

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Школовий Василь Володимирович

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

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

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник
Візір Вадим Анатолійович
доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	17
1.1. Епідеміологія артеріальної гіпертензії.....	17
1.2. Місце ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у становленні і прогресуванні артеріальної гіпертензії.....	20
1.3. Роль уротензину II у розвитку серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії.....	23
1.4. Порушення серцевого ритму і провідності при артеріальній гіпертензії.....	28
1.5. Серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії.....	31
1.6. Сучасні стандарти лікування артеріальної гіпертензії.....	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	42
2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених осіб.....	42
2.2. Методи дослідження.....	48
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження...	55
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ, ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ, РІВНЯ УРОТЕНЗИНУ II ТА АНГІОТЕНЗИНУ II У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ.....	58
3.1. Оцінка показників добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу.....	58
3.2. Особливості параметрів кардіогемодинаміки і ремоделювання серця у хворих на гіпертонічну хворобу.....	68
3.3. Стан церебральної гемодинаміки і ремоделювання	

екстракраніальних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу..	77
3.4. Характеристика порушень серцевого ритму і провідності у хворих на гіпертонічну хворобу.....	82
3.5. Сироватковий рівень уротензину II та ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу.....	89
РОЗДІЛ 4. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ, ПОРУШЕННЯМИ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І РІВНЕМ УРОТЕНЗИНУ II, АНГІОТЕНЗИНУ II.....	94
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ КАНДЕСАРТАНОМ І ЛЕРКАНІДИПІНОМ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ, ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І РІВЕНЬ УРОТЕНЗИНУ II ТА АНГІОТЕНЗИНУ II У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ.....	108
5.1. Зміни параметрів добового моніторування артеріального тиску, кардіогемодинаміки, васкулярного ремоделювання, кількісних характеристик холтерівського моніторування ЕКГ, рівня уротензину II та ангіотензину II у пацієнтів з гіпертонічною хворобою під впливом лікування кандесартаном.....	108
5.2. Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску, показників структурно-функціональної перебудови серця, судинного ремоделювання, порушень серцевого ритму, концентрації уротензину II та ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом лерканідипіну.....	117

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ	
РЕЗУЛЬТАТІВ.....	127
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	157
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

A	– максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення
d ЛП	– діаметр лівого передсердя
E	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
NO	– оксид азоту (II)
PI	– пульсативний індекс
RI	– резистивний індекс
ROC	– аналіз кривих операційних характеристик
VEGF	– фактор росту ендотелію судин
V _{max}	– максимальна лінійна швидкість кровотоку
V _{min}	– кінцева діастолічна лінійна швидкість кровотоку
V _{сер}	– середня максимальна лінійна швидкість кровотоку
АГ	– артеріальна гіпертензія
АК	– антагоністи кальцію
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент
АТ	– артеріальний тиск
АТ II	– ангіотензин II
АФК	– активні форми кисню
БКК	– блокатори кальцієвих каналів
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину II
БЦА	– брахіоцефальні артерії
варДАТд	– варіабельність середньоденного діастолічного артеріального тиску
варДАТдб	– середньодобова варіабельність діастолічного артеріального тиску

варДАТн	– варіабельність середньонічного діастолічного артеріального тиску
варСАТд	– варіабельність середньоденного систолічного артеріального тиску
варСАТдб	– варіабельність систолічного артеріального тиску середньодобова
варСАТн	– варіабельність середньонічного систолічного артеріального тиску
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ВТС	– відносна товщина стінки
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДАТдб	– добовий діастолічний артеріальний тиск
ДАТд	– денний діастолічний артеріальний тиск
ДАТн	– нічний діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– добовий індекс
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ	– електрокардіографія
ЄТГ	– Європейське товариство гіпертензії
ЄТК	– Європейське товариство кардіологів
ЗСА	– загальна сонна артерія
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ІЧ	– індекс часу
ІЧ ДАТдб	– індекс часу гіпертензії за добовим діастолічним артеріальним тиском
ІЧ САТдб	– індекс часу гіпертензії за добовим систолічним

	артеріальним тиском
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-сistolічний об'єм
КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
ОСУ	– оклюзійно-стенотичне ураження
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
САТ _{доб}	– добовий систолічний артеріальний тиск
САТ _д	– денний систолічний артеріальний тиск
САТ _н	– нічний систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
СРП	– С-реактивний протеїн
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу
ТІМС	– товщина інтима-медіального сегменту
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
УО	– ударний об'єм
УТ II	– уротензин II
ФВ	– фракція викиду
ФП	– фібриляція передсердь
ХО	– хвилинний об'єм

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ВСТУП

Актуальність теми

За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я, в Україні зареєстровано понад 12,5 млн. хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), що складає 32,2% дорослого населення країни [1, 2]. АГ розглядається як провідний фактор ризику розвитку кардіальної та цереброваскулярної патології, що суттєво впливає на наслідки і на 88% визначає рівень смертності від захворювань системи кровообігу [3].

Зв'язок між товщиною інтима-медіального сегмента (ТІМС) сонних артерій і серцево-судинними ускладненнями у хворих з АГ на сьогодні не викликає сумніву [4-8]. Продемонстровано, що ультразвукове дослідження сонних артерій із вимірюванням ТІМС та/або визначенням наявності бляшок дозволяє прогнозувати частоту як інсульту, так і інфаркту міокарда незалежно від традиційних факторів серцево-судинного ризику [9]. Встановлено, що поєднання АГ з атеросклеротичними ураженнями екстракраніальних артерій характеризується особливим нейрогуморальним статусом та агресивним типом кардіоваскулярного ремоделювання [10, 11].

Сучасний етап розвитку кардіології ознаменувався інтенсивним вивченням ролі нейрогуморальних чинників у патогенезі серцево-судинних захворювань. Хронічний дисбаланс пресорних та депресорних нейрогуморальних систем є ключовим у розвитку і прогресуванні АГ. Підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) продовжує вважатися провідною детермінантою розвитку АГ. Одним із біохімічних маркерів активації РААС є збільшення сироваткового рівня ангіотензину II (АТ II) [12-15].

На сьогодні одним із перспективних напрямків вивчення патогенетичних механізмів формування і прогресування АГ вважають встановлення ролі нових вазопресорних агентів, таких як пептидний

гормон уротензин II (УТ II), що поєднує вазоконстрикторну активність з вираженими проатерогенними, діабетогенними і профіброгенними ефектами. Підвищення концентрації УТ II у сироватці крові розглядається як потужний модулятор атеросклеротичного ураження артерій [16-18]. Клінічні дослідження продемонстрували, що збільшення плазмового рівня УТ II у хворих з АГ прямо пропорційно тяжкості каротидного атеросклерозу та ступеню ураження коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) [19].

Активація пресорних нейрогуморальних систем може призводити до розвитку широкого спектру порушень ритму серця, аж до раптової аритмогенної смерті [20]. Властиве АГ ремоделювання серця відіграє першочергову роль у розвитку електричної негомогенності міокарда, що клінічно проявляється суправентрикулярними і шлуночковими аритміями [21-23].

На сьогодні рекомендованими антигіпертензивними препаратами першої лінії для лікування АГ, асоційованої з каротидним атеросклерозом, є кандесартан [24, 25] і лерканідипін [26]. У численних дослідженнях (LIFE, SCOPE, MOSES) блокатори рецепторів ангіотензину II продемонстрували високу ефективність щодо первинної і вторинної профілактики інсульту [27, 28]. Проведено ряд експериментальних і клінічних робіт з вивчення впливу лерканідипіну на показники мозкового кровотоку, результати яких підтверджують наявність у препараті додаткових нейропротективних властивостей, що не залежать від зниження артеріального тиску (АТ) [29-31].

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

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

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

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій.
2. Дослідити стан процесів кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з атеросклеротичними ураженнями брахіоцефальних артерій.
3. Оцінити наявність і характер порушень серцевого ритму і провідності у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій.
4. Визначити особливості нейрогуморального статусу у хворих на

гіпертонічну хворобу II стадії з порушенням екстракраніального кровотоку на підставі дослідження сироваткових рівнів уротензину II та ангіотензину II.

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

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

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

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

Методи дослідження: загальноклінічні: збір скарг, анамнезу та об'єктивне обстеження; інструментальні: офісне вимірювання АТ – для встановлення ступеня АГ; електрокардіографія у 12 відведеннях – для визначення наявності гіпертрофії відділів серця; моніторингу артеріального тиску та електрокардіограми протягом 24 годин – для визначення параметрів добового профілю артеріального тиску та порушень серцевого ритму і провідності; велоергометрія – для виключення ішемічної хвороби серця; ехокардіографія – для дослідження

параметрів кардіогемодинаміки; дуплексне сканування екстракраніальних артерій – для визначення показників васкулярного ремоделювання; імуноферментні – для визначення концентрації уротензину II та ангіотензину II у сироватці крові; статистичні методи: параметричні, непараметричні, кореляційний та регресійний аналіз, а також аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів

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

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

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

Уточнено наукові дані щодо ефективності призначення кандесартану або лерканідипіну хворим на гіпертонічну хворобу,

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

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

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

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

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

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

(Запоріжжя, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпропетровськ, 2015 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.» (Одеса, 2015 р.), ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2015 р.).

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

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія – найбільш поширене захворювання серцево-судинної системи в індустріально розвинених країнах [32, 33]. ГХ є нозологічною одиницею, яка заслуговує на першочергову увагу не лише з медико-соціальної точки зору, а й виходячи з реальних можливостей корекції даного захворювання [34].

Наявність підвищеного АТ збільшує ймовірність розвитку інсульту у конкретної людини у 3,7 рази, серцевої недостатності (СН) – в 4 рази, інфаркту міокарда – у 2 рази [3]. За даними ВООЗ, 13% усіх смертей у світі пов'язано з наявністю АГ, яка є провідним фактором ризику, випереджаючи за значущістю тютюнопаління, забруднення навколишнього середовища, порушення обміну речовин і всі інші відомі потенційні летальні фактори [35].

Аналізуючи епідеміологічну ситуацію, відмічено, що на АГ у всьому світі страждає понад 1 млрд. осіб [2]. Протягом останніх років були опубліковані результати досліджень, що показали значну варіабельність поширеності АГ у різних країнах [36]. У систематичному огляді Р. Kearney та співавт. (2008) були встановлені значні відмінності між різними країнами за розповсюдженістю АГ. В економічно розвинених країнах Європи і Північної Америки поширеність АГ становить від 20 до 50%. У країнах Азії, Африки і Латинської Америки частота АГ була нижчою, ніж у розвинених країнах, і сягала 20-30% [37].

Нерівномірне виявлення підвищеного АТ в економічно розвинених країнах відзначено в роботі К. Wolf-Maier та співавт. (2006). Середня розповсюдженість АГ у шести європейських країнах (Англія, Фінляндія, Німеччина, Італія, Іспанія, Швеція) склала 44,2%, в Канаді і Сполучених Штатах Америки (США) – 27,6%. Серед країн Європи найбільший

відсоток хворих з підвищеним АТ реєструвався у Німеччині (55,0%), Фінляндії (49,0%), Іспанії (47,0%), Англії (42,0%), Швеції та Італії – (38,0%). Поширеність АГ в США і Канаді становила 28,0% і 27,0% відповідно [38].

Розповсюдженість АГ серед міського населення і сільських мешканців коливається досить у широких межах. Так, підвищений АТ спостерігався у сільських жителів Іспанії значно частіше, ніж у міських, тоді як у Парагваї, Ірані, Кореї, Камеруні, Таїланді, і Тайвані відзначалася зворотня тенденція, а в Польщі, Танзанії, і Китаї відмінності були відсутніми [37].

В Україні понад 12,5 млн. хворих на АГ, що складає понад 30% дорослого населення країни [2]. На жаль, тільки 60% осіб знають, що вони мають підвищений АТ, з них 50% отримують лікування протягом місяця, постійно – лише 14%. Крім тяжких ускладнень з боку органів-мішеней, АГ сприяє передчасному старінню організму, ранньому зниженню пам'яті та інтелекту, супроводжує атеросклероз, цукровий діабет (ЦД), ожиріння, які розвиваються вже у віці 40–50 років [39].

В Україні за останні півтора десятиліття відмічено поступове зростання кількості нових випадків АГ, що асоційовано з початком дії у 1999 році Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії, яка привернула увагу лікарів всіх спеціальностей до проблеми виявлення підвищеного АТ. За час її виконання (1999 – 2009 рр.) істотно підвищилося виявлення цього захворювання. Якщо в 1999 р. показник поширеності АГ становив 9,7 %, то в 2012 р. – 32 %, що свідчить про поліпшення її діагностики серед населення і відповідає показникам поширеності АГ в інших країнах світу. Поліпшилася обізнаність людей про наявність у них підвищеного АТ: якщо в 2000 р. про це знав лише 41 % хворих, то в 2010 р. – 63,4 % хворих. Підвищилася ефективність лікування (відсоток хворих, у яких вдалося повністю нормалізувати АТ) на 9,7 % від числа всіх хворих в 2000 році і на 14,2 % – в 2010 році, відповідно.

Наведені дані свідчать про те, що в ході виконання Програми покращились виявлення і лікування АГ, проте показники охоплення хворих лікуванням та його ефективності залишаються ще далекими від бажаних. Багато осіб з підвищеним АТ або не приймають ліки зовсім, або лікуються недостатньо ефективно і мають високий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) [40].

В Україні за період 1999–2013 рр. зросли показники виявлення хворих на АГ, цереброваскулярну патологію (у тому числі й асоційовану з АГ). Також відбувається зниження рівня поширеності інсультів серед дорослих і працездатних, в т.ч. й асоційованих з АГ. При цьому, смертність від судинних уражень мозку зменшилась на 12,9% (серед працездатного віку – на 23,2%) [35].

При аналізі рівня захворюваності на ГХ населення різних вікових груп було встановлено, що показник поширеності найвищий у працездатних та у мешканців села [41]. Так, стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції становить 29,6 % і не відрізняється серед чоловіків і жінок. У мешканців села поширеність АГ вища – 36,3 %, в тому числі серед чоловіків – 37,9 %, серед жінок – 35,1 % [39].

Порівнюючи показники смертності від ГХ в Україні, слід зазначити, що вони значно відрізняються від показників в інших країнах Європи. Так, у 2012 році смертність від ГХ в Україні становила 1,6 на 100 тисяч населення, в Росії – 20,1, у Німеччині – 39,5, у Польщі – 16,4. Ці дані потребують подальшого уточнення, враховуючи особливості кодування причин смерті від даної нозології в Україні [42].

Таким чином, своєчасна та науково обгрунтована лікувально-профілактична допомога хворим на АГ знижує кількість ускладнень, покращує прогноз і підвищує якість життя населення.

1.2. Місце ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у становленні і прогресуванні артеріальної гіпертензії

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система – одна з найбільш важливих гормональних систем, яка контролює функції серця, судин, нирок і надниркових залоз шляхом регуляції АТ, об'єму рідини, балансу натрію/калію в організмі. Аномальна активність РААС призводить до розвитку ССЗ, їх ускладнень та патології нирок [43].

АТ II шляхом зв'язування з рецепторами до АТ II 1-го типу реалізує такі ефекти: кардіоваскулярні (вазоконстрикція, підвищення АТ, гіпертрофія судинної стінки і міокарда, підвищення скоротливості міокарда), ниркові (канальцева реабсорбція натрію, пригнічення синтезу реніну), активує симпатoadреналову систему та стимулює секрецію альдостерону в корі надниркових залоз) [44].

