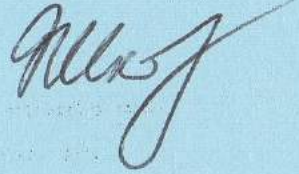


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШКОЛОВИЙ ВАСИЛЬ ВОЛОДИМИРОВИЧ



УДК: 616.12 - 008.331.1-005-097-06:616.133 - 007]-085

**КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНІ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ
ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З
ОКЛЮЗІЙНО-СТЕНОТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ
АРТЕРІЙ, ТА МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Візір Вадим Анатолійович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, проректор з науково-педагогічної роботи, професор кафедри внутрішніх хвороб 2.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович**, проректор з наукової роботи, професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»;

доктор медичних наук, професор **Василенко Анатолій Митрофанович**, професор кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Захист відбудеться «15» травня 2017 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «12» квітня 2017 р.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
професор



Крайдашенко О.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я, в Україні зареєстровано понад 12,5 млн. хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), що складає 32,2% дорослого населення країни (Коваленко В.М., 2016). АГ розглядається як провідний фактор ризику розвитку кардіальної та цереброваскулярної патології, що суттєво впливає на наслідки і на 88% визначає рівень смертності від захворювань системи кровообігу (Сіренко Ю.М., 2014).

Зв'язок між товщиною інтима-медіального сегмента (ТІМС) сонних артерій і серцево-судинними ускладненнями у хворих з АГ на сьогодні не викликає сумніву (Фуштей І.М., 2015). Продемонстровано, що ультразвукове дослідження сонних артерій із вимірюванням ТІМС та/або визначенням наявності бляшок дозволяє прогнозувати частоту як інсульту, так і інфаркту міокарда незалежно від традиційних факторів серцево-судинного ризику (Sehestedt T., 2012). Встановлено, що поєднання АГ з атеросклеротичними ураженнями екстракраніальних артерій характеризується особливим нейрогуморальним статусом та агресивним типом кардіоваскулярного ремоделювання (Heusser K., 2010).

Сучасний етап розвитку кардіології ознаменувався інтенсивним вивченням ролі нейрогуморальних чинників у патогенезі серцево-судинних захворювань. Хронічний дисбаланс пресорних та депресорних нейрогуморальних систем є ключовим у розвитку і прогресуванні АГ. Підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) продовжує вважатися провідною детермінантою розвитку АГ. Одним із біохімічних маркерів активації РААС є збільшення сироваткового рівня ангіотензину II (АТ II) (Zhang F., 2013; Zhuo J.L., 2013).

На сьогодні одним із перспективних напрямків вивчення патогенетичних механізмів формування і прогресування АГ вважають встановлення ролі нових вазопресорних агентів, таких як пептидний гормон уротензин II (УТ II), що поєднує вазоконстрикторну активність з вираженими проатерогенними, діабетогенними і профіброгенними ефектами. Підвищення концентрації УТ II у сироватці крові розглядається як потужний модулятор атеросклеротичного ураження артерій (Коваль С.М., 2010; Song N., 2012). Клінічні дослідження продемонстрували, що збільшення плазматичного рівня УТ II у хворих з АГ прямо пропорційно тяжкості каротидного атеросклерозу та ступеню ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) (Watanabe T., 2013).

Активация пресорних нейрогуморальних систем може призводити до розвитку широкого спектру порушень ритму серця, аж до раптової аритмогенної смерті (Manolis A.J., 2012). Властиве АГ ремоделювання серця відіграє першочергову роль у розвитку електричної негомogeneousності міокарда, що клінічно

проявляється суправентрикулярними і шлуночковими аритміями (Ена Л.М., 2011; Василенко А.М., 2017).

На сьогодні рекомендованими антигіпертензивними препаратами першої лінії для лікування АГ, асоційованої з каротидним атеросклерозом, є кандесартан (Kikuchi K., 2013) і лерканідипін (Трисветова Е.Л., 2015). У численних дослідженнях (LIFE, SCOPE, MOSES) блокатори рецепторів ангіотензину II продемонстрували високу ефективність щодо первинної і вторинної профілактики інсульту (Volpe M., 2014; Остроумова О.Д., 2014). Проведено ряд експериментальних і клінічних робіт з вивчення впливу лерканідипіну на показники мозкового кровотоку, результати яких підтверджують наявність у препарату додаткових нейропротективних властивостей, що не залежать від зниження артеріального тиску (АТ) (Визир В.А., 2007; Sakurai-Yamashita Y., 2011; Сао Т.С., 2015).

Таким чином, питання взаємозв'язку між показниками добового моніторингу АТ, кардіоваскулярного ремоделювання, порушеннями серцевого ритму і провідності і вмістом УТ II та АТ II сироватки крові у пацієнтів з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, є недостатньо вивченими, не менш перспективною вбачається й оптимізація антигіпертензивної терапії у даної категорії хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету «Клініко-патогенетичні, структурно-функціональні і лікувально-прогностичні аспекти перебігу серцево - судинних захворювань за наявністю коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0114U001394). Автором проведено дослідження сироваткової концентрації УТ II та АТ II, показників добового моніторингу АТ, порушень серцевого ритму, стану кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів з ГХ II стадії та хворих на ГХ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, з оцінкою ефективності антигіпертензивного лікування на основі застосування кандесартану і лерканідипіну.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій на підставі вивчення показників артеріального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання, характеру порушень серцевого ритму і провідності, нейрогуморального статусу та їх динаміки під впливом терапії лерканідипіном і кандесартаном.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій.

2. Дослідити стан процесів кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з атеросклеротичними ураженнями брахіоцефальних артерій.

3. Оцінити наявність і характер порушень серцевого ритму і провідності у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій.

4. Визначити особливості нейрогуморального статусу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з порушенням екстракраніального кровотоку на підставі дослідження сироваткових рівнів уротензину II та ангіотензину II.

5. Встановити взаємозв'язок між показниками структурно-функціональної перебудови серця і судин, добового моніторування артеріального тиску та електрокардіограми і сироватковим вмістом уротензину II, ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій.

6. Обґрунтувати диференційоване призначення лерканідипіну і кандесартану у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з урахуванням динаміки показників добового профілю артеріального тиску та електрокардіограми, кардіального ремоделювання, сироваткового вмісту уротензину II та ангіотензину II.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба II стадії з артеріальною гіпертензією I-III ступеня, асоційована з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій.

Предмет дослідження: клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, показники добового моніторування артеріального тиску та електрокардіограми, кардіоваскулярного ремоделювання, вміст уротензину II та ангіотензину II у сироватці крові та зміни зазначених показників під впливом терапії лерканідипіном і кандесартаном.

