

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

КОСОВА ГАННА АНАТОЛІЇВНА

УДК-616.12-008.331.1-072:611.1-053.88/9

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ І СУДИН У
ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В СЕРЕДНЬОМУ І
ПОХИЛОМУ ВІЦІ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **КОЛЕСНИК Тетяна Володимирівна**, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, **МИХАЙЛОВСЬКА Наталія Сергіївна**, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

доктор медичних наук, професор, **ФУШТЕЙ Іван Михайлович**, професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології, Державний заклад "Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України", проректор з наукової роботи, заслужений діяч науки і техніки України.

Захист відбудеться «12» травня 2021 р. о «10-00» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» (49044, м. Дніпро, Соборна площа, 2а).

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

Автореферат розісланий «12» квітня 2021 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

І. Я. Будзак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серед серцево-судинних захворювань, які є основною причиною смертності в осіб похилого віку, найбільше розповсюдження має артеріальна гіпертензія (АГ). Тенденція в демографічному розподілі населення за віком показує зростання частки осіб похилого та старечого віку як в західних країнах, так і в Україні зокрема (Кармазіна О.О., 2018). В Україні в структурі серцево-судинних захворювань АГ посідає провідне місце і складає 46,7 % (Коваленко В. М. та співавт., 2016; Дудник С.В., 2016).

Як і багато інших захворювань, поширеність АГ збільшується з віком, при цьому розповсюдженість постійно зростає протягом останнього часу – з 27 % у пацієнтів у віці до 60 років до 74 % у пацієнтів старше 80 років (Oliveros E. et al., 2020). Вік є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань у дорослих (Rodgers J. et al., 2019).

Відомо, що наявність АГ значно підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як серцева недостатність, інфаркт міокарда та інсульт (Anker D. et al., 2018), (Benjamin E. et al., 2019; Oliveros E. et al., 2020) та значно погіршує якість життя хворих шляхом порушення когнітивних функцій (Михайловська Н.С. та співавт., 2019).

Артеріальна гіпертензія сприяє розвитку ранніх змін в артеріях, що відповідає концепції раннього старіння судин (Nilsson P., 2015). Артеріальна жорсткість збільшується з віком, що призводить до посилення відображеної пульсової хвилі та збільшення центрального пульсового артеріального тиску (ЦПАТ) (Cheng H. et al., 2020). Високий центральний систолічний артеріальний тиск (ЦСАТ) і ЦПАТ посилює пошкодження органів-мішеней, що в свою чергу призводить до збільшення ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ) (Eguchi K. et al., 2018; Karakuş M. et al., 2017; Chi C. et al., 2017). Вимірювання артеріальної жорсткості у літніх пацієнтів може потенційно удосконалити визначення уражень органів, обумовлених гіпертензією, і адаптувати подальшу терапевтичну стратегію (Laurent S. et al., 2020; Omboni S. et al., 2016).

Збільшуючись з віком, жорсткість аорти підвищує післянавантаження на ЛШ і потребу міокарда в кровопостачанні, призводячи в свою чергу до гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) та в подальшому – діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) (Solovjova S. et al., 2016; Kobalava Zh. et al., 2016; Vasan R. et al., 2019). Латентна фаза, в якій ДД ЛШ розвивається і прогресує безсимптомно до появи перших ознак СН, являє собою потенційний час для втручання з метою запобігання ускладнень (Jeong E. et al., 2015). Взаємозв'язки між віком, гіпертрофією ЛШ і формуванням ДД ЛШ залишаються не до кінця вивченими.

Актуальним залишається значимість впливу спеціальних хронобіологічних характеристик артеріального тиску (АТ) на ремоделювання і порушення функцій серця і судин. У результатах багатьох досліджень було показано, що 24-годинний середній АТ і нічний АТ тісніше корелюють з тяжкістю гіпертензивного ураження органів-мішеней, ніж офісний АТ, а також

більш достовірно пов'язані з регресом ураження органів-мішеней, опосередкованого антигіпертензивної терапією (Yang W. et al., 2018; Wen R. et al., 2020).

В ряді досліджень було показано, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є одним з основних механізмів регуляції АТ і відіграє важливу роль в формуванні структурно-функціональних змін лівих відділів серця (Rani V. et al., 2017; Bahramali E. et al., 2017; Yang W. et al., 2015). Прогнозування перебігу та ефективності лікування АГ з урахуванням поліморфізму генів АПФ і генів рецептора ангіотензину-II типу 1 (ATP1) є одним із перспективних напрямків сучасної кардіології (Фуштей І.М. та співавт., 2020; Жебель В.М. та співавт., 2019).

У зв'язку з постарінням населення, вивчення можливостей корекції довгострокових наслідків АГ спрямовано у бік пацієнтів похилого віку. Сучасні погляди на контроль досягнення цільового рівня АТ кардинально змінилися. На сьогодні це не тільки контроль рівня офісного та домашнього АТ, але і досягнення цільових рівнів АТ за всі періоди доби за даними добового моніторингу (ДМАТ), нормалізація ступеня нічного зниження АТ та його варіабельності (Kario K. et al., 2016).

Таким чином, покращення якості діагностики артеріальної гіпертензії у хворих в середньому та похилому віці на основі вивчення традиційних і спеціальних хронобіологічних характеристик добового профілю АТ, пружно-еластичних властивостей судинної стінки, поліморфізму генів РААС і визначення нових методичних підходів до оцінки ефективності антигіпертензивної терапії є актуальним напрямком кардіології та обумовлює необхідність подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини З ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Клініко-генетичні аспекти перебігу та лікування артеріальної гіпертензії у хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень» (державний реєстраційний номер 0111U001369), «Пружно-еластичні властивості судинної стінки у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну серцеву недостатність» (державний реєстраційний номер 0114U002263) та кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Гендерні та вікові особливості діагностики, лікування, первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань» (державний реєстраційний номер – 0112U008275) термін виконання – 01.2017-12.2021 рр. У межах зазначеної теми автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами з артеріальною гіпертензією.

Мета дослідження: удосконалення діагностики артеріальної гіпертензії у хворих середнього та похилого віку на основі оцінки впливу гемодинамічних і генетичних факторів на зміни структурно-функціонального стану серця і судин та оптимізація контролю ефективності антигіпертензивної терапії за даними довготривалого спостереження.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ, в залежності від віку і наявності порушень діастолічної функції ЛШ.

2. Вивчити традиційні і спеціальні хронобіологічні характеристики АГ та їх взаємозв'язок зі структурно-функціональними змінами серця у хворих на АГ, в залежності від віку і наявності порушень діастолічної функції ЛШ.

3. Вивчити пружно-еластичні властивості артеріальної стінки, стан брахіоцефальних артерій та їх взаємозв'язок зі структурно-функціональними змінами серця у хворих на АГ в залежності від віку і наявності порушень діастолічної функції ЛШ.

4. Вивчити вплив поліморфізму генів системи РАС (I/D гена АПФ, А1166 С гена к рецепторам ангіотензину II 1-го типу) на структурно-функціональний стан серця у хворих на АГ середнього та похилого віку.

5. Дослідити виживаність обстежених хворих на АГ в залежності від віку та поліморфізму генів системи РАС (I/D гена АПФ, А1166 С гена к рецепторам ангіотензину II 1-го типу).

6. Оцінити динаміку змін структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ похилого та середнього віку в залежності від ефективності антигіпертензивної терапії за результатами довготривалого спостереження.

Об'єкт дослідження: есенціальна артеріальна гіпертензія II та III стадії у пацієнтів похилого і середнього віку.

Предмет дослідження: характеристики добового профілю артеріального тиску, структурно-функціональний стан серця, їх динаміка під впливом довготривалої антигіпертензивної терапії, стан екстра- та інтракраніальних судин, пружно-еластичні властивості артеріальної стінки, поліморфізм генів ренін-ангіотензинової системи, виживаність хворих.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, дані фізикального обстеження); лабораторні (ліпідограма, креатинін, глюкоза натще); інструментальні - добуве моніторування артеріального тиску, трансторакальна ехокардіографія, супрасистолична артеріографія, ультразвукове дослідження екстра- та інтракраніальних артерій; молекулярно-генетичне дослідження з визначенням поліморфних маркерів гена АПФ (Insertion/Deletion) і гена АТ1 рецепторів до ангіотензину II (А1166С), статистичний аналіз отриманих результатів (параметричні та непараметричні методи, кореляційний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше у пацієнтів з АГ похилого та середнього віку проведено комплексну оцінку традиційних та спеціальних хронобіологічних показників добового профілю АГ та удосконалено методологію діагностики АГ за даними ДМАТ шляхом встановлення особливостей циркадного профілю АГ.

Визначено найбільш вагомні характеристики, які впливають на розвиток патологічних змін структурно-функціонального стану серця і судин у хворих на АГ в залежності від віку, а саме: рівень і показники навантаження САТ і ДАТ

вночі, показники ранкового підйому АТ, варіабельність (ВАР) АТ, індекс переважання гіпертензії, індекс рівномірності гіпертензії, SAI, DAI.

Доповнено наукові дані щодо негативного впливу підвищення ДАТ на ремоделювання лівих відділів серця у хворих похилого віку, що підтверджується кореляційними зв'язками рівня ДАТ вночі зі збільшенням розміру лівого передсердя (ЛП), тривалості підвищення ДАТ вночі і швидкості ранкового підйому ДАТ – зі збільшенням індексу маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ).

