

# Прогнози розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням алельного стану гена *CYP11B2* (rs1799998)

В.С. Джуряк, Л.П. Сидорчук, О.М. Іфтода

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, м. Чернівці

У стратифікації ризику пацієнтів із гіпертонічною хворобою оцінювання стану гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів відіграє важливе значення.

**Мета дослідження:** оцінювання ризиків розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) з урахуванням алельного стану гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (*CYP11B2*, rs1799998).

**Матеріали та методи.** Скринінг пройшли 100 хворих на ЕАГ, яким виконали комплекс клінічно-лабораторних обстежень з наступним епідеміологічним аналізом отриманих результатів. ХХН визначали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕПІ (за креатиніном і цистатином-С крові, з урахуванням статі) відповідно до рекомендацій KDIGO (2012). До контрольної групи увійшли 48 практично здорових осіб, які були зіставні за статевим розподілом і віком. У 72 хворих основної групи та у 48 осіб контрольної групи проведено дослідження однонуклеотидного поліморфізму гена *CYP11B2* (rs1799998) методом ПЛР-аналізу.

**Результати.** У носіїв *T*-алеля гена *CYP11B2* (rs1799998) збільшується ймовірність розвитку ХХН через зниження ШКФ (за цистатином-С) майже в 1,5 разу [OR=1,86; 95%OR:1,01–3,58; p=0,049], особливо у жінок [OR=2,23; 95%OR:0,99–5,90; p=0,052]. Наявність у хворого на ЕАГ цукрового діабету 2-го типу підвищує ризик розвитку ХХН у 2,4 разу [OR=3,29; 95%OR:1,06–10,19; p=0,034], через ожиріння даний ризик зростає у 2,08 і 2,32 разу [OR=3,30; 95%OR:1,33–8,16; p=0,009 і OR=3,58; 95%OR:1,02–9,34; p=0,048 відповідно], за наявності артеріального тиску 3-го ступеня ймовірність ХХН збільшується майже утричі [OR=5,06; 95%OR:1,94–13,23; p<0,001]. Гіперальдостеронемія підвищує ризик розвитку ХХН у хворих на ЕАГ в 1,3 разу [OR=5,29; 95%OR: 1,15–24,37; p=0,02].

**Заключення.** Ризик розвитку хронічної хвороби нирок (за креатиніном крові) у жінок-носіїв мутаційного *T*-алеля збільшується у 6,5 разу (p=0,007) за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків-носіїв даного алеля [OR=0,15; p=0,009].

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, ризики, прогноз, ген *CYP11B2* (rs1799998).

## Prognosis of chronic kidney disease development in hypertensive patients depending on the *CYP11B2* gene (rs1799998) allelic state of

V.S. Dzhuryak, L.P. Sydorчук, O.M. Iftoda

The assessment of the hypertensive-mediated organ damage (HMOD) state is important for the hypertensive patients' risk stratification.

**The objective:** to assess the risks of chronic kidney disease (CKD) in patients with essential arterial hypertension (EAH) depending on the Cytochrome 11b2 Aldosterone Synthase Gene (*CYP11B2*, rs1799998) allelic state.

**Materials and methods.** 100 hypertensive patients with hypertensive-mediated target-organ damaging (2<sup>nd</sup> stage), moderate, high or very high cardiovascular risk were enrolled in the case-control study and underwent complex of clinical-laboratory investigation with following epidemiological analysis. Mean age 59.87±8.02 y.o. CKD was diagnosed according to the National Kidney Foundation recommendations (2012) after glomerular filtration rate (GFR) decline measured by CKD-EPI equations after Creatinine, or Cystatin-C blood level. Control group included 48 practically healthy persons of relevant age. Gene's nucleotide polymorphism *CYP11B2* (-344C/T) was examined by polymerase chain reaction in 72 EAH patients and in control group.

**Results.** The probability of CKD in the *T*-allele carriers of the *CYP11B2* gene (rs1799998) increases after GFR decrease (cystatin-C) almost 1.5 times [OR=1.86; 95%OR:1.01–3.58; p=0.049], especially in women [OR=2.23; 95%OR:0.99–5.90; p=0.052]. The presence of type 2 diabetes mellitus in EAH patient increases the CKD risk 2.4 times [OR=3.29; 95%OR:1.06–10.19; p=0.034], the obesity onset increases risk 2.08 and 2.32 times [OR=3.30; 95%OR:1.33–8.16; p=0.009 and OR=3.58; 95%OR:1.02–9.34; p=0.048, respectively], 3rd degree blood pressure elevation increases the probability of CKD almost three times [OR=5.06; 95%OR:1.942–13.23; p<0.001]. Hyperaldosteronemia increases the CKD risk in EAH patients 1.3 times [OR=5.29; 95%OR:1.15–24.37;p=0.02].

