

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

КОЛЕСНИК МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ

УДК 616.124.2-07+[616.12-008.331.1:
[616-008.9:547.455.623]-06-08

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА
ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ З
ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ
(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук

Дніпропетровськ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор, академік НАМН України
Дзяк Георгій Вікторович, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Дроздова Ірина Володимирівна, ДУ «Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України», завідувач відділу МСЕ та реабілітації при внутрішніх, нервових хворобах та психосоматичних захворюваннях;

доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України
Коркушко Олег Васильович, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», завідувач відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів;

доктор медичних наук, професор
Коваль Сергій Миколайович, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», завідувач відділу артеріальної гіпертонії.

Захист відбудеться “27” квітня 2016 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (49044, м. Дніпропетровськ, Соборна площа, 2а).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (49044, м. Дніпропетровськ, вул. Вернадського, 9).

Автореферат розісланий “26” березня 2016 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

І. Я. Будзак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання залишаються головною причиною смертності в світі та Україні (Bromfield S. et al., 2013; Коваленко В. М. та співавт., 2015). Гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш поширеною кардіоваскулярною патологією, яка виявляється у 30-45 % дорослого населення (Manchia G. et al., 2013). У країнах Східної Європи, в тому числі в Україні, спостерігається чіткий тренд до зростання кількості хворих (Redon J. et al., 2011; Modesti P. A. et al., 2015). Цільові рівні артеріального тиску (АТ) досягають лише 23 % українських пацієнтів (Коваленко В. Н. и соавт., 2015). Захворювання характеризується низькою прихильністю до терапії, особливо у чоловіків, серед яких лише 20 % постійно вживають антигіпертензивні засоби (Радченко Г. Д. и соавт., 2015).

ГХ часто супроводжується порушеннями метаболізму глюкози (Маньковский Б. Н., 2014; Carnevale G. P. et al., 2014; Коркушко О. В. и соавт., 2015). Провідним механізмом їх розвитку є інсулінорезистентність (ІР), яка є одним із безпосередніх факторів впливу на стан органів-мішеней, зокрема на міокард лівого шлуночка (ЛШ) (Laakso M. et al., 2014; Курята А. В. и соавт., 2015). ІР викликає енергодефіцит кардіоміоцитів, сприяє накопиченню токсичних продуктів метаболізму ліпідів у цитоплазмі, підвищує чутливість до ангіотензину-II, стимулює внутрішньоклітинні прозапальні механізми, посилює оксидантний стрес (Коваль С. М. та співавт., 2011; Zhou M. S. et al., 2012; Goldberg I. J. et al., 2012; Kumphune S. et al., 2013). Це призводить до формування патологічної гіпертрофії кардіоміоцитів, активації апоптозу та системної мітохондріальної дисфункції (Yu W. et al., 2010; Zhang X. et al., 2011; König A. et al., 2012; Zhang L. et al., 2013; Shah R. V. et al., 2013). Паралельно відбувається перебудова позаклітинного матриксу, яка полягає в розвитку надмірного фіброзу, накопиченні колагену I та III типу, глікозуванні структурних протеїнів, що порушує їх біодеградацію (Yamazaki K. G. et al., 2012; Vodiga V. L. et al., 2014; Zhao J. et al., 2014). Вивчення багатоконпонентного впливу порушень вуглеводного обміну на ЛШ сприятиме розробці нових способів корекції стану цього органу-мішені.

Для своєчасної профілактики ускладнень ГХ необхідна рання діагностика ураження міокарда. На сьогодні стандартні методи обмежуються визначенням ознак гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції, наявність яких свідчить про достатньо тривалий анамнез хвороби. Актуальним є пошук нових діагностичних інструментів, що мають високу чутливість до виявлення ранніх функціональних змін серцевого м'яза (Дзяк Г. В. и соавт. 2015). Одним із таких методів може бути спекл-трекінг ехокардіографія, що дозволяє вивчати

деформаційні властивості міокарда та оцінювати параметри його спіралеподібного руху (Коваленко В. М. та співавт., 2014; Miyoshi H. et al., 2014; Gonçalves C. et al., 2014). Діагностичні можливості цієї технології вивчені недостатньо. Ремоделювання ЛШ при ГХ на фоні порушень метаболізму глюкози є складним процесом, що полягає у комплексній перебудові кардіоміоцитів та позаклітинного матриксу. Оцінка спрямованості та вираженості змін міокарда за допомогою прижиттєвого морфологічного дослідження не може бути широко впроваджена в практику. Як альтернатива пропонується визначення циркулюючих біомаркерів ремоделювання міокарда (González A. et al., 2009; Collier P. et al., 2011; Bielecka-Dabrowa A. et al., 2015). Проте, встановлення оптимальних маркерів при ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози потребує спеціальних експериментальних та клінічних досліджень.

Підвищений АТ є одним із головних факторів ризику хронічної серцевої недостатності (ХСН) (Drazner M. H., 2011; Но J. et al., 2013). У діючих алгоритмах відсутні чіткі критерії щодо визначення серед хворих на ГХ когорти високого ризику щодо розвитку цього синдрому. Перспективним методом у виявленні ознак латентної недостатності кровообігу можна розглядати діастолічну стрес-ехокардіографію (Holland D. J. et al., 2010). Нечисленні дослідження продемонстрували, що підвищення тиску наповнення ЛШ після дозованого фізичного навантаження є незалежним предиктором несприятливого прогнозу та свідчить про приховану ХСН (Erdei T. et al., 2014). Роль даного методу для обстеження хворих на ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози потребує вивчення.

При виборі антигіпертензивної терапії слід враховувати наявність порушень вуглеводного обміну. Ідеальна комбінація препаратів повинна мати позитивний вплив на стан органів-мішеней та показники обміну глюкози або бути метаболічно нейтральною. Використання блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є патогенетично обґрунтованим (Дроздова І. В., 2008). Проте, питання щодо переваг одних класів препаратів та їх комбінацій над іншими потребують подальшого вивчення. За даними дослідження ASCOT використання комбінації інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ) периндоприлу та блокатора кальцієвих каналів амлодипіну асоціювалося зі зниженням виникнення нових випадків цукрового діабету (ЦД) 2 типу на 30 % (Gupta A. K. et al., 2008). Визначено високу антигіпертензивну ефективність комбінації та безпечність її використання, в тому числі у хворих із потенційно резистентною гіпертензією (Ghiadoni L., 2011; Сіренко Ю. М. та співавт., 2013; Амосова К. М. та співавт., 2015). Існують дані щодо позитивного впливу комбінації антагоніста рецепторів 1-го типу до ангіотензину-II лозартану та амлодипіну на чутливість тканин до інсуліну та структурно-функціональний стан міокарда (Свіщенко Є. П. та співавт., 2013; Бойцов С. А.

и соавт., 2013; Pan Y. et al., 2015). Проте, метаболічні ефекти блокаторів РААС потребують уточнення та проведення проспективних порівняльних досліджень. Особливою проблемою є корекція патологічного ураження міокарда при ГХ в умовах порушення метаболізму глюкози. Актуальним є визначення кількісних критеріїв структурно-функціонального стану міокарда ЛШ під впливом тривалої антигіпертензивної терапії. Потребує з'ясування динаміка деформаційних властивостей міокарда, діастолічної функції ЛШ, а також циркулюючих маркерів ремоделювання на фоні різних стратегій лікування.

Отже, на сьогодні актуальним є визначення ролі порушень метаболізму глюкози в ураженні міокарда ЛШ при ГХ, вдосконалення алгоритмів ранньої діагностики структурно-функціональних змін ЛШ та підвищення ефективності терапії з метою поліпшення прогнозу пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України згідно з планом комплексних наукових робіт. Вона є фрагментом науково-дослідної роботи «Морфогенез і рання діагностика онкологічних, серцево-судинних захворювань, фіброзу печінки та підшлункової залози» (№ держреєстрації 0111U005859) та науково-дослідної роботи «Якість життя як критерій ефективності діагностики та лікування хворих на серцево-судинну патологію та хронічні обструктивні захворювання легень» (№ держреєстрації 0110U000906). Автором проведено підбір, комплексне обстеження та лікування хворих на ГХ із порушеннями метаболізму глюкози.

Мета дослідження: удосконалення ранньої діагностики ураження міокарда ЛШ та підвищення ефективності лікування чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози на підставі визначення деформаційних властивостей міокарда, параметрів діастолічної функції ЛШ в спокої та після фізичного навантаження, циркулюючих маркерів кардіального ремоделювання та їх змін під впливом комбінованої терапії за результатами клініко-експериментальних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості деформаційних властивостей міокарда залежно від наявності гіпертрофії, типу геометрії та стану діастолічної функції ЛШ у чоловіків із ГХ.

2. Оцінити вплив порушень метаболізму глюкози на параметри деформації міокарда ЛШ у чоловіків із ГХ.

3. Вивчити параметри діастолічної функції ЛШ у стані спокою та під впливом фізичного навантаження у чоловіків з ГХ залежно від типу порушень вуглеводного обміну, встановити фактори патологічного підвищення тиску наповнення ЛШ.

4. З'ясувати діагностичну цінність кардіотрофіну-1, карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу, цистатину C та аннексину V як маркерів ремоделювання міокарда у пацієнтів чоловічої статі з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

5. Встановити особливості добового профілю АТ та толерантності до фізичного навантаження у чоловіків із ГХ залежно від типу порушень вуглеводного обміну.

6. Провести аналіз взаємозв'язків між показниками деформації ЛШ із параметрами добового моніторингу артеріального тиску, діастолічної функції, вуглеводного обміну, циркулюючими маркерами ремоделювання та виявити предиктори порушення деформаційних властивостей міокарда ЛШ у чоловіків із ГХ.

7. Вивчити особливості патоморфологічних змін міокарда ЛШ у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальною гіперглікемією та без неї.

8. Порівняти стан мітохондріальної функції, енергетичного обміну, оксидативного стресу та метаболізму оксиду азоту міокарда спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальною гіперглікемією та без неї.

9. Оцінити вплив шестимісячної комбінованої терапії периндоприлом із амлодипіном та лозартаном із амлодипіном на показники діастолічної функції лівого шлуночка, деформації міокарда та маркери кардіального ремоделювання у чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба II стадії у чоловіків із різними типами порушення метаболізму глюкози; спонтанна гіпертензія у щурів з експериментальною гіперглікемією.

Предмет дослідження: деформаційні властивості міокарда, діастолічна дисфункція ЛШ, толерантність до фізичного навантаження, добовий профіль АТ, циркулюючі маркери ремоделювання ЛШ та їх динаміка під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії у чоловіків із ГХ II стадії та порушеннями метаболізму глюкози; патоморфологічні зміни міокарда, стан мітохондріальної функції, оксидативного стресу, енергетичного обміну та системи оксиду азоту кардіоміоцитів щурів зі спонтанною гіпертензією та експериментальною гіперглікемією.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів), інструментальні (добове моніторування артеріального тиску – для оцінки циркадного ритму АТ, трансторакальна ехокардіографія – для оцінки структурно-функціонального стану ЛШ, спекл-трекінг ехокардіографія – для оцінки деформації міокарда, діастолічна стрес-ехокардіографія на тредмілі – для визначення ознак доклінічної серцевої недостатності), лабораторні (імунотурбідиметричний – для визначення глікованого гемоглобіну, цистатину C;

імуноферментний – для визначення інсуліну, карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу, кардіотрофіну-1, аннексину V); експериментальні (морфометричні; імуногістохімічні методи аналізу гістологічного матеріалу), Вестерн-блот аналіз для визначення NO-синтази, комп'ютерний аналіз зображень; статистичні методи (параметричні, непараметричні, кореляційний, бінарний логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз, модель пропорційних ризиків Кокса).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що ранньою ознакою ураження міокарда ЛШ при ГХ є порушення його деформаційних властивостей у поздовжньому напрямі, що проявляється зниженням глобального поздовжнього стрейну на 10 % при порівнянні з практично здоровими особами. Вперше виявлено, що ступінь гіпертрофії ЛШ впливає на параметри деформації міокарда. За наявності вираженої гіпертрофії відбувається редукція поздовжнього, циркулярного та радіального компоненту деформації при компенсаторному збільшенні апікальної ротації на 37 % та твісту на 17 %. Вперше визначено негативний вплив порушень метаболізму глюкози на деформацію міокарда ЛШ при ГХ, який полягає в зниженні глобального поздовжнього стрейну ЛШ на 10 % та раннього діастолічного стрейн рейту на 16 % порівняно до хворих з нормоглікемією. Вперше визначені предиктори порушення деформаційних властивостей міокарда у поздовжньому напрямі у хворих на ГХ чоловіків із порушеннями метаболізму глюкози, а саме наявність підвищення АТ упродовж усієї доби та елевація маркера міокардіального фіброзу карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу понад 106,4 нг/мл.

Розширено наукові поняття щодо впливу порушень метаболізму глюкози на стан діастолічної функції ЛШ при ГХ. Визначено, що погіршення глікемічного статусу призводить до збільшення тиску наповнення ЛШ у спокої за співвідношенням E/e'. Встановлені незалежні предиктори патологічного підвищення співвідношення E/e' під час фізичного навантаження, якими є гіпертрофія ЛШ помірного та вираженого ступеня, глікований гемоглобін понад 5,9 % та рівень E/e' в стані спокою понад 8 ум. од.

Вперше встановлено прогностичну цінність маркера міокардіального фіброзу карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу щодо виявлення доклінічної серцевої недостатності у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Уточнено наукові дані щодо значення цистатину С як маркера, що відображає важкість кардіального ремоделювання та функціональний стан хворих. Вперше отримано наукові дані щодо інформативності кардіотрофіну-1 (КТ-1) вже на ранніх стадіях ураження міокарда при поєднанні ГХ із порушеннями метаболізму глюкози.