Вперше показано, що у хворих на АГ похилого віку прогресування діастолічної функції (ДФ) ЛШ асоційовано із ВАР ДАТ вночі, а у пацієнтів середнього віку – із ВАР ДАТ вдень. Доповнено наукові дані про негативний вплив порушень хронобіологічної структури АТ на ДФ ЛШ у пацієнтів з АГ як похилого, так і середнього віку.

Вперше вивчено динамічні властивості короткострокових коливань САТ і ДАТ та встановлено їх асоціацію із збільшенням ІММЛШ, погіршенням ДФ ЛШ у хворих похилого та середнього віку. Розширені наукові дані про взаємозв'язок змін пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки і показників, що характеризують стан ДД ЛШ.

Доповнено наукові дані про особливості структурно-функціонального стану серця в залежності від поліморфізму гена АПФ і гена АТ1 рецепторів до ангіотензину II у пацієнтів з АГ похилого і середнього віку. При визначенні I/D поліморфізму гена АПФ уточнено, що погіршення ДФ ЛШ у хворих з II-генотипом пов'язано зі збільшенням ВАР САТ вночі, а у пацієнтів з ID-генотипом – зі зростанням величини ранкового підйому САТ і з підвищеною ВАР ДАТ вдень. При визначенні A1166C поліморфізму гена R1AII у хворих з AC-генотипом встановлено асоціацію ДФ ЛШ із індексом рівномірності ДАТ, з CC-генотипом – із швидкістю та індексом його ранкового підйому.

Аналіз виживаності у обстежених хворих за генотипом продемонстрував зменшення тривалості життя без досягнення кінцевих точок у хворих з II-генотипом АПФ, порівняно з ID генотипом та DD-генотипом (log-rank тест; $p = 0,04$).

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоновано для виявлення порушень хронобіологічної структури АТ у хворих на АГ похилого та середнього віку при проведенні ДМАТ визначати синхронність циркадних ритмів САТ і ДАТ, розраховувати індекс рівномірності АТ та індекс переважання гіпертензії.

Рекомендовано при визначенні величини SAI більше 50 %, а величини DAI менш ніж 40 % за даними супрасistolічної артеріографії у хворих на АГ похилого віку проводити детальну оцінку показників ДФ ЛШ з метою своєчасної діагностики її порушень. Запропоновано хворим на АГ середнього віку, у яких визначається підвищення рівня швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) вище індивідуальних референтних значень, скоригованих за віком, визначати характеристики хронобіологічної поведінки АТ з подальшим використанням хронотерапевтичного підходу в призначенні антигіпертензивної терапії.

Аргументовано доцільність визначення поліморфізму генів системи РАС у хворих на АГ середнього і похилого віку для раннього виявлення розвитку ДД ЛШ та гіпертрофії ЛШ.

При проведенні контролю ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на АГ середнього і похилого віку рекомендовано оцінювати не тільки досягнення цільових рівнів АТ за всі періоди доби, але і нормалізацію циркадного ритму, варіабельності АТ, величини і швидкості ранкового підйому та індексу переважання гіпертензії.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в лікувальну практику кардіологічного і терапевтичного відділення КП «Криворізька міська лікарня № 9» КМР м. Кривий Ріг, терапевтичного відділення КП «Криворізька міська лікарня № 8» КМР м. Кривий Ріг, терапевтичного відділення КП «Криворізька міська лікарня № 2» КМР м. Кривий Ріг, кардіологічного і терапевтичного відділення КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 11» ДМР м. Дніпро.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчально-педагогічному процесі кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та проаналізовано наукову літературу узагальнення літературних даних з обраної теми. Здобувачем визначено методи і обсяг дослідження, сформульовані мета, завдання та шляхи їх вирішення. Дисертантом сформовано групи пацієнтів, проведено клінічне обстеження і динамічне довготривале спостереження за хворими. Автор самостійно проводила добове моніторування АТ, супрасistolічну артеріографію. Здобувачем була створена база даних, проведена статистична обробка отриманих результатів та їх інтерпретація, написані й оформлені всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і запропоновані практичні рекомендації, забезпечено впровадження результатів дослідження у клінічну практику, підготовлено матеріали до публікацій. Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій. Дисертація є самостійним науковим дослідженням здобувача.

Апробація отриманих результатів дослідження. Основні положення роботи були представлені та обговорені на науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (м. Харків, 2020 р.), на Європейському конгресі з профілактики серцево-судинних захворювань Euro Prevent (м. Любляна, Словенія, 2018 р.), на XVII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Вікові та хронобіологічні аспекти медицини та фармації» 4-5 жовтня (м. Чернівці, 2018 р.), VII науково-практичній конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (м. Київ, 2017 р.), науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (м.

Харків, 2017 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2016 і 2017 рр.), 26-му Європейському конгресі з гіпертензії і серцево-судинної профілактики (м. Париж, 2016 р.).

Апробація дисертаційної роботи відбулася на міжкафедральному засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини 1, внутрішньої медицини 2 та фтізіатрії, внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 8 від 7 грудня 2020 р.).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 19 наукових праць, з них 8 статей у фахових наукових виданнях України, (6 – в журналах, що індексуються у міжнародних наукометричних базах, 1 робота – без співавторів), 11 тез доповідей у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій, з'їздів і конгресів, у тому числі 2 – у міжнародних виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена українською мовою на 217 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (34 кирилицею та 203 латиною), додатків. В тексті міститься 24 таблиці, 29 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань в дослідження було включено 150 хворих на есенціальну АГ II та III стадії (чоловіків – 70 (46,67 %), жінок – 80 (53,33 %)), середній вік 56,0 (50,0; 63,0) років, обстеження яких проводилось в КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 11» Дніпропетровської обласної ради м. Дніпро, а також в КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 2» Дніпропетровської обласної ради м. Дніпро.

В залежності від віку хворі були розподілені на 2 групи: в I групу увійшли 60 осіб похилого віку (60-75 років): 24 чоловіка (40,0 %) та 36 жінок (60,0 %); у II групу увійшли 90 осіб середнього віку (45 – 59 років): 46 чоловіків (51,11 %) та 44 жінки (48,89 %). Середній вік в I групі склав 64,0 (61,5; 66,0) років, у II групі – 51,0 (47,0; 55,0) років. Гіпертонічну хворобу II стадії встановлено у 41 (68,33 %) пацієнта в I та у 74 (82,22 %) в II групі, ГХ III стадії (за наявності атеросклеротичної бляшки) – у 19 (31,67 %) хворих в I групі та у 16 (17,78 %) хворих в II групі. Рівень офісного САТ в I групі склав 151,76 (140,25; 160,46) мм рт.ст., в II групі – 153,84 (144,60; 162,40) мм рт. ст.; рівень офісного ДАТ склав 84,67 (78,54; 90,82) мм рт. ст. в I групі та 94,86 (86,72; 104,58) мм рт. ст. – в II групі відповідно. Верифікацію діагнозу АГ здійснювали згідно з Клінічною настановою «Артеріальна гіпертензія» Асоціації кардіологів України (2017 р.) і рекомендацій з ведення АГ Європейського товариства кардіологів/ Європейського товариства гіпертензії (ЄТК/ЄТГ) (2018 р.), Міжнародного товариства гіпертензії (2020 р.). Дизайн роботи погоджено з комісією з питань біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ

України» (протокол № 3 від 22.12.2012 р.). Клінічна характеристика хворих наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика груп дослідження

Показники	Усі обстежені n=150	Група I n=60	Група II n=90
чоловіки (n, %)	70 (46,67 %)	24 (40,0 %)	46 (51,11 %)
жінки (n, %)	80 (53,33 %)	36 (60,0 %)	44 (48,89 %)
Середній вік, роки	56,0 (50,0; 63,0)	64,0 (61,50; 66,0)	51,0 (47,0; 55,0)*
Стаж АГ, роки	10,0 (5,0; 16,0)	12,50 (7,50; 18,0)	7,50 (4,0; 15,0) *
ІМТ, кг/м ²	29,40 (27,20; 32,0)	29,20 (27,30; 30,9)	30,10 (27,10; 33,20)
Паління, (n, %)	22 (14,70 %)	8 (13,30 %)	14 (15,60 %)
Глюкоза, ммоль/л	4,60 (4,10; 5,32)	4,75 (4,0; 5,55)	4,50 (4,20; 5,30)
ШКФ _{СКД-ЕРІ} , мл/хв/1,73м ²	77,17±1,97	71,06±2,79	81,53±2,58 *

Примітка. * – різниця між групами достовірна (p<0,05).

Критерії включення у дослідження: есенціальна АГ II-III стадії; вік пацієнтів від 45 до 74 років; серцева недостатність (СН) із збереженою фракцією викиду, I-II А стадії, I-II функціональних класів (ФК) (по NYHA). На момент включення в дослідження пацієнти не отримували регулярну антигіпертензивну і ліпідзнижувачу терапію.

