($p=0,04$) за психічним компонентом в групі хворих ПАГ з компонентами МС. Результати представлені на рис. 3.4.



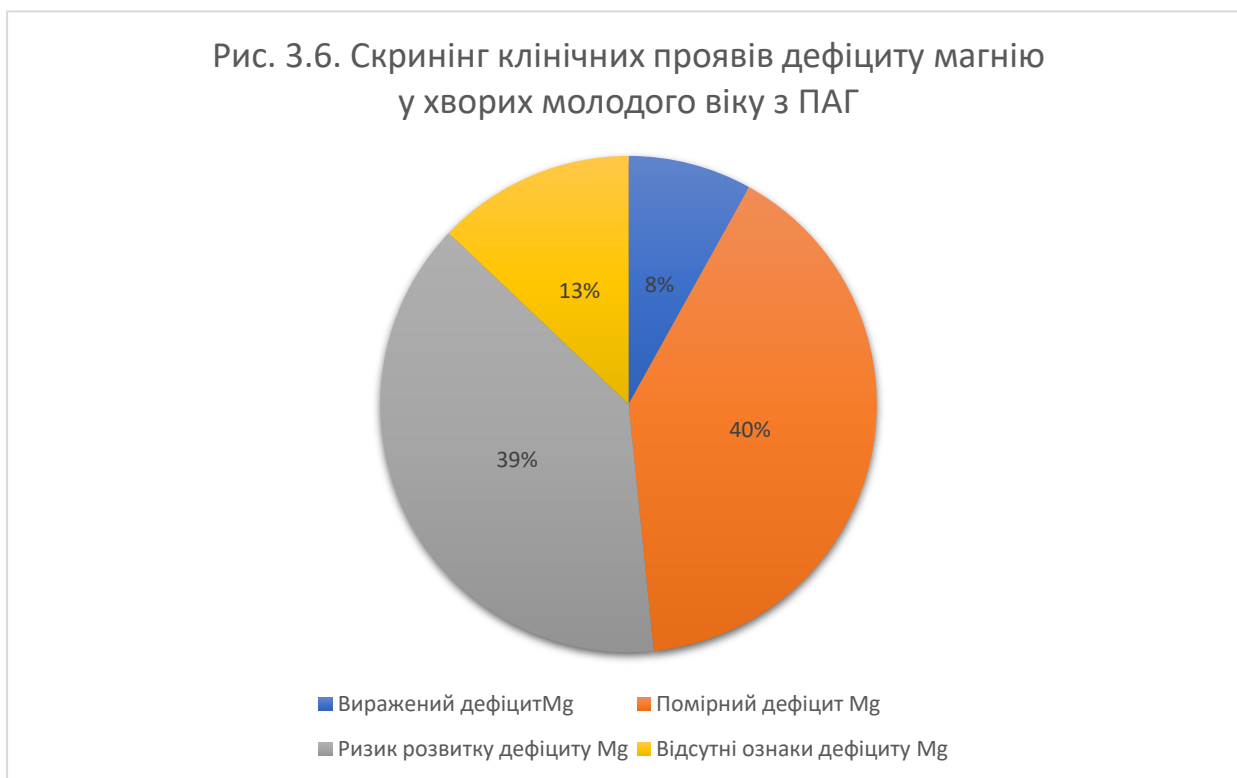
Отже у жінок молодого віку з ПАГ та проявами МС фіксувалися достовірно нижчі показники якості життя, зокрема за шкалами психічного здоров'я згідно опитувальника SF-36. Як зазначалося вище (розділ 1.3) важливе значення в розвитку такого стану надається дефіциту магнію в організмі.



У ході скринінгової діагностики на виявлення клінічних ознак дефіциту магнію встановлено, що у групі ПАГ з проявами МС виражені

ознаки дефіциту магнію($31\pm2,5$ балів) спостерігалися у 8 осіб(13,1%), помірний дефіцит магнію ($22,5\pm3,8$ балів) спостерігався у половині випадків (30 хворих), ризик його розвитку ($14,8\pm2,7$ балів) відзначався у 18 хворих(29,5%), а ознаки дефіциту магнію ($5,5\pm1,5$ балів) були відсутні лише у 5 осіб (рис.3.5). Найбільше балів пацієнти цієї групи з помірним дефіцитом магнію отримували за шкалами емоційного стану та фізіологічних проявів гіпомагніємії.

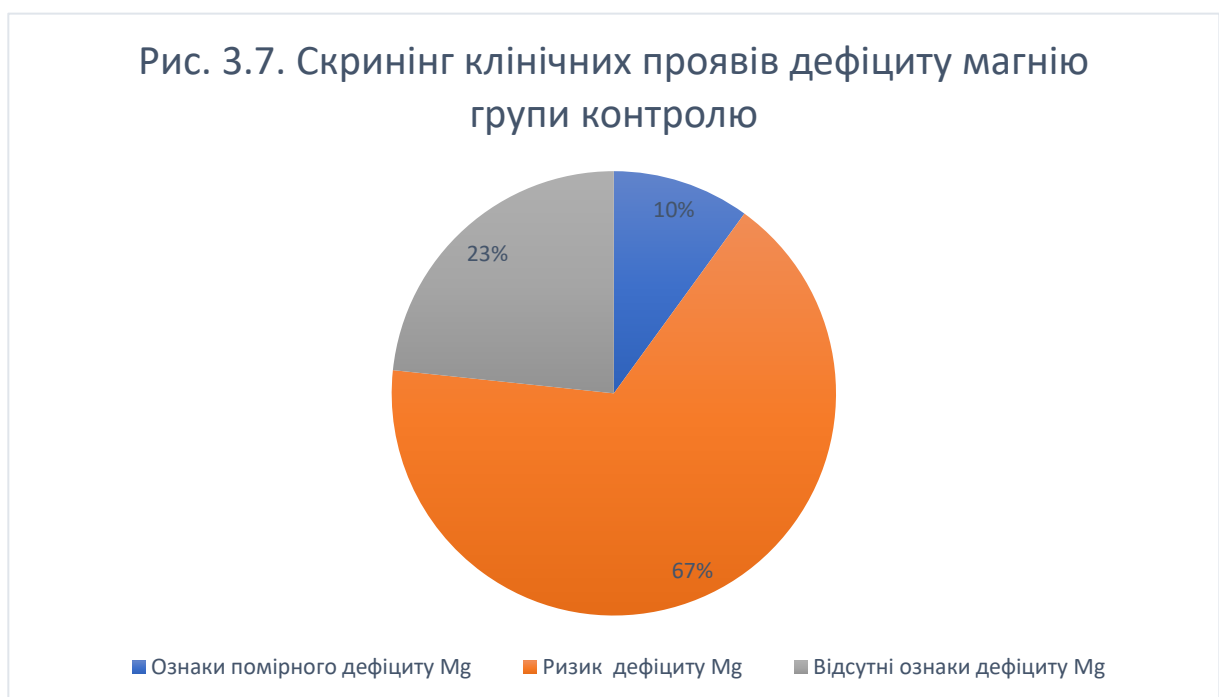
У хворих на ПАГ без ознак МС виражений дефіцит магнію спостерігався у 5 осіб (8%) помірний дефіцит магнію відзначався у 25 (40,3%) осіб, ризик розвитку дефіциту магнію - у 24 осіб (38,7%), ознаки дефіциту магнію були відсутні у 8 (12%) осіб, при цьому найбільшу кількість балів ці пацієнти отримували за шкалами емоційного стану та особливості харчування (рис. 3.6)



Таким чином у більшості пацієнтів молодого віку з ПАГ та компонентами МС (62%) виявлено клінічні ознаки дефіциту магнію різного ступеня

вираженості, тоді як, у пацієнтів з ізольованою ПАГ ці ознаки проявлялися рідше ($\chi^2=3,96$, $p=0,04$). У практично здорових осіб ознаки помірному дефіциту магнію відзначалися тільки у 3 осіб, в 23% досліджуваних ознаки дефіциту магнію були відсутні, а в 67% відмічалися клінічні ознаки ризику розвитку дефіциту Mg (рис 3.7), що мало достовірні відмінності з пацієнтами з ПАГ та МС ($\chi^2=23,618$, $p=0,0001$).

Проведенням кореляційного аналізу у хворих на ПАГ з проявами МС був виявлений негативний зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові та



показниками шкали фізіологічних проявів гіпомагніємії ($r=-0,52$, $p=0,03$), негативний зв'язок між рівнем офісного АТ та вмістом магнію в сироватці крові ($r=-0,58$, $p=0,02$) та позитивний зв'язок між рівнем АТ та сумарними показниками скринінгового тесту на виявлення дефіциту магнію ($r=0,66$, $p=0,03$).

У пацієнтів молодого віку з ПАГ порівняно з практично здоровими особами, спостерігалось зниження рівня сироваткового магнію ($p<0,05$) незалежно від наявності/відсутності проявів МС ($p=0,1$), проте у пацієнтів з проявами МС клінічні ознаки дефіциту магнію різного ступеня вираженості були наявними у 62% випадків, тоді як, у пацієнтів з ізольованою ПАГ у 48%.

Враховуючи вплив магнію на ментальну складову якості життя можна констатувати, що наявність ознак МС у пацієнтів з ПАГ у молодому віці асоціювалось з достовірно нижчими показниками психічного компоненту якості життя та більш вираженими проявами дефіциту магнію, що відбивалось негативними зв'язками вмісту магнію у сироватці крові зі шкалою фізіологічних проявів гіпомагнеземії ($r=-0,52$, $p=0,03$), рівнем АТ ($r=-0,58$, $p=0,02$) та позитивним зв'язком останнього з сумарними показниками скринінгового тесту на виявлення дефіциту магнію ($r=0,66$, $p=0,03$).

Отже наявність проявів МС сприяє погіршенню як фізичного так і ментального компонентів якості життя: рольового фізичного функціонування в 1,3 рази ($p=0,01$), життєздатності в 1,2 рази ($p=0,04$), соціального функціонування в 1,3 рази ($p=0,02$) та в 1,3 рази психічного здоров'я ($p=0,03$). Наявність проявів МС у хворих молодого віку на ПАГ визначено як фактор ризику погіршення як фізичного, так і ментального компонентів якості життя – середній загальний показник МН дорівнював значенню $34,53 (\pm 1,28)$, а PCS – $43,58 \pm 1,12$ у хворих з ізольованим перебігом ПАГ склав $39,02 \pm 1,79$, і $52,67 \pm 0,85$, відповідно.

3.3. Показники добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією в молодому віці в залежності від наявності проявів метаболічного синдрому

Рациональне лікування ПАГ неминуче починається з точного вимірювання АТ. Актуальні рекомендації одностайні щодо добового моніторингу АТ у всіх пацієнтів перед призначенням лікування [1], з метою виключення гіпертензії білого халата та діагностики маскованої гіпертензії [185].

За показниками офісного САТ та ДАТ поміж досліджених нами хворих достовірних відмінностей не спостерігалось, хоча, порівняно з контролем,

вони мали вірогідно більше значення офісного САТ (табл. 3.6) і тенденцію до підвищення ДАТ.

Показники офісного артеріального тиску у хворих з первинною артеріальною гіпертензією в молодому віці в залежності від наявності проявів метаболічного синдрому

Таблиця 3.6

Група Показник Me (Q ₁ -Q ₃)	Пацієнти з ПАГ група1 (n=62)	Пацієнти з ПАГ та проявами МС Група 2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
Офісний САТ (мм рт ст)	145,4(128,6-152) ²	146,1(133,5-158,7) ²	117,3 (110,3-125,1)
Офісний ДАТ (мм рт ст)	91,4(78,1-95,6)	92,5(80,1-95,7)	75,4(70,2-81,5)

Примітка: вірогідність відмінностей

² p<0,05 при порівнянні з контрольною групою

Моніторуванням артеріального тиску протягом доби порівняно з практично здоровими особами, також визначалось підвищення систолічного АТ (p<0,05), при цьому вірогідних розбіжностей між групами обстежених хворих за середньодобовими (сд) показниками САТ (p=0,1) та сдДАТ (p=0,3) виявлено не було. Проведеним аналізом середньодобової варіабельності АТ показано (табл. 3.7), що у досліджених хворих показник варіабельності діастолічного АТ (Вар ДАТ) не мав достовірних відмінностей, а показник варіабельності систолічного АТ (Вар САТ) у хворих на ПАГ з проявами МС був достовірно вищим як порівняно із групою контролю (p=0,01), так і хворими з ізольованим перебігом ПАГ (p=0,03.)

Таблиця 3.7

Показники середньодобового артеріального тиску та варіабельності артеріального тиску у хворих з первинною

**артеріальною гіпертензією в молодому віці в залежності від наявності
проявів метаболічного синдрому**

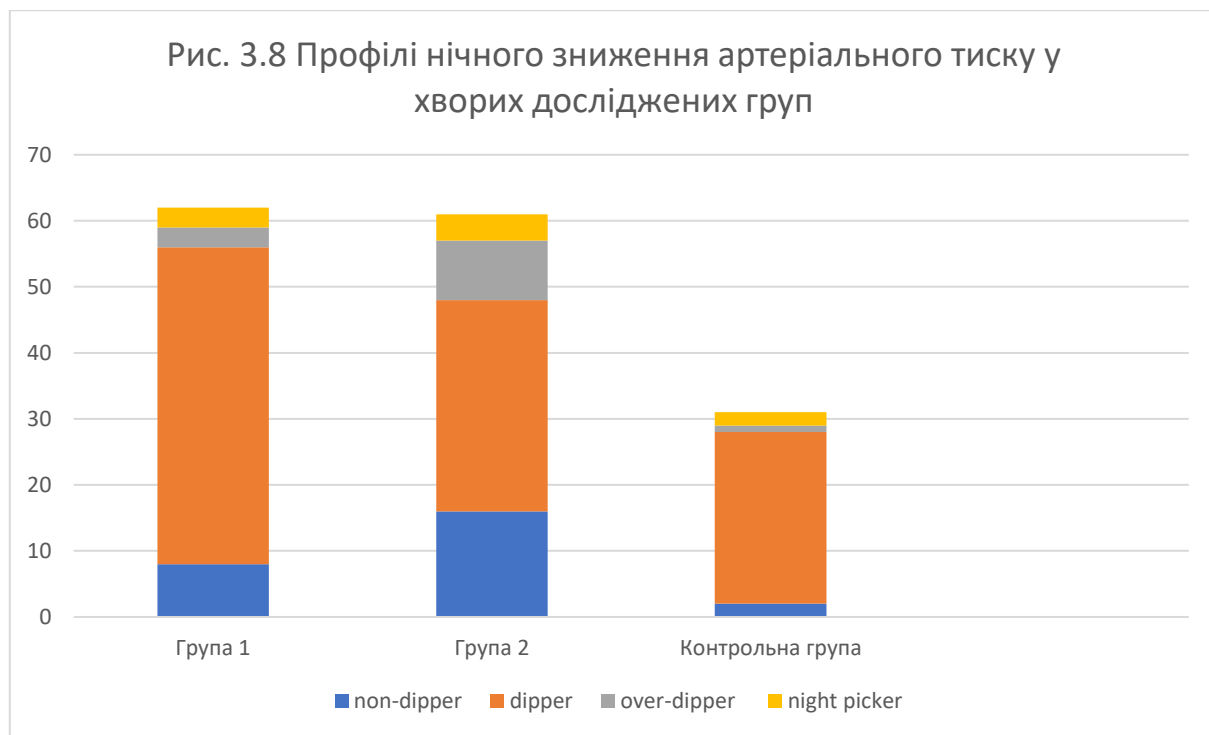
Показник \ Група	Пацієнти з ПАГ група 1 (n=62)	Пацієнти з ПАГ та проявами МС Група 2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
сд САТ (мм рт ст)	145(142-152) ²	147,5 (141- 155) ²	115 (110,4-121,6)
сд ДАТ (мм рт ст)	91(88-94,5) ²	92(88-95) ²	72,3(70,3-76,5)
Вар САТ (мм рт ст)	13,5 (11,8-14,7) ¹	20,3 (15,81 - 23,8) ^{1,2}	12,4 (11,3-13,0)
Вар ДАТ (мм рт ст)	13,8 (12,1 -15,5)	14,5 (11,7 -17,2)	11,1(10,2-12,6)

Примітка: вірогідність відмінностей

¹ p<0,05 при порівнянні пацієнтів досліджуваних груп

² p<0,05 при порівнянні з контрольною групою

Індивідуальний аналіз середньодобової динаміки АТ свідчив (рис. 3.8), що недостатнє зниження САТ і ДАТ під час сну (профіль «non-dipper») реєструвалось у 8 (12,9%) хворих групи 1, а у хворих на ПАГ з проявами МС означений профіль спостерігався вдвічі частіше – у 16 осіб (26,2 %). Окрім того, у певної частини обстежених хворих було наявним надмірне зниження АТ вночі (профіль «over-dipper») і, порівняно з хворими Групи 1 (5% випадків) спостерігалось майже втричі частіше у хворих на ПАГ з проявами МС (14,7%). Кількість осіб, що добовий профіль «night picker» (особи з нічною гіпертензією, у яких показники АТ у нічний час перевищують денні) не була численною, проте також дещо більшою в групі хворих на ПАГ із проявами МС (6,5% випадків) порівняно з дослідженими хворими Групи 1 (4,8% випадків). В групі пацієнтів з проявами МС достовірно частіше трапляються порушення нічного зниження АТ ($\chi^2=6,458$, p=0,01).



Проведеним кореляційним аналізом було встановлено, що у хворих на ПАГ з проявами МС показник сдСАТ мав сильний прямий зв'язок з рівнем абдомінального жиру ($r=0,75, p=0,03$) і був вищим, ніж у хворих на ізольовану ПАГ ($r=0,48, p=0,04$), окрім того у хворих другої групи показник варіабельності ДАТ мав негативний зв'язок з показниками МН за даними опитувальника SF-36 ($r=-0,53, p=0,02$). В обох групах визначався прямий кореляційний зв'язок між показниками TyG та Вар САТ у групі 1 він був слабким ($r=0,39, p=0,04$), а у групі 2 кореляція виявилася сильнішою ($r=0,64, p=0,01$).

Отже, у хворих молодого віку на ранніх етапах розвитку ПАГ за умов поєднання з проявами метаболічного синдрому спостерігалось вірогідне підвищення показника варіабельності систолічного АТ ($p=0,03$), що могло бути відображенням змін динамічного взаємозв'язку між серцевим викидом, функцією ендотелію та жорсткістю судин. Окрім того, у означеної категорії хворих мала місце зміна добового профілю артеріального тиску - профіль «non-dipper» визначався у 26,2 % таких хворих, «over-dipper» - у 14,7% (порівняно з хворими на ізольований перебіг ПАГ, відповідно, вдвічі та

втричі частіше), при цьому профіль «night picker» спостерігався у 6,5% хворих, що є ризиком розвитку нових серцево-судинних захворювань та впливає на його стратифікацію [186] Варто відзначити, що знайдені зв'язки між показниками сдСАГ та відсотком АЖ ($r=0,75$, $p=0,03$), варіабельності ДАТ з TyG ($r=0,64$, $p=0,01$) та з показниками МН за даними опитувальника SF-36 ($r=-0,53$, $p=0,02$), що домінували за силою і були притаманними саме особам молодого віку, хворим на ПАГ з проявами МС, могли бути відображенням характерних особливостей формування ПАГ у означеної категорії хворих.

3.3. Показники жорсткості артеріальної стінки та особливості їх змін у пацієнтів молодого віку на ранніх етапах розвитку первинної артеріальної гіпертензії за наявності проявів метаболічного синдрому

В даному розділі описано та проаналізовано показники жорсткості магістральних артерій, зокрема швидкість поширення пульсової хвилі (PWV), індекс артеріальної жорсткості (SI), модуль еластичності (ЕМ), що є ранніми маркерами атеросклеротичного ураження артерій та зміни товщини комплексу інтима-медіа (KIM).

Як видно (табл. 3.8), у всіх обстежених хворих на ПАГ показники товщини KIM сонних артерій не мали достовірних відмінностей, проте порівняно з практично здоровими особами, були вірогідно збільшеними, проте достовірних розбіжностей між групами обстежених хворих не спостерігалось (мала місце лише тенденція до збільшення KIM у хворих на ПАГ з проявами МС).

Таблиця 3.8

Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії у хворих молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією в залежності від наявності проявів метаболічного синдрому

Група Показник Me (Q ₁ -Q ₃)	Пацієнти з ПАГ група 1 (n=62)	Пацієнти з ПАГ та проявами МС Група 2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
Товщина КІМ (мм) зліва	0,86 (0,82 -0,9) ²	0,91 (0,88 – 1,00) ²	0,74 (0,7-0,8)
Товщина КІМ (мм) справа	0,85 (0,82-0,91) ²	0,93(0,84 -1,01) ²	0,75(0,69-0,8)

Примітка: вірогідність відмінностей

²p<0,05 при порівнянні з контрольною групою.

За показниками еластичних властивостей сонної артерії виявлене достовірне підвищення швидкості поширення пульсової хвилі

Таблиця 3.9

Показники еластичних властивостей магістральних артерій у хворих молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією в залежності від наявності проявів метаболічного синдрому

Група Показник Me (Q ₁ -Q ₃)	Пацієнти з ПАГ група 1 (n=62)	Пацієнти з ПАГ та проявами МС Група 2 (n=61)	Контрольна група (n=30)
PWV (м/с)	8,44 (8,03-8,99) ^{1,2}	10,07(9,53 - 11,3) ^{1,2*}	6,17 (5,87-6,33)
SI	9,17(8,67-9,58) ^{2*}	9,33 (8,9-9,83) ^{2*}	5,71 (5,38-6,75)
ЕМ (кПа)	130,47 (114,86-138,49) ²	139,23 (132,72-154,96) ^{2*}	80,15 (79,49-82,14)

Примітка: вірогідність відмінностей

¹ p<0,05 при порівнянні пацієнтів досліджуваних груп,

² p<0,05 при порівнянні з контрольною групою

*p<0,01

Аналіз показника швидкості поширення пульсової хвилі було виявлено, що у хворих на ізолюваний перебіг ПАГ показник PWV був в межах значень, рекомендованих ESH 8,44 (8,03-8,99) проте порівняно з відповідним показником групи контролю він був вірогідно вищим (табл. 3.9). Суттєве підвищення PWV спостерігалось у хворих на ПАГ з проявами МС, медіана склала 10,07(9,53 -11,3), що достовірно перевищувало відповідний показник не тільки групи контролю, але й хворих групи ізолюваного перебігу ПАГ ($p=0,001$) (в групі контролю показник PWV залишався в межах оптимальних значень 6,17 (5,87-6,33), що достовірно відрізняло його від значень обох досліджених груп хворих на ПАГ ($p=0,001$).