На експериментальній моделі спонтанно гіпертензивних щурів визначено, що провідними механізмами ремоделювання міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози є формування гіпертрофії та прогресування фіброзу. Вперше встановлено, що зростання жорсткості міокарда при експериментальній гіперглікемії відбувається в результаті значного накопичення колагену I типу без компенсаторного підвищення вмісту регулятора пружності кардіоміоцитів тайтину. Уточнено, що структурна перебудова міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози відбувається за умов вираженого енергодефіциту внаслідок мітохондріальної дисфункції, що підтверджується збільшенням проникності мітохондріальної пори в 2,4 рази у щурів з гіпертензією та експериментальною гіперглікемією порівняно зі щурами без порушень вуглеводного обміну.

Вперше визначено, що застосування комбінації інгібітору АПФ периндоприлу та антагоніста кальцію амлодипіну у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози протягом шести місяців не порушує параметри вуглеводного обміну та достовірно підвищує швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Вперше встановлено, що комбінація периндоприлу з амлодипіном достовірно знижує кількість патологічних результатів діастолічного стрес-тесту, збільшує циркулярний компонент деформації міокарда, покращує функціональний стан пацієнтів та впливає на вираженість міокардіального фіброзу, що підтверджується достовірним зниженням карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу на 39 %. Вперше показано, що комбінація лозартану з амлодипіном має позитивний вплив на параметри метаболізму глюкози та здійснює корекцію гіперінсулінемії. Вперше визначено достовірне зменшення рівня маркера апоптозу кардіоміоцитів аннексину V та регулятора стану позаклітинного матриксу цистатину C під впливом терапії лозартаном з амлодипіном.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено новий спосіб ранньої діагностики ураження міокарда ЛШ (ще до розвитку гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції) при ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози, який базується на дослідженні деформаційних властивостей міокарда. При значенні глобального поздовжнього стрейну ЛШ $\geq -13,5$ % діагностують наявність патологічного ураження міокарда ЛШ (патент України на корисну модель № 94009 від 27.10.14). Запропоновано і впроваджено у практику новий спосіб діагностики доклінічної серцевої недостатності у хворих на ГХ чоловіків з порушеннями метаболізму глюкози, який полягає в проведенні стрес-ехокардіографії з дозованим фізичним навантаженням на тредмілі та розрахунком співвідношення E/e' одразу після припинення проби. При значенні показника E/e' більше 13 діагностують наявність прихованої недостатності кровообігу (патент України на корисну модель № 98017 від 10.04.15).

Розроблено рекомендації щодо визначення концентрації карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу, підвищення якого понад 170,2 нг/мл свідчить про наявність доклінічної серцевої недостатності. Рекомендовано дослідження кардіотрофіну-1 з метою ранньої діагностики ураження міокарда ЛШ у хворих на ГХ чоловіків із порушеннями метаболізму глюкози. Запропоновано визначення концентрації цистатину С для оцінки важкості кардіального ремоделювання та прогнозування погіршення функціонального стану хворих на ГХ із порушеннями метаболізму глюкози.

Обґрунтовано і рекомендовано рутинне проведення добового моніторингу АТ всім пацієнтам із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, враховуючи високу поширеність нічної гіпертензії та несприятливих циркадних профілів АТ. Розроблено рекомендації щодо імуногістохімічної та морфо-денситометричної діагностики патологічного ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті, що може бути використано при плануванні експериментальних досліджень (патент України на корисну модель № 102235 від 26.10.2015; методичні рекомендації з грифом МОЗ України).

Запропоновано новий спосіб корекції ураження міокарда ЛШ при ГХ у чоловіків із порушеннями метаболізму глюкози, який полягає у призначенні комбінованої терапії периндоприлом та амлодипіном не менше 6 місяців, що асоціюється з регресом гіпертрофії ЛШ, відновленням його деформаційних властивостей, покращенням діастолічної функції за рахунок зменшення вираженості міокардіального фіброзу та достовірного зниження концентрації карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу (патент на корисну модель № 98016 від 10.04.2015). Обґрунтовано раціональність призначення комбінації лозартану з амлодипіном хворим на ГХ зі встановленою інсулінорезистентністю (індекс НОМА > 2,77) на підставі наявності позитивних метаболічних ефектів у вигляді корекції базальної гіперінсулінемії.

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються в роботі кардіологічних відділень Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні, Міської клінічної лікарні № 4 (м. Київ), КУ «Сумська міська клінічна лікарня № 1», Регіонального центру кардіохірургії (м. Одеса), Багатопрофільного медичного центру (Університетська клініка № 1) Одеського національного медичного університету, КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8», комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (м. Львів), КЗ «Міська клінічна лікарня № 11 Дніпропетровської обласної ради», ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», відділення гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», терапевтичного відділення Рудківської

районної лікарні, консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України», Обласного кардіологічного диспансеру (м. Чернівці).

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрі сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі сімейної медицини, терапії та кардіології ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедрі кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедрі внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету, кафедрі терапії і сімейної медицини ННПО ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедрі кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедрі внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Основні положення експериментальної частини дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пірогова, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Національного фармацевтичного університету, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Харківського національного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», кафедрі патологічної фізіології та кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведений інформаційний пошук, проаналізована сучасна наукова література з теми роботи, сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Здобувачем самостійно проведено клінічне обстеження хворих із використанням інструментальних методів дослідження. Автором самостійно призначалася терапія пацієнтам та проводилося їх динамічне спостереження. Автор брав участь у проведенні морфологічних досліджень міокарда експериментальних тварин. Здобувач особисто систематизував отримані результати, написав всі розділи дисертаційної роботи, підготував до друку наукові праці, впровадив наукові розробки в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали кандидатської дисертації здобувача не використовувалися в даній роботі.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: Конгресах Європейського Товариства Кардіологів

(м. Барселона, 2014; м. Лондон, 2015); Конгресах Європейської Асоціації Кардіоваскулярної Візуалізації (м. Стамбул, 2013; м. Відень, 2014; м. Севілья, 2015); Російському Національному конгресі кардіологів (м. Москва, 2012); IV та V Всеросійській конференції «Функциональная диагностика» (м. Москва, 2012, 2013); XIII, XIV, XV, XVI Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2012, 2013, 2014, 2015); IV Конгресі Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики (м. Севастопіль, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (м. Вінниця, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (м. Харків, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медицини і фармації – 2013» (м. Запоріжжя, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (м. Харків, 2014); 84-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2015); XIX Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, 2015).

Апробація дисертаційної роботи відбулася на спільному засіданні кафедр сімейної медицини, терапії і кардіології ФПО, пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, внутрішніх хвороб № 1, № 2, № 3, клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії та косметології, загальної практики – сімейної медицини, патофізіології, патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету 20 січня 2016 року.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 53 наукові праці, з них 23 статті у фахових наукових виданнях України, 3 – у виданнях іноземних держав, 19 – у журналах України, які включені до міжнародних наукометричних баз, 4 патенти України на корисну модель, 23 роботи в наукових збірниках і матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів, конференцій, 35 праць – без співавторів.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 341 сторінці друкованого тексту, проілюстровано 50 таблицями та 47 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, трьох розділів

власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 496 джерел, з яких 51 – кирилицею та 445 – латиною, що займає 58 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. У відкрите проспективне паралельне контрольоване дослідження залучено 280 чоловіків із неускладненою ГХ II стадії високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику. Середній вік пацієнтів склав 51 ± 8 років. До контрольної групи увійшло 40 практично здорових чоловіків (середній 49 ± 7 років, $p > 0,05$). Обстеження проведено на базі кардіологічного відділення Навчально-Наукового Медичного Центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Дизайн роботи погоджено з локальним етичним комітетом (протокол № 35 від 22 грудня 2011 р.). Критерії включення в дослідження: гіпертонічна хвороба II стадії, чоловіча стать, синусовий ритм, порушення метаболізму глюкози (інсулінорезистентність за індексом НОМА, порушена глікемія натще або вперше діагностований цукровий діабет 2 типу), письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: гіпертонія «білого халату», симптоматичні артеріальні гіпертензії, кардіоміопатії, вроджені та набуті вади серця, ішемічна хвороба серця, маніфестна хронічна серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма, фібриляція та тріпотіння передсердь, фракція викиду лівого шлуночка менше 45 %, цукровий діабет 1 типу, діабетична нефропатія, ШКФ менше 60 мл/хв за формулою MDRD, активні інфекційні та онкологічні хвороби, маніфестний остеоартроз, травми та операції на опорно-руховому апараті за 6 місяців до включення в дослідження.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» верифікований після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012) та рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів (2013). Наявність ІР констатували при значенні індексу НОМА $> 2,77$. Порушену глікемію натще (ПГН) визначали при рівні глюкози плазми венозної крові від 6,1 до 6,9 ммоль/л. ЦД 2 типу діагностували за умов підвищення глюкози в плазмі понад 7,0 ммоль/л та/або значенні глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад 6,5 %.

Перший етап клінічної частини роботи присвячений визначенню особливостей ураження міокарда ЛШ у чоловіків із ГХ залежно від типу порушення вуглеводного обміну. Відповідно до мети та завдань дослідження пацієнти були поділені на чотири групи. Першу групу ($n=68$) склали пацієнти з ГХ, нормальним рівнем глюкози без ІР. До другої групи ($n=138$) увійшли хворі

на ГХ та ІР. Чоловіки з порушеною глікемією натще та підвищеним АТ були включені до третьої групи (n=40). Пацієнти з ГХ та вперше діагностованим ЦД 2 типу представляли четверту клінічну групу (n=34).

Другий етап дослідження полягав у динамічному спостереженні за хворими впродовж 6 місяців. Оцінювали дві терапевтичні стратегії, за якими пацієнтів поділили на дві групи. Пацієнтам першої групи (n=108) призначали фіксовану комбінацію інгібітора АПФ периндоприлу в стартовій дозі 5 мг та антагоніста кальцію амлодипіну в дозі 5 мг («Бі-престаріум», Servier, Франція). Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали через 1 місяць та через 3 місяці шляхом аналізу щоденника самоконтролю та офісного вимірювання АТ. На кінець періоду спостереження 47 (43 %) пацієнтів отримували комбінацію периндоприлу у дозі 5 мг та амлодипіну у дозі 5 мг. У 6 (6%) пацієнтів підвищено дозу амлодипіну до 10 мг. Комбінацію в складі 10 мг периндоприлу та 10 мг амлодипіну отримували 32 (30 %) хворих. У 23 (21%) пацієнтів першої групи через недостатню ефективність терапії до максимальної дози фіксованої комбінації був додатково призначений індапамід в дозі 1,5 мг. Хворі другої групи (n=30) приймали комбінацію антагоніста рецепторів до ангіотензину-II 1-го типу лозартану в стартовій дозі 50 мг («Лозап», Zentiva, Чехія) та амлодипіну в дозі 5 мг («Аген», Zentiva, Чехія). Підвищення дози лозартану до 100 мг та амлодипіну до 10 мг було здійснено 19 (45 %) пацієнтам другої групи. П'яти хворим (17 %) через недостатню ефективність терапії додано індапамід у дозі 1,5 мг. Всім пацієнтам з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком за відсутності протипоказань призначали аторвастатин у стартовій дозі 20 мг. Хворі з ГХ та встановленим ЦД 2 типу були оглянуті ендокринологом, їм надавались відповідні рекомендації щодо способу життя та дієти. Лікування пацієнтів здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет 2 типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012).

Кожному учаснику проводили загальноклінічне обстеження, стандартні лабораторні тести та заповнювали індивідуальну карту спостереження. Добовий моніторинг АТ здійснювали за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний розмір ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ, індекс об'єму лівого передсердя (ЛП). Розрахунок маси міокарда ЛШ з індексацією до площі поверхні тіла (ІММЛШ) проводили за формулою Американського Товариства Ехокардіографії (2005). Фракцію викиду (ФВ) ЛШ оцінювали за біплановим методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно з

рекомендаціями Європейської Асоціації Ехокардіографії (2009). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням E/e' . Всі виміри робили тричі з усередненням результатів.

Для аналізу деформаційних властивостей міокарда ЛШ проводили спекл-трекінг ехокардіографію. Здійснювали запис відеокліпів у парастернальній позиції по короткій вісі на базальному та апікальному рівнях ЛШ, а також поздовжніх зрізів серця, отриманих з апікального доступу протягом 3 серцевих циклів. Кількісна обробка отриманих зображень проводилася за допомогою програмного модуля X-Strain (Esaote, Італія). Визначали глобальний поздовжній стрейн та стрейн рейт ЛШ в систолу та діастолу, а також систолічний циркулярний та радіальний стрейн та стрейн рейт на базальному та апікальному рівні. Для дослідження спіралеподібного руху вивчали базальну, апікальну ротацію та твіст ЛШ. Через високі вимоги до якості зображення аналіз деформації міокарда виконано у 177 (63,2%) хворих та 20 практично здорових осіб. Патологічним вважали значення глобального поздовжнього стрейну $\geq -13,5\%$.

Після проведення ехокардіоскопії всім пацієнтам виконували субмаксимальний навантажувальний тест на тредмілі T2100 з використанням системи Cardiosoft 6.0 (General Electric, США) за стандартним протоколом Bruce із безперервним моніторингом ЕКГ в 12 відведеннях та реєстрацією АТ. Навантаження зупиняли при досягненні пацієнтом 85 % від розрахованої за віком максимальної частоти серцевих скорочень. Інформативною визнано пробу у 269 (96 %) пацієнтів. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали у метаболічних еквівалентах (МЕТ). Одразу після припинення фізичного навантаження хворих повертали у горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення E/e' . Патологічним вважали значення $E/e' \geq 13$. Інформативний трансмітральний профіль для розрахунку цього показника мали 258 (92,1 %) пацієнтів.