Критерії виключення з дослідження: симптоматичні форми АГ; гострий інфаркт міокарда; хронічна ішемічна хвороба серця; СН із зниженою фракцією викиду ЛШ; СН із збереженою фракцією викиду ЛШ ІБ – III стадії, III-IV ФК (по NYHA); фібриляція та тріпотіння передсердь; АВ-блокада II – III ступеню; вроджені та набуті вади серця; гостре порушення мозкового кровообігу та транзиторна ішемічна атака в анамнезі; бронхіальна астма і хронічні обструктивні захворювання легень з тяжкою дихальною недостатністю; хронічна ниркова недостатність із зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м² за формулою СКД-ЕРІ; цукровий діабет; атеросклероз судин нижніх кінцівок; активні інфекційні та онкологічні захворювання.

Особливості добового профілю АТ і хронобіологічні характеристики аналізували за даними ДМАТ за допомогою монітору CardioTens («Meditech Ltd», Угорщина). Проводили аналіз і оцінку традиційних показників - середньодобові, середньоденні, середьнонічні та в ранні ранкові години (з 4:00 до 10:00 ранку) значення САТ (САТ₂₄, САТ_д, САТ_н, САТ_{сп}), ДАТ (ДАТ₂₄, ДАТ_д, ДАТ_н, ДАТ_{сп}) та пульсового АТ (ПАТ₂₄, ПАТ_д, ПАТ_н, ПАТ_{сп}), оцінювали показники «навантаження тиском» (індекси часу (ІЧ) та площі (ІП) гіпертензії) та ВАР АТ, додаткові характеристики (подвійний добуток, величину (ВРП), швидкість (ШРП) і індекс (ІРП) ранкового підйому АТ, індекс

«неблагополуччя» в ранковий період (ІН)). Циркадний ритм (ЦР) АТ визначали за ступенем нічного зниження (СНЗ) САТ і ДАТ з виділенням 4-х типів добових кривих (dipper, non-dipper, over-dipper, night-picker). Розраховували також спеціальні характеристики хронобіологічної структури АТ: десинхроноз циркадних ритмів – питома вага осіб з різними варіантами ЦР САТ та ДАТ; індекс рівномірності гіпертензії (ІРГ), що розраховується по різниці індексів площі (ІП) у денний та нічний періоди відповідно для САТ і ДАТ та свідчить про домінування денної або нічної АГ; індекс переваги гіпертензії (ІПГ), що розраховується за різницею ІП САТ і ІП ДАТ у різні часові інтервали доби для оцінки ступеня переваги систолічної або діастолічної АГ; динамічні характеристики варіабельності АТ оцінювали з використанням інформаційної технології обробки даних ДМАТ «NeuroModelDBPM» (Колесник Т. В., 2007 р.).

Ехокардіографічне (ЕХОКГ) дослідження проводилося на апараті Philips HD 7 Diagnostic Ultrasound System (Нідерланди). Визначали розмір ЛП, кінцевий діастолічний, систолічний розміри (КДР та КСР) та об'єми (КДО та КСО) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШ). Враховуючи значення ІМТ 29,20 (27,30; 30,9) кг/м² в І та 30,10 (27,10; 33,20) кг/м² в ІІ групі відповідно, що відповідає надлишковій масі тіла і ожирінню, розраховували ІММЛШ/р^{2,7}. Діастолічна функція ЛШ оцінювалася за співвідношенням Е/А, значення менше 1,0 вважалося ознакою її порушення (American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, 2016 р.).

Стан пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки оцінювали за даними супрасистолічної артеріографії (осцилометричний прилад Arteriograph, Tensiomed, Угорщина). Оцінювали ЦСАТ та ЦПАТ, швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) в аорті, час відображеної пульсової хвилі (RT) за стандартною методикою. Для оцінки рівня ШРПХ використовували 2 діагностичних порогових значення: ШРПХ ≥ 10 м/с (ЄТК/ЄТГ 2018 р.) та індивідуальний діагностичний поріг в залежності від віку і ступеня АГ (Arterial Stiffness 'Collaboration, 2010). Дуплексне і триплексне сканування сонних артерій у В-режимі проводили за стандартною методикою (Апарат УЗД “Philips Envisor”) (Нідерланди).

Для виконання поставлених задач був розроблений протокол дослідження, який включав ІІІ етапи. На І етапі проводили клініко-лабораторне обстеження, ДМАТ, ЕХОКГ, дуплексне й триплексне сканування екстра- та інтракраніальних судин, супрасистолічну артеріографію та визначення поліморфізму генів РААС. Відповідно до завдань дослідження проведено розподіл обстежених хворих в залежності від порушеної або збереженої ДФ ЛШ на підгрупи: І групу розділили на ІА – 44 хворих з ДД ЛШ і ІВ – 12 осіб зі збереженою ДФ ЛШ, ІІ групу на ІІА та ІІВ – в які увійшли 46 і 40 хворих відповідно. В ході ІІ етапу дослідження через 6 місяців після первинного обстеження 25 пацієнтам І групи і 35 хворим ІІ групи було проведено повторне клінічне обстеження, ДМАТ та ЕХОКГ з оцінкою впливу АГТ на структурно-функціональний стан серця і особливо на динаміку змін ДФ ЛШ. З урахуванням наявності високого та дуже високого ССР, всім хворим

призначалась комбінована антигіпертензивна терапія (АГТ), за принципом превентивної хронотерапії та передбачала використання двох або трьохкомпонентної комбінації АГ препаратів основної лінії, призначених індивідуально з урахуванням піків АТ, циркадного ритму АТ та фармакокінетики використовуваних засобів таким чином, щоб очікуваний максимальний антигіпертензивний ефект приходився на періоди доби з найбільшими цифрами АТ. Основу АГТ склали ІАПФ або БРА II в поєднанні з антагоністами кальцієвих каналів або/та діуретиками. Двокомпонентну терапію приймали – 40,0% 51,43% хворих в I групі і в II групі відповідно. Трьохкомпонентна терапія була призначена – 60,0 % хворим в I групі та 48,57 % в II групі. На III етапі повторне загально-клінічне обстеження, ДМАТ та ЕХОКГ було проведено 21 хворим I групи і 28 хворим II групи. Проводили реєстрацію частоти первинних кінцевих точок (випадки смерті від серцево-судинних причин) і комбінованих вторинних кінцевих точок (випадки розвитку ССУ – гострого інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, порушень серцевого ритму).

Ефективність АГТ оцінювали на II етапі через 6 місяців, на III етапі – через $48,5 \pm 1,6$ місяців за наступними критеріями: досягнення цільового рівня АТ за даними ДМАТ - $<130/80$ мм рт.ст. за добу; $<135/85$ мм рт.ст. вдень і $<120/70$ мм рт.ст. вночі, хороша відповідь на лікування – зниження (Δ) САТ на 10-20 мм рт.ст. і Δ ДАТ – 6-10 мм рт.ст; відсутність відповіді на лікування – Δ САТ <10 мм рт.ст. і Δ ДАТ <6 мм рт.ст. Додатково оцінювали нормалізацію циркадного ритму та варіабельності АТ, хронобіологічних характеристик АТ.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Перевірка кількісних ознак на нормальність розподілу проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка. Описова статистика для кількісних показників представлена у вигляді середнього арифметичного і середньоквадратичної (стандартної) помилки середнього ($M \pm m$) за умови нормального розподілу та у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху Me (25 %; 75 %) – у разі асиметричного розподілу. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. Оцінка достовірності різниці середніх проводилася для кількісних ознак з нормальним розподілом за критерієм Стьюдента (t), для кількісних ознак з асиметричним розподілом за критерієм Манна-Уїтні (U) для непов'язаних вибірок та критерієм Вілкоксона (W) – для пов'язаних вибірок; вірогідність різниці відносних показників з використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Відмінність у всіх випадках вважали достовірною при $p < 0,05$. Для вивчення характеру та сили взаємозв'язку між змінними використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r), коефіцієнта кореляції Спірмена. Оцінку кумулятивних частот робили шляхом побудування кривих Каплана-Майєра. Порівняння двох кривих проводили за допомогою лог-ранк тесту.

Результати дослідження та їх обговорення. Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану серця показав, що групи хворих на АГ

середнього і похилого віку були зіставні за КДР, КСР, КДО, КСО ЛШ та розміром ЛП, а також за наявністю і ступенем гіпертрофії ЛШ. Аналіз показників ДФ ЛШ показав, що значення піку А в І групі (82,0 (75,0; 92,5) м/сек) вище на 15,90 % ніж в ІІ групі (69,0 (61,0; 81,0) м/сек) ($p < 0,01$). Встановлено зниження Е/А нижче нормативної величини як в І групі (0,78 (0,71; 0,84)) так і в ІІ групі (0,89 (0,77; 1,25)), при цьому Е/А у хворих І групи було значно менше на 12,36 % ($p < 0,05$) ніж в ІІ групі, а кількість пацієнтів з ДД ЛШ була більше на 78,57 % проти 53,49 % в І та ІІ групах відповідно ($\chi^2=9,194$; $p < 0,01$). Визначено, що у пацієнтів з АГ середнього віку структурні показники серця залежать від стану ДФ ЛШ: величини КДР і КДО ЛШ у хворих з ДД ЛШ менші на 4,69% і 10,60% відповідно ($p < 0,05$), ніж у хворих зі збереженою ДФ ЛШ.