При порівнянні отриманих параметрів PWV з поправкою на вік та АТ, запропонованих Arterial Stiffness' Collaboration [187] було виявлено, що пацієнти групи 1 мають значення PWV, які розташовані в межах 50-75 перцентилів значень, в той час, як показники пацієнтів групи 2 відповідали значенням 50-75 перцентилів, але наступної вікової категорії (на 10 років старше). Отже, значення PWV у осіб молодого віку з ПАГ та проявами МС може свідчити, що означені хворі, порівняно з такими без проявів МС, мають більш швидкі темпи формування жорсткості магістральних артерій.

Індекс артеріальної жорсткості (SI) в обох групах досліджених хворих виявився достовірно ($p<0,05$) вищим 9,17(8,67-9,58) та 9,33 (8,9-9,83) у порівнянні з групою контролю 5,71 (5,38-6,75), проте вірогідних розбіжностей поміж групами хворих на ПАГ не спостерігалось.

Модуль еластичності (ЕМ) у хворих першої та другої досліджених груп, відповідно 130,47 (114,86-138,49) кПа та 139,23 (132,72-154,96)кПа в 1,6 разів перевищував значення такого ($p=0,001$) групи контролю (80,15 (79,49- 82,14) і, хоча достовірної різниці за цим показником між групами досліджених хворих виявлено не було ($p=0,28$), він все ж таки при поєднаній патології був дещо більшим.

Подальшим проведенням кореляційного аналізу у хворих другої групи було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками

варіабельності САТ та PWV ($r=0,67, p=0,02$) та слабкий прямий кореляційний зв'язок між цими показниками в групі 1 ($r=0,35, p=0,01$). У хворих групи 1 було встановлено слабкі прямі кореляційні зв'язки між товщиною КІМ та ІМТ ($r=0,23, p=0,04$) та PWV та ІМТ ($r=0,29, p=0,03$), а кореляційні зв'язки помірної сили виявлені між показниками ЕМ та відсотком АЖ ($r=0,35, p=0,02$) і PWV та відсотком АЖ ($r=0,41, p=0,02$).

У досліджених хворих групи 2 сильні прямі кореляційні зв'язки було встановлено між відсотком абдомінального жиру та показниками жорсткості артеріальної стінки і товщиною КІМ (табл. 3.10). Зокрема знайдено сильний позитивний зв'язок між відсотком абдомінального жиру (за даними DXA-дослідження) та КІМ ($r=0.72, p=0,001$), позитивну кореляцію відсотком АЖ з показниками середньоденного АТ ($r=0.58; p=0,03$) та пульсового АТ ($r=0.65; p=0,04$).

Таким чином, ознаками ремоделювання судин у пацієнтів хворих на ПАГ з проявами МС були (порівняно з контролем) підвищення більше, ніж у 1,5 рази PWV, у 1,6 рази - ЕМ та у 1,6 рази – SI (у хворих на ПАГ з ізольованим перебігом, відповідно, у 1,3, 1,7 та у 1,6 рази), при цьому кореляційним аналізом доведено зв'язок відсотка абдомінального жиру та наявної інсулінорезистентності із підвищенням жорсткості магістральних артерій та визначено більш швидкі темпи її формування.

Таблиця 3.10

Кореляційні зв'язки між рівнем абдомінального жиру та ІМТ, товщиною КІМ та показниками еластичності судинної стінки у хворих молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому

	ІМТ	р-значення	% абдомінального жиру	р-значення
Товщина КІМ	r=0.64	0.01	r=0.72	0.001
PWV	r=0.28	0.02	r=0.68	0.03
SI	r=0.31	0.04	r=0.63	0.001
ЕМ	r=0.27	0.01	r=0.70	0.001

У хворих на ПАГ з проявами МС показники жорсткості артеріальної стінки, зокрема PWV та ЕМ мали помірні прямі кореляційні зв'язки з відсотком АЖ та слабкі зв'язки з ІМТ, проте кореляційні зв'язки між показниками артеріальної жорсткості та відсотком АЖ виявились сильнішими.

Означене свідчить, що більший рівень абдомінального жиру не тільки асоціювався з підвищеними показниками жорсткості артеріальної стінки, але відігравав певну роль у формуванні підвищеної жорсткості магістральних артерій.

Крім того у хворих групи 2 кореляційний зв'язок між PWV та індексом TyG (r=0,65, p=0,001) також виявився сильнішим, ніж у першій групі (r=0,51, p=0,01), що, ймовірно, свідчило про певну роль і участь інсулінорезистентності у формуванні підвищеної жорсткості магістральних артерій.

Таким чином, ознаками ремоделювання судин у хворих на ПАГ з проявами МС були (порівняно з контролем) підвищення більше, ніж у 1,5 рази PWV, у 1,7 рази - ЕМ та у 1,6 рази – SI (у хворих на ПАГ з ізольованим перебігом, відповідно, у 1,3, 1,9 та у 1,6 рази), при цьому кореляційним аналізом доведено зв'язок змін відсотка абдомінального жиру та наявної інсулінорезистентності із підвищенням жорсткості магістральних артерій та визначено більш швидкі темпи її формування

**Список власних публікацій за результатами, які наведені в
даному розділі:**

1. Ivanytska T. A., Burmak Yu. H., Petrov Ye. Y. [at al.] Daily monitoring of arterial pressure as a method of early diagnosis of arterial hypertension in young patients. Полтавські дні громадського здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Полтава, 25 травня 2018 року. Wiadomosci Lekarskie. 2018; Том LXXI № 3, ч. 2: 787.

2 Іваницька Т.А., Бурмак Ю.Г., Іваницький І.В. Вплив фактора спадковості на розвиток первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018; 2. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8938.

3. Іваницька Т. А Казаков Ю. М. Іваницький І. В. Вплив рівня магнію на показники еластичності судин у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука - 2018", (м. Полтава, 16 листопада 2018 р.). Полтава. 2018: 18–19.

4. Ivanitskaya T. A., Burmak Yu. G., Ivanitskiy I. V., Petrov Ye.Ye., Kazakov Yu.M., Shut S.V. Hypomagnesemia as a predictor of early remodeling of blood vessels in young men with essential hypertension. The New Armenian Medical Journal. 2020; Vol. 14, № 2: 52–57.

5 Shut' S.V., Trybrat T.A., Ivanytska T.A., Goncharova O.O., Katrychenko L.O. The public awareness of overweight and obesity as a risk factor for cardiovascular diseases .The Medical and ecological problems. 2020; Vol 24, № 3-4:15-18.

6. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Оцінка ремоделювання магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією залежно від наявності абдомінального ожиріння. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України .Київ.19–22 вересня 2023: 108

7. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Показники еластичності судинної стінки магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією в умовах коморбідності ожирінням. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2023; Том 143 № 4: 56-57

8. Ivanytska TA, Kazakov YM, Petrov YY, Burmak YH, Ivanytskyi IV, Chekalina NI, Shut SV. Changes in the indicators of stiffness and remodeling of magistral arteries in young patients at the early stage of essential hypertension under conditions of syntropy with obesity. Pol Merkur Lekarski.2024; 52(1): 30-35. doi: 10.36740/Merkur202401105

9. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Особливості визначення абдомінального ожиріння у пацієнтів молодого віку з АГ залежно від наявності метаболічного синдрому. Український кардіологічний журнал.(Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 24–27 вересня 2024 р.). 2024; Том 31: 114-115

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ КЛІНІЧНИХ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ НА РАННІХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЛІКУВАННЯ

Особливості механізмів розвитку ПАГ у хворих молодого віку за наявності окремих проявів МС, зокрема ожиріння, передбачають необхідність оптимізації лікування вищезначеної категорії пацієнтів. Враховуючи, виявлені суттєві клініко-функціональні зміни на ранній стадії ПАГ є характерними саме для таких пацієнтів, вони потребують пошуку засобів впливу на визначені ланки ремоделювання стінки магістральних артерій, зміни добових профілів АТ. У свою чергу досягнення цільових рівнів АТ та його варіабельності, а також підвищення еластичності судинної стінки може покращити якість життя хворих на ПАГ з проявами МС.

З метою оптимізації лікування хворих на ранніх стадіях ПАГ при наявності проявів МС було обрано магнію лактату дигідрат, що застосовувався у якості додаткової терапії. Сучасні дослідження виявили низку механізмів впливу магнію на формування АТ, зокрема він є природним антагоністом кальцію [126], а вплив на вегетативну нервову систему супроводжується динамікою нормалізації добового профілю АТ [188]. Окрім того, йому притаманні властивості антиоксиданта (інгібування розвитку оксидативного стресу) [114], а його сироватковий рівень має обернений зв'язок не тільки з показниками окислювального стресу, а й із запальним процесом, що доведено в експерименті [124]. Відомо також, що введення магній-вмісних засобів особам зі зменшеним вмістом внутрішньоклітинного магнію супроводжується зниженням маркерів запалення та ризику розвитку серцево-судинних захворювань [119].

Доведено, що дієта з низьким вмістом магнію з подальшим зниженням його вмісту у плазмі та еритроцитах супроводжується також зниженням синтезу eNOS-синтази, підвищенням рівня ET-1 у сироватці крові та порушенням Mg-опосередкованої ендотелій-залежної вазодилатації [126], при цьому додавання до щоденного раціону харчування сульфату магнію через покращення регуляції eNOS може відігравати протективну роль у розвитку і прогресуванні атеросклерозу [126]. Доведено також, що додавання сульфату магнію до їжі істотно не впливало на патологічно підвищені рівні ET-1, а, навпаки, використання хлориду магнію супроводжувалось зниженням вмісту ET-1 до нормальних значень [111]. Повідомляється, що дефіцит магнію прискорює атеросклероз, сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції та збільшуючи виробництво прозапальних цитокінів і нейропептидів[189]. Популяційними дослідженнями був продемонстрований зворотний зв'язок між вмістом магнію в сироватці крові та товщиною інтими-медіа сонної артерії, також було виявлено, що прийом магній-вмісних препаратів може покращити функцію ендотелію, не впливаючи на товщину інтими-медіа сонної артерії[190]. Підкреслювалась також ефективність препаратів магнію з метою протидії підвищенню АТ, пов'язаному з різними станами, такими як переддіабет, резистентність до інсуліну та ССЗ[191]. Варто додати, що збільшення споживання магнію на 100 мг/день асоціювалося зі зниженням ризику гіпертензії на 5% (RR = 0,95; 95% CI: 0,90, 1,00)[192]. Отже сучасні дані підтверджують зворотний дозозалежний зв'язок між споживанням магнію з їжею та підвищенням АТ.

4.1. Зміна клінічних та функціональних показників у пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому

Попередньо нами було виявлено, що на ранніх етапах розвитку ПАГ у пацієнтів молодого віку клінічна картина має мало- або безсимптомний перебіг, що відтерміновує вчасну діагностику цієї патології, а поєднання ПАГ з іншими компонентами МС є фактором несприятливого перебігу

захворювання і відзначається переважно такими клінічними симптомами, як швидка втомлюваність, приливи жару до обличчя, запаморочення та ін.

Встановлено, що призначення магнію лактату дигідрату вплинуло на клінічні прояви ПАГ на ранніх стадіях у пацієнтів молодого віку при наявності проявів МС. При цьому у пацієнтів, усіх груп (табл. 4.1) спостерігалась динаміка зміни суб'єктивних проявів. Ад'ювантна терапія магнієм лактатом дигідратом покращувала самопочуття пацієнтів з ПАГ та проявами МС за рахунок, перш за все, усунення порушення сну (OR=12.86, 95 % CI:1.51 - 19.27, p=0,02), зниження проявів головного болю (OR =3.47, 95 % CI: 1.04 - 11.56 p=0,43) та зменшення відчуття швидкої втомлюваності (OR = 6.22, 95 % CI: 1.54 - 25.15, p=0,01).

В групі пацієнтів з ізольованою ПАГ з призначенням магнію достовірно знизилась скарги на порушення сну(OR =9.13, 95 % CI: 1.04 - 79.53, p=0,045), хоча динаміка зниження скарг на головний біль була недостатньою (OR =2,31, 95 % CI: 0.67 -7.94, p=0,18).

Таблиця 4.1

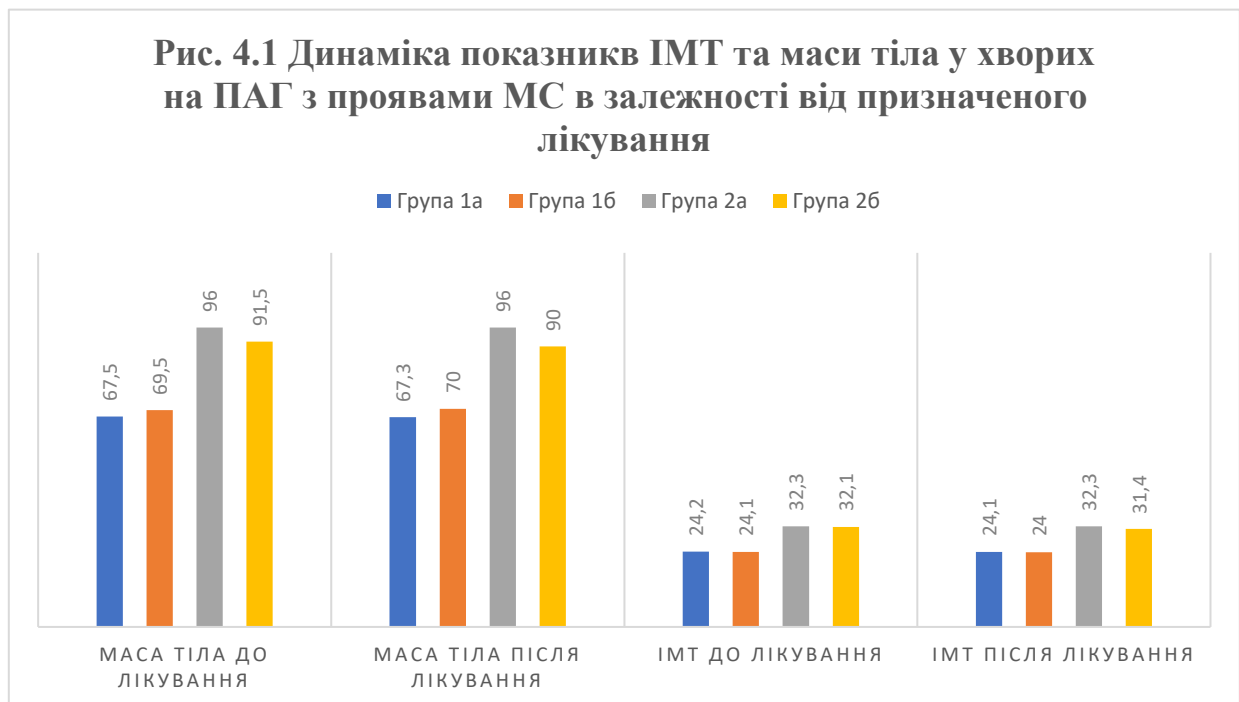
Клінічні прояви ПАГ у осіб молодого віку з проявами МС у залежності від призначеного лікування, n (%)

Групи досліджених хворих	Група 1а (n=30)	Група 1б (n=32)	Група 2а (n=30)	Група 2б (n=31)
Характер скарг				
Головний біль	9 (30%)	5 (15,6%)	9 (30%)	5(16,1%)
Запаморочення	1 (3,3%)	0	2(6,7%)	1(3,2%)
Шум у вухах	4 (13,3%)	2 (6,3%)	6(20%)	3(9,6%)
Прилив жару до обличчя	4 (13,3%)	2 (6,3%)	7(23%)	5(16%)

Порушення сну	7(23,3%)	1(3,1%)	9 (30%)	1(6,3%)
Швидка втомлюваність	4(13%)	3(9,3%)	5 (16,6%)	3(9,6%)
Відсутність симптомів	10(33,3%)	19 (59%)	5(16,6%)	13(42%)

Отримані дані свідчать про те, що додавання препарату магнію до базової антигіпертензивної терапії сприяє зменшенню клінічних ознак ПАГ у пацієнтів молодого віку з проявами МС.

Пацієнти молодого віку з проявами МС, що на тлі базової антигіпертензивної терапії отримували магнію лактат дигідрат, мали тенденцію до зниження показників ІМТ($p=0,09$); у хворих досліджених груп 1а та 1б аналізовані антропометричні показники в динаміці лікування вірогідних змін не набували(рис. 4.1).



Слід зазначити, що динаміці лікування у пацієнтів всіх досліджуваних груп відбувалось покращення і показників якості життя, що могло пояснюватись поліпшенням стану їх фізичного здоров'я, та загалом більш відповідальнішим ставленням до власного здоров'я. Вартим уваги є той факт,

що в групах 1а та 2а підвищення показників за шкалами як фізичного так і психологічного здоров'я не були статистично достовірними, проте у хворих на ПАГ з проявами МС зміни, що відбувались, були вірогідними (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка показників фізичного компонента якості життя згідно опитувальника SF-36 у осіб молодого віку хворих на ПАГ з проявами МС залежно від призначеного лікування

Показник \ Групи	1а група (n = 30)	1б група (n = 32)	2а група (n = 30)	2б група (n = 31)
Фізичне функціонування до лікування	84,2 ±1,3	85,1±2,2	74,3 ±2,3	74,1±2,0
Після лікування	87,1±1,2	87,6±1,6	76,1±1,8	76,6±1,6
Рольове фізичне функціонування до лікування	66,5±2,1	67,2 ±1,9	50,6 ±2,5	48,8 ±2,1
Після лікування	70,2 ±2,5	73,7 ±2,1	53,5 ±1,1	56,2 ±1,3 ¹
Шкала болю до лікування	71,5±2,0	70,3±2,2	55,3±3,1	54,8±3,2
Після лікування	72,1±1,8	72,4±1,2	56,8±2,2	55,6±1,3
Загальне здоров'я. до лікування	65,2±2,5	63,8±2,1	63,2±1,7	62,1±2,1
Після лікування	63,1±1,5	66,7±1,7	64,1±2,1	69,4±1,6 ¹

Примітка: вірогідність відмінностей

¹ p<0.05 при порівнянні досліджуваних груп до та після лікування

Так, у хворих групи 1б достовірне підвищення показників спостерігалось за шкалами психічного здоров'я, а саме життєздатності (p=0,02), соціального функціонування (p=0,03) та психічного здоров'я

($p=0,001$), а у хворих групи 2б достовірна позитивна динаміка спостерігалась за шкалою рольового фізичного функціонування($p=0,04$), загального здоров'я ($p=0,03$), життєздатності ($p=0,01$), соціального функціонування ($p=0,01$), рольового емоційного функціонування ($p=0,04$) та психічного здоров'я ($p=0,001$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Динаміка показників психічного компоненту якості життя згідно опитувальника SF-36 у осіб молодого віку хворих на ПАГ з проявами МС залежно від призначеного лікування

Групи	1а група (n = 30)	1б група (n = 32)	2а група (n = 30)	2б група (n = 31)
Показник				
Життєздатність до лікування	55,1±1,3	54,4±2,1	43,2±1,5	42,8±1,8
Після лікування	57,4±0,8	65,8±1,1 ¹	46,1±1,3	61,1±1,5 ¹
Соціальне функціонування до лікування	73,8±3,0	72,1±2,4	55,2±1,3	52,8±2,1
Після лікування	75,1±2,1	79,8 ±1,8 ¹	58,7±1,1	64,5±1,3 ¹
Рольове емоційне функціонування до лікування	50,4±1,5	51,1±2,2	47,9±1,2	48,4±1,8
Після лікування	52,1±1,2	59,2±1,1 ¹	49,6±2,1	55,3±1,4 ¹
Психічне здоров'я до лікування	59,6±1,6	58,1±2,1	44,2±1,2	41,2±1,9
Після лікування	60,1±1,3	73,5±2,5 ¹	46,8±1,9	71,8±2,3 ¹

Примітка: вірогідність відмінностей

¹ $p<0.05$ при порівнянні досліджуваних груп до та після лікування

Таким чином, у хворих групи 1б покращення відбулося переважно за рахунок показників психічного здоров'я, а у хворих групи 2б на тлі поліпшення психічного здоров'я спостерігалась, окрім того, позитивна динаміка змін окремих показників фізичного здоров'я. Можливо існує необхідність покращення саме ментальної складової якості життя у пацієнтів з ПАГ та проявами МС починаючи з молодого віку, оскільки, як доведено, показники якості життя прогресивно знижуються[193]. Знижені маркери рівня якості життя хворих на ПАГ підтверджують потребу в ранній діагностиці та своєчасному лікуванні означеної категорії хворих.

4.2. Добова динаміка артеріального тиску у осіб молодого віку хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому залежно від призначеного лікування

Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску у пацієнтів до і після лікування представлена в таблиці 4.3. Як видно, до початку лікування пацієнти з ізольованої ПАГ мали дещо нижчі рівні середньодобових САТ ($p=0,26$) та ДАТ ($p=0,38$), хоча відмінності і не були достовірними. Після лікування в усіх групах досліджених хворих спостерігалось зниження показників СдСАТ і СдДАТ, при цьому у хворих групи 2б достовірні відмінності спостерігались за показником СдСАТ($p<0.05$) на відміну від хворих групи 2а, де зміни не були вірогідними ($p<0.05$).

Необхідно зазначити, що хоча показники сд ДАТ і були дещо вищими у хворих з проявами МС проте достовірних відмінностей поміж групами обстежених після проведеного лікування встановлено не було, як і не визначено достовірних відмінностей за показниками сдДАТ з групою контролю ($p\geq 0,05$), що було свідченням нормалізації означеного показника після лікування.

Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому залежно від призначеного лікування

Група Показник	1а група (n = 30)	1б група (n = 32)	2а група (n = 30)	2б група (n = 31)	Контроль на група
Сд САТ, мм рт.ст. до лікування	143(141-145) ²	142,50 (140,00-145,75) ²	145,00 (140,00-147,5) ²	147,00 (142-149,75) ²	116,75 (110,48-121,95)
Після лікування	131,50 (126-133) ²	127,50 (124,00-129,06) ^{1,2}	136,50 (127,92-139,08) ²	129,00 (124,00-132,33) ^{1,2}	
Сд ДАТ, мм рт.ст до лікування	91,00 (86,75-93,00)	92,00 (88,00-94,00) ²	93,00 (88,00-94,75) ²	92,60 (88,00-94,00) ^{1,2}	74,50(68,08-78,65)
Після лікування	81,00 (73,17 - 85,50)	77,06 (71,92-80,00) ¹	82,10 (76,33-87,08)	81,00 (75,83-84,00)	

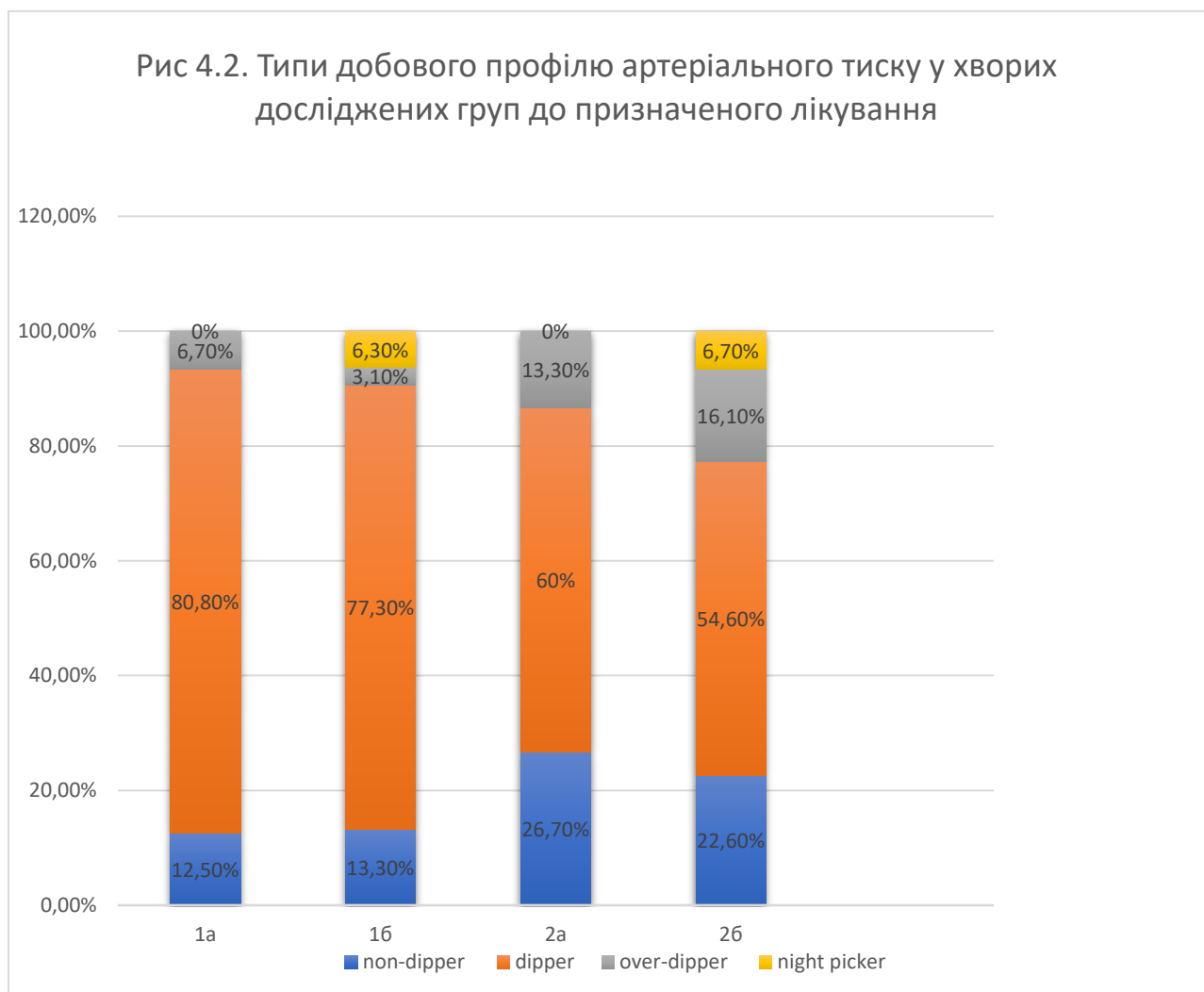
Примітка: вірогідність відмінностей

¹ p<0.05 при порівнянні до та після лікування

² p<0.05 при порівнянні з контрольною групою

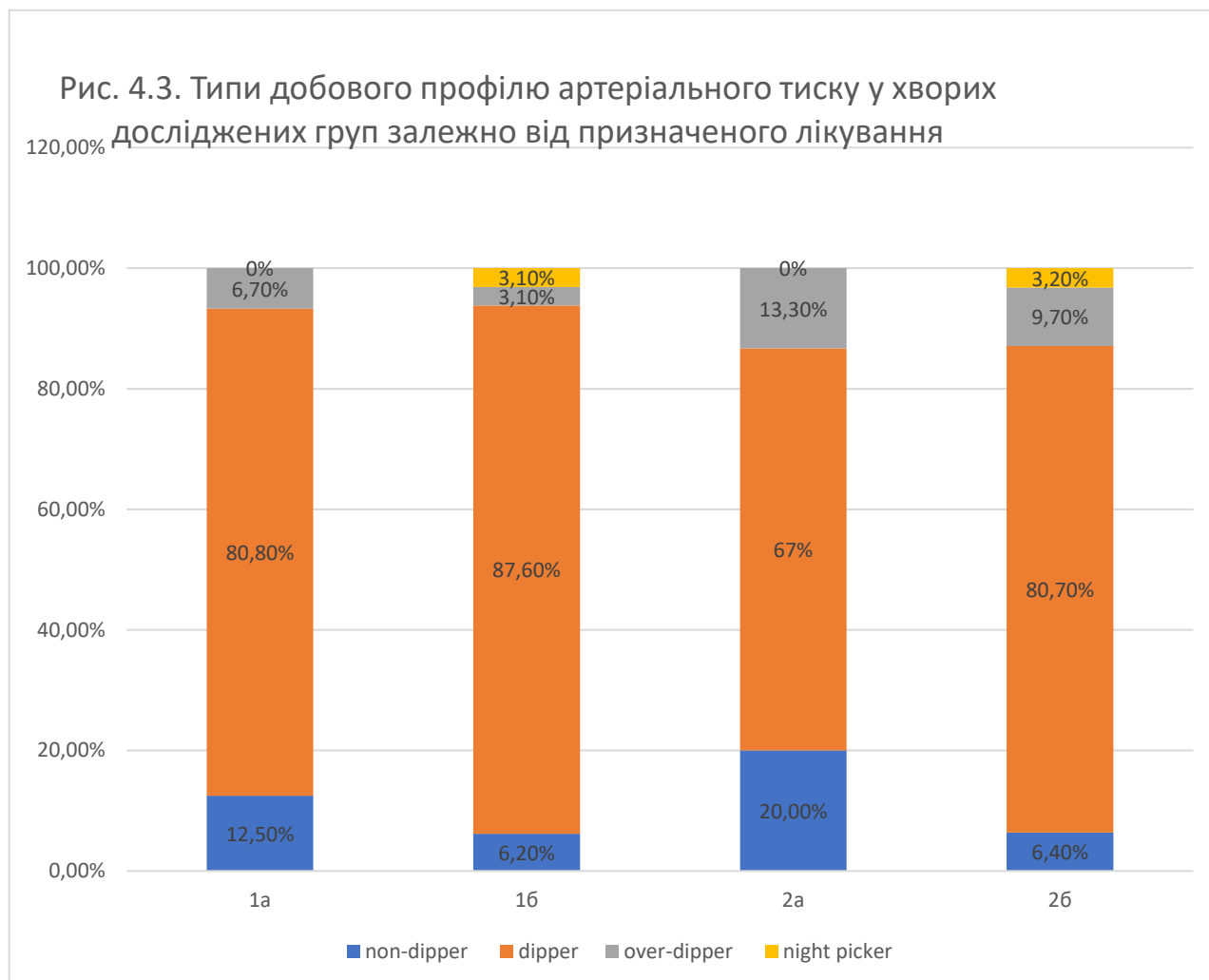
До початку лікування недостатнє зниження САТ і ДАТ під час сну (профіль «non-dipper») спостерігалось у 8 (12,9%) хворих групи 1а, а у хворих на ПАГ з проявами МС такий профіль зустрічався вдвічі частіше - в групі 2а у 26,7 % (8/30), в групі 2б – у 22,6% (8/31). Також у цих пацієнтів показники патологічного нічного зниження зустрічались частіше, зокрема у хворих

групи 2а профіль «over-dipper» був зафіксований у 13,3% (4/30) пацієнтів, а в групі 2б такий становив 16,1%(5/31). Також серед пацієнтів досліджуваних груп були наявні особи з добовим профілем «night picker» (особи з нічною гіпертензією, у яких показники АТ у нічний час перевищують денні) - у групі 1б виявлено 6% (2/32) осіб з таким профілем та 6,5% у групі 2б (рис. 4.2).

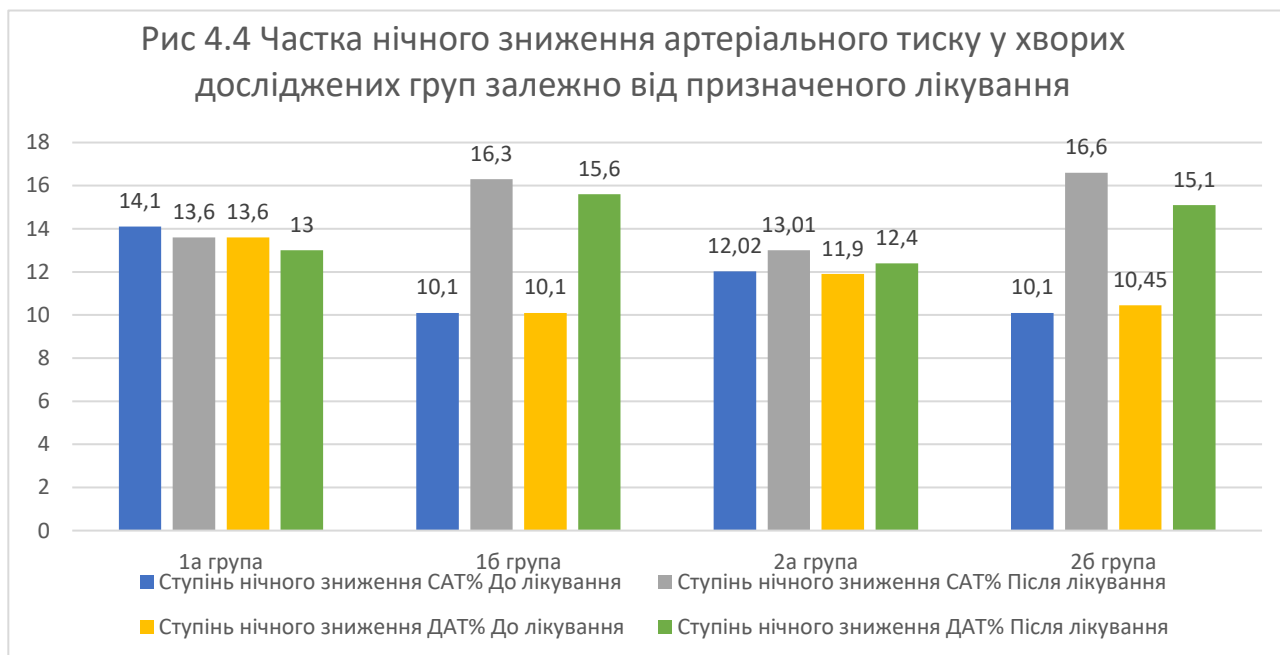


Після проведеного лікування добовий профіль у пацієнтів 1а групи змін не зазнав, проте у досліджених хворих груп 1б та 2б частка пацієнтів із профілем «night picker» зменшилась вдвічі і становила 3,1% для групи 1б та 3,2% для 2б групи. Значно зменшилась частка пацієнтів з профілем «non-dipper» у групах 1б та 2б (відповідно, до 6,20% ($p<0,05$) та до 6,40% ($p<0,05$); у хворих на ПАГ з проявами МС, що отримували тільки базову антигіпертензивну терапію, частка хворих з цим профілем залишалась на

рівні 20%, а в групі хворих 1а групи - на рівні 12%. (рис. 4.3). Отже ад'ювантна терапія сприяла зростанню питомої частки добового профілю «dipper» в 1,3 рази порівняно з групою зіставлення($p=0,04$).

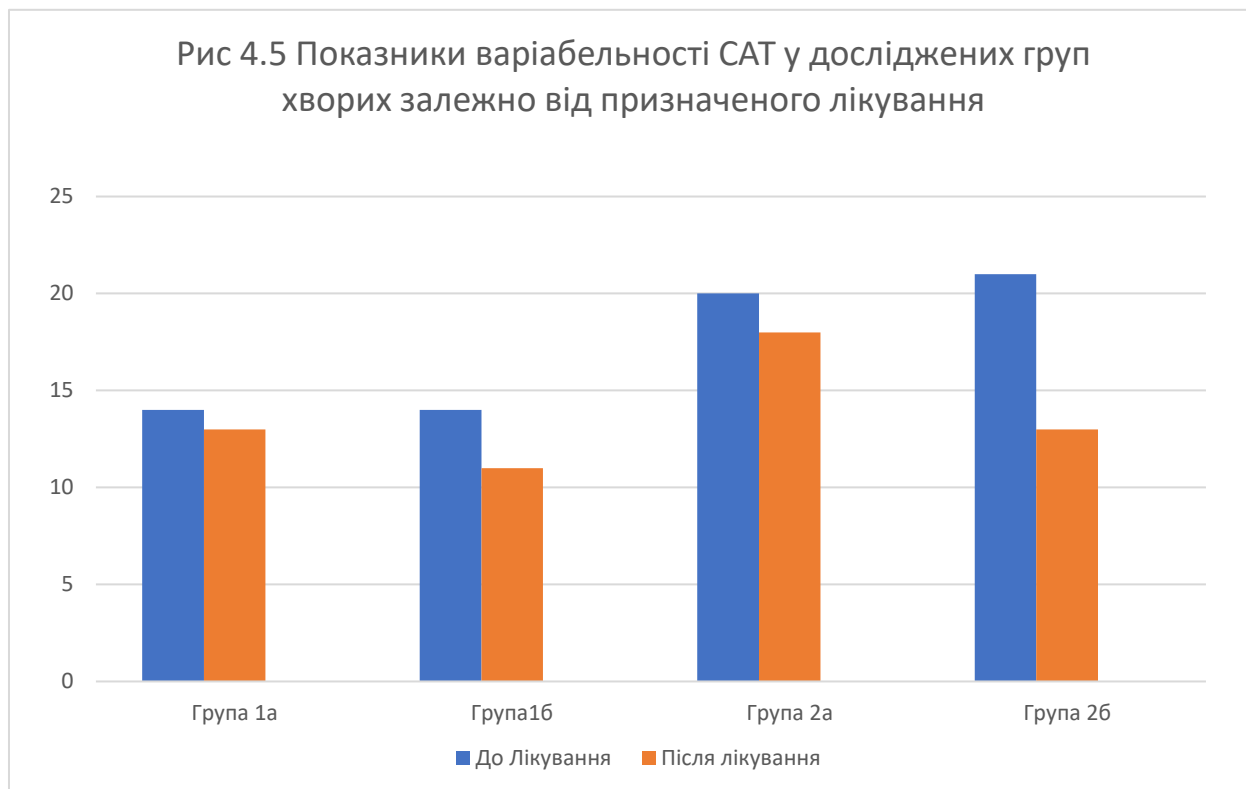


Ступінь нічного зниження САТ та ДАТ (рис. 4.4) у хворих груп 1а та 2а статистично значимих відмінностей до та після лікування не мала (відповідно, $p=0,63$ та $p=0,35$), проте у хворих, що додатково до базисної терапії отримували препарати магнію лактату дигідрату спостерігалось статистично вірогідний ступінь нічного зниження САТ і ДАТ ($p<0,05$).



Отримані результати свідчили, що у пацієнтів молодого віку за умов комбінованого лікування спостерігалось суттєве зниження нічного САТ та ДАТ порівняно з групами, що отримували тільки базисну антигіпертензивну терапію. Не виключається, що вищезначена динаміка змін пов'язана з покращенням сну у пацієнтів 1б та 2б груп.

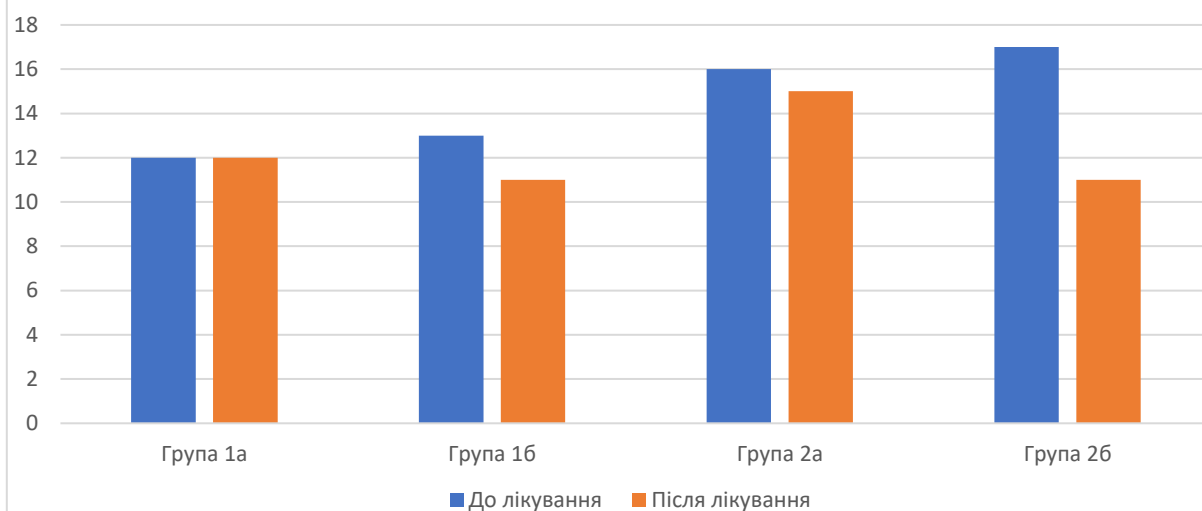
Було встановлено, що перед початком лікування у хворих на ПАГ з проявами МС варіабельність САТ була достовірно вища за пацієнтів з ізольованою ПАГ. Після проведеного лікування показники варіабельності знизились у хворих всіх досліджених груп (рис. 4.5), проте достовірно нижчі показники були виявлені в групі 1б ($p=0,02$) та групі 2б ($p=0,01$).



Проведенням аналізу стану середньодобової варіабельності ДАТ було встановлено, що базовий рівень Вар ДАТ був достовірно вищим у хворих з ПАГ та проявами МС ($<0,05$).

Після проведеного лікування у хворих групи 1а середньодобова варіабельність змін не зазнала, у хворих групи 2а спостерігалось лише незначне зменшення показників варіабельності ($p=0,06$), натомість у групах 1б($p=0,04$) та 2 б ($p=0,02$) відбувалось достовірне зниження Вар ДАТ (рис.4.6).

Рис 4.6 Показники варіабельності ДАТ у досліджених груп хворих залежно від призначеного лікування



Добова варіабельність АТ змінюється залежно від багатьох внутрішніх і зовнішніх впливів, також поведінкові фактори відіграють важливу роль у добових змінах АТ. Ці зміни АТ тісно пов'язані з розумовою та фізичною діяльністю, а симпатична нервова система головним чином сприяє добовим коливанням АТ. Порушення сну підвищує нічний АТ і може бути причиною відсутності нічного зниження АТ та його підвищеної середньодобової варіабельності. Ожиріння є також обтяжуючим фактором, що впливає на середньодобову вар АТ[194].

Отже, вірогідне зменшення частки пацієнтів із профілем «night picker» та «non-dipper» в групах, що отримували ад'ювантну терапію магнієм лактатом дигідротом знижує ризик ураження органів-мішеней та прогресування кардіальної симптоматики, що асоційований з цими добовими профілями АТ.

4.3. Динаміка показників жорсткості судинної стінки магістральних артерій у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому залежно від призначеного лікування

Проведеним дослідженням хворих молодого віку на ПАГ було виявлено, що у пацієнтів (групи 1а та 1б) до лікування параметри КІМ знаходились у межах фізіологічної норми, проте їх значення були підвищеними порівняно з даними контрольної групи (0,86 (0,84 -0,92) mm; $p<0,05$). У хворих на ПАГ з проявами МС (групи 2а та 2б) до лікування дані показника КІМ були дещо вищими за аналогічні показники в групах хворих на ПАГ (0,93(0,84 -1,01)mm; $p=0,09$). Після проведеного лікування достовірних змін за показниками КІМ серед груп обстежених хворих виявлено не було, проте спостерігалась суттєва динаміка змін за показниками РWV(таб. 4.5). У хворих, що одночасно з базовою антигіпертензивною терапією приймали препарат магнію лактату дигідрат (групи 1б та 2б), хоча і спостерігались певні розбіжності з групою контролю, відбувалось достовірне зменшення означеного показника.

Таблиця 4.5.

Динаміка швидкості поширення пульсової хвилі у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому залежно від призначеного лікування

Група PWV (м/с)	1а група (n = 30)	1б група (n = 32)	2а група (n = 30)	2б група (n = 31)	Контроль на група
До лікування Me (Q ₁ -Q ₃)	8,6 (8,15-9,0)	8,41 (7,84-8,94)	10,1 (9,4 -11,61)	10,25 (9,78-10,97)	6.3 (5.7-6.8)
Після лікування Me (Q ₁ -Q ₃)	7,79(7,47-8,44)	7,6 (7,1-8,0)*	9,6 (8,79-10,63)	8,89(8,55-9,1) *	

Примітка: вірогідність відмінностей

* $p<0,05$ при порівнянні до та після лікування

У всіх досліджених групах хворих після проведеного лікування спостерігалось зниження показника модуля еластичності, проте достовірні

відмінності визначено лише у групах хворих що приймали препарати магнію разом з базовою антигіпертензивною терапією (таб. 4.6), зокрема в групі хворих на ізольовану ПАГ до та після курсу лікування (130 (118,33-138,39) проти 112,01 (105,42-115,4) ($p=0,04$). Подібний результат спостерігався і у хворих з проявами МС (138,67 (133,6 -149,04) та 123,03 (115,19 -127,02) ($p=0,03$), що ймовірно свідчило про деякий вплив комбінованої терапії на цей показник артеріальної жорсткості та важливість ранньої діагностики та початку лікування пацієнтів молодого віку з ПАГ та проявами МС з метою запобігання незворотних змін в стінках судин у таких пацієнтів.