Методи дослідження: загальноклінічні: збір скарг, анамнезу та об'єктивне обстеження; інструментальні: офісне вимірювання АТ – для встановлення ступеня АГ; електрокардіографія у 12 відведеннях – для визначення наявності гіпертрофії відділів серця; моніторування артеріального тиску та електрокардіограми протягом 24 годин – для визначення параметрів добового профілю артеріального тиску та порушень серцевого ритму і провідності; велоергометрія – для виключення ішемічної хвороби серця; ехокардіографія – для дослідження параметрів кардіогемодинаміки; дуплексне сканування екстракраніальних артерій – для визначення показників васкулярного ремоделювання; імуноферментні – для визначення концентрації уротензину II та ангіотензину II у сироватці крові; статистичні методи: параметричні, непараметричні, кореляційний та регресійний аналіз, а також аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше встановлено, що хворі на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з патологією екстракраніальних артерій, характеризуються вірогідно більш високим рівнем УТ II сироватки крові у порівнянні як з контрольною групою – у 4,6 раза ($p < 0,001$), так і з хворими на гіпертонічну хворобу II стадії без ураження каротид – у 2,1 раза ($p < 0,01$).

Доповнено наукові дані про те, що у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з патологією екстракраніальних артерій, спостерігається вірогідно більша кількість епізодів фібриляції передсердь – у 2 рази ($p < 0,05$), поодиноких та парних вентрикулярних екстрасистол – на 47,6% ($p < 0,05$) та у 4,2 раза ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу II стадії без ураження каротид.

Вперше доведено, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії у поєднанні з каротидним атеросклерозом спостерігаються прямі кореляційні зв'язки між концентрацією УТ II у сироватці крові та показниками добового профілю АТ: САТдб ($r = +0,74$; $p < 0,01$), ДАТдб ($r = +0,64$; $p < 0,01$), варіабельності САТ ($r = +0,54$; $p < 0,01$) і ДАТ ($r = +0,62$; $p < 0,01$); кардіоваскулярного ремоделювання: ІММЛШ ($r = +0,87$; $p < 0,01$) та ТІМС ЗСА ($r = +0,89$; $p < 0,01$); кількістю поодиноких вентрикулярних екстрасистол ($r = +0,78$; $p < 0,01$). Парний регресійний аналіз і ROC-аналіз підтвердили патогенетичну роль УТ II у процесах структурно-функціональної перебудови серця і судин та аритмогенезі.

Уточнено наукові дані щодо ефективності призначення кандесартану або лерканідипіну хворим на гіпертонічну хворобу, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями екстракраніального відділу брахіоцефальних артерій. Встановлено, що на тлі суттєвого антигіпертензивного ефекту відбувається статистично значуще покращення більшості показників добового моніторингу АТ, кардіоваскулярного ремоделювання та достовірне зменшення вмісту УТ II у сироватці крові на 31,7% ($p < 0,05$) під впливом терапії лерканідипіном, на відміну від результатів лікування кандесартаном.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і впроваджено в практику спосіб визначення стадії атеросклеротичного ураження загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і каротидний атеросклероз, який полягає в тому, що підвищення концентрації уротензину II сироватки крові понад 0,27 нг/мл асоціюється з вираженим атеросклеротичним ураженням загальної сонної артерії з наявністю атероми (Патент України на корисну модель № 107850 від 24.06.2016). На підставі результатів дослідження визначено алгоритм практичного діагностичного пошуку вираженої гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), атеросклеротичного ураження брахіоцефальних артерій та клінічно значущої екстрасистолії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії, залежно від рівня уротензину II у сироватці крові.

Результати дослідження впроваджено в роботу терапевтичного і кардіологічного відділень КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, кардіологічного відділення КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», кардіологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, терапевтичного відділення ННМК «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, кардіологічного відділення КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР, кардіологічного відділення КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8», терапевтичного відділення Комунальної 5-тої міської клінічної лікарні м. Львова, відділення гіпертонічної хвороби Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру.

Теоретичні положення і практичні рекомендації включені у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету МОЗ України; кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України; кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України; кафедри внутрішньої медицини № 2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України; кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснено інформаційний пошук, проведено аналіз наукової літератури. Власноруч виконано клінічне обстеження всіх пацієнтів, добове моніторування АТ та електрокардіограми, дослідження параметрів серцево-судинної перебудови методом ультразвукової доплерографії. Автор безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня УТ II та АТ II сироватки крові, самостійно проводив призначення антигіпертензивної терапії і контроль її ефективності. Особисто проаналізовано результати дослідження, проведено їх статистичну обробку, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнській конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014 р.), «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2015» (Запоріжжя, 2015 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпропетровськ, 2015 р.), Міжнародній науково-практичній

конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.» (Одеса, 2015 р.), ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 5 статей – у фахових наукових виданнях України, 3 статті – у виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз, 2 статті – в матеріалах закордонних та всеукраїнських наукових конференцій, 5 тез, 6 робіт без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 191 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 36 таблицями, 13 рисунками та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 286 джерел (з них 61 кирилицею, 225 латиною) та займає 34 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань до дослідження було залучено 122 хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії (ГХ ІІ ст.) з АГ І-ІІІ ступеня, віком від 36 до 75 років (середній вік – $51,52 \pm 1,27$ року), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя в період з 2013 по 2014 рр. За гендерною ознакою пацієнти розподілились таким чином: 70 жінок (57%) та 52 чоловіка (43%). Групу контролю становили 30 умовно здорових осіб, з яких було 12 чоловіків та 18 жінок (40% та 60% відповідно), середній вік склав $50,22 \pm 1,71$ року. Діагноз «гіпертонічна хвороба» був підтверджений після виключення вторинних АГ згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на гіпертонічну хворобу (наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність ГХ ІІ стадії; вік пацієнтів більше 18 років; добровільна письмова згода на участь у дослідженні. До критеріїв виключення належали: вторинні артеріальні гіпертензії; наявність у пацієнтів гемодинамічно (більше 50%) та клінічно (більше 70%) значущих стенозів у брахіоцефальних артеріях (БЦА); гострі порушення мозкового кровообігу та синкопальні стани протягом 12 місяців до рандомізації; ІХС; хронічна серцева недостатність ІІІ-ІV функціонального класу (за класифікацією NYHA); наявність штучного водія ритму; постійна форма фібриляції передсердь; синоаурикулярна або атріовентрикулярна блокади ІІ-ІІІ ступеня; вроджені та набуті вади серця; кардіоміопатії; пептична виразка шлунку і дванадцятипалої

кишки; цукровий діабет, гіпотиреоз та інші ендокринні захворювання; наявність злоякісних новоутворень.

Усім хворим було проведено імпульсно-хвильове дуплексне сканування БЦА, за результатами якого було відібрано 60 пацієнтів, у яких значення ТІМС загальної сонної артерії (ЗСА) склало 1,4 мм і більше (тобто мала місце візуалізація атеросклеротичної бляшки). Саме ці хворі і склали першу (основну) групу спостереження. До другої клінічної групи увійшли 62 хворих на ГХ II ст. без оклюзійно-стенотичних уражень (ОСУ) БЦА. За статтю та віком не виявлено статистичних розбіжностей між групами спостереження. Відзначено, що в групі хворих з ОСУ БЦА достовірно переважали пацієнти з помірною і тяжкою АГ, а в групі хворих на ГХ II ст. було більше осіб з 1 і 2 ступенем АГ.

