

## АНОТАЦІЯ

*Коваленко Є.Л.* Модифікація факторів ризику артеріальної гіпертензії з використанням низькоінтенсивної внутрішньовенної лазерної терапії. – Кваліфікаційна наукова стаття на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Сумський державний університет МОН України, Суми, 2020 р.

Загальний результат дисертаційного дослідження містить раціональний підхід до вирішення завдання, що передбачає розробку ефективних засобів модифікації факторів ризику артеріальної гіпертензії (АГ) з використанням внутрішньовенної лазерної терапії (ВЛТ). У роботі були досліджені зв'язки між рівнем сечової кислоти (СК) та показниками жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка (ЛШ), змінами морфології еритроцитів та ступенем АГ. Встановлено підвищення відносних ризиків розвитку артеріальної гіпертензії за наявності гіперурикемії (ГУ). Розроблено спосіб корекції артеріального тиску (АТ), рівня сечової кислоти, ендотеліальної дисфункції, показників жорсткості артеріальної стінки, систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка, пойкилоцитозу, який передбачає застосування ВЛТ із потужністю лазерного випромінювання 1,5 мВт, довжиною хвилі  $\lambda = 635$  нм десятиденним курсом по 15 хвилин щоденно у поєднанні зі стандартною антигіпертензивною терапією (АГТ). Обґрунтовано доцільність застосування ВЛТ для корекції порушення добових коливань артеріального тиску у хворих з есенціальною АГ I стадії, 1-2 ступенів.

**Метою** роботи є оптимізація комбінованої терапії модифікуючих факторів ризику у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії з використанням внутрішньовенної лазерної терапії на підставі вивчення рівня гіперурикемії, ендотеліальної дисфункції та систолодіастолічної функції міокарду, швидкості пульсової хвилі по аорті та пойкилоцитозу.

**Задачі роботи:**

1. Проаналізувати дані сучасних багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо поширеності гіперурикемії, артеріальної гіпертензії та їх асоціації.

2. Дослідити та провести порівняльну характеристику рівнів сечової кислоти, функціонального стану ендотелію, міокарда, швидкості поширення пульсової хвилі, рівня пойкилоцитозу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією І стадії з нормальним рівнем сечової кислоти відносно контрольної групи з нормальним артеріальним тиском та нормальним рівнем сечової кислоти.

3. Визначити зв'язок між гіперурикемією та функціональним станом ендотелію і міокарда, швидкістю поширення пульсової хвилі по аорті та рівнем пойкилоцитозу у пацієнтів з АГ І стадії, 1–2 ступенів.

4. Проаналізувати відносні ризики розвитку артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, систолодіастолічної дисфункції міокарда ЛШ, збільшення жорсткості артеріальної стінки, виникнення пойкилоцитозу у нормотензивних пацієнтів з ГУ по відношенню до нормотензивних пацієнтів.

5. Визначити ефективність внутрішньовенної лазерної терапії як метода корекції артеріального тиску, гіперурикемії, дисфункції ендотелію і міокарда, швидкості поширення пульсової хвилі по аорті та пойкилоцитозу в комплексному лікуванні пацієнтів з АГ І стадії у порівнянні зі стандартною антигіпертензивною терапією.

6. Встановити можливість корекції факторів ризику АГ (ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), швидкості пульсової хвилі (ШПХ), індексу Теі, пойкилоцитозу, гіперурикемії) за допомогою внутрішньовенної лазерної терапії у нормотензивних осіб з ГУ.

**Об'єкт дослідження** – фактори ризику артеріальної гіпертензії, що підлягають модифікації.

**Предмет дослідження** – вплив внутрішньовенної лазерної терапії на рівень АТ, сечової кислоти, жорсткості артеріальної стінки, ендотеліальної та систолодіастолічної функції міокарда лівого шлуночка, утворення патологічно змінених форм еритроцитів.

**Матеріали та методи.** Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Сумського державного університету «Дослідження коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів та ендокринної системи» (№ державної реєстрації 0117U002157; 01.17-12.21).

З метою формування груп дослідження було обстежено 480 хворих, що звертались за первинною допомогою до лікаря загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) протягом 2016 – 2018 рр. Було відібрано 370 осіб: 250 пацієнтів з АГ I стадії, 1–2 ступенів; та 120 осіб з нормальним АТ. Обстеження та лікування пацієнтів призначалось згідно рекомендацій Європейської асоціації з лікування АГ та чинних наказів МОЗ України (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії"; Європейської асоціації WALT (World Association for Laser Therapy).

Пацієнти при включенні у дисертаційне дослідження підписували інформовану згоду на проведення лікування згідно міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики» та протоколу комісії з питань біомедичної етики медичного інституту Сумського державного університету (протокол №2/2 від 20 лютого 2020 р.).