Виділення компонентів РААС з циркулюючої крові і різних тканин дозволило сформувавши концепцію про двокомпонентну систему, що складається з циркулюючої і тканинної (паракринної/аутокринної) ланок [45]. Циркулююча ланка РААС як система «швидкого реагування» забезпечує короткочасний контроль серцево-судинного і ниркового гомеостазу за рахунок таких ефектів як вазоконстрикція, підвищення АТ, затримка рідини, активація глікогенолізу і т.п. [46].

Локальна (тканинна) РААС, представлена в органах-мішенях (серце, нирки, мозок, судини) - це система тривалого регулювання, що забезпечує повільну дію на структуру і функції органів. Крім АГ, довгострокові ефекти підвищеної продукції реніну, АТ II і симпатичного гіпертонусу включають розвиток дисліпідемії, порушень серцевого ритму, гіперкоагуляції, ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності та збільшення маси тіла [47].

Саме тканинна ланка РААС відповідальна за розвиток уражень органів-мішеней при АГ. Компоненти локальної РААС залучені в процеси

клітинного росту, проліферації, апоптозу, перекисного окислення ліпідів, секреції гормонів, а також мають прозапальні і профібротичні властивості [46]. Таким чином, виникнення АГ і її прогресування, судинне та органне ремоделювання з розвитком незворотніх системних ушкоджень і термінальних клінічних станів безпосередньо пов'язані з гіперактивацією циркулюючої і тканинної ланки РААС [48].

Нещодавно отримані експериментальні дані свідчать про те, що субпресорні дози АГ II запускають процеси окислювального стресу і підвищують АТ. М.М. Govender та співавт. (2015) продемонстрували, що АГ II змінює баланс вільних радикалів/антиоксидантів шляхом вибіркового збільшення продукції окислених сполук та зниження активності супероксиддесмутази. Це спричиняє окислювальний стрес, підвищення АТ у щурів лінії Wistar [49]. В роботі Danfeng Jiang та співавт. (2015) було виявлено, що інфузія АГ II викликає збільшення як систолічного і діастолічного АТ, так і коефіцієнта варіабельності АТ у досліджуваних щурів [50]. Yu Y. та співавт. (2015) показали зменшення запалення та активності мозкової РААС під дією активації пероксисом проліфератор-активованого рецептора головного мозку [51].

РААС має велике значення в процесах патологічного атеросклеротичного ураження судин шляхом індукції різноманітних клітинних/молекулярних реакцій [52]. Проведені дослідження продемонстрували, що синтез АГ II призводить до накопичення медіаторів запалення та проліферації/міграції клітин судин [53]. Ці дані демонструють, що регіональна активація АТ1 рецепторів в судинній стінці відіграє важливу роль у патофізіології запальних реакцій шляхом прямої дії на клітини судин [53, 54]. АГ II викликає окислювальний стрес в серцево-судинній системі за рахунок індукції НАДФН-оксидази. Це ініціює реакції окислення ліпідів у мембранах кровоносних судин, що призводить до запалення і генерації запальних цитокінів через активацію нуклеарного фактора «каппа-бі» (NF- κ B) [55]. Окислені клітинні

біомолекули призводять до окислення мембранних фосфоліпідів, що викликає ураження серця і судин [54]. Вазоконстриктор АТ II миттєво запускає синтез молекул адгезії, моноцитарного хемоаттрактантного пептиду-1 та макрофагального колонієстимулюючого фактора в стінках кровоносних судин через індукцію NF- κ B-регульованих генетичних продуктів [56]. Крім того, АТ II стимулює синтез окислених сполук з окису азота (NO), що призводить до виснаження останнього [57].

АТ II також є ростовим фактором, що регулює проліферацію і диференціювання клітин, гіпертрофію та апоптоз. Ремоделювання судин, індуковане АТ II, обумовлене проліферацією і гіпертрофією гладком'язових клітин судинної стінки під впливом трансформуючого фактора росту β 1 [58]. Було продемонстровано, що фактор некрозу пухлин-альфа, сприяє АТ II-індукованій гіпертензії і несприятливому кардіальному ремоделюванню. При цьому ці зміни асоційовані з процесами окислювального стресу [59].

Накопичена достатня кількість даних, що свідчать про участь РААС у виникненні аритмій в експериментальних тварин [60, 61]. Останні клінічні дослідження продемонстрували, що використання інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), БРА є ефективним у лікуванні фібриляції передсердь (ФП) [62, 63]. Тим не менш, механізми, які лежать в основі впливу даних препаратів на електрофізіологічні властивості кардіоміоцитів при ФП, остаточно не з'ясовані. Скорочення тривалості потенціалу дії та ефективного рефрактерного періоду, як правило, розглядається як ключовий фактор виникнення ФП. При цьому порушення скорочень передсердь призводить до їхнього розширення або розтягнення та індукує секрецію АТ II з кардіоміоцитів [64]. D.P. Zankov та співавт. (2009) продемонстрували, що екзогенний АТ II та гіпоосмотично-індукована мембрана викликають скорочення тривалості потенціалу дії передсердь [65]. Це доводить важливу роль АТ II у виникненні і прогресуванні ФП.

Було проведено дослідження, в якому вивчався вплив біологічно активного пептиду (РАР – пептид, що підвищує активність Р21-активованої кінази 1) на АТ II-індуковану гіпертрофію міокарда та асоційовані з нею шлуночкові аритмії. Виявилось, що під дією РАР відбувається накопичення фосфорильованої форми Р21-активованої кінази 1 в міоцитах шлуночків культивованих новонароджених щурів. При цьому спостерігалось значне зниження АТ II-індукованої гіпертрофії у щурів і мишей як у пробірці, так і в природніх умовах. Крім того, РАР протидіє виникненню шлуночкових аритмій, асоційованих з АТ II-індукованою гіпертрофією у мишей [66].

Таким чином, АТ II відіграє важливу роль в регуляції гомеостазу організму, поєднує в собі потужну вазоконстрикторну дію з доведеними проатерогенними, профіброгенними та аритмогенними ефектами. Потребує подальшого вивчення функціональний зв'язок ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з іншими вазоактивними пептидами у хворих на артеріальну гіпертензію.

1.3. Роль уротензину II у розвитку серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії

Уротензин II є одним з найпотужніших вазоконстрикторів, відомих на даний час [67]. Цей пептид чинить широкий спектр кардіоваскулярних ефектів, включаючи ріст ендотелія і клітин гладкої мускулатури судин, проліферацію серцевих фібробластів та зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) [68].

Попередні дослідження продемонстрували, що УТ II втягується у процеси кардіального ремоделювання, індуковані перевантаженням тиском [69]. Окрім впливу на гемодинаміку, даний вазоконстриктор також може бути задіяний у фіброзуванні міокарда за рахунок збільшення синтезу колагену [70]. Перевантаження тиском лівого шлуночка (ЛШ)

викликає гіпертрофію серця, фіброз і систолічну дисфункцію. У подальшому гіпертрофія ЛШ буде прогресувати, призводячи до маніфестації СН [71, 72]. Доведено, що хронічна перфузія УТ II щуром сприяє виникненню діастолічної дисфункції ЛШ [73] та ініціює експресію мРНК-рівнів колагену 1-го та 3-го типів в неонатальних серцевих фібробластах через трансформуючий фактор росту бета 1 [74]. Продемонстровано, що УТ II інгібує кальцієві канали L-типу серця шляхом пригнічення протеїнкінази А, що призводить до гальмування серцевих функцій під дією даного вазоконстриктора [75].

А.Р. Erbay та співавт. (2013) досліджували рівень сироваткового УТ II у пацієнтів з добовим профілем АТ типу «dipper» і «non-dipper» за даними ДМАТ. Було продемонстровано, що за рівнем УТ II у сироватці крові хворі з «non-dipper»-гіпертензією достовірно переважали «dipper»-пацієнтів. Також спостерігалася позитивна кореляція між систолічним АТ (САТ) і рівнем сироваткового УТ II, на відміну від «non-dipper»-групи. Стало відомо, що несприятливі прогнози у гіпертензивних пацієнтів можуть бути пов'язані з високою концентрацією УТ II [76].

Н. Peng та співавт. (2013) вивчали рівень плазмового УТ II, метаболітів оксиду азоту у 197 пацієнтів із вперше діагностованою ГХ та у 197 нормотензивних осіб контрольної групи, зіставних за віком і статтю. Хворі на АГ, у порівнянні з нормотензивними суб'єктами, мали вірогідно вищу концентрацію УТ II та достовірно нижчий вміст метаболітів NO. При цьому УТ II позитивно корелював із САТ і діастолічним АТ (ДАТ), тоді як з метаболітами NO спостерігалася негативна кореляція. Регресійний аналіз показав, що суб'єкти у вищому квартилі УТ II більш схильні до гіпертензії, ніж у найнижчому. Отримані результати продемонстрували, що УТ II може бути незалежним фактором ризику розвитку ГХ [77].

Дослідження останніх років вказують на вагому роль УТ II в процесах перебудови судинної стінки. Було продемонстровано, що даний

вазоактивний пептид має прооксидантні, прозапальні і мітогенні властивості. Встановлено, що під дією УТ II в судинній стінці значно активуються прозапальні і проліферативні процеси (показана більш висока концентрація його рецепторів у таких клітинах, як макрофаги, моноцити та лімфоцити) [78, 79].

Вазоактивні пептиди відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу [80]. Епідеміологічні, клінічні та експериментальні дослідження показали, що зростання рівня циркулюючого УТ II має вплив як на формування, так і прогресування атеросклеротичних уражень. Даний пептид збільшує рівень активних форм кисню в плазмі крові, окисленого ліпопротеїну низької щільності, активує експресію молекул судинної клітинної адгезії та ацил-КоА [78, 81]. Пінисті макрофаги є одним з основних клітинних компонентів у структурі атеросклеротичних уражень, а їх диференціація, проліферація та накопичення впливає на формування, прогресування і дестабілізацію атеросклеротичних бляшок [82]. Sihai Zhao та співавт. (2015) досліджували роль аутокринного УТ II у розвитку атеросклерозу із залученням трансгенних кроликів з макрофагоспецифічною експресією людського УТ II [83]. Було продемонстровано, що макрофаг-аутокринний УТ II призводив до зростання концентрації пінистих клітин в атеросклеротичних бляшках.

Як відомо, циркулюючий УТ II має значний вплив на рівень плазмових ліпідів, АТ, масу тіла, вісцеральну жирову тканину, проатерогенні цитокіни [73, 84]. Посилене накопичення макрофагів в інтимі, спричинене високим рівнем даного пептида, може підвищити вразливість атеросклеротичних бляшок [85, 86]. До того ж, аутокринний УТ II може зменшувати стабільність бляшки за рахунок посиленого утворення пінистих клітин на прикладі трансгенних кроликів, що протягом тривалого часу знаходились на харчуванні з високим вмістом холестерину [83].

Циркулюючий УТ II відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу, сприяючи формуванню пінистих клітин шляхом регуляції метаболізму холестерину і молекул запалення [78, 80]. Даний вазоактивний пептид здатний зменшувати відтік холестерину, необхідного для формування пінистих клітин [87]. Циркулюючий УТ II може збільшувати утворення таких цитокінів, як молекули адгезії, ендотелін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 β , за допомогою їхніх рецепторів [79, 88]. Було доведено, що даний пептид потрапляє у кровотік із серця та інших тканин [89]. Отримані результати дозволяють припустити, що один із механізмів, за допомогою якого циркулюючий УТ II сприяє розвитку атеросклерозу, був реалізований за рахунок активізації утворення пінистих клітин.

При порівнянні з іншими вазоактивними пептидами УТ II має певні функціональні подібності. Як і рецептори до АТ II, УТ II-рецептори з'єднані з Gq11 підтипом гетеротримірних G-протеїнів. До того ж, УТ II та АТ II викликають транслокацію та активацію RhoA-мембрани за допомогою рецептора Gq11 [90]. N. Song та співавт. (2012) вивчали вплив УТ II й АТ II на експресію фактора росту ендотелію судин (VEGF). Було встановлено, що УТ II й АТ II стимулюють експресію VEGF у фіброблестах адвентиції і мають синергічний ефект у процесах проліферації клітин і синтезу колагену I-го типу [18]. Певний інтерес мають результати дослідження, де вивчалися зміни рівня УТ II у випадку впливу гіпоксії та ефекти АТ II при взаємодії з УТ II. Було встановлено, що експресія УТ II, індукована гіпоксією, опосередкована АТ II [91]. У той же час існують і відмінності між цими пептидами. На відміну від АТ II, УТ II неоднозначно впливає на рівень системного АТ або ЧСС [92]. Можливо, найбільш важливими відмінностями між цими пептидами є такі властивості, як активність та абсолютна відповідь. Це було продемонстровано в класичному експерименті, в якому УТ II значно

переважав АТ II при дослідженні проксимальної ділянки грудної аорти щурів [93].

J. Zhao та співавт. (2015) вивчали можливу роль поліморфізму гена УТ II в генетичній схильності до розвитку ФП. При цьому були продемонстровані статистично значущі відмінності між хворими з ФП та контрольною групою щодо частоти генотипу GA в локусі Ser89Asn. При стратифікації за статевою ознакою відмінності в розподілі генотипів поліморфізму Ser89Asn були помічені тільки у чоловіків в адитивній моделі успадкування. Для пацієнтів з ФП генотип Met21Met асоціювався зі збільшеним передньо-заднім розміром лівого передсердя (ЛП) та зменшеним кінцево-діастолічним діаметром ЛШ [94].

Проведено дослідження, в якому вивчалась роль УТ II у розвитку ФП. Окрім даного пептиду, визначалась концентрація С-реактивного протеїну (СРП), молекул адгезії судинного ендотелію 1-го типу в сироватці крові. Встановлено, що рівень всіх досліджуваних маркерів прозапальної активації виявився значно вищим у пацієнтів з ФП, у порівнянні з особами контрольної групи. Багатофакторний регресійний аналіз продемонстрував, що тільки УТ II та СРП були незалежно пов'язані з ФП. Таким чином, підвищені рівні УТ II були асоційовані з розвитком даного типу аритмій [95].

G.C. Brailoiu та співавт. (2014) досліджували вплив УТ II на функцію автоматизму серця. Встановлено, що даний вазоконстриктор призводив до збільшення концентрації цитозольного Ca^{2+} в нейронах подвійного ядра довгастого мозку. Крім того, УТ II викликав деполяризацію культивованих серцевих парасимпатичних нейронів. Мікроін'єкція зростаючих концентрацій даного пептиду в подвійне ядро провокувала дозозалежну брадикардію у щурів. Це вказує на активацію холінергічного шляху, який відповідальний за контроль рівня ЧСС [96].

Таким чином, стійкий інтерес до проблеми вивчення нових факторів виникнення і прогресування артеріальної гіпертензії зумовлює

необхідність подальшого дослідження ролі УТ II у патогенезі цього захворювання, субклінічному ураженні органів-мішеней, а також пошук засобів медикаментозного впливу на активність даного вазоактивного пептиду.

1.4. Порушення серцевого ритму і провідності при артеріальній гіпертензії

Ремоделювання ЛШ у пацієнтів з АГ на тлі активації пресорних нейрогуморальних систем може призводити до розвитку порушень ритму серця, аж до раптової аритмогенної смерті [97]. Хворим на АГ властивий широкий спектр надшлуночкових і шлуночкових порушень ритму серця, зокрема, екстрасистолія, ФП, шлуночкова тахікардія, раптова аритмогенна смерть тощо [21]. Удосконалення технологій вивчення біоелектричної активності міокарда дозволяє реєструвати прояви електричної негомогенності міокарда як предиктори розвитку клінічно маніфестуючих порушень ритму, навіть за відсутності клінічної симптоматики [98].