Індекс артеріальної жорсткості (SI) після проведеного лікування мав тенденцію до зниження в усіх досліджуваних групах хворих, проте його вірогідне зниження відбувалось тільки у хворих групи 1б.

Таблиця 4.6.

Динаміка змін параметрів жорсткості магістральних артерій у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому залежно від призначеного лікування

Група Показник Me (Q ₁ -Q ₃)	1а група (n = 30)	1б група (n = 32)	2а група (n = 30)	2б група (n = 31)
SI До лікування	9,2(8,73-9,59)	8,95 (8,67-9,52)	9,2 (8,83-10,01)	9,38 (9,09-9,81)
SI Після лікування	8,86 (8,33-9,01)	7,48(7,1-8,16)*	9,0 (8,61-9,11)	9,21 (9,01-9,46)
ЕМ (кПа) До лікування	132,98 (123,34-141,05)	130 (118,33-138,39)	136,37 (128,53-155)	138,67 (133,6 -149,04)

ЕМ (кПа)	123,88	112,01	131,37 (122,95	123,03
Після лікування	(112,26-136,04)	(105,42-115,4)*	-147,43)	(115,19 - 127,02)*

Примітка: вірогідність відмінностей

* $p < 0,05$ при порівнянні до та після лікування

В групах хворих ПАГ з проявами МС початкові показники жорсткості судинної стінки (PWV, SI та ЕМ) були вищими за показники в групах з ізолюваною ПАГ, що могло свідчити про більш виражені зміни в стінках артерій означених пацієнтів. Після курсу лікування у хворих, що приймали препарат магнію разом з базовою антигіпертензивною терапією, на відміну від пацієнтів, що приймали виключно базову антигіпертензійну терапію відбувалося достовірне зниження показників швидкості поширення пульсової хвилі та модуля еластичності.

Жорсткість артеріальної стінки є незалежним фактором серцево-судинного ризику, оскільки у більш ригідних артеріях травматичний вплив пульсового внутрішньоартеріального тиску є вищим призводить до атерогенезу [195]. Вірогідне зниження таких показників артеріальної жорсткості як PWV та ЕМ та тлі ад'ювантної терапії магнієм лактатом дигідратом вказує на покращення еластичних показників магістральних артерій.

Таким чином, у міру старіння артеріальної системи великі еластичні артерії зазнають прогресивної дилатації просвіту, потовщення артеріальної стінки, посилення відкладення колагену та комбінованої фрагментації та дегенерації еластину. Результатом цих змін є прогресування жорсткості артеріальної стінки, що проявляється підвищенням таких показників, як PWV, SI та ЕМ [195] Ймовірно додавання препарату магнію до базової антигіпертензивної терапії дозволило знизити означені вищевказані показники.

Список власних публікацій за результатами, які наведені в даному розділі:

1. . Іваницька Т.А. Казаков Ю.М. Ефективність застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; № 15(33): 1092-1105 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1092-1105](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1092-1105)
2. Іваницька Т. А. Динаміка показників якості життя у хворих молодого віку на есенціальну гіпертензію за умов синтропії з абдомінальним ожирінням на тлі корекції клінічних проявів гіпомагніємії. Тези доповідей XXI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 18-19 квітня 2024; Харків;2024:113-115

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Первинна артеріальна гіпертензія, що виникає в молодому віці є глобальною медико-соціальною проблемою, що потребує уваги як з боку науковців, так і з боку лікарів-практиків[196]. За даними ВООЗ на 2023р, 1,28 мільярда дорослих людей у віці 30–79 років у всьому світі хворіють на артеріальну гіпертензію, більшість (дві третини) живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу[197]. Приблизно 46% хворих не знають, що у них є такий стан. Менше половини дорослих (42%) з гіпертензією діагностуються та лікуються, і тільки в 1 з 5 дорослих (21%) гіпертензія є контрольованою. Тому АГ є основною причиною серцево-судинних захворювань і передчасної смерті в усьому світі[198]

Разом з ПАГ інші серцево-судинні фактори ризику, такі як гіперліпідемія та/або цукровий діабет, також сприяють ланцюгу подій, що призводять до атеросклерозу, судинних ускладнень і смерті. Три чверті міського населення середнього віку мають принаймні один серцево-судинний фактор ризику, а 91,3% усіх гіпертоніків мають принаймні один серцево-судинний фактор ризику на додаток до самої гіпертензії[199]. У більшості груп населення ризик серцево-судинних захворювань різко зростає з віком[200]. Предметом наукової дискусії є вплив проявів метаболічного синдрому на клінічний перебіг ПАГ особливо в молодому віці.

Метаболічний синдром - сукупність чинників, що підвищують ризик розвитку атеросклеротичних захворювань та діабету. Ризик розвитку судинної патології протягом 5-10 років є вдвічі вищим, ніж у людей без МС. Ризик розвитку цукрового діабету 2 типу збільшується в 5 разів. МС включає абдомінальне ожиріння, гіпертензію, дисліпідемію (високий рівень тригліцеридів у плазмі крові та низький рівень ЛПВЩ) та порушення обміну глюкози[201].

Існує припущення, що збільшення безжирової метаболічної маси, яке

супроводжується збільшенням маси тіла та ІМТ, тісно пов'язане з підвищенням артеріального тиску[202], особливо м'язова маса впливає на підвищення САТ[203] як у дітей так і у дорослих[204] . Хоча більшість дослідників вважають рівень абдомінального жиру основним фактором підвищення АТ[205], як систолічного так і діастолічного[206].

Незважаючи на велику кількість досліджень, ПАГ залишається актуальною проблемою для сучасної системи охорони здоров'я, особливо з урахуванням її віддалених наслідків, прогноз розвитку яких можливо погіршується при наявності проявів МС.

Тому метою нашої роботи стало підвищення ефективності діагностики та лікування первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку з проявами метаболічного синдрому на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу даного кластера шляхом додавання магнію лактату дигідрату до базової антигіпертензивної терапії.

Для досягнення поставленої мети було проведено дослідження за участі 153 осіб чоловічої та жіночої статі віком 18-44 років з ізольованою ПАГ та поєднаною з проявами МС (збільшеним ОТ, підвищеним рівнем ТГ та зниженим ХС ЛПВЩ, гіперглікемією)[169]. Критеріями виключення були наявність ендокринної патології, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, вторинної артеріальної гіпертензії; в досліджувані групи не включались хворі, що попередньо отримували гіполіпідемічну терапію.

В нашому дослідженні було виявлено певні відмінності в клінічному перебігу ПАГ. При наявності проявів МС у хворих молодого віку з ПАГ частіше з'являлись скарги на швидку втомлюваність ($RR=2.9$, 95% CI 1.32-6.37, $p = 0.008$) та порушення якості та тривалості сну ($RR = 1.94$, 95% CI 1.025 - 3.67, $p = 0.04$). За даними ряду авторів порушення тривалості та якості сну є поширеним явищем серед пацієнтів з ПАГ та ожирінням [207] що може бути скориговане антигіпертензивною терапією[208] або нормалізацією маси тіла[209]

В групі ПАГ без проявів МС, що включала пацієнтів з показником ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м², що відповідає нормальній масі тіла [210], за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії переважну більшість склали пацієнти з надмірним рівнем абдомінального жиру – 40%, а у 16 осіб (27%) спостерігалось абдомінальне ожиріння 1 ступеню ($\chi^2=24,3$, $p=0,0001$). Отже дані особи відносяться до категорії ожиріння при нормальній масі тіла (рис 3.1) [211]. Особи з нормальною масою тіла за ІМТ і високим відсотком жиру демонструють високий ступінь метаболічної дисрегуляції. Це явище, яке визначається як ожиріння з нормальною вагою, пов'язане зі значно вищим ризиком розвитку метаболічного синдрому, кардіометаболічної дисфункції та з вищою смертністю [212]. Все більше досліджень показують значний зв'язок між рівнем абдомінального жиру і факторами ризику серцево-судинних захворювань, такими як цукровий діабет, гіпертензія та дисліпідемія, незалежно від ІМТ [213], [214]. Було доведено, що пацієнти з ішемічною хворобою серця з нормальним ІМТ і абдомінальним ожирінням мають найвищий ризик смертності порівняно з іншими моделями ожиріння [212].

В групі ПАГ з МС за показником ІМТ (30,0-34,9 кг/м²) за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у половини обстежених виявлено абдомінальне ожиріння II ступеня, ($\chi^2=37,03$, $p=0,0001$). Тому важливо розпізнати групи високого ризику для кращої стратифікації ризику на основі рівня абдомінального жиру. Існує потреба в оновленому визначенні ожиріння на основі відсотку АЖ, а не маси тіла [214], [215].

ТyG у групі хворих з ожирінням достовірно перевищував відповідні значення контрольної групи ($p=0,01$). Медіана значень в Групі 2 може свідчити про наявність інсулінорезистентності у хворих на ПАГ з проявами МС (при показниках глікемії, що не перевищували референсні норми) на відміну від Групи 1, де показники ТyG були наближеними до значень контрольної групи ($p=0,15$). Індекс ТyG є корисним інструментом для оцінки контролю глікемії у пацієнтів із ЦД 2 типу та позитивно корелює з HbA1c та

HOMA-IR. Саме підвищений індекс TyG за даними нещодавнього дослідження є предиктором розвитку ЦД2 типу[216]. Вважається, що TyG можна використовувати як просту та недорогу альтернативу для оцінки контролю інсулінорезистентності у пацієнтів з діабетом.[217] Але деякі автори висловлюють сумніви щодо доцільності використання тригліцерид-глікемічного індексу для хворих з ССЗ[218]

Було встановлено сильні позитивні кореляційні зв'язки TyG з показниками високого нормального тиску та ПАГ на ранніх стадіях у пацієнтів без супутнього ЦД[219]. Ймовірно підтримання відносно низького рівня індексу TyG може бути ефективним у первинній профілактиці ПАГ.

З іншого боку тривале підвищення індексу TyG у пацієнтів з гіпертензією пов'язане з підвищеним ризиком інсульту, особливо ішемічного.[220] Також доведеним є зв'язок абдомінального ожиріння та підвищення індексу TyG при розвитку ПАГ у когорті осіб середнього та похилого віку.[221] В нашому дослідженні встановлено прямий кореляційний зв'язок між TyG та ОТ ($r=0,62$, $p=0,03$) та ІМТ ($r=0,42$, $p=0,02$) у пацієнтів молодого віку з ПАГ та проявами МС. Що співставно з нещодавніми дослідженнями, що пропонують, модифіковані індекси $TyG-WC$ і $TyG-WtHR$ (з врахуванням обводу талії та відношення обводу талії до зросту) як більш ефективні показники для виявлення груп раннього ризику серцево-судинних захворювань, що покращать стратифікацію ризику ССЗ [222], хоча за основу цих маркерів взято базовий індекс TyG . Mirr M et al. Доводять, що саме для європейської популяції найкращу прогностичну цінність для виявлення інсулінорезистентності має індекс TyG [223]. Ймовірно регулярний моніторинг індексу TyG може бути корисним інструментом у виявленні осіб із підвищеним ризиком розвитку МС серед пацієнтів з ПАГ.

У пацієнтів молодого віку з ізольованою ПАГ не спостерігаються достовірних відмінностей за антропометричними та лабораторними показниками з контрольною групою, на відміну від групи ПАГ з проявами МС, де виявлені достовірно вищі показники за масою тіла, обводом талії, ІМТ

та відсотком абдомінального жиру. Також достовірно відрізнялись показники ліпідного обміну та вуглеводного, зокрема глюкози та тригліцерид глюкозного індексу, що свідчить про можливе формування толерантності до глюкози у даної групи пацієнтів[224], та про значну патогенетичну роль вісцеральної жирової тканини у розвитку виявлених змін[225].

Ожиріння, як прояв МС є результатом нездорової висококалорійної дієти, бідної на макро- та мікроелементи. Як наслідок, люди з ожирінням часто мають дефіцит Mg. Цікавими виявилися дослідження, проведені в США групою дослідників Onor IO et al. Перше дослідження не виявило суттєвої різниці в рівнях магнію в сироватці крові у пацієнтів з гіпертонічним кризом порівняно з рандомною контрольною групою[226]. Інше дослідження Onor IO et al. виявило значний позитивний зв'язок між вмістом магнію та САТ, але не ДАТ, у пацієнтів із гіпертонічними кризами[227].

Результати нашого дослідження показали, що рівень магнію в обох досліджуваних групах з ПАГ достовірно був нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), хоча не мав вагомих відмінностей у пацієнтів хворих на ПАГ з проявами МС($p=0,1$).

Концентрація Mg у сироватці $<0,75$ ммоль/л зазвичай свідчить про дефіцит Mg, однак можлива внутрішньоклітинна втрата Mg, незважаючи на нормальну концентрацію Mg у сироватці[228]. Оскільки рівень сироваткового магнію не відображає внутрішньоклітинний рівень цього макроелементу, останній становить понад 99% загального магнію в організмі, більшість випадків дефіциту магнію не діагностуються[229]. Хронічна нестача магнію може сприяти розвитку артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, дисліпідемії, метаболічного синдрому, ендотеліальної дисфункції, ішемічної хвороби серця, серцевих аритмій і раптової серцевої смерті[230]. Отже вимірювання концентрації магнію в сироватці є доступним методом оцінки статусу магнію, навіть якщо рівні сироватки не мають надійної кореляції із загальним рівнем магнію в організмі або концентраціями в окремих тканинах.

Як зазначає Березнякова М.Є., та інші співавтори, гіпомагніємія зустрічається як у осіб з дефіцитом, так із нормальним вмістом магнію в організмі. Прості, точні і швидкі методи оцінки вмісту магнію в організмі наразі відсутні. Застосування опитувальників може бути використане для виявлення клінічних ознак дефіциту магнію[231]. У ході скринінгової діагностики на виявлення клінічних ознак дефіциту магнію найбільше балів пацієнти групи 2 з помірним дефіцитом магнію отримували за шкалами емоційного стану, фізіологічних проявів гіпомагніємії та наявності станів і захворювань, асоційованих з низьким рівнем магнію. У більшості пацієнтів молодого віку з ПАГ виявлено клінічні ознаки дефіциту магнію різного ступеня вираженості, порівняно з контрольною групою відмінності були статистично значущими ($p < 0,05$).

Проведенням кореляційного аналізу у хворих на ПАГ з ожирінням був виявлений негативний зв'язок між рівнем магнію в сироватці крові та показниками шкали фізіологічних проявів гіпомагніємії ($r = -0,52$, $p = 0,03$), негативний зв'язок між рівнем АТ та вмістом магнію в сироватці крові ($r = -0,58$, $p = 0,02$) та позитивний зв'язок між рівнем АТ та сумарними показниками скринінгового тесту на виявлення дефіциту магнію ($r = 0,66$, $p = 0,03$). Результати нашого дослідження узгоджуються з даними отриманими Біловол О.М. та ін., що встановили зворотну кореляцію між концентрацією магнію в сироватці крові та кількістю тестових балів для клінічних ознак дефіциту магнію[232].

Враховуючи великий вплив серцево-судинних захворювань на здоров'я населення, визнання негативних наслідків дефіциту магнію свідчить про можливу роль гіпомагніємії, як фактора серцево-судинного ризику та використання рівня магнію в сироватці крові та опитувальників клінічних проявів дефіциту магнію.

Існує зворотний зв'язок між тривалістю ПАГ та якістю життя хворих. В осіб молодого віку, що хворіють на ПАГ відмічається зниження показників якості життя, особливо при наявності надмірної маси тіла або ожиріння[233].

Стать також є вирішальним фактором якості життя осіб з ПАГ. Порівняно з чоловіками, жінки частіше ігнорують симптоми ПАГ[234]. Регулярне фізичне навантаження є одним із важливих факторів впливу на якість життя людей з АГ [193]. Встановлено позитивний зв'язок між якістю сну та якістю життя[235]. Хоча більшість досліджень включали літніх людей хворих на АГ, і дані відносно змін якості життя серед молодих осіб з ПАГ є обмеженими, важливим є патогенетичний зв'язок між психологічною та емоційною складовою якості життя та прогресуванням АГ[236].

Оскільки у хворих з ПАГ, зокрема на фоні ожиріння, часто визначається тенденція до розвитку депресивних станів та зниження якості життя, особливо його психічної складової[237], існує необхідність динамічного контролю цих показників у пацієнтів молодого віку з наявністю проявів МС.

Було встановлено, що пацієнти молодого віку з ПАГ без проявів мали достовірно нижчі бали за шкалами RP($p=0,01$) та загального здоров'я ($p=0,03$) порівняно з контрольною групою. Для осіб молодого віку з ПАГ при наявності проявів МС достовірно нижчими виявилися всі показники фізичного компоненту здоров'я порівняно з особами контрольної групи. При співставленні досліджуваних груп між собою достовірні відмінності виявлено за RP ($p=0,01$) та BP ($p=0,04$). Найнижчі бали пацієнти з ізольованою ПАГ мали за шкалою RE , що достовірно відрізнялось від групи контролю ($p=0,01$). Отже їх емоційний стан заважає їм виконувати звичні справи та соціально реалізовуватись. В групі хворих з проявами МС найнижчі показники виявились за шкалою VT, як порівняно з першою досліджуваною групою ($p=0,04$), так і порівняно з контрольною($p=0,001$), тобто вони частіше відчують себе втомленими, змученими та пригніченими. Хворі на ПАГ молодого віку жіночої статі демонструють нижчі показники як за фізичним так і за психічним компонентом здоров'я порівняно зі здоровими. Прояви МС у жінок з ПАГ сприяють зниженню психічного компонента здоров'я ($p=0,04$). Відкритим питанням залишається причинно-наслідковий зв'язок між проявами ПАГ та психологічним станом

у хворих молодого віку: невідомо чи психологічний дистрес виступає у ролі індуктора, чи це результат підвищення АТ.

Існують суперечності стосовно впливу ПАГ на ЯЖ. Згідно дослідження Stein JD et al. клініцисти та люди з нормальним артеріальним тиском, як правило, переоцінюють вплив гіпертензії на якість життя порівняно з хворими на ПАГ. Відносно низький вплив гіпертензії на ЯЖ може сприяти тому, що пацієнти не дотримуються схеми лікування[238]. В дослідженні проведеному в Польщі хворі на ПАГ визначили якість свого життя на хорошому або середньому рівні за фізичним, психологічним та соціальним компонентом. До факторів, які покращують якість життя в усіх сферах автори відносили дотримання рекомендацій лікарів щодо модифікованих факторів ризику[239]. Shah et al. стверджують, що у пацієнтів з МС фізичне здоров'я корелює з абдомінальним ожирінням, а психічне здоров'я – з гіпертензією[240]. Поняття ЯЖ пов'язане з соціокультурними факторами, оскільки передбачає самооцінку свого стану самим хворим. Багато дослідників переконані, що фактори віку, сімейного стану та тривалості ПАГ впливають на фізичну складову здоров'я, тоді як фактори статі, ускладнень ПАГ та кількості призначених препаратів впливають на психічну складову ЯЖ[241] [242], [243]. Очевидним є те, що задовільний контроль АТ покращує показники ЯЖ як за фізичним так і за ментальним компонентом [244], на противагу проявам МС, що негативно впливають на сфери ЯЖ пацієнтів навіть молодого віку[237], [240]. Тобто зміни психоемоційного статусу у хворих на ПАГ молодого віку потребують подальших поглиблених досліджень, оскільки покращення ЯЖ – є одним із головних завдань терапії як ПАГ так і МС.

АТ – непостійний показник і може значно коливатися протягом доби. Враховуючи цей факт, офісне вимірювання АТ є неадекватним для діагностики та лікування ПАГ. Останні міжнародні рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії рекомендують оцінювати АТ поза клінікою за допомогою пристроїв для ДМАТ і домашнього моніторингу АТ[245].

Доказова база дозволяє стверджувати, що показник АТ, виміряний поза клінікою є сильнішим предиктором серцево-судинних подій, ніж офісний[246]. Незважаючи на це лише незначна частина пацієнтів з ПАГ не лише в Україні, але й в інших країнах світу має змогу визначення та контролю АТ за допомогою ДМАТ[247]

За даними ДМАТ показники Сд САТ достовірно були вищими в досліджуваних групах порівняно з контрольною ($p < 0,05$ для кожної групи). Показники Вар САТ достовірно були вищими у пацієнтів з ПАГ та проявами МС порівняно з пацієнтами без проявів МС ($p = 0,03$) та здоровими особами ($p = 0,01$).

Деякі дослідження відзначають, що варіабельність САТ (порівняно з варіабельністю ДАТ) краще корелює з артеріальною жорсткістю[248]. Це може свідчити про різну основну патофізіологію систолічної та діастолічної варіабельності. Варіабельність САТ відображає динамічний взаємозв'язок між серцевим викидом і головним чином жорсткістю судин, ендотеліальною дисфункцією (яка може відігравати певну роль у підвищенні жорсткості артерій) та старінням, тоді як варіабельність ДАТ може бути більше пов'язана з пасивною артеріальною віддачею та вегетативною дисфункцією (підвищеною активністю симпатичної нервової системи)[249]. У дослідженні за участю понад 42 000 дорослих було продемонстровано, що варіабельність АТ значно більше пов'язана із ризиком нових серцево-судинних захворювань незалежно від середнього АТ[250]. Таким чином, у хворих на ПАГ навіть у молодому віці відзначалися зміни, що можуть розцінюватися як предиктори ремоделювання та старіння судин, і ці зміни більш виражені при наявності проявів МС.

Також хворі на ПАГ з проявами МС та без них достовірно відрізнялися за ступенем нічного зниження АТ ($p = 0,04$). У осіб молодого віку з ПАГ та проявами МС частіше фіксувалися патологічні добові профілі АТ. Так профіль «non-dipper» реєструвався у таких пацієнтів вдвічі частіше, ніж у пацієнтів з ізольованою ПАГ ($p = 0,01$), а профіль «over-dipper» траплявся

втричі частіше. Профіль «night picker» траплявся з однаковою частотою у пацієнтів з ПАГ незалежно від наявності проявів МС, але зовсім не реєструвався в контрольній групі.