При аналізі результатів ДМАТ встановлено, що пацієнти похилого віку характеризувались достовірно на 7,65 % вищим рівнем САТ і на 23,33 % більшим ІЧ САТ вночі (136,49 (122,63; 147,64) мм. рт.ст. і 90,66 (58,80; 100,0) %) ніж пацієнти середнього віку (126,06 (117,4; 141,38) мм. рт.ст. і 69,51(35,71; 100,0) %); при рівні ДАТ за добу і вдень (80,58 (76,92; 90,86) і 83,57 (79,54; 91,84) мм. рт.ст.) вірогідно меншому ніж в ІІ групі (89,66 (81,35; 96,32) і 93,65 (85,73; 100,57) мм. рт.ст.) ($p < 0,001$). Рівень ДАТ вночі (73,25 (65,28; 82,24) мм. рт.ст.) був порівняний з ІІ групою (76,69 (69,5; 84,0) мм. рт.ст.), що свідчить про збереження підвищеного рівня ДАТ вночі у пацієнтів похилого віку. Рівень ПАТ за всі часові періоди доби в І групі був значно вище аналогічних показників у пацієнтів ІІ групи ($p < 0,001$). Аналіз показників «навантаження» АТ показав, що величина ІІІ САТд в І та ІІ групах пацієнтів не відрізнялась, але ІІІ САТн у пацієнтів І групи був достовірно більше в 2,12 рази та ніж у пацієнтів ІІ групи (412,09 (137,45; 650,83) мм рт.ст. × год проти 194,61 (74,86; 515,14) мм рт.ст. × год відповідно) ($p = 0,016$).

При вивченні хронобіологічних характеристик добового профілю АТ був проведений аналіз індексу переважання гіпертензії, що дозволяє діагностувати перевагу систолічної або діастолічної гіпертензії для різних часових інтервалів доби.

Переважає підвищеного САТ над ДАТ вдень встановлено у більшій частки хворих в І групі – 42 (70,0 %) пацієнта, в порівнянні з 47 (52,22 %) пацієнтами з систолічною АГ в ІІ групі ($\chi^2 = 4,40$; $p = 0,03$). Переважне підвищення САТ над ДАТ вночі зареєстровано у 37 (61,67 %) пацієнтів І групи проти 24 (26,67 %) хворих ІІ групи ($\chi^2 = 16,56$; $p = 0,001$).

Групи вірогідно відрізнялись за частотою хронотипів за індексом рівномірності САТ і ДАТ, що характеризує переважання денної або нічної АГ. Величина ІРГ САТ в І групі (52,27 (-148,24; 161,84)) була на 45,56 % менше ніж в ІІ групі (96,01 (12,09; 242,11)) ($p = 0,006$), а ІРГ ДАТ (-15,9 (-118,99; 44,84)) також був значно нижче в порівнянні з хворими ІІ групи (32,83 (-46,19; 106,37)) ($p = 0,004$).

В І групі частка пацієнтів з нічною АГ за САТ і ДАТ (23,33%) була достовірно більше (на 16,66 %) ніж в ІІ групі (6,67 %) ($p = 0,02$), а денна АГ за САТ і ДАТ реєструвалась значно рідше (на 14,44 %) ніж в ІІ групі ($p < 0,001$).

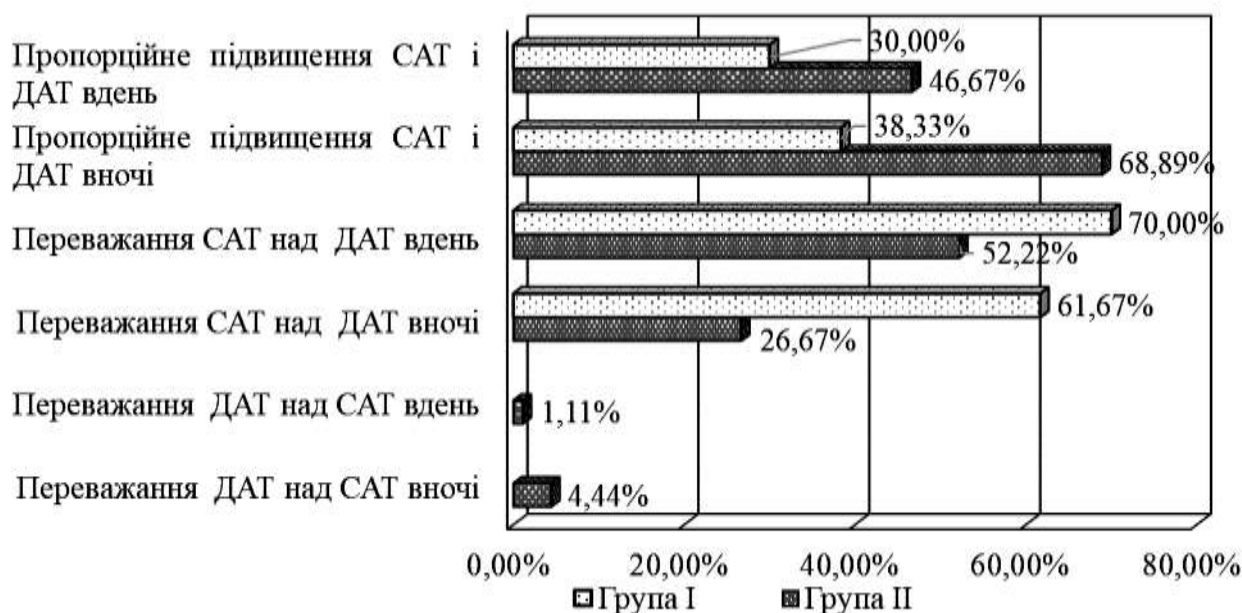


Рисунок 1 – Розподіл пацієнтів за індексом переважання АГ в групах дослідження

При вивченні взаємозв'язку характеристик структурно-функціонального стану серця з показниками ДМАТ по групах встановлено, що в I групі розмір ЛП корелював з рівнем ДАТ вночі ($r = +0,51$; $p < 0,05$) і ІІ ДАТ вдень і вночі ($r = +0,53$ та $r = +0,55$; $p < 0,05$), ТМШП – з ДАТ вночі ($r = +0,60$; $p < 0,05$), ІММЛШ – з ІІІ САТ вночі ($r = +0,51$; $p < 0,05$), ІЧ ДАТ в нічний період ($r = +0,53$; $p < 0,05$), ІММЛШ/зріст^{2,7} був асоційований зі зростанням ШРП ДАТ ($r = +0,58$; $p < 0,05$).

В II групі на збільшення розміру ЛП впливало зростання рівня САТ₂₄ ($r = +0,44$; $p < 0,05$), ІІІ САТ₂₄ ($r = +0,54$; $p < 0,05$), ІІІ САТ_д ($r = +0,47$; $p < 0,05$) та рівень ПАТ в нічні години ($r = +0,49$; $p < 0,05$), а збільшенню ІММЛШ сприяло зростання рівня САТ та ІІІ САТ саме вночі ($r = +0,50$ і $r = +0,52$; $p < 0,05$).

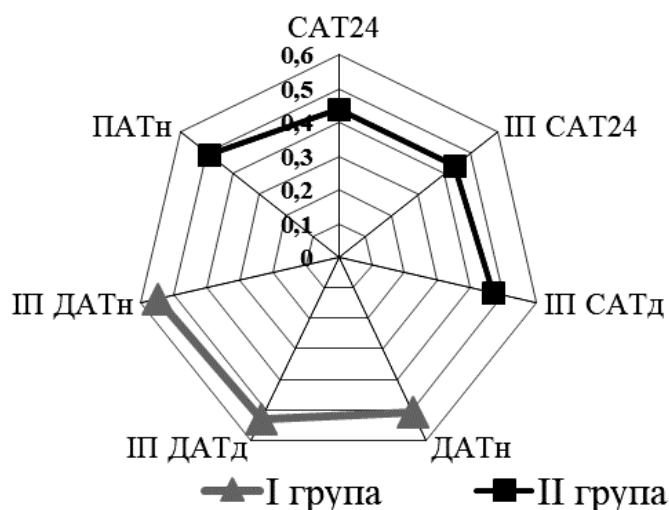


Рисунок 2 – Кореляційні взаємозв'язки між розміром ЛП та показниками добового профілю АТ

Показники ДФ ЛШ в I групі корелювали з параметрами ДАТ, а саме: пік Е пов'язаний з ІЧ ДАТн ($r = -0,53$; $p < 0,05$), а величина піку А і градієнт тиску піку А – з ВАР ДАТ вночі ($r = +0,56$; і $r = +0,65$ відповідно; $p < 0,05$). Погіршення ДФ ЛШ в II групі у вигляді зменшення Е/А асоціювалось з ВАР ДАТ вдень ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

При розподілі хворих на підгрупи в залежності від збереженої або порушеної ДФ ЛШ встановлено, що пацієнти похилого віку з ДД ЛШ ІА підгрупи характеризувались достовірно вищим рівнем САТ вночі ніж хворі середнього віку з ДД ЛШ ІА підгрупи (137,46 (125,29; 147,68) мм рт.ст. проти 123,09 (114,7; 141,27) мм рт.ст.; $p = 0,015$). У хворих ІА підгрупі рівень ВАР ДАТ вдень був найвищий (10,32 (9,41; 12,32) мм рт.ст.) і достовірно більше ніж в ІВ підгрупі (9,73 (8,48; 10,83) мм рт.ст.) ($p < 0,05$).