Лікування обстежених хворих здійснювали антигіпертензивними засобами „першої лінії” – блокатором рецепторів ангіотензину II кандесартаном у дозі 8-16 мг один раз на добу або антагоністом кальцію лерканідипіном у дозі 10-20 мг одноразово на добу. В залежності від застосованої терапії обстежені хворі випадковим чином були рандомізовані на чотири підгрупи: 1 підгрупа – хворі на ГХ, асоційовану з ОСУ БЦА, які отримували кандесартан (n = 30); 2 підгрупа – пацієнти з ГХ у поєднанні з каротидним атеросклерозом, які отримували лікування лерканідипіном (n = 30); 3 підгрупа – хворі на ГХ II ст., які приймали кандесартан (n = 31); 4 підгрупа – хворі на ГХ II ст., які отримували лерканідипін (n = 31).

Усі підгрупи хворих були порівняні за такими ознаками як середній вік, стать, тривалість анамнезу АГ, рівень офісного АТ та частота серцевих скорочень. У випадку, якщо протягом першого тижня лікування не відбувалось зниження АТ хоча б на 10% у порівнянні з вихідним рівнем, протоколом дослідження передбачалось додавання до лікування індапаміду 1,5 мг на добу. Період спостереження складав 12 тижнів.

Дослідження стану мозкового кровотоку проводилося за допомогою діагностичного ультразвукового апарата MyLab50X «ESAOTE» (Італія). При аналізі даних оцінювались такі характеристики кровотоку: ТІМС ЗСА, діаметр ЗСА (d ЗСА), лінійна швидкість кровотоку (Vmax); середня максимальна швидкість кровотоку (Vсер); кінцева діастолічна швидкість кровотоку (Vmin); резистивний індекс (RI); пульсативний індекс (PI).

Структурно-функціональні і кардіогемодинамічні параметри діяльності серця вивчалися за допомогою двомірної ехокардіографії та імпульсно-хвильової доплерографії. Оцінка показників кардіального ремоделювання проводилася за допомогою ехокардіографії на діагностичному апараті My Lab 50X «ESAOTE» (Італія) за загальноприйнятою методикою у М- і В- режимах ехолокації. Оцінювались такі параметри: маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ); індекс

маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ); товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у діастолу; товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) у діастолу; діаметр лівого передсердя (d ЛП); кінцево-систоличний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ); кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ); кінцево-систоличний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ); кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ); ударний об'єм лівого шлуночка (УО ЛШ); хвилиний об'єм лівого шлуночка (ХО ЛШ); фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); IVRT – час ізвольюмічного розслаблення; DT – час уповільнення; доплерографічний індекс (ДІ) (Шиллер Н., 2005).

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводилося за допомогою холтерівської системи ("Кардіосенс АД", Україна). Тривалість моніторингу складала 24 години. Інтервали між вимірюваннями становили 30 хв. у період активності (8.00–20.00) та 1 год. – у пасивний період (20.00–8.00) (Аксерольд А.С., 2010). Аналізувались наступні параметри: середньодобові, середньоденні і середьнонічні показники систолічного, діастолічного АТ – САТдб, ДАТдб, САТд, ДАТд, САТн, ДАТн; варіабельність систолічного, діастолічного АТ за добу, активний і пасивний період – варСАТдб, варДАТдб, варСАТд, варДАТд, варСАТн, варДАТн; індекс часу (ІЧ, %) (O'Brien E., 2003). Для оцінки добового профілю АТ використовувались порогові значення ДМАТ: "Dipper" – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години (10-22%); "Non-dipper" – хворі з недостатнім зниженням АТ (<10%); "Over-dipper" – пацієнти з переважним зниженням АТ вночі (>22%); "Night-peaker" – особи, у яких значення АТ у нічні години перевищують денні. Порушення серцевого ритму виявлялися шляхом проведення добового моніторування електрокардіограми (ЕКГ) за допомогою холтерівської системи ("Кардіосенс АД", Україна). Пацієнти під час дослідження дотримувалися звичного режиму дня.

Визначення вмісту УТ II та АТ II сироватки крові проводилося в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов), виконувалося на імуноферментному аналізаторі-фотометрі «Sirio S» (Італія) з використанням реактивів фірми «Peninsula» (США) на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків згідно з інструкцією виробника. Було проведено дослідження зразків сироватки у 10 осіб групи контролю та 84 хворих на ГХ, у тому числі в процесі терапії досліджуваними препаратами. Усі значення були отримані в автоматичному режимі й обчислювалися в нг/мл.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмах Excel-7.0 (Microsoft Corp., США) та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Для проведення ROC-аналізу була використана демоверсія комплексу статистичних програм

MedCalc. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана; 25; 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. У разі розподілу, відмінного від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок, критерій Вілкоксона для порівняння двох залежних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H.

Для аналізу впливу лікування на досліджувані величини у випадку нормального розподілу даних використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу повторних змін з подальшим використанням Newman-Keuls або Games-Howell, враховуючи множинність порівнянь. У тих випадках, коли розподіл змінних не відповідав нормальному закону, використовували непараметричний аналог дисперсійного аналізу повторних змін – критерій Фрідмана. У випадку двох груп проводили порівняння за допомогою критерію Вілкоксона. Для встановлення факту наявності чи відсутності взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, застосовувався кореляційний аналіз. Регресійний аналіз проводився для дослідження не тільки ступеня та спрямованості, але й характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між змінними, що вимірюються кількісною шкалою.

Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої. Для автоматизації прогнозування ризику атерогенезу, аритмогенезу і вираженої гіпертрофії ЛШ у хворих на ГХ II ст. в залежності від концентрації УТ II була побудована математична модель у вигляді дерева рішень, яка дозволила узагальнити результати попередніх статистичних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі показників ДМАТ було встановлено, що значення САТдб, ДАТдб у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом достовірно переважали відповідні показники другої клінічної групи і групи контролю на 6,4% ($p < 0,05$), 6,3% ($p < 0,05$) та 30,2% ($p < 0,001$), 23,9% ($p < 0,001$) відповідно. ВарСАТдб, варСАТд, варДАТн хворих на ГХ II ст. з патологією екстракраніальних артерій були вірогідно вище аналогічних показників пацієнтів з ГХ II ст. на 15,8% ($p < 0,05$), 11,5% ($p < 0,05$) та 24,7% ($p < 0,05$) відповідно.

За добовими профілями АТ хворі першої групи спостереження розподілились таким чином: 38,3% пацієнтів були віднесені до типу «dipper», у решти хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА спостерігались несприятливі циркадні ритми АТ: у 41,7% – тип «non-dipper», у 18,3% – тип «night-peaker», у

1,7% – «over-dipper». При цьому у пацієнтів другої групи неоптимальні типи кривих ДМАТ склали 40,3%, серед яких тип «non-dipper» зустрічався у 29%, «night-peaker» – у 11,3% випадків. Частка осіб з достатнім зниженням САТ в нічні години становила 59,7%.