Було сформовано 4 групи: 1 група, порівняльна (n=30) (практично здорові особи); 2 група (n=52) – нормотензивні пацієнти з гіперурикемією; 3 група (n = 48) – пацієнти з есенціальною АГ I стадії, 1–2 ступенів; 4 група (n = 54) – пацієнти з есенціальною АГ I стадії, 1–2 ступеня у поєднанні з ГУ. Згідно схем лікування групи 3 та 4 були поділені на підгрупи: 3А (n = 24), 4А (n = 26) (стандартна АГТ відповідно до національних протоколів: лозартан 100 мг один раз на добу з подальшим підбором дози) та 3Б (n = 24), 4Б (n = 28) (комбіноване лікування АГТ та ВЛТ).

Добове моніторування АТ проводили осцилометричним методом апаратом АВМР-50 НЕАСО протягом 24 годин при включенні у дослідження та через 2 тижні після закінчення курсу ВЛТ.

Пробу з реактивною гіперемією для визначення ЕЗВД проводили з використанням ультразвукового апарату SonoScape S6Pro та сфігноманометра LittleDoctor LD-SO13. Критеріями вазомоторної дисфункції ендотелію вважали відсутність приросту діаметра плечової артерії більше ніж на 10 % у відповідь на проведення проби з реактивною гіперемією або появу вазоконстрикції.

Лабораторні аналізи крові (клінічний аналіз, ліпідограма, вміст креатиніну, сечової кислоти, глюкози) виконувались за стандартними методиками з використанням напівавтоматичного аналізатора RT-9800 (Rayto). Дослідження морфології еритроцитів виконувалось за методом Романовського-Гімзи з модифікацією Майн-Грюнвальда та з використанням растрової електронної мікроскопії. Растрову електронну мікроскопію проводили на растровому електронному мікроскопі РЭИ-106И "SELMI" з камерою низького вакууму.

Стандартне ехокардіографічне дослідження проводили на ультразвуковому апараті SonoScape S6Pro. Систолодіастолічна функція ЛШ визначалася з використанням неінвазивної ехокардіографічної проби з визначенням індексу  $T_{ei}$ , який дозволяє оцінити як систолічну, так і діастолічну функцію міокарда ЛШ з урахуванням періодів ізоволюметричного скорочення та ізоволюметричної релаксації міокарда ЛШ. Вимірювання швидкості розповсюдження пульсової хвилі по аорті здійснювали за допомогою апарату SonoScape S6Pro синхронізованим з ЕКГ каналом. Для реєстрації ЕКГ використовували електрокардіограф Неасо 100G.

Курс ВЛТ проводили з використанням стерильного світловоду діаметром 500 мкм. Режим ВЛТ: довжина хвилі 635 нм, потужність на виході світловоду 1,5 мВт, щільність потужності випромінювання  $0,2 \text{ Вт/см}^2$  у постійному режимі, флюєнс  $0,2 \text{ Дж/см}^2$ , експозицією 900 сек, сумарною дозою

випромінювання до 180 Дж/см<sup>2</sup>, курс – щоденно, загальною кількістю 10 процедур.

Порівняння вираженості факторів ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АГ І стадії по відношенню до контрольної групи виявило на 22,6 % вищий рівень СК крові ( $p < 0,05$ ), на 7,5 % вищий рівень ендотеліальної дисфункції із зниженням ендотелійзалежної вазодилатації ( $p < 0,05$ ), на 46,1% - швидкості пульсової хвилі ( $p < 0,05$ ), та на 13,9% – рівня поїкілоцитозу ( $p < 0,05$ ), що свідчить про роль вказаних факторів ризику у розвитку АГ.

З метою встановлення кореляційних зв'язків між вивченими факторами ризику у досліджуваних групах здійснювали розрахунок коефіцієнту рангової кореляції Спірмена: у 2-й групі виявлено прямий зв'язок середньої сили між вмістом СК та рівнем САТ ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), ДАТ ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), ШПХ ( $r = 0,58$ ), міокардіальною дисфункцією ( $r = 0,64$ ), рівнем поїкілоцитозу ( $r = 0,42$ ) та обернений зв'язок середньої сили з ендотеліальною дисфункцією ( $r = - 0,52$ ) ( $p < 0,05$  для всіх). У 3-й групі знайдено прямий зв'язок середньої сили між вмістом СК та САТ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ДАТ ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ), ШПХ ( $r = 0,34$ ), міокардіальною дисфункцією ( $r = 0,47$ ), рівнем поїкілоцитозу ( $r = 0,69$ ) та обернений зв'язок середньої сили з ендотеліальною дисфункцією ( $r = - 0,35$ ) ( $p < 0,05$  для всіх). У 4-й групі за наявності АГ та ГУ виявлено прямий кореляційний зв'язок з вищим рівнем достовірності ( $p < 0,001$ ) у парах СК – ДАТд ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), СК – ЕЗВД ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено суттєве збільшення відносного ризику розвитку АГ за наявності ГУ у нормотензивних пацієнтів за піврічний період спостереження у 4,62 разів, перевищення нормальних показників ШПХ у 5,97 разів, індексу Теі у 5,39, ЕЗВД у 4,48, поїкілоцитозу у 3,62 разів ( $p < 0,05$  для всіх).

