

Фактори ризику ішемічного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:
залежні та незалежні фактори ризику, гіпертонічна хвороба, ішемічний інсульт, добове моніторування артеріального тиску, АДФ-індукована агрегація тромбоцитів.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 330–336

DOI:
10.14739/2310-1237.2017.3.118751

E-mail:
zhemanyuk.s@gmail.com

Відсутність специфічних прогностичних факторів підвищеного ризику розвитку інсульту та, як наслідок, брак терапевтичних підходів, що спрямовані на його зниження, зумовлює необхідність пошуку предикторів цереброваскулярних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Мета роботи – визначити предиктори ризику розвитку ішемічного інсульту серед показників добового моніторування артеріального тиску, даних добової варіабельності ритму серця та аденозиндифосфат-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали та методи. До дослідження залучили 88 хворих на ГХ. Хворих поділили на дві групи. Першу становили 39 хворих на ГХ, у яких перебіг ГХ ускладнився півкульним ішемічним інсультом, другу групу – 49 хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ на тлі лікування. Всім хворим виконали добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), визначення добової варіабельності ритму серця (ВРС) і виконали дослідження агрегації тромбоцитів з аденозин 5'-дифосфатом у кінцевій концентрації індуктора агрегації $10,0 \times 10^{-6}$ моль/л. Для визначення предикторів ризику розвитку ішемічного півкульного інсульту використовували метод логістичного регресійного аналізу.

Результати. Групи хворих були зрівняні за віком ($63,0 \pm 9,1$ проти $64,0 \pm 11,0$ року; $p = 0,682$), але розрізнялись за статтю (чоловіки становили 64 % проти 39 %; $p = 0,018$). Підвищення ризику виникнення ішемічного півкульного інсульту асоціюються із показниками ДМАТ (середнім САТ за день >132 мм рт. ст.; середнім ДАТ за ніч >70 мм рт. ст.; пульсовим АТ за добу >60 мм рт. ст., за день $>58,6$ мм рт. ст. і за ніч $>57,9$ мм рт. ст.; індексом вимірювань САТ за добу $>44,7$ % та ДАТ за добу $>37,7$ %; індексом часу ДАТ за ніч $>62,6$ %; індексом площі гіпертензії САТ за добу $>94,3$ мм \times год та ДАТ за добу $>58,4$ мм \times год; ААСІ за добу $>0,52$; середнім гемодинамічним АТ за добу $>94,8$ мм рт. ст. і за ніч $>87,1$ мм рт. ст.; варіабельністю ПАТ за день $>11,8$ мм рт. ст. і за ніч $>8,2$ мм рт. ст.; індексом «подвійний добуток» за добу $>86,3$ мм рт. ст. \times уд/хв). Крім того, з показниками ВРС (SDNN за добу ≤ 91 мс і за день ≤ 83 мс; SDANN за добу ≤ 99 мс і за день ≤ 76 мс; VLF за день $\leq 63,7$ %; LF за день $>27,1$ %; індексом централізації $>0,56$), а також із показником агрегації тромбоцитів (ступенем максимальної АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів $>65,2$ %). У моделі незалежними факторами ризику ішемічного півкульного інсульту у хворих на ГХ є SDNN за день (ВШ = 56,6; $p = 0,011$), індекс вимірювань САТ за добу (ВШ = 40,9; $p = 0,033$), середній САТ за день (ВШ = 30,0; $p = 0,021$) та варіабельність ПАТ за ніч (ВШ = 15,1; $p = 0,043$).

Висновки. Незалежними факторами ризику ішемічного півкульного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу є SDNN за день, індекс вимірювань САТ за добу, середній систолічний АТ за день; варіабельність ПАТ за ніч. Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 65,2 % є залежним фактором ризику, що збільшує відношення шансів ішемічного інсульту в 6,5 рази ($p = 0,007$).

Ключевые слова:
зависимые и независимые факторы риска, гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, суточное мониторирование артериального давления, АДФ-зависимая агрегация тромбоцитов.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 330–336

Факторы риска ишемического инсульта у больных гипертонической болезнью

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Отсутствие специфических прогностических факторов повышенного риска развития инсульта и, как следствие, недостаток терапевтических подходов, направленных на его снижение, обуславливает необходимость поиска независимых предикторов цереброваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Цель работы – определить предикторы риска развития ишемического инсульта среди показателей суточного мониторирования артериального давления, показателей вариабельности ритма сердца и аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы. В исследование включено 88 больных. Пациентов разделили на две группы. Первую группу составили 39 больных, у которых течение ГБ осложнилось полушарным ишемическим инсультом, вторую группу – 49 больных ГБ, достигших целевого уровня АД на фоне лечения. Всем больным выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), суточное определение вариабельности ритма сердца (ВРС) и исследование агрегации тромбоцитов с аденозин 5'-дифосфатом в конечной концентрации индуктора агрегации $10,0 \times 10^{-6}$ моль/л. Для определения предикторов риска развития ишемического полушарного инсульта использовали метод логистического регрессионного анализа.

Результаты. Группы больных были сопоставимы по возрасту ($63 \pm 9,1$ против $64 \pm 11,0$ года; $p = 0,682$), однако различались по полу (мужчины составили 64 %, против 39 %; $p = 0,018$ соответственно). Повышение риска возникновения ишемического полушарного инсульта ассоциируется с показателями СМАД (средним САД за день >132 мм рт. ст.; средним ДАД за ночь >70 мм рт. ст.; пульсовым АД за сутки >60 мм рт. ст., за день $>58,6$ мм рт. ст.; за ночь $>57,9$ мм рт. ст., индекс измерений САД за сутки $>44,7$ % и ДАД за сутки $>37,7$ %; индексом времени ДАД за ночь $>62,6$ %; индексом площади гипертонии САД за сутки $>94,3$ мм рт. ст. \times ч и ДАД за сутки $>58,4$ мм рт. ст. \times ч; ААСІ в сутки $>0,52$; средним гемодинамическим АД за сутки $>94,8$ мм рт. ст. и за ночь $>87,1$ мм рт. ст.; вариабельностью ПАД за день $>11,8$ мм рт. ст. и за ночь $>8,2$ мм рт. ст.; индексом «двойное произведение» $>86,3$ мм рт. ст. \times уд/мин). Также с показателями ВРС (SDNN за сутки ≤ 91 мс и за день ≤ 83 мс; SDANN за сутки ≤ 99 мс и за день ≤ 76 мс; VLF за день $\leq 63,7$ %; LF за день $>27,1$ %; индексом централізації $>0,56$), а также с показателем агрегации тромбоцитов (степенью максимальной АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов $>65,2$ %). При построении модели независимыми факторами риска ишемического полушарного