Глікований гемоглобін та цистатин С визначали імунотурбідиметричним методом із використанням автоматичного аналізатора Prestige 24i (Токіо Boehr, Японія). Для дослідження циркулюючих маркерів ремоделювання міокарда зразки венозної крові переносили у вакуумні пробірки Vacuette (Greiner Bio-One International GmbH, Австрія) з ЕДТА та інгібітором протеолізу апротиніном та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хвилин. Зразки зберігали в низькотемпературному рефрижераторі при $T -70^{\circ} C$. Плазмову концентрацію С-термінального фрагмента проколагену I типу (PICP) визначали за допомогою стандартного набору реактивів виробництва фірми «Usen Life Science Inc.» (США), рівень КТ-1 – набору фірми «RayBiotech, Inc.» (США), аннексину V – набору фірми «Bender MedSystems» (Австрія), імунореактивного інсуліну – набору фірми «DRG Diagnostics» (Німеччина) імуноферментним

методом. Визначення концентрації маркерів здійснювали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США) згідно з інструкціями, що додавались до набору.

Термін спостереження за пацієнтами на фоні терапії склав 6 місяців. Пацієнтам проводили повторний ДМАТ, стандартну трансторакальну ехокардіографію, дослідження деформації міокарда, стрес-ехокардіографію із дозованим фізичним навантаженням на тредмілі та визначення концентрації циркулюючих маркерів ремоделювання міокарда.

Експериментальну частину проведено на спонтанно гіпертензивних щурах-самцях лінії SHR та нормотензивних щурах-самцях лінії Wistar. Дослідження виконано на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – професор Абрамов А. В.). Експериментальних тварин розподілено на три групи. Першу групу склали нормотензивні щури-самці лінії Wistar (n=10). До другої групи увійшли спонтанно гіпертензивні щури лінії SHR (n=10). Третя експериментальна група була представлена щурами SHR, яким моделювали цукровий діабет шляхом одноразового інтраперитоніального введення стрептозотоцину в дозі 50 мг/кг (n=10). Для вивчення механізмів ремоделювання міокарда проводили морфометричне та імуногістохімічне дослідження фрагментів верхівки ЛШ щурів. Дослідження маркерів міокардіального фіброзу (колаген I типу), пружності (тайтин), гіпертрофії (КТ-1) та апоптозу (аннексин V) як показників патологічного ремоделювання міокарда проводили імунофлюоресцентним методом. Для кожного з маркерів визначали питому площу (мкм²), інтенсивність флюоресценції, а також питомий вміст білка в міокарді. Для характеристики фібротичних змін у міокарді додатково розраховували тайтин/колагеновий коефіцієнт як співвідношення питомого вмісту тайтину в міокарді до питомого вмісту колагену I типу. Дослідження гістологічних зрізів проводили у видимому спектрі на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення отримували з відеокамери AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина) та записували у вигляді комп'ютерного файлу з наступною обробкою системою цифрового аналізу зображення AxioVision 4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина, № ліцензії KONS18473).

Для вивчення механізмів розвитку міокардіальної дисфункції при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози досліджували показники оксидативного стресу, мітохондріальної функції та системи оксиду азоту. Матеріалом для досліджень стала тканина серця, з якої шляхом диференційного центрифугування виділяли мітохондріальну та цитозольну фракцію (Акопова О. В., 2004). Для вивчення оксидативного стресу в мітохондріальній фракції визначали ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) за реакцією взаємодії окислених

амінокислотних залишків з 2,4-дінитрофенілгідразиним з утворенням альдегідфенілгідразонів (АФГ) і кетонфенілгідразонів (КФГ). Результати виражали в умовних одиницях оптичної щільності в перерахунку на загальний білок з урахуванням коефіцієнта розведення проби. У безбілковому екстракті мітохондрій тканини серця проводилося кількісне визначення вмісту аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ і АМФ) методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Силуфол». Як інтегральний маркер системної мітохондріальної дисфункції вивчали процес відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП), виділених із тканини серця експериментальних тварин. Процес відкриття МП досліджували спектрофотометричним методом на приладі Libra S32 PC (Biochrom Ltd, Велика Британія). Для оцінки системи оксиду азоту вивчали рівень нітрит-аніону, загальну активність NO-синтази, вміст нітротирозину, а також рівень відновлених тіолів та активність глутатіонредуктази (ГР) в мітохондріальній та цитозольній фракції гомогенатів міокарда. Значення нітрит-аніону, відновлених тіолів, активності NO-синтази та ГР реєстрували спектрофотометрично на приладі Libra S32 PC (Biochrom Ltd, Англія). Вміст нітротирозину визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу, концентрацію індучибельної NO-синтази (iNOS) – методом Вестерн-блот аналізу.

Статистичну обробку проводили за допомогою пакету програм STATISTICA 6.0 (Statsoft, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро-Уїлка. Описову статистику для кількісних показників представляли у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення $M \pm SD$ або стандартної похибки середньої – $M \pm m$, а за умов розподілу, відмінного від нормального, – у вигляді медіани та міжквартильного розмаху $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Достовірність відмінностей між двома незалежними групами визначали за критерієм Стюдента або Манна-Уїтні в залежності від розподілу ознаки. Достовірність відмінностей між трьома та більше незалежними групами проводили за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA за умов нормального розподілу ознаки. Апостеріорний аналіз здійснювали за критерієм Ньюмена-Кейлса або Данна. Якщо ознака мала відмінний від нормального розподіл, порівняння у трьох групах проводили за тестом Краскела-Уолісса, аналіз post hoc - за критерієм Манна-Уїтні. Порівняльний аналіз між трьома та більше групами для визначення тренду виконували за критерієм Джонкхієра-Терпстра. Порівняння якісних показників здійснювали за критерієм χ^2 . Достовірність зміни показників до та після лікування проводили за тестом Уїлкоксона. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції (r) Пірсона при

нормальному розподілі та Спірмена при розподілі, відмінному від нормального. Для визначення предикторів порушення деформаційних властивостей міокарда та патологічного підвищення тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Чинники, що мали достовірне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включалися до багатофакторної моделі зворотнім покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Дані представлені у вигляді відношення шансів та їх довірчих інтервалів. Критичні значення (cut-off) кількісних показників, що включали до багатофакторного логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу. Всі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. *Рання діагностика ураження міокарда ЛШ.* Гіпертензивне ураження міокарда призводило до порушення його деформаційних властивостей. Глобальний поздовжній стрейн ЛШ був достовірно нижчим на 13 %, а стрейн рейт – на 9 % при порівнянні із практично здоровими чоловіками ($p < 0,05$). Поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастоли був редукованим на 20 % ($p < 0,05$). Циркулярний та радіальний компоненти деформації порушувалися тільки на рівні базальних сегментів ЛШ. Редукція циркулярного стрейна та стрейн рейту склала 12 % ($p < 0,05$). Радіальний стрейн був достовірно нижчим на 18 %, а стрейн рейт – на 9 % ($p < 0,05$). Показники ротації та твісту ЛШ достовірно не змінювалися. Найбільш ранньою ознакою дисфункції міокарда ЛШ при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози виявилися зміни поздовжнього компонента деформації, які визначалися ще до розвитку гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції. Зокрема, глобальний поздовжній стрейн ЛШ у хворих із нормальним ІММЛШ був меншим на 10 %, а стрейн рейт – на 9 % порівняно з показниками у практично здорових чоловіків ($p < 0,05$). Ранній діастолічний стрейн рейт був достовірно нижчим на 12 % порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Розвиток гіпертрофії позначався на стані інших компонентів деформації, переважно на рівні базальних сегментів ЛШ. Так, циркулярний стрейн знижувався на 12 %, а стрейн рейт – на 16 % ($p < 0,05$). Радіальний стрейн мав тенденцію до зниження, а стрейн рейт був достовірно нижчим на 15 % ($p < 0,05$). Подальша динаміка показників деформації залежала від ступеня гіпертрофії ЛШ. Найбільш значні зміни фіксувалися у чоловіків із вираженим ступенем гіпертрофії (ІММЛШ > 149 г/м²). Поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастоли був нижчим на 11 % порівняно з пацієнтами з помірною гіпертрофією ($p < 0,05$). Циркулярний та радіальний стрейн у пацієнтів зі значенням ІММЛШ більше 149 г/м² був достовірно редукованим на 5 % та 21 % відповідно ($p < 0,05$). Кінетика апікальних сегментів ЛШ характеризувалася збільшенням ротації на 37 % ($p < 0,05$), що асоціювалося зі збільшенням твісту ЛШ на 17 % у пацієнтів з вираженою

гіпертрофією ЛШ ($p < 0,05$). Посилення спіралеподібного закручування ЛШ може свідчити про компенсаторну реакцію на зниження всіх трьох компонентів деформації міокарда у пацієнтів зі значною гіпертрофією ЛШ.

Аналіз показників деформації міокарда залежно від типів геометрії ЛШ підтвердив, що концентрична гіпертрофія є найбільш несприятливим варіантом ремоделювання. У цих пацієнтів глобальний поздовжній стрейн був достовірно нижчим на 8 % порівняно з чоловіками з нормальною геометрією ЛШ ($p < 0,05$). Ранній діастолічний поздовжній стрейн реїт знижувався на 18 % ($p < 0,05$). Наявність діастолічної дисфункції ЛШ також позначалася на поздовжньому компоненті деформації міокарда. Глобальний поздовжній стрейн ЛШ був зниженим на 7 %, а стрейн реїт – на 8 % у хворих з діастолічною дисфункцією ($p < 0,05$). Стрейн реїт у фазу ранньої діастолі був меншим на 12 % порівняно з хворими, що мали нормальний стан діастолі ($p < 0,05$). Показники циркулярної та радіальної деформації, ротації та твісту ЛШ були зіставними.

Наявність порушень метаболізму глюкози також асоціювалася з порушенням поздовжньої деформації ЛШ. Зокрема, у пацієнтів з ІР та порушеною глікемією натще показники деформації залишалися відносно збереженими. Проте, у хворих із уперше діагностованим ЦД 2 типу встановлено достовірну редукцію глобального поздовжнього стрейну на 10 % ($p < 0,05$) та раннього діастолічного стрейн реїту на 16 % ($p < 0,05$) при порівнянні з хворими без діабету (рис. 1).

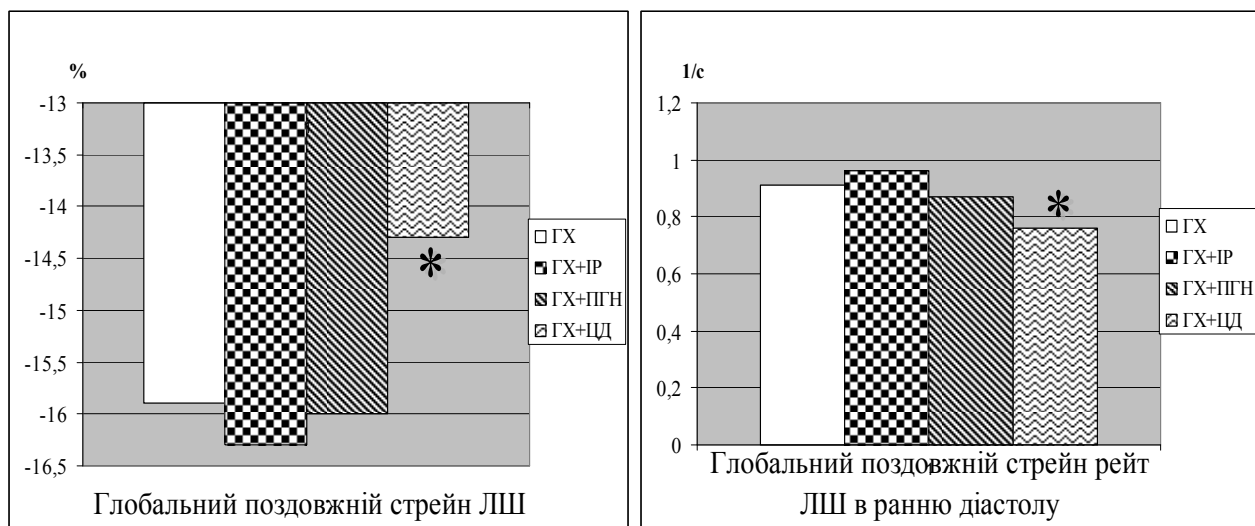


Рис. 1. Глобальний поздовжній стрейн та стрейн реїт ЛШ в ранню діастолу у чоловіків із ГХ залежно від типу порушення метаболізму глюкози. ГХ – гіпертонічна хвороба; ГХ+ІР – гіпертонічна хвороба та інсулінорезистентність; ГХ+ІПГН – гіпертонічна хвороба та порушена глікемія натще; ГХ + ЦД – гіпертонічна хвороба та цукровий діабет 2 типу.

Примітка. * - значущість відмінностей відносно інших груп ($p < 0,05$).

Прогресування «глікемічного континууму» від нормоглікемії до ЦД 2 типу призводило до достовірного збільшення лінійних розмірів ЛШ. Товщина стінок ЛШ та ІММЛШ були зіставними у пацієнтів із різним глікемічним статусом. Проте, частка чоловіків, у яких значення ІММЛШ сягало $> 115 \text{ г/м}^2$ (критерій наявності гіпертрофії за нормативом Європейської Асоціації Ехокардіографії), була достовірно більшою у пацієнтів із ГХ та супутнім ЦД 2 типу та складала 85 % ($\chi^2=14,2$; $p<0,01$). Серед інших хворих гіпертрофія ЛШ була наявною у 75 % осіб із нормоглікемією, у 61 % хворих з ІР та у 50 % чоловіків з порушеною глікемією натще. Систолічна функція ЛШ, що оцінювалася за ФВ, не мала достовірних відмінностей між групами.