У дослідженні було встановлено зв'язок між ГУ та підвищенням АТ як у нормотензивних пацієнтів (денний та нічний САТ та ДАТ на 10 %), так і у пацієнтів з АГ. У нормотензивних пацієнтів з ГУ на фоні зменшення рівня СК на 14,7 % виявлено наступне зниження середньоденних показників АТ: САТд

на 9,0 %, ДАТд на 14,4 %, ІЧ ДАТд на 7,3 %, ШПХ на 20,5%, індекс Теі на 12,2%, пойкилоцитозу на 4,7 % та збільшення ЕЗВД на 6,6 %.

Оцінка ефективності АГТ у гіпертензивних хворих без ГУ (3А група) продемонструвала динаміку зниження показників денного та нічного АТ: САТд на 7,9 %, ДАТд на 8,3%, ДАТн на 12,4 %. При оцінці навантаження АТ в денний та нічний час відмічається статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження ІЧ АТ протягом доби. У пацієнтів 3А групи після лікування відбулося зниження показників ранкового підйому САТ (ШРП САТ на 26,1% і ВРП САТ на 18,8%), але достовірного зниження вказаних параметрів ДАТ не виявлено. Слід зазначити, що проведене лікування у 3А групі було асоційоване зі зменшенням жорсткості аорти (зниження ШПХ на 7,8 %) та зниженням рівня пойкилоцитозу на 0,8 %.

У гіпертензивних хворих без ГУ (3Б група) після комбінованого лікування АГТ та ВЛТ виявлене статистично достовірне зниження САТд на 12,1 %, ДАТд на 10,7 %, ДАТн на 14,9 %. На відміну від групи 3А, комбіноване лікування у 3Б групі було асоційоване із зниженням усіх показників ДМАТ, які відповідали за навантаження АТ, швидкість і величину його ранкового підйому ( $p < 0,05$ ). Після проведеного курсу лікування у 3Б групі відмічалось зниження ШПХ на 11,9 %, ЕЗВД на 1,8 %, індекс Теі на 9,3 %, рівня СК на 6,7 %, пойкилоцитозу на 3,7 %

У групі 4А гіпертензивних хворих з ГУ використання АГТ показало зниження САТд на 4,5 %, ДАТд на 7,3 %, ДАТн на 15,2 %. Відповідна динаміка спостерігалася при аналізі показників ІЧ АТ, ВРП та ШРП АТ ( $p < 0,05$ ). При дослідженні динаміки аналогічних показників пацієнтів з ГУ та АГ, які отримували АГТ, виявлене статистично достовірне зниження ШПХ на 8,5 %, СК на 6,8 %, індексу Теі на 10,5 % та підвищення ЕЗВД на 5,0 %.

Використання комбінації АГТ та ВЛТ у гіпертензивних хворих з ГУ (група 4Б) асоціюється із зниженням ШПХ на 21,9 %, індексу Теі на 29,3 %, рівня СК на 19,2 %, пойкилоцитозу на 7,3 % та зростанням ЕЗВД на 8,5 %, що у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними препаратами забезпечує від

5 до 28 % додаткового зниження вивчених факторів ризику АГ. Динаміка показників ДМАТ після проведеного лікування вказує на статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження показників САТ та ДАТ вдень та вночі.

Наукова новизна отриманих результатів дослідження полягає в тому, що вперше в Україні застосований спосіб корекції модифікованих факторів ризику у пацієнтів з поєднанням ГУ та артеріальної гіпертензії з використанням схеми комбінованого лікування з внутрішньовенною лазерною терапією. Автором вперше показано ефективність та запатентовано спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії з оптичним світловодом діаметром 500 мкм, джерелом випромінювання з довжиною хвилі 635 нм, флюєнс 0,2 Вт/см<sup>2</sup>, експозицією 900 с із сумарною поглинутою дозою випромінювання 180 Дж/см<sup>2</sup> та курсом 10 процедур з наступним контролем динаміки показників сечової кислоти та артеріального тиску. Також вперше досліджено поширеність гіперурикемії серед нормотензивних та пацієнтів з АГ І стадії, 1–2 ступенів серед пацієнтів, які звертаються до лікаря загальної практики – сімейної медицини.

Вперше виявлена асоціація ГУ зі збільшенням жорсткості артеріальної стінки, формуванням ендотеліальної та систолодіастолічної дисфункції, підвищенням середньодобових показників АТ. Встановлено зв'язок між рівнем СК та вираженістю окремих ФР АГ (ендотеліальна дисфункція, міокардіальна дисфункція, понаднормове збільшення жорсткості стінки аорти). Розширено відомості про здатність СК впливати на морфологію еритроцитів шляхом формування пойкилоцитозу. Вперше вивчено асоціацію показників добових профілів АТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ та обґрунтовано використання ВЛТ у комплексній терапії як методу немедикаментозної корекції добових профілів АТ у нормотензивних пацієнтів з ГУ з метою первинної профілактики АГ.