Проявами електричної негомогенності передсердь як патологічного стану міокарда, що характеризується зміною його електрофізіологічних властивостей і формуванням аритмогенного субстрату, є екстрасистолія або тахікардія і фібриляція або трипотіння передсердь [99].

На сьогодні визнають, що супутні фактори ризику обумовлюють як розвиток, так і характер прогресування ФП. Зокрема, доведено, що старіння і гіпертензія призводять до збільшення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з ФП, хоча патофізіологічний вплив або взаємодія кожного окремого фактора потребують подальшого вивчення [100]. Чисельні дослідження із залученням як тварин, так і людей продемонстрували зіставні результати щодо електричного і структурного ремоделювання передсердь за наявності АГ. У передсердях хворих на АГ були виявлені незмінні [101], збільшені [102] або зменшені з нормальною

дисперсією ефективні рефрактерні періоди [103]. Інші електричні зміни в передсердях, пов'язані з АГ, включають уповільнення провідності з підвищеною неоднорідністю [104], зростання фракціонування електрограми [103, 105] та збільшення домінуючої частоти. При цьому в мишачій моделі гіпертензії, індукованій споживанням солі, швидкість провідності внаслідок гіпертонічного ремоделювання не змінювалася [106].

На структурному рівні АГ призводила до підвищення фіброзування передсердь і гіпертрофії міоцитів, що може пояснювати електричні зміни у вигляді уповільненої або підвищеної неоднорідності провідності, фракціонування електрограми [107]. За мінливість рефрактерності передсердь можуть відповідати відмінності в моделях досліджуваних та техніці вимірювання (*in-vivo* проти *in-vitro*), але результати спостережень у вигляді збільшення фіброзу передсердь і подальші зміни їх провідності виявилися універсальними [108].

Посилення фіброзу передсердь як універсальний морфологічний прояв, ймовірно, являє собою заключний етап структурної перебудови, що впливає на стійкість ФП. Кілька патофізіологічних сигнальних шляхів задіяні в різноманітних структурних захворюваннях серця, що призводять до маніфестації гіпертрофії і фіброзу [109]. Останні доклінічні дослідження зацентували увагу на ролі запалення в гіпертонічному ремоделюванні передсердь, яка раніше не підлягала детальному розгляду. На моделі великих тварин з однією ниркою була продемонстрована підвищена інфільтрація запальних клітин за умов короткострокової гіпертензії та її статистично значуща кореляція з порушеннями провідності передсердь, можливим розвитком ФП [103]. О. Kume та співавт. (2011) підтвердили залучення запальних профіброзних механізмів на прикладі моделі перевантаження тиском у невеликих тварин [110]. Ці дані підтверджуються результатами клінічних досліджень, що виявили асоціацію високого рівня СРП з підвищеним ризиком розвитку аритмій,

обтяженим перебігом ФП у гіпертоніків. До того ж, підтверджують залучення CD-68-позитивних макрофагів, виявлених в ендокарді передсердь, до активного запалення та імунної відповіді [111]. Ці макрофаги є ймовірними ініціаторами фіброзу передсердь за рахунок генерації активних форм кисню, вивільнення цитокінів, факторів росту, профіброзних ферментів [112].

Аналіз взаємовідносин між параметрами діастолічної функції ЛШ і надшлуночковими екстрасистолами у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією показав, що їх частота прямо корелює з часом ізволюмічного розслаблення і негативно – з величиною співвідношення пікових швидкостей раннього і пізнього наповнення ЛШ (E / A), на тлі досить частих епізодів (10%) ФП за даними холтерівського 24-годинного моніторингу електрокардіограми (ЕКГ) [113].

Спостерігається чітка залежність між АГ, шлуночковими порушеннями ритму серця і серцево-судинною смертністю. Так, Фремінгемське дослідження показало, що наявність шлуночкових екстрасистол збільшує ризик раптової смерті у 2,9 раза у чоловіків і в 1,6 – у жінок. В епідеміологічному дослідженні (30400 включених осіб) наявність шлуночкових екстрасистол призводила до збільшення ризику серцево-судинної смерті у 2,2 раза у хворих з есенціальною АГ, навіть за відсутності ІХС [114].

Таким чином, пацієнти з артеріальною гіпертензією характеризуються наявністю порушень серцевого ритму – суправентрикулярними та шлуночковими аритміями, що з'являються внаслідок електричної негомогенності міокарда. Високі частота і градація шлуночкових екстрасистол у поєднанні з наявністю гіпертрофії ЛШ є основними предикторами виникнення смерті при артеріальній гіпертензії. Подальшого вивчення потребує вплив тривалої контрольованої антигіпертензивної терапії на рівень передсердної і шлуночкової ектопії.

1.5. Серцево-судинне ремоделювання при артеріальній гіпертензії

Ремоделювання ЛШ спостерігається у хворих на АГ і розглядається як адаптивна відповідь на гемодинамічне перевантаження, викликане системною гіпертензією [115]. Структура і маса ЛШ є складними фенотипами, на які можуть впливати багато різних факторів. Відомо, що такі змінні, як етнічна приналежність, стать, нейрогуморальні, екологічні та генетичні чинники, модулюють відповідь міокарда [116]. Геометрія ЛШ може бути охарактеризована виходячи з його маси (гіпертрофія) і відносної товщини стінки. Вирізняють чотири геометричні варіанти перебудови ЛШ: нормальна геометрія ЛШ (нормальна маса ЛШ і нижчі значення відносної товщини стінки), ексцентрична гіпертрофія ЛШ (збільшення маси лівого шлуночка і низьке значення відносної товщини стінки), концентрична гіпертрофія ЛШ (збільшення маси лівого шлуночка і відносної товщини стінки) і концентричне ремоделювання ЛШ (нормальна маса ЛШ і збільшена відносна товщина стінки) [117].

Незважаючи на концепції, що перевантаження тиском є основним чинником, що визначає гіпертрофію і ремоделювання міокарда у хворих на АГ, рівні офісного АТ не демонструють тісного зв'язку з масою ЛШ [118]. Проте вплив АТ на масу міокарда не треба недооцінювати, тому що ізольовані вимірювання тиску не відображають гемодинамічні навантаження за умов системної гіпертензії. У зв'язку з цим, гіпертрофія ЛШ, викликана АГ, більш тісно взаємозв'язана з середніми значеннями та змінами АТ, оціненими за результатами ДМАТ, ніж з показниками тиску в умовах клініки [119]. Крім того, альтернативні вимірювання, такі як центральний аортальний тиск та АТ на нижніх кінцівках, тісніше корелюють з масою міокарда ЛШ у порівнянні зі значеннями тиску в плечовій артерії [120].

Внутрішньосудинний об'єм є ще однією гемодинамічною змінною, яка може впливати на структуру ЛШ у гіпертоніків. Так, пацієнти з

ексцентричною гіпертрофією зазвичай мають найвищий ударний об'єм і найнижчі системні судинні рівні опору в порівнянні з іншими варіантами геометричної перебудови. У таких осіб збільшений об'єм є основним чинником, що визначає гіпертрофію ЛШ. З іншого боку, пацієнти з концентричним ремоделюванням зазвичай мають більш низький серцевий викид та внутрішньосудинний об'єм. Відмінності у формі ЛШ також описані серед різних типів геометричної перебудови. Так, для пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією характерна сферична порожнина ЛШ, а для концентричного ремоделювання більш властива еліптична [121].

Окрім підвищеного АТ та змін волемічного статусу у патогенезі гіпертонічного ремоделювання ЛШ можуть бути задіяні негемодинамічні фактори. Так, пригнічення ренін-ангіотензинової осі або підвищена чутливість до АТ II виступають у ролі подразників для розвитку гіпертрофії ЛШ. Аналогічний ефект спостерігається у випадку збільшення активності реніну плазми крові [119]. Водночас, роль РААС в геометрії ЛШ є більш неоднозначною. Деякі роботи продемонстрували, що з низьким рівнем реніну асоційована ексцентрична гіпертрофія, а високий його вміст призводить до розвитку концентричної гіпертрофії [116]. Дані Фремінгемського дослідження свідчать, що зростання співвідношення альдостерону до реніну пов'язане як з концентричною, так і з ексцентричною гіпертрофією [122]. Ці дані ставлять під сумнів те твердження, що РААС є основним фактором в модуляції геометрії ЛШ за умов АГ. Крім того, негемодинамічні фактори, такі як симпатична активація та ендотелін-1, також можуть бути причиною гіпертрофічної перебудови у відповідь на системну гіпертензію, хоча клінічне значення цих чинників до кінця не з'ясоване [123]. Так, суперечливі результати одержали стосовно взаємозв'язку між варіантами геометричної перебудови ЛШ та біомаркерами симпатичної активації у хворих на АГ [121].

Активні форми кисню (АФК) є важливими медіаторами клітинної фізіології. Вони можуть модулювати активність багатьох сигнальних молекул (кінази, фосфатази, фактори транскрипції і білки цитоскелету), регулюючи різні клітинні процеси. АФК впливають на тонус і структуру судин, а також можуть брати участь у патологічних механізмах, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією, реактивністю судин, ремоделюванням і запаленням [124]. Основним джерелом АФК в серцево-судинній системі є НАДФН-оксидази. Останні експресуються в різних типах клітин кардіоваскулярної системи, впливаючи на такі процеси як проліферація, міграція, диференціація, апоптоз та старіння і запальні реакції [125].

Однією з форм судинної дисфункції, що може призводити до таких патологічних станів, як АГ, атеросклероз або рестеноз, вважається нездатність судин до належного ремоделювання. Цей процес є активним і пов'язаний зі структурними змінами, що включають ріст клітин, загибель, міграцію та синтез або деградацію позаклітинного матриксу. Кількість відомих медіаторів, що беруть участь у зміні судинної структури, постійно зростає; однак на сьогодні визнано, що ключову роль відіграють АТ II, цитокіни, простагландини та АФК [126].

Як уже згадувалося, однією з основних особливостей багатьох ССЗ є потовщення стінки судин. Так, АГ викликає потовщення комплексу інтима-медіа артеріальної стінки з клітинним ростом та змінами в позаклітинному матриксі або без них. В той же час, атеросклероз і посттравматичні реакції призводять до потовщення інтими, яке обов'язково пов'язане з різним ступенем змін в оточуючому клітини середовищі [127].

Приєднання проліферації і/або міграції клітин до гіпертонічного ремоделювання судин головним чином залежить від судинного русла та від того, яка експериментальна модель підлягала вивченню. Так, саме коронарні, а не мезентеріальні судини в моделі зі спонтанно

гіпертензивними щурами продемонстрували збільшення кількості васкулярних гладком'язових клітин [128]. До того ж, введення АТ II, головного ефекторного пептиду РААС, призводить до прогресивного збільшення АТ та потовщення інтими за рахунок міграції, проліферації і гіпертрофії гладком'язових клітин, при цьому такий ефект опосередковується через рецептор АТ II типу 1 [129]. Крім гемодинаміки і гуморальних факторів, в останні роки стало очевидно, що судинна інфільтрація імунних запальних клітин і прозапальних медіаторів, таких як АФК є ключовими чинниками ремоделювання судин, що спостерігається при даній патології [130].

Клітинна проліферація і міграція починається зі стимуляції рецепторів клітинної поверхні, які перетворюють зовнішній сигнал на серію скоординованих відповідей всередині клітини. Різноманітні системи передачі сигналів, такі як NF- κ B, активатор протеїну-1, міоген-активовані протеїнкінази або фосфатидилінозитол-3-кінази, розглядаються як транслятори стимулу в межах гладком'язових клітин [131]. Проте, незважаючи на збільшення інформації про механізми, що контролюють міграцію і проліферацію цих клітин у відповідь на стимули, такі, як АТ II, регуляція у відповідь на інші стимули менш вивчена [132].

Таким чином, стан процесів кардіоваскулярного ремоделювання впливає на перебіг артеріальної гіпертензії. Можливо, гіпертрофія лівого шлуночка і потовщення інтима-медіального сегменту сонних артерій – це не тільки етапи перебудови, а й предиктори виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу. Тому вивчення особливостей кардіоваскулярного ремоделювання залишається актуальним завданням сучасної кардіології.

1.6. Сучасні стандарти лікування артеріальної гіпертензії

У рекомендаціях ЄТГ та ЄТК (2013) щодо ролі антигіпертензивної терапії у попередженні кардіо-васкулярних ускладнень вказано, що «користь від лікування переважно залежить від зниження артеріального

тиску як такого, і тому для лікування АГ можуть призначатися всі доступні антигіпертензивні препарати та їх раціональні комбінації» [33].

У той же час, наявність клінічно асоційованих станів надає переваги для призначення тих чи інших антигіпертензивних препаратів. З огляду на те, що оклюзійно-стенотичні ураження каротид у хворих на АГ значно обтяжують її перебіг, пошук нових терапевтичних стратегій для лікування цієї категорії пацієнтів уявляється досить актуальним [54]. В дослідженні LIFE вперше було продемонстровано певні переваги БРА щодо попередження інсульту [133]. Вибір кандесартану в якості досліджуваного препарату ґрунтувався не тільки на механізмі його дії (безпосередня блокада АТ 1 рецепторів), а й на результатах численних досліджень (LIFE, SCOPE, MOSES), які продемонстрували високу ефективність БРА щодо первинної та вторинної профілактики інсульту, що особливо актуально для пацієнтів з асимптомним атеросклеротичним ураженням брахіоцефальних артерій [27, 28].

Особливістю кандесартану є те, що він міцно зв'язується з АТ 1-рецепторами і повільно дисоціює з утвореного зв'язку з ними. Навіть надмірна кількість АТ II не може витіснити кандесартан із зв'язку з АТ 1-рецепторами [27]. Такий тип зв'язку з рецептором отримав назву непереборної (незворотної) блокади АТ1-рецепторів. Повільна дисоціація кандесартану із зв'язку з рецепторами сприяє його накопиченню в середовищі і повторному зв'язуванню з АТ1-рецепторами. За здатністю витіснити АТ II із зв'язку з АТ1-рецепторами людини кандесартан також перевершує інші БРА. Спорідненість кандесартану до АТ1-рецепторів виявилася приблизно у 80 разів вище, ніж лозартану, і в 10 разів вище, ніж його активного метаболіту (EXP-3174) [134]. Таким чином, високою спорідненістю до рецепторів, міцністю зв'язування кандесартану з АТ1-рецепторами, його повільною дисоціацією зі зв'язку з ними і повторним

зв'язуванням пояснюють, чому кандесартан чинить більш виражену і більш тривалу антигіпертензивну дію, ніж інші БРА.

Як вже згадувалося, вивчення кандесартану відбувалося в численних дослідженнях. Так, у дослідженні ALPINE (2003) кандесартан не тільки підтвердив свою ефективність в якості антигіпертензивного препарату, але і безпеку, метаболічну нейтральність і здатність запобігати розвитку ЦД 2 типу і серцево-судинних катастроф [135]. У ході дослідження як у групі кандесартану, так і в контрольній групі (гідрохлоротіазид + атенолол) були досягнуті цільові значення АТ. Крім того, у значно меншій кількості пацієнтів, які приймали кандесартан, відзначали розвиток небажаних ефектів на тлі терапії. У дослідженні III-Create (2009) кандесартан продемонстрував зниження ризику розвитку ЦД 2 на 63% порівняно зі стандартною терапією, де 71% пацієнтів приймали ІАПФ [28].

У дослідженні SATCH (2002) вивчалася здатність кандесартану та ІАПФ еналаприлу зменшувати масу міокарда у пацієнтів з АГ та ознаками гіпертрофії ЛШ. В обох групах був досягнутий цільовий рівень АТ, однак у групі кандесартану у більшій кількості пацієнтів нормалізувалася маса міокарда ЛШ, ніж в групі еналаприлу (38% пацієнтів, які приймають кандесартан, і 28% хворих, які приймали еналаприл) [136].