**Conclusion.** The CKD risk (after creatinine) in the mutation *T*-allele carriers' women increases 6.5 times (p=0.007) with the lowest probability of such changes in *T*-allele carriers' men [OR = 0.15; p=0.009].

**Keywords:** arterial hypertension, chronic kidney disease, risks, prognosis, gene *CYP11B2* (rs1799998).

## Прогнозы развития хронической болезни почек у больных артериальной гипертензией с учетом аллельного состояния гена *CYP11B2* (rs1799998)

В.С. Джуряк, Л.П. Сидорчук, О.Н. Ифтода

В стратификации риска пациентов с гипертонической болезнью оценка состояния гипертензионно-опосредованного повреждения органов играет важную роль.

**Цель исследования:** оценка рисков развития хронической болезни почек (ХБП) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) с учетом аллельного состояния гена цитохрома 11b2 альдостерон-синтетазы (*CYP11B2*, rs1799998).

**Материалы и методы.** Скрининг прошли 100 больных ЭАГ, которым выполнили комплекс клинико-лабораторных обследований с последующим эпидемиологическим анализом полученных результатов. ХБП почек определяли по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕПІ (по креатинину и цистатину-С крови, с учетом пола) в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). В контрольную группу вошли 48 практически здоровых пациентов, которые не отличались достоверно по полу и возрасту. У 72 больных основной группы и у 48 лиц контрольной группы проведено исследование однонуклеотидного полиморфизма гена *CYP11B2* (rs1799998) методом ПЦР-анализа.

**Результаты.** У носителей *T*-аллели гена *CYP11B2* (rs1799998) повышается вероятность развития ХБП, рассчитанной по снижению СКФ (по цистатину-С) почти в 1,5 раза [OR=1,86; 95%OR:1,01–3,58; p=0,049], особенно у женщин [OR=2,23; 95%OR:0,99–5,90; p=0,052]. Наличие у больного ЭАГ сахарного диабета 2-го типа повышает риск развития ХБП в 2,4 раза [OR=3,29; 95%OR:1,06–10,19; p=0,034], при ожирении данный риск возрастает в 2,08 и 2,32 раза [OR=3,30; 95%OR:1,33–8,16; p=0,009 и OR=3,58; 95%OR:1,02–9,34; p=0,048 соответственно], при артериальном давлении 3-й степени вероятность развития ХБП повышается почти в три раза [OR=5,06; 95%OR:1,94–13,23; p<0,001]. Гиперальдостеронемия повышает риск развития ХБП у больных ЭАГ в 1,3 раза [OR=5,29; 95%OR:1,15–24,37; p=0,02].

**Заключение.** Риск развития хронической болезни почек (по креатинину крови) у женщин-носителей мутационной *T*-аллели повышается в 6,5 раза (p=0,007) при самой низкой вероятности таких изменений у мужчин-носителей данной аллели [OR=0,15; p=0,009].

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, риски, прогноз, ген *CYP11B2* (rs1799998).

На сьогодні артеріальна гіпертензія (АГ) – друга ключова причина хронічної хвороби нирок (ХХН) після цукрового діабету. А за смертністю від серцево-судинних захворювань (ССЗ) (4,3 млн/людей/рік) АГ посідає перше місце в індустріально розвинутих країнах [1–5].

Окрім того, есенційна АГ (ЕАГ) також може бути основною ознакою безсимптомного первинного захворювання нирок [1, 6]. Зміну ниркової функції найчастіше виявляють за підвищенням креатиніну в сироватці крові. Однак це нечутливий маркер порушення ниркової функції, оскільки її значне зниження може бути і до підвищення рівня креатиніну в крові.

У стратифікації ризику пацієнтів з гіпертонічною хворобою оцінювання стану гіпертензивно-опосередкованого пошкодження органів (Hypertension-mediated organ damage – НМОД) відіграє важливе значення [1, 7]. Окрім того, ризик виникнення ускладнень та смерті у разі АГ зростає відповідно до кількості супутніх факторів ризику.