Результати роботи включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу

охорони здоров'я»: Спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії. Патент України на корисну модель № 129250 U, МПК 61К 31/722 (2006.01) та Спосіб комплексного лікування гіпертонічної хвороби I-II ступеня. Патент України на корисну модель № 119092 U, МПК А61N 5/06 (2006.01).

Отримані результати дозволили розробити та впровадити в практику спосіб корекції гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом використання внутрішньовенної лазерної терапії. Обґрунтовано доцільність використання ВЛТ для зниження рівня сечової кислоти у випадках, коли згідно сучасних рекомендацій по лікуванню АГ, фармакологічне лікування не показане. Застосування ВЛТ в комбінації з АГТ дозволяє швидше проводити корекцію факторів ризику АГ у гіпертензивних пацієнтів в амбулаторних умовах, досягаючи утримання стійкого результату впродовж піврічного терміну.

Практичне впровадження результатів дослідження у клінічну практику здійснено на базі КЗ СОР «Сумська обласна клінічна лікарня» (Акт про впровадження від 05.03.2020 р.), КНП «*Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1*» СМР (Акт про впровадження від 17.01.2020 р.), ТОВ «Сумська клініка лазерної медицини» (Акт про впровадження від 04.11.2019 р.), КНП БРР «Буринська центральної районна лікарні ім. проф. М.П. Новаченка» (Акт про впровадження від 12.02.2020 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці: 2 статті, які індексується у БД Scopus, 2 статті – БД WoS, з них 3 статті в іноземних виданнях країни Європейського Союзу (Польща); 5 статей у наукових фахових виданнях України; 11 тез в матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій; отримано 2 патенти на корисну модель України.

## **ВИСНОВКИ**

1. Аналіз чисельних багатоцентрових досліджень свідчить про зростаючий інтерес до гіперурикемії як до фактора ризику, що обтяжує перебіг артеріальної гіпертензії та асоціює з фатальними ускладненнями.



Розповсюдженість ГУ у країнах Східної Європи складає 25,5%, що майже співставно з поширеністю АГ – 28,5%, що робить актуальним оптимізацію комбінованих лікувальних схем для корекції модифікуючих факторів ризику у хворих на артеріальну гіпертензію I стадії.

2. При вивченні факторів ризику артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АГ I стадії по відношенню до контрольної групи було встановлено на 22,6 % вищий рівень СК крові ( $p < 0,05$ ), на 7,5 % вищий рівень ендотеліальної дисфункції із зниженням ендотелійзалежної вазодилатації ( $p < 0,05$ ), на 46,1% – швидкості пульсової хвилі ( $p < 0,05$ ), та на 13,9% – рівня пойкилоцитозу ( $p < 0,05$ ), що свідчить про роль вказаних показників у розвитку АГ.

3. У пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії I стадії, 1-2 ступеня та гіперурикемії встановлено наявність прямого зв'язку середньої сили між вмістом сечової кислоти та рівнем артеріального тиску: САТд ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ), ДАТд ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ). При цьому підвищення рівня сечової кислоти негативно асоціює з дисфункцією ендотелію (ЕЗВД  $r = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ), та має пряму асоціацію з дисфункцією міокарда лівого шлуночка (індекс Теі  $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ), понаднормовим підвищенням жорсткості артеріальної стінки (ШПХ  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ) та зміною морфології еритроцитів (пойкилоцитоз  $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ).

4. Встановлено суттєво збільшений ризик розвитку артеріальної гіпертензії у 4,62 рази (95% ДІ 1,8 - 11,7), систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка – 5,39 (95% ДІ 1,7 - 16,2), надмірної жорсткості аортальної стінки – 5,97 (95% ДІ 1,9 - 17,8), ендотеліальної дисфункції – 4,48 (95% ДІ 1,4 - 13,5), пойкилоцитозу – у 3,62 разів (95% ДІ 1,17 - 11,3), у нормотензивних пацієнтів з ГУ відносно до нормотензивних пацієнтів без ГУ протягом 6-ти місячного періоду спостереження ( $p < 0,05$ ).

5. Використання внутрішньовенної лазерної терапії у поєднанні з антигіпертензивною терапією дозволяє досягти у пацієнтів з АГ I стадії, 1-2 ступеня статистично значимого ( $p < 0,05$ ) додаткового зниження САТд на 4,2 %, ДАТд на 2,4 %, ДАТн на 2,5 %, ІЧ САТд на 5,1 %, ІЧ ДАТд на 2,7 %, ІЧ