инсульта у больных ГБ определяется SDNN за день (ОШ = 56,6; $p = 0,011$), индекс измерений САТ за сутки (ОШ = 40,9; $p = 0,033$), среднее САД за день (ОШ = 30,0; $p = 0,021$), а также вариабельность ПАД за ночь (ОШ = 15,1; $p = 0,043$).

Выводы. Независимыми факторами риска ишемического полушарного инсульта у больных гипертонической болезнью являются SDNN за день, индекс измерений САД за сутки, среднее САД за день, вариабельность ПАД за ночь. Степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов более 65,2 % является зависимым фактором риска, который увеличивает отношение шансов ишемического инсульта в 6,5 раза ($p = 0,007$).

Risk factors of ischemic stroke in hypertensive patients

V. V. Syvolap, S. P. Zhemanyuk

There is necessity to find specific independent risk factors of cerebrovascular complications in hypertensive patients due to lack of sufficient therapeutic approach in its prediction.

The aim of the study was to determine dependent and independent risk factors of ischemic stroke among ambulatory blood pressure monitoring, heart rate variability and adenosine-induced (ADF) platelet aggregation data in hypertensive patients.

Materials and methods. A total number of 88 patients with essential hypertension (EH) was divided in two groups. In this population, the first subgroup ($n = 39$) was identified as EH individuals with an acute hemispheric ischemic stroke (IS) and the second one – patients ($n = 49$) with well controlled arterial hypertension. In all the patients ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), 24-h heart rate variability (HRV) and ADF-induced platelet aggregation (10.0×10^{-6} mole/l) were conducted. Method of logistic regression analyzes was used.

Results. No statistic difference were found between the groups in age (63 ± 9.1 versus 64 ± 11.0 yrs.; $P = 0.682$, respectively), however, it was in sex parameter (64 % male versus 39 %; $P = 0.018$, respectively). Onset risk of ischemic hemispheric stroke was associated with ABPM parameters as average systolic BP_{day} (SBP) >132 mmHg; average diastolic BP_{night} (DBP) >70 mmHg; pulse BP₂₄ >60 mmHg; pulse BP_{day} >58.6 mmHg; pulse BP_{night} >57.9 mmHg; indexes of hypertension (BP_{SBP}₂₄ load >44 , 7 % and DBP₂₄ load >37.0 %; time index DBP_{night} >62.6 %; square index SBP₂₄ >94.3 mmHg \times h and DBP₂₄ >58.4 mmHg \times h); AASI₂₄ >0.52 ; mean BP₂₄ >94.8 mmHg and mean BP_{night} >87.1 mmHg; pulse BP_{day} variability >11.8 mmHg and pulse BP_{night} variability >8.2 mmHg; "double multiplication" index >86.3 mmHg \times bmp). Also there is association with HRV parameters as SDNN₂₄ ≤ 91 mc and SDNN_{day} ≤ 83 mc; SDANN₂₄ ≤ 99 mc and SDANN_{day} ≤ 76 mc; VLF_{day} ≤ 63.7 %; LF_{day} > 27.1 %; index_[(HF+LF)/VLF] > 0.56 . And with max level of platelet aggregation parameter with ADF as aggregation inductor as >65.2 %. In model independent risk factors of IS was SDNN_{day} (OR = 56.6; $P = 0.011$); SBP₂₄ load (OR = 40.9; $P = 0.033$); average SBP_{day} (OR = 30.0; $P = 0.021$) and PBP_{night} variability (OR = 15.1; $P = 0.043$).

Conclusions. The independent risk factors of ischemic hemisphere stroke in hypertensive individuals are daily SDNN, blood pressure load of diurnal systolic blood pressure and night variability of pulse blood pressure. The maximum level of ADF-induced platelet aggregation more than 65.2 % is a dependent risk factor, which augmented odd rate of ischemic stroke in 6.5 times ($P = 0.007$).

За даними офіційної статистики, в Україні станом на 2014 р. захворюваність на мозковий інсульт (усі форми) становила 266,5 на 100 тис. населення, а у 2016 році зросла до 279,6 на 100 тис. населення [24]. Отже, першочерговим актуальним завданням сьогодення залишається зменшення кількості інсультів і зниження смертності передовсім шляхом запобігання розвитку першого інсульту. У зв'язку з цим виникає потреба у стратифікації хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) за ризиком розвитку інсульту [14]. Однак у сучасних рекомендаціях відсутні прогностичні фактори, що мають високу чутливість і специфічність щодо підвищеного ризику розвитку першого інсульту та, як наслідок, брак терапевтичних підходів, що спрямовані на його зниження. Основна увага концентрується на модифікованих факторах ризику розвитку інсульту, що включає артеріальну гіпертензію [12], цукровий діабет [21], дисліпідемію, фібриляцію передсердь [17], гіпертрофію лівого шлуночка [27], жорсткість судинної стінки [23], стеноз сонних артерій [18], протеїнурію, паління, ожиріння, гіподинамію, порушення згортальної функції крові [19] тощо.

Отже, дослідження чинників, що асоціюються зі зростанням ризику розвитку інсульту у хворих на ГХ, дасть змогу наблизитись до стратифікації та

спрямувати зусилля фахівців на їхню першочергову корекцію з метою запобігання цереброваскулярним ускладненням.

Мета роботи

Визначити залежні та незалежні предиктори підвищеного ризику розвитку ішемічного інсульту серед показників добового моніторингу, даних добової варіабельності ритму серця та аденозиндифосфат-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди до дослідження залучено 88 хворих на ГХ, які лікувалися в КУ «6 міська лікарня» м. Запоріжжя. Діагноз ГХ верифікували відповідно до національних стандартів діагностичної та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [26].