За даними ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України», в українській популяції лише в 1% хворих із підвищеним артеріальним тиском (АТ) не виявлено додаткових факторів ризику [5, 8]. У кожного 8-го хворого ЕАГ поєднується з одним, у кожного 4-го – з двома, у 61% хворих – з трьома або більше факторами ризику. У 46% осіб з підвищенням АТ виявляють ожиріння, у 67% – гіперхолестеролемію, у кожного 4-го – низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), майже у кожного 5-го – гіпертригліцеридемію; 23% хворих на ЕАГ курять, 83% – вживають алкогольні напої, 48% – ведуть малорухомий спосіб життя. У багатьох дослідженнях встановлено зв'язок зниження частоти появи ССЗ, уповільнення прогресування ХХН зі зменшенням виділення білка із сечею, як у хворих на діабет, так і недіабетиків, особливо з мікроальбумінурією [9], але результати суперечливі [10].

Ураховуючи високу смертність від ССЗ та інвалідизуючі ураження органів-мішеней за ЕАГ, виникає потреба покращити ефективність раннього прогнозування НМОД, несприятливого перебігу недуги, ризику розвитку ХХН чи ЦД за ЕАГ з метою корекції лікування та вторинної профілактики [1, 11].

**Мета дослідження:** оцінювання ризиків розвитку ХХН у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану гена *CYP11B2* (rs1799998).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендацій вітчизняних та Європейського товариства кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 року № 384; ESC, ESH 2018), описаному у попередніх статтях [1, 7, 8, 12–14]. Етап скринінгу пройшли 100 пацієнтів.

**Критерії включення у дослідження:**

- ЕАГ II стадії 1–3-го ступенів підвищення артеріального тиску,
- помірного, високого чи дуже високого серцево-судинного ризику,
- підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Вік хворих коливався від 41 до 74 років (у середньому – 59,87±8,02 року), серед них чоловіків – 25,0%, жінок – 75,0%. Комплексне обстеження включало: загальноклінічні, лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи, у тому числі креатинін крові, цистатин-С), інструментальні (ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗД нирок), а також консультації офтальмолога і невролога.

Усі обстежені мали об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без клінічних симптомів з їхнього боку, чи порушення функції (II стадія ЕАГ). У 37 хворих на ЕАГ (23 жінки і 14 чоловіків) діагностовано ХХН відповідно до рекомендацій Національної спілки Нирок, США (KDIGO, 2012) [2]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-ЕРІ за креатиніном і цистатином-С (з урахуванням статі). За знижений брали показник ШКФ ≤60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> протягом ≥3 міс з або без інших ознак ураження нирок, відповідно до рекомендацій KDIGO [2].

До контрольної групи увійшли 48 практично здорових осіб (чоловіків – 36,67%, жінок – 63,33%), вік яких становив 47,21±7,22 року, що не відрізнялось за віком та статевим розподілом із групою хворих (p>0,05).

Для дослідження SNP поліморфізму гена цитохрому 11b2 альдостерон-синтетази (*CYP11B2*, rs1799998) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у режимі реального часу (Real Time PCR). Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відповідно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконували на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam (зразки, гомозиготні для *C*-алеля гена *CYP11B2* каналу Fam) та Hex (зразки, гомозиготні для *T*-алеля на каналі Hex).

Статистичне оброблення проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз якісних ознак проводили за критерієм  $\chi^2$  (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Потенційні фактори ризику визначали за допомогою методів клінічної епідеміології: оцінювали відносний ризик (RelR), відношення шансів (OR) із 95% довірчим інтервалом [95% CI] з урахуванням критерію  $\chi^2$ , використовували модель багатофакторної логістичної регресії. Різницю вважали достовірною за p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологічний аналіз окремих клінічних та демографічних показників, як предикторів зниження ШКФ у хворих на ЕАГ, наведено у табл. 1. Отже, наявність у хворого на ЕАГ цукрового діабету 2-го типу підвищує ризик розвитку ХХН у 2,4 разу [OR=3,29; 95%OR:1,062–10,19; p=0,034], через ожи-

Окремі предиктори зниження швидкості клубочкової фільтрації у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію

Потенційний фактор ризику	Показник					
	ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	р	
ЦД 2-го типу	2,40	1,06–5,41	3,29	1,06–10,19	0,034	
Куріння	2,12	0,54–8,29	2,50	0,52–12,0	>0,05	
ОТ/ОС	>0,95 чол.	1,10	0,84–1,44	1,59	0,40–5,62	>0,05
	>0,85 жін.					
ІМТ в кг/м <sup>2</sup>	≤24,9	1,62	0,32–8,08	1,70	0,28–10,21	>0,05
	25–29,9	0,62	0,31–1,23	0,50	0,19–1,30	>0,05
	30,0–34,9	2,08	1,20–3,61	3,30	1,33–8,16	0,009
	≥35,0	2,32	0,94–6,41	3,58	1,02–9,34	0,048
Ступені підйому АТ	I ст.	0,86	0,49–1,51	0,74	0,25–2,20	>0,05
	II ст.	1,39	0,87–2,20	1,82	0,77–4,33	>0,05
	III ст.	2,91	1,53–5,54	5,06	1,94–13,23	<0,001
Гіперхолестеролемія	1,11	0,85–1,45	1,46	0,54–3,98	>0,05	
Гіпертригліцеридемія	1,09	0,76–1,55	1,23	0,50–3,02	>0,05	
Зниження ХС ЛПВЩ	1,16	0,74–1,82	1,34	0,55–3,23	>0,05	
Зростання ІА	1,15	0,77–1,73	1,34	0,56–3,18	>0,05	
Збільшення альдостерону в крові	1,30	1,09–1,55	5,29	1,15–24,37	0,02	

Примітки. ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ОТ/ОС – обвід талії / обвід стегон; ІМТ – індекс маси тіла; АТ – артеріальний тиск; ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності; ІА – індекс атерогенності; ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

Таблиця 2

Алелі гена CYP11B2 (rs1799998) як фактори ризику розвитку есенційної артеріальної гіпертензії залежно від статі

Потенційний фактор ризику		Показник				
		ВР	95% ДІ ВР	ВШ	95% ДІ ВШ	р
Жінки	С-алель	0,75	0,57–0,98	0,53	0,28–0,98	0,041
	Т-алель	1,42	1,0–2,03	1,90	1,02–3,54	0,029
Чоловіки	С-алель	0,98	0,56–1,72	0,97	0,39–2,41	>0,05
	Т-алель	1,01	0,71–1,44	1,03	0,41–2,58	>0,05

Примітки. ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; 95%ДІ ВР, ВШ – довірчі інтервали відношення ризиків (ВР), шансів (ВШ).

ріння (індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>) даний ризик зростає у 2,08 і 2,32 рази [OR=3,30; 95%OR:1,33–8,16; p=0,009 і OR=3,58; 95%OR:1,02–9,34; p=0,048 відповідно], у разі підвищення АТ 3-го ступеня (систолический АТ ≥180 мм рт.ст. або діастолічний АТ ≥110 мм рт.ст. ймовірність розвитку ХХН збільшується майже утричі [RR=2,91; OR=5,06; 95%OR:1,94–13,23; p<0,001].

Для розрахунку ризиків розвитку ХХН ліпідний профіль оцінювали відповідно до рекомендацій ESC/EAS (Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, 2019) [15]:

- за гіперхолестеролемію брали показник загального холестеролу (ЗХС) >5,0 ммоль/л;
- за гіпертригліцеридемію (ТГ) – показник ТГ >1,7 ммоль/л;
- за зниження ХС ЛПВЩ – <1,2 ммоль/л для жінок і <1,02 ммоль/л для чоловіків;
- за зростання індексу атерогенності (ІА) – ≥3,5 у.о. (усі обстежені контрольної та дослідної груп були старші 30 років).

За підвищену продукцію альдостерону брали третій/верхній квартиль контрольної групи (концентрація альдостерону становила >80,94 пг/мл).

Було встановлено, що гіперхолестеролемія, гіпертригліцеридемія чи зменшення ХС ЛПВЩ не впливали значуще на ризик розвитку ХХН в обстежених хворих на ЕАГ. Однак за підвищення вмісту альдостерону плазми ризик розвитку ХХН зростає в 1,3 рази [OR=5,29; 95%OR: 1,15–24,37; p=0,02].

Було встановлено, що генотипи та алелі аналізованого гена не є додатковими чинниками ризику чи протекції появи ЕАГ, чи ЦД 2-го типу в обстеженій популяції загалом. Однак наявність Т-алеля гена CYP11B2 (rs1799998) у жінок підвищує ймовірність ЕАГ майже в 1,5 рази [OR=1,90; 95%OR:1,02–3,54; p=0,029] (табл. 2). Тоді як С-алель зменшує шанси на появу ЕАГ у жінок обстеженої популяції [OR=0,53; 95%OR: 0,28–0,98; p=0,041].