САТн на 19,0 %, ШРП САТ на 33,8%, ШРП ДАТ на 31,0 %, ВРП САТ на 17,3 %, ВРП ДАТ на 12,8 %, ШПХ на 4,1 %, проявів ендотеліальної дисфункції на 1,4 %, систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка на 4,5 %, пойкилоцитозу на 2,9 %, рівня сечової кислоти на 3,1 % порівняно зі стандартною терапією. При коморбідності АГ І стадії, 1-2 ступеня та ГУ додавання ВЛТ до АГТ дозволяє досягти додаткового зниження САТд на 9,3 %, ДАТд (7,4 %), САТн (11,5 %), ДАТн (2,7 %), ІЧ САТд (18,8 %), ІЧ ДАТд (18,9 %), ІЧ САТн (1,8 %), ІЧ ДАТн (8,7 %), ШРП САТ (25,8 %), ШРП ДАТ (28,5 %), ВРП САТ (8,2 %), ВРП ДАТ (6,0 %), ШПХ (13,4 %), проявів ендотеліальної дисфункції на 3,5%, систолодіастолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка на 18,8 %, пойкилоцитозу на 5,7 %, рівня сечової кислоти на 11,6 % у порівнянні з монотерапією антигіпертензивними препаратами.

6. Доведено ефективність застосування внутрішньовенної лазерної терапії у пацієнтів з високими нормальними значеннями артеріального тиску та гіперурикемією, що дозволяє знизити вміст сечової кислоти на 14,7 %; рівні САТд – на 9,0 %, ДАТд – на 14,4 %, ШПХ – на 20,5 %, ендотеліальну дисфункцію на 6,6 %, систолодіастолічну дисфункцію міокарду – на 12,2 %, пойкилоцитоз – на 4,7 %, ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** низькоінтенсивна внутрішньовенна лазерна терапія, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, фактори ризику артеріальної гіпертензії.

## SUMMARY

Kovalenko Ye.L. Modification of risk factors for arterial hypertension using low-intensity intravenous laser therapy. Qualifying scientific work on the rights of a manuscript. Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine. – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2020.

The total result of the research contains a rational approach to solving the problem of modification risk factors for arterial hypertension (AH) using intravenous laser therapy (IVLT). The relationship between uric acid levels (UA) and indicators of arterial wall stiffness, endothelial dysfunction, systolodiastolic function of the left ventricular myocardium, changes in erythrocyte morphology and the degree of hypertension was studied. An increase in the relative risks of hypertension in the presence of hyperuricemia (HU) has been established. A method for correcting blood pressure, uric acid level, endothelial dysfunction, arterial wall stiffness, systolodiastolic function of the left ventricular, poikilocytosis has been developed, which involves the use of IVLT with a laser power of 1.5 mW, a wavelength  $\lambda = 635$  of 15 minutes every day, in combination with standard antihypertensive therapy (AHT). The effectiveness of IVLT for the correction of disorders of blood pressure (BP) disturbances at patients with essential hypertension of the I stage, 1-2 degrees was justified.

**The aim** of the study is to optimize the combination therapy of modifying risk factors in patients with stage I arterial hypertension using intravenous laser therapy based on the study of hyperuricemia, endothelial dysfunction and myocardial systolodiastolic function, pulse and pulse wave velocity.

### **Tasks of the work:**

1. Analyze the data of modern multicenter randomized trials on the prevalence of hyperuricemia, hypertension and their association.
2. To investigate and conduct a comparative characterization of uric acid levels, functional status of the endothelium, myocardium, pulse wave velocity, poikilocytosis in patients with stage I hypertension relative to the control group.

3. To determine the association between hyperuricemia and the functional state of the endothelium and myocardium, the rate of propagation of the pulse wave in the aorta and the level of poikilocytosis in patients with stage I hypertension, grade 1-2.
4. To analyze the relative risks of hypertension, endothelial dysfunction, systolodiastolic dysfunction of the left ventricle (LV), increased stiffness of the arterial wall, the occurrence of poikilocytosis in normotensive patients with GU in relation to normotensive patients.
5. To determine the effectiveness of intravenous laser therapy as a method of correction of the blood pressure, hyperuricemia, endothelial and myocardial dysfunction, pulse wave velocity and poikilocytosis, in the complex treatment of patients with stage I hypertension compared with standard antihypertensive therapy.
6. To establish the possibility of correction of risk factors for hypertension (ED, EDVD, Tei index, poikilocytosis, hyperuricemia) with intravenous laser therapy in normotensive individuals with HU.

**The object of study** is the risk factors for hypertension that can be modified.

**The subject of the research** - the effect of intravenous laser therapy on the level of blood pressure, uric acid, arterial wall stiffness, endothelial and systolic-diastolic function of the left ventricular, the formation of pathologically altered forms of erythrocytes.

**Materials and methods.** The dissertation was performed within the research work of Sumy State University "Study of the comorbid course of diseases of the internal organs and endocrine system" (№ state registration 0117U002157; 01.17-12.21).

In order to form study groups, 480 patients were examined by general practitioner - family medicine (GP-FM) during 2016 - 2018. 370 people were selected: 250 patients with stage I hypertension, 1-2 degrees; and 120 people with normal blood pressure. Examination and treatment of patients was prescribed in accordance with the recommendations of the European Association for the Treatment of Hypertension and current orders of the Ministry of Health of Ukraine (2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; Order of the Ministry of Health of Ukraine from 24.05.2012 № 384 "On approval and implementation of

medical standards medical care for hypertension "; European Association of WALT (World Association for Laser Therapy).