Нещодавніми дослідженнями доведено, що показники нічного зниження АТ, особливо його недостатнє зниження відносно денного АТ, є сильнішим предиктором несприятливих серцево-судинних наслідків[251]. Добові зміни АТ тісно пов'язані з розумовою та фізичною діяльністю, а симпатична нервова система цьому сприяє. Порушення сну підвищує нічний АТ і може бути причиною відсутності нічного зниження АТ та його підвищеної середньодобової варіабельності. Ожиріння є також обтяжуючим фактором, що впливає на середньодобову вар АТ[194]

Показники нічного зниження АТ, особливо його недостатнє зниження відносно денного АТ («non-dipper»), є сильнішим предиктором несприятливих серцево-судинних наслідків[251]. Недостатнє зниження нічного АТ відповідає відхиленням в окисно-відновному статусі[252]. Крім того профіль «non-dipper» пов'язаний з розвитком артеріальної жорсткості та асоціюється з вищими показниками PWV та індексом аугментації[253]. Окремим дослідженням, де вивчався сон і соціальні механізми, що лежать в основі зв'язку між соціальною інтеграцією та нічним зниженням АТ, було доведено, що соціально інтегровані особи мають більше нічне зниження АТ, що пояснюється кращою якістю сну [254]. Оскільки регулярність сну можна змінювати, цей шлях є потенційною метою втручання для сприяння нічному зниженню АТ у хворих з патологічними добовими профілями. Ймовірно існує зв'язок профілю «over-dipper» з дисфункцією вегетативної нервової системи.[255]

При кореляційному аналізі встановлено сильний прямий зв'язок між рівнем абдомінального жиру та сдСАТ ($r=0,75$)($p=0,03$) у хворих на ПАГ з проявами МС, у пацієнтів з ізольованою ПАГ сила зв'язку між рівнем абдомінального жиру та сдСАТ була помірна ($r=0,48$)($p=0,04$). Крім того Вар ДАТ мала негативний зв'язок з показниками психічного здоров'я за даними

опитувальника SF-36 ($r=-0,53$)($p=0,02$) в групі з проявами МС. В обох групах відзначався прямий кореляційний зв'язок між показниками TYG та Var SAT. У групі 1 відмічався слабкий позитивний кореляційний зв'язок ($r=0,39$)($p=0,04$), а в групі 2 кореляція виявилася сильнішою ($r=0,64$)($p=0,01$). Це може свідчити про вплив інсулінорезистентності на підвищення варіабельності SAT.

У дослідженні проведеному Palatini P et al. за участі молодих осіб з гіпертензією варіабельність SAT впливає на стратифікацію ризику серцево-судинних подій у пацієнтів молодого та середнього віку, які пройшли скринінг на гіпертензію 1 стадії, краще за інші індекси традиційного 24-годинного амбулаторного моніторингу [186].

Інсулінорезистентність визнана основною рушійною силою регуляції АТ навіть у осіб без цукрового діабету. Вплив абдомінального ожиріння на АТ опосередкований розвитком ІР, отже існує певний зв'язок в прогресуванні інсулінорезистентності, ПАГ та жорсткості судинної стінки у осіб з проявами МС. Окремі складові метаболічного синдрому, зокрема й абдомінальне ожиріння виступають додатковими факторами ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з ПАГ та мають негативний вплив на формування артеріальної жорсткості [256].

Відомо, що стінки великих артерій, особливо аорти, з віком ущільнюються і втрачають еластичність. Відбувається потовщення артеріальної стінки як за рахунок інтими, так і медії.[257] Артерії еластичного типу необоротно дилатуються, що призводить до стійкого збільшення їх просвіту. Збільшення жорсткості аорти відбувається при атеросклерозі, ПАГ, порушенні толерантності до глюкози, цукровому діабеті тощо[258]. Артеріальна жорсткість – це основний незалежний фактор ризику серцево-судинних ускладнень, що спричиняє ізольовану систолічну гіпертензію та підвищення пульсового тиску в мікроциркуляторному руслі органів-мішеней. У пацієнтів з ПАГ жорсткість великих артерій підвищується у відповідь на підвищене навантаження на жорсткі матеріали

стінок, такі як колаген. Через високі рівні тиску крові настає їх біомеханічне виснаження у відповідь на повторюване пульсове перевантаження[259].

Підвищення жорсткості артерій — це складний процес, що відображає стан здоров'я артерій і пов'язаний із розвитком та прогресуванням атеросклерозу в різних частинах артеріального русла[260]. У сучасних рекомендаціях жорсткість артерій розглядається як предиктор серцево-судинних подій [5], таких як інфаркт міокарда, інсульт та серцева недостатність, незалежно від інших традиційних факторів ризику, включаючи артеріальну гіпертензію[150].

Роттердамським дослідженням був доведений прямий зв'язок між артеріальною жорсткістю та атеросклерозом[261].

У хворих на ізолюваний перебіг ПАГ показник PWV був в межах значень, рекомендованих ESH 8,44 (8,03-8,99) проте порівняно з відповідним показником групи контролю він був вірогідно вищим (табл. 3.9). Суттєве підвищення PWV спостерігалось у хворих на ПАГ з проявами МС, медіана склала 10,07(9,53 -11,3), що достовірно перевищувало відповідний показник не тільки групи контролю, але й хворих групи ізолюваного перебігу ПАГ ($p=0,001$).

При порівнянні отриманих параметрів PWV з поправкою на вік та АТ, запропонованих Arterial Stiffness' Collaboration [187] було виявлено, що пацієнти з ізолюваною ПАГ мають значення PWV, які розташовані в межах 50-75 перцентилів значень, в той час, як показники пацієнтів з проявами МС відповідали значенням 50-75 перцентилів, але наступної вікової категорії (на 10 років старше). Отже, значення PWV у осіб молодого віку з ПАГ та проявами МС може свідчити, що означені хворі, порівняно з такими без проявів МС, мають більш швидкі темпи формування жорсткості магістральних артерій

Отже вищий рівень абдомінального жиру асоціюється з підвищеними показниками жорсткості артеріальної стінки.

Індекс артеріальної жорсткості в обох групах досліджених хворих виявився достовірно ($p < 0,05$) вищим 9,17(8,67-9,58) та 9,33 (8,9-9,83) у порівнянні з групою контролю 5,71 (5,38-6,75), проте вірогідних розбіжностей поміж групами хворих на ПАГ залежно від наявності або відсутності проявів МС не спостерігалось. Модуль еластичності у хворих першої та другої досліджених груп, відповідно 130,47 (114,86-138,49) кПа та 139,23 (132,72-154,96) кПа в 1,6 разів перевищував значення такого ($p = 0,001$) групи контролю (80,15 (79,49- 82,14)), що може вказувати на достовірне підвищення жорсткості судинної стінки магістральних артерій у осіб молодого віку хворих на ПАГ.

Подальшим проведенням кореляційного аналізу у хворих на ПАГ з проявами МС було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між показниками варіабельності САТ та PWV ($r = 0,67, p = 0,02$), між відсотком абдомінального жиру (за даними DXA-дослідження) та КІМ ($r = +0,72, p = 0,001$), відсотком АЖ з показниками середньодобового АТ ($r = +0,58; p = 0,03$) та пульсового АТ ($r = +0,65; p = 0,04$). Ознаками ремоделювання судин у пацієнтів хворих на ПАГ з проявами МС були (порівняно з контролем) підвищення більше, ніж у 1,5 рази PWV, у 1,6 рази - ЕМ та у 1,6 рази – SI, при цьому кореляційним аналізом доведено зв'язок відсотка абдомінального жиру та наявної інсулінорезистентності із підвищенням жорсткості магістральних артерій та визначено більш швидкі темпи її формування у хворих на ПАГ з проявами МС. В нашому дослідженні рівень абдомінального жиру, АТ та ІМТ незалежно корелювали з показником PWV, що узгоджується з позицією інших дослідників[262]

Клінічні дослідження та мета-аналізи демонструють зв'язок між PWV і коронарним/церебральним/каротидним атеросклерозом[263]. Тривалі дослідження показали, що PWV є суттєвим фактором ризику майбутніх серцево-судинних захворювань незалежно від добре відомих серцево-судинних факторів ризику[264]. Вимірювання PWV може бути корисним інструментом для скринінгу осіб з високим ризиком розвитку субклінічного

атеросклерозу або серцево-судинних захворювань в молодому віці. Крім того, поєднання ультразвукового дослідження сонної артерії та вимірювання PWV допомагає точніше передбачити ризик ССЗ[149]. Жорсткість артерій при ожирінні пов'язана зі структурними та функціональними змінами в інтимі, медіальному та адвентиціальному шарах судин. Асоційовані з ожирінням зміни в ендотеліальних клітинах та дисфункція судинних жирових клітин і імунних клітин значною мірою сприяє підвищенню артеріальної жорсткості[151].

Помірний прямий кореляційний зв'язок між PWV та TyG ($r=0,65$, $p=0,001$) виявився сильнішим, ніж в групі з проявами МС порівняно з пацієнтами з ізольованою ПАГ ($r=0,51$, $p=0,01$), що ймовірно свідчить про роль інсулінорезистентності у розвитку жорсткості артеріальної стінки у таких хворих.

У дослідженні Li W et al. доведено позитивний зв'язок між індексом TyG та атеросклерозом сонної артерії. Асоціація вища у чоловіків і людей середнього віку, ніж у жінок і людей похилого віку. Крім того, зв'язок сильніший у осіб з нормальним АТ та у людей з недостатньою масою тіла[265], [266]. Також TyG розглядається як предиктор ранньої артеріальної жорсткості у осіб з нормальним рівнем глікемії[266]. Інша точка зору полягає в тому, що TyG-індекс асоціюється з атеросклерозом сонної артерії та жорсткістю артерій головним чином у худих жінок у постменопаузі[267]. Підвищений індекс TyG був значно пов'язаний з вищим ризиком артеріальної жорсткості та пошкодження мікросудин нирки[268] а також асоціювався з потовщенням КІМ[269]. Все вище наведене підтверджує клінічне значення індексу TyG для оцінки доклінічного пошкодження судин у пацієнтів з ПАГ.

За результатами лікування у пацієнтів, усіх груп (табл. 4.1) спостерігалась динаміка зміни суб'єктивних проявів. Додавання до базової терапії магнію лактату дигідрату покращувало самопочуття пацієнтів з ПАГ та проявами МС за рахунок, перш за все, усунення порушення сну ($OR=12.86$, 95 % CI:1.51 - 19.27, $p=0,02$), зниження проявів головного болю ($OR=12.86$, 95 % CI:1.51 - 19.27, $p=0,02$),

OR =3.47, 95 % CI: 1.04 - 11.56 $p=0,43$) та зменшення відчуття швидкої втомлюваності (OR = 6.22, 95 % CI: 1.54 - 25.15, $p=0,01$). В групі пацієнтів з ізольованою ПАГ з призначенням магнію достовірно знизилась скарги на порушення сну(OR =9.13, 95 % CI: 1.04 - 79.53, $p=0,045$), хоча динаміка зниження скарг на головний біль була недостатньою (OR =2,31, 95 % CI: 0.67 -7.94, $p=0,18$).

По завершенню лікування виявлено підвищення показників за шкалами як фізичного так і психологічного здоров'я у хворих на ПАГ з проявами МС (табл. 4.2). Так, у хворих на ПАГ без проявів МС, що приймали магнію лактат дигідрат на тлі базової антигіпертензивної терапії достовірно підвищення показників спостерігалось за шкалами психічного здоров'я, а саме VT ($p=0,02$), SF($p=0,03$) та МН ($p=0,001$), а у хворих на ПАГ з проявами МС, що отримували аналогічне лікування достовірна позитивна динаміка спостерігалась за шкалою RP ($p=0,04$), GH ($p=0,03$), VT ($p=0,01$), SF ($p=0,01$), RE ($p=0,04$) та МН($p=0,001$). В групах, що отримували виключно базову антигіпертензивну терапію підвищення показників не мало достатньої достовірності.

Після лікування в усіх групах досліджених хворих спостерігалось зниження показників СдСАТ і СдДАТ, при цьому у хворих на ПАГ з проявами МС, що приймали ад'ювантну терапію магнію лактату дигідрату достовірні відмінності спостерігались за показниками СдСАТ та СдДАТ ($p<0.05$) на відміну від хворих, що отримували виключно базову антигіпертензивну терапію ($p<0.05$).

Після проведеного лікування добовий профіль у досліджених хворих груп 1б та 2б частка пацієнтів із профілем «night picker» зменшилась вдвічі і становила 3,1% для групи 1б та 3,2% для 2б групи. Значно зменшилась частка пацієнтів з профілем «non-dipper» у групах 1б та 2б (відповідно, до 6,20% ($p<0,05$) та до 6,40% ($p<0,05$), що свідчить про покращення нічного зниження АТ у хворих на ПАГ що приймали ад'ювантну терапію магнію лактату дигідрату на тлі базової антигіпертензивної терапії, що відповідає

нещодавнім дослідженням[270]. Hasan, E. K. Et al. довели позитивний вплив магнію лактату на артеріальний тиск у жінок з метаболічним синдромом [271]. Наше дослідження показало вірогідне зниження СдСАТ і СдДАТ у пацієнтів з ПАГ після прийому базової антигіпертензивної терапії з додаванням препарату магнію магнію лактату дигідрату та зниження СдСАТ у пацієнтів зПАГ та проявами МС.

Прогностично несприятливими вважаються такі типи добового профілю як «non-dipper» та «night-peakers», тому що недостатнє зниження АТ у нічний період асоціюється з великою частотою перенесеного інсульту, більш частим розвитком гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, частотою та ступеню мікроальбумінурії, а розвиток феномену «over-dipper» супроводжується такими ускладненнями як розвиток ішемічного інсульту чи тромбоемболії легеневої артерії[272]. Вищий 24-годинний і вищий нічний АТ були пов'язані з більшим ризиком смертності від усіх причин і сукупним серцево-судинним результатом, навіть після коригування[185]. Наше дослідження продемонструвало статистично більше зниження нічного АТ та зміну несприятливих нічних профілів на профіль “dipper” групах які отримували на тлі базисної терапії препарати магнію.

В групах хворих ПАГ з проявами МС початкові показники жорсткості судинної стінки (PWV, SI та EM) були вищими за показники в групах з ізольованою ПАГ, що могло свідчити про більш виражені зміни в стінках артерій означених пацієнтів. Після курсу лікування у хворих, що приймали препарат магнію разом з базовою антигіпертензивною терапією, на відміну від пацієнтів, що приймали виключно базову антигіпертензійну терапію відбувалося достовірне зниження показників швидкості поширення пульсової хвилі та модуля еластичності.

З наведених вище результатів можна зробити висновок, що у пацієнтів молодого віку з ПАГ додавання до базової антигіпертензивної терапії препаратів магнію має позитивний вплив на жорсткість магістральних артерій. Також при комбінованій терапії відмічається краще зниження

середньодобових показників артеріального тиску та нормалізація ступеня нічного зниження артеріального тиску, що має позитивний вплив на перебіг есенціальної гіпертензії у осіб молодого віку.

У всіх досліджених групах хворих після проведеного лікування спостерігалось зниження показника модуля еластичності та швидкості поширення пульсової хвилі, проте достовірні відмінності визначено лише у групах хворих що приймали препарати магнію разом з базовою антигіпертензивною терапією. Зокрема у хворих з проявами МС модуль еластичності мав значення (138,67 (133,6 -149,04) до та 123,03 (115,19 - 127,02) після лікування($p=0,03$), а PWV 10,25(9,78 – 10,97) та 8,89(8,55 -9,1) відповідно ($p=0,04$), що ймовірно свідчило про деякий вплив комбінованої терапії на ці показники артеріальної жорсткості та важливість ранньої діагностики та початку лікування пацієнтів молодого віку з ПАГ та проявами МС з метою запобігання незворотних змін в стінках судин у таких пацієнтів.

Отримані нами результати співставні з попередніми дослідженнями[157]що підтверджували зниження показників артеріальної жорсткості у пацієнтів з ПАГ та проявами МС, зокрема ожирінням, на тлі прийому препаратів магнію[273] [190].

Отже додавання до базової антигіпертензивної терапії магнію лактату дигідрату є обґрунтованим, оскільки покращуючи клінічні прояви ПАГ, позитивно впливає на показники ЯЖ, сприяє нормалізації добового профілю АТ та варіабельності САТ. Певним чином впливаючи на жорсткість артеріальної стінки дозволяє знизити прогресування артеріальної жорсткості у осіб молодого віку з ПАГ та проявами МС.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та новий підхід до вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини, а саме – підвищення ефективності діагностики та лікування первинної артеріальної гіпертензії, у хворих молодого віку з проявами метаболічного синдрому на підставі клініко-патогенетичних особливостей перебігу.

1. У пацієнтів молодого віку з ПАГ та проявами МС порівняно з ізольованим перебігом ПАГ частота клінічних проявів є значно вищою: в 2,7 разів швидка втомлюваність ($p=0,008$), 1,7 разів порушення сну ($p=0,04$) та 1,6 разів рівень тригліцеридів ($p=0,04$), перевищення порогових значень тригліцерид-глюкозного індексу ($\chi^2=21,715$, $p=0,0001$) (при відсутності перевищення порогових значень глікемії натще); а також наявні клінічні ознаки дефіциту магнію різного ступеня вираженості ($\chi^2=23,618$, $p=0,0001$) та зниження рівня сироваткового магнію ($p=0,04$) порівняно зі здоровими особами. Пацієнти молодого віку з ізольованим перебігом ПАГ за даними DXA мають ожиріння при нормальній масі тіла у 26% випадків ($\chi^2=24,3$, $p=0,0001$), а 54% пацієнтів з ПАГ та проявами МС мають ступінь ожиріння вищий, ніж за даними ІМТ ($\chi^2=37,03$, $p=0,0001$).

2. Наявність проявів МС у пацієнтів молодого віку з ПАГ сприяє погіршенню як фізичного так і психічного компонентів якості життя: рольового фізичного функціонування в 1,3 рази ($p=0,01$), життєздатності в 1,2 рази ($p=0,04$), соціального функціонування в 1,3 рази ($p=0,02$) та в 1,3 рази психічного здоров'я ($p=0,03$).

3. У хворих молодого віку на ПАГ за умов поєднання з проявами МС спостерігається підвищення ВарСАТ в 1,5 рази ($p=0,03$) та порушення нічного зниження АТ, зокрема профіль «non-dipper» реєструється вдвічі, а профіль «over-dipper» - втричі частіше, ніж у хворих з ізольованим перебігом ПАГ ($\chi^2=6,458$; $p=0,01$), при цьому спостерігається позитивний зв'язок між відсотком абдомінального жиру та сдСАТ ($r=0,75$; $p=0,03$).

4. Показники жорсткості судинної стінки у пацієнтів на ПАГ з проявами МС є найбільш підвищеними і відбивається прискоренням PWV в 1,2 рази порівняно з пацієнтами без проявів МС ($p=0,04$) та збільшенням ЕМ в 1,7 разів порівняно зі здоровими ($p=0,001$), що має прямий зв'язок з відсотком абдомінального жиру ($r=0,70$, $p=0,001$).

5. Додавання магнію лактату дигідрату до базової антигіпертензивної терапії ПАГ та рекомендацій з корекції способу життя у пацієнтів молодого віку з проявами МС сприяє усуненню порушення сну ($p=0,02$), зменшенню відчуття швидкої втомлюваності ($p=0,01$), підвищенню показників якості життя (за SF-36), зокрема за шкалами GH ($p=0,03$), VT ($p=0,01$), SF ($p=0,01$) та MH ($p=0,001$); відбувається зниження VarCAT ($p=0,01$) і позитивні зміни середньодобового профілю АТ (зростання питомої частки добового профілю «dipper» ($p=0,04$), що супроводжується ознаками позитивних змін резистентності судинної стінки (зниження PWV($p=0,03$) та ЕМ($p=0,04$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки психоемоційного та фізичного стану здоров'я пацієнтів хворих на ПАГ з проявами МС на етапі первинної медичної допомоги рекомендується використання опитувальника SF-36.
2. Хворим молодого віку на ПАГ необхідно обчислювати ІМТ і обвід талії; для покращення діагностики вісцерального ожиріння, а у пацієнтів з нормальними показниками ІМТ необхідно визначати відсоток абдомінального жиру за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXXUM T, режим Body Scope).
3. Пацієнтам молодого віку з ПАГ та проявами МС для ранньої діагностики жорсткості судинної стінки в число діагностичних заходів рекомендовано включити визначення показників швидкості поширення пульсової хвилі та модуля еластичності магістральних артерій.
4. Для покращення еластичності стінки магістральних судин, поліпшення клінічного перебігу ПАГ з проявами МС на ранніх етапах її розвитку у хворих молодого віку з клінічними проявами гіпомагніємії рекомендовано додавання до базової антигіпертензивної терапії магнію лактату дигідрату у дозі 470 мг і піридоксину гідрохлориду 5 мг по 2 таб. двічі на добу протягом 3 місяців.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071.
2. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ №1581 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» від 12 вересня 2024 року. 2024.
3. Hypertension [Internet]. [cited 2023 Dec 24]. Available from: https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1
4. Національне дослідження STEPS в Україні | Центр громадського здоров'я [Internet]. [cited 2023 Dec 24]. Available from: <https://www.phc.org.ua/naukova-diyalnist/doslidzhennya/doslidzhennya-z-neinfekciynikh-zakhvoryuvan/nacionalne-doslidzhennya-steps-v-ukraini>
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Nov 30];39(33):3021–104. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
6. Tashchuk VK, Khrebtii HI. The treatment of arterial hypertension at the present stage of medical practice. *HYPERTENSION* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Dec 24];15(1–2):8–15. Available from:

<https://hypertension.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/338>

7. Wierzejska E, Giernaś B, Lipiak A, Karasiewicz M, Cofta M, Staszewski R. A global perspective on the costs of hypertension: a systematic review. Arch Med Sci [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 24];16(5):1078–91. Available from:

<https://doi.org/10.5114/aoms.2020.92689>

8. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Jan 2];20(2):12. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5866840/>

9. Yoo JS, Choe EY, Kim YM, Kim SH, Won YJ. Predictive costs in medical care for Koreans with metabolic syndrome from 2009 to 2013 based on the National Health Insurance claims dataset. Korean J Intern Med [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 24];35(4):936–45. Available from: <https://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2016.343>

10. Gluvic ZM, Mitrovic B, Obradovic M, Radunovic M, Rizzo M, Banach M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: where do we stand today? Arch Med Sci. 2023;19(4):884–94.

11. Katsiki N, Anagnostis P, Kotsa K, Goulis DG, Mikhailidis DP. Obesity, Metabolic Syndrome and the Risk of Microvascular Complications in Patients with Diabetes mellitus. Curr Pharm Des. 2019 Jul 9;25(18):2051–9.

12. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. New England Journal of Medicine. 2017 Jul 6;377(1):13–27.