Аналіз розподілу традиційних чотирьох типів геометрії ЛШ засвідчив наступне. Нормальну геометрію ЛШ мали 19 % хворих із нормоглікемією, 30 % пацієнтів з ІР, 42 % чоловіків із порушеною глікемією натще і лише 6 % осіб з ЦД 2 типу. Концентричне ремоделювання ЛШ визначалося у 6 % пацієнтів із нормоглікемією, у 7 % обстежених із порушенням глікемії натще. У когортах пацієнтів з ІР та ЦД 2 типу цей тип геометрії визначався у 9 % випадків. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ встановлена у 40 % нормоглікемічних пацієнтів, у 27 % хворих з ІР, у 16 % осіб із порушеною глікемією натще та у 35 % хворих з ГХ та ЦД 2 типу. Нарешті, концентричну гіпертрофію ЛШ виявили у 35 % хворих з нормоглікемією та порушеною глікемією натще та у 34 % осіб з ІР. У когорті ЦД 2 типу цей тип геометрії визначався у 50 % хворих. Відмінності між групами були достовірними ($\chi^2=20,5$; $p<0,05$). Отже, при поєднанні ГХ та ЦД 2 типу спостерігається тенденція до формування концентричної гіпертрофії як найбільш несприятливого типу геометрії ЛШ.

Порушення діастолічної функції при ГХ є фактором ризику серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду ЛШ. Не було зафіксовано відмінностей між часовими показниками розслаблення ЛШ, що визначалися методом імпульсно-хвильової доплерографії, у хворих із різним глікемічним статусом. Більш інформативними виявилися параметри діастолічної функції ЛШ, що оцінювалися тканинною доплерографією. Зокрема, швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана в період раннього наповнення ЛШ мала статистично значущий тренд до прогресивного зниження при ускладненні порушень вуглеводного обміну. Так, у пацієнтів із поєднанням ГХ та ЦД 2 типу визначалися найнижчі швидкості при порівнянні з хворими в стані нормоглікемії. Визначено статистично значущий тренд до збільшення співвідношення E/e' , неінвазивного маркера тиску наповнення ЛШ, у пацієнтів з ГХ при прогресуванні порушень метаболізму глюкози. Зокрема, найвищі показники латерального та середнього E/e' спостерігалися у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу. Вказані результати підкреслюють перевагу показників тканинної над імпульсно-хвильовою

доплерографією у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Наявність діастолічної дисфункції ЛШ за критеріями Європейської Асоціації Ехокардіографії була зафіксована у 51 % хворих із нормоглікемією, у 45 % осіб з ІР, у 55 % учасників із порушеною глікемією натще та у 76 % обстежених із ГХ та ЦД 2 типу ($\chi^2=11,1$; $p<0,05$). Аналіз розподілу за типами діастолічної дисфункції в проведеному дослідженні визначив такі особливості. Перший ступінь зафіксовано у 35 % пацієнтів з нормоглікемією, у 28 % чоловіків з ІР, у 37 % осіб з порушеною глікемією натще та у 41 % хворих із ГХ та ЦД 2 типу. Другий тип виявлено у 16 % обстежених у стані нормоглікемії, у 17 % пацієнтів із ІР, у 17 % хворих з порушенням глікемії натще та у 35 % пацієнтів з коморбідною патологією. Відмінності між групами були достовірними ($\chi^2=13,2$; $p<0,05$). Отже, окрім значної поширеності діастолічної дисфункції у пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу спостерігається більша частота виявлення другого типу в порівнянні з хворими із нормоглікемією та переддіабетичними станами (рис. 2).

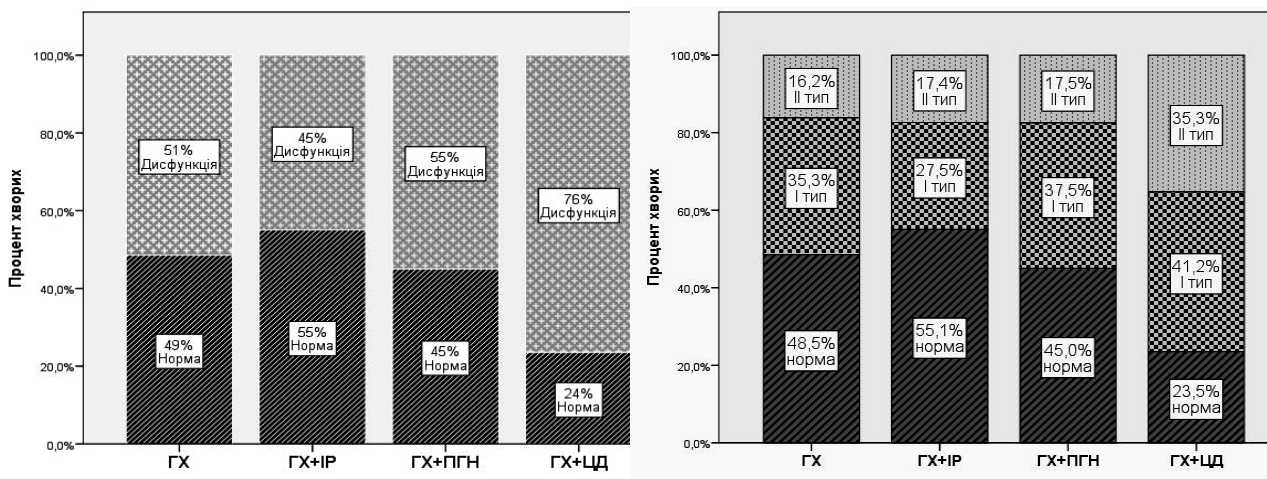


Рис. 2. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ та її типів у чоловіків з ГХ та різними типами порушень метаболізму глюкози.

Переважає більшість хворих із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози мали нормальний тиск наповнення ЛШ у стані спокою, що оцінювався за співвідношенням E/e' . Проте, патологічне підвищення цього показника може відбуватися під впливом фізичного навантаження. За результатами стрес-ехокардіографії у 17 (6,6%) хворих зафіксовано значення $E/e' \geq 13$ після зупинки тредмілу серед 258 чоловіків, у яких пробу визнано інформативною. Пацієнти з патологічним підвищенням E/e' після навантаження були старшими за віком у середньому на 5 років ($p<0,05$). Вони мали більший на 35 % ІММЛШ та меншу на 11 % ФВ ЛШ ($p<0,05$). У них визначалися вищі значення середньодобового систолічного АТ (САТ) на 12 % та діастолічного АТ (ДАТ) на 10 % ($p<0,05$).

Співвідношення E/e' спокою було збільшеним на 32 % ($p < 0,05$). За даними тканинної доплерографії спостерігалось достовірно зменшення швидкості руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана на 26 %, а латеральної – на 30 % у фазу ранньої діастолі ($p < 0,05$). За даними тредміл-тесту пацієнти з патологічним значенням післянавантажувального E/e' продемонстрували нижчу толерантність до фізичного навантаження за показником MET на 26 % ($p < 0,05$). За результатами логістичного регресійного аналізу незалежними предикторами підвищення E/e' ≥ 13 після фізичного навантаження виявилися ІММЛШ, E/e' спокою та рівень глікованого гемоглобіну (табл. 1).

Таблиця 1

Предиктори підвищення показника E/e' ≥ 13 у відповідь на фізичне навантаження у хворих із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози

Параметр, од. виміру	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	ВШ (ДІ)	p	ВШ (ДІ)	p
Вік, роки	1,07 (1,008-1,14)	<0,05	1,05 (0,94-1,18)	>0,05
MET, од.	0,68 (0,54-0,57)	<0,01	0,99 (0,66-1,48)	>0,05
ЛП, см	3,99 (1,47-10,8)	<0,01	1,32 (0,29-6,01)	>0,05
ІММЛШ, г/м ²	1,03 (1,02-1,05)	<0,001	1,03 (1,01-1,04)	<0,01
E/e' спокою, од	1,89 (1,44-2,47)	<0,001	1,41 (1,004-1,99)	<0,05
PCRP, нг/мл	1,003 (1,001-1,006)	<0,01	1,002 (0,99-1,005)	>0,05
HbA1c, %	1,86 (1,24-2,79)	<0,01	1,67 (1,04-2,7)	<0,05

Примітка. Дані представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) та їх довірчих інтервалів (ДІ).

За допомогою ROC-аналізу нами були встановлені критичні значення незалежних предикторів підвищення E/e' після тредміл-тесту. Для ІММЛШ воно становило 138 г/м² та більше (площа під кривою-0,85; 95 % ДІ=0,8-0,89; $p < 0,001$) із чутливістю 94 % та специфічністю 65 %, а для E/e' спокою – більше 8 (площа під кривою – 0,78; 95 % ДІ=0,72-0,8; $p < 0,001$), з чутливістю 71 % та специфічністю 82 %. Для глікованого гемоглобіну патологічним визначено рівень більше 5,93 % із чутливістю 59 % та специфічністю 79 % (площа під кривою-0,7; 95 % ДІ=0,64-0,76; $p < 0,05$).

Аналіз інформативності циркулюючих маркерів ремоделювання міокарда ЛШ при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози продемонстрував такі результати. Концентрація маркера міокардіального фіброзу карбоксі-термінального фрагмента проколагену I типу у хворих була достовірно вищою та склала 132,3 (81,3-216,8) нг/мл, а у практично здорових чоловіків – 93,2 (64,7-133) нг/мл ($p < 0,01$). Не зафіксовано статистично значущих

відмінностей за рівнем P1CP між пацієнтами з різними типами порушень вуглеводного обміну. Не виявлено достовірних змін концентрації P1CP залежно від наявності гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції в стані спокою. В той же час, у пацієнтів із патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження ($E/e' \geq 13$) рівень P1CP був вищим у 2 рази та сягав 263 (102-650) нг/мл проти 128,4 (80,7-192,3) нг/мл ($p < 0,05$). Встановлено, що критичним значенням щодо виявлення хворих із $E/e' \geq 13$ є концентрація P1CP, що перевищує 170,2 нг/мл (площа під кривою $0,68 \pm 0,08$; 95 % ДІ 0,61-0,74; чутливість 68,7 %; специфічність 69,6 %, $p < 0,05$).

Концентрація маркера-регулятора стану позаклітинного матриксу міокарда цистатину С склала 0,89 (0,78-0,98) мг/л у хворих, а в групі контролю – 0,8 (0,71-0,95) мг/л ($p < 0,05$). Не визначено відмінностей за його рівнем між пацієнтами з різними типами порушень вуглеводного обміну. Не встановлено впливу гіпертрофії ЛШ на значення маркера. Концентрація цистатину С була вищою у пацієнтів із діастолічною дисфункцією ЛШ – 0,91 (0,82-1,02) мг/л порівняно з 0,85 (0,77-0,95) мг/л у пацієнтів з нормальними показниками діастолі ($p < 0,01$). У хворих із низькою толерантністю до фізичного навантаження визначалися достовірно вищі значення маркера. Його медіана у цих пацієнтів дорівнювала 0,93 (0,86-1,02) мг/л, а у хворих зі збереженою толерантністю – 0,88 (0,77-0,98) мг/л ($p < 0,05$).

Рівень маркера гіпертрофії КТ-1 в когорті хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб. Його рівень становив 169,8 (98,7-558,3) пг/мл у нормотензивних чоловіків, а у хворих основної групи склав 300,2 (135-863,9) пг/мл ($p < 0,05$). Зафіксовано прогресивне підвищення концентрації маркера в залежності від важкості порушення метаболізму глюкози. Так, найнижчі рівні КТ-1 були у хворих без порушень вуглеводного обміну, що склали 198,1 (106,5-329,4) пг/мл. У пацієнтів з IP медіана маркера дорівнювала 327,2 (151,5-872,7) пг/мл. У чоловіків із порушеною глікемією натще КТ-1 становив 355,8 (126-776,3) пг/мл. Найвищі концентрації були зареєстровані у хворих із ГХ та ЦД 2 типу – 538,5 (173,4-1153,4) пг/мл ($p < 0,01$ для тренду). Елевація КТ-1 визначалася вже у пацієнтів із ГХ без гіпертрофії ЛШ, що свідчить про його інформативність на ранніх стадіях захворювання.

Нами не встановлено достовірних відмінностей за рівнем маркера апоптозу аннексину V між хворими на ГХ із порушеннями метаболізму глюкози та практично здоровими чоловіками. Не визначено статистично значущих відмінностей у хворих за концентрацією аннексину V в залежності від гіпертрофії ЛШ, діастолічної дисфункції та порушень вуглеводного обміну.

Хворі з різним глікемічним статусом були зіставними за рівнями офісного САТ та ДАТ. Проте, за даними ДМАТ у пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу

фіксувалися достовірно вищі середньодобові цифри САТ та ДАТ, індекс часу та площа САТ та ДАТ, а також збільшення пульсового та середнього АТ. Медіана та міжквартильний розмах середньодобового САТ та ДАТ у пацієнтів у стані нормоглікемії склали 141 (134-54) / 91 (84-96) мм рт. ст. У чоловіків, що мали ІР, ці показники склали 138 (130-147) / 86 (81-92) мм рт. ст. Середньодобові цифри АТ у пацієнтів із ГХ та порушеною глікемією натще дорівнювали 135 (130-155) / 87 (80-96) мм рт. ст. Найвищі показники були виявлені в осіб із поєднанням ГХ та ЦД 2 типу. Середньодобові САТ та ДАТ у них склали 148 (141-158) / 90 (81-101) мм рт. ст. За даними тесту Краскела-Уолісса відмінності між групами були достовірними ($p < 0,01$ для САТ; $p < 0,05$ для ДАТ).

За результатами тредміл-тесту рівень фізичного навантаження, якого досягли пацієнти, відповідав 9,2 (7,1-10,3) МЕТ, а у практично здорових чоловіків – 10,3 (9,3-12,5) МЕТ ($p < 0,001$). Знижену толерантність до фізичного навантаження визначали як неспроможність досягти рівня більше 6 МЕТ. Такий показник мали 11 % учасників з нормоглікемією, 9 % хворих з ІР, 13 % чоловіків з порушеною глікемією натще та 27 % пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу ($\chi^2 = 8,34$; $p < 0,05$).