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) здійснювалось за допомогою біфункціонального апаратно-програмного портативного комплексу з цифровим записом моніторування АТ та електрокардіограми пристрою «Кардіотехніка-04» («Инкарт», СПб., Росій-

Key words:

risk factors, essential hypertension, stroke; ambulatory blood pressure monitoring; platelet aggregation.

Pathologia

2017; 14 (3), 330–336

ська Федерація). Монітування було безперервним, не менше ніж 18 годин упродовж 24–26 годин. Підлягали аналізу тільки результати тих записів, що відповідали стандартам якісного запису [5]. Аналізувалися такі показники ДМАТ, що розраховувались: 1) автоматично – середній систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ) і пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) за добовий, денний і нічний період часу (останні два вважали за проміжок часу з шостої ранку включно до першої години ночі та з першої години ночі до шостої години ранку відповідно); ранішній підйом (ВП) тиску та швидкість ранішнього підйому (ШВП) САТ і ДАТ; варіабельність САТ, ДАТ і ПАТ за добу, за день, за ніч; а також навантажувальні гіпертензійні індекси, як-от: індекс вимірювань (ІВ), часу (ІЧ), площі (ІП) і нормований індекс площі; 2) розраховувались у мануальному режимі окремо для кожного пацієнта: індекси нічного зниження САТ і ДАТ, амбулаторний індекс жорсткості судинної стінки (ААСІ) за добу, день, ніч [15]; індекс «подвійний добуток» і середній гемодинамічний артеріальний тиск (СрАТ) за добу, денний і нічний проміжок часу [25].

Серед показників варіабельності ритму серця (ВРС) аналізували загальноприйняті показники [6]. Зокрема, часові (SDNN, pNN50, rMSSD, SDNN index, SDANN, VAR, avNN, C3BP) і спектральні (VLF, LF, HF, pHF) показники за добовий, денний, нічний проміжок часу. Крім того, розраховувались окремо: симпатовагальний індекс (ІВСВ), що розраховувався як LF/HF; індекс централізації (ІЦ), що визначався як [(HF+LF)/

VLF] і показник сумарної потужності в усіх діапазонах (TP) [22].

Визначання агрегації тромбоцитів відбувалось за допомогою аналізатора агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАТ «Спектроскопія, оптика и лазеры – авангардные разработки (Solar)», Мінськ, Республіка Білорусь) відповідно до міжнародних рекомендацій [4, 13]. Індуктор агрегації – аденозин-5'-дифосфат (АДФ) у кінцевій концентрації $10,0 \times 10^{-6}$ моль/л (Sigma-Aldrich). У цій роботі аналізували максимальний ступінь і час агрегації тромбоцитів протягом 10 хв запису; нахил кривої за першу хвилину запису агрегатограми.

За протоколом дослідження когорту хворих поділили на дві групи. До першої увійшли 39 хворих на ГХ, в яких перебіг ГХ ускладнився півкульним ішемічним інсультом, до другої групи – 49 хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ на тлі лікування.

Гіпотеза про нормальність розподілу метричних ознак перевірялась за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Дані дескриптивної статистики надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$) для показників, що мали нормальний розподіл, та медіани з міжквартильним розмахом – $Me (Q_{25} - Q_{75})$ для параметрів, які мали розподіл, що відрізняється від нормального. Порівняння показників у групах здійснили з застосуванням t-критерію Стьюдента для двох незалежних вибірок і критерію Манна–Уїтні відповідно. Неметричні ознаки представлено у вигляді абсолютних частот, і порівняння виконали за допомогою критерію χ^2 . Для визначення предикторів ризику розвитку ішемічного півкульного інсульту використовували метод логістичного регресійного аналізу. Для визначення незалежних предикторів чинники, що мали вірогідне прогностичне значення при уніваріантному аналізі, покроково включались до мультиваріантної моделі. Дані представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) та їхніх довірчих інтервалів (ДІ). Критичні значення (cut-off value) кількісних показників, що включали до логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу. Вірогідність відмінностей вважали на рівні $p < 0,05$. Матеріали статистично опрацювали із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США) та Analyse-it for Microsoft Excel 4.80.1 (Analyse-it Software, Ltd.).

Результати та їх обговорення

Групи хворих були зіставні за віком ($63,0 \pm 9,1$ проти $64,0 \pm 11,0$ року; $p = 0,682$). Групи розрізнялись за статтю. Зокрема, у групі хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним інсультом, переважали чоловіки (64 %), а у групі контрольованої гіпертензії чоловіків було 39 % ($p = 0,018$).

З допомогою ROC-аналізу з'ясували критичні значення кількісних показників ДМАТ, ВРС та АДФ-індукованої агрегації (табл. 1).

До факторів, що асоціюються з підвищеним ризиком виникнення ішемічного півкульного інсульту, увійшли показники ДМАТ: середній САТ за день понад 132 мм рт. ст.; середній ДАТ за ніч понад 70 мм рт. ст.; пульсовий АТ за добу понад 60 мм рт. ст., за день понад 58,6 мм рт. ст. і за ніч понад 57,9 мм рт. ст.; індекс вимі-