Patients, who were included in the study, signed an informed consent for treatment in accordance with international and national legislation on ethics in accordance with the law of Ukraine 23.09.2009 № 690 "On approval of the procedure for clinical trials of drugs and examination of clinical trial materials and standard regulations of the commission on issues of ethics "and the protocol of the commission on biomedical ethics of the medical institute of Sumy State University (protocol №2 / 2 of February 20, 2020).

4 groups were formed: the 1<sup>st</sup> group, comparative (n = 30) (almost healthy individuals); the 2<sup>nd</sup> group (n = 52) - normotensive patients with hyperuricemia; the 3<sup>rd</sup> group (n = 48) - patients with essential hypertension stage I, 1-2 degrees; the 4<sup>rd</sup> group (n = 54) - patients with essential hypertension stage I, 1-2 degrees in combination with HU. According to the treatment regimens, groups 3 and 4 were divided into subgroups: 3A (n = 24), 4A (n = 26) (standard AHT according to national protocols: losartan 100 mg once daily with subsequent adjustment the dose) and 3B (n = 24), 4B (n = 28) (combined treatment of AHT and IVLT).

Daily BP monitoring was performed by oscillometric method with the device ABMP-50 HEACO for 24 hours at the baseline and 2 weeks after the course of IVLT.

The test with reactive hyperemia was performed to determine endothelium-dependent vasodilation (EDVD) using a SonoScape S6Pro ultrasound machine and a LittleDoctor LD-SO13 sphygmomanometer. Criteria for endothelium vasomotor dysfunction were considered as no increase in the diameter of the brachial artery by more than 10% in response to a test with reactive hyperemia, or the appearance of vasoconstriction.

Laboratory blood tests (clinical analysis, lipid profile, creatinine, uric acid, glucose) were performed according to standard methods using a semi-automatic analyzer RT-9800 (Rayto). The study of erythrocyte morphology was performed by the Romanowski-Gimza method with modification of Mein-Grunwald, and using

scanning electron microscopy. Raster electron microscopy was performed with a scanning electron microscope REI-106I "SELMi" with a low vacuum chamber.

A standard echocardiographic examination was performed with a SonoScape S6Pro ultrasound machine. Left ventricular systolic diastolic function was determined using a noninvasive echocardiographic test to determine the Tei index, which allows to assess both systolic and diastolic LV myocardial function taking into account periods of isovolumetric contraction and isovolumetric relaxation of the LV myocardium. Measurement of propagation rate of the pulse wave through the aorta was performed using a SonoScape S6Pro device synchronized with the ECG channel. A Heaco 100G electrocardiograph was used to record the ECG.

The IVLT course was performed using a sterile light guide with a diameter of 500  $\mu\text{m}$ . IVLT mode: wavelength 635 nm, fiber output power 1.5 mW, radiation power density 0.2 W /  $\text{cm}^2$  in constant mode, fluence 0.2 J /  $\text{cm}^2$ , exposure 900 sec, total radiation doses up to 180 J /  $\text{cm}^2$ , course - daily, a total of 10 procedures.

Comparison of the degree of risk factors for hypertension in patients with stage I hypertension in relation to the control group revealed a 22.6% higher level of UA ( $p < 0.05$ ), 7.5 % higher endothelial dysfunction with reduced endothelium-dependent vasodilation ( $p < 0.05$ ), 46.1 % - pulse wave velocity ( $p < 0.05$ ), and 13.9 % - the level of poikilocytosis ( $p < 0.05$ ), which indicates the role of these risk factors in the development of hypertension.

In order to establish correlations between the studied risk factors in the studied groups, the Spearman rank correlation coefficient was calculated: in the 2nd group a direct relationship of average strength between the level of UA and SBP was found ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.05$ ), DBP ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ), PWV ( $r = 0.58$ ), myocardial dysfunction ( $r = 0.64$ ), poikilocytosis level ( $r = 0.42$ ) and inverse moderate strength with endothelial dysfunction ( $r = - 0.52$ ) ( $p < 0.05$  for all). In the 3rd group, a direct relationship of medium strength was found between the level of UA and SBP ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ ), DBP ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.05$ ), PWV ( $r = 0.34$ ), myocardial dysfunction ( $r = 0.47$ ), the level of poikilocytosis ( $r = 0.69$ ) and the inverse relationship of moderate strength with endothelial dysfunction ( $r = - 0.35$ ) ( $p < 0.05$  for all). In the

4th group, with hypertension and HU, a direct correlation was found with a higher level of reliability ( $p < 0.001$ ) in the pairs UA – DBPd ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ), UA – EDVD ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ).