При аналізі взаємозв'язків між деформаційними властивостями міокарда з параметрами добового профілю АТ встановлено наявність зворотнього кореляційного зв'язку між глобальним поздовжнім стрейном рейтом ЛШ в ранню діастолу з середньодобовим САТ ($r = -0,29$; $p < 0,05$) та ДАТ ($r = -0,32$; $p < 0,001$). Визначені кореляційні зв'язки між параметрами деформації міокарда та традиційними ехокардіографічними маркерами, а також показниками вуглеводного обміну. Глобальний поздовжній стрейн позитивно корелював з ФВ ЛШ ($r = +0,36$; $p < 0,001$) та діастолічною швидкістю руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ($r = +0,34$; $p < 0,001$). Глобальний поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастолу продемонстрував позитивну кореляцію з співвідношенням Е/А ($r = +0,41$; $p < 0,001$) та діастолічною швидкістю руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ($r = +0,44$; $p < 0,001$). Виявлено негативну кореляцію із глікованим гемоглобіном ($r = -0,28$; $p < 0,001$).

Визначено, що у пацієнтів із патологічною редукцією глобального поздовжнього стрейну ЛШ ($\geq 13,5$ %) рівень P1CP склав 194,1 (104,5-440,2) нг/мл. У хворих зі збереженим поздовжнім компонентом деформації концентрація маркера становила 116,3 (78,7-182,3) нг/мл. Відмінності були статистично значущими ($p < 0,05$).

За допомогою ROC-аналізу визначено критичне значення P1CP як предиктора патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ. Це значення становило більше 106,4 нг/мл (площа під кривою – 0,65;

95 % ДІ=0,58-0,72; $p<0,001$). Порушення деформаційних властивостей міокарда ЛШ було більш вираженим у пацієнтів з високими рівнями цистатину С. У цих пацієнтів спостерігали достовірне зниження глобального поздовжнього стрейну та стрейн реїту в ранню діастолу, а також редуцію циркулярного компонента деформації на рівні базальних сегментів ЛШ ($p<0,05$).

Встановлено предиктори патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ як найбільш інформативного параметра деформації міокарда у хворих із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Серед традиційних ехокардіографічних показників такими визначені наявність гіпертрофії ЛШ (ВШ=2,08; 95 % ДІ=1,02-4,27; $p<0,05$) та діастолічної дисфункції (ВШ=2,54; 95 % ДІ=1,32-4,88; $p<0,01$). Серед параметрів АТ достовірними чинниками виявилися цілодобова гіпертензія (ВШ=2,95; 95 % ДІ=1,42-6,12; $p<0,01$) та наявність третього ступеня підвищення АТ (ВШ=2,62; 95 % ДІ=1,16-5,89; $p<0,05$). Серед маркерів вуглеводного обміну несприятливий вплив мав лише рівень глікованого гемоглобіну більше 5,64 % (ВШ=2,43; 95 % ДІ=1,27-4,65; $p<0,01$). Це значення практично збігається з межею, від якої у пацієнтів встановлюють наявність переддіабету (більше 5,7 %). Встановлено інформативність С-термінального фрагмента проколагену І типу як предиктора зниження глобального поздовжнього стрейну (ВШ=3,69; 95 % ДІ=1,88-7,24; $p<0,001$). Критичним значенням цього маркера за даними ROC-аналізу стала концентрація, що перевищує 106,4 нг/мл. Свій несприятливий вплив також підтвердив ЦД 2 типу (ВШ=3,33; 95 % ДІ=1,28-8,7; $p<0,05$). У багатофакторній моделі незалежними предикторами редуції глобального поздовжнього стрейну ЛШ $\geq -13,5$ % визначено наявність цілодобової гіпертензії (ВШ=2,51; 95 % ДІ=1,003-6,31; $p<0,05$) та рівень РІСР більше 106,4 нг/мл (ВШ=4,11; 95% ДІ=1,86-9,1; $p<0,001$) (табл. 2).

Таблиця 2

Предиктори редуції глобального поздовжнього стрейну ЛШ у пацієнтів із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, багатофакторна модель

Показник	ВШ	95 % ДІ	p
Гіпертрофія ЛШ	1,39	0,53-3,66	>0,05
Діастолічна дисфункція ЛШ	1,6	0,69-3,75	>0,05
Цілодобова гіпертензія	2,51	1,003-6,31	<0,05
3-й ступінь підвищення АТ	1,01	0,36-2,9	>0,05
Глікований гемоглобін > 5,6 %	1,45	0,6-3,49	>0,05
ЦД 2 типу	1,34	0,38-4,73	>0,05
С-термінальний фрагмент	4,11	1,86-9,1	<0,001

проколагену I типу > 106,4 нг/мл			
----------------------------------	--	--	--

Примітка. Дані надано у вигляді відношення шансів та їх довірчих інтервалів.

Механізми ремоделювання міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози на моделі щурів зі спонтанною гіпертензією.

Ремоделювання міокарда є складним багатокомпонентним процесом, при якому відбувається формування патологічної гіпертрофії, розвиток надлишкового фіброзу зі збільшенням жорсткості, а також ініціація апоптозу кардіоміоцитів. Досліджено експресію маркерів цих патологічних процесів у міокарді спонтанно гіпертензивних щурів. Зокрема, питомий вміст регулятора гіпертрофії КТ-1 був більшим у 1,18 рази в міокарді щурів зі спонтанною гіпертензією без ЦД та у 3,15 рази у тварин із ЦД порівняно з нормотензивними щурами ($p < 0,05$). Експресія маркера апоптозу аннексину V була зіставною у всіх експериментальних групах.

При дослідженні міокардіального фіброзу було зареєстровано, що питомий вміст колагену I типу збільшувався в 2 рази у щурів зі спонтанною гіпертензією без ЦД та у 5 разів із його наявністю відносно контролю ($p < 0,05$). Проте, міокардіальна жорсткість та еластичність регулюється не тільки вмістом колагену, але й залежить від властивостей гігантського протеїну тайтину. Зафіксовано достовірне збільшення питомого вмісту тайтину в 1,53 рази в міокарді щурів лінії SHR без ЦД порівняно з нормотензивними тваринами ($p < 0,05$). У той же час, у щурів SHR із експериментальним ЦД показники експресії тайтину були зіставними з тваринами лінії Wistar ($p > 0,05$).

Отже, у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД спостерігається накопичення колагену I типу із компенсаторним підвищенням тайтину, що в деякій мірі компенсує збільшення міокардіальної жорсткості (табл. 3).

Таблиця 3

Показники експресії маркерів ремоделювання міокарда щурів, $M \pm m$

Параметр, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
Питомий вміст кардіотрофіну-1, $O_{I\Phi}/\text{мм}^2$	17502±530	20712±810 □	55132±2327*§
Питомий вміст аннексину V, $O_{I\Phi}/\text{мм}^2$	21348±662	22859±727	23581±919
Питомий вміст тайтину, $O_{I\Phi}/\text{мм}^2$	27879±1389	42620±1425* □	31128±1338§
Питомий вміст колагену I типа, $O_{I\Phi}/\text{мм}^2$	2461±261	5050±326* □	12468±638*§

Тайтин/колагеновий коефіцієнт	11,3±0,6	8,4±0,54*□	2,5±0,21*§
-------------------------------	----------	------------	------------

Примітка. Відмінності статистично значущі при $p < 0,05$ відносно групи щурів лінії Вістар (*), щурів лінії SHR без ЦД (§), щурів лінії SHR із ЦД (□).

У щурів з гіпертензією та ЦД фіксується ще більш виражене формування міокардіального фіброзу без компенсаторних змін у загальному вмісті тайтину. Коефіцієнт співвідношення між питомим вмістом тайтину та колагену I типу засвідчив найбільшу схильність до прогресування фібротичних змін за наявності ЦД. У нормотензивних щурів коефіцієнт складав $11,3 \pm 0,6$, у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД – $8,4 \pm 0,54$, а у гіпертензивних щурів із ЦД – $2,5 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). Значення цього показника у щурів з гіпертонією та ЦД вказують на формування поступового дисбалансу у вмісті протеїнів міокарда, що обумовлюють його пружно-еластичні властивості, у бік збільшення міокардіальної жорсткості. Це стає підґрунтям для порушення, передусім, діастолічної функції ЛШ.

Структурні зміни міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози відбуваються в умовах енергодефіциту. Концентрація АТФ у щурів зі спонтанною гіпертензією без ЦД знижувалася на 23 %, а у щурів з гіпертензією та ЦД на 40,9 % порівняно з нормотензивними тваринами ($p < 0,05$). За наявності експериментальної гіперглікемії у гіпертензивних щурів вміст АТФ був нижчим на 23 %, ніж у щурів без ЦД ($p < 0,05$), що свідчило про більшу вираженість енергетичного дефіциту. Вміст лактату достовірно не відрізнявся у щурів лінії SHR без ЦД відносно контролю, а у щурів з ЦД знижувався на 28,3 % ($p < 0,05$). Дефіцит лактату, що розглядається як альтернативний енергетичний субстрат, може свідчити про вторинну мітохондріальну дисфункцію, що поглиблюється в умовах гіпертензії та гіперглікемії. Регулятором нормального функціонування мітохондрій вважається мітохондріальна пара. Інтенсивність кальцій-індукованого відкриття МП була найвищою у щурів зі спонтанною гіпертензією та експериментальним ЦД та складала – $0,348 \pm 0,01$. У гіпертензивних щурів без ЦД цей показник був нижчим у 2,38 рази та складав $0,146 \pm 0,012$ ($p < 0,05$). У той же час, у нормотензивних тварин лінії Wistar спостерігали найнижчу інтенсивність відкриття МП – $0,018 \pm 0,001$ ($p < 0,05$). Значення було нижчим у 8,1 рази від показника щурів з гіпертензією без ЦД та у 19,3 рази у щурів з гіпертензією та експериментальним ЦД ($p < 0,05$).

При аналізі експериментальних даних встановлено, що у спонтанно гіпертензивних щурів підвищується прооксидантний потенціал мітохондрій кардіоміоцитів. Вміст продуктів спонтанної окиснювальної модифікації мітохондріальних білків достовірно вище у всіх експериментальних групах порівняно з контролем. Рівень АФГ був у 3,3 рази вищим у щурів з

гіпертензією без ЦД та у 4,2 рази вищим у спонтанно гіпертензивних щурів з гіперглікемією ($p < 0,05$). Вміст КФГ був вищим у 3,19 рази у тварин другої групи та в 4,63 рази в третій групі по відношенню до контролю ($p < 0,05$). Також у спонтанно гіпертензивних щурів виявлено збільшення маркерів стимульованої окиснювальної модифікації білків. У щурів з гіпертензією без ЦД рівень АФГ був збільшеним у 2,9 рази, а щурів з гіпертензією та ЦД – у 2 рази ($p < 0,05$). Концентрація КФГ була підвищеною у 2,7 рази в експериментальних тварин другої групи та у 2,67 рази в третій групі порівняно з нормотензивними щурами ($p < 0,05$). Показники стимульованої окиснювальної модифікації білків у гіпертензивних щурів не відрізнялися в залежності від ЦД. Отже, наслідком системної мітохондріальної дисфункції є інтенсивна генерація активних форм кисню, що веде до пошкодження білків мітохондрій та інших клітинних компонентів.

Системна мітохондріальна дисфункція тісно пов'язана з метаболізмом оксиду азоту. Концентрація нітритів була зниженою на 36,5 % в цитозольній фракції та на 62 % в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів без гіперглікемії ($p < 0,05$). За наявності ЦД у щурів з гіпертензією нітроти знижувалися на 48 % в цитозольній фракції та на 58,7 % в мітохондріальній фракції відносно контролю ($p < 0,05$). У спонтанно гіпертензивних щурів без діабету визначено дефіцит конституціональної NO-синтази, що полягав у зниженні її рівня на 47 % в цитозольній фракції та на 57,1 % – в мітохондріальній порівняно з нормотензивними щурами ($p < 0,05$). У щурів з гіпертензією та ЦД концентрація NO-синтази була меншою на 43,7 % та 44 %, відповідно в цитозольній та мітохондріальній фракціях кардіоміоцитів ($p < 0,05$). Не зафіксовано статистично значущих відмінностей за вмістом нітритів та конституціональної NO-синтази залежно від гіперглікемії. Рівень маркера оксидативного стресу нітротирозину у нормотензивних тварин склав $89 \pm 28,27$ нмоль/г, а у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД – $255,26 \pm 0,03$ нмоль/г ($p < 0,05$). Найбільш високі значення нітротирозину були в групі щурів лінії SHR з ЦД – $272,71 \pm 3,51$ нмоль/г, що перевищувало в 3,1 рази показники нормотензивних тварин ($p < 0,05$).

Факторами, що протидіють патологічному впливу цитотоксичних дериватів оксиду азоту, є антиоксидантна система клітини, зокрема, тіол-дисульфідна. Глутатіонредуктаза в цитозольній фракції була нижчою на 70 % у спонтанно гіпертензивних щурів без діабету та на 68 % у щурів із ЦД відносно контролю ($p < 0,05$). В мітохондріальній фракції кардіоміоцитів цей показник був зниженим на 64 % та на 68 %, відповідно ($p < 0,05$). Вміст відновлених тіолів був нижчим на 35 % в мітохондріальній фракції спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД та на 50 % у щурів з гіпертензією та гіперглікемією порівняно з нормотензивними тваринами ($p < 0,05$). У мітохондріальній фракції

їх вміст був нижчим на 59 % та на 64 %, відповідно ($p < 0,05$). Між другою та третьою експериментальними групами достовірної відмінності за рівнем глутатіонредуктази не виявлено, тоді як концентрація відновлених тіолів була нижчою в цитозольній фракції на 24 % у щурів з гіпертензією та гіперглікемією ($p < 0,05$). Отже, у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним ЦД фіксується дефіцит стабільних продуктів оксиду азоту та активності ендотеліальної NO-синтази порівняно з нормотензивними тваринами. В мітохондріях кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів відзначається активація оксидативного нітрузуючого стресу з утворенням цитотоксичних дериватів оксиду азоту. В той же час, виявляється зниження активності тіол-дисульфідної системи в цитозолі і мітохондріях кардіоміоцитів, що бере участь у зниженні токсичності продуктів метаболізму оксиду азоту.

Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на показники АТ, діастолічної функції лівого шлуночка, деформації міокарда та динаміку серологічних маркерів кардіального ремоделювання у чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Комбінація периндоприлу з амлодипіном. Цільовий рівень АТ вдалося досягнути у 69 % обстежених за даними офісного вимірювання АТ та у 50 % за результатами добового моніторування АТ. При цьому встановлено позитивну динаміку переважної більшості параметрів добового профілю АТ під впливом проведеної терапії. Спостерігали достовірне зниження середніх цифр САТ та ДАТ за добу, денний та нічний період, зменшення денної варіабельності САТ та ДАТ, а також нормалізацію показників ранкової динаміки АТ. Комбінація периндоприлу та амлодипіну не призводила до збільшення рівня глікемії, базального інсуліну, індексу НОМА та глікованого гемоглобіну. Зафіксовано позитивний достовірний вплив на стан ниркової функції, що полягав у зниженні рівня креатиніну на 7 % та підвищенні ШКФ на 6 % ($p < 0,05$). Частка пацієнтів, що мала ехокардіографічні критерії гіпертрофії ЛШ, знизилася з 70 % до 57 % ($\chi^2=9,47$; $p < 0,01$). Швидкість руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана достовірно збільшилася на 14 % ($p < 0,05$), а латеральної – на 10 % ($p < 0,05$). Процент хворих із ехокардіографічними ознаками діастолічної дисфункції ЛШ знизився з 55% до 30 % ($\chi^2=19,53$; $p < 0,05$). Позитивний вплив фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну визначався також на параметри діастолі після дозованого фізичного навантаження. Він полягав у зниженні частки пацієнтів із патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ ($E/e' \geq 13$) з 10,2 % до 3,7 % ($p < 0,05$). Використання комбінації периндоприла та амлодипіна асоціювалося із статистично значущим збільшенням циркулярного стрейну базальних сегментів ЛШ з $-18,6 \pm 3,98$ % до $-19,7 \pm 4,65$ % ($p < 0,05$). Циркулярний стрейн реїт підвищувався з 1,26 (1,13-1,47) 1/с до 1,35 (1,17-1,61) 1/с ($p < 0,05$). Достовірних

змін систолічних та діастолічних параметрів поздовжнього компонента деформації не виявлено. Значущої динаміки радіальної деформації та параметрів ротації ЛШ не зафіксовано. Вказані зміни гемодинаміки позитивно вплинули на толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів. Зокрема, на початку дослідження хворі виконували пробу, досягаючи рівня навантаження 8,4 (7-10) MET. Через 6 місяців їх функціональний стан покращився до рівня 10 (7,8-10,5) MET ($p < 0,05$). Процент хворих, у яких була низька толерантність до фізичного навантаження (менше 6 MET), знизився з 15 % до 7 % під впливом проведеної терапії ($p < 0,05$). Динаміка маркерів ремоделювання міокарда ЛШ відбувалася наступним чином. Рівень карбоксі-термінального фрагмента проколагену I типу достовірно знизився з 109 (61-170) нг/мл до 66 (33-151) нг/мл на фоні лікування ($p < 0,01$). Концентрації цистатину С, КТ-1 та аннексину V достовірно не змінилися.

Комбінація лозартану та амлодипіну. Терапія комбінацією лозартану та амлодипіну призводила до статистично значущого зниження цифр офісного та добового АТ. Цільовий рівень АТ за даними офісного вимірювання вдалося досягти у 55 % учасників другої групи, а за даними добового моніторингу АТ – у 45 % хворих. Визначали достовірне зниження середньодобових, середньоденних та середньонічних цифр САТ та ДАТ ($p < 0,05$). Комбінація зменшувала значення середньодобового пульсового та середнього АТ ($p < 0,05$). Використання комбінації лозартану та амлодипіну не виявило негативного впливу на стан вуглеводного обміну у хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Визначалася тенденція до зниження рівня базальної інсулінемії після проведеної терапії на межі статистичної значущості ($p = 0,07$). Структурно-функціональний стан ЛШ за результатами стандартної трансторакальної ехокардіоскопії змінився наступним чином. Використання комбінації лозартану та амлодипіну асоціювалося зі статистично значущим зменшенням товщини задньої стінки ЛШ на 11 % ($p < 0,05$). Терапія впливала на ступінь концентричності ЛШ, що підтверджувалось зменшенням відносної товщини стінок ЛШ на 13 % ($p < 0,05$). Єдиним показником діастолічної функції ЛШ, який достовірно змінився протягом шести місяців лікування, був час сповільнення раннього діастолічного потоку. Цей параметр статистично значуще збільшився у стані спокою на 15 % ($p < 0,05$), а після дозованого фізичного навантаження зменшився на 4 % ($p < 0,05$). Частка пацієнтів, що мала ознаки діастолічної дисфункції ЛШ, суттєво не змінилася. Терапія комбінацією лозартану та амлодипіну не призвела до статистично значущих змін показників деформації міокарда. Серед маркерів ремоделювання достовірну динаміку мали цистатин С та аннексин V. Зафіксовано зниження концентрації цистатину С з 0,95 (0,91-1,04) мг/л до 0,87 (0,72-0,97) мг/л ($p < 0,01$). Маркер апоптозу кардіоміоцитів аннексин V достовірно знизився через 6 місяців лікування.

Висхідна концентрація склала 1,2 (0,69-1,27) нг/мл, а під впливом терапії знизилася до 0,4 (0,33-0,52) нг/мл ($p < 0,001$). Отже, використання комбінованої антигіпертензивної терапії у складі блокаторів РААС із антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду можна вважати пріоритетною у хворих на ГХ із порушеннями метаболізму глюкози.

ВИСНОВКИ

1. Гіпертонічна хвороба є найпоширенішим захворюванням серцево-судинної системи, що характеризується раннім ураженням органів-мішеней, зокрема міокарда лівого шлуночка. Багатокомпонентний процес ремоделювання серця при гіпертонічній хворобі потребує розробки та впровадження нових високочутливих підходів до діагностики ранніх структурно-функціональних змін міокарда. Гіпертонічна хвороба часто асоціюється з порушеннями метаболізму глюкози, які чинять негативний вплив на стан органів-мішеней та сприяють розвитку серцево-судинних ускладнень. Проте, сучасні стандарти діагностики та лікування гіпертонічної хвороби не враховують наявності різних типів глікемічних порушень при визначенні терапевтичної стратегії. В дисертаційній роботі представлено розв'язання актуальної проблеми сучасної кардіології щодо підвищення ефективності ранньої діагностики та удосконалення фармакологічної корекції патологічного ремоделювання міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі з порушеннями метаболізму глюкози на підставі клініко-експериментального дослідження.

2. Ранньою ознакою ураження міокарда ЛШ при ГХ є порушення його деформаційних властивостей у поздовжньому напрямі, яке спостерігається ще до розвитку гіпертрофії та діастолічної дисфункції. Це підтверджується зниженням глобального поздовжнього стрейну ЛШ на 10 % ($p < 0,05$), систолічного стрейн рейту – на 9 % ($p < 0,05$) та раннього діастолічного стрейн рейту на 12 % ($p < 0,05$) у чоловіків з нормальним ІММЛШ при порівнянні з показниками практично здорових осіб. Збільшення маси міокарда у хворих з ГХ асоціюється з прогресивною редукацією всіх компонентів деформації з компенсаторним збільшенням апікальної ротації на 37 % ($p < 0,05$) та твісту ЛШ на 17 % ($p < 0,05$); наявність концентричного типу гіпертрофії ЛШ – з достовірною редукацією глобального поздовжнього стрейну на 8 % ($p < 0,05$) та раннього діастолічного стрейн рейту на 18 % ($p < 0,05$); наявність діастолічної дисфункції ЛШ – зі зниженням глобального поздовжнього стрейну ЛШ на 7 % ($p < 0,05$), стрейн рейту – на 8 % ($p < 0,05$) в систолу та на 12 % в ранню діастолу ($p < 0,05$).

3. Встановлено, що порушення метаболізму глюкози впливають на параметри деформації міокарда ЛШ, про що свідчить достовірне зниження глобального поздовжнього стрейну у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу на 10 % ($p < 0,05$) порівняно з хворими на ГХ без порушень вуглеводного обміну. Ранній

діастолічний стрейн реїт знижується на 16 % ($p < 0,05$) у чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та цукрового діабету 2 типу.

4. Прогресування «глікемічного континууму» від нормоглікемії до ЦД 2 типу у пацієнтів з ГХ позначається на розслабленні міокарда ЛШ. Критерії діастолічної дисфункції визначаються у 51 % хворих з нормоглікемією, у 45 % – з ІР, у 55 % – із порушеною глікемією натще та у 76 % – із ГХ та ЦД 2 типу ($\chi^2 = 11,1$; $p < 0,05$). При погіршенні глікемічного статусу зростає поширеність псевдонормального профілю наповнення ЛШ від 16 до 35 % ($\chi^2 = 13,2$; $p < 0,05$). У чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози виявляються ознаки підвищення тиску наповнення ЛШ за співвідношенням E/e' порівняно до хворих з нормоглікемією.

5. Наявність метаболічних факторів ризику сприяє зростанню тиску наповнення ЛШ під час фізичного навантаження. Збільшення співвідношення $E/e' \geq 13$ під час діастолічної стрес-ехокардіографії на тредмілі свідчить про наявність доклінічної серцевої недостатності. За даними регресійного аналізу незалежними предикторами підвищення тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження є ІММЛШ > 138 г/м² (ВШ 1,03; 95 % ДІ 1,01-1,04; $p < 0,01$), E/e' спокою > 8 (ВШ 1,41; 95 % ДІ 1,004-1,99, $p < 0,05$) та глікований гемоглобін $> 5,9$ % (ВШ 1,67; 95 % ДІ 1,04-2,7, $p < 0,05$).

6. Циркулюючі біологічні маркери (кардіотрофін-1, карбокси-термінальний фрагмент проколагену І типу, цистатин С) вказують на важкість ураження міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози. Регулятор процесу гіпертрофії кардіотрофін-1 є раннім маркером ураження міокарда ще до формування гіпертрофії ЛШ, а також має чутливість до змін глікемічного статусу. Елевація рівня маркера фіброзу міокарда карбокси-термінального фрагмента проколагену 1 типу вище 170,2 нг/мл має прогностичну цінність щодо виявлення доклінічної серцевої недостатності, а його концентрація понад 106,4 нг/мл асоціюється з патологічним зниженням поздовжнього компонента деформації. Високі рівні регулятора стану позаклітинного матриксу цистатину С дозволяють прогнозувати наявність порушень діастолічної функції та деформаційних властивостей ЛШ, а також знижену толерантність до фізичного навантаження.

7. Ремодельовання міокарда ЛШ у чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози відбувається в умовах підвищеного гемодинамічного навантаження. Це підтверджується достовірно вищими середньодобовим САТ на 5 % ($p < 0,05$), індексом навантаження САТ на 15 % ($p < 0,05$) та площею САТ на 58 % ($p < 0,05$) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу порівняно із хворими, що мають нормальний глікемічний статус. Характерним є збільшення середньодобового пульсового АТ на 13 % ($p < 0,05$), що свідчить про патологічну судинну жорсткість. Офісне вимірювання АТ не виявляє

відмінностей між пацієнтами із ГХ залежно від стану метаболізму глюкози. Ремоделювання міокарда ЛШ при ГХ на тлі порушень метаболізму глюкози впливає на функціональний стан хворих: низька толерантність до фізичного навантаження (<6 MET) за результатами тредміл-тесту спостерігається у 11 % пацієнтів у стані нормоглікемії, у 9 % хворих за наявності ІР, у 13 % осіб із порушеною глікемією натще та у 27 % пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу ($\chi^2=8,34$; $p<0,05$).

8. Параметри деформації міокарда мають статистично значущі кореляційні зв'язки з показниками ДМАТ, діастолічної функції ЛШ та маркерами вуглеводного обміну. Серед чинників, що обумовлюють стан поздовжньої деформації у хворих із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, достовірний вплив мають наявність цілодобової гіпертензії, третього ступеня підвищення АТ, цукрового діабету 2 типу, діастолічної дисфункції ЛШ, концентричний тип гіпертрофії ЛШ, рівень глікованого гемоглобіну та карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу. За даними багатофакторного бінарного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторами патологічної редукції глобального поздовжнього стрейну ($\geq -13,5\%$) є цілодобова гіпертензія (ВШ=2,51; 95 % ДІ=1,003-6,31; $p<0,05$) та рівень карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу понад 106,4 нг/мл (ВШ=4,11; 95 % ДІ=1,86-9,1; $p<0,001$).

9. На підставі експериментального дослідження встановлено, що провідними механізмами ремоделювання міокарда при ГХ на фоні порушень метаболізму глюкози є формування патологічної гіпертрофії та прогресування фіброзу. Вміст колагену I типу вдвічі вищий у гіпертензивних тварин без діабету ($p<0,05$) та в п'ять разів у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним ЦД ($p<0,05$) порівняно з нормотензивними щурами. Зростання жорсткості міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози відбувається без компенсаторного збільшення експресії регулятора пружності кардіоміоцитів тайтину. Вміст маркера гіпертрофії кардіотрофіну-1 збільшується в 1,18 рази у щурів з гіпертензією без цукрового діабету ($p<0,05$) та в 3,15 рази за наявності такого ($p<0,05$).