На підставі даних ехокардіографічного дослідження проведено аналіз геометричних і функціональних характеристик міокарда. Зіставлення показників кардіального ремоделювання хворих обох груп спостереження дало змогу встановити у пацієнтів з ГХ II ст. та ОСУ БЦА вірогідне переважання показників КДР ЛШ (на 18,5%; $p < 0,05$), КСР ЛШ (на 13,1%; $p < 0,05$), КСО ЛШ (на 13,3%; $p < 0,05$), ТМШП (на 14,9%; $p < 0,05$), ТЗСЛШ (на 12,8%; $p < 0,05$), d ЛП (на 7,4%; $p < 0,05$) відповідно. При індексації маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла виявилось, що у хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом за абсолютним значенням показник ІММЛШ ($166,92 \pm 12,97$ г/м²) достовірно перевищував аналогічний у пацієнтів з ГХ без ОСУ БЦА ($136,14 \pm 8,35$ г/м²).

Тип ремоделювання ЛШ визначали за співвідношенням ВТС ЛШ та ІММЛШ, відповідно до рекомендацій ЄТГ/ЄТК (2013 р.). У проведеному дослідженні частка обстежених пацієнтів першої групи спостереження з концентричною гіпертрофією ЛШ склали 12%, на відміну від хворих на ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу, де вона становила 8%. Ексцентричну гіпертрофію і концентричне ремоделювання ЛШ констатували відповідно у 32% і 12% хворих основної групи спостереження. При вивченні трансмітрального кровотоку виявилось, що середні значення інтервалу ІVRT були порівняні в обох групах спостереження. У пацієнтів з АГ відбувалось також зниження співвідношення Е/А, яке досягло найменшого значення у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом ($1,02 \pm 0,06$).

Вивчення показників судинного ремоделювання шляхом дуплексного сканування брахіоцефальних артерій дозволило встановити, що у хворих основної групи, у порівнянні з хворими на ГХ II ст., спостерігається вірогідне збільшення ТІМС на 52,1% ($p < 0,001$), показника RІ на 6,2% ($p < 0,05$) та статистично значуще зниження Vmax на 25,4% ($p < 0,001$), RІ – на 31,1% ($p < 0,001$) в басейні ЗСА. Встановлено, що з віком значно активуються процеси перебудови артеріальних судин та суттєво змінюються значення показників мозкового кровотоку. Так, у пацієнтів старшої вікової групи, у порівнянні з хворими до 60 років в першій та другій клінічних групах, спостерігалось достовірне збільшення ТІМС ЗСА, RІ на 10,4% ($p < 0,001$), 9,5% ($p < 0,05$) та 10,8% ($p < 0,05$), 6,5% ($p < 0,05$), тоді як зменшення Vmax, RІ сягало 7,5% ($p < 0,05$), 7,4% ($p < 0,05$) та 9,8% ($p < 0,05$), 9,2% ($p < 0,05$) відповідно. Стать пацієнтів істотно не впливала на параметри процесів ремоделювання артеріальних судин та швидкісні показники мозкового кровотоку.

За допомогою добового моніторингу ЕКГ визначалася клінічно значуща екстрасистолія (середнє число суправентрикулярних чи/та вентрикулярних екстрасистол понад 200 на добу). Діагностовано наявність надшлуночкових екстрасистол у 23 (38%) та шлуночкових передчасних серцевих скорочень – у 6 (10%) пацієнтів першої клінічної групи, на противагу хворим на ГХ II ст. без ОСУ БЦА, які за цими порушеннями серцевого ритму розподілились таким чином: 11 (18%) та 5 (8%) обстежених відповідно. Епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії спостерігались у 3 (5%) пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом, за відсутності даного типу аритмії у хворих другої групи. Не встановлено вірогідних відмінностей за добовою кількістю надшлуночкових аритмій між групами спостереження. При цьому у пацієнтів з ГХ II ст., асоційованою з ОСУ БЦА, у порівнянні з хворими на ГХ II ст., мала місце вірогідно більша кількість епізодів поодиноких вентрикулярних і парних шлуночкових екстрасистол – на 47,6% ($p < 0,05$) та у 4,2 рази ($p < 0,05$) відповідно. По одному пароксизму фібриляції передсердь (ФП) зареєстровано у 6 (10%) пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом та у 3 (5%) обстежених другої групи. При цьому ФП клінічно не маніфестувала у хворих обох груп спостереження, а середня тривалість пароксизмів склала $11,7 \pm 2,1$ сек. у хворих на ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу та $18,4 \pm 4,7$ сек. (на 36,4% більше; $p < 0,05$) – у пацієнтів з ГХ II ст., асоційованою з ОСУ БЦА.

Під час дослідження сироваткового рівня УТ II в групі хворих на ГХ II ст., асоційовану з каротидним атеросклерозом, у порівнянні з контролем та пацієнтами другої групи спостереження, він виявився вірогідно вищим у 4,6 рази ($p < 0,001$) та у 2,1 рази ($p < 0,01$) відповідно. Концентрація АТ II сироватки крові у пацієнтів першої групи спостереження, у порівнянні з особами контрольної групи, виявилася вірогідно вищою у 4,2 рази ($p < 0,001$). При цьому за вмістом АТ II пацієнти обох клінічних груп не продемонстрували статистично значущої різниці – 56,3% ($p > 0,05$). У хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА зі збільшенням віку, ступеня АГ спостерігались вірогідно більші концентрації УТ II та АТ II у сироватці крові, ніж у хворих на ГХ без наявності атеросклеротичних уражень. В першій групі зафіксовано достовірне переважання рівня УТ II в осіб жіночої статі порівняно з чоловіками (на 31,3%; $p < 0,05$), при відсутності гендерних відмінностей за рівнем АТ II.

Для оцінки патогенетичної ролі УТ II у процесі становлення і прогресування ГХ, асоційованої з ОСУ БЦА, а також оцінки ступеня, спрямованості, характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між досліджуваними показниками, був проведений кореляційний, регресійний та ROC-аналізи. Сироваткова концентрація УТ II мала сильний прямий кореляційний зв'язок із САТдб ($r = +0,87$; $p < 0,01$), ДАТдб ($r = +0,64$; $p < 0,01$) та

TIMC ЗСА ($r=+0,89$; $p<0,01$). Рівень УТ II хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА прямо корелював з ІММЛШ ($r=+0,87$; $p<0,01$), ТМШП ($r=+0,52$; $p<0,01$), ТЗСЛШ ($r=+0,62$; $p<0,01$). При цьому сила кореляції виявилася більш вираженою у хворих першої групи, що можна пояснити наявністю атеросклеротичного ураження екстракраніальних артерій у даної категорії пацієнтів.

Встановлено, що добова кількість суправентрикулярних аритмій ($r=+0,78$; $p<0,01$) і вентрикулярних передчасних скорочень ($r=+0,68$; $p<0,01$) прямо корелювали з сироватковою концентрацією УТ II у пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом. У той же час, у хворих другої групи спостерігалася середньої сили пряма кореляція між вмістом даного пептида і кількістю суправентрикулярних екстрасистол на добу ($r=+0,43$; $p<0,05$).

Таким чином, проведений кореляційний аналіз підтвердив роль УТ II у формуванні несприятливого гемодинамічного профілю, агресивного типу кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ з ОСУ БЦА, що стало підґрунтям для проведення подальшого регресійного аналізу зі введенням у якості незалежної змінної саме вмісту УТ II у сироватці крові.