У дослідженні SCOPE (2003) вивчалася профілактика деменції та інсультів у літніх пацієнтів з АГ. Важливою характеристикою дії кандесартану є відсутність небажаного ефекту ортостатичної гіпотонії, до якої схильні пацієнти цієї вікової групи. Крім того, одним з найбільш дискусійних питань в кардіології протягом багатьох років була безпека і необхідність зниження АТ при м'якій і помірній АГ у літніх. Вирішенню цього питання і було присвячене дослідження SCOPE. Було показано, що застосування кандесартану у літніх пацієнтів з АГ пов'язано зі зниженням ризику розвитку фатального і нефатального інсульту в порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами. Кандесартан знижував ризик

нефатального інсульту на 27,8% і загальної кількості інсультів на 23,6%. Результати дослідження SCOPE повністю підтвердили дані про безпеку і користь зниження АТ в літньому віці, враховуючи запобігання інсультів. Терапія кандесартаном забезпечувала достатній антигіпертензивний ефект і добре сприймалася, забезпечувала повільні темпи зниження когнітивної функції, а число нових випадків деменції було дуже низьким для досліджуваної вікової групи [137].

Результати дослідження ACCESS (2005) показали, що виражена церебропротективна здатність сартанів пов'язана не тільки з їх позитивним впливом на системну гемодинаміку, а і з додатковим усуненням впливу АТ II на ремоделювання судинної стінки [138].

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) є рекомендованим на сьогодні класом антигіпертензивних препаратів для лікування АГ, асоційованої з каротидним атеросклерозом [33]. БКК дигідропіридинового ряду, завдяки своїй метаболічній нейтральності, антиішемічним та органопротективним властивостям, розглядаються як один з найефективніших класів антигіпертензивних засобів у профілактиці інсультів при АГ [139].

Лерканідипін – дигідропіридиновий антагоніст кальцію (АК) третього покоління. Доведено, що серед найбільш популярних представників дигідропіридинових АК (амлодипін, фелодипін, лацидипін, нітрендипін) лерканідипін має найбільш високу вазоселективність і практично не впливає на тканину серця, демонструючи найменшу негативну іотропну активність серед інших представників дигідропіридинових АК [26]. Індекс вазоселективності (співвідношення, що показує, у скільки разів більше препарат блокує кальцієві канали судин, ніж серця) у лерканідипіну становить 730:1, що істотно перевищує індекси вазоселективності інших антагоністів кальцію: 193:1 у лацидипіну, 95:1 в амлодипіну, 6:1 у фелодипіну та 3:1 у нітрендипіну. Негативна іотропна дія лерканідипіна у 857 разів менш виражена, ніж у фелодипіна, і в 667 разів, ніж у нітрендипіна [139].

Висока ліпофільність лерканідипіну обумовлена наявністю бічного ланцюга в його молекулі, завдяки якому препарат проникає і накопичується в гідрофобному ядрі ліпідного бішару клітинної мембрани. Період напіввиведення лерканідипіну становить 8,5-10 годин, однак накопичення препарату в ліпідному мембранному шарі сприяє тривалій терапевтичній активності лерканідипіну, яка зберігається до 24 годин [140]. Виявлені фармакокінетичні особливості препарату пояснюють його подальше вивчення при різноманітних ССЗ.

Вивчення ефективності та сприйнятливості лерканідипіну проводилось у 2199 пацієнтів з АГ. Серед хворих із вперше діагностованою АГ монотерапія лерканідипіном приводила до нормалізації АТ у 63% пролікованих осіб. При цьому зниження АТ спостерігалось у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією при додаванні даного БКК до інших антигіпертензивних препаратів. Терапія лерканідипіном добре сприймалася хворими, частота небажаних явищ була низькою (набряки щиколоток – 1-2%) [26].

Вплив БКК на рівень та швидкість зниження АТ, число зареєстрованих побічних ефектів вивчався у порівняльному 8-тижневому лікуванні лерканідипіном або фелодипіном з уповільненим вивільненням. В обох групах спостерігалось зниження як САТ, так і ДАТ, у порівнянні з початковими даними. Рівень АТ та швидкість його зниження були зіставними в досліджуваних когортах. Дослідники відзначали високу антигіпертензивну ефективність та прийнятний профіль безпеки монотерапією лерканідипіном у дорослих пацієнтів з м'якою і помірною АГ [141].

Метаболічна нейтральність, ефективність контролю АТ досліджувались у 162 хворих з неускладненою АГ за умов призначення лерканідипіну у поєднанні з іншими класами антигіпертензивних засобів. Пацієнти приймали лерканідипін і за показаннями ще один з препаратів – бета-адреноблокатор, діуретик, інгібітор АПФ або БРА. Додавання

другого препарату супроводжувалося додатковим зниженням САТ і ДАТ, при цьому гіпотензивний ефект не залежав від класу лікарського засобу. Була продемонстрована висока ефективність і гарна сприйнятливність лерканідипіну як основного антигіпертензивного препарату, який покращував профіль глюкози крові, знижував рівень тригліцеридів при застосуванні у поєднанні з інгібіторами АПФ або БРА [142].

Позитивний вплив комбінованої терапії різними дозами лерканідипіну та еналаприлу на рівень офісного, домашнього АТ відзначено у пацієнтів з АГ 2 ступеня. Найбільш ефективний вплив на рівень АТ справляла комбінована терапія лерканідипіном 20 мг/еналаприлом 20 мг. Призначення максимальних доз антигіпертензивних препаратів у комбінації не викликало епізодів гіпотонії, рідше реєструвалися кашель, набряки гомілок та серцебиття, у порівнянні з монотерапією даними лікарськими засобами [143].

Вплив на центральний АТ, на судини сітківки ока, щільність капілярів шкіри комбінацій лерканідипін/еналаприл та лерканідипін/гідрохлортіазид аналізували при короткотривалому лікуванні пацієнтів з м'якою АГ. Результати дослідження свідчили про зменшення співвідношення товщини стінки до просвіту судини, ТІМС, товщини стінки артеріол після 4-тижневого лікування лерканідипіном. У той же час, подальше поліпшення показників (структурні параметри судин сітківки ока, збільшення щільності капілярів шкіри, зниження центрального АТ) спостерігали лише в групі, що отримувала лерканідипін + еналаприл в кінці 6-го місяця лікування [144].

Порівняння ефективності та безпеки лерканідипіну, амлодипіну в гострий період мозкового інсульту проводилося у 104 пацієнтів з АГ. Дослідження продемонструвало порівняну дію в зниженні та стабілізації АТ протягом доби після інсульту при лікуванні як лерканідипіном, так і амлодипіном. При цьому лерканідипін продемонстрував кращий профіль безпеки [31].

В експериментальних дослідженнях лерканідипін, окрім вазопротективних і вазодилатуючих, продемонстрував нейропротективні властивості. Так, за умов 10-хвилинної білатеральної оклюзії сонних артерій даний препарат, на відміну від інших антигіпертензивних засобів (валсартан, нікардипін, лізиноприл), не викликав пізню (через 1 тиждень після ішемії) загибель нейронів гіпокампу, в рівній мірі знижуючи АТ, у порівнянні з іншими лікарськими засобами. Результати дослідження дозволили припустити можливість лерканідипіну в зниженні ризику розвитку деменції, викликаної ішемічними мікроінсультами [30].

Поліпшення функції нирок при прийомі лерканідипіну відзначено у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання у зв'язку з атеросклеротичним стенозом ниркової артерії. Це дослідження підтвердило наявність нефропротективних властивостей у даного препарату відносно цієї категорії хворих [145].

Отже, дані доказової кардіології підтверджують стійкі позиції сучасного БКК лерканідипіну в терапії цілого ряду ССЗ, особливо в лікуванні пацієнтів з АГ. Унікальні фармакокінетичні особливості препарату забезпечують його високу ефективність і безпеку, добру сприйнятливність, зручність прийому і високу прихильність до лікування даним лікарським засобом у пацієнтів з АГ.

Таким чином, аналізуючи дані літератури, можна зробити висновок, що гіпертонічна хвороба займає провідне місце в структурі захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань в Україні. Враховуючи концептуальний напрямок стратифікації індивідуального ризику у хворих на АГ, продовжується активний пошук нових та розробка інтегральних критеріїв діагностики вже існуючих уражень органів-мішеней, клінічно значущих і субклінічних. Перспективним є подальше вивчення ролі нейрогуморальних факторів, таких як уротензин II та ангіотензин II, і їх вплив на процеси кардіального ремоделювання, показники добового профілю АТ та ЕКГ.

Враховуючи вищенаведене, комплексне клінічне обстеження хворих на АГ, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій, із застосуванням добового моніторингу АТ та ЕКГ, дослідження стану процесів кардіального ремоделювання, визначення сироваткових рівнів УТ II та АТ II, встановлення взаємозв'язку між показниками структурно-функціонального стану ЛШ, добового моніторингу АТ та ЕКГ і сироватковим вмістом УТ II, АТ II, оцінка динаміки досліджуваних показників під впливом лікування кандесартаном та лерканідипіном є актуальним науковим завданням сучасної кардіології.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна клінічна характеристика обстежених осіб

Дане дослідження було заплановане як відкрите, моноцентрове, проспективне, рандомізоване, що проводиться в паралельних групах. Для вирішення поставлених завдань до дослідження було залучено 122 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, першого-третього ступеня за класифікацією Міжнародного товариства гіпертензії, ЄТК та ЄТГ [33], віком від 36 до 75 років (середній вік – $51,52 \pm 1,27$ років), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя в період з 2013 по 2014 рр. За гендерною ознакою пацієнти розподілились таким чином: 70 жінок (57%) та 52 чоловіка (43%). Групу контролю становили 30 практично здорових осіб, з яких було 12 чоловіків і 18 жінок (40% та 60% відповідно), середній вік яких склав $50,22 \pm 1,71$ років.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» був підтверджений після виключення вторинних АГ згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [39]. При обстеженні пацієнтів проводили обов'язкові дослідження: збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, вимірювання АТ на обох руках, вимірювання АТ на нижніх кінцівках аускультативним методом (при вперше виявленому підвищенні АТ в осіб молодших за 45 років), аускультатию серця, судин шиї, точок проекції ниркових артерій, вимірювання маси тіла та окружності талії, лабораторне обстеження (загальні аналізи крові і сечі, глюкоза крові натще, загальний холестерин сироватки крові, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, тригліцериди натще, калій і натрій крові, сечова кислота, креатинін з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації, аналіз на мікроальбумінурію), електрокардіографія у 12

стандартних відведеннях, ехокардіографія, огляд очного дна. Інші біохімічні та інструментальні методи застосовували за необхідністю.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність ГХ II стадії;
- вік пацієнтів більше 18 років;
- добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

До критеріїв виключення належали:

- вторинні артеріальні гіпертензії;
- наявність у пацієнтів гемодинамічно (більше 50%) та клінічно (більше 70%) значущих стенозів у БЦА;
- гострі порушення мозкового кровообігу та синкопальні стани протягом 12 місяців до рандомізації;
- ішемічна хвороба серця;
- хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA);
- наявність штучного водія ритму;
- фібриляція передсердь;
- синоаурикулярна або атріовентрикулярна блокади II-III ступеня;
- вроджені та набуті вади серця;
- кардіоміопатії;
- пептична виразка шлунку і дванадцятипалої кишки;
- цукровий діабет, гіпотиреоз та інші ендокринні захворювання;
- наявність злоякісних новоутворень.

Для виключення ІХС всім пацієнтам виконувалися тести з фізичним навантаженням – велоергометрія.

Усім хворим було проведено імпульсно-хвильове дуплексне сканування БЦА, за результатами якого відібрано 60 пацієнтів, у яких значення ТІМС ЗСА склало 1,4 мм і більше (тобто мала місце візуалізація атеросклеротичної бляшки). Саме ці хворі і склали першу (основну) групу спостереження. До другої групи увійшли 62 хворих на ГХ II ст. без

оклюзійно-стенотичних уражень БЦА. Клінічна характеристика обстежених осіб представлена у табл. 2.1. За статтю і віком статистичних розбіжностей між групами спостереження не виявлено.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика осіб, залучених до дослідження, n (%)

Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі на АГ		
		Всього по групі (n=122)	I група (n=60)	II група (n=62)
Стать (n/%):				
– чоловіки	12 (40%)	52 (42,6%)	24 (40%)	28 (45,2%)
– жінки	18 (60%)	70 (57,3%)	36 (60%)	34 (54,8%)
Середній вік, роки:	50,22±1,71	51,60±1,27	50,84±1,33	52,36±1,21
в тому числі (n/%):				
– 36-59 років	19 (63,3%)	65 (53,2%)	32 (53,3%)	33 (53,2%)
– 60-75 років	11 (36,7%)	57 (46,8%)	28 (46,7%)	29 (46,8%)
Тривалість АГ, роки:	–	9,02±0,89	9,28±0,82	8,76±0,91
в тому числі (n/%):				
– до 10 років	–	43 (35,2%)	17 (28,3%)	26 (41,9%)
– більше 10 років	–	79 (64,8%)	43 (71,7%)	36 (58,1%)
Ступінь тяжкості АГ(n/%):				
– I ст.	–	42 (34,4%)	16 (26,7%)	26 (41,9%)
– II ст.	–	43 (35,2%)	19 (31,7%)	24 (38,7%)
– III ст.	–	37 (30,4%)	25 (41,6%)	12 (19,4%)
„офісний” АТ, мм рт.ст.				
– САТ	122,14±1,68	160,40±1,79*	162,71±2,86*	158,08±2,77*
– ДАТ	78,95±1,37	94,91±1,14*	96,87±1,83*	92,95±1,42*
ЧСС сер., уд./хв	73,39±3,88	77,27±3,29	78,20±3,10	76,34±3,14

Примітки:

* – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Для більшості хворих на ГХ II ст. характерна тривалість анамнезу захворювання понад 10 років. За ступенем тяжкості АГ у пацієнтів першої групи переважала тяжка АГ, на відміну від хворих другої групи, де превалювали I та II ст. АГ. Показники офісного АТ як хворих на АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, так і пацієнтів з ГХ II ст. достовірно переважали значення здорових осіб. Не було виявлено достовірної різниці між обстеженими за середньою ЧСС.

При аналізі скарг хворих на ГХ, встановили, що частота поширеності основних симптомів була такою: головний біль – 87%, запаморочення – 58%, болі в ділянці серця колючого, ниючого характеру – 57%, шум у голові і вухах – 49%, зниження працездатності – 46%, втомлюваність – 42%, загальна слабкість – 32%, серцебиття – 24%, порушення сну – 18%.

Характер й інтенсивність суб'єктивних відчуттів залежали від віку пацієнтів, тривалості захворювання і ступеня АГ. Так, пацієнти старшого віку та з більш тяжким ступенем АГ і тривалим анамнезом ГХ характеризувалися більшою вираженістю таких скарг, як біль у прекардіальній ділянці, запаморочення і порушення сну.