Аналіз змін ІІГ вдень показав, що саме у підгрупі хворих похилого віку із ДД ЛШ зареєстровано найбільшу частоту порушень хронобіологічної рівноваги: кількість хворих із переважанням підвищення САТ над ДАТ була достовірно на 37,88 % більше ніж у ІВ підгрупі ($p = 0,010$), на 25,20 % більше, ніж у ІА ($p = 0,012$) і на 29,55 % більше ніж у ІВ підгрупі ($p = 0,004$).

За результатами вивчення параметрів добового профілю АТ, які здійснюють негативний вплив на стан ДФ ЛШ встановлено, що в ІА підгрупі погіршення ДФ ЛШ у вигляді зниження Е/А корелювало з ІЧ ДАТ за добу і вдень ($r = -0,39$ і $r = -0,35$; $p < 0,05$), а у пацієнтів ІА підгрупі – швидкість піку А корелювала із рівнем САТ і ДАТ за добу і вдень ($r = +0,40$ і $r = +0,42$; $p < 0,05$) та «показниками навантаження» САТ за всі періоди доби, ІІ ДАТ за добу і вдень.

Порівняльний аналіз пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки показав, що пацієнти похилого віку демонстрували тенденцію до вищого рівня ЦСАТ ніж пацієнти з АГ середнього віку: 161,00 (135,00; 171,50) мм рт.ст. проти 152,30 (135,40; 168,50) мм рт.ст., що є ознакою більш значного підвищення судинної жорсткості. Величина ЦПАТ у I групі склала 67,0 (60,10; 81,00) мм рт. ст., що на 18,51% вище ніж в II групі – 54,6 (44,10; 67,00) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Значення ШРПХ в I групі було дещо вище – 11,20 (10,00; 12,50) м/с ніж у хворих II групи – 10,6 (9,30; 11,90) м/с, але вірогідно не відрізнялось. Величина SAI у хворих похилого віку 53,25 (47,90; 73,10) % перевищувала нормальне значення і була вище ніж у пацієнтів середнього віку 48,25 (44,80; 51,30) % ($p < 0,05$).

Згідно з результатами кореляційного аналізу встановлено взаємозв'язок між підвищенням SAI зі збільшенням віку хворих ($r = +0,47$ і $r = +0,51$; $p < 0,05$). Зниження піку Е асоціювалось із підвищенням значення SAI ($r = -0,79$; $p < 0,05$) та зменшенням величини DAI ($r = +0,79$; $p < 0,05$).

За даними субаналізу в залежності від збереженої або порушеної ДФ ЛШ встановлено, що рівень ЦСАТ у пацієнтів в ІА і ІА підгрупах був дещо вище ніж у хворих похилого і середнього віку із збереженою ДФ ЛШ, але різниця мала характер тенденції. Величина SAI перевищувала нормальний рівень і була найвищою у пацієнтів ІА підгрупи 54,50 (50,20; 73,50) % порівняно зі значенням в ІВ 46,50 (45,60; 47,30) % ($p < 0,05$), ІА 48,0 (44,40; 51,70) %

($p = 0,001$) та ІВ підгрупах 49,60 (45,20; 50,90) % ($p < 0,05$), що свідчить про скорочення діастолічного індексу площі серцевого циклу і порушення коронарної перфузії. Найбільший вплив на підвищення рівня ЦСАТ у пацієнтів ІА підгрупи здійснювали збільшення рівня САТ вночі і в ранкові години ($r = +0,60$ і $r = +0,55$; $p < 0,05$) та ПАТ вночі ($r = +0,50$; $p < 0,05$).

Збільшення SAI і зниження DAI в ІА підгрупі асоціювалось із зменшенням швидкості піку E ($r = -0,72$ і $r = +0,72$; $p < 0,05$) і відповідало погіршенню ДФ ЛШ. Величина ІПГ вдень і вночі була пов'язана зі зростанням артеріальної жорсткості – підвищення ЦСАТ ($r = +0,57$ і $r = +0,65$; $p < 0,05$). У хворих ІА величина ШРПХ асоціюється з ІПГ вдень ($r = +0,57$; $p < 0,05$), що вказує на значний вплив переважання підвищення САТ над ДАТ вдень на розвиток обумовленого гіпертензією ураження судинної стінки. Значення ІПГ у цих хворих пов'язано із величиною RT ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

За результатами порівняльного аналізу дуплексного сканування брахіоцефальних артерій встановлено наявність атеросклеротичної бляшки у 67,86 % хворих І групи та у 34,78 % пацієнтів ІІ групи ($\chi^2=8,63$; $p=0,003$). Частота реестрації зниження еластичності і наявності втрати диференціювання на шари сонних артерій у пацієнтів похилого віку (71,43 % і 75,00 %) була достовірно більша ніж у пацієнтів середнього віку (47,83 % і 43,47 %) ($\chi^2=7,80$ і $\chi^2=9,42$; $p < 0,01$).

При проведенні оцінки дистрибуції генотипів I/D поліморфізму гена АПФ виявлено переважання гетерозиготного генотипу ID – 62,96 % в І проти 42,22 % в ІІ групі. Встановлено вищу частоту генотипу DD у хворих середнього віку (33,33%) в порівнянні з хворими похилого віку (11,11%) ($\chi^2=4,44$; $p = 0,04$). За даними кореляційного аналізу показано, що у пацієнтів з ІІ-генотипом гену АПФ збільшення величини ІММЛШ/зріст^{2,7} пов'язане із рівнем САТд ($r = +0,47$; $p < 0,05$), ІЧ САТд ($r = +0,55$; $p < 0,05$) та ВРП ДАТ ($r = +0,48$; $p < 0,05$), із ID-генотипом – ІММЛШ/р^{2,7} асоційований з рівнем САТ₂₄, САТсп і ІЧ САТ₂₄ ($r = +0,35$; $r = +0,35$ і $r = +0,35$; $p < 0,05$), у хворих з DD-генотипом – було пов'язано з ВАР САТ вдень і в нічні години ($r = +0,53$ і $r = +0,55$; $p < 0,05$) та зменшенням СНЗ САТ і ДАТ ($r = -0,55$ і $r = -0,56$; $p < 0,05$). Погіршення ДФ ЛШ у пацієнтів з ІІ-генотипом у вигляді зростання піку А асоціюється із підвищенням ВАР САТн ($r = +0,57$; $p < 0,05$), у хворих з ID-генотипом – зниження Е/А взаємопов'язано із ВРП САТ ($r = -0,45$; $p < 0,05$), а у хворих з DD-генотипом із ВАР ДАТд ($r = -0,62$; $p < 0,05$).

При проведенні оцінки дистрибуції генотипів А/С поліморфізму гена А1166 С гена к рецепторам АП 1-го типу виявлено переважання гетерозиготного генотипу АС в І групі (40,74 %), в той час як серед пацієнтів ІІ групи і переважно зустрічався гомозиготний генотип АА (51,11 %), але встановлена різниця не була достовірною ($p > 0,05$). При визначенні А1166С поліморфізму гена R1AP встановлені кореляційні взаємозв'язки між ІММЛШ/зріст^{2,7} при АС-генотипі - з підвищенням ВАР ПАТ вдень і вночі ($r = +0,48$ і $+0,41$; $p < 0,05$), при СС-генотипі – з рівнем САТ, ДАТ і ПАТ вдень ($r = +0,85$, $r = +0,72$ і $r = +0,72$; $p < 0,05$), САТ і ДАТ в ранкові години ($r = +0,86$ і $r =$

+0,79; $p < 0,05$), ВАР САТ вдень та ВРП САТ ($r = +0,76$ і $r = +0,66$; $p < 0,05$), ІПГ вдень ($r = +0,79$; $p < 0,05$). Величина піку А пов'язана у хворих з АС-генотипом із ІР ДАТ ($r = -0,47$; $p < 0,05$), а у пацієнтів з СС-генотипом – зі ШРП І РП ДАТ ($r = +0,72$ і $r = +0,83$; $p < 0,05$).

За результатами довготривалого спостереження встановлено, що цільові рівні АТ зберігались у однакової частки хворих в І та ІІ групі – 42,86 %. У хворих І групи з цільовими рівнями АТ ІММЛШ/зріст^{2,7} зменшився на 4,87 % з 51,33 (43,53; 54,04) до 48,83 (43,70; 59,90) г/м^{2,7}, а у хворих без повного контролю АТ – збільшився на 5,27 %. В ІІ групі у пацієнтів з цільовим рівнем АТ ІММЛШ/зріст^{2,7} (46,44 (39,68; 51,65) г/м^{2,7}) був вірогідно менший на 12,13 % ніж у пацієнтів без повного контролю АТ – 52,85 (47,82; 63,42) г/м^{2,7} ($p < 0,05$). Величина Е/А у пацієнтів в І групі достовірно збільшилась з 0,73(0,65; 0,82) до 0,82 (0,73; 1,26) ($p < 0,05$), в ІІ групі значення Е/А зросло з 0,82 (0,76; 1,23) до 1,21 (0,79; 1,32), але підвищення мало характер тенденції.