Результати розрахованої регресійної моделі вірогідно свідчать про взаємозалежність рівня УТ II сироватки крові та ступеня вираженості кардіального ремоделювання у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА. Отримана залежність свідчить з імовірністю більше 80 %, що при підвищенні концентрації УТ II на 0,1 нг/мл значення ІММЛШ збільшиться на 14,4 г/м². При цьому, пороговому значенню ІММЛШ (140 г/м²) відповідатиме рівень УТ II 0,19 нг/мл. Таким чином, показана тісна асоціація вмісту УТ II сироватки крові з вираженістю гіпертрофії міокарда ЛШ.

Результати регресійного аналізу, у моделі якого, на відміну від попереднього, у якості залежної змінної розглядається кількість шлуночкових передчасних скорочень на добу, також свідчать про наявність вихідної взаємозалежності сироваткового рівня УТ II та числа вентрикулярних екстрасистол у хворих першої групи спостереження. Продемонстровано, що підвищення рівня УТ II на 0,1 нг/мл призводить до збільшення кількості шлуночкових екстрасистол на 13 з імовірністю близько 50%. При цьому, пороговому значенню добової кількості вентрикулярних передчасних серцевих скорочень (200 на добу) відповідатиме сироваткова концентрація УТ II 0,23 нг/мл.

За даними проведеного ROC-аналізу, серед пацієнтів обох груп встановлено роль УТ II в якості маркера атерогенезу екстракраніальних судин, аритмогенезу та вираженої гіпертрофії ЛШ у хворих на ГХ II стадії. Як свідчать отримані дані, метод діагностики порушень структурно-функціонального стану судин при ГХ за рівнем УТ II сироватки ($>0,2$ нг/мл) має досить високу чутливість (65,9%) і специфічність (100%). При підвищенні рівня УТ II сироватки $>0,19$ нг/мл з

достатньою чутливістю (85,1%) і специфічністю (100%) можна стверджувати, що має місце вірогідне збільшення екстрасистолічної аритмії у хворих на ГХ. Наявність вираженої гіпертрофії міокарда ЛШ у хворих на ГХ II ст. з високою чутливістю (75,5%) і специфічністю (100%) вказує зростання концентрації УТ II сироватки понад 0,26 нг/мл.

Побудована математична модель у вигляді дерева рішень дозволяє планувати тактику дій у хворих на ГХ II ст. в залежності від рівня УТ II (рис. 1).

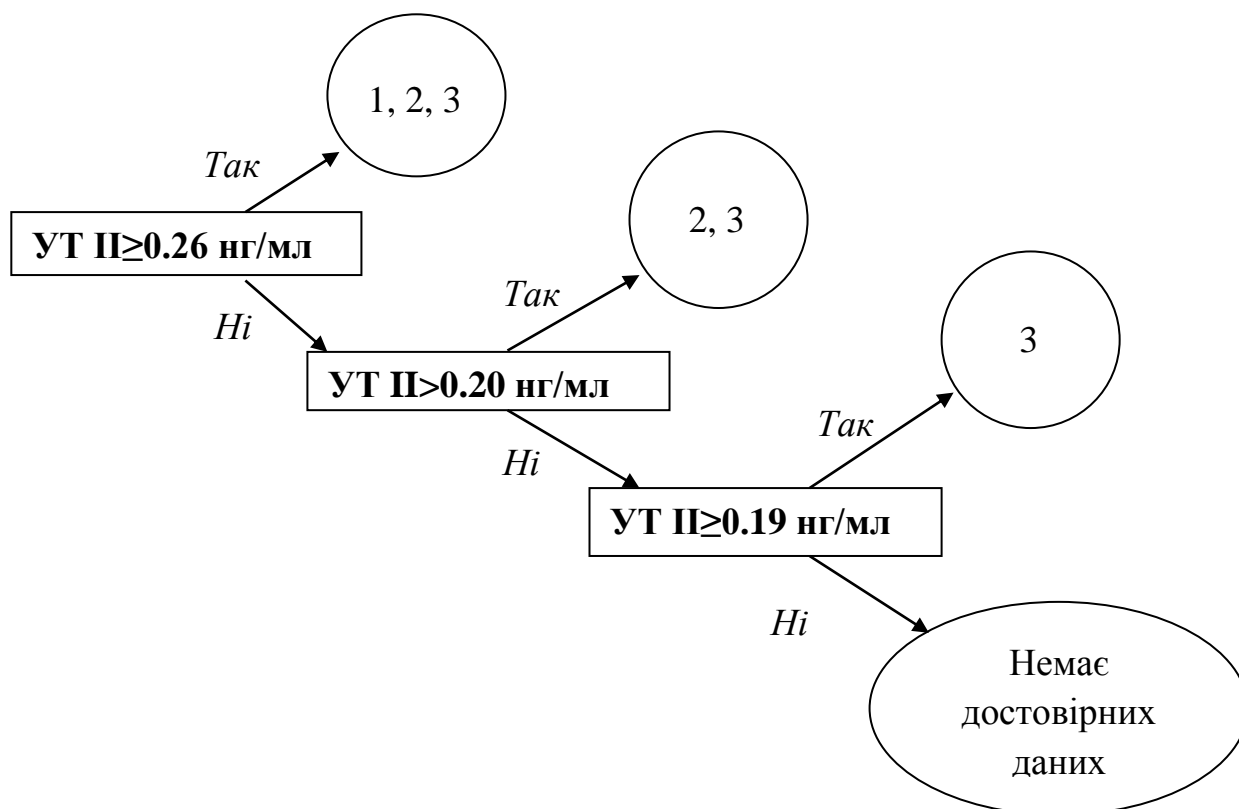


Рис. 1. Алгоритм практичного діагностичного пошуку у пацієнтів з ГХ II ст.

Примітка:

- 1 – наявність вираженої гіпертрофії ЛШ
- 2 – наявність атеросклеротичного ураження брахіоцефальних артерій
- 3 – наявність клінічно значущої екстрасистолії

Через 12 тижнів лікування кандесартаном цільові рівні «офісного» АТ були досягнуті у 20 (66,7%) хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом та у 23 (74,2%) хворих другої клінічної групи. Терапія лерканідипіном протягом 12 тижнів привела до досягнення цільових рівнів «офісного» АТ у 24 (80,0%) хворих першої клінічної групи та у 21 (67,7%) пацієнта з ГХ без ОСУ БЦА.

Кандесартан приводив до зниження 24-годинних рівнів АТ у хворих обох груп: в першій групі САТдб зменшився на 13,6% ($p < 0,001$), ДАТдб на 10,8% ($p < 0,05$), при цьому абсолютні значення даних показників під

впливом лікування склали $126,15 \pm 2,92$ і $77,63 \pm 2,41$ мм рт. ст. відповідно. У хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА кандесартан приводив до зниження САТдб до $122,75 \pm 3,07$ мм рт. ст. (на 16,5%; $p < 0,001$), ДАТдб – до $74,61 \pm 2,04$ мм рт. ст. (на 12,8%; $p < 0,001$).