При об'єктивному дослідженні виявилось, що у всіх хворих грудна клітка була нормальної конфігурації, над легенями перкуторно визначався ясний легеневий звук. Аускультативно над легенями у 78% пацієнтів вислуховувалось везикулярне дихання, у 22% – жорстке. У більшості обстежених осіб (57%) верхівковий поштовх був підсиленим, перкуторно відзначалося розширення лівої межі відносної серцевої тупості на 0,5-1,5 см назовні від лівої середньо-ключичної лінії у V міжреберному проміжку. При аускультатії серця зниження гучності I тону визначалося у 30 хворих (25%), акцент II тону над аортою спостерігався у 67 осіб (55%), а в 14 пацієнтів (11%) вислуховувався систолічний шум на верхівці серця. Значення САТ і ДАТ становили $160,40 \pm 1,79$ мм рт. ст. та $94,91 \pm 1,14$ мм рт. ст. відповідно. Середня ЧСС склала $77,27 \pm 3,29$ ударів за 1 хв. В усіх

обстежених хворих живіт при пальпації був м'яким, нижній край печінки визначався біля реберної дуги. Периферичні набряки були відсутні. З боку інших внутрішніх органів та систем відхилення не реєструвались.

Електрокардіографічні ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка були виявлені у 68% пацієнтів. Також спостерігалися різні порушення ритму та провідності: неповна блокада правої ніжки й передньо-верхнього розгалудження лівої ніжки пучка Гіса – у 6% хворих; поодинокі суправентрикулярні або шлуночкові екстрасистоли – у 4% пацієнтів з ГХ.

Слід зазначити, що у всіх обстежених хворих мали місце ураження органів-мішеней: гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (80%), збільшення ТІМС ЗСА більше 0,9 мм (62%), гіпертензивна ангіопатія сітківки (36%), мікроальбумінурія та/або невелике збільшення концентрації креатиніну сироватки крові (20%), що дало можливість верифікувати II стадію ГХ.

Були проаналізовані такі фактори ризику, що використовуються для стратифікації загального серцево-судинного ризику у хворих на ГХ: вік обстежених осіб (чоловіки старше 55 років; жінки більше 65 років), серцево-судинні захворювання у сімейному анамнезі (чоловіки до 55 років; жінки до 65 років), ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²), тютюнопаління, дисліпідемія, гіперглікемія натще (5,6-6,9 ммоль/л), клінічно значуще ураження артерій нижніх кінцівок.

Характеристика осіб за виявленими факторами ризику АГ представлена у табл. 2.2. Як видно з наведених даних, вік як фактор загального серцево-судинного ризику зустрічався у 60% випадків, при цьому даний показник у пацієнтів другої клінічної групи становив 55%, а у пацієнтів з ОСУ БЦА – 65%. Серцево-судинні захворювання у сімейному анамнезі спостерігались у 45% осіб першої групи спостереження та у 31% хворих на ГХ II ст. Розповсюдженість ожиріння у всіх обстежених пацієнтів з АГ становила 21% (середній індекс маси тіла $33,30 \pm 0,55$ кг/м²), зокрема у хворих першої і другої клінічних груп – 20%

($32,44 \pm 0,51$ кг/м²) і 23% ($34,12 \pm 0,86$ кг/м²) відповідно. Тютюнопаління у хворих на ГХ зустрічалось в першій і другій клінічних групах у 40% та 34% відповідно (індекс пачко-років становив $18,37 \pm 1,44$ і $16,12 \pm 1,59$ відповідно). Найбільші відмінності спостерігалися відносно дисліпідемії. Кількість осіб із порушенням ліпідного профілю становила 46 (77%) і 36 (58%) осіб у першій і другій групах спостереження відповідно. Гіперглікемія натще спостерігалась у 7 (12%) пацієнтів першої групи спостереження та у 4 (6%) хворих на ГХ II ст. Клінічно значуще ураження артерій нижніх кінцівок спостерігалось у 10 (8%) обстежених осіб, при цьому у пацієнтів з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом – 8 (13%) випадків.

Таблиця 2.2

Фактори ризику АГ в обстежених осіб, n (%)

Фактори ризику	Група контролю (n=30)	Хворі на АГ		
		Всього по групі (n=122)	I група (n=60)	II група (n=62)
Вік обстежених осіб	10 (33%)	73 (60%)	39 (65%)	34 (55%)
Серцево-судинні захворювання у сімейному анамнезі	3 (10%)	46 (38%)	27 (45%)	19 (31%)
Ожиріння	1 (3,3%)	26 (21%)	12 (20%)	14 (23%)
Тютюнопаління	12 (40%)	45 (37%)	24 (40%)	21 (34%)
Дисліпідемія	6 (20%)	82 (67%)	46 (77%)	36 (58%)
Гіперглікемія натще (5,6-6,9 ммоль/л)	-	11 (9%)	7 (12%)	4 (6%)
Клінічно значуще ураження артерій нижніх кінцівок	-	10 (8%)	8 (13%)	2 (3%)

Для реалізації мети і вирішення поставлених завдань дослідження

лікування обстежених хворих здійснювали антигіпертензивними засобами, препаратами „першої лінії” – блокатором рецепторів ангіотензину II кандесартаном, у дозі 8-16 мг один раз на добу та антагоністом кальцію лерканідипіном у дозі 10-20 мг одноразово на добу.

В залежності від застосованої терапії хворі випадковим чином були рандомізовані на чотири підгрупи: 1 підгрупа – хворі на ГХ, асоційовану з ОСУ БЦА, що отримували кандесартан (n = 30); 2 підгрупа – пацієнти з ГХ у поєднанні з каротидним атеросклерозом, що отримували лікування лерканідипіном (n = 30); 3 підгрупа – хворі на ГХ II ст., що приймали кандесартан (n = 31); 4 підгрупа – хворі на ГХ II ст., що отримували лерканідипін (n = 31).

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

Критерієм ефективності антигіпертензивної терапії вважали рекомендований рівень цільового „офісного” АТ нижче 140/90 мм рт.ст. Цільовим АТ протягом доби у всіх хворих вважався рівень середньодобового АТ нижче за 130/80 мм рт.ст., за даними добового моніторингу АТ [33].

Таким чином, всі групи і підгрупи спостереження були порівняними між собою та відповідали вимогам репрезентативної вибірки.

2.2. Методи дослідження

Комплексне обстеження хворих на ГХ проводилося на початку дослідження та через 12 тижнів лікування і складалось із загальноклінічних методів – збір скарг та анамнезу, вивчення об'єктивного статусу; клінічних та біохімічних лабораторних аналізів;

ЕКГ спокою у 12 стандартних відведеннях, дослідження очного дна, відповідно до наказу МОЗ України від 24.05.2012 №384 [39].

Визначення «офісного» артеріального тиску проводили у стані спокою в положенні сидячи триразовим вимірюванням на плечовій артерії не раніше ніж через 30 хвилин після фізичного навантаження за загальноприйнятим методом – аускультатії тонів Н. С. Короткова [39].

З метою виключення ІХС, хворим виконувалося велоергометричне дослідження на апараті «Kettler» (Німеччина). До проведення велоергометрії пацієнт був повідомлений про необхідність відмовитися від їжі та паління щонайменше за 2-3 години до тесту, виключити незвичні фізичні навантаження як мінімум за 12 годин до проведення дослідження.

До початку процедури реєструвалося ЕКГ спокою у 12 відведеннях в горизонтальному положенні та АТ у спокої, потім хворому давали початкове навантаження (25 Вт). Далі відбувалося прогресивне збільшення його потужності без зупинки і з адекватним періодом часу на кожному рівні навантаження (по 25 Вт кожні 3 хвилини до досягнення кінцевих точок тесту), а також відновлювальний період. Дослідження припиняли при досягненні субмаксимальної ЧСС або у зв'язку зі змінами на ЕКГ, виникненням болю чи втоми пацієнта. Після зупинки протягом деякого часу (близько 10 хвилин) продовжували реєструвати ЕКГ та вимірювати АТ [146].

Дослідження стану мозкового кровотоку проводилося за допомогою діагностичного ультразвукового апарата MyLab50X «ESAOTE» (Італія). Обов'язковий обсяг обстеження при проведенні дуплексного сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій включав дослідження дистального відділу плечеголовного стовбура, загальні сонні артерії по всій довжині, внутрішні сонні артерії до входу в порожнину черепа через *Canalis caroticus*, зовнішні сонні артерії в проксимальному відділі із застосуванням лінійного датчика з частотою 4-11 Мгц. При аналізі даних

оцінювались такі характеристики кровотоку: товщина інтима-медіального сегмента загальної сонної артерії (ЗСА), діаметр ЗСА (d ЗСА), лінійна швидкість кровотоку (V_{max}); середня максимальна швидкість кровотоку ($V_{сер}$); кінцева діастолічна швидкість кровотоку (V_{min}); резистивний індекс (RI); пульсативний індекс (PI).

Для оцінки стану судинного ремоделювання проводили вимір ТІМС ЗСА за допомогою лінійного датчика з частотою 11 МГц на 1-1,5 см проксимальніше її біфуркації по задній стінці артерії з правого та лівого боків, у зоні максимального візуального її потовщення. Проводили три виміри ТІМС в мм з подальшим розрахунком середнього показника. Для оцінки ступеня стенозу сонних артерій використовувати критерії Американського товариства радіологів [147]. Нормою вважалася пікова систолічна швидкість у ВСА, що не перевищує 125 см/с, за відсутності візуалізації бляшки або потовщення внутрішнього шару судини; стеноз 50-69% – пікова систолічна швидкість становить 125-230 см/с; стеноз більше 70% – пікова систолічна швидкість вище 230 см/с; стеноз більше 90% – при дуплексному скануванні реєструється значне звуження просвіту судини і падіння швидкості кровотоку; при повній оклюзії судини – кровоток не реєструється. Допоміжне значення має визначення співвідношення пікової систолічної швидкості у ВСА і ЗСА [148].

Структурно-функціональні і кардіогемодинамічні параметри діяльності серця вивчалися за допомогою двомірної ехокардіографії та імпульсно-хвильової доплерографії.

Оцінка показників кардіального ремоделювання проводилася за допомогою ехокардіографії на діагностичному апараті My Lab 50X «ESAOTE» (Італія) за загальноприйнятою методикою у М- і В- режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позиції датчиком 2,5 МГц.

Оцінювались такі параметри: маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП, мм), товщина задньої

стілки лівого шлуночка (ТЗСЛШ, мм), діаметр лівого передсердя (d ЛП, мм), кінцево-систоличний розмір (КСР ЛШ, мм), кінцево-діастолічний розмір (КДР ЛШ, мм), кінцево-систоличний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ, мл), кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ, мл), відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТС ЛШ, од.), ударний об'єм лівого шлуночка (УО ЛШ, мл), хвилинний об'єм лівого шлуночка (ХО ЛШ, л/хв.), фракція викиду (ФВ, %) лівого шлуночка за методом Тейхольца.

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за формулою Devereux R.V.:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ((\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР ЛШ})^3 - \text{КДР ЛШ}^3) - 13,6, \quad (2.1)$$

де КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу.

Індекс маси міокарда (ІММЛШ) обчислювався за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / S_t, \quad (2.2)$$

де ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка;

S_t - площа поверхні тіла за номограмою Дюбуа.

Розрахунок КДО ЛШ та КСО ЛШ проводили за формулою:

$$\begin{aligned} \text{КДО ЛШ (КСО ЛШ)} &= 7,0 / (2,4 + \text{КДР ЛШ (КСР ЛШ)} \times \\ &\times \text{КДР ЛШ (КСР ЛШ)} i), \end{aligned} \quad (2.3)$$

де КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

КСР ЛШ – кінцево-систоличний розмір ЛШ.

Відносна товщина стінки лівого шлуночка розраховувалась за

формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = (\text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}) / \text{КДР ЛШ}, \quad (2.4)$$

де ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу;

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Ударний об'єм лівого шлуночка розраховувався за формулою:

$$\text{УО ЛШ} = \text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}, \quad (2.5)$$

де КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Хвилинний об'єм лівого шлуночка розраховувався за формулою:

$$\text{ХО ЛШ} = \text{УО ЛШ} / \text{ЧСС}, \quad (2.6)$$

де УО ЛШ – ударний об'єм ЛШ;

ЧСС – число серцевих скорочень.

Фракція викиду лівого шлуночка обчислювалась за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) \times 100 / \text{КДО ЛШ}, \quad (2.7)$$

де КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Оцінка діастолічної функції ЛШ проводилась за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії. Після візуалізації кривої діастолічного потоку проводилися виміри основних параметрів трансмітрального кровотоку не менше, ніж у 3 сусідніх кардіоциклах із наступним обчисленням середніх значень:

IVRT – час ізоволюмічного розслаблення (с);

E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (см/с);

A – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (см/с);

DT – час уповільнення, (мс).

Доплерографічний індекс (ДІ) розраховувався за формулою:

$$\text{ДІ} = E / A \text{ (од.)}, \quad (2.8)$$

де E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (см/с);

A – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (см/с) [149, 150].

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводилося за допомогою холтерівської системи (“Кардіосенс АД”, Україна). Тривалість моніторингу складала 24 години. Інтервали між вимірюваннями становили 30 хв. у період активності (8.00–20.00) та 1 год. – у пасивний період (20.00–8.00). Після завершення моніторування дані переносилися до комп’ютерної бази даних з метою подальшого аналізу та збереження [151, 152].

Аналізувались такі показники:

1. Середньодобові, середньоденні і середньонічні показники систолічного, діастолічного АТ – САТдб, ДАТдб, САТд, ДАТд, САТн, ДАТн.

2. Варіабельність систолічного, діастолічного АТ за добу, активний і пасивний період (варСАТдб, варДАТдб, варСАТд, варДАТд, варСАТн, варДАТн) – оцінюється за стандартним відхиленням від середньої величини.

3. Індекс часу (ІЧ, %) – відсоток вимірювань АТ, що перевищує рівень в загальній кількості вимірювань, прийнятий за верхню межу, вдень – 140/90 мм рт.ст., уночі – 120/80 мм рт. ст. [153, 154].

Для оцінки добового профілю АТ використовувались порогові значення ДМАТ, рекомендовані Українською асоціацією кардіологів (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Порогові значення ДМАТ для діагностики артеріальної гіпертензії

Показник, одиниці вимірювання	Доба	День	Ніч
АТ, мм рт.ст.	<130/80	<135/85	<120/70
Індекс часу, %			
САТ	–	<50	<50
ДАТ	–	<50	<50
Варіабельність АТ, мм рт.ст.			
САТ	–	<15	<15
ДАТ	–	<14	<12
Ступінь нічного зниження АТ, %	10 – 22		

В залежності від ступеня нічного зниження АТ (різниця між середньоденними і середньонічними показниками, виражена у відсотках до середньоденних показників) хворі розподілялись таким чином:

"Dipper" – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години (10-22%);

"Non – dipper" – хворі з недостатнім зменшенням АТ (<10%);

"Over – dipper" – пацієнти з переважним зниженням АТ вночі (>22%);

"Night – reaker" – особи, у яких значення АТ у нічні години перевищують денні.

Порушення серцевого ритму і провідності виявлялися шляхом проведення добового моніторування ЕКГ за Холтером (система «Кардіосенс АД», Україна). Пацієнти під час дослідження дотримувалися звичного режиму дня. Тривалість моніторування складала 24 години. При цьому під час дослідження обстежувані вели щоденник пацієнта для зіставлення зареєстрованого запису ЕКГ і дій пацієнта в цей момент, а також зміни самопочуття хворого [155].

Забір крові для імуноферментного дослідження здійснювався

натщесерце між 8-9 годинами ранку з кубітальної вени відповідно до інструкції виробника відповідних лабораторних наборів. Дослідження зразків сироватки відбувалось після осадження еритроцитів за допомогою центрифугування. Визначення вмісту УТ II та АТ II сироватки крові проводилося в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ (директор – д.мед.н., професор А. В. Абрамов) і виконувалося на імуноферментному аналізаторі-фотометрі «Sirio S» (Італія) з використанням реактивів фірми «Peninsula» (США) на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків згідно з інструкцією виробника. Температура в приміщенні при проведенні аналізу становила 18-25 °С. Не допускалася присутність в лабораторії парів окислювачів, розчинів з хлором під час аналізу. Було проведено дослідження зразків сироватки у 10 осіб групи контролю та 84 хворих на ГХ, у тому числі в процесі терапії досліджуваним препаратом. Усі значення були отримані в автоматичному режимі й обчислювалися в нг/мл [156, 157].