За результатами вивчення виживаності хворих на АГ похилого і середнього віку – досягнення кінцевих точок (ССУ, смерть), встановлені достовірні відмінності між тривалістю життя без серцево-судинних ускладнень (log-rank тест; $p = 0,019$). Максимальну медіану виживаності встановлено у хворих на АГ середнього віку – 14 років (95 % ДІ 12 - 15 років) у порівнянні з хворими похилого віку – 7 років (95 % ДІ 5 - 13 років). Продемонстровано достовірне (log-rank тест; $p = 0,04$) розходження кривих Каплана-Майєра у бік зменшення тривалості виживання без кінцевих точок у пацієнтів із генотипом ІІ за геном АПФ (медіана виживаності 14,0 років, 95 % ДІ 13,0 - 15,0) порівняно з ІД (Ме = 17,0; 95 % ДІ 14,0 - 18,0) та DD (Ме = 16,0; 95 % ДІ 14,0 - 18,0).

Таким чином, в дослідженні встановлено, що найбільш значимий вплив на розвиток патологічних змін структурно-функціонального стану серця і судин у хворих на АГ в залежності від віку здійснюють рівень і показники навантаження САТ і ДАТ вночі, показники ранкового підйому АТ, ВАР АТ, індекс переважання гіпертензії, індекс рівномірності гіпертензії, SAI, DAI. Визначено, що при утриманні цільових рівнів АТ за всі періоди доби впродовж тривалого часу, можливо досягнення регресу патологічних змін структурно-функціонального стану серця у хворих похилого віку, зменшення ступеню ГЛШ і покращення ДФ ЛШ зокрема.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі вивчення традиційних і спеціальних хронобіологічних характеристик добового профілю артеріального тиску, пружно-еластичних властивостей судинної стінки і визначення поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи у хворих середнього та похилого віку представлено вирішення актуального завдання сучасної кардіології щодо вдосконалення діагностики артеріальної гіпертензії та оптимізації контролю ефективності антигіпертензивної терапії за даними довготривалого спостереження.

1. У пацієнтів з АГ похилого віку співвідношення Е/А вірогідно менше на 12,36 %, а пік А вище на 15,90 % у порівнянні з хворими на АГ середнього віку ($p < 0,05$). Порушення ДФ ЛШ у пацієнтів з АГ похилого віку реєструються достовірно частіше, ніж у хворих на АГ середнього віку: 78,57 % проти 53,49 % відповідно ($\chi^2=9,194$; $p < 0,01$). Структурні показники серця у пацієнтів з АГ середнього віку залежать від стану діастолічної функції ЛШ: величини КДР і КДО ЛШ у хворих з ДД ЛШ менші на 4,69% і 10,60% відповідно ($p < 0,05$), ніж у хворих зі збереженою ДФ ЛШ.

2. У пацієнтів з АГ похилого віку порівняно з хворими на АГ середнього віку встановлено вірогідне збільшення рівня САТ, ІЧ САТ вночі на 7,65 % та 23,33 % відповідно ($p < 0,001$), величини ПАТ вдень та вночі на 14,52 % та 17,96 % відповідно ($p < 0,001$), а також зменшення ДАТ вдень на 10,76 % ($p < 0,001$). Варіабельність ДАТ вдень у хворих середнього віку з ДД ЛШ більше на 5,72% ніж у пацієнтів зі збереженою ДФ ЛШ ($p < 0,05$). Встановлено більш значимі порушення хронобіологічної структури АТ у хворих похилого віку, що підтверджується переважанням підвищення САТ над ДАТ за ІПГ вдень (70,00% проти 52,22%) та вночі (61,77% проти 26,67%), а також збільшення частоти реєстрації нічної АГ за ІРГ САТ і ДАТ на 16,66 % ($p = 0,02$). У хворих на АГ похилого віку з ДД ЛШ частіше (на 37,88 %; $p < 0,05$) зустрічається патологічний варіант хронобіологічної поведінки АТ за ІПГ у порівнянні з хворими зі збереженою ДФ ЛШ.

3. У пацієнтів з АГ похилого віку зростання САТ вночі, ІЧ ДАТ вночі і ШРП ДАТ асоційовано зі збільшенням ІММЛШ ($r = +0,51$, $r = +0,53$ і $r = +0,58$ відповідно; $p < 0,05$); підвищення ДАТ вночі пов'язано з розміром ЛП ($r = +0,51$; $p < 0,05$) і ТМШП ($r = +0,60$; $p < 0,05$); тривалість підвищення ДАТ вночі і ВАР ДАТ вночі пов'язані з ДД ЛШ ($r = -0,53$ і $r = +0,65$ відповідно; $p < 0,05$). У хворих на АГ середнього віку ІММЛШ асоціюється лише із рівнем і ІЧ САТ вночі ($r = +0,50$ і $r = +0,52$ відповідно; $p < 0,05$), а ВАР ДАТ вдень асоційована із ДД ЛШ ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

4. У пацієнтів з АГ похилого віку з ДД ЛШ величина SAI на 8,00 % більше, аніж у хворих зі збереженою ДФ ЛШ та на 6,50 % більше, ніж у хворих середнього віку з ДД ЛШ ($p < 0,05$); значення DAI у хворих похилого віку з ДД ЛШ нижче на 5,10 %, ніж у хворих середнього віку з ДД ЛШ ($p < 0,05$). Збільшення SAI і зменшення DAI у пацієнтів похилого віку асоціюється з ДД ЛШ ($r = -0,79$ і $r = +0,79$ відповідно; $p < 0,05$), збільшення ЦСАТ – з САТ вночі і в ранкові години ($r = +0,60$ і $r = +0,55$ відповідно; $p < 0,05$); а у пацієнтів середнього віку прискорення ШРПХ та скорочення часу повернення зворотної пульсової хвилі пов'язано з ІПГ вдень ($r = +0,57$ та $r = -0,54$ відповідно; $p < 0,05$). У пацієнтів з АГ похилого віку достовірно частіше у порівнянні з хворими середнього віку спостерігались патологічні зміни екстракраніальних судин: наявність атеросклеротичної бляшки (67,86% проти 34,78%), втрата диференціювання на шари (75,00% проти 43,47%) та зниження еластичності сонних артерій (71,43% проти 47,83%; $p < 0,05$).

5. При визначенні I/D поліморфізму гена АПФ встановлено взаємозв'язок ІММЛШ/зріст^{2,7} – при II-генотипі з САТ і ІЧ САТ вдень

($r = +0,47$ і $r = +0,55$; $p < 0,05$) та ВРП ДАТ ($r = +0,48$; $p < 0,05$), при ID-генотипі – із САТ за добу та в ранкові години ($r = +0,35$ та $r = +0,35$ $p < 0,05$), при DD-генотипі – з САТ вночі ($r = +0,54$; $p < 0,05$) і недостатнім СНЗ САТ і ДАТ ($r = -0,55$ і $r = -0,56$; $p < 0,05$). Пік А пов'язаний зі збільшенням варіабельності САТ вночі у хворих з II-генотипом ($r = +0,57$; $p < 0,05$); співвідношення Е/А асоційовано зі зростанням величини ранкового підйому САТ ($r = -0,45$; $p < 0,05$) та підвищеною варіабельністю ДАТ вдень ($r = -0,62$; $p < 0,05$) у пацієнтів з ID-генотипом. При визначенні A1166С поліморфізму гена R1AII встановлено найбільшу кількість кореляційних зв'язків між ІММЛШ/зріст^{2,7} та характеристиками ВАР і добового профілю АТ при СС-генотипі, що свідчить про його роль у формуванні ГЛШ. Порушення ДФ ЛШ при АС-генотипі асоціюється з індексом рівномірності ДАТ ($r = -0,47$; $p < 0,05$), а при СС-генотипі – із швидкістю та індексом ранкового підйому ДАТ ($r = +0,72$ і $r = +0,83$; $p < 0,05$).

6. Вивчення виживаності показало достовірно більшу тривалість життя без серцево-судинних ускладнень (log-rank тест; $p = 0,019$) у хворих на АГ середнього віку – 14 років (95 % ДІ 12 - 15 років) у порівнянні з хворими похилого віку – 7 років (95 % ДІ 5 - 13 років). У хворих на АГ із II-генотипом АПФ медіана виживаності (Me = 14,0 років; 95 % ДІ 13,0 - 15,0) була достовірно (log-rank тест; $p = 0,04$) менша порівняно з хворими з ID-генотипом (Me = 17,0 років; 95 % ДІ 14,0 - 18,0) та DD-генотипом (Me = 16,0 років; 95 % ДІ 14,0 - 18,0).

7. За результатами довготривалого спостереження у хворих похилого віку при досягненні цільового рівня АТ за даними ДМАТ встановлено регрес ступеня ГЛШ за показником ІММЛШ/зріст^{2,7}, який зменшився на 4,87%, тоді як у хворих без повного контролю АТ – збільшився на 5,27% ($p > 0,05$). У хворих середнього віку встановлено подібну спрямованість: при досягненні цільового рівня АТ ІММЛШ/зріст^{2,7} зменшився на 7,86% і був на 12,13% менше ніж у пацієнтів без повного контролю АТ ($p < 0,05$). Встановлено покращення ДФ ЛШ у хворих похилого віку з цільовим рівнем АТ: збільшення співвідношення Е/А на 12,33 % – з 0,73 (0,65; 0,82) до 0,82 (0,73; 1,26) ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на АГ похилого та середнього віку для виявлення порушень хронобіологічної структури АТ при проведенні ДМАТ доцільно визначати синхронність циркадних ритмів САТ і ДАТ, розраховувати індекс рівномірності АТ та індекс переважання гіпертензії.