13. Reardon CA, Shibata R, Akasaki Y, Den Hartigh LJ, Chait A. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine | www.frontiersin.org [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 24];7:22. Available from: www.frontiersin.org

14. Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, Gastaldelli A, Rangaswami J, Ndumele CE, et al. Metabolic syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Oct 17;10(1):77.
15. Shukla P, Palta S, Gupta A, Sehgal VK. Analysis of cost of medical therapy in patients of metabolic syndrome: an observational study. *Int J Res Med Sci [Internet]*. 2018 Jan 24 [cited 2023 Dec 24];6(2):443–7. Available from: <https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/4418>
16. Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери. *Endokrynologia*. 2021 Jul 9;26(2):179–87.
17. Калмикова ЮС. Поширеність ожиріння та метаболічного синдрому у осіб молодого віку: сучасний стан проблеми. Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини (Rehabilitation & recreation). 2023 Apr 18;(14):49–55.
18. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*. [cited 2023 Dec 24]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
19. Korylchuk NI. Спосіб життя як основа метаболічного синдрому: погляд на наші реалії. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019 Nov 15;(3):114–23.
20. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JJ, Fernando R, Marti R, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Dec 24;15(1):148.
21. Kim HL, Lee JM, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Zo JH, et al. The effects of metabolic syndrome and its components on arterial stiffness

in relation to gender. [cited 2023 Dec 24]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.05.009>

22. Giangregorio F, Mosconi E, Debellis MG, Provini S, Esposito C, Garolfi M, et al. A Systematic Review of Metabolic Syndrome: Key Correlated Pathologies and Non-Invasive Diagnostic Approaches. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol 13, Page 5880 [Internet]. 2024 Oct 2 [cited 2025 Jan 13];13(19):5880. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/19/5880/htm>

23. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Nov 30];16(4):223. Available from: </pmc/articles/PMC7998524/>

24. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2023 Dec 1];398(10304):957. Available from: </pmc/articles/PMC8446938/>

25. Summary of results from the WHO STEPS survey and comparison with selected countries. 2020;

26. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Nov 30];75(6):1334–57. Available from: <http://ahajournals.org>

27. Baker-Smith CM, Flinn SK, Flynn JT, Kaelber DC, Blowey D, Carroll AE, et al. Diagnosis, evaluation, and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Nov 30];142(3). Available from: </pediatrics/article/142/3/e20182096/38589/Diagnosis-Evaluation-and-Management-of-High-Blood>

28. Tagiyeva A A. Assessment of overweight and obesity as risk factors for the formation of hypertension among school age children . Fam Med. 2017;5(73):27–30.
29. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, Shimbo D, Viera AJ, Allen NB, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. JAMA [Internet]. 2018 Nov 6 [cited 2023 Nov 30];320(17):1774–82. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2712542>
30. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, Park JH, Park S, Lloyd-Jones DM, et al. Cardiovascular Risk of Isolated Systolic or Diastolic Hypertension in Young Adults. Circulation [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2023 Nov 30];141(22):1778–86. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044838>
31. Collard D, Vriend EMC, Galenkamp H, Moll van Charante EP, Vogt L, Westerhof BE, et al. Autonomic regulation in different hypertensive phenotypes - the HELIUS study. Blood Press. 2023;32(1).
32. Dominguez LJ, Veronese N, Barbagallo M. Magnesium and Hypertension in Old Age. Nutrients 2021, Vol 13, Page 139 [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2023 Dec 1];13(1):139. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/139/htm>
33. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med [Internet]. 2021 May 5 [cited 2023 Nov 30];384(20):1921. Available from: [/pmc/articles/PMC9907774/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35400000/)
34. Saladini F, Palatini P. Isolated Systolic Hypertension in Young Individuals: Pathophysiological Mechanisms, Prognostic

Significance, and Clinical Implications. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Nov 30];24(2):133–9. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40292-017-0199-y>

35. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased Stroke Volume and Aortic Stiffness Contribute to Isolated Systolic Hypertension in Young Adults. Hypertension [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2023 Nov 30];46(1):221–6. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0>

36. Асоціація кардіологів України. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова. МОЗ України 2017 [Internet]. 2017. Available from:

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf

37. Haase CB GBJ. New hypertension guidance risks overdiagnosis and overtreatment.

38. Tsioufis C, Thomopoulos C, Kreutz R. Treatment thresholds and targets in hypertension different readings of the same evidence? Hypertension [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 30];71(6):966–8. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10815>

39. Williamson W, Foster C, Reid H, Kelly P, Lewandowski AJ, Boardman H, et al. Will Exercise Advice Be Sufficient for Treatment of Young Adults With Prehypertension and Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Nov 30];68(1):78–87. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07431>

40. Hu Y, Huerta J, Cordella N, Mishuris RG, Paschalidis IC. Personalized hypertension treatment recommendations by a data-driven model. [cited 2025 Jan 2]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.TheCreativeCommonsPublicDomainDedicationwaiver>
41. Tang A, Yang E, Ebinger JE. Non-Dipping Blood Pressure or Nocturnal Hypertension: Does One Matter More? Current Hypertension Reports. Springer; 2023.
42. Kario K, Hoshide S, Tomitani N, Nishizawa M, Yoshida T, Kabutoya T, et al. Inconsistent Control Status of Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure All Taken Using the Same Device: The HI-JAMP Study Baseline Data. Am J Hypertens [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jan 2];36(2):90–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36053278/>
43. Liu J, Li Y, Zhang X, Bu P, Du X, Fang L, et al. Management of nocturnal hypertension: An expert consensus document from Chinese Hypertension League. The Journal of Clinical Hypertension [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jan 2];26(1):71. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10795100/>
44. O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. J Clin Hypertens. 2018 Jul 1;20(7):1108–11.
45. Cepeda M, Pham P, Shimbo D. Status of ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure monitoring for the diagnosis and management of hypertension in the US: an up-to-date review. Hypertens Res [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Jan 2];46(3):620–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36604475/>
46. Gavriilaki M, Anyfanti P, Nikolaidou B, Lazaridis A, Gavriilaki E, Douma S, et al. Nighttime dipping status and risk of cardiovascular

- events in patients with untreated hypertension: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Nov 30];22(11):1951–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.14039>
47. Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y, Kario K, et al. Association of Extreme Nocturnal Dipping with Cardiovascular Events Strongly Depends on Age. *Hypertension* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Nov 30];75(2):324–30. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14085>
48. Pilz N, Picone DS, Patzak A, Opatz OS, Lindner T, Fessler L, et al. Cuff-based blood pressure measurement: challenges and solutions. *Blood Press*. 2024 Dec 31;33(1).
49. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Quarti-Trevano F, Cuspidi C, Grassi G. Short- and Long-Term Reproducibility of Nighttime Blood Pressure Phenotypes and Nocturnal Blood Pressure Reduction. *Hypertension* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Nov 30];77(5):1745. Available from: [/pmc/articles/PMC9634725/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34725/)
50. Lo L, Hung SWS, Chan SSW, Mak CL, Chan PF, Chao DVK. Prognostic value of nocturnal blood pressure dipping on cardiovascular outcomes in Chinese patients with hypertension in primary care. *J Clin Hypertens*. 2021 Jul 1;23(7):1291–9.
51. Staessen JA, Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure with Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019 Aug 6;322(5):409–20.
52. Hinton TC, Adams ZH, Baker RP, Hope KA, Paton JFR, Hart EC, et al. Investigation and Treatment of High Blood Pressure in Young People. *Hypertension* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Nov 30];75(1):16–22. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13820>

53. Schaare HL, Blöchl M, Kumral D, Uhlig M, Lemcke L, Valk SL, et al. Associations between mental health, blood pressure and the development of hypertension. *Nature Communications* 2023 14:1 [Internet]. 2023 Apr 7 [cited 2023 Nov 30];14(1):1–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-37579-6>
54. Tokioka S, Nakaya N, Nakaya K, Takase M, Kogure M, Hatanaka R, et al. Association of Central Blood Pressure and Carotid Intima Media Thickness with New-Onset Hypertension in People with High Normal Blood Pressure. *J Atheroscler Thromb*. 2023;
55. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kurylowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, “Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 1];18(5):1133. Available from: </pmc/articles/PMC9479724/>
56. Nsabimana P, Sombié OO, Pauwels NS, Boynito WG, Tariku EZ, Vasanthakalam H, et al. Association between urbanization and metabolic syndrome in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2024 Feb 1;34(2):235–50.
57. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C, Cosials JB, et al. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year

prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 1];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7680587/](#)

58. Yousefzadeh G, Sayyadi A, Najafipour H, Sabaghnejad V, Pezeshki S. Comparing the association of two metabolic syndrome definitions, *NCEP ATP III* and *IDF* , with the risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease: An analytical *cross-sectional* study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024 Jan 17;7(1).

59. Hernandez-Baixauli J, Quesada-Vázquez S, Mariné-Casadó R, Cardoso KG, Caimari A, Del Bas JM, et al. Detection of Early Disease Risk Factors Associated with Metabolic Syndrome: A New Era with the NMR Metabolomics Assessment. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Dec 1];12(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7146483/](#)

60. Devers MC, Campbell S, Simmons D. Influence of age on the prevalence and components of the metabolic syndrome and the association with cardiovascular disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2016 Apr 25 [cited 2023 Dec 1];4(1):195. Available from: [/pmc/articles/PMC4853802/](#)

61. Shim K, Gulhar R, Jialal I. Exploratory metabolomics of nascent metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 2019 Mar 1;33(3):212–6.

62. Viswanathan V, Mirshad R. Role of inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome: From Mechanisms to Interventions*. 2024 Jan 1;137–41.

63. Jialal I, Rajamani U, Adams-Huet B, Kaur H. Circulating pathogen associated molecular pattern-binding proteins and high mobility group box protein 1 in nascent metabolic syndrome: Implications for cellular toll-like receptor activity. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2023 Dec 2];236(1):182–7. Available

from: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915014012520/fulltext>

64. Bremer AA, Jialal I. Adipose Tissue Dysfunction in Nascent Metabolic Syndrome. *J Obes* [Internet]. 2013 [cited 2023 Dec 2];2013. Available from: <http://dx>.

65. Pahwa R, Adams-Huet B, Jialal I. The effect of increasing body mass index on cardio-metabolic risk and biomarkers of oxidative stress and inflammation in nascent metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 2017 May 1;31(5):810–3.

66. Guo T, Zheng S, Chen T, Chu C, Ren J, Sun Y, et al. The association of long-term trajectories of BMI, its variability, and metabolic syndrome: a 30-year prospective cohort study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jan 3];69. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2589537024000658/fulltext>

67. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr 4 [cited 2023 Dec 1];387(10026):1377. Available from: </pmc/articles/PMC7615134/>

68. Ahima RS. Overview of Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 3];3–14. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-031-40116-9_1

69. Flegal KM, Carroll D, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999-2010. *JAMA* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2023 Dec 1];307(5):491–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104933>

70. De Lorenzo A, Bianchi A, Maroni P, Iannarelli A, Di Daniele N, Iacopino L, et al. Adiposity rather than BMI determines metabolic risk. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2023 Dec 1];166(1):111–7. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S016752731101864X/fulltext>
71. Nowak MM, Niemczyk M, Gołębiowski S, Pączek L. Impact of Body Mass Index on All-Cause Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jan 3];13(8):2305. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/8/2305/htm>
72. Cristine Nascimento da Silva Coelho C, Luanna Barbosa Martins Bragança M, Rodrigues de Oliveira B, Bettiol H, Ant M, Barbieri onio, et al. Incidence of metabolic syndrome in adults with healthy weight, normal weight obesity, and overweight/obesity. 2021 [cited 2023 Dec 1]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111134>
73. Elbassuoni E. Better association of waist circumference with insulin resistance and some cardiovascular risk factors than body mass index. *Endocr Regul*. 2013;47(1):3–14.
74. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, et al. Normal Weight Obesity Is Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Adults from a Middle-Income Country. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 28 [cited 2023 Dec 1];8(3):e60673. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060673>
75. Agius R, Pace NP, Fava S. Phenotyping obesity: A focus on metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy normal weight. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jan

- 3];40(2):e3725. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3725>
76. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk—a narrative review. *International Journal of Obesity* 2021 45:10 [Internet]. 2021 May 18 [cited 2023 Dec 1];45(10):2141–55. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-021-00858-7>
77. Stefan N, Schick F, H€ Aring HU. Cell Metabolism Perspective Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab* [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 1];26:292–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>
78. Rakhmat II, Putra ICS, Wibowo A, Henrina J, Nugraha GI, Ghozali M, et al. Cardiometabolic risk factors in adults with normal weight obesity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Obes* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Dec 1];12(4):e12523. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cob.12523>
79. Ishfaq F, Iqtadar S, Lodhi S, Kanwal S, Amir H, Ishfaq A, et al. Relationship of visceral adiposity index (VAI) and visceral body fat among metabolically obese normal weight individuals from Pakistan. *Obesity Pillars*. 2024 Dec 1;12:100140.
80. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2023 Dec 1];40(34):2849. Available from: [/pmc/articles/PMC6933870/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811111/)
81. Akivis Y, Alkaissi H, McFarlane SI, Bukharovich I. The Role of Triglycerides in Atherosclerosis: Recent Pathophysiologic Insights and Therapeutic Implications. *Curr Cardiol Rev*. 2024 Jan 29;20(2).

82. Hernandez P, Passi N, Modarressi T, Kulkarni V, Soni M, Burke F, et al. Clinical Management of Hypertriglyceridemia in the Prevention of Cardiovascular Disease and Pancreatitis. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 2];23(11):3. Available from: [/pmc/articles/PMC8436578/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436578/)
83. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Dec 2];41(1):111–88. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
84. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2023 Dec 2];139(25):E1082–143. Available from: <http://ahajournals.org>
85. Jomard A, Osto E. High Density Lipoproteins: Metabolism, Function, and Therapeutic Potential. Vol. 7, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2020.
86. Kajani S, Curley S, McGillicuddy FC. Molecular Sciences Unravelling HDL-Looking beyond the Cholesterol Surface to the Quality Within. [cited 2023 Dec 2]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
87. Besler C, Heinrich K, Rohrer L, Doerries C, Riwanto M, Shih DM, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-

activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jul 7 [cited 2023 Dec 2];121(7):2693. Available from: [/pmc/articles/PMC3223817/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511171/)

88. González B, Luis Sanchez-Quesada J, Klobučar I, Stadler JT, Klobučar L, Lechleitner M, et al. Associations between Endothelial Lipase, High-Density Lipoprotein, and Endothelial Function Differ in Healthy Volunteers and Metabolic Syndrome Patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 2]; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms24032073>

89. Itabe H, Kato R, Sawada N, Obama T, Yamamoto M. The Significance of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Body Fluids as a Marker Related to Diseased Conditions. *Curr Med Chem*. 2018 Mar 9;26(9):1576–93.

90. Smetanina N, Valickas R, Vitkauskienė A, Albertsson-Wikland K, Verkauskienė R. Prevalence of Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Metabolism among 10- to 17-Year-Old Overweight and Obese Lithuanian Children and Adolescents. *Obes Facts* [Internet]. 2021 Jun 17 [cited 2023 Dec 9];14(3):271–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000514720>

91. Teresa Martínez-Larrad M, Corbató N-Anchuelo A, Fernández-Pérez C, Lazcano-Redondo Y, Escobar-Jiménez F, Serrano-Ríos M. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. 2016 [cited 2023 Dec 9]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.003>

92. Kamenova P. Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnology and Biotechnological Equipment* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Dec 9];34(1):30–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tbeq20>

93. Sasaki N, Ueno Y, Higashi Y. Indicators of insulin resistance in clinical practice. *Hypertension Research* 2023 47:4 [Internet]. 2024 Jan 4 [cited 2025 Jan 3];47(4):978–80. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41440-023-01566-7>
94. Onuh JO, Qiu H, Dessalvi CC, Fanos V, D’aloja E. Metabolic Profiling and Metabolites Fingerprints in Human Hypertension: Discovery and Potential. *Metabolites* 2021, Vol 11, Page 687 [Internet]. 2021 Oct 7 [cited 2023 Dec 9];11(10):687. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/11/10/687/htm>
95. Maresh M, Lawrence JM, Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Deerochanawong C, et al. Association of Glucose Metabolism and Blood Pressure during Pregnancy with Subsequent Maternal Blood Pressure HHS Public Access. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 9];36(1):61–8. Available from: http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms
96. Janghorbani M, Bonnet F, Amini M. Glucose and the risk of hypertension in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Hypertension Research* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 9];38:349–54. Available from: www.nature.com/hr
97. Lender D, Arauz-Pacheco C, Adams-Huet B, Raskin P. Essential Hypertension Is Associated With Decreased Insulin Clearance and Insulin Resistance. *Hypertension* [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 9];29(1):111–4. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.hyp.29.1.111>
98. Kobayashi R, Sato K, Sakazaki M, Nagai Y, Iwanuma S, Ohashi N, et al. Acute effects of difference in glucose intake on arterial stiffness in healthy subjects. 2021 [cited 2023 Dec 9]; Available from: www.cardiologyjournal.org

99. Kobayashi R, Sato K, Sakazaki M, Nagai Y, Iwanuma S, Ohashi N, et al. Acute effects of difference in glucose intake on arterial stiffness in healthy subjects. *Cardiol J*. 2021;28(3):446–52.
100. Han Z, Kang X, Zhang J, Wang J, Liu Y, Liu J, et al. Glycated Hemoglobin and Risk of Arterial Stiffness in a Chinese Han Population: A Longitudinal Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 29;13.
101. Alghamdi YA, Al-Shahrani FS, Alanazi SS, Alshammari FA, Alkhudair AM, Jatoi NA. The Association of Blood Glucose Levels and Arterial Stiffness (Cardio-Ankle Vascular Index) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. 2021;
102. Markus MRP, Rospleszcz S, Ittermann T, Baumeister SE, Schipf S, Siewert-Markus U, et al. Glucose and insulin levels are associated with arterial stiffness and concentric remodeling of the heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Nov 4;18(1).
103. Li M, Zhan A, Huang X, Hu L, Zhou W, Wang T, et al. Positive association between triglyceride glucose index and arterial stiffness in hypertensive patients: The China H-type Hypertension Registry Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Sep 18;19(1).
104. Інсулінорезистентність у питаннях і відповідях ч.1 - Статті - Внутрішні хвороби [Internet]. [cited 2025 Jan 3]. Available from: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.8.201>.
105. Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 10];51(2):193–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23420066/>

106. Nayak VKR, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022 May 1;72(5):986–8.
107. Tao LC, Xu J ni, Wang T ting, Hua F, Li JJ. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. Vol. 21, *Cardiovascular Diabetology*. BioMed Central Ltd; 2022.
108. Muhammad IF, Bao X, Nilsson PM, Zaigham S. Triglyceride-glucose (TyG) index is a predictor of arterial stiffness, incidence of diabetes, cardiovascular disease, and all-cause and cardiovascular mortality: A longitudinal two-cohort analysis. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2023 Jan 4 [cited 2023 Dec 10];9:1035105. Available from: [/pmc/articles/PMC9846351/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4046351/)
109. Kudryavtseva O, Lyngsø KS, Jensen BL, Dimke H. Nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor, and smooth muscle-dependent mechanisms contribute to magnesium-dependent vascular relaxation in mouse arteries. *Acta Physiologica* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jan 3];240(3):e14096. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apha.14096>
110. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015, Vol 7, Pages 8199-8226 [Internet]. 2015 Sep 23 [cited 2023 Dec 10];7(9):8199–226. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/7/9/5388/htm>
111. Kostov K, Halacheva L. Molecular Sciences Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. 2018 [cited 2023 Dec 10]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
112. Banjanin N, Belojevic G. Relationship of dietary magnesium intake and serum magnesium with hypertension: a review. *Magnes Res* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Dec 10];34(4):166–71. Available

- from: https://www.jle.com/fr/revues/mrh/e-docs/relationship_of_dietary_magnesium_intake_and_serum_magnesium_with_hypertension_a_review_322058/article.phtml?tab=texte
113. Wu Z, Ruan Z, Liang G, Wang X, Wu J, Wang B. Association between dietary magnesium intake and peripheral arterial disease: Results from NHANES 1999–2004. PLoS One [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Dec 10];18(8):e0289973. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0289973>
 114. Ann A, Rajitha Panonnummal M. 'Magnesium'-the master cation-as a drug-possibilities and evidences. BioMetals [Internet]. [cited 2024 Feb 5];34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00328-7>
 115. Razzaque MS. Magnesium: Are We Consuming Enough? 2018 [cited 2024 Feb 5]; Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
 116. Gröber U. Magnesium and Drugs. International Journal of Molecular Sciences 2019, Vol 20, Page 2094 [Internet]. 2019 Apr 28 [cited 2024 Feb 5];20(9):2094. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2094/htm>
 117. Sun X, Zhuang X, Huo M, Feng P, Zhang S, Zhong X, et al. Serum magnesium and the prevalence of peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Atherosclerosis [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Dec 10];282:196–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658844/>
 118. Yogi A, Callera GE, Antunes TT, Tostes RC, Touyz RM. Vascular biology of magnesium and its transporters in hypertension. Magnes Res [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Dec 10];23(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199786/>
 119. López-Baltanás R, Rodríguez-Ortiz ME, Díaz-Tocados JM, Martínez-Moreno JM, Membrives C, Rodelo-Haad C, et al. Dietary Mg

- Supplementation Decreases Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Dysfunction in an Experimental Model of Metabolic Syndrome with Renal Failure. *Antioxidants* (Basel) [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Dec 10];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36829843/>
120. Sakevych VD, Trybrat TA, Sakevych VI, Serazhim SN, Subota EN. Metabolic syndrome and the phenomenon of insulin resistance. Geriatric aspects of the problem. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2019;2(2):53.
121. Savchenko LG, Digtar NI, Selikhova LG, Kaidasheva EI, Shlykova OA, Vesnina LE, et al. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Dec 10];57(3):233–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901315/>
122. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res* [Internet]. 2017 Feb 17 [cited 2023 Dec 10];120(4):713–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209797/>
123. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Jimenez MTB, et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 [cited 2023 Dec 10];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341533/>
124. Dominguez LJ, Gea A, Ruiz-Estigarribia L, Sayón-Orea C, Fresán U, Barbagallo M, et al. Low Dietary Magnesium and Overweight/Obesity in a Mediterranean Population: A Detrimental Synergy for the Development of Hypertension. *The SUN Project. Nutrients* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Dec 10];13(1):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33396318/>

125. Berezhnyakova M, Zalubovska O, Berezhnyakov I, Lytvynenko M, Doroshenko O. Diagnosis and clinical significance of magnesium deficiency in the body. *Med Today Tomorrow*. 2023 Mar 31;92(1).
126. Patni N, Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Muhammad A. Magnesium and Hypertension: Decoding Novel Anti-hypertensives. *Cureus* [Internet]. 2022 Jun 11 [cited 2023 Dec 10];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35836446/>
127. Castiglioni S. Editorial of Special Issue “Magnesium in Human Health and Disease.” *Nutrients* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Jan 3];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444647/>
128. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, Warren H, Gao H, Caulfield M, et al. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors: Associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events. *Circulation* [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2024 Jan 2];137(7):653–61. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030898>
129. Pescatello LS, Wu Y, Gao S, Livingston J, Sheppard BB, Chen MH. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. *BMJ Open Sport Exerc Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jan 2];7(1):e000895. Available from: <https://bmjopensem.bmj.com/content/7/1/e000895>
130. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Circulation. *Circulation* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 2];143:1542–67. Available from: <http://ahajournals.org>
131. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, Newell J, Newell M, Dwyer CP, et al. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people

with hypertension: A network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(3):247–55.