Таблиця 1. Точка розподілу для показників за даними ROC-аналізу

Показник, одиниці вимірювань	AUC (95 % ДІ)	p	Se, %	Sp, %	Cut-of-value
Показники ДМАТ:					
САТ _{день} ¹ мм рт. ст.	0,923 (0,845–0,969)	0,0001	87,2	95,7	>132,0
ДАТ _{ніч} ¹ мм рт. ст.	0,828 (0,730–0,902)	0,0001	72,2	91,5	>70,0
ІВ САТ _{доба} ¹ %	0,914 (0,833–0,963)	0,0001	84,6	97,9	>44,7
ІВ ДАТ _{доба} ¹ %	0,752 (0,647–0,839)	0,0001	48,7	97,9	>37,7
ІЧ ДАТ _{ніч} ¹ %	0,778 (0,674–0,862)	0,0001	62,2	91,5	>62,6
ІП САТ _{доба} ¹ мм рт. ст. × год	0,890 (0,803–0,947)	0,0001	84,6	95,7	>94,3
ІП ДАТ _{доба} ¹ мм рт. ст. × год	0,769 (0,666–0,853)	0,0001	56,4	95,7	>58,4
ПАТ _{доба} ¹ мм рт. ст.	0,908 (0,825–0,960)	0,0001	70,3	97,9	>60,0
ПАТ _{день} ¹ мм рт. ст.	0,896 (0,812–0,952)	0,0001	82,1	89,4	>58,6
ПАТ _{ніч} ¹ мм рт. ст.	0,858 (0,764–0,925)	0,0001	77,8	93,6	>57,9
ААСІ _{доба} ¹	0,713 (0,604–0,807)	0,0002	63,2	84,8	>0,5
Вар ПАТ _{доба} ¹ мм рт. ст.	0,684 (0,574–0,780)	0,0016	64,1	78,7	>11,4
Вар ПАТ _{день} ¹ мм рт. ст.	0,652 (0,542–0,752)	0,0109	59,0	76,6	>11,8
Вар ПАТ _{ніч} ¹ мм рт. ст.	0,819 (0,719–0,895)	0,0001	77,8	80,9	>8,2
ПД _{доба} ¹ мм рт. ст. × год	0,791 (0,689–0,871)	0,0001	69,2	80,9	>86,3
СрАТ _{доба} ¹ мм рт. ст.	0,883 (0,796–0,942)	0,0001	74,4	97,9	>94,8
СрАТ _{ніч} ¹ мм рт. ст.	0,887 (0,798–0,946)	0,0001	75	91,5	>87,1
Показники ВРС:					
SDNN _{доба} ¹ мс	0,699 (0,589–0,795)	0,0005	41,7	95,7	≤91,0
SDNN _{день} ¹ мс	0,659 (0,547–0,760)	0,0074	41,7	95,7	≤83,0
SDANN _{доба} ¹ мс	0,745 (0,637–0,834)	0,0001	66,7	78,7	≤99,0
SDANN _{день} ¹ мс	0,686 (0,574–0,783)	0,0013	47,2	93,6	≤76,0
VLF _{день} ¹ %	0,638 (0,525–0,741)	0,0223	52,8	78,7	≤63,7
LF _{день} ¹ %	0,637 (0,524–0,740)	0,0272	52,8	74,5	>27,1
ІЦ _{день} ¹	0,638 (0,525–0,741)	0,0258	52,8	78,7	>0,6
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів:					
Ступінь агрегації, %	0,683 (0,555–0,794)	0,0192	83,3	56,5	>65,2

AUC: площа під кривою; Cut-of-value: точка розподілу; Se: чутливість; Sp: специфічність.

Таблиця 2. Залежні та незалежні предиктори ішемічного півкульного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу (уніваріантна й мультиваріантна моделі логістичної регресії)

Показник, одиниці вимірювань	Уніваріантна модель		Мультиваріантна модель	
	ВШ (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	p
Показники ДМАТ:				
CAT _{день} , мм рт. ст.	153,0 (27,9–836,9)	0,0001	30,0 (1,7–536,2)	0,021
ДАТ _{ніч} , мм рт. ст.	27,95 (7,9–98,3)	0,0001		
ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	108,7 (13,3–890,4)	0,0001		
ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	37,6 (10,3–136,8)	0,0001		
ПАТ _{день} , мм рт. ст.	31,2 (9,6–102,1)	0,0001		
ІВ САТ _{доба} , %	253,0 (29,1–2202,0)	0,0001	40,9 (1,4–1236,3)	0,033
ІВ ДАТ _{доба} , %	43,7 (5,5–349,2)	0,0003		
ІЧ ДАТ _{ніч} , %	13,8 (4,4–43,2)	0,0001		
ІП САТ _{доба} , мм рт. ст. × год.	123,8 (23,5–652,3)	0,0001		
ІП ДАТ _{доба} , мм рт. ст. × год.	29,1 (6,2–137,4)	0,0001		
Вар ПАТ _{доба} , мм рт. ст.	5,8 (2,3–14,9)	0,0002		
Вар ПАТ _{день} , мм рт. ст.	4,7 (1,9–11,9)	0,001		
Вар ПАТ _{ніч} , мм рт. ст.	14,8 (5,1–43,1)	0,0001	15,1 (1,1–209,2)	0,043
СрАТ _{доба} , мм рт. ст.	133,4 (16,2–1097,6)	0,0001		
СрАТ _{ніч} , мм рт. ст.	32,3 (9,0–115,1)	0,0001		
AASI _{доба}	9,6 (3,4–27,0)	0,0001		
ПД _{доба} , мм рт. ст. × уд/хв	8,3 (3,1–22,1)	0,0001		
Показники ВРС:				
SDNN _{доба} , мс	16,1 (3,4–76,8)	0,0001		
SDNN _{день} , мс	16,1 (3,4–76,8)	0,0005	56,6 (2,5–1274,2)	0,011
SDANN _{доба} , мс	7,4 (2,8–19,8)	0,0001		
SDANN _{день} , мс	13,1 (3,4–50,1)	0,0001		
VLF _{день} , %	4,1 (1,6–10,8)	0,003		
LF _{день} , %	3,4 (1,3–8,6)	0,011		
ІЦ _{день}	4,1 (1,6–10,8)	0,003		
Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів:				
Ступінь агрегації, %	6,5 (1,7–25,6)	0,007		

рювань САТ за добу понад 44,7 % та ДАТ за добу понад 37,7 %; індекс часу ДАТ за ніч понад 62,6 %; індекс площі гіпертензії САТ за добу понад 94,3 мм × год і ДАТ за добу понад 58,4 мм × год; ААСІ за добу понад 0,52; середній гемодинамічний АТ за добу понад 94,8 мм рт. ст. і за ніч понад 87,1 мм рт. ст.; варіабельність ПАТ за день понад 11,8 мм рт. ст. і за ніч понад 8,2 мм рт. ст.; індекс «подвійний добуток» за добу понад 86,3 мм рт. ст. × уд/хв. Крім того, ряд показників ВРС (SDNN за добу менше або дорівнює 91 мс і за день менше або дорівнює 83 мс; SDANN за добу менше або дорівнює 99 мс і за день менше або дорівнює 76 мс; VLF за день менше або дорівнює 63,7 %; LF за день понад 27,1 %; індексом централізації понад 0,56), а також один показник АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (ступінь максимальної агрегації тромбоцитів понад 65,2 %).