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень виконували на персональному комп'ютері в програмах Excel-7.0 (Microsoft Corp., США) та «STATISTICA[®] for Windows 6.0» (StatSoftInc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Для проведення ROC-аналізу нами була використана демоверсія комплекту статистичних програм MedCalc. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Для аналізу нормальності розподілу вибірки використовувався критерій Шапіро-Уїлка. В якості критеріїв згоди оцінювали величину асиметрії та гістограму розподілу даних. У випадках, коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу щодо статистично значущих

відмінностей розподілу змінних від нормального, використовували непараметричні методи обробки даних, а в інших - параметричні методи. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (Q25; Q75) (медіана; 25; 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального).

У разі розподілу, відмінного від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок, критерій Вілкоксона для порівняння двох залежних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H.

Для аналізу впливу лікування на досліджувані величини у випадку нормального розподілу даних використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу повторних змін. У тих випадках, коли розподіл досліджуваних змінних не відповідав нормальному закону, використовували непараметричний аналог дисперсійного аналізу повторних змін - критерій Фрідмана. У випадку двох груп проводили порівняння за допомогою критерію Вілкоксона.

Для встановлення факту наявності чи відсутності взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, застосовувався кореляційний аналіз. У разі, коли були дві змінні, значення яких вимірювались кількісно та були розподілені за нормальним законом, використовувався коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона r , який приймав значення від -1 до +1 (нульове його значення свідчило про відсутність кореляції). Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R застосовувався у випадках розподілу змінних, що відрізнявся від нормального. Регресійний аналіз проводився для дослідження не тільки ступеня та спрямованості, але й характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між змінними, що вимірюються кількісною шкалою.

Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності)

використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої (ROC-curve, receiver operator characteristic curve). При її побудові на вертикальній осі відкладаються значення чутливості для кожного значення ознаки (частота істинно позитивних результатів), а на горизонтальній осі – 1 мінус специфічність (частота хибнопозитивних результатів). Діагональна лінія відображає значення абсолютно неінформативного, повністю випадкового результату тесту. Криві з більшою значущістю розташовуються ближче до верхнього лівого кута графіка. Значення площі під характеристичною кривою відображає співвідношення чутливості та специфічності. Чим більше площа під ROC-кривою, тим вище прогностична значущість предиктора.

Для автоматизації прогнозування ризику атерогенезу, аритмогенезу та вираженої гіпертрофії ЛШ у хворих на ГХ II ст. в залежності від сироваткової концентрації УТ II була побудована математична модель у вигляді «дерева рішень», що дозволило узагальнити результати попередніх статистичних досліджень [158-160].

РОЗДІЛ 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО
МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ,
КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ,
ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І
ПРОВІДНОСТІ, РІВНЯ УРОТЕНЗИНУ І ТА АНГІОТЕНЗИНУ ІІ
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

3.1. Оцінка показників добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу

Добове моніторування АТ широко застосовується в клінічній практиці [33]. Даний метод може вважатися одним з найважливіших досягнень в кардіології, особливо при веденні хворих на АГ [161-165]. Даний метод надає клінічно важливу інформацію завдяки можливості оцінки рівня АТ в умовах звичайної активності пацієнта, великій кількості вимірювань протягом доби, в тому числі в нічні години, аналізу характеру циркадних коливань і варіабельності АТ [166-170].

В табл. 3.1 наведено результати ДМАТ в обстежених осіб. Встановлено, що між досліджуваними показниками хворих обох клінічних груп та здорових осіб спостерігається вірогідна різниця. Так, значення САТдб, ДАТдб у пацієнтів першої клінічної групи достовірно переважали відповідні показники другої клінічної групи і групи контролю на 6,4% ($p<0,05$), 6,3% ($p<0,05$) та 30,2% ($p<0,001$), 23,9% ($p<0,001$) відповідно. Була отримана статистично значуща різниця між хворими на ГХ з ОСУ БЦА та хворими на ГХ ІІ ст. за такими показниками: САТд – 5,8% ($p<0,05$), ДАТд – 5,2% ($p<0,05$), САТн – 6,6% ($p<0,05$), ДАТн – 5,8% ($p<0,05$). Показники варіабельності АТ у пацієнтів з ГХ обох груп спостереження достовірно переважали відповідні показники здорових осіб.

**Характеристика показників добового моніторингу
артеріального тиску в обстежених осіб, М±m**

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	I група (n=60)	II група (n=62)
САТдб, мм рт.ст.	115,33±1,24	150,16±2,05*#	141,14±1,73*
ДАТдб, мм рт.ст.	71,22±1,01	88,27±1,94*#	83,04±1,57*
САТд, мм рт.ст.	117,75±1,36	153,86±2,24*#	145,43±1,82*
ДАТд, мм рт.ст.	72,46±1,05	92,63±1,61*	88,02±1,41*
САТн, мм рт.ст.	107,18±1,25	144,84±2,59*#	135,88±2,03*
ДАТн, мм рт.ст.	63,52±1,11	84,89±1,98*	80,22±1,74*
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51±0,52	17,52±0,45*#	15,13±0,48*
варДАТдб, мм рт.ст.	9,73±0,39	12,38±0,42*	11,58±0,36*
варСАТд, мм рт.ст.	10,12±0,51	16,62±0,63*#	14,91±0,51*
варДАТд, мм рт.ст.	8,52±0,37	11,44±0,48*	11,35±0,43*
варСАТн, мм рт.ст.	9,61±0,58	14,96±0,64*	14,72±0,33*
варДАТн, мм рт.ст.	7,59±0,53	11,56±0,47*#	9,27±0,38**
ІЧ САТдб, %	5,14±1,13	71,83±3,45*#	62,28±2,72*
ІЧ ДАТдб, %	3,64±0,98	51,06±2,76*	44,92±2,67*

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна (p<0,001);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна (p<0,01);
3. # – різниця з групою хворих на ГХ II ст. вірогідна (p<0,05).

При цьому варСАТдб, варСАТд, варДАТн хворих на ГХ II ст. з патологією екстракраніальних артерій були вірогідно вище аналогічних показників пацієнтів з ГХ II ст. на 15,8% (p<0,05), 11,5% (p<0,05) та 24,7%

($p < 0,05$) відповідно. В той же час, не було продемонстровано статистично значущої різниці між групами спостереження за такими показниками як варДАТдб – 6,9% ($p > 0,05$), варДАТд – 0,8% ($p > 0,05$), варСАТн – 1,6% ($p > 0,05$).

Індекс часу гіпертензії був підвищений відносно нормативних значень як в першій, так і в другій групах. При цьому показник ІЧ САТдб пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом достовірно переважав аналогічний показник другої групи на 15,3% ($p < 0,05$). За ІЧ ДАТдб не було виявлено статистично значущої різниці між обома групами спостереження – 13,7% ($p > 0,05$).

Нижче наведені дані щодо типів добового профілю АТ в обстежених осіб. У 22 (73,3%) осіб групи контролю спостерігався добовий профіль АТ типу „dipper”; 8 (26,7%) пацієнтів мали недостатнє зниження АТ в нічний час.

Розподіл обстежених осіб першої і другої груп спостереження в залежності від добових профілів АТ наведено на рис. 3.1 і рис. 3.2 відповідно.

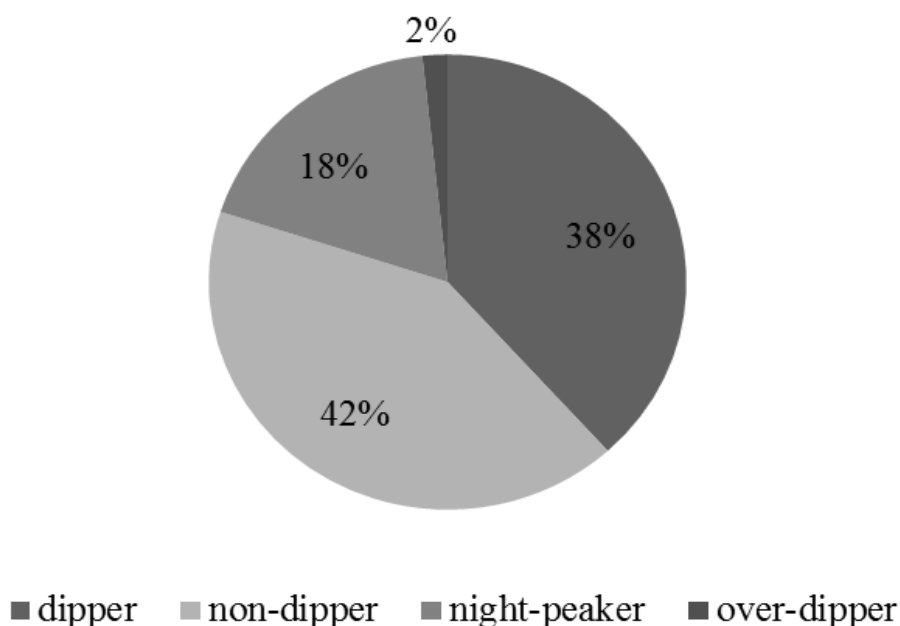


Рис. 3.1. Розподіл хворих першої групи за добовими профілями АТ.

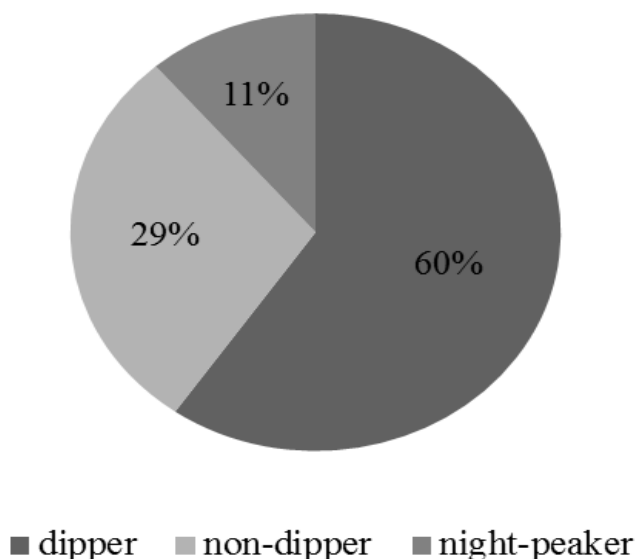


Рис. 3.2. Розподіл пацієнтів другої групи за добовими профілями АТ.

Так, хворі на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом розподілились таким чином: 38,3% пацієнтів були віднесені до типу «dipper», у решти обстежених спостерігались прогностично несприятливі циркадні ритми АТ: у 41,7% – тип «non-dipper», 18,3% – тип «night-peaker», 1,7% – «over-dipper». При цьому у пацієнтів другої групи неоптимальні типи кривих ДМАТ склали 40,3%, серед яких тип «non-dipper» зустрічався у 29%, «night-peaker» – у 11,3% випадків. Частка осіб з достатнім зниженням САТ в нічні години становила 59,7%.

При аналізі показників ДМАТ в залежності від віку (табл. 3.2) було виявлено деякі особливості. Так, в старшій віковій категорії хворих на ГХ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, спостерігалися вірогідно більші показники САТдб на 3,7% ($p < 0,05$), САТд – на 4,8% ($p < 0,05$), САТн – на 4,6% ($p < 0,05$) порівняно з хворими віком до 60 років. Такі параметри варіабельності АТ як варСАТдб, варСАТд, варСАТн достовірно переважали у пацієнтів віком від 60 до 75 років і склали 11,9% ($p < 0,05$), 11,5% ($p < 0,05$), 16,4% ($p < 0,05$) відповідно.

**Показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на
ГХ в залежності від віку, М±m**

Показник, одиниці вимірю- вання	Контроль- на група (n=30)	І група		ІІ група	
		36-59 років (n=32)	60-75 років (n=28)	36-59 років (n=33)	60-75 років (n=29)
САТдб, мм рт.ст.	115,33 ±1,24	146,68 ±2,01*	152,34 ±2,35*	141,03 ±1,69*	139,89 ±1,72
ДАТдб, мм рт.ст.	71,22 ±1,01	87,14 ±1,64*	89,11 ±1,75*	83,01 ±1,57*	81,16 ±1,56*
САТд, мм рт.ст.	117,75 ±1,36	149,12 ±2,24*	156,23 ±2,53*	145,22 ±1,78*	143,27 ±1,66*
ДАТд, мм рт.ст.	72,46 ±1,05	92,03 ±1,46*	92,75 ±1,57*	87,92 ±1,31*	86,66 ±1,42*
САТн, мм рт.ст.	107,18 ±1,25	140,62 ±2,53*	147,11 ±2,63*	135,18 ±1,93*	133,21 ±1,84*
ДАТн, мм рт.ст.	63,52 ±1,11	84,49 ±1,98*	85,59 ±2,02*	80,75 ±1,78*	78,64 ±1,87*#
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51 ±0,52	16,11 ±0,48*	18,03 ±0,51*#	14,45 ±0,46*	16,61 ±0,45*#
варДАТдб, мм рт.ст.	9,73 ±0,39	12,34 ±0,41*	12,98 ±0,42*	10,88 ±0,38**	12,49 ±0,36*#
варСАТд, мм рт.ст.	10,12 ±0,51	15,22 ±0,59*	16,97 ±0,61*#	14,05 ±0,43*	15,60 ±0,42*#
варДАТд, мм рт.ст.	8,52 ±0,37	11,03 ±0,49*	11,76 ±0,47*	10,03 ±0,47**	11,51 ±0,46*
варСАТн, мм рт.ст.	9,61 ±0,58	13,06 ±0,54*	15,20 ±0,59*#	14,52 ±0,36*	15,21 ±0,39*
варДАТн, мм рт.ст.	7,59 ±0,53	11,51 ±0,45*	11,92 ±0,48*	9,37 ±0,37**	10,10 ±0,34*
ІЧ САТдб, %	5,14 ±1,13	71,53 ±3,42*	73,07 ±3,58*	62,12 ±2,62*	64,11 ±2,75*
ІЧ ДАТдб, %	3,64 ±0,98	50,86 ±2,69*	52,14 ±2,58*	44,32 ±2,37*	45,66 ±2,48*

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з підгрупою хворих віком до 60 років вірогідна ($p < 0,05$).

Нижченаведені показники ДМАТ не продемонстрували статистично значущої різниці між хворими обох вікових підгруп першої групи спостереження: ДАТдб – 2,3% ($p>0,05$), ДАТд – 0,8% ($p>0,05$), ДАТн – 1,3% ($p>0,05$), варДАТдб – 5,2% ($p>0,05$), варДАТд – 6,6% ($p>0,05$), варДАТн – 3,6% ($p>0,05$), ІЧ САТдб – 2,2% ($p>0,05$), ІЧ САТд – 2,5% ($p>0,05$).

При аналізі показників ДМАТ в залежності від віку було відмічено, що особи старшої вікової групи другої клінічної групи, у порівнянні з хворими до 60 років, мали лише тенденцію до зниження таких параметрів: САТдб – на 0,8% ($p>0,05$), ДАТдб – на 2,2% ($p>0,05$), САТд – на 1,3% ($p>0,05$), САТн – на 1,5% ($p>0,05$), ДАТд – на 1,4% ($p>0,05$) та ДАТн – на 2,6% ($p>0,05$). У хворих на ГХ II ст. старше 60 років було зареєстровано достовірне збільшення варСАТдб на 14,9% ($p<0,05$), варДАТдб – на 14,8% ($p<0,05$), варСАТд – на 11,0% ($p<0,05$), варДАТд – на 14,8% ($p<0,05$), порівняно з особами молодшої вікової групи. За іншими параметрами добового моніторингу АТ не було виявлено вірогідних відмінностей у другій групі спостереження.