132. Zhong L, Chen W, Wang T, Zeng Q, Lai L, Lai J, et al. Alcohol and Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses Base on Prospective Cohort Studies. *Front Public Health*. 2022 May 4;10:859947.

133. Chekalina N. Resveratrol reduces the inflammatory activation of endothelium in patients with coronary heart disease combined with autoimmune thyroiditis. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2016 Sep 15;3(41):21–6.

134. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, Magee MJ, Haw JS, Narayan KMV, et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2024 Jan 1];3(2):e1921618–e1921618. Available from:

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2761547>

135. Cohen JB. What Is New in the ESC Hypertension Guideline? Hypertension [Internet]. 2025 Jan [cited 2025 Jan 3];82(1):11–3. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23724>

136. Pawliczak F, Bielecka-Dąbrowa A, Maciejewski M, Banach M. Treating mild hypertension in young adults: is pharmacotherapy necessary? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2024 Jan 1];21(10):1115–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ieop20>

137. Hinton TC, Adams ZH, Baker RP, Hope KA, Paton JFR, Hart EC, et al. Investigation and Treatment of High Blood Pressure in Young People: Too Much Medicine or Appropriate Risk Reduction? Hypertension [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Jan 1];75(1):16–22. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13820>.
138. Johnson HM, Warner RC, Bartels CM, LaMantia JN. “They’re younger… it’s harder.” Primary providers’ perspectives on hypertension management in young adults: a multicenter qualitative study. BMC Res Notes. 2017 Dec 3;10(1):9.
139. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 Position paper of the German Cardiac Society. Clinical Research in Cardiology [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 2];108(3):1175–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>
140. Mendlowicz V, Garcia-Rosa ML, Gekker M, Wermelinger L, Berger W, Luz MP De, et al. Post-traumatic stress disorder as a predictor for incident hypertension: a 3-year retrospective cohort study. Psychol Med [Internet]. 2023 Jan 14 [cited 2024 Jan 2];53(1):132–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/posttraumatic-stress-disorder-as-a-predictor-for-incident-hypertension-a-3year-retrospective-cohort-study/E9871BF6E561EDC0A40BF576475395D2>
141. Conversano C, Orrù G, Pozza A, Miccoli M, Ciacchini R, Marchi L, et al. Is Mindfulness-Based Stress Reduction Effective for People with Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Years of Evidence. 2021 [cited 2024 Jan 2]; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18062882>
142. Shin D, Choi J, Lee HY. Suboptimal control status of young hypertensive population. Clin Hypertens. 2023 May 1;29(1):13.

143. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. biomolecules Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. [cited 2023 Dec 10]; Available from: www.mdpi.com/journal/biomolecules
144. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathol Int* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Dec 10];72(3):151–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pin.13202>
145. Barseghian A, Padro T, Bernhagen J, Kim SH, Kim HL. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* | www.frontiersin.org [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 2];1:41. Available from: www.frontiersin.org
146. Pusterla L, Radovanovic D, Muggli F, Erne P, Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, et al. Impact of Cardiovascular Risk Factors on Arterial Stiffness in a Countryside Area of Switzerland: Insights from the Swiss Longitudinal Cohort Study. *Cardiol Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 10];11(4):545–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152116/>
147. Zolotaryova NA, Vastyanov RS, Gunenko II, Herasimenko OS. Influence of sex, age and degree of arterial hypertension on the vascular wall stiffness.
148. Muhire G, Iulita MF, Vallerand D, Youwakim J, Gratuze M, Petry FR, et al. Arterial Stiffness Due to Carotid Calcification Disrupts Cerebral Blood Flow Regulation and Leads to Cognitive Deficits. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* [Internet]. 2019 May 5 [cited 2023 Dec 22];8(9). Available from: [/pmc/articles/PMC6512142/](https://pmc/articles/PMC6512142/)
149. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012 Jul;1(4):1–10.
150. Chowienczyk P, Humphrey JD, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Mitchell GF. HYPERTENSION COMPENDIUM Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 15];128:864–86. Available from: www.ahajournals.org/journal/res
151. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018 Mar 1;314(3):R387–98.

152. Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A, Raignault A, Caland L, Labbé P, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2018 Jun 18 [cited 2023 Dec 22];314(6):H1214–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29451817/>
153. Homan TD, Bordes SJ, Cichowski E. Physiology, Pulse Pressure. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 10 [cited 2023 Dec 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482408/>
154. Dart AM. Should pulse pressure influence prescribing? *Aust Prescr*. 2017 Feb 1;26–9.
155. Olavi Tikkanen H, Kiviniemi AM, A Heinonen IH, Van Lieshout JJ, P Van Der Ster BJ, Van Lieshout JJ, et al. Modeling Arterial Pulse Pressure From Heart Rate During Sympathetic Activation by Progressive Central Hypovolemia. *Frontiers in Physiology* | www.frontiersin.org [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 22];1:353. Available from: www.frontiersin.org
156. Seekircher L, Tschiderer L, Lind L, Safarova MS, Kavousi M, Ikram MA, et al. Intima-media thickness at the near or far wall of the common carotid artery in cardiovascular risk assessment. *European Heart Journal Open* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jan 8];3(5):oead089. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10575622/>
157. Joris PJ, Plat J, Bakker SJL, Mensink RP. Long-term magnesium supplementation improves arterial stiffness in overweight and obese adults: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial, . *Am J Clin Nutr*. 2016 May 1;103(5):1260–6.
158. Schutten JC, Joris PJ, Groendijk I, Eelderink C, Groothof D, van der Veen Y, et al. Effects of Magnesium Citrate, Magnesium Oxide, and Magnesium Sulfate Supplementation on Arterial Stiffness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Intervention Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2023 Dec 10];11(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35253448/>

159. Yorifuji M, Kuragano T, Kawada S, Fukao W, Toyoda K, Nakanishi T. Factors associated with serum magnesium and vascular stiffness in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 10];22(3):342–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227572/>
160. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Dec 10];1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33447739/>
161. Salehidoost R, Taghipour Boroujeni G, Feizi A, Aminorroaya A, Amini M. Effect of oral magnesium supplement on cardiometabolic markers in people with prediabetes: a double blind randomized controlled clinical trial. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Dec 10];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36307427/>
162. Shahmoradi S, Chiti H, Tavakolizadeh M, Hatami R, Motamed N, Ghaemi M. The Effect of Magnesium Supplementation on Insulin Resistance and Metabolic Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized Clinical Trial. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jan 3];202(3):941–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-023-03744-7>
163. Rosanoff A, Costello RB, Johnson GH. Effectively Prescribing Oral Magnesium Therapy for Hypertension: A Categorized Systematic Review of 49 Clinical Trials. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 10];13(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435187/>
164. Vermeulen EA, de Jong HBT, Blomjous AGA, Eelderink C, Hoekstra T, Elders PJM, et al. Magnesium intake and vascular structure and function: the Hoorn Study. *Eur J Nutr* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Dec 10];61(2):653–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34491389/>
165. Cunha AR, D’El-Rei J, Medeiros F, Umbelino B, Oigman W, Touyz RM, et al. Oral magnesium supplementation improves endothelial function and attenuates subclinical atherosclerosis in thiazide-treated hypertensive women. *J Hypertens*

- [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 10];35(1):89–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27759579/>
166. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Vol. 310, JAMA. American Medical Association; 2013. p. 2191–4.
167. Rassudina K. Physician's Code of Ethics: Education of Dignity. *Filosofiya osvity Philosophy of Education*. 2021 Jun 25;26(2):121–9.
168. Всеукраїнський з'їзд лікарських організацій X з'їзд всеукраїнського лікарського товариства. Етичний кодекс лікаря України.
169. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jan 3];8(4):472–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13679-019-00357-x>
170. Міністерство Охорони здоров'я України. Duodecim Medical Publications . 2017. Настанова 00498. Метаболічний синдром.
171. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity Clinical Practice Guideline. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 10];182:1–32. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893>
172. Ozemek C, Laddu DR, Arena R, Lavie CJ. The role of diet for prevention and management of hypertension. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Jan 3];33(4):388–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29771736/>
173. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Guidelines/Recommendations Metabolic Syndrome Metabolic syndrome- a new definition and management guidelines. *Agnieszka Mastalerz-Migas*. 2022;16:24.

174. Поворознюк В, Костромін Г, Заверуха Н. Вік, індекс маси тіла, особливості тілобудови в жінок у постменопаузальному періоді із хронічним захворюванням вен нижніх кінцівок.
175. Ware JE Jr SC. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. . Med Care. 1992 Jun;30(6):473–83.
176. Bilovol OM, Kniazkova II, Bogun MV, Kuzminova NV, Korneichuk VI, Gavrylyuk AO. Efficacy of pharmacological correction of magnesium deficiency in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. World of Medicine and Biology. 2020;16(72):011.
177. Maksymets TA, Bondarenko OO, Sklyarov YeYa. Тригліцерид-глюкозний індекс як опосередкований маркер інсулінорезистентності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини [Internet]. 2018 Oct 2 [cited 2023 Dec 11];(3):81–5. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/8985>
178. Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Carlos Olivar L, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population [version 2; referees: 2 approved]. 2017;
179. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. [cited 2023 Dec 10]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/34/2849/5524773>
180. New modalities of ultrasound-based intima-media thickness, arterial stiffness and non-coronary vascular calcifications detection to assess cardiovascular risk - PubMed [Internet]. [cited 2023 Dec 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25967718/>
181. Fernández-Alvarez V, Linares Sánchez M, López Alvarez F, Suárez Nieto C, Mäkitie AA, Olsen KD, et al. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis.

- Cardiol Ther [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Dec 10];11(2):231–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35362868/>
182. Saba L, Cau R, Murgia A, Nicolaides AN, Wintermark M, Castillo M, et al. Carotid Plaque-RADS. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024 Jan;17(1):62–75.
183. Sun JY, Huang WJ, Hua Y, Qu Q, Cheng C, Liu HL, et al. Trends in general and abdominal obesity in US adults: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2018). *Front Public Health*. 2022 Oct 6;10.
184. Mouchti S, Orliacq J, Reeves G, Chen Z. Assessment of correlation between conventional anthropometric and imaging-derived measures of body fat composition: a systematic literature review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med Imaging* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 5];23(1):1–11. Available from: <https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-023-01063-w>
185. Huang QF, Yang WY, Asayama K, Zhang ZY, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Dec 15];77(2):254–64. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14591>
186. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Cozzio S, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens*. 2019 Jul;37(7):1419–26.
187. Clinical research .Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values” The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration †. [cited 2024 Feb 28]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/31/19/2338/441416>

188. S R, Murugiah J, R R. Correlation of serum magnesium levels with blood pressure in normotensives and hypertensives. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2019;(0):1.
189. Shugaa Addin N, Schlett CL, Bamberg F, Thorand B, Linseisen J, Seissler J, et al. Subclinical Cardiovascular Disease Markers in Relation to Serum and Dietary Magnesium in Individuals from the General Population: The KORA-MRI Study. *Nutrients* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jan 9];14(23):4954. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9741061/>
190. Darooghegi Mofrad M, Djafarian K, Mozaffari H, Shab-Bidar S. Effect of magnesium supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Jan 9];273:98–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709832/>
191. Dibaba DT, Xun P, Song Y, Rosanoff A, Shechter M, He K. The effect of magnesium supplementation on blood pressure in individuals with insulin resistance, prediabetes, or noncommunicable chronic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2017 Mar 1;106(3):921–9.
192. Han H, Fang X, Wei X, Liu Y, Jin Z, Chen Q, et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J* [Internet]. 2017 May 5 [cited 2024 Feb 5];16(1):1–12. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0247-4>
193. Goncharuk O, Matyukha L, Protsiuk O. Effects of Complex Therapy with Lifestyle Modification in Patients with Hypertension and Obesity. *Fam Med*. 2021 Dec 30;(5–6):13–20.
194. Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med*. 2018 Jun;Volume 11:241–54.

195. Boos CJ, Toon LT, Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Dec 16;21(1):139.
196. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension.
197. First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it [Internet]. [cited 2024 Feb 25]. Available from: <https://www.who.int/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>
198. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep 16 [cited 2024 Feb 7];390(10100):1345–422. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919119/>
199. Ngwasiri C, Kinoré M, Samadoulougou S, Kirakoya-Samadoulougou F. Sex-specific-evaluation of metabolic syndrome prevalence in Algeria: insights from the 2016–2017 non-communicable diseases risk factors survey. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Feb 25];13(1):18908. Available from: [/pmc/articles/PMC10622436/](https://pmc/articles/PMC10622436/)
200. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al. Impact of Age and Gender on the Prevalence and Prognostic Importance of the Metabolic Syndrome and Its Components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS One*. 2014 Sep 22;9(9):e107294.
201. Bondarenko OO, Sorochnka MI. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції — від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018 Oct 1;3(3):13–9.
202. Moreno M, Puig J, Moreno-Navarrete JM, Xifra G, Ortega F, Ricart W, et al. Lean mass, and not fat mass, is an independent determinant of carotid intima media thickness in obese subjects. *Atherosclerosis*. 2015 Dec;243(2):493–8.

203. Yuan W, Zhang Y, Chen L, Liu J, Chen M, Guo T, et al. Lean body mass positively associate with blood pressure in Chinese adults: the roles of ages and body fat distribution. *BMC Public Health*. 2023 Dec 7;23(1):2453.
204. Yu S, Zhao S, Tang J, Zhao Y, Xu C, Li M, et al. Fat-free mass may play a dominant role in the association between systolic blood pressure and body composition in children and adolescents. *British Journal of Nutrition*. 2024 Feb 28;131(4):622–9.
205. Zhao S, Tang J, Zhao Y, Xu C, Xu Y, Yu S, et al. The impact of body composition and fat distribution on blood pressure in young and middle-aged adults. *Front Nutr*. 2022 Sep 2;9.
206. Goncharuk O, Matyukha L, Protsiuk O. Effects of Complex Therapy with Lifestyle Modification in Patients with Hypertension and Obesity. *Fam Med*. 2021 Dec 30;(5–6):13–20.
207. Міщук ВГ, Григорук ГВ, Бацур МІ. Детермінанти якості сну у хворих на ожиріння у поєднанні з артеріальною гіпертензією та синдромом подразненої кишки з запорми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022 Mar 25;(4):122–7.
208. Buriakovska O. The Relationship between Antihypertensive Therapy and Sleep Disorders in Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus Type 2. *Ukrains'kij žurnal medicini, biologiï ta sportu*. 2020 Jul 21;5(4):124–30.
209. Romanenko IY, Tretyak OE. Metabolic consequences of sleep disorders. Review. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2022 Jun 16;(2):39–46.
210. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. *StatPearls [Internet]*. 2023 Nov 5 [cited 2024 Feb 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>
211. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The Concept of Normal Weight Obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan;56(4):426–33.
212. Chuang HH, Li WC, Sheu BF, Liao SC, Chen JY, Chang KC, et al. Correlation between body composition and risk factors for cardiovascular disease

- and metabolic syndrome. *Biofactors* [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Feb 28];38(4):284–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689563/>
213. Zhang S, Jiang H, Wang L, Jia X, Zhang J, Wang H, et al. Longitudinal relationship between body fat percentage and risk of type 2 diabetes in Chinese adults: Evidence from the China Health and Nutrition Survey. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Nov 29 [cited 2024 Feb 28];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36523583/>
214. Börgeson E, Tavajoh S, Lange S, Jessen N. The challenges of assessing adiposity in a clinical setting. *Nature Reviews Endocrinology* 2024 20:10 [Internet]. 2024 Jul 15 [cited 2025 Jan 23];20(10):615–26. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-024-01012-9>
215. Matyukha LF, Goncharuk OYu. Морфометричні та антропометричні обстеження при веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020 May 6;(1):128–35.
216. Xing Y, Liu J, Gao Y, Zhu Y, Zhang Y, Ma H. Stronger Associations of TyG Index with Diabetes Than TyG-Obesity-Related Parameters: More Pronounced in Young, Middle-Aged, and Women. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 4];16:3795–805. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=dms20>
217. Maithili Karpaga Selvi N, Nandhini S, Sakthivadivel V, Lokesh S, Raghavan SRINIVASAN A, Sumathi S, et al. Maedica-a Journal of Clinical Medicine MAEDICA-a Journal of Clinical Medicine Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA 1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica A Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 28];16(3):2021. Available from: <https://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.3.375>
218. Alizargar J, Bai CH, Hsieh NC, Fang S, Wu V. Use of the triglyceride-glucose index (TyG) in cardiovascular disease patients. [cited 2024 Feb 28]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0982-2>
219. Peng N, Kuang M, Peng Y, Yu H, Zhang S, Xie G, et al. Associations between TyG-BMI and normal-high blood pressure values and hypertension:

cross-sectional evidence from a non-diabetic population. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Apr 24;10.

220. Huang Z, Ding X, Yue Q, Wang X, Chen Z, Cai Z, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and stroke incidence in patients with hypertension: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Feb 28];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35897017/>

221. Chen Y, Hu P, He Y, Qin H, Hu L, Yang R. Association of TyG index and central obesity with hypertension in middle-aged and elderly Chinese adults: a prospective cohort study. *Scientific Reports* | [Internet]. 123AD [cited 2024 Mar 4];14:2235. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52342-7>

222. Dang K, Wang X, Hu J, Zhang Y, Cheng L, Qi X, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jan 6;23(1):8.

223. Mirr M, Skrypnik D, Bogdański P, Owecki M. Newly proposed insulin resistance indexes called TyG-NC and TyG-NHtR show efficacy in diagnosing the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021 Dec 16;44(12):2831–43.

224. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaes D, Martinez-Bello D, Sciences H, Khan A, Lopez-Jaramillo P, et al. Association of the triglyceride glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 4];4:e23–33. Available from: www.thelancet.com/

225. Sobol VO, Lizogub VG, Puzanova OG, Moshkovska YuO. Метаболічні порушення у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням. *Український терапевтичний журнал* [Internet]. 2019 Sep 25 [cited 2024 Feb 1];0(3):34–40. Available from: <http://utj.com.ua/article/view/181424>

226. Onor ICO, Johnston EK, Little NG, Hill LM, Lawal OE, Payne CJ, et al. Evaluation of serum magnesium differences in hypertensive crises and control

patients: A randomly matched case-control study. *J Clin Hypertens*. 2021 Jun 1;23(6):1229–38.

227. Onor IO, Hill LM, Famodimu MM, Coleman MR, Huynh CH, Beyl RA, et al. Association of Serum Magnesium with Blood Pressure in Patients with Hypertensive Crises: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2021, Vol 13, Page 4213 [Internet]. 2021 Nov 24 [cited 2024 Mar 5];13(12):4213. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/12/4213/htm>

228. Liu M, Dudley SC. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 5];9(10):1–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977544/>

229. Severino P, Netti L, Mariani MV, Maraone A, Amato AD', Scarpati R, et al. Prevention of Cardiovascular Disease: Screening for Magnesium Deficiency. 2019 [cited 2024 Mar 5]; Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4874921>

230. Dinicolantonio JJ, O'keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis Coronary artery disease. *Open Heart* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 5];5:668. Available from: <http://openheart.bmj.com/>

231. Bereznyakova M, Zalubovska O, Bereznyakov I, Lytvynenko M, Doroshenko O. Diagnosis and clinical significance of magnesium deficiency in the body. *Med Today Tomorrow*. 2023 Mar 31;92(1).

232. Bilovol O.M. KII, BMV, KNV, KVI, G. Efficacy of pharmacological correction of magnesium deficiency in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. *world of medicine and biology* . 2020;№2(72).

233. Marushko Yu V., Kostynska NH, Hyshchak T V. Exercise tolerance in school-age children with hypertension based on body weight. *Zaporozhye Medical Journal*. 2021 Jul 1;23(4):509–15.

234. Islam JY, Zaman MM, Ahmed JU, Choudhury SR, Khan H, Zissan T. Sex differences in prevalence and determinants of hypertension among adults: a cross-sectional survey of one rural village in Bangladesh. *BMJ Open*. 2020 Sep 1;10(9):e037546.

235. Новак-Мазепа ХО, Сачук НВ, Марущак МІ. Аналіз факторів, що асоціюються з артеріальною гіпертензією та якістю життя пацієнтів. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2023 Jan 16;(1):60–7.
236. Sirenko YuM, Rekovets OL, Radchenko GD. Артеріальна гіпертензія та стрес: С-тип артеріальної гіпертензії та резистентність до антигіпертензивної терапії. HYPERTENSION. 2022 Nov 6;15(3–4):18–29.
237. Chen SH, Chen SC, Lai YP, Chen PH, Yeh KY. Abdominal obesity and hypertension are correlated with health-related quality of life in Taiwanese adults with metabolic syndrome. BMJ Open Diab Res Care [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 5];8:947. Available from: <http://drc.bmj.com/>
238. Stein JD, Brown GC, Brown MM, Sharma S, Hollands H, Stein HD. The Quality of Life of Patients With Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2002 May 31;4(3):181–8.
239. Snarska K, Chorąży M, Szczepański M, Wojewódzka-Żeleznikowicz M, Ładny JR. Quality of Life of Patients with Arterial Hypertension. Medicina (B Aires). 2020 Sep 9;56(9):459.
240. Shah S, Abbas G, Aslam A, Randhawa FA, Khan FU, Khurram H, et al. Assessment of health-related quality of life among patients with obesity, hypertension and type 2 diabetes mellitus and its relationship with multimorbidity. PLoS One. 2023 Aug 4;18(8):e0289502.
241. Khoirunnisa SM, Akhmad AD. Quality of Life of Patient with Hypertension in Primary Health Care in Bandar Lampung. Indonesian Journal of Pharmacy. 2020 Jan 2;30(4):309.
242. Yeni Yulianti, Teten Tresnawan, Yosep Purnairawan, Susilawati, Arneta Oktavia. Identification Of Factors Affecting The Quality Of Life In Hypertension Patients. HealthCare Nursing Journal. 2023 Jul 13;5(2):711–21.
243. Adamu K, Feleke A, Muche A, Yasin T, Mekonen AM, Chane MG, et al. Health related quality of life among adult hypertensive patients on treatment in Dessie City, Northeast Ethiopia. PLoS One. 2022 Sep 29;17(9):e0268150.