There was a significant increase of 4.62 times in the relative risk of hypertension in the presence of HU in normotensive patients for six months' observation period, exceeding the normal values of PWV in 5.97 times, Tei index in 5.39, EDVD in 4.48, poikilocytosis in 3.62 times ( $p < 0.05$ , for all).

The study found an association between HU and elevated blood pressure in both normotensive patients (day and night SBP and DBP) by 10% and in patients with hypertension. In normotensive patients with HU on the background of a decrease in the level of UA by 14.7% revealed the following decrease in average daily blood pressure: SBPd - by 9.0%, DBPd - by 14.4%, TI DBPd, by 7.3%, PWV by 20.5%, Tei index by 12.2%, poikilocytosis by 4.7% and increase in EDVD, by 6.6%.

Evaluation of the effectiveness of AHT in hypertensive patients without HU (4rd group) showed the dynamics of reduction of day and night blood pressure: SATd by 7.9%, DBPd by 8.3%, DBPn by 12.4%. An assessing the blood pressure during the day and night, there was a statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease in TI blood pressure during the day. There was a decrease in the morning rise of SBP in patients of group 3A after treatment (RMR SBP by 26.1% and EMBPS SBP by 18.8%), but no significant reduction in these parameters of CAT. It should be noted that the treatment results in group 3A were associated with a decrease in aortic rigidity (decrease in PWV by 7.8%) and a decrease in poikilocytosis by 0.8%.

In hypertensive patients without HU (group 3B) after combined treatment of AHT and IVLT were revealed a statistically significant decrease in SBPd by 12.1%, DBPd by 10.7%, DBPn by 14.9%. In the contrast to group 3A, combination therapy in group 3B was associated with a decrease in all indicators of DBPM, which were responsible for blood pressure, speed and magnitude of its morning rise ( $p < 0.05$ ). After treatment in group 3B there was a decrease in PWV by 11.9%, EDVD by 1.8%, Tei index by 9.3%, uric acid level by 6.7%, poikilocytosis by 3.7%

In group 4A of hypertensive patients with HU, the use of AHT showed a decrease in SBPd by 4.5%, DBPd by 7.3%, DBPn by 15.2%. The corresponding dynamics was observed in the analysis of TI blood pressure, EMBPS and RMR of the blood pressure ( $p < 0.05$ ). The study of the dynamics of similar indicators of patients with HU and hypertension who received AHT revealed a statistically significant decrease in PWV by 8.5%, UA by 6.8%, Tei index by 10.5% and an increase EDVD by 5.0%.

The use of a combination of AHT and IVLT in hypertensive patients with HU (group 4B) is associated with a decrease in PWV by 21.9%, Tei index by 29.3%, UA level by 19.2%, poikilocytosis by 7.3% and an increase in EDVD by 8.5%, which provides from 5 to 28 % additional reduction of the studied risk factors for hypertension in comparison with monotherapy with antihypertensive drugs. The dynamics of DBPM indicators after treatment indicates a statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease in SBP and DBP during the day and night.

The scientific novelty lies in the application of the method of correction of modified risk factors in patients with a combination of hyperuricemia and hypertension using combined treatment with intravenous laser therapy for the first time in Ukraine. The author first showed efficacy and patented a method for correcting hyperuricemia in patients with arterial hypertension using intravenous laser therapy with an optical fibre with a diameter of 500  $\mu\text{m}$ , a radiation source with a wavelength of 635 nm, radiation power density of 0.2  $\text{W}/\text{cm}^2$  with exposure radiation dose of 180  $\text{J}/\text{cm}^2$  and a course of 10 procedures, followed by control of the dynamics of uric acid and blood pressure. Also it was found the prevalence of hyperuricemia among normotensive patients and patients with stage I hypertension, 1-2 degrees among outpatients.

For the first time, the association of HU with the stiffness of the arterial wall, the endothelial and myocardial dysfunction, an increase in daily blood pressure. The relationship between the level of UA and the severity of individual hypertension risk factor (endothelial dysfunction, myocardial dysfunction, excessive increase in aortic



wall stiffness). Information about the ability of UA affect the morphology of erythrocytes by forming poikilocytosis was expanded.

The association of indicators of daily blood pressure profiles in normotensive patients with hyperuricemia was studied for the first time, and the use of IVLT in complex therapy as a method of non-drug correction of daily blood pressure profiles in normotensive patients with HU for primary prevention of hypertension was substantiated.

The results are included in the "List of scientific (scientific and technical) products intended for the implementation of medical science in health care": A method of hyperuricemia correcting in patients with hypertension by using intravenous laser therapy / Patent 129250 U Ukraine, MPK 61K 31 / 722 (2006.01) and A method of complex treatment of hypertension of I-II degree. Patent 119092 U Ukraine, MPK A61N 5/06 (2006.01).

The obtained results allowed to develop and implement a method of correction of hyperuricemia in patients with hypertension by using intravenous laser therapy. The feasibility of using IVLT to reduce uric acid levels in those cases when, according to modern recommendations for the treatment of arterial hypertension, pharmacological treatment is not indicated. The use of IVLT in combination with AHT allows faster correction of hypertension risk factors in hypertensive patients achieving a stable result for six months.