На наступному етапі аналізу даних для визначення залежних і незалежних факторів ризику ішемічного півкульного інсульту за допомогою логістичної регресії побудували уніваріантну та мультиваріантну моделі й розраховували відношення шансів (табл. 2).

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, залежними чинниками, що збільшують ризик ішемічного півкульного інсульту, виявились показники ДМАТ (індекс вимірювань САТ за добу (ВШ = 253,0; $p < 0,0001$); середній САТ за день (ВШ = 153; $p < 0,0001$); варіабельність ПАТ за ніч (ВШ = 14,8; $p < 0,0001$); середній гемодинамічний АТ за добу (ВШ = 133,4; $p < 0,0001$); індекс пульсовий тиск за добу (ВШ = 108,7;

$p < 0,0001$); площі САТ за добу (ВШ = 123,8; $p < 0,0001$); індекс вимірювань ДАТ за добу (ВШ = 43,7; $p < 0,0003$); ПАТ за ніч (ВШ = 37,6; $p < 0,0001$); середній гемодинамічний АТ за ніч (ВШ = 32,3; $p < 0,0001$); ПАТ за день (ВШ = 31,2; $p < 0,0001$); індекс площі ДАТ за добу (ВШ = 29,1; $p < 0,0001$); індекс часу ДАТ за ніч (ВШ = 13,8; $p < 0,0001$); амбулаторний індекс жорсткості судинної стінки за добу (ВШ = 9,6; $p < 0,0001$); ДАТ за ніч (ВШ = 27,95; $p < 0,0001$); індекс «подвійний добуток» (ВШ = 8,3; $p < 0,0001$); варіабельність ПАТ за добу (ВШ = 5,8; $p = 0,0002$); варіабельність ПАТ за день (ВШ = 4,7; $p = 0,001$).

Крім того, до моделі потрапили показники ВРС (SDNN за добу (ВШ = 16,1; $p = 0,0005$); SDNN за день (ВШ = 16,1; $p = 0,0005$); SDANN за добу (ВШ = 7,4; $p < 0,0001$); SDANN за день (ВШ = 13,1; $p = 0,0001$); VLF за день (ВШ = 4,1; $p = 0,003$); LF за день (ВШ = 3,4; $p = 0,011$); індекс централізації (ВШ = 4,1; $p = 0,003$), а також показник агрегації тромбоцитів (показник АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів – ступінь агрегації (ВШ = 6,5; $p = 0,007$)).

Для визначення незалежних факторів, що асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ішемічного півкульного інсульту побудовано мультиваріантну модель логістичної регресії з покроковим включенням. Відповідно до отриманої моделі незалежними предикторами ішемічного півкульного інсульту є тільки чотири показники: SDNN за день (ВШ = 56,6; $p = 0,011$); індекс вимірювання САТ за добу (ВШ = 40,9; $p = 0,033$); середній

CAT за день (ВШ = 30,0; $p = 0,021$) і варіабельність ПАТ за ніч (ВШ = 15,1; $p = 0,043$). Жоден із досліджуваних показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів не увійшов до незалежних чинників підвищеного ризику розвитку ішемічного інсульту.

Дані, що одержали, збігаються з результатами інших досліджень, які доводять вірогідний зв'язок між рівнем CAT і ДАТ і ризиком інсульту. У дослідженні MRFIT показано сильніший негативний вплив підвищеного CAT на цереброваскулярні захворювання [10]. Наші дані свідчать, що найбільший значущий вплив на ризик ішемічного інсульту чинить не середній добовий CAT, а середній CAT за денний проміжок часу, який до того ж є незалежним фактором ризику розвитку ішемічного інсульту.

Результати епідеміологічних досліджень підтвердили підвищення ризику розвитку інсульту вже при рівні CAT понад 95 мм рт. ст. у жінок та понад 105 мм рт. ст. у чоловіків і таке саме підвищення ризику при нормальному рівні CAT, як і за наявності цукрового діабету, серцево-судинної хвороби або паління. За даними великих проспективних досліджень і метааналізів, чим нижче знижується АТ, тим більше зменшується кількість інсультів (за принципом «чим нижче, тим краще») [7].

У нашому дослідженні середній денний CAT і середній нічний ДАТ не увійшли до переліку незалежних факторів ризику, але в уніваріантній моделі вони суттєво збільшують відношення шансів ішемічних цереброваскулярних подій у 153 рази ($p < 0,001$) і 28 разів ($p < 0,001$) відповідно.

Як незалежний фактор ризику сьогодні розглядається зростання показника варіабельності артеріального тиску. Зокрема, за даними дослідження PAMELA [9], Rothwell et al. [11] 24-годинна варіабельність АТ може бути предиктором і вперше виниклого, і повторного інсульту незалежно від рівня середнього АТ.

У дослідженні ASCOT щодо прогностичної значущості варіабельності показників добового моніторування артеріального тиску виявлено, що варіабельність «від візиту до візиту» є сильним предиктором інсульту й коронарних подій, незалежним від середнього рівня АТ, при цьому показник варіабельності систолічного АТ мав потужніше прогностичне значення [16].

У нашому дослідженні до незалежних факторів ризику ішемічного півкульного інсульту у хворих на ГХ увійшов показник варіабельності нічного пульсового АТ. При значеннях цього показника понад 8,2 мм рт. ст. відношення шансів розвитку ішемічного інсульту збільшується в 15 разів ($p = 0,043$).