Було проведено аналіз показників ДМАТ в обстежених осіб залежно від статі (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на ГХ в залежності від статі, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	І група		ІІ група	
		чоловіки (n=24)	жінки (n=36)	чоловіки (n=28)	жінки (n=34)
1	2	3	4	5	6
САТдб, мм рт.ст.	115,33 ±1,24	154,38 ±2,11*#	145,14 ±2,05*	141,16 ±1,59*	140,29 ±1,62*
ДАТдб, мм рт.ст.	71,22 ±1,01	90,11 ±1,74*#	85,62 ±1,78*	82,81 ±1,54*	81,04 ±1,56*
САТд, мм рт.ст.	117,75 ±1,36	158,24 ±2,26*#	149,27 ±2,23*	144,92 ±1,76*	143,13 ±1,66*

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
ДАТд, мм рт.ст.	72,46 ±1,05	93,83 ±1,51*#	89,15 ±1,47*	89,62 ±1,32*#	85,06 ±1,44*
САТн, мм рт.ст.	107,18 ±1,25	148,42 ±2,51*	143,01 ±2,73*	136,75 ±1,83*#	132,21 ±1,64*
ДАТн, мм рт.ст.	63,52 ±1,11	86,72 ±1,88*#	82,19 ±1,92*	80,96 ±1,73*	78,74 ±1,85*
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51 ±0,52	16,01 ±0,46*	18,12 ±0,53*^	14,49 ±0,43*	16,71 ±0,47*^
варДАТдб, мм рт.ст.	9,73 ±0,39	12,14 ±0,40*	12,76 ±0,43*	11,18 ±0,36**	12,14 ±0,39*
варСАТд, мм рт.ст.	10,12 ±0,51	15,09 ±0,57*	16,91 ±0,62*^	13,85 ±0,39*	15,52 ±0,43*^
варДАТд, мм рт.ст.	8,52 ±0,37	11,12 ±0,47*	11,92 ±0,45*	11,53 ±0,46*#	9,97 ±0,41**
варСАТн, мм рт.ст.	9,61 ±0,58	13,07 ±0,52*	15,31 ±0,61*^	14,32 ±0,34*	15,26 ±0,40*^
варДАТн, мм рт.ст.	7,59 ±0,53	11,34 ±0,43*	11,83 ±0,49*	9,46 ±0,35**	10,15 ±0,33*
ІЧ САТдб, %	5,14 ±1,13	72,73 ±3,39*	73,18 ±3,52*	63,52 ±2,69*	64,23 ±2,55*
ІЧ ДАТдб, %	3,64 ±0,98	53,46 ±2,73*#	45,87 ±2,49*	47,32 ±2,54*#	41,12 ±2,31*

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
3. ^ – різниця з підгрупою чоловіків вірогідна ($p < 0,05$);
4. # – різниця з особами жіночої статі вірогідна ($p < 0,05$).

Так, серед чоловіків з АГ, асоційованою з патологією екстракраніальних артерій, параметри показників ДМАТ були достовірно вище, ніж серед жінок: САТдб – на 6,4% ($p < 0,05$), ДАТдб – на 5,2% ($p < 0,05$), САТд – на 6,0% ($p < 0,05$), ДАТд – на 5,2% ($p < 0,05$), ДАТн – на 5,5% ($p < 0,05$), ІЧ ДАТдб – на 16,5% ($p < 0,05$). На противагу цьому, за варСАТдб, варСАТд, варСАТн хворі жіночої статі вірогідно переважали чоловічу на 13,2% ($p < 0,05$), 12,1% ($p < 0,05$) та 17,1% ($p < 0,05$) відповідно.

Не було виявлено статистично значущих відмінностей за такими параметрами: САТн, варДАТдб, варДАТд, варДАТн та ІЧ САТдб.

У той же час, у пацієнтів з ГХ II ст. за показниками САТдб, ДАТдб, САТд, ДАТн, варДАТдб, варДАТн, ІЧ САТдб не спостерігалось статистично значущих відмінностей між чоловіками та жінками і різниця склала 0,6% ($p>0,05$), 2,2% ($p>0,05$), 1,3% ($p>0,05$), 2,8% ($p>0,05$), 7,9% ($p>0,05$), 6,8% ($p>0,05$), 1,1% ($p>0,05$). За параметрами САТн, ДАТд, варДАТд, ІЧ ДАТдб особи чоловічої статі достовірно переважали жіночу на 3,4% ($p<0,05$), 5,4% ($p<0,05$), 15,6% ($p<0,05$) та на 15,1% ($p<0,05$) відповідно. В той же час, жінки мали вірогідно більші значення таких показників, як варСАТдб на 15,3% ($p<0,05$), варСАТд на 12,1% ($p<0,05$), варСАТн на 6,6% ($p<0,05$).

На рис. 3.3 і рис. 3.4 продемонстрований розподіл пацієнтів першої і другої груп спостереження в залежності від ступеня АГ.

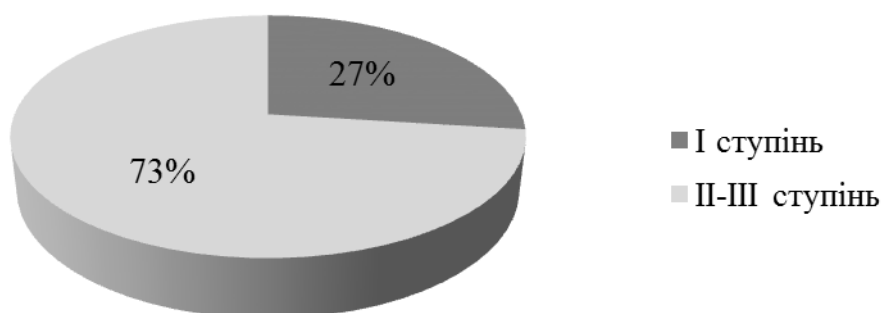


Рис. 3.3. Розподіл хворих першої групи за ступенем АГ.

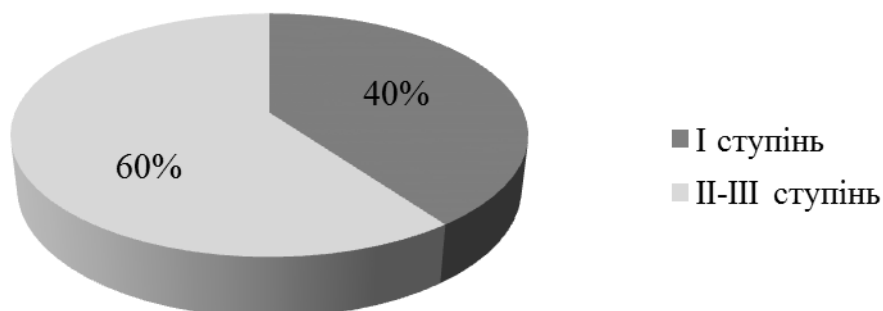


Рис. 3.4. Розподіл пацієнтів другої групи за ступенем АГ.

У хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом переважали II ст. та III ст. АГ – 73,3% випадків, тоді як у пацієнтів другої групи помірні та тяжкі АГ склали 60%. Водночас, I ст. АГ була характерна для 40% обстежених з ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень і лише для 26,7% – першої групи.

Аналіз показників ДМАТ обстежених хворих (табл. 3.4) в залежності від ступеня АГ виявив деякі закономірності.

Таблиця 3.4

Показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на ГХ в залежності від ступеня АГ, М±m

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	I група		II група	
		I ст. (n=16)	II-III ст. (n=44)	I ст. (n=26)	II-III ст. (n=36)
1	2	3	4	5	6
САТдб, мм рт.ст.	115,33 ±1,24	142,14 ±2,02*	153,25 ±2,18*#	136,33 ±1,41*	141,96 ±1,52*#
ДАТдб, мм рт.ст.	71,22 ±1,01	84,07 ±1,63*	91,12 ±1,71*#	78,91 ±1,52*	83,74 ±1,54*#
САТд, мм рт.ст.	117,75 ±1,36	147,64 ±2,32*	159,08 ±2,41*#	140,86 ±1,64*	146,11 ±1,81*#
ДАТд, мм рт.ст.	72,46 ±1,05	89,81 ±2,81*	94,13 ±2,57*	84,52 ±1,84*	88,01 ±1,92*
САТн, мм рт.ст.	107,18 ±1,25	138,92 ±2,61*	148,32 ±2,86*#	132,97 ±2,07*	137,11 ±1,96*
ДАТн, мм рт.ст.	63,52 ±1,11	81,86 ±1,77*	88,17 ±1,93*#	74,86 ±1,77*	79,95 ±1,84*#
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51 ±0,52	15,88 ±0,45*	18,17 ±0,54*#	14,53 ±0,42*	16,76 ±0,46*#
варДАТдб, мм рт.ст.	9,73 ±0,39	11,91 ±0,38*	13,06 ±0,44*#	11,02 ±0,35**	12,89 ±0,37*#
варСАТд, мм рт.ст.	10,12 ±0,51	14,89 ±0,53*	16,88 ±0,60*#	14,16 ±0,51*	15,04 ±0,58*
варДАТд, мм рт.ст.	8,52 ±0,37	11,03 ±0,46*	11,89 ±0,47*	10,23 ±0,43**	10,97 ±0,45*
варСАТн, мм рт.ст.	9,61 ±0,58	14,92 ±0,54*	15,61 ±0,62*	13,14 ±0,35*	15,27 ±0,39*#

1	2	3	4	5	6
варДАТн, мм рт.ст.	7,59 ±0,53	10,73 ±0,41*	12,33 ±0,47*#	10,05 ±0,32*	10,68 ±0,34*
ІЧ САТдб, %	5,14 ±1,13	67,94 ±3,19*	76,03 ±3,71*#	62,63 ±2,66*	66,71 ±2,48*
ІЧ ДАТдб, %	3,64 ±0,98	49,62 ±2,83*	54,83 ±2,92*	40,87 ±2,81*	44,05 ±2,94*

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з підгрупою осіб з м'якою АГ вірогідна ($p < 0,05$).

Так, у пацієнтів першої групи в міру збільшення тяжкості АГ було встановлено наявність вірогідних відмінностей між підгрупами за показниками АГ: САТдб – 7,8% ($p < 0,05$), ДАТдб – 8,4% ($p < 0,05$), САТд – 7,7% ($p < 0,05$), САТн – 6,8% ($p < 0,05$), ДАТн – 7,7% ($p < 0,05$), ІЧ САТдб – 11,9% ($p < 0,05$).

При аналізі варіабельності АТ у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом встановлено, що пацієнти з більш тяжким ступенем АГ мають достовірну різницю за варСАТдб – 14,4% ($p < 0,05$), варДАТдб – 9,7% ($p < 0,05$), варСАТд – 13,4% ($p < 0,05$), варДАТн – 14,9% ($p < 0,05$), у порівнянні з особами з м'якою АГ. В той же час, за ДАТд – 4,8% ($p > 0,05$), ІЧ ДАТдб – 10,5% ($p > 0,05$), варСАТн – 4,6% ($p > 0,05$), варДАТд – 7,8% ($p > 0,05$) порівнювані підгрупи виявились зіставними між собою.

Пацієнти з ГХ II ст. без наявності ОСУ БЦА, з урахуванням тяжкості перебігу захворювання, продемонстрували статистично значущі відмінності за такими показниками: САТдб – 4,1% ($p < 0,05$), ДАТдб – 6,1% ($p < 0,05$), САТд – 3,7% ($p < 0,05$), ДАТн – 6,8% ($p < 0,05$), варСАТдб – 15,3% ($p < 0,05$), варДАТдб – 17,0% ($p < 0,05$), варСАТн – 16,2% ($p < 0,05$). На противагу цьому, не було встановлено вірогідних відмінностей за САТн –

3,1% ($p>0,05$), ДАТд – 4,1% ($p>0,05$), варСАТд – 6,2% ($p>0,05$), варДАТд – 7,2% ($p>0,05$), варДАТн – 6,3% ($p>0,05$), ІЧ САТдб – 6,5% ($p>0,05$), ІЧ ДАТдб – 7,8% ($p>0,05$) при порівнянні осіб другої групи спостереження, що мали різний ступінь АГ.

Таким чином, пацієнти обох клінічних груп істотно відрізнялись від практично здорових осіб за показниками ДМАТ. Характерними для хворих на ГХ були порушення добового профілю АТ переважно за типом „non-dipper” та висока варіабельність АТ. Серед чоловіків спостерігалися більш високі цифри АТ, особливо в нічний період. Хворі першої групи спостереження віком понад 60 років характеризувались збільшенням рівнів САТ і ДАТ впродовж доби. Поєднання ГХ з ОСУ БЦА призводило до більш частішої наявності патологічної варіабельності АТ протягом доби, а також значного „навантаження тиском”, серед чоловіків також було виявлено більш тяжкий перебіг захворювання, ніж у жінок.

3.2. Особливості параметрів кардіогемодинаміки і ремоделювання серця у хворих на гіпертонічну хворобу

Значення гіпертрофії ЛШ як самостійного незалежного фактора ризику серцево-судинних ускладнень і смертності не викликає сумніву [171]. За її наявності суттєво підвищується ризик ускладнень, пов'язаних з ІХС, мозкового інсульту, СН та раптової серцевої смерті [172, 173]. Так, збільшення товщини стінки ЛШ на кожен 1 мм асоціюється зі зростанням ймовірності раптової серцевої смерті приблизно в 4–5 разів, смерті від усіх причин – у 7 разів [174, 175].

За типами кардіального ремоделювання хворі на ГХ II ст. розподілились таким чином: найбільш прогностично несприятливі варіанти геометричного ремоделювання (концентрична і ексцентрична гіпертрофія ЛШ) у пацієнтів з АГ у поєднанні з каротидним атеросклерозом склали 12 % і 32 % відповідно, на відміну від пацієнтів

другої групи, де вони мали місце у 8 % і 23 % обстежених. При цьому у пацієнтів з ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень переважала нормальна геометрія ЛШ 58 %, водночас у першій групі даний варіант геометричної адаптації ЛШ спостерігався у 44 % досліджуваних. Концентричне ремоделювання ЛШ у першій та другій групах спостереження склало 12 % і 11 % відповідно (рис. 3.5, рис. 3.6).

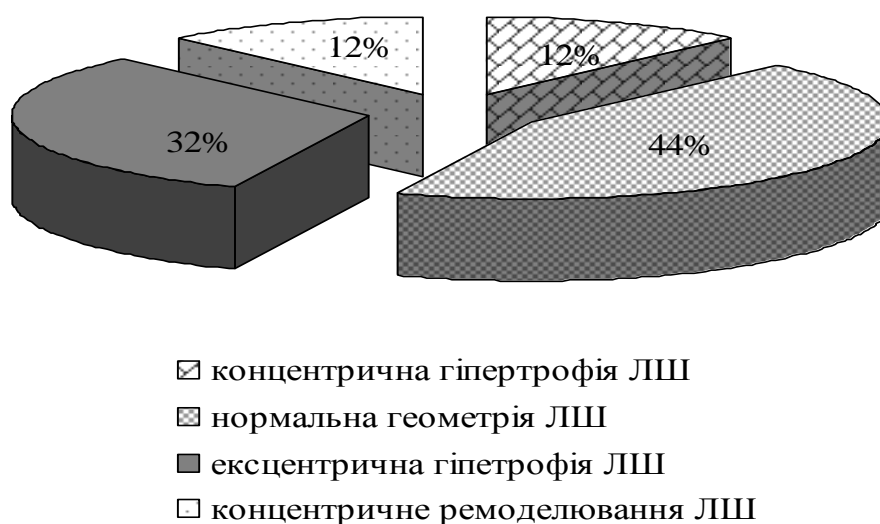


Рис. 3.5. Розподіл хворих першої групи за типами кардіального ремоделювання.