2. При визначенні величини SAI більше 50 %, а величини DAI менш ніж 40 % за даними супрасistolічної артеріографії у хворих на АГ похилого віку слід проводити детальну оцінку ДФ ЛШ з метою своєчасної діагностики її порушень.

3. Хворим на АГ середнього віку, у яких визначається підвищення рівня ШРПХ вище індивідуальних референтних значень, скоригованих за віком, необхідно визначати характеристику хронобіологічної поведінки АТ -

індекс переважання гіпертензії з подальшим використанням хронотерапевтичного підходу в призначенні антигіпертензивної терапії.

4. У хворих на АГ середнього і похилого віку для раннього виявлення розвитку ДД ЛШ та гіпертрофії ЛШ необхідно визначати поліморфізм генів системи RAS: генотип II асоційований із ризиком порушення ДФ ЛШ та зменшення виживаності, а DD-генотипі – з розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

5. При проведенні контролю ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на АГ середнього і похилого віку необхідно оцінювати досягнення не тільки кількісного контролю у вигляді цільових рівнів АТ за всі періоди доби, але і якісного контролю – нормалізації циркадного ритму, варіабельності АТ, величини і швидкості ранкового підйому та індексу переважання гіпертензії.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колесник Т.В. Упруго-эластические свойства артериальной стенки у лиц с артериальной гипертензией пожилого и среднего возраста / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Кардиология: от науки к практике. – 2016. – № 5-6 (24). – С.17–29. *(Дисертантом здійснено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку).*

2. Колесник Т.В. Вплив динамічних характеристик варіабельності систолічного артеріального тиску на гіпертрофію та діастолічну функцію лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію/ Т.В. Колесник, Г.А. Косова. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2018. – Том 17, № 3 (65), Ч.2 – С.63–70. *(Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку).*

3. Т.В. Колесник. Аналіз впливу особливостей добового профілю артеріального тиску на структурно – функціональний стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії в залежності від I/D поліморфізму гену АПФ / Т.В. Колесник, К.Ю. Егоров, Г.А. Косова. // Кардиология: от науки к практике. – 2018. – № 2 (31) – С.56–66. *(Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення статті).*

4. Косова Г.А. Характеристики добового профілю артеріального тиску, що асоційовані із розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі в осіб середнього та похилого віку / Г.А. Косова // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2017. – Т5, № 3. – С.945–956.

5. Колесник Т.В. Особливості взаємозв'язку структурного стану брахіоцефальних артерій з характеристиками добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього та похилого віку / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Медичні перспективи. – 2017. – Т.ХХІІ, № 3. –

С.32–40. *(Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення статті).*

6. Колесник Т.В. Взаємозв'язок між судинним ремоделюванням та змінами структурно – функціонального стану серця у хворих середнього та похилого віку з гіпертонічною хворобою II стадії / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Кардиология: от науки к практике. – 2017. – № 3 (27). – С.20–32. *(Дисертантом проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).*

7. Колесник Т.В. Добове моніторування артеріального тиску і структурно – функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію середнього та похилого віку / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Міжнародний медичний журнал. – 2017. – Том 23, № 4. – С.5–12. *(Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення статті).*

8. Kolesnyk T.V. Influence of age and body mass index on arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension II stage / TV Kolesnyk, AV Nadiuk, HA Kosova // Медичні перспективи. – 2019. – Том XXIII, № 3. – С.22–32. *(Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення статті).*

9. Колесник Т.В. Десинхронна поведінка артеріального тиску та діастолічна дисфункція лівого шлуночку у хворих на артеріальну гіпертензію похилого і середнього віку / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення : тези наук. доп. наук.-практ. конф. молодих вчених: з міжнар. участю, 22 травня 2020 р. – Харків, 2020. – С.18 *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка усної доповіді).*

10. Nadiuk A.V. Relationship of central hemodynamics parameters with cardiovascular remodeling in patients with uncomplicated essential hypertension according to age and body mass index /A.V. Nadiuk, T.V. Kolesnik, E.L. Kolesnik, H.A. Kosova. // Eur J Prev Cardiol. – 2018. – Vol. 25, e-Suppl. 2. European Congress on preventive cardiology Euro Prevent, May 2018, Lublana, 2018. – P.426. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

11. Колесник Т.В. Асоціація показників жорсткості артеріальної стінки та характеристик структурно-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію середнього та похилого віку / Т.В. Колесник, Г.А. Косова, А.В. Надюк // Профилактика неинфекционных заболеваний: фокус на коморбидность : материалы наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2017. – С.82. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

12. Колесник Т.В. Характер изменений показателей суточного мониторирования артериального давления за 5 лет наблюдения у больных с

артеріальної гіпертензії в залежності від віку / Т.В. Колесник, Г.А. Косова, Е.Л. Колесник // Актуальні питання внутрішньої медицини: тези наук. доп. наук.-практ. конф., 17-18 трав. 2017 р. – Дніпропетровськ, 2017. – С. 178. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

13. Косова Г.А. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього та похилого віку / Г.А. Косова // Актуальні питання внутрішньої медицини, до 100-річчя ДЗ «ДМА МОЗ України» тези наук. доп. наук.-практ. конф., 18-19 трав. 2016 р. – Дніпропетровськ, 2016. – С. 144.

14. Косова Г.А. Структурно-функціональний стан серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього та похилого віку / Г.А. Косова, Е.Л. Колесник. // Новини і перспективи медичної науки, до 100-річчя ДЗ «ДМА МОЗ України: зб. мат. XVI конф. студ. та мол. учених. – Дніпропетровськ, 2016. – С.112. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

15. Kolesnik E. Pulse wave velocity changes in patients with essential hypertension and different category of cardiovascular risk / E. Kolesnik, G. Dzyak, T. Kolesnik, K. Iegorov, G. Kosova. // J. Hypertens. – 2016 – Vol. 34, e-Suppl., e. 129. European Meeting on Hypertension and Cardiovascular protection, June 10-13, 2016, Paris. – PP. 03.12. *Дисертант приймала участь у відборі хворих, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, приймала участь в підготовці тез).*

16. Колесник Т.В. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией и нарушением диастолической функции левого желудочка / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії, присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2013. – С. 145. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

17. Колесник Т.В. Особенности структурно-функционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Актуальні питання внутрішньої медицини, до 100-річчя з дня народж. проф. І. І. Крижанівської : матеріали наук.-практ. конф., 15-16 трав. 2013 р. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 77–78. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

18. Колесник Т.В. Взаимосвязь характеристик структурно-функционального состояния сердца с показателями СМАД у больных с артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка / Т.В. Колесник, Г.А. Косова // Загальнотерапевтична практика: Нові технології та міждисциплінарні питання: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 7

лист. 2013 р. – Харків, 2013. – С.151. (*Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

19. Kolesnik T.V. Distribution du polymorphisme I/D du gène ACE chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade II de l'âge moyen et avancé / T.V. Kolesnik, G.A. Kosova, K.Y. Yegorov // Langues, Science et Pratiques, 2-ий міжнародний франкофонний колоквиум в Україні: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 3 – 4 жовт. 2018 р. – Дніпро, 2018. – С.105-106. (*Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

АНОТАЦІЯ

Косова Г.А. Структурно-функціональний стан серця і судин у хворих на артеріальну гіпертензію в середньому і похилому віці. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – «кардіологія». – Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони України» та Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Дніпро, 2021.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики артеріальної гіпертензії у хворих середнього та похилого віку на основі оцінки впливу гемодинамічних і генетичних факторів на зміни структурно-функціонального стану серця і судин та оптимізації контролю ефективності антигіпертензивної терапії за даними довготривалого спостереження.

На підставі даних отриманих у результаті проведеного дослідження, удосконалена діагностична тактика обстеження хворих на АГ. Встановлено найбільш вагомні характеристики які впливають на розвиток патологічних змін структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ в залежності від віку. Доведено необхідність визначення синхронності циркадних ритмів АТ, розрахунку індексу рівномірності АТ, індексу переважання гіпертензії, у хворих на АГ в похилому так і в середньому віці при проведенні ДМАТ для виявлення порушень хронобіологічної структури АТ.

Встановлено важливість визначення генотипу генів ренін-ангіотензинової системи у хворих на АГ середнього і похилого віку для раннього виявлення ризику розвитку ДД ЛШ у хворих на АГ середнього і похилого віку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, пружно-еластичні властивості артеріальної стінки, генетичний поліморфізм, середній і похилий вік.

АННОТАЦИЯ

Косова А.А. Структурно-функциональное состояние сердца и сосудов у больных артериальной гипертензией в среднем и пожилом возрасте. - Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «Кардиология». – Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины» и Государственное учреждение «Институт гастроэнтерологии Национальной академии медицинских наук Украины», Днепр, 2021.

Диссертационная работа посвящена усовершенствованию диагностики артериальной гипертензии у больных среднего и пожилого возраста на основе оценки влияния гемодинамических и генетических факторов на изменения структурно-функционального состояния сердца и сосудов и оптимизации контроля эффективности антигипертензивной терапии по данным длительного наблюдения.