10. Патологічне ремоделювання міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози відбувається на фоні енергодефіциту, що виникає внаслідок системної мітохондріальної дисфункції. Ступінь кальцій-індукованого відкриття гігантської пори, інтегрального маркера функції мітохондрій, достовірно вищий в 8,1 рази у щурів з гіпертензією без ЦД ($p<0,05$) та у 19,3 рази у щурів з гіпертензією та експериментальним ЦД ($p<0,05$) порівняно з нормотензивними щурами. У спонтанно гіпертензивних щурів із експериментальною гіперглікемією відзначається дефіцит АТФ та

лактату, стабільних продуктів оксиду азоту та активності ендотеліальної NO-синтази порівняно з нормотензивними тваринами ($p < 0,05$). В мітохондріях кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів відзначається активація оксидативного нітрозуючого стресу з утворенням цитотоксичних дериватів оксиду азоту на тлі зменшення активності тіол-дисульфідної системи в цитозолі і мітохондріях кардіоміоцитів, що бере участь у зниженні токсичності продуктів оксиду азоту ($p < 0,05$).

11. Антигіпертензивна терапія фіксованою комбінацією інгібітора АПФ периндоприлу та антагоніста кальцію амлодипіну протягом шести місяців у чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози призводить до нормалізації цифр АТ у 69 % пацієнтів, а також має позитивний вплив на денну варіабельність та ранкову динаміку АТ, не порушує параметри вуглеводного обміну. Під впливом терапії частка пацієнтів із ехокардіографічними критеріями гіпертрофії ЛШ знизилася з 70 % до 57 % ($\chi^2=9,47$; $p < 0,01$), а з ознаками діастолічної дисфункції – з 55 % до 30 % ($\chi^2=19,53$; $p < 0,001$). Достовірно зменшується кількість патологічних результатів діастолічного стрес-тесту. Використання комбінації периндоприлу з амлодипіном збільшує циркулярний стрейн на 7 % ($p < 0,05$) та стрейн рейт на 7 % ($p < 0,05$) базальних сегментів ЛШ, що асоціюється із покращенням толерантності до фізичного навантаження з 8,4 (7-10) МЕТ до рівня 10 (7,8-10,5) МЕТ ($p < 0,001$). Комбінація периндоприлу та амлодипіну впливає на вираженість міокардіального фіброзу, що підтверджується достовірним зниженням карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу на 39 % ($p < 0,01$).

12. Використання комбінації лозартану та амлодипіна протягом шести місяців у чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози нормалізує цифри АТ у 55 % хворих, сприяє зниженню рівня базальної інсулінемії і не погіршує глікемічний статус. Терапія лозартаном з амлодипіном зменшує відносну товщину стінок ЛШ на 13 % ($p < 0,05$), що свідчить про зменшення ступеня концентричності. Комбінація має обмежений вплив на параметри діастолічної функції, не призводить до змін деформаційних властивостей міокарда, не покращує толерантність до фізичного навантаження. Терапія лозартаном з амлодипіном асоціюється із статистично значущим зменшенням рівня маркера апоптозу кардіоміоцитів аннексину V в 3 рази ($p < 0,001$) та регулятора стану позаклітинного матрикса цистатину C на 8 % ($p < 0,01$), що свідчить про наявність кардіопротективних властивостей даної комбінації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виявлення раннього ураження міокарда ЛШ хворим на ГХ чоловікам доцільно проводити спекл-трекінг ехокардіографію із визначенням

поздовжньої деформації ЛШ. Значення глобального поздовжнього стрейну $\geq -13,5$ % слід розцінювати як ознаку патологічного ураження міокарда. За наявності гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ поряд із оцінкою деформаційних властивостей варто додатково досліджувати спіралеподібний рух міокарда.

2. Чоловікам із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, в яких визначаються ехокардіографічні ознаки гіпертрофії ЛШ помірного та вираженого ступеня ($\text{ІММЛШ} > 138 \text{ г/м}^2$) та/або співвідношення E/e' у діапазоні значень від 8 до 13 та/або рівень глікованого гемоглобіну більше 5,9 %, доцільно проводити діастолічну стрес-ехокардіографію на тредмілі. Виявлення пацієнтів із патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження ($E/e' \geq 13$) дозволить проводити діагностику доклінічної серцевої недостатності.

3. Дослідження рівня КТ-1 доцільно проводити чоловікам із поєднаним перебігом ГХ із порушеннями метаболізму глюкози, оскільки даний маркер є водночас регулятором гіпертрофії кардіоміоцитів та глікемічного статусу. Визначення карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу дозволяє проводити неінвазивну оцінку міокардіального фіброзу та прогнозувати вірогідність хронічної серцевої недостатності (при елевації понад 170,2 нг/мл).

4. Чоловікам із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози доцільно призначати терапію у вигляді фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, оскільки вона має позитивний вплив на деформаційні властивості міокарда, діастолічну функцію ЛШ, попереджує розвиток міокардіального фіброзу, покращує функціональний стан хворих та не погіршує показники вуглеводного обміну.

5. Чоловікам із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози за наявності підтвердженої інсулінорезистентності (індекс НОМА $> 2,77$) рекомендовано призначати комбінацію лозартану з амлодипіном, враховуючи її позитивні метаболічні ефекти у вигляді корекції базальної гіперінсулінемії.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колесник М. Ю. Нарушения в системе оксида азота кардиомиоцитов у крыс со спонтанной гипертензией на фоне экспериментальной гипергликемии и атеросклероза / М. Ю. Колесник // Таврический медико-биологич. вестник. – 2012. – Т. 15, № 3 (ч. 1). – С. 154–158.

2. Колесник М. Ю. Морфологические изменения кардиомиоцитов при развитии митохондриальной дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс на

фоне експериментального сахарного діабета / М. Ю. Колесник // Морфологія. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 44–48.

3. Колесник М. Ю. Особенности экспрессии регуляторного белка тайтина и коллагена I типа в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом / М. Ю. Колесник // Патологія. – 2013. – № 2. – С. 31–36.

4. Колесник М. Ю. Роль кардиотрофина-1 и аннексина V в ремоделировании миокарда спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом / М. Ю. Колесник // Морфологія. – 2013. – № 3. – С. 60–64.

5. Колесник М. Ю. Виявлення ознак підвищення тиску наповнення лівого шлуночка за допомогою стрес-ехокардіографії з дозованим фізичним навантаженням у чоловіків з неускладненою артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Серце і судини. – 2014. – № 3. – С. 44–52.

6. Колесник М. Ю. Стан діастолічної функції лівого шлуночка в стані спокою та після фізичного навантаження в чоловіків з артеріальною гіпертензією та порушеннями метаболізму глюкози / М. Ю. Колесник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – № 3 (49). – С. 91–97.

7. Kolesnyk M. Y. Speckle tracking echocardiography in hypertensive males with glucose metabolism disorders / M. Y. Kolesnyk // Запорозж. мед. журн. – 2014. – Vol. 6 (87). – P. 4–10.

8. Колесник М. Ю. Кардіотрофін-1 – новий маркер ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії з порушення метаболізму глюкози (клініко-експериментальне дослідження) / М. Ю. Колесник // Одеський мед. журн. – 2014. – № 6 (146). – С. 65–72.

9. Колесник М. Ю. Вплив інсулінорезистентності на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у чоловіків з неускладненою артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Буковинський мед. вісник. – 2014. – № 4 (72). – С. 55–60.

10. Колесник М. Ю. Вплив постнавантаження та типу геометрії лівого шлуночка на показники деформації міокарда у чоловіків з артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Вісник наук. досліджень. – 2014. – № 4 (77). – С. 51–55.

11. Колесник М. Ю. Деформація міокарда лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії: зв'язок з параметрами добового моніторингу артеріального тиску / М. Ю. Колесник // Світ медицини і біології. – 2015. – № 1 (48). – С. 35–39.

12. Колесник М. Ю. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію / М. Ю. Колесник //

Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 71–77.

13. Колесник М. Ю. Інформативність С-термінального фрагмента проколагена І типу у виявленні прихованої серцевої недостатності у чоловіків з артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XX (1). – С. 35–41.

14. Колесник М. Ю. Динаміка біомаркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіна-1 та анексіну V в чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії / М. Ю. Колесник // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – № 1 (49). – С. 110–115.

15. Колесник М. Ю. Динаміка деформаційних властивостей міокарда та С-термінального фрагмента проколагену І типу під впливом блокаторів ренін-ангіотензинової системи у чоловіків з гіпертонічною хворобою / М. Ю. Колесник // Одеський мед. журн. – 2015. – № 3 (149). – С. 55–62.

16. Колесник М. Ю. Цистатин С як маркер ремоделювання міокарда в чоловіків з артеріальною гіпертензією без хронічної хвороби нирок / М. Ю. Колесник // Серце і судини. – 2015. – № 3. – С. 73–80.

17. Дзяк Г. В. Застосування спекл-трекінг ехокардіографії для оцінки ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу на фоні антигіпертензивної терапії / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Запороз. мед. журн. – 2012. – № 5. – С. 22–25. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

18. Дзяк Г. В. Досвід використання спекл-трекінг ехокардіографії для оцінки структурно-функціонального стану серця / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 4. – С. 15–21. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).*

19. Дзяк Г. В. Двовимірний спекл-трекінг ехокардіографія - нова технологія дослідження кінетики та деформації міокарда. Методологія та референтні значення / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 2. – С. 22–27. *(Здобувачем проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

20. Дзяк Г. В. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертонией и разной степенью гипертрофии левого желудочка / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Кардиология. – 2014. – № 6 (54). – С. 9–14. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

21. Дзяк Г. В. Вплив фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на параметри деформації міокарда лівого шлуночка в чоловіків з артеріальною гіпертензією / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 2. – С. 34–40. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

22. Особенности функционирования митохондрий миокарда у крыс со спонтанной гипертензией (SHR) на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза / М. Ю. Колесник, И. Ф. Беленичев, Г. В. Дзяк, И. С. Чекман // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 26–31. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

23. Колесник М. Ю. Предикторы возникновения нарушений ритма сердца у больных артериальной гипертензией во время проб с физической нагрузкой / М. Ю. Колесник, М. В. Соколова // Georgian Medical News. – 2014. – № 2 (227). – С. 37–42. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

24. Колесник Ю. М. Маркеры ремоделирования миокарда щурів при артеріальній гіпертензії та експериментальному цукровому діабеті: роль мітохондріальної дисфункції / Ю. М. Колесник, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов // Фізіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 18–27. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

25. Колесник М. Ю. Предикторы порушень ритму сердца, що індуковані на ранніх етапах тредміл-тесту, у чоловіків з артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник, М. В. Соколова // Патологія. – 2014. – № 2. – С. 45–51. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

26. Kolesnyk Y. M. Pathological remodeling of myocardium in spontaneous hypertensive rats with experimental diabetes mellitus: role of mitochondrial dysfunction / Y. M. Kolesnyk, M. Y. Kolesnyk, A. V. Abramov // Int. J. of Physiol. and Pathophysiol. – 2015. – Vol. 6 (2). – P. 139–150. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

27. Пат. № 94009 Україна, МПК (2014.01) А61В 8/00. Спосіб діагностики ураження міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу без ознак гіпертрофії лівого шлуночка / Колесник М. Ю.; заявник і патентовласник Запорізь. держ. мед. ун-т, Колесник М. Ю. – № u201404810 ; заявл. 05.05.14 ; опубл. 27.10.14, Бюл. № 20.

28. Пат. № 98017 Україна, МПК (2015.01) А61В 8/00. Спосіб оцінки тиску наповнення лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу / Колесник М. Ю. ; заявники і патентовласники Запоріз. держ. мед. ун-т, Колесник М. Ю. – № u201412625 ; заявл. 24.11.14 ; опубл. 10.04.15, Бюл. № 7.

29. Пат. № 98016 Україна, МПК (2015.01) А61В 8/00. Спосіб оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу / Колесник М. Ю. ; заявники і патентовласники Запоріз. держ. мед. ун-т, Колесник М. Ю. – № u201412624 ; заявл. 24.11.14 ; опубл. 10.04.15, Бюл. № 7.

30. Пат. № 102235 Україна, МПК G09В 23/28 (2006.01). Спосіб діагностики патологічного ремоделювання міокарда у дрібних гризунів / Колесник Ю. М., Колесник М. Ю., Абрамов А. В., Ганчева О. В., Федотова М. І. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u 2015 03154 ; заявл. 06.04.15 ; опубл. 26.10.15, Бюл. № 20. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів).*

31. Колесник М. Ю. Особливості діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю на фоні фізичного навантаження / М. Ю. Колесник // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Одинадцяті Данилевські читання), 1-2 бер. 2012 р. – Харків, 2012. – С. 59.

31. Колесник М. Ю. Особливості діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю на фоні фізичного навантаження / М. Ю. Колесник // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Одинадцяті Данилевські читання), 1-2 бер. 2012 р. – Харків, 2012. – С. 59.

32. Колесник М. Ю. Дослідження сегментарної деформації міокарда лівого шлуночка у практично здорових осіб ехокардіографічною методикою спекл-трекінг / М. Ю. Колесник // Матеріали IV Конгресу Укр. асоціації фахівців ультразвукової діагностики, 14-16 трав. 2012 р. – Севастопіль, 2012. – С. 166.

33. Колесник М. Ю. Оценка продольной деформации миокарда левого желудочка и толерантности к физической нагрузке у мужчин с гипертонической болезнью на фоне инсулинорезистентности / М. Ю. Колесник // Функциональная диагностика. – 2012. – № 1 : материалы IV Всерос. конф. «Функциональная диагностика-2012» (Москва, 30 мая-01 июня 2012 г.). – С. 54.

34. Колесник М. Ю. Використання діастолічної стрес-ехокардіографії із фізичним навантаженням у хворих на гіпертонічну хворобу з

інсулінорезистентністю / М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток № 1 : матеріали XIII Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 26-28 вер. 2012 р.). – С. 64.