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ген CYP11B2 (rs1799998) не асоціює з предикцією зниження ШКФ за креатиніном, однак збільшується ймовірність розвитку ХХН за зниженням ШКФ, розрахованої за вмістом цистатину-С крові, майже в 1,5 рази, але тільки у носіїв Т-алеля [OR=1,86; 95%OR:1,01–3,58; p=0,049]. Мутаційний Т-алель підвищує шанси на ХХН за креатиніном (СКД-ЕРІ), однак тільки у жінок, у понад 6,5 рази [OR=6,51; 95%OR:1,39–30,60; p=0,007]

за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків-носіїв даного алеля [OR=0,15; 95%OR:1,39–30,60; p=0,009]. З урахуванням гендерного розподілу зниження ШКФ за цистатином-С погранично також асоціює зі збільшенням ризику розвитку ХХН у жінок-носіїв *T*-алеля [OR=2,23; 95%OR:0,99–5,90; p=0,052].

### ВИСНОВКИ

1. Наявність *T*-алеля гена *CYP11B2* (*344C>T*) у жінок підвищує ймовірність есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) майже в 1,5 разу (p=0,029). Наявність у хворого на ЕАГ цукрового діабету 2-го типу підвищує ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) у 2,4 разу, за появи ожиріння даний ризик зростає у 2,08 і 2,32 разу, за артеріального тиску 3-го ступеня ймовірність ХХН зростає майже утричі. Гіпераль-

достеронемія підвищує ризик розвитку ХХН у хворих на ЕАГ в 1,3 разу (p=0,02).

2. Генотипи та алелі гена *CYP11B2* (rs1799998) не є додатковими чинниками ризику розвитку ЕАГ або цукрового діабету 2-го типу в обстеженій популяції загалом. У носіїв *T*-алеля зростає ймовірність розвитку ХХН через зниження швидкості клубочкової фільтрації за цистатином-С крові майже в 1,5 разу (p=0,049), особливо у жінок. Окрім того, встановили збільшення ризику розвитку ХХН за креатиніном крові у жінок-носіїв мутаційного *T*-алеля у 6,5 разу (p=0,007) за найнижчої ймовірності таких змін у чоловіків-носіїв.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в апроксимації розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від генетичних чинників.

### Сведения об авторах

**Джуряк Валентина Степановна** – Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», 58001, г. Черновцы, Театральная площадь, 2. *E.mail: dzuryak@bsmu.edu.ua*

**Сидорчук Лариса Петровна** – Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», 58001, г. Черновцы, Театральная площадь, 2. *E.mail: lsydorchuk@bsmu.edu.ua*

**Ифтода Оксана Николаевна** – Высшее государственное учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», 58001, г. Черновцы, Театральная площадь, 2. *E.mail: iftoda@bsmu.edu.ua*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, 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). *European Heart Journal* 2018; 39(33):3021-3104.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Brooker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(10):e177-e232.
- Сидорчук Л.П. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії. Чернівці: Вид-во БДМУ; 2011:532.
- Наказ МОЗ України від 13.06.2016 № 564 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань». – К.: МОЗ; 2016:54.
- Vetoretto S, Caldirelli L, Zanoni F, Azzini V, Villarini A, Meazza R, Messa P. Patients with Hypertensive Nephropathy and Chronic Kidney Disease Might Not Benefit from Strict Blood Pressure Control. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43:1706-1715.
- Сидорчук ЛП. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'ятьох генів. Український терапевтичний журн 2008;2:13-20.
- Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Робоча група з артері-
- альної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ: МОЗ; 2012:108[1].
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198–202.
- Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate endpoint for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;64:74–85.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-1821.
- Джуряк ВС, Бондарчук ІВ, Сидорчук ЛП, Сем'янів ММ, та ін. Ризик виникнення хронічної хвороби нирок та цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію. Сімейна медицина 2017;2:51-54.
- Бондарчук ІВ, Джуряк ВС, Сидорчук ЛП, Сем'янів ММ, та ін. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктив. Клінічна та експериментальна патологія 2017;Т XVI, №1(59):33-38.
- Dzhuryak V, Sydorochuk L, Sydorochuk A, Kamyshnyi O, Kshanovska A, Levytska S, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene CYP11B2 (RS1799998) polymorphism associates with chronic kidney disease in hypertensive patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry* 2020;10(3):5406-5411. doi: 10.33263/BRIAC103.406411
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 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). *European Heart J* 2020;41(1):111-188 doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

Статья поступила в редакцию 30.06.2020