Лікування лерканідипіном хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом сприяло зниженню середньодобового САТ до $122,88 \pm 2,77$ мм рт. ст. (на 19,3%; $p < 0,001$), ДАТ – до $75,63 \pm 2,27$ мм рт. ст. (на 14,4%; $p < 0,001$); у другій групі САТ знизився до $124,92 \pm 3,02$ мм рт. ст. (на 12,7%; $p < 0,001$), ДАТ – до $76,93 \pm 2,91$ мм рт. ст. (на 9,7%; $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про більш виражений антигіпертензивний ефект кандесартану у пацієнтів другої групи спостереження та лерканідипіну – у хворих на ГХ з ОСУ БЦА.

Продемонстровано, що кандесартан і лерканідипін позитивно впливають на процеси кардіального ремоделювання. Так, терапія кандесартаном приводила до вірогідного зниження значень ІММЛШ, ТЗСЛШ, КДР ЛШ, КДО ЛШ, ІVRT та відношення Е/А – на 16,2% ($p < 0,05$), 11,2% ($p < 0,05$), 5,9 ($p < 0,05$), 3,4% ($p < 0,05$), 12,2% ($p < 0,05$) та 9,6% ($p < 0,05$) – у пацієнтів першої групи спостереження та на 17,7% ($p < 0,05$), 13,2% ($p < 0,05$), 6,3% ($p < 0,05$), 3,2% ($p < 0,05$), 12,4% ($p < 0,05$) та 8,5% ($p < 0,05$) у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень, відповідно. До того ж, прийом кандесартану сприяв статистично значущому зменшенню ТМШП на 10,7% ($p < 0,05$) та d ЛП на 12,6% ($p < 0,05$) у пацієнтів другої клінічної групи.

Під впливом лікування лерканідипіном вірогідно зменшилися такі параметри кардіогемодинаміки в першій групі спостереження: ІММЛШ – на 17,2% ($p < 0,05$), ТМШП – на 12,5% ($p < 0,05$), ТЗСЛШ – на 11,3% ($p < 0,05$), КДР ЛШ – на 7,4% ($p < 0,05$), КДО ЛШ – на 3,9% ($p < 0,05$), d ЛП – на 11,0% ($p < 0,05$), ІVRT – на 11,9% ($p < 0,05$), а відношення Е/А – на 3,7% ($p < 0,05$). У групі хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА терапія лерканідипіном викликала вірогідне зменшення ІММЛШ – на 16,5% ($p < 0,05$), ТМШП – на 9,8% ($p < 0,05$), ТЗСЛШ – на 10,2% ($p < 0,05$) та показника ІVRT – на 11,6% ($p < 0,05$). Отже, максимальний регрес гіпертрофії ЛШ і покращення діастолічної функції відбулось у тих хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА, які отримували лерканідипін, та у тих хворих другої групи спостереження, які приймали кандесартан.

Проведені дослідження довели, що кандесартан і лерканідипін мають позитивний вплив на процеси васкулярного ремоделювання. Продемонстровано позитивну динаміку параметрів мозкового кровотоку через 3 місяці лікування кандесартаном у першій і другій групах спостереження, проте рівня достовірності досягло лише зростання V_{\max} в ЗСА на 7,3% ($p < 0,05$) у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень. Терапія лерканідипіном приводила до

достовірного збільшення V_{\max} на 8,8% ($p < 0,05$) та вірогідного зниження RI на 6,9% ($p < 0,05$) в ЗСА у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА при відсутності статистично значущих змін показників мозкового кровотоку у пацієнтів другої групи спостереження.

У пацієнтів першої групи встановлено статистично значуще зменшення числа надшлуночкових аритмій на 31,5% ($p < 0,05$) на тлі прийому кандесартану. В той же час, у хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА кандесартан викликав достовірне зниження числа як надшлуночкових передчасних скорочень – на 29,5% ($p < 0,05$), так і парних вентрикулярних екстрасистол – на 70,0% ($p < 0,05$). Прийом кандесартану у пацієнтів першої групи спостереження привів до зменшення числа хворих з ФП до 2 осіб. У хворих цієї групи в результаті 12-тижневої терапії лерканідипіном спостерігалось вірогідне зменшення добової кількості як поодиноких вентрикулярних екстрасистол – на 19,3% ($p < 0,05$), так і поліморфних передчасних скорочень шлуночків – на 45,9% ($p < 0,05$). При цьому у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА прийом лерканідипіну не привів до достовірних змін жодного з типів аритмій.

Встановлено, що у хворих обох досліджуваних груп в результаті лікування кандесартаном концентрація АТ II у сироватці крові мала тенденцію до збільшення, що склало 16,7% ($p > 0,05$) і 29,4% ($p > 0,05$) відповідно. Прийом лерканідипіну також не привів до статистично значущих змін сироваткової концентрації АТ II в обстежених обох клінічних груп. Певні зміни відбувались і з рівнем УТ II в крові на тлі прийому БРА і блокаторів кальцієвих каналів. Не встановлено вірогідних змін сироваткової концентрації УТ II в обох клінічних групах на тлі терапії кандесартаном. У той же час, продемонстровано статистично значуще зменшення рівня УТ II у сироватці крові першої групи спостереження під впливом терапії лерканідипіном, у порівнянні з вихідними значеннями, – на 31,7% ($p < 0,05$), при відсутності достовірних змін концентрації даного пептиду у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що перебіг артеріальної гіпертензії у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом характеризується високою частотою прогностично несприятливих гемодинамічних профілів АТ, супроводжується більш агресивними процесами кардіоваскулярного ремоделювання, вірогідним збільшенням кількості як надшлуночкових, так і вентрикулярних аритмій та статистично значущим зростанням сироваткової концентрації УТ II. Дані, які були отримані в ході дослідження, свідчать про наявність додаткових переваг щодо призначення лерканідипіну для лікування хворих на ГХ з ОСУ БЦА і кандесартану – пацієнтам з ГХ без наявності каротидного атеросклерозу.

ВИСНОВКИ

1. В Україні на гіпертонічну хворобу страждає понад 12,5 млн. осіб. АГ розглядається як провідний фактор ризику розвитку кардіальної і цереброваскулярної патології, який на 88% визначає рівень смертності від захворювань системи кровообігу. Поєднання АГ з атеросклеротичними ураженнями екстракраніальних артерій характеризується особливим нейрогуморальним статусом та агресивним типом кардіоваскулярного ремоделювання. Проте існуючі теорії патогенезу АГ у хворих на гіпертонічну хворобу за наявності каротидного атеросклерозу висвітлюють лише окремі аспекти розвитку захворювання. Отже, підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на гіпертонічну хворобу II ст. у поєднанні з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій на підставі вивчення показників артеріального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання, характеру порушень серцевого ритму і провідності та нейрогуморального статусу є актуальним завданням сучасної кардіології.

2. Встановлено, що поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби II ст. та каротидного атеросклерозу супроводжується вірогідно більш високими показниками САТдб (на 6,4%), ДАТдб (на 6,3%), САТд (на 5,8%), САТн (на 6,6%), варіабельності САТдб, САТд, ДАТн та ІЧ САТ, що сприяло формуванню прогностично несприятливих циркадних ритмів АГ у переважної кількості хворих: “non-dipper” – 41,7%, “night-peaker” – 18,3% та “over-dipper” – 1,7%.