35. Колесник М. Ю. Воспроизводимость показателей спекл-трекинг эхокардиографии при обследовании практически здоровых лиц / М. Ю. Колесник // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (3-5 окт., 2012 г.). – М., 2012. – С. 218.

36. Колесник М. Ю. Особенности деформации миокарда левого желудочка у мужчин с гипертонической болезнью и патологической реакцией артериального давления на физическую нагрузку / М. Ю. Колесник // Материалы V Всерос. конф. «Функциональная диагностика-2013» (г. Москва, 29-31 мая 2013 г.). – М. : Реал Тайм, 2013. – С. 307.

37. Колесник М. Ю. Влияние абдоминального ожирения на плазменный уровень кардиотрофина-1 у пациентов с гипертонической болезнью на фоне инсулинорезистентности / М. Ю. Колесник // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – Т. 12, № 2 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013» (для молодих вчених та студентів), м. Запорозжя, 16-17 трав. 2013 р. – С. 102.

38. Колесник М. Ю. Показники деформації та ротації міокарда лівого шлуночка у хворих з нічною артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток № 4 : матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 18-20 вер. 2013 р.). – С. 49.

39. Kolesnyk M. Y. Impact of nocturnal systemic hypertension on left ventricular myocardial deformation: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography study / M. Y. Kolesnyk // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2013. – Vol. 14 (suppl. 2). – P. 59.

40. Колесник М. Ю. Параметри деформації міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від результатів діастолічної стрес-ехокардіографії / М. Ю. Колесник // Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики : матеріали наук.-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів, присвяч. Дню науки 15 трав. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 108.

41. Колесник М. Ю. Параметри деформації міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням / М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток № 4 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2014 р.). – С. 55.

42. Колесник М. Ю. Параметри деформації міокарда лівого шлуночка у чоловіків з артеріальною гіпертензією та різними типами добового профілю артеріального тиску / М. Ю. Колесник // Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. «Стан та перспективи розвитку медицини в Україні», м. Київ, 20-21 листоп. 2014 р. – К., 2014. – С. 23–26.

43. Kolesnyk M. Y. Predictors of increased postexercise left ventricular filling pressure in arterial hypertension / M. Y. Kolesnyk // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 15 (suppl. 2). – P. 156–157.

44. Колесник М. Ю. Взаємозв'язок між порушенням поздовжньої деформації лівого шлуночка та рівнем цистатину С при артеріальній гіпертензії / М. Ю. Колесник // Матеріали 84-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю «Інновації в медицині», м. Івано-Франківськ, 12-13 бер. 2015 р. – Івано-Франківськ, 2015. – С. 29–30.

45. Kolesnyk M. Y. Cardiotrophin-1 is a key regulator of cardiac remodeling in spontaneous hypertensive rats with glucose metabolism abnormalities / M. Y. Kolesnyk // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. «Здобутки теоретичної медицини - в практику охорони здоров'я», м. Запоріжжя, 26-27 бер. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 57.

46. Колесник М. Ю. Динаміка цистатину С у чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії лозартаном та амлодипіном / М. Ю. Колесник // Матеріали ХІХ Міжнар. мед. конгресу студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 27-29 квіт. 2015 р. – Тернопіль, 2015. – С. 32.

47. Дзяк Г. В. Рання діагностика структурно-функціональних змін серця у хворих на гіпертонічну хворобу методом спекл-трекінг ехокардіографії / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток № 1 : матеріали ХІІІ Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 26-28 вер. 2012 р.). – С. 18. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження, статистичну обробку та аналіз результатів).*

48. Kolesnyk M. Y. Relationship between biochemical markers of cardiac remodelling and postexercise elevation of left ventricular filling pressure in arterial hypertension / M. Y. Kolesnyk, G. V. Dzyak // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (suppl. 1). – P. 197. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

49. Дзяк Г. В. Динаміка деформаційних властивостей міокарда лівого шлуночка та маркерів кардіального фіброзу під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2015. – Додаток № 1 : матеріали ХVІ Нац. конгресу кардіологів України (Київ,

23-25 вер. 2015 р.). – С. 30. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

50. Патогенетическая роль митохондриальной дисфункции в ремоделировании миокарда у крыс со спонтанной гипертензией / Ю. М. Колесник, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов, Н. Ю. Самойленко // Матеріали VI пленуму наук. товариства патофізіологів України та наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології», м. Вінниця, 23-25 вер. 2014 р. – Вінниця, 2014. – С. 30–32. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

51. Сучасні аспекти оцінки ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії з цукровим діабетом (клініко-експериментальне дослідження / Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, А. В. Абрамов, М. Ю. Колесник // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького держ. мед. ун-ту, м. Запоріжжя, 28-29 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 54–55. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження пацієнтів, статистичну обробку результатів, підготовлено тези до друку).*

52. Kolesnyk M. Y. Impact of fixed-dose combination of perindopril/amlodipine on left ventricular myocardial deformation in patients with arterial hypertension / M. Y. Kolesnyk, G. V. Dzyak, Y. V. Didenko // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36 (suppl. 1). – P. 323–324. *(Здобувачем проведено клінічне та інструментальне дослідження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів).*

53. Left ventricular myocardial deformation in arterial hypertension with different types of glucose metabolism disorders / M. Y. Kolesnyk, G. V. Dzyak, Y. Y. Riznyk, O. V. Kovalyova // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16 (suppl. 2). – P. 61–62. *(Здобувачем проведено обстеження та динамічне спостереження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Колесник М. Ю. Рання діагностика ураження міокарда лівого шлуночка та лікування гіпертонічної хвороби в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози (клініко-експериментальне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ, 2016.

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення проблеми сучасної кардіології щодо оптимізації діагностики ураження міокарда лівого шлуночка у чоловіків з гіпертонічною хворобою та порушеннями метаболізму глюкози, а також покращення ефективності лікування цієї категорії хворих.

Встановлено, що порушення деформаційних властивостей у поздовжньому напрямі є ранньою ознакою гіпертензивного ураження міокарда. Визначено вплив порушень метаболізму глюкози на деформацію міокарда, а також стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та на фоні фізичного навантаження. Досліджено інформативність кардіотрофіну-1, С-термінального фрагмента проколагену I типу, цистатину С, аннексину V як маркерів ремоделювання міокарда. На моделі спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальною гіперглікемією встановлені механізми ураження лівого шлуночка в умовах поєднання гіпертензії з цукровим діабетом 2 типу.

Доведено доцільність використання комбінованої антигіпертензивної терапії зі включенням блокаторів ренін-ангіотензинової системи та антагоністів кальцію у чоловіків з гіпертонічною хворобою та порушеннями метаболізму глюкози. Показано, що комбінація периндоприлу з амлодипіном має позитивний вплив на діастолічну функцію, деформаційні властивості лівого шлуночка, динаміку циркулюючих маркерів ремоделювання міокарда та стан вуглеводного обміну.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, порушення метаболізму глюкози, деформація міокарда, діастолічна функція, біологічні маркери ремоделювання, блокатори ренін-ангіотензинової системи.

АННОТАЦІЯ

Колесник М.Ю. Ранняя диагностика поражения миокарда левого желудочка и лечение гипертонической болезни в сочетании с нарушениями метаболизма глюкозы (клинико-экспериментальное исследование). - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» и ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепропетровск, 2016.

В диссертационной работе представлено новое решение проблемы современной кардиологии по диагностике поражения миокарда левого желудочка у мужчин с гипертонической болезнью на фоне нарушений метаболизма глюкозы и улучшению эффективности лечения этой категории пациентов.

Показано, что ранним признаком поражения миокарда при гипертонической болезни является нарушение его деформационных свойств в продольном направлении. Прогрессирование гипертрофии левого желудочка приводит к нарушению всех компонентов деформации миокарда.

Установлено, что при выраженной гипертрофии происходит увеличение апикальной ротации и твиста левого желудочка. Определено, что прогрессирование гликемических нарушений приводит к дальнейшей редукции продольного компонента деформации миокарда. Прогрессирование нарушений метаболизма глюкозы ассоциируется с дилатацией левого предсердия и тенденцией к концентрической геометрии левого желудочка.

Исследовано влияние нарушений метаболизма глюкозы на состояние диастолической функции левого желудочка в покое и на фоне физической нагрузки. Установлено, что распространенность диастолической дисфункции достоверно повышается у больных сахарным диабетом 2 типа. У этой когорты пациентов отмечается повышение давления наполнения левого желудочка в покое, а также на фоне физической нагрузки. Независимыми предикторами патологического повышения давления наполнения левого желудочка по данным диастолического стресс-теста являются наличие гипертрофии умеренной и выраженной степени, значение соотношения E/e' в покое больше 8 и уровень гликозилированного гемоглобина более 5,9 %.

Установлена информативность циркулирующих биологических маркеров ремоделирования миокарда у пациентов с гипертонической болезнью и нарушениями метаболизма глюкозы. Повышение уровня маркера фиброза С-терминального фрагмента проколлагена I типа выше 170,2 нг/мл имеет прогностическую ценность в диагностике доклинической сердечной недостаточности. Показано, что элевация регулятора гипертрофии кардиотрофина-1 возникает еще при нормальных значениях индекса массы миокарда левого желудочка. Кардиотрофин-1 обладает чувствительностью к нарушениям углеводного обмена, что повышает его диагностическую ценность в условиях сочетания гипертонической болезни и нарушений метаболизма глюкозы.

Выявлено, что у пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа отмечается более низкая толерантность к физическим нагрузкам. Установлено, что параметры деформации миокарда

имеют статистически значимые корреляционные связи с показателями суточного мониторинга артериального давления, диастолической функции левого желудочка и параметрами гликемического статуса. Независимыми предикторами патологического снижения глобального продольного стрейна левого желудочка являются наличие круглосуточной гипертензии и уровень С-терминального фрагмента проколлагена I типа более 106,4 нг/мл.

На модели спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальной гипергликемией показано, что ведущими механизмами ремоделирования миокарда являются формирование патологической гипертрофии, прогрессирование фиброза и повышение жесткости вследствие дисбаланса между содержанием коллагена и тайтина. Эти процессы происходят на фоне выраженного энергодефицита кардиомиоцитов и повышенного оксидативного стресса, возникающих в результате системной митохондриальной дисфункции.

Терапия фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на протяжении шести месяцев ассоциируется с положительной динамикой параметров деформации миокарда, диастолической функции левого желудочка в покое и на фоне физической нагрузки, а также улучшением функционального состояния пациентов. Комбинация характеризуется метаболической нейтральностью и приводит к достоверному снижению маркера миокардиального фиброза С-терминального фрагмента проколлагена I типа. Использование комбинации лозартана и амлодипина на протяжении шести месяцев у мужчин с гипертонической болезнью характеризуется хорошей переносимостью и демонстрирует тенденцию к снижению уровня базальной инсулинемии. Терапия комбинацией лозартана с амлодипином ассоциируется с уменьшением концентричности левого желудочка, а также статистически значимым снижением уровня маркера апоптоза аннексина V и регулятора экстрацеллюлярного матрикса миокарда цистатина С.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, нарушения метаболизма глюкозы, деформация миокарда, диастолическая функция, биологические маркеры ремоделирования, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

SUMMARY

Kolesnyk M. Y. Early diagnostic of left ventricular damage and treatment of arterial hypertension with glucose metabolism abnormalities (clinical-experimental study). – The manuscript.

The dissertation is presented for the Scientific Degree of Doctor of Medical Sciences in speciality 14.01.11 – cardiology. – Dnipropetrovs'k State Medical Academy, Ministry of Public Health of Ukraine. SI «Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine». – Dnipropetrovs'k, 2016.

The dissertation presents a new solution for the problem of modern cardiology to optimize the diagnostic of left ventricle damage in hypertensive males with glucose metabolism abnormalities and to improve the efficacy of treatment in this cohort of patients.

It was estimated that deterioration of myocardial deformation properties in the longitudinal direction is an early sign of hypertensive damage. It was determined the impact of glucose metabolism disorders both on myocardial deformation and resting and exertional left ventricular diastolic function. The diagnostic accuracy of cardiotrophin-1, C-terminal propeptide of procollagen I, cystatin C and annexin V as markers of cardiac remodeling was investigated. The mechanisms of left ventricle damage were established in hypertension with concomitant diabetes using the model of spontaneous hypertensive rats with experimental hyperglycemia.

It was proved the feasibility of combined therapy with inhibitors of renin-angiotensin system and calcium antagonists in hypertensives with glucose metabolism abnormalities. It was shown the positive effect of combination of perindopril with amlodipine on left ventricle diastolic function, deformation properties, dynamics of markers of cardiac remodeling and glycemic status.

Key words: arterial hypertension, glucose metabolism abnormalities, myocardial deformation, diastolic function, biomarkers of remodeling, inhibitors of renin-angiotensin system.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ	–	ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	–	артеріальний тиск
АФГ	–	альдегідфенілгідрозони
ВШ	–	відношення шансів
ГР	–	глутатіонредуктаза
ГХ	–	гіпертонічна хвороба
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	–	довірчий інтервал
ДМАТ	–	добовий моніторинг артеріального тиску
ІММЛШ	–	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІР	–	інсулінорезистентність
КТ-1	–	кардіотрофін-1
КФГ	–	кетонфенілгідрозони
ЛП	–	ліве передсердя
ЛШ	–	лівий шлуночок
МЕТ	–	метаболічний еквівалент
МП	–	мітохондріальна пора
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків
Оог	–	одиниця оптичної густини
ПГН	–	порушена глікемія натще
РААС	–	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	–	сistolічний артеріальний тиск
ФВ	–	фракція викиду
ХСН	–	хронічна серцева недостатність
ЦД	–	цукровий діабет
ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації
HbA1c	–	глікований гемоглобін
НОМА	–	індекс інсулінорезистентності
iNOS	–	індуцибельна NO-синтаза
PICP	–	карбокси-термінальний фрагмент проколагену I типу
SHR	–	спонтанно гіпертензивні щури