The practical implementation of the research results in clinical practice was carried out on the basis of "Sumy Regional Clinical Hospital" (Act of implementation from 05.03.2020), "Center of primary health care № 1" Sumy (Act of implementation from 17.01.2020), "Sumy Clinic Laser Medicine" (Act of implementation of 04.11.2019), "Buryn Central District Hospital." Sumy region (Act of implementation of 12.02.2020).

**Publications.** Based on the materials of the dissertation, 22 scientific works were published: 2 articles indexed in the Scopus database, 2 articles - WoS database, including 3 articles in foreign publications of the European Union (Poland); 5 articles in scientific professional publications of Ukraine; 11 abstracts in

the materials of International and Ukrainian conferences; received 2 patents for utility model of Ukraine.

## CONCLUSIONS

1. Analysis of numerous multicenter studies shows a growing interest in hyperuricemia as a factor in the disease, which aggravates the course of hypertension and is associated with fatal complications. The prevalence of GU in Eastern Europe is 25.5%, which is almost comparable to the prevalence of hypertension - 28.5%, which makes it important to optimize combined treatment regimens for the correction of modifying risk factors in patients with stage I hypertension.
2. The study of hypertension risk factors in patients with stage I hypertension demonstrates 22.6% higher blood UA ( $p < 0.05$ ), 7.5% higher endothelial dysfunction with reduced endothelium-dependent vasodilation ( $p < 0.05$ ), 46.1% - pulse wave velocity ( $p < 0.05$ ), and 13.9% higher the level of poikilocytosis ( $p < 0.05$ ) in comparison with the control group, which indicates the role of these indicators in development of hypertension.
3. In patients with comorbidity of arterial hypertension of the I stage, 1-2 degrees and hyperuricemia the presence of a direct association of medium strength between the level of uric acid and the level of blood pressure was established: SBPd ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.001$ ), DBPd ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ). The increase in uric acid is negatively associated with endothelial dysfunction (EDVD  $r = - 0.62$ ,  $p < 0.001$ ), and has a direct association with left ventricular myocardial dysfunction (Tei index  $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ), excessive increase in arterial wall stiffness (PWV  $r = 0.68$ ,  $p < 0.05$ ) and change in erythrocyte morphology (poikilocytosis  $r = 0.69$ ,  $p < 0.05$ ).
4. There was a significantly increased risk of hypertension by 4.62 times (95% CI 1.8 - 11.7), myocardial dysfunction - 5.39 (95% CI 1.7 - 16.2), excessive aortic stiffness walls - 5.97 (95% CI 1.9 - 17.8), endothelial dysfunction - 4.48 (95% CI 1.4 - 13.5), poikilocytosis - 3.62 times (95% CI 1, 17 - 11,3), in normotensive patients with HU relative to normotensive patients without HU during the 6-month follow-up period ( $p < 0.05$ ).

5. The use of intravenous laser therapy in combination with antihypertensive therapy allows to achieve the significant additional reduction of SBPd by 4.2%, DBPd by 2.4%, DBPn by 2.5%, TI SBPd by 5.1%, TI DBPd by 2.7%, TI SBPn by 19%, rate of morning rise (RMR) SBP by 33.8%, RMR DBP by 31.0%, EMBPS SBP by 17.3%, early morning blood pressure surge (EMBPS) DBP by 12.8%, PWV by 4.1%, manifestations of endothelial dysfunction by 1.4%, systolodiastolic dysfunction of the left ventricular by 4.5%, poikilocytosis by 2.9%, uric acid levels by 3,1 % compared to standard therapy in patients with hypertension stage I, 1-2 degrees. Combination of IVLT with AHT allows to achieve additional decrease in SBPd by 9,3%, DBPd (7,4%), SBPn (11,5%), DBPn (2,7%), TI SBPd (18.8%),TI DBPd (18.9%), TI SBPn (1.8%), TI DBPn (8.7%), RMR SBP (25.8%), RMR DBP (28,5%), EMBPS SBP (8.2%), EMBPS DBP (6.0%), PWV (13.4%), manifestations of endothelial dysfunction by 3.5%, systolodiastolic dysfunction of the left ventricular by 18.8%, poikilocytosis by 5.7%, uric acid level by 11.6% compared with antihypertensive drugs monotherapy in patients with comorbidity of AH of the I stage, 1-2 degrees and HU.

6. The effectiveness of intravenous laser therapy in patients with high normal blood pressure and hyperuricemia was demonstrated by reducing uric acid levels by 14.7%; SBPd levels - by 9.0%, DBPd - by 14.4%, PWV - by 20.5%, endothelial dysfunction by 6.6%, myocardial dysfunction - by 12.2%, poikilocytosis - by 4.7% (p <0.05)

**Key words:** low-intensity intravenous laser therapy, hypertension, hyperuricemia, arterial hypertension risk factors.