3. Визначено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання при гіпертонічній хворобі II ст. зростає за наявності оклюзійно-стенотичних уражень брахіоцефальних артерій, що виражається у вірогідному збільшенні показників гіпертрофії міокарда – ІММЛШ (на 18,4%), ТМШП (на 14,9%), ТЗСЛШ (на 12,8%), ВТСЛШ (на 12,2%), порожнин серця – ЛП (на 7,4%), КСР ЛШ (на 13,1%), КДР ЛШ (на 18,5%), КСО ЛШ (на 13,3%), та порушенні діастолічного наповнення лівого шлуночка, що призводить до розвитку найбільш прогностично несприятливих типів геометрії лівого шлуночка: концентричної та ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у 12% і 32% хворих.

4. Порушення екстракраніального кровотоку у хворих на гіпертонічну хворобу II ст., що асоційована з каротидним атеросклерозом, характеризуються статистично значущим зниженням лінійної швидкості кровотоку в ЗСА на 25,4% та збільшенням ТІМС ЗСА на 52,1% порівняно з хворими на гіпертонічну хворобу II ст. без оклюзійно-стенотичних уражень брахіоцефальних артерій.

5. Наявність атеросклеротичних уражень брахіоцефальних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу II ст., на відміну від пацієнтів без каротидного атеросклерозу, асоційована з вірогідним збільшенням середньої тривалості

пароксизмів фібриляції передсердь на 36,4%, які були зареєстровані у 10,0% хворих, та добової кількості поодиноких (на 47,6%) і парних (у 4,2 рази) вентрикулярних екстрасистол.

6. Рівень УТ II у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу II ст. в поєднанні з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій виявився у 2,1 рази ($p < 0,01$) вищим порівняно з пацієнтами без атеросклеротичних уражень. За концентрацією АТ II в обох групах спостереження статистично значущих відмінностей не зареєстровано.

7. Встановлені кореляційні зв'язки між сироватковим рівнем УТ II і показниками добового профілю АТ: САТдб ($r = +0,74$; $p < 0,01$), ДАТдб ($r = +0,64$; $p < 0,01$), варіабельністю САТ ($r = +0,54$; $p < 0,01$) та ДАТ ($r = +0,62$; $p < 0,01$); екстракраніального кровотоку: V_{\max} ($r = -0,66$; $p < 0,01$), PI ($r = -0,61$; $p < 0,01$), RI ($r = +0,76$; $p < 0,01$), кардіоваскулярного ремоделювання: ІММЛШ ($r = +0,87$; $p < 0,01$), ТМШП ($r = +0,52$; $p < 0,01$) і ТЗСЛШ ($r = +0,62$; $p < 0,01$), ТІМС ЗСА ($r = +0,89$; $p < 0,01$) та кількістю поодиноких вентрикулярних екстрасистол ($r = +0,78$; $p < 0,01$). Парний регресійний аналіз і ROC-аналіз підтвердили патогенетичну роль УТ II у процесах кардіоваскулярного ремоделювання та аритмогенезі.

8. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій, застосування лерканідипіну має переваги порівняно з кандесартаном за антигіпертензивною ефективністю, позитивним впливом на показники добового моніторування артеріального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання та кількість пароксизмів фібриляції передсердь, шлуночкових порушень серцевого ритму на тлі вірогідного зниження сироваткового рівня уротензину II на 31,7% ($p < 0,05$).

9. Кандесартан, порівняно з лерканідипіном, сприяє досягненню цільового рівня артеріального тиску за даними офісного вимірювання та амбулаторного моніторування у переважної кількості хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, приводить до вірогідного зменшення ІММЛШ (на 16,2%), покращення діастолічного наповнення лівого шлуночка, розмірів та об'ємів лівих камер серця, суправентрикулярних аритмій, шлуночкових екстрасистолій, епізодів фібриляції передсердь за відсутності статистично значущої динаміки концентрації ангіотензину II та уротензину II у сироватці крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Значення рівня УТ II у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що перевищують 0,2 нг/мл, слід розглядати як маркер атерогенезу та аритмогенезу, що диктує необхідність проведення імпульсно-хвильової дуплексної кольорової доплерографії екстракраніальних артерій з метою

визначення товщини інтима-медіального сегмента загальної сонної артерії та добового моніторування ЕКГ для кількісного аналізу аритмій.

2. Для оцінки стадії атеросклеротичного ураження загальної сонної артерії у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій, пропонується визначення сироваткової концентрації уротензину II, підвищення рівня якого понад 0,27 нг/мл свідчить про наявність атероми загальної сонної артерії.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з каротидним атеросклерозом рекомендовано визначати сироватковий рівень уротензину II, значення якого вище 0,23 нг/мл дозволяє прогнозувати наявність клінічно значущої шлуночкової екстрасистолічної аритмії за даними добового моніторування ЕКГ.

4. При наявності оклюзійно-стенотичних уражень брахіоцефальних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з урахуванням високої антигіпертензивної ефективності, впливу на показники амбулаторного моніторування артеріального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання, кількість надшлуночкових і шлуночкових порушень серцевого ритму, рівень уротензину II у сироватці крові рекомендовано надавати перевагу схемі лікування із застосуванням лерканідипіну.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Школовий В.В. Показники кардіального ремоделювання, порушення серцевого ритму та провідності у пацієнтів на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з каротидним атеросклерозом в динаміці лікування кандесартаном та лерканідипіном / В.В. Школовий // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2015. – № 4 (3). – С. 579-588.

2. Візір В.А. Особливості церебрального кровотоку, порушень серцевого ритму та провідності у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В.А. Візір, В.В. Школовий // Медичні перспективи. – 2015. – Том XX, № 3. – С. 15-21. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

3. Візір В.А. Серцево-судинне ремоделювання та рівень сироваткового уротензину II у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / В.А. Візір, В.В. Школовий, О.В. Деміденко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 1 (22). – С. 26-30. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

4. Візир В.А. Особливості добового моніторингу артеріального тиску, сироваткового рівня уротензину II та ангіотензину II, васкулярного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / В.А. Візир, В.В. Школовий, А.В. Абрамов // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №6 (93). – С. 4-9. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, імуноферментне визначення УТ II та АТ II у сироватці обстежуваних, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

5. Vizir V.A. Relationship between cardiac rhythm disorders, serum urotensin II and angiotensin II levels in patients with stage II hypertension and carotid atherosclerosis in dynamics of treatment with candesartan and lercanidipine / V.A.Vizir, O.V. Demidenko, V.V. Shkolovyi // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №5 (98). – С. 10-14. *(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, інструментальне обстеження хворих та імуноферментне визначення сироваткових рівнів АТ II та УТ II в динаміці лікування, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

6. Патент України на корисну модель № 107850, МПК (2016.01) G01N 33/00. Спосіб визначення стадії атеросклеротичного ураження загальної сонної артерії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій/ Візир В.А., Школовий В.В. (UA); заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет (UA). - № u 2015 12391. Заявл. 15.12.2015. Опубл. 24.06.2016 р. // Промислова власність. – 2016. – № 12. *(Дисертантом проведено відбір пацієнтів, їх інструментальне обстеження, імуноферментне визначення рівня УТ II, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка матеріалів).*