Заслуговує на увагу індекс вимірювання САД за добовий період часу, що вказує на відсоток вимірювань від їхньої загальної кількості за добу, при яких величини САТ виходили за межі прийнятих верхніх і нижніх граничних значень, тобто зростання цього показника також відбиває збільшення варіабельності АТ протягом доби. В уніваріантній моделі він продемонстрував найвищу прогностичну потужність серед усіх досліджуваних показників. У випадку збільшення індекс вимірювання САД за добовий період часу понад 44,7 % відношення шансів цереброваскулярних подій збільшувалось у 253 рази. Цікаво, що цей показник не втратив своєї прогностичної значущості і в мультиваріантній моделі,

поряд із середнім CAT за день, SDNN за день і нічною варіабельністю пульсового АТ. За умов збільшення індексу вимірювання САД за добовий період часу понад 44,7 % відношення шансів ішемічного півкульного інсульту збільшувалось у 30 разів ($p = 0,033$).

У дослідженні R. Sega et al. [1] виявлено прямий позитивний зв'язок між середнім CAT і ДАТ, варіабельністю CAT і ДАТ та індексом маси міокарда лівого шлуночка.

Відомо, що основною структурною зміною лівого шлуночка у хворих на ГХ є його гіпертрофія. Водночас вона є важливим фактором ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ГХ. Гіпертрофія лівого шлуночка та його патологічне ремоделювання незалежно пов'язані з підвищеним ризиком інсульту в усіх вікових групах і в осіб різної статі. З віком підвищується поширеність артеріальної гіпертензії, але при цьому знижується її значення як фактора ризику розвитку інсульту, а після досягнення віку 90 років цей ризик однаковий в осіб з артеріальною гіпертензією та без неї. Збільшення відносної товщини стінки лівого шлуночка підвищує ризик інсульту, а після коригування з урахуванням його маси має додаткову цінність у прогнозуванні ризику мозкового інфаркту [8]. Встановлено, що індекс маси міокарда та тип геометрії впливають на частоту ішемічного інсульту з найвищим ризиком при концентричній гіпертрофії [3]. Показано кореляційний зв'язок між ступенем гіпертрофії лівого шлуночка та тяжкістю ішемічного інсульту [2,27].

Доведено, що ризик розвитку інсульту у хворих на ГХ зростає не тільки за умов наявності гіпертрофії лівого шлуночка, а й інших структурних змін серця. Так, ризик інсульту у хворих на ГХ із кальцинозом клапанів серця зростає у 8,7 рази ($p < 0,001$) за наявності цукрового діабету 2 типу в поєднанні з нападами фібриляції передсердь в анамнезі, товщиною інтима-медіа загальної сонної артерії понад 1,10 мм і наявністю атеросклеротичних бляшок. Рівень сечової кислоти понад 0,35 ммоль/л підвищує відношення шансів подій церебральних ускладнень у 9,1 рази ($p < 0,001$), а додаткове врахування кальцинозу кільця мітрального клапана – до 9,8 рази ($p < 0,001$) [18].

Добре відомо, що за наявності гіпертрофії лівого шлуночка, артеріальної гіпертензії ВРС знижується. Знижена ВРС є фактором ризику серцево-судинної смертності, раптової серцевої смерті у хворих після інфаркту міокарда, в пацієнтів із діабетичною кардіоміопатією [28]. Однак застосування показників ВРС із метою прогнозування цереброваскулярних ускладнень артеріальної гіпертензії має обмежений характер.

Здійснений нами аналіз довів можливість використання показників ВРС (SDNN, SDANN, VLF, LF) як прогностичних маркерів підвищеного ризику розвитку ішемічного інсульту у хворих на ГХ. Відповідно до уніваріантної моделі зниження показника SDNN за день ≤ 83 мс асоціюється зі зростанням відношення шансів ішемічного інсульту в 16,1 рази ($p = 0,0005$). Особливо важливим є факт зростання прогностичної потужності показника SDNN за день у мультиваріантній моделі логістичної регресії. У мультиваріантній моделі (поряд з CAT за день) індексом вимірювання CAT за добовий проміжок часу та нічною варіабельністю пульсового АТ

відношення шансів ішемічного інсульту для показника SDNN за день зросло з 16,1 до 56,6 раза ($p = 0,011$).

Дані, що одержали, збігаються з результатами інших досліджень. До значущих показників, що вказують на підвищення ризику формування артеріальної гіпертензії та серцево-судинних ускладнень, належать: низький рівень функціональних резервів, SDNN нижче за нормальні значення, підвищення ULF і VLF, збільшення індексу централізації понад 3,3, швидкості ранішнього підйому АТ понад 10 мм рт. ст./год [20].

У хворих на ГХ похилого віку зниження показників ВРС корелює з віком, індексом ваги тіла, ступенем артеріальної гіпертензії. Крім цього, дослідники виявили у хворих на ГХ похилого віку негативний кореляційний зв'язок зниження показників ВРС, що опосередковано свідчать про тонус парасимпатичної нервової системи та стан барорефлекторної функції (RMSSD, рNN50, NN50) із рівнем ДАТ. Зниження САТ сприяє підвищенню показників ВРС: SDNN, SDANN, T1, SDNN index, а зниження ДАТ – підвищенню RMSSD, рNN50, NN50 [28].

Отже, зниження варіабельності серцевого ритму вдень (а саме – SDNN), підвищення систолічного АТ і його варіабельності за добу та пульсового АТ у нічні години є незалежними факторами ризику ішемічного півкульного інсульту у хворих на ГХ.

Висновки

1. Незалежними факторами ризику ішемічного півкульного інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу є SDNN за день (ВШ = 56,6; $p = 0,011$), індекс вимірювання САТ за добу (ВШ = 40,9; $p = 0,033$), середній систолічний АТ за день (ВШ = 30,0; $p = 0,021$); варіабельність ПАТ за ніч (ВШ = 15,1; $p = 0,043$).

2. Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів понад 65,2 % є залежним фактором ризику та збільшує відношення шансів ішемічного інсульту в 6,5 раза ($p = 0,007$).

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні впливу антигіпертензивних препаратів на фактори ризику ішемічного інсульту.