По результатам проведенного исследования установлены существенные различия по взаимосвязи характеристик суточного профиля АД и изменения структурно-функционального состояния сердца. У пациентов с АГ пожилого возраста размер левого предсердия (ЛП) коррелировал с уровнем диастолического артериального давления (ДАД) ночью ($r = +0,51$; $p < 0,05$) и индексом площади (ИП) ДАД днем и ночью ($r = +0,53$ и $r = +0,55$; $p < 0,05$), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) - с индексом площади (ИП) систолического артериального давления (САД) ночью ($r = +0,51$; $p < 0,05$), индексом времени (ИВ) ДАД в ночной период ($r = +0,53$; $p < 0,05$). У пациентов среднего возраста увеличение размера ЛП было ассоциировано с уровнем САД₂₄ ($r = 0,44$; $p < 0,05$), ИП САД₂₄ ($r = +0,54$; $p < 0,05$), ИП САДд ($r = + 0,47$; $p < 0,05$) и уровнем пульсового артериального давления (ПАД) в ночные часы ($r = +0,49$; $p < 0,05$), увеличение ИММЛЖ коррелировало с уровнем САД и ИП САД именно в ночной период ($r = 0,50$ и $r = +0,52$; $p < 0,05$).

Отмечено, что ухудшению диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) у больных АГ пожилого возраста способствует продолжительность повышения уровня ДАД и вариабельностью (ВАР) ДАД ночью ($r = -0,53$ и $r = +0,65$; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами среднего возраста, у которых снижение ДФ ЛЖ было ассоциировано с ВАР ДАД днем ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

Доказана необходимость определения синхронности циркадных ритмов АД, расчета индекса равномерности гипертензии (ИР), индекса преобладание гипертензии (ИПГ) у больных АГ в пожилом и в среднем возрасте при проведении СМАД для выявления нарушений хронобиологических структуры АД, что подтверждается установленным у пациентов с АГ пожилого возраста по сравнению с больными АГ среднего возраста преобладанием повышения САД над ДАД по ИПГ днем (70,00% против 52,22%) и ночью (61,77% против

26,67%), а также увеличением частоты регистрации ночной АГ по ИРГ САД и ДАД на 16,66% ($p = 0,02$).

Показано, что у больных АГ пожилого возраста нарушения ДФ ЛЖ ассоциируются с изменениями показателей коронарной перфузии по характеристикам аортальной пульсовой волны - увеличением SAI ($r = -0,79$; $p < 0,05$) и уменьшением DAI ($r = +0,79$; $p < 0,05$), что определяет необходимость проводить детальную оценку показателей ДФ ЛЖ с целью своевременной диагностики ее нарушений. Увеличение центрального САТ у больных АГ пожилого возраста с нарушением ДФ ЛЖ было связано с повышением САД ночью и в утренние часы ($r = +0,60$ и $r = +0,55$; $p < 0,05$), а у пациентов среднего возраста установлена связь между ИПГ днем и увеличением скорости распространения пульсовой волны ($r = +0,57$; $p < 0,05$), а также с сокращением времени возврата обратной пульсовой волны (RT) ($r = -0,54$; $p < 0,05$).

При проведении оценки дистрибуции генотипов I/D полиморфизма гена АПФ выявлено высокую частоту генотипа DD у больных среднего возраста (33,33%) по сравнению с больными пожилого возраста (11,11%) ($\chi^2 = 4,44$; $p = 0,04$). Ухудшение диастолической функции ЛЖ было связано у больных с II-генотипом - пика А с увеличением вариабельности САД ночью ($r = 0,57$; $p < 0,05$), у пациентов с ID-генотипом - E/A с ростом величины утреннего подъема САД ($r = -0,45$; $p < 0,05$), с повышенной вариабельностью ДАД днем ($r = -0,62$; $p < 0,05$). При определении A1166C полиморфизма гена R1AII выявлены ассоциации ДФ ЛЖ у больных с AC-генотипом с ИР ДАД ($r = -0,47$; $p < 0,05$), у пациентов с CC-генотипом - со скоростью и индексом утреннего подъема ДАД ($r = +0,72$ и $r = +0,83$; $p < 0,05$).

Изучение выживаемости больных АГ пожилого и среднего возраста показало достоверно большую продолжительность жизни без сердечно-сосудистых осложнений (log-rank тест; $p = 0,019$) у больных АГ среднего возраста - 14 лет (95% ДИ 12 - 15 лет) по сравнению с больными пожилого возраста - 7 лет (95% ДИ 5 - 13 лет). У больных АГ с II-генотипом АПФ медиана выживаемости (14,0 лет, 95% ДИ 13,0 - 15,0) была достоверно (log-rank тест; $p = 0,04$) наименьшая по сравнению с больными с ID-генотипом ($Me = 17,0$; 95% ДИ 14,0 - 18,0) и DD-генотипом ($Me = 16,0$; 95% ДИ 14,0 - 18,0).

По результатам длительного наблюдения у больных пожилого возраста при достижении целевого уровня АД по данным СМАД установлен регресс ГЛЖ по показателю ИММЛЖ/рост^{2,7}, который уменьшился на 4,87%, тогда как у больных без полного контроля АД - увеличился на 5,27% ($p > 0,05$). У больных среднего возраста установлено подобную направленность: при достижении целевого уровня АД ИММЛЖ/рост^{2,7} уменьшился на 7,86% и был на 12,13% меньше чем у пациентов без полного контроля АД ($p < 0,05$). Установлено улучшение ДФ ЛЖ у больных пожилого возраста с целевым уровнем АД: увеличение соотношения E/A на 12,33% - с 0,73 (0,65; 0,82) до 0,82 (0,73; 1,26) ($p < 0,05$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, диастолическая дисфункция левого желудочка, упруго-эластические свойства артериальной стенки, генетический полиморфизм, средний и пожилой возраст.

ANNOTATION

Kosova H.A. Structural and functional state of the heart and blood vessels in patients with hypertension in middle and old age. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.11 "Cardiology" - State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Dnipro, 2021.

The dissertation work is devoted to improving the diagnosis of arterial hypertension in middle-aged and elderly patients based on assessing the influence of hemodynamic and genetic factors on changes in the structural and functional state of the heart and blood vessels and optimizing the control of the effectiveness of antihypertensive therapy based on long-term follow-up data.

The diagnostic tactics of examination of patients with hypertension was improved on the basis of the data obtained as a result of the study. There were established the most significant parameters which affects the development of pathological changes in the structural and functional state of the heart in patients with hypertension, depending on age.

It has been proved the necessity of determining the synchronicity of the circadian rhythms of systolic blood pressure and diastolic blood pressure, calculation of the BP uniformity index, the index of the prevalence of hypertension in hypertensive patients in the elderly and in middle age during ambulatory blood pressure monitoring to identify violations of the chronobiological structure of BP.

It was established the importance of determining the genotype of the renin-angiotensin system genes in middle-aged and elderly hypertensive patients for early detection of the risk of left ventricular diastolic dysfunction.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, left ventricle diastolic dysfunction, elastic properties of the arterial wall, genetic polymorphism, middle and old age.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АГТ	–	антигіпертензивна терапія
АК	–	антагоністи кальцію
АТ	–	артеріальний тиск
ВАР АТ	–	варіабельність артеріального тиску
ВРП	–	величина ранкового підйому
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ДАТ ₂₄	–	середньодобовий діастолічний артеріальний тиск
ДАТ _д	–	середньоденний діастолічний артеріальний тиск
ДАТ _н	–	середньонічний діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	–	добове моніторування артеріального тиску
ЄТК	–	Європейське товариство кардіологів
ЄТГ	–	Європейське товариство гіпертензії
ІММЛШ	–	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІММЛШ/p ^{2,7}	–	маса міокарда лівого шлуночка, індексована до зросту у ступені 2,7
ІП	–	індекс площі
ІПГ	–	індекс переважання гіпертензії
ІРГ	–	індекс рівномірності гіпертензії
ІРП	–	індекс ранкового підйому
ІЧ	–	індекс часу
КДО	–	кінцево-діастолічний об'єм
КДР	–	кінцево-діастолічний розмір
ЛП	–	ліве передсердя
ЛШ	–	лівий шлуночок
ПАТ	–	пульсовий артеріальний тиск
ПАТ ₂₄	–	середньодобовий пульсовий артеріальний тиск
ПАТ _д	–	середньоденний пульсовий артеріальний тиск
ПАТ _н	–	середньонічний пульсовий артеріальний тиск
РААС	–	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РАС	–	ренін – ангіотензинова система
САТ	–	сistolічний артеріальний тиск
САТ ₂₄	–	середньодобовий систолічний артеріальний тиск
САТ _д	–	середньоденний систолічний артеріальний тиск
САТ _н	–	середньонічний систолічний артеріальний тиск
ССУ	–	серцево-судинні ускладнення
ЦСАТ	–	центральний систолічний артеріальний тиск
ШРП	–	швидкість ранкового підйому
ШРПХ	–	швидкість розповсюдження пульсової хвилі
DAI	–	діастолічний індекс площі серцевого циклу
SAI	–	сistolічний індекс площі серцевого циклу