7. Vizir V.A. Features of 24-hour monitoring of blood pressure, serum urotensin II and angiotensin II in patients with arterial hypertension / V.A.Vizir, V.V. Shkolovyi // Vydavatel «Osviceni». – Прага, Чехія, 2015. – С. 967-976. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, імуноферментне визначення УТ II та АТ II у сироватці обстежуваних, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

8. Визир В.А. Особенности васкулярного ремоделирования и экстракраниального кровотока, сывороточного уровня уротензина II и ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией / В.А. Визир, В.В. Школовой // Изд-во «Мир науки». – Астана, Казахстан, 2015. – С. 356-365. *(Дисертантом проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, імуноферментне визначення УТ II та АТ II у сироватці обстежуваних, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

9. Школовий В.В. Особливості порушень серцевого ритму та провідності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В.В. Школовий // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014». – Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет, 2014. – С. 152.

10. Школовий В.В. Особливості нейрогуморальної активації у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В.В. Школовий // Міжнародна науково-практична конференція «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання». – м. Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2015. – С. 90–93.

11. Школовий В.В. Вплив терапії кандесартаном та лерканідипіном на динаміку сироваткового рівня уротензину II у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В.В. Школовий // Міжнародна науково-практична конференція «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.». – м. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2015. – С. 88–91.

12. Школовий В.В. Взаємозв'язок добового профілю артеріального тиску і рівня уротензину II у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / В.В. Школовий // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015». – Запоріжжя: Запорізький державний медичний університет, 2015. – С. 132-133.

13. Школовий В.В. Динаміка сироваткового рівня уротензину II та порушень серцевого ритму і провідності у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій, під впливом лікування кандесартаном та лерканідипіном / В.В. Школовий // IX Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної медицини». – Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», 2015. – С. 116-118.

АНОТАЦІЯ

Школовий В.В. Кардіогемодинамічні та нейрогуморальні особливості перебігу артеріальної гіпертензії, асоційованої з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій, та можливості медикаментозної корекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2017.

Дисертація присвячена поліпшенню діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у поєднанні з каротидним атеросклерозом.

Встановлено, що перебіг артеріальної гіпертензії у даної категорії хворих характеризується переважанням несприятливих профілів артеріального тиску, агресивними процесами кардіоваскулярного ремоделювання, вірогідним зростанням ектопічної активності серця та достовірним збільшенням рівня уротензину II. Отримані дані свідчать про доцільність призначення лерканидипіну за наявності каротидного атеросклерозу і кандесартану – за відсутності ураження каротид у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, каротидний атеросклероз, кардіоваскулярне ремоделювання, аритмії, уротензин II, ангіотензин II, кандесартан, лерканидипін.

АННОТАЦІЯ

Школовый В.В. Кардиогемодинамические и нейрогуморальные особенности течения артериальной гипертензии, ассоциированной с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий, и возможности медикаментозной коррекции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2017.

Диссертация посвящена повышению эффективности диагностики и лечения больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий на основании изучения показателей артериального давления, кардиоваскулярного ремоделирования, характера нарушений сердечного ритма и нейрогуморального статуса, а также изучению влияния терапии кандесартаном и лерканидипином на перечисленные параметры.

Установлено, что группа пациентов с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с каротидным атеросклерозом, характеризуется достоверно более высоким уровнем уротензина II сыворотки крови по сравнению как с контрольной группой, так и с группой больных гипертонической болезнью II стадии без атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Продемонстрировано, что у больных с гипертонической болезнью в сочетании с патологией экстракраниальных артерий наблюдается достоверно большее количество как эпизодов фибрилляции предсердий, так и единичных и парных вентрикулярных экстрасистол, по сравнению с пациентами с гипертонической болезнью II стадии без поражения каротид.

Впервые показано, что пациенты с гипертонической болезнью II стадии и каротидным атеросклерозом имеют прямые корреляционные связи между концентрацией УТ II сыворотки крови и показателями суточного мониторирования АД, кардиоваскулярного ремоделирования и эктопической активностью миокарда. Парный регрессионный анализ и ROC-анализ позволили подтвердить патогенетическую роль УТ II в процессах структурно-функциональной перестройки сердца и сосудов и аритмогенеза.

Получены научные данные о целесообразности назначения кандесартана и лерканидипина больным с гипертонической болезнью II стадии, ассоциированной с окклюзионно-стенотическими поражениями экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Определено, что наряду с антигипертензивным эффектом происходит статистически значимое улучшение большинства показателей суточного мониторирования артериального давления, кардиоваскулярного ремоделирования на фоне достоверного уменьшения содержания уротензина II в сыворотке крови под влиянием терапии лерканидипином, в отличие от пациентов, которым назначался кандесартан.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, каротидный атеросклероз, кардиоваскулярное ремоделирование, аритмии, уротензин II, ангиотензин II, кандесартан, лерканидипин.

ANNOTATION

Shkolovyi V.V. Cardiohemodynamic and neurohumoral features of arterial hypertension associated with occlusive-stenotic lesions of brachiocephalic arteries, and the possibility of drug correction. – As manuscript.

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on specialization 14.01.11 – cardiology. – Zaporozhye State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, 2017.

The dissertation is devoted to the issue of improvement in the diagnosis and treatment of stage II hypertension combined with carotid atherosclerosis. It was established that hypertension in this patients' category is characterized by a predominance of unfavourable blood pressure profile, aggressive processes of cardiovascular remodelling, the statistically significant increase in ectopic activity of heart and high urotensin II level. The data obtained indicate the advisability of treatment with lercanidipine in the presence of carotid atherosclerosis and with candesartan in the absence of carotid lesion in patients with stage II hypertension.

Keywords: hypertension, carotid atherosclerosis, cardiovascular remodeling, cardiac arrhythmias, urotensin II, angiotensin II, candesartan, lercanidipine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
АТ II	– ангіотензин II
БЦА	– брахіоцефальні артерії
варДАТ	– варіабельність діастолічного артеріального тиску
варСАТ	– варіабельність систолічного артеріального тиску
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДАТдб	– добовий діастолічний артеріальний тиск
ДАТд	– денний діастолічний артеріальний тиск
ДАТн	– нічний діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– добовий індекс
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ	– електрокардіографія
ЗСА	– загальна сонна артерія
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ІЧ	– індекс часу
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ОСУ	– оклюзійно-стенотичне ураження
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
САТдб	– добовий систолічний артеріальний тиск
САТд	– денний систолічний артеріальний тиск
САТн	– нічний систолічний артеріальний тиск
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІМС	– товщина інтима-медіального сегмента
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
УТ II	– уротензин II
ФП	– фібриляція передсердь
IVRT	– час ізовольомічного розслаблення
PI	– пульсативний індекс
RI	– резистивний індекс
ROC	– аналіз кривих операційних характеристик
Vmax	– максимальна лінійна швидкість кровотоку

Підписано до друку 07.04.2017. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 7198.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26