Список літератури

- [1] Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) / R. Sega, G. Corrao, M. Bombelli et al. // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – Issue 2. – P. 710–714.
- [2] Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlöf, R. Devereux, S. Kjeldsen et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
- [3] Cuadrado-Godia E. Heart failure in acute ischemic stroke / E. Cuadrado-Godia, A. Ois, J. Roquer // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2010. – Vol. 6. – Issue 3. – P. 202–213.
- [4] Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry / C.P.M. Hayward, K.A. Moffat, A. Raby et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 134. – P. 955–963.
- [5] European society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou et al. // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – Issue 9. – P. 1731–1768.
- [6] Heart rate variability (HRV) signal analysis: clinical application / ed. by M.V. Kamath, M.A. Watanabe, A.R.M. Upton. – CRC Press, 2013. – 513 p.
- [7] Law M.R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // *B. M. J.* – 2009. – Vol. 338. – b1665.

- [8] Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke / M.R.D. Tullio, D.R. Zwas, R.L. Sacco et al. // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – Issue 10. – P. 2380–2284.
- [9] Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – Issue 6. – P. 1265–1270.
- [10] Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease: review / S. Ebrahim, F. Taylor, K. Ward et al. // *The Cochrane Collaboration*. – 2011. – Vol. 1. – P. CD001561.
- [11] Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – Issue 9718. – P. 895–905.
- [12] Ravenni R. Роль антигіпертензивної терапії в первичній профілактиці інсульту / R. Ravenni, J.F. Jabre, E. Casiglia // *Практична ангіологія*. – 2012. – №2–1. – С. 37–40.
- [13] Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1183–1189.
- [14] Sacco R.L. The 2006 William Feinberg lecture: shifting the paradigm from stroke to global vascular risk estimation / R.L. Sacco // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – Issue 6. – P. 1980–1987.
- [15] Schillaci G. The relationship between systolic and diastolic blood pressure: a clinically meaningful slope? / G. Schillaci, G. Pucci // *Hypertension Research*. – 2011. – Vol. 34. – P. 1175–1178.
- [16] Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления / В.М. Горбунов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2012. – Т. 8. – №6. – С. 810–818.
- [17] Григорова И.А. Кардиогенные инсульты. Клинико-патогенетические, терапевтические и профилактические особенности / И.А. Григорова, О.А. Тесленко, С.Н. Григоров // *Международный неврологический журнал*. – 2015. – №1(71). – С. 132–140.
- [18] Іванов В.П. Прогнозування розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу і кальциноз клапанів серця / В.П. Іванов, О.В. Юзвішина // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – №3. – С. 69–74.
- [19] Комплексне лікування гострих порушень мозкового кровообігу / Н.К. Свиридова, Г.С. Лубенець, О.В. Попов та ін. // *Восточно-европейский неврологический журнал*. – 2015. – №3. – С. 4–27.
- [20] Курникова И.А. Резервы адаптации в прогнозировании риска сердечно-сосудистой патологии / И.А. Курникова, И.А. Кузнецова, Е.А. Сулейменов // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №10. – Ч. 5. – С. 913–919.
- [21] Маньковский Б.Н. Инсульт и сахарный диабет: взгляд эндокринолога / Б.Н. Маньковский // *Здоров'я України*. – 2011. – №1. – С. 38.
- [22] Новые методы электрокардиографии / под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. – М.: Техносфера, 2007. – 552 с.
- [23] Патент 113421 Україна, МПК G 01 N 33/483, A 61 B 5/00. Спосіб діагностики підвищеного ризику інсульту у хворих на гіпертонічну хворобу / В.В. Сиволап, С.П. Жеманюк; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. – № u201607911; заявл. 18.07.2016; опубл. 25.01.2017 // *Бюлетень*. – №2.
- [24] Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах / Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа Нац. наук. центр Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска; за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К.: Гордон, 2017. – 297 с.
- [25] Пшеницин А.И. Суточное мониторирование артериального давления / А.И. Пшеницин, Н.А. Мазур. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2015. – 336 с.
- [26] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Асоціація кардіологів України; за ред. акад. В.М. Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2016. – 192 с.
- [27] Сиволап В.В. Влияние гипертрофии левого желудочка и аритмий на риск смертельного исхода у больных гипертонической болезнью, осложненной острым полшарным ишемическим инсультом / В.В. Сиволап, С.П. Жеманюк, Л.В. Лукашенко // *Аритмологія. Матеріали VII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України* (м. Київ, 18–19 травня 2017 р.). – 2017. – №2(22). – С. 53.
- [28] Циркадные вариации артериального давления и сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, Н.В. Малышева и др. // *Лечебное дело*. – 2012. – №3. – С. 85–91.

References

- [1] Sega, R., Corrao, G., Bombelli, M., Beltrame, L., Facchetti, R., Grassi, G. et al. (2002). Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension*, 39(2), 710–714.
- [2] Dahlöf, B., Devereux, R., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Beevers, G., de Faire, U. et al. (2002). Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 359(9311), 995–1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.