244. Yusransyah Y, Halimah E, Suwantika AA. <p>Measurement of the Quality of Life of Prolanis Hypertension Patients in Sixteen Primary Healthcare Centers in Pandeglang District, Banten Province, Indonesia, Using EQ-5D-5L Instrument</p>. Patient Prefer Adherence. 2020 Jul;Volume 14:1103–9.
245. Tomitani N, Hoshide • Satoshi, Kario • Kazuomi. Novel blood pressure monitoring methods: perspectives for achieving 24-h blood pressure management•. Hypertension Research [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 6];46:2051–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01329-4>
246. Levine GN, Al-Khatib SM, Beckman JA, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 6];71:1269–324. Available from: www.acc.org
247. Zuo HJ, Ma JX, Wang JW, Chen XR. Assessing the routine-practice gap for home blood pressure monitoring among Chinese adults with hypertension. BMC Public Health [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Mar 6];20(1):1–9. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-09901-0>
248. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 5];19:643. Available from: www.nature.com/nrcardio
249. Sheikh AB, Sobotka PA, Garg I, Dunn JP, Minhas AMK, Shandhi MMH, et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. J Am Heart Assoc. 2023 May 2;12(9).
250. Ebinger JE, Driver M, Ouyang D, Botting P, Ji H, Rashid MA, et al. Variability independent of mean blood pressure as a real-world measure of cardiovascular risk. [cited 2024 Jan 5]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.

251. Huart J, Persu A, Lengelé JP, Krzesinski JM, Jouret F, Stergiou GS. Pathophysiology of the Nondipping Blood Pressure Pattern. Hypertension [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Feb 2];80(4):719–29. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19996>
252. Vazquez-Agra N, Cruces-Sande A, Mendez-Alvarez E, Soto-Otero R, Cinza-Sanjurjo S, Lopez-Paz JE, et al. Correlation between Blunted Nocturnal Decrease in Diastolic Blood Pressure and Oxidative Stress: An Observational Study. Antioxidants. 2022 Dec 9;11(12):2430.
253. Celik G, Yilmaz S, Ergulu Esmen S. Non-dipping blood pressure patterns and arterial stiffness parameters in patients with Behcet's disease. Hypertension Research. 2015 Dec 13;38(12):856–61.
254. Chin BN, Dickman KD, Koffer RE, Cohen S, Hall MH, Kamarck TW. Sleep and Daily Social Experiences as Potential Mechanisms Linking Social Integration to Nocturnal Blood Pressure Dipping. Psychosom Med. 2022 Apr;84(3):368–73.
255. Hamada T, Murata T, Narita K, Takahashi T, Wada Y, Kimura H, et al. The clinical significance of abnormal diurnal blood pressure variation in healthy late middle-aged and older adults. Blood Press. 2008 Jan 8;17(3):134–40.
256. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nat Rev Cardiol [Internet]. [cited 2024 Feb 25]; Available from: www.nature.com/nrcardio
257. Nishkumay OI, Mostbauer HV, Alekseenko OO, Moskalenko KI, Lazarev PO, Shevchuk MI. Arterial stiffness, vascular calcification and osteoporosis — common mechanisms of interaction (literature review). PAIN, JOINTS, SPINE. 2022 Jun 30;12(2):81–91.

258. Fushtey IM, Solovyuk YeA, Solovyuk AO. Interrelation between the changes in quality of life and arterial stiffness in patients with diabetes mellitus type 2 and concomitant obesity. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії* [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2023 Dec 15];18(4):71–5. Available from: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/12>
259. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of Arterial Stiffening: From Mechanotransduction to Epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Feb 2];40(5):1055–62. Available from: www.ahajournals.org/atvb/atvb-focus
260. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension* [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 15];72(4):796–805. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212>
261. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam study. *Stroke* [Internet]. 2001 [cited 2024 Feb 25];32(2):454–60. Available from: <http://ahajournals.org>
262. Yin LX, Ma CY, Wang S, Wang YH, Meng PP, Pan XF, et al. Reference Values of Carotid Ultrafast Pulse-Wave Velocity: A Prospective, Multicenter, Population-Based Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021 Jun;34(6):629–41.
263. Mitchell GF, Powell JT. Arteriosclerosis: A Primer for “in Focus” Reviews on Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Feb 25];40(5):1025–7. Available

from:

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.120.314208>

264. Barseghian A, Padro T, Bernhagen J, Kim SH, Kim HL. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* | www.frontiersin.org [Internet]. 2019 [cited 2024 Feb 25];1:41. Available from: www.frontiersin.org

265. Li W, Chen D, Tao Y, Lu Z, Wang D. Association between triglyceride-glucose index and carotid atherosclerosis detected by ultrasonography. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 21;21(1):137.

266. Cai Y, Sha W, Deng H, Zhang T, Yang L, Wu Y, et al. Correlation between the triglyceride-glucose index and arterial stiffness in Japanese individuals with normoglycaemia: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2024 Mar 5;24(1):30.

267. Lambrinoudaki I, Kazani MV, Armeni E, Georgiopoulos G, Tampakis K, Rizos D, et al. The TyG Index as a Marker of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness in Lean and Overweight Postmenopausal Women. *Heart Lung Circ*. 2018 Jun;27(6):716–24.

268. Zhao S, Yu S, Chi C, Fan X, Tang J, Ji H, et al. Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: the Northern Shanghai Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Dec 25;18(1):95.

269. Pavanello C, Ruscica M, Castiglione S, Mombelli GG, Alberti A, Calabresi L, et al. Triglyceride-glucose index: carotid intima-media thickness and cardiovascular risk in a European population. *Cardiovascular Diabetology* 2025 24:1 [Internet]. 2025 Jan 13 [cited 2025 Jan 22];24(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12933-025-02574-2>

270. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension* [Internet].

- 2016 Aug 1 [cited 2023 Dec 15];68(2):324–33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664>
271. Hasan EK, Mshimesh BAR, Rzoqi SS, Aziz LSA, Khazaal FAK, Marzooq AA, et al. Effect of magnesium l-lactate supplement on blood pressure and corrected qt interval in a sample of Iraqi women with metabolic syndrome. *Wiadomości Lekarskie*. 2023 Feb;76(2):360–9.
272. Aksit E, Gursul E, Aydin F, Samsa M, Ozcelik F. Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram. *Cardiovascular journal of Africa* • [Internet]. [cited 2023 Dec 15];28(1):14–8. Available from: www.cvja.co.za
273. Gibson R, Aljuraiban GS, Oude Griep LM, Vu TH, Steffen LM, Appel LJ, et al. Relationship of calcium and magnesium intakes with the dietary approaches to stop hypertension score and blood pressure: the International Study of Macro/micronutrients and Blood Pressure. *J Hypertens* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Jan 12];42(5):789–800. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2024/05000/relationship_of_calcium_and_magnesium_intakes_with.8.aspx

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Іваницька ТА, Казаков ЮМ, Гумінський ЮЙ. Роль інсулінорезистентності в розвитку ендотеліальної дисфункції при есенціальній артеріальній гіпертензії у пацієнтів молодого віку. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2 (2): 44-48 *(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено опрацювання літературних джерел, підготовлено текст статті)*

2. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Роль магнію в регулюванні артеріального тиску, тонуусу судин та вплив на розвиток жорсткості магістральних артерій. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; № 14(32): 987 - 999*(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)*

3. Ivanitskaya T. A., Burmak Yu. G., Ivanitskiy I. V., Petrov Ye.Ye., Kazakov Yu.M., Shut S.V. Hypomagnesemia as a predictor of early remodeling of blood vessels in young men with essential hypertension. The New Armenian Medical Journal. 2020; Vol. 14, № 2: 52–57. *(Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)* (Scopus).

4. Shut' S.V., Trybrat T.A., Ivanytska T.A., Goncharova O.O., Katrychenko L.O. The public awareness of overweight and obesity as a risk factor for cardiovascular diseases .The Medical and ecological problems. 2020; Vol 24, № 3-4:15-18. DOI <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.3-4.04> *Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)*

5. Іваницька Т.А. Казаков Ю.М. Ефективність застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням. «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; № 15(33): 1092-1105 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1092-1105](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1092-1105) (Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті)

6. Ivanytska TA, Kazakov YM, Petrov YY, Burmak YH, Ivanytskyi IV, Chekalina NI, Shut SV. Changes in the indicators of stiffness and remodeling of magistral arteries in young patients at the early stage of essential hypertension under conditions of syntropy with obesity. Pol Merkur Lekarski.2024; 52(1): 30-35. doi: 10.36740/Merkur202401105 (Здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, підготовлено текст статті)(Scopus).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Оцінка ремоделювання магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією залежно від наявності абдомінального ожиріння. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України .Київ.19–22 вересня 2023: 108 (Здобувачем проведено збір даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
8. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Показники еластичності судинної стінки магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією в умовах коморбідності ожирінням. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск). 2023;Том 143 № 4: 56-57 (Здобувачем проведено збір даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).
9. Т. А. Ivanytska, Yu. H. Burmak, Ye. Y. Petrov [at al.] Daily monitoring of arterial pressure as a method of early diagnosis of arterial hypertension in young patients.

Полтавські дні громадського здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Полтава, 25 травня 2018 року. Wiadomosci Lekarskie. 2018; Том LXXI № 3, ч. 2: 787. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*

- 10.Іваницька Т.А.,Бурмак Ю.Г.. і Іваницький І.В. Вплив фактора спадковості на розвиток первинної артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку. Здобутки клінічної і експериментальної медицини.2018; 2. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8938. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).*
- 11.Іваницька Т. А Казаков Ю. М. Іваницький І. В. Вплив рівня магнію на показники еластичності судин у пацієнтів молодого віку з артеріальною гіпертензією. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука - 2018", (м. Полтава, 16 листопада 2018 р.).Полтава.2018: 18–19. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів)*
- 12.Іваницька Т. А. Динаміка показників якості життя у хворих молодого віку на есенціальну гіпертензію за умов синтропії з абдомінальним ожирінням на тлі корекції клінічних проявів гіпомагніємії. Тези доповідей XXI Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 18-19 квітня 2024; Харків;2024:113-115
- 13.Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Особливості визначення абдомінального ожиріння у пацієнтів молодого віку з АГ залежно від наявності метаболічного синдрому. Український кардіологічний журнал.(Матеріали XXV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 24–27 вересня 2024 р.). 2024;Том 31:114-115 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів, підготовку тез до друку)*

Наукові праці, що додатково відображають результати дисертації:

14. Іваницька Т. А., Казаков Ю.М., Петров Є.Є., Бурмак Ю.Г. Сучасні дані щодо напрямів терапії есенціальної гіпертензії у хворих із метаболічним

синдромом і COVID-19 та визначення можливостей запобігання розвитку віддалених ускладнень. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; № 4 (32): 6–14. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, узагальнення результатів)*

Додаток 2

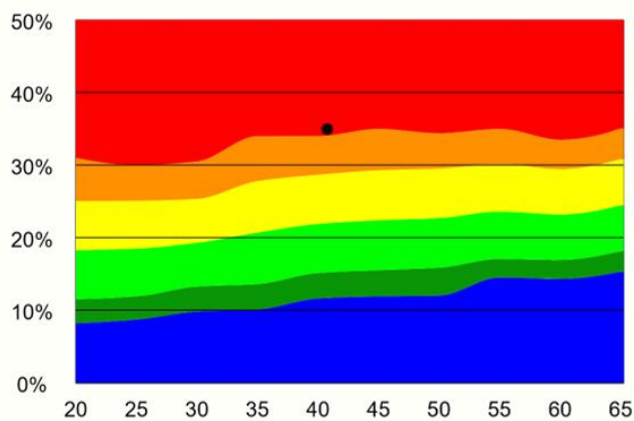
PrintDate : 2025-01-29

Patient Information

PatientID.....1070
Name.....Зінченко О.В.
BirthDate.....1984-05-03 (40.7)
Height.....170.0 cm
Menopause.....No

Doctor.....Іваницкий И. В.
Ethnicity.....WHITE
Gender.....Female
Weight.....88.0 kg
Fragility Fractures.....No

FAT Reference



BMI



BMI Information

* Total Body BMI = Weight / (Height * Height)

- BMI Average of age: 21.8
- Your BMI : 30.4
- Classification : Obese - 1

FAT Information

* Region : Abdomen FAT

- FAT Average of age: 22.0 %
- Your FAT : 34.9 %
- Classification : Obese - 2

Comment

Додаток 3.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка»

НАМН України

Фурманова О.В.

«21» березня 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Спосіб оптимізації терапії артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку в умовах синтропії з абдомінальним ожирінням

Установа – розробник, автори: ПДМУ, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36011. Асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Іваницька Т.А., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор Казаков Ю.М.

Джерело інформації: Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Ефективність застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; 15(33): 1092-1105

Базова установа, яка проводить впровадження ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України

Термін впровадження: 2023 - 2024 рр

Загальна кількість спостережень 21

Результати застосування методу за період з 04.12.2023р. до 12.03.2024р.

Позитивні (кількість спостережень) 21

Не визначені 0

Негативні 0

Ефективність впровадження: Застосування препарату магнію в комбінованій терапії артеріальної гіпертензії у пацієнтів молодого віку в умовах синтропії з абдомінальним ожирінням нормалізує добовий профіль артеріального тиску та покращує еластичність артеріальної стінки.

Зауваження, пропозиції поширити інформацію серед лікарів з метою вдосконалення лікувального процесу.

Відповідальний за впровадження

Ст. н.с.

Юрій Тарашенко

Додаток 3.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КП «Кременчуцький обласний клінічний шпиталь
для ветеранів війни» Полтавської обласної ради
Микола ЛІТВИНЕНКО
«___» _____ 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: «Вплив застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням»

Установа – розробник, автори: ПДМУ, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024. Асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Іваницька Т.А., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор Казаков Ю.М.

Джерело інформації: Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Ефективність застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; 15(33): 1092-1105

Базова установа, яка проводить впровадження: КП «Кременчуцький обласний клінічний шпиталь для ветеранів війни» Полтавської обласної ради.

Термін впровадження: 2023 - 2024 рр

Загальна кількість спостережень 21

Результати застосування методу за період з 04.12.2023р. до 05.02.2024р.

Позитивні (кількість спостережень) 21

Не визначені _____ 0

Негативні _____ 0

Ефективність впровадження: Застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням має позитивний вплив на добовий профіль артеріального тиску та жорсткість артеріальної стінки.

Зауваження, пропозиції _____ поширити інформацію серед лікарів з метою вдосконалення лікувального процесу.

Відповідальний за впровадження Директор
КП «Кременчуцький обласний клінічний
шпиталь для ветеранів війни» Полтавської
обласної ради

Микола ЛІТВИНЕНКО

Додаток 3.3



ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КП "Пирятинський ЦПМСД"
Єгор КИРИЧЕВСЬКИЙ
_____ 2024р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Визначення рівня магнію та клінічних проявів його дефіциту як предиктора раннього ремоделювання судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах синтропії з абдомінальним ожирінням.

Установа – розробник, автори: ПДМУ, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024. Асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Іваницька Т.А., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор Казаков Ю.М.

Джерело інформації: Ivanitskaya T.A., Burmak Yu.G., Ivanitskiy I.V., Petrov Ye.Ye., Kazakov Yu.M., Shut S.V. Hypomagnesemia as a predictor of early remodeling of blood vessels in young men with essential hypertension. The New Armenian Medical Journal. 2020; 2 (14): 52–57.

Базова установа, яка проводить впровадження КП "Пирятинський ЦПМСД"

Термін впровадження: 2023 - 2024 рр

Загальна кількість спостережень 28

Результати застосування методу за період з 01.09.2023р. до 12.03.2024р.

Позитивні (кількість спостережень) 28

Не визначені 0

Негативні 0

Ефективність впровадження: Визначення рівня магнію та клінічних проявів його дефіциту як предиктора раннього ремоделювання судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах синтропії з абдомінальним ожирінням може використовуватися для скринінгу ранніх ознак підвищеної жорсткості артеріальної стінки.

Зауваження, пропозиції поширити інформацію серед лікарів з метою вдосконалення лікувального процесу.

Відповідальний за впровадження Директор

КП "Пирятинський ЦПМСД"


Єгор КИРИЧЕВСЬКИЙ

Додаток 3.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Оцінка показників жорсткості магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому та шляхи корекції виявлених порушень.

Установа – розробник, автори: ПДМУ, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024. Асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Іваницька Т.А., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор Казаков Ю.М.

Джерело інформації: Changes in the indicators of stiffness and remodeling of magistral arteries in young patients at the early stage of essential hypertension under condition of syntropy with obesity. / T.A. Ivanytska., Yu.M. Kazakov. Yu.H. Burmak, Ye.Ye. Petrov, I.V. Ivanitskyi, N.I. Chekalina, S.V. Shut // Polski Mercuriusz Lekarski. – 2024. – Vol. LII, Issue 1. – P. 30-35.

Базова установа, яка проводить впровадження: КП «ЦПМСД № 2 Полтавської міської ради»

Термін впровадження: 2024 р

Загальна кількість спостережень 35

Результати застосування методу за період з 08.09.2024р. до 27.12.2024р.

Позитивні (кількість спостережень) 35

Не визначені 0

Негативні 0

Ефективність впровадження: Визначення показників жорсткості стінки магістральних артерій у пацієнтів молодого віку з первинною артеріальною гіпертензією та проявами метаболічного синдрому дозволяє виявити субклінічне ремоделювання судин та вплинути на його перебіг.

Зауваження, пропозиції поширити інформацію серед лікарів з метою вдосконалення лікувального процесу.

Відповідальний за впровадження

Завідуюча АСМ №1 КП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2»

 Галина КАЛАТУР

Додаток 3.5

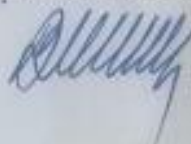


Додаток 3.5

Протокол засідання кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 № 16/24
від 29.08.2024р.

5. Форма впровадження: У матеріали лекцій та практичних занять.
6. Термін впровадження: 2023- 2024 н.р.
7. Зауваження, пропозиції: Зауважень та пропозицій немає

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини №1
Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця,
д.мед.н., професор



Василь НЕТЯЖЕНКО

Додаток 3.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор Валентин ДВОРНИК

«15» _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва впровадження: Оцінка показників жорсткості магістральних артерій у хворих молодого віку на первинну артеріальну гіпертензію з проявами метаболічного синдрому.

Установа – розробник, автори: ПДМУ, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, вул. Шевченка 23, м. Полтава, 36024. Асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Іваницька Т.А., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор Казаков Ю.М.

Джерело інформації: Changes in the indicators of stiffness and remodeling of magistral arteries in young patients at the early stage of essential hypertension under condition of syntropy with obesity. / T.A. Ivanytska., Yu.M. Kazakov. Yu.H. Burmak, Ye.Ye. Petrov, I.V. Ivanitskyi, N.I. Chekalina, S.V. Shut // Polski Mercuriusz Lekarski. – 2024. – Vol. LII, Issue 1. – P. 30-35.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету

Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять

Термін впровадження: протягом 2024- 2025 н.р.

Зауваження, пропозиції : Зауважень та пропозицій немає.

Протокол № 24 засідання кафедри сімейної медицини і терапії від
«15» 07 2025 р.

Завідувач кафедри сімейної
медицини і терапії Полтавського
державного медичного
університету, к.мед.н., доцент

 Марина БАБАНІНА

Додаток 3.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
професор

Вікторія СЕРГІЄНКО

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики ремоделювання судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах синтропії з абдомінальним ожирінням та шляхи корекції виявлених порушень.
- 2. Установа, розробник, автор:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, Полтавський державний медичний університет. 36011 м. Полтава, вул. Шевченка 23, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Іваницька Т.А., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор Казаков Ю.М.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Ivanitskaya T.A., Burmak Yu.G., Ivanitskiy I.V., Petrov Ye.Ye., Kazakov Yu.M., Shut S.V. Hypomagnesemia as a predictor of early remodeling of blood vessels in young men with essential hypertension. The New Armenian Medical Journal. 2020; 2 (14): 52–57.
 2. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Ефективність застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; 15(33): 1092-1105
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
- 5. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять.
- 6. Термін впровадження:** 2023- 2024 н.р.
- 7. Зауваження, пропозиції:** Зауважень та пропозицій немає.

Завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

Свєген СКЛЯРОВ

Додаток 3.8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор Національного університету
охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
професор Вдовиченко Ю.П.
«25» березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики ремоделювання судинної стінки у осіб молодого віку з артеріальною гіпертензією в умовах синдропа з абдомінальним ожирінням та шляхи корекції виявлених порушень.
- 2. Установа, розробник, автор:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, Полтавський державний медичний університет. 36011 м. Полтава, вул. Шевченка 23, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Іваницька Т.А., завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, д.мед.н., професор Казаков Ю.М.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Ivanitskaya T.A., Burmak Yu.G., Ivanitskiy I.V., Petrov Ye.Ye., Kazakov Yu.M., Shut S.V. Hypomagnesemia as a predictor of early remodeling of blood vessels in young men with essential hypertension. The New Armenian Medical Journal. 2020; 2 (14): 52–57.
 2. Іваницька Т.А., Казаков Ю.М. Ефективність застосування препаратів магнію в комбінованій терапії у пацієнтів молодого віку з есенціальною гіпертензією та ожирінням. Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). 2023; 15(33): 1092-1105
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра ендокринології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика
. Протокол засідання кафедри № 3 від 20 березня 2024 р.
- 5. Форма впровадження:** У матеріали лекцій та практичних занять.
- 6. Термін впровадження:** 2023- 2024 н.р.
- 7. Зауваження, пропозиції:** Зауважень та пропозицій немає

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

Тронько М.Д.