- [3] Cuadrado-Godia, E., Ois, A., & Roquer, J. (2010). Heart Failure in Acute Ischemic Stroke. *Current Cardiology Reviews*, 6(3), 202–213. doi: 10.174/157340310791658776.
- [4] Hayward, C. P. M., Moffat, K. A., Raby, A., Israels, S., Plumhoff, E., Flynn, G., & Zehnder, J. L. (2010). Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J Clin Pathol*, 134, 955–963. doi: 10.1309/AJCP9V3RRVNZMKDS.
- [5] O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G. et al. (2013). European society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hyperten*, 31(9), 1731–1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- [6] Kamath, M. A., Watanabe, M. A., & Upton, A. R. M. (Eds.). (2013). *Heart rate variability (HRV) signal analysis: clinical application CRC Press*.
- [7] Law, M. R., Morris, J. K., & Wald, N. J. (2009). Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 338, b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
- [8] Tullio, M. R. D., Zwas, D. R., Sacco, R. L., Sciacca, R. R., & Homma, S. (2003). Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke*, 34(10), 2380–2284. doi: 10.1161/01.STR.0000089680.77236.60.
- [9] Mancina, G., Bombelli, M., Facchetti, R., Madotto, F., Corrao, G., Trevisano, F. Q. et al. (2007). Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*, 49(6), 1265–1270. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708
- [10] Ebrahim, S., Taylor, F., Ward, K., Beswick, A., Burke, M., & Davey Smith, G. (2011). Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD001561. doi: 10.1002/14651858.CD001561.pub3.
- [11] Rothwell, P. M., Howard, S. C., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J. E., Dahlöf, B. et al. (2010). Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*, 375(9718), 895–905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
- [12] Ravenni, R., Jabre, J. F., & Casiglia, E. (2012). Rol' antigipertenzivnoj terapii v pervichnoj profilaktike insul'ta [Primary stroke prevention and hypertension treatment: which is the first-line strategy?]. *Praktychna anhiolohiia*, 2–1, 37–40. [in Russian].
- [13] Cattaneo, M., Cerletti, C., Harrison, P., Hayward, C. P., Kenny, D., Nugent, D. et al. (2013). Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost*, 11, 1183–1189. doi: 10.1111/jth.12231.
- [14] Sacco, R. L. (2007). The 2006 William Feinberg lecture: shifting the paradigm from stroke to global vascular risk estimation. *Stroke*, 38(6), 1980–1987. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.481143.
- [15] Schillaci, G., & Pucci, G. (2011). The relationship between systolic and diastolic blood pressure: a clinically meaningful slope? *Hypertens Res*, 34, 1175–1178. doi: 10.1038/hr.2011.161
- [16] Gorbunov, V. M. (2012). Sovremennye predstavleniya o variabel'nosti arterial'nogo davleniya [Modern views on the variability of blood pressure]. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 8(6), 810–818 [in Russian].
- [17] Hryhorova, I. A., Teslenko, O. A., & Hryhorov, S. N. (2015). Kardiogenne insul'ty. Kliniko-patogeneticheskie, terapevticheskie i profilakticheskie osobennosti [Cardiogenic Strokes. Clinical and Pathogenetic, Therapeutic and Preventive Features]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*, 1(71), 132–140 [in Russian].
- [18] Ivanov, V. P., & Yuzvyshyna, O. V. (2013). Prohnozuvannya rozvytku sertsevo-sudynnykh ta tserebrovaskuliarnykh uskladnen u khvorykh na hipertoničnu khvorobu i kaltsynoz klanpaniv sertsia [Prognosis of the development of cardiovascular and cerebrovascular complications in patients with hypertension and heart valve calcification]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 3, 69–74 [in Ukrainian].
- [19] Svyrydova, N. K., Lubenets, A. S., Popov, A. V., Pavlyuk, N. P., Usovych, K. M., & Svystun, V. Y. (2015). Kompleksne likuvannya hostrykh porushen mozgovoho krovoobihu [Integrated treatment of stroke]. *Vostochno-evropejskij nevrologicheskij zhurnal*, 3, 4–27 [in Ukrainian].
- [20] Kurnikova, I. A., Kuznetsova, I. A., & Suleymenov, E. A. (2014). Rezervy adaptacii v prognozirovanii riska serdechno-sosudistoj patologii [Reserves of adaptation in forecasting risk of cardiovascular disease]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 10(5), 913–919 [in Russian].
- [21] Man'kovskij, B. N. (2011). Insul't i sakharnyj diabet: vzglyad e'ndokrinologa [Stroke and diabetes mellitus: an endocrinologist's view]. *Zdorovia Ukrainy*, 1, 38 [in Russian].
- [22] Gracheva, S. V., Ivanova, G. G., & Syrkina, A. L. (Eds.). (2007). *Novye metody e'lectrocardiografii [New methods of electrocardiology]*. Moscow: Tekhnosfera [in Russian].
- [23] Syvolap, V. V., & Zhemaniuk, S. P. (patentee) (2017). Patent 113421 Ukraina, MPK G 01 N 33/483, A 61 V 5/00. Sposib diahnostyky pidvyshchennoho ryzyku insultu u khvorykh na hipertoničnu khvorobu [Patent Ukraine 113421. A method for diagnosing an increased risk of stroke in patients with hypertension]. *Biuletyn*, 2 [in Ukrainian].
- [24] Kovalenko, V. M., & Kornatskyi, V. M. (Eds.). (2017). *Problemy zdorovia i tryvalosti zhyttia v suchasnykh umovakh [Problems of health and life expectancy in modern conditions]*. Kyiv: Hordon [in Ukrainian].
- [25] Pshenicin, A. I., & Mazur, N. A. (2015). *Sutochnoe monitorovanie arterial'nogo davleniya [Ambulatory blood pressure monitoring]*. Moscow: Medpractica-M [in Russian].
- [26] Kovalenko, V. M. (Ed.). (2016). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klyasyfikatsiia, standarty diahnostyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases: classification, practical protocols of diagnosis and treatment]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
- [27] Sivolap, V. V., Zhemaniuk, S. P., & Lukaschenko, L. V. (2017). Vliyanie gipertrofii levogo zheludochka i aritmij na risk smertel'nogo iskhoda u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu, oslozhnennoj ostrym polusharnym ishemicheskim insul'tom [Influence of left ventricular hypertrophy and arrhythmias on the risk of mortality in patients with hypertension complicated by acute hemispheric ischemic stroke]. *Arytmolohiia Proceedings of the VII Scientific and Practical Conference of the Association of Arrhythmologists of Ukraine*, 2(22), 53 [in Ukrainian].
- [28] Kislyak, O. A., Starodubova, A. V., Malysheva, N. V., Kopelev, A. M., Alieva, A. M., Kasatova, T. B., & Chervyakova, U. B. (2012). Cirkadnye variacii arterial'nogo davleniya i serdechnogo ritma u pacientov s arterial'noj gipertenziej i metabolicheskim sindromom [Circadian Rhythm of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Arterial Hypertension and Metabolic Syndrome]. *Lechebnoe delo*, 3, 85–91 [in Russian].

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Жеманюк С. П., аспірант, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Жеманюк С. П., аспирант, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of the Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Zhemanjuk S. P., Postgraduate Student, Assistant of the Department of the Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 17.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 02.11.2017