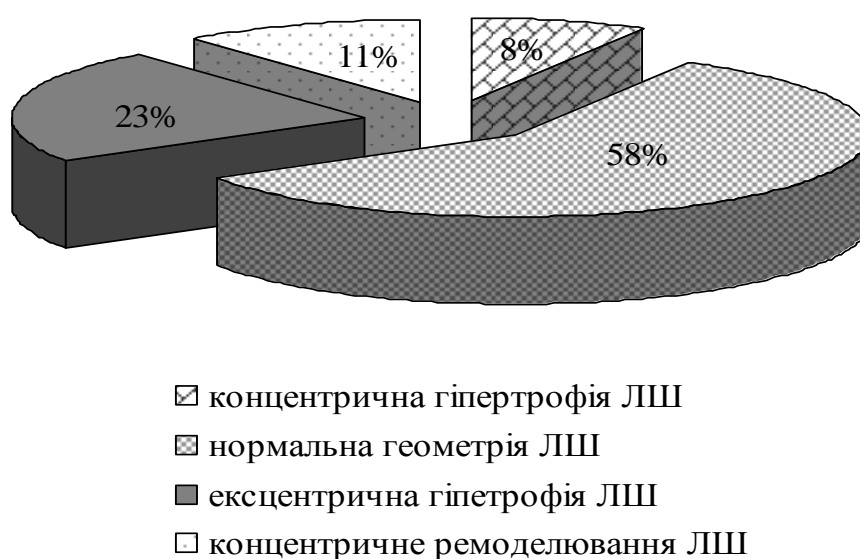


Рис. 3.6. Розподіл хворих другої групи за типами кардіального ремоделювання.

Аналіз отриманих даних продемонстрував (табл. 3.5), що показники ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ, ВТСЛШ першої групи спостереження, у порівнянні з хворими на ГХ II ст. і контролем, виявилися вищими на 18,4% ($p<0,05$), 14,9% ($p<0,05$), 12,8% ($p<0,05$), 12,2% ($p<0,05$) та 33,9% ($p<0,01$), 32,2% ($p<0,05$), 27,4% ($p<0,05$), 24,3% ($p<0,05$) відповідно.

Таблиця 3.5

Показники кардіального ремоделювання в обстежених осіб, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	I група (n=60)	II група (n=62)
ІММЛШ, г/м ²	110,23±8,64	166,92±12,97*#	136,14±8,35**
ТМШП, мм	8,91±0,31	13,14±0,46**#	11,17±0,37**
ТЗСЛШ, мм	9,63±0,34	13,26±0,39**#	11,56±0,41**
d ЛП, мм	34,64±0,92	41,92±1,44**#	38,84±1,12**
КСР ЛШ, мм	31,02±1,84	38,06±2,42**#	33,06±2,04
КДР ЛШ, мм	40,12±2,52	52,27±3,11**#	44,12±2,84
КСО ЛШ, мл	47,42±2,97	78,24±4,11**#	67,84±3,77**
КДО ЛШ, мл	122,27±3,38	157,44±9,63**	155,97±9,75**
ВТС ЛШ, мм	0,37±0,01	0,46±0,02**#	0,41±0,01
УО ЛШ, мл	73,02±2,54	76,26±3,29#	85,19±3,14**
ХО ЛШ, л/хв.	6,35±0,44	5,44±0,45**	6,52±0,48
ФВ, %	63,05±0,54	56,78±2,84**	61,17±2,33
IVRT, мс	67,33±2,01	106,41±2,51**	102,49±2,35**
Е/А, ум.од.	1,14±0,03	1,02±0,06**	1,12±0,09
DT, мс	190,37±5,19	229,42±3,83**#	218,21±4,07**

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p<0,01$);
2. ** – різниця з контролем вірогідна ($p<0,05$);
3. # – різниця з групою хворих на ГХ II ст. вірогідна ($p<0,05$).

Діаметр ЛП у пацієнтів з АГ, асоційовану з патологією екстракраніальних артерій, перевищував аналогічний показник на 7,4% ($p < 0,05$) у хворих другої групи спостереження та на 17,4% ($p < 0,05$) в групі контролю. Значення показників КСР ЛШ, КДР ЛШ, КСО ЛШ у пацієнтів з АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, були вище за аналогічні у хворих II групи на 13,1% ($p < 0,05$), 18,5% ($p < 0,05$), 13,3% ($p < 0,05$) і контрольну групу на 18,5% ($p < 0,05$), 30,3% ($p < 0,05$), 39,4% ($p < 0,05$) відповідно. За КДО ЛШ, ХО ЛШ, ФВ, IVRT, Е/А в першій групі спостереження спостерігалася достовірна різниця тільки з контролем. За показником DT перша група спостереження переважала контрольну групу і хворих на ГХ II ст. на 17,0% ($p < 0,05$) та 4,9% ($p < 0,05$) відповідно.

Відмінності показників, які вивчалися, в залежності від віку у пацієнтів з ГХ (табл. 3.6) виявилися такими: хворі на ГХ з ОСУ БЦА характеризувалися статистично значущим збільшенням з віком ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ та d ЛП – на 21,1% ($p < 0,05$), 11,2% ($p < 0,05$), 9,2% ($p < 0,05$) та 17,1% ($p < 0,05$) відповідно, тоді як пацієнти другої групи спостереження старшого віку мали вірогідну різницю порівняно з обстеженими у віці 36-59 років тільки за ІММЛШ, який виявився більшим на 16,7% ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6

Показники кардіального ремоделювання у хворих на ГХ в залежності від віку, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=30)	I група		II група	
		36-59 років (n=32)	60-75 років (n=28)	36-59 років (n=33)	60-75 років (n=29)
1	2	3	4	5	6
ІММЛШ, г/м ²	110,23 ±8,64	162,05 ±18,12*	196,32 ±17,12*#	138,74 ±11,16*	161,89 ±12,03*#
ТМШП, мм	8,91 ±0,31	1,16 ±0,05*	1,29 ±0,06*#	1,13 ±0,05*	1,23 ±0,06*

1	2	3	4	5	6
ТЗСЛШ, мм	9,63 ±0,34	1,20 ±0,03*	1,31 ±0,04*#	1,19 ±0,05*	1,28 ±0,04*
d ЛП, мм	34,64 ±0,92	47,24 ±2,76*	55,28 ±2,57*#	43,38 ±2,64*	44,66 ±2,72*
КСР ЛШ, мм	31,02 ±1,84	33,89 ±1,85	35,11 ±1,93	32,96 ±1,78	33,21 ±1,64
КДР ЛШ, мм	40,12 ±2,52	41,01 ±2,34	43,59 ±2,28	40,88 ±1,92	42,64 ±1,87
КСО ЛШ, мл	47,42 ±2,97	66,14 ±2,15*	70,12 ±2,05*	63,02 ±1,92*	66,60 ±1,45*
КДО ЛШ, мл	122,27 ±3,38	156,20 ±1,59*	158,12 ±1,55*	152,45 ±1,84*	155,92 ±1,63*
ВТС ЛШ, мм	0,37 ±0,01	0,43 ±0,01*	0,46 ±0,02*	0,40 ±0,02	0,42 ±0,01*
УО ЛШ, мл	73,02 ±2,54	77,03 ±1,90*	78,10 ±1,94*	73,30 ±1,34*	73,64 ±1,42*
ХО ЛШ, л/хв.	6,35 ±0,44	5,72 ±0,52	6,76 ±0,57	5,43 ±0,41	6,51 ±0,47
ФВ, %	63,05 ±0,54	58,20 ±1,18*	57,12 ±1,20*	60,44 ±1,31*	59,04 ±1,26
IVRT, мс	67,33 ±2,01	102,02 ±5,12*	109,82 ±5,08*	100,10 ±5,71*	105,33 ±5,64*
Е/А, ум.од.	1,14 ±0,03	1,09 ±0,08	1,07 ±0,08	1,11 ±0,05	1,08 ±0,05
DT, мс	190,37 ±5,19	225,14 ±11,94*	233,84 ±11,58*	218,66 ±14,41*	224,54 ±13,88*

Примітки:

1. * - різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
2. # - різниця з підгрупою осіб до 59 років тієї ж групи вірогідна ($p < 0,05$).

За такими параметрами, як КСР ЛШ, КДР ЛШ, КСО ЛШ, КДО ЛШ, ВТС ЛШ, УО ЛШ, ХО ЛШ не було встановлено вірогідних відмінностей і різниця між підгрупами склала 3,6% ($p > 0,05$), 6,3% ($p > 0,05$), 6,1% ($p > 0,05$), 1,2% ($p > 0,05$), 6,9% ($p > 0,05$), 1,39% ($p > 0,05$), 18,18% ($p > 0,05$) для першої клінічної групи та 0,76% ($p > 0,05$), 4,3% ($p > 0,05$), 5,7% ($p > 0,05$),

2,3% ($p>0,05$), 5,1% ($p>0,05$), 0,5% ($p>0,05$), 19,9% ($p>0,05$) відповідно для пацієнтів з ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень. Аналіз стану діастолічної функції в обстежених осіб обох груп спостереження продемонстрував більш високі значення показників IVRT, DT і зменшення співвідношення E/A у пацієнтів віком від 60 до 75 років. При цьому суттєвіші зміни спостерігались у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом.

Аналіз ехокардіографічних показників у хворих на ГХ в залежності від гендерних ознак (табл. 3.7) продемонстрував такі особливості: більшість кардіогемодинамічних характеристик у хворих обох досліджуваних груп достовірно відрізнялась від аналогічних показників контрольної групи незалежно від статі обстежених.

Таблиця 3.7

Показники кардіального ремоделювання у хворих на ГХ в залежності від статі, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	I група		II група	
		чоловіки (n=24)	жінки (n=36)	чоловіки (n=28)	жінки (n=34)
1	2	3	4	5	6
ІММЛШ, г/м ²	110,23 ±8,64	152,84 ±12,52*	140,74 ±12,46*	132,72 ±10,88*	126,76 ±10,96*
ТМШП, мм	8,91 ±0,31	1,29 ±0,07*	1,27 ±0,07*	1,16 ±0,05*	1,14 ±0,05*
ТЗСЛШ, мм	9,63 ±0,34	1,32 ±0,06*	1,29 ±0,06*	1,27 ±0,04*	1,25 ±0,04*
d ЛП, мм	34,64 ±0,92	47,24 ±2,76*	55,28 ±2,57*#	43,38 ±2,64*	44,66 ±2,72*
КСР ЛШ, мм	31,02 ±1,84	4,78 ±0,07*	4,76 ±0,07*	3,71 ±0,06*	3,66 ±0,06*
КДР ЛШ, мм	40,12 ±2,52	6,24 ±1,08*	6,22 ±1,08*	5,66 ±1,08*	5,58 ±1,07*
КСО ЛШ, мл	47,42 ±2,97	79,91 ±5,75*	76,93 ±5,73*	66,92 ±4,52*	60,94 ±4,44*
КДО ЛШ, мл	122,27 ±3,38	164,61 ±10,03*	151,61 ±9,76*	155,84 ±9,54*	151,72 ±8,92*

1	2	3	4	5	6
ВТС ЛШ, мм	0,37 ±0,01	0,45 ±0,02*	0,43 ±0,01*	0,41 ±0,02*	0,40 ±0,01
УО ЛШ, мл	73,02 ±2,54	73,44 ±3,34	75,41 ±3,34	84,72 ±3,26*	86,78 ±3,30*
ХО ЛШ, л/хв.	6,35 ±0,44	5,43 ±0,47*	5,47 ±0,48*	6,68 ±0,46*	6,63 ±0,43*
ФВ, %	63,05 ±0,54	56,16 ±2,84*	58,21 ±2,87*	59,24 ±2,22	61,24 ±2,24
IVRT, мс	67,33 ±2,01	108,38 ±5,26*	107,34 ±5,24*	103,45 ±5,10*	101,49 ±5,13*
Е/А, ум.од.	1,14 ±0,03	1,06 ±0,09*	1,08 ±0,09*	1,10 ±0,11*	1,11 ±0,11*
DT, мс	190,37 ±5,19	232,68 ±12,90*	228,66 ±12,86*	218,38 ±12,36*	216,32 ±12,34*

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
2. # – різниця з підгрупою чоловіків вірогідна ($p < 0,05$).

Жінки з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, мали достовірну різницю з протилежною статтю за значенням d ЛП – 17,0% ($p < 0,05$), за відсутності вірогідних розбіжностей у хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА.

Було встановлено, що чоловіки статистично незначуще переважали жіночу стать за такими показниками: КСР ЛШ – на 0,4% ($p > 0,05$) та 1,4% ($p > 0,05$), КДР ЛШ – на 0,3% ($p > 0,05$) та 1,4% ($p > 0,05$), КСО ЛШ – на 3,9% ($p > 0,05$) та 9,8% ($p > 0,05$), КДО ЛШ – на 8,6% ($p > 0,05$) та 2,7% ($p > 0,05$), ВТС ЛШ – на 4,7% ($p > 0,05$) та 2,5% ($p > 0,05$), у порівнянні з жінками першої та другої груп спостереження відповідно. В той же час, серед жінок обох клінічних груп переважали значення УО ЛШ. За показниками ІММЛШ, ТМШП та ТЗСЛШ чоловіча стать недостовірно переважала жіночу. При цьому, різниця за ІММЛШ між чоловіками і жінками в першій групі спостереження склала 7,9% ($p > 0,05$), а в другій групі – 4,5%

($p>0,05$); за ТМШП – 1,6% ($p>0,05$) та 1,8% ($p>0,05$); за ТЗСЛШ – 2,3% ($p>0,05$) та 1,6% ($p>0,05$) відповідно. При аналізі діастолічної функції ЛШ було встановлено, що серед чоловіків з ГХ, незалежно від наявності уражень екстракраніальних артерій, спостерігається невірогідне зростання показників IVRT – на 1,0% ($p>0,05$) та 1,9% ($p>0,05$), DT – на 1,8% ($p>0,05$) та 0,9% ($p>0,05$), а також зменшення відношення E/A – на 1,9% ($p>0,05$) та 0,1% ($p>0,05$) відповідно, порівнюючи з жінками першої та другої клінічних груп.

При вивченні показників кардіального ремоделювання в обстежених хворих в залежності від ступеня АГ (табл. 3.8) встановлено, що підвищення рівня системного АТ в підгрупі хворих з II-III ст. АГ та наявністю каротидного атеросклерозу асоціюється з вірогідним збільшенням ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ на 21,8% ($p<0,05$), 10,2% ($p<0,05$) та 10,1% ($p<0,05$), порівняно з хворими з I ст. даної групи, а в другій групі спостереження – на 26,2% ($p<0,05$), 7,9% ($p<0,05$) та 8,8% ($p<0,05$) відповідно.

Таблиця 3.8

Показники кардіального ремоделювання у хворих на ГХ в залежності від ступеня АГ, $M\pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	I група		II група	
		I ст. (n=16)	II-III ст. (n=44)	I ст. (n=26)	II-III ст. (n=36)
1	2	3	4	5	6
ІММЛШ, г/м ²	110,23 ±8,64	161,13 ±15,72*	196,31 ±16,64*#	126,63 ±11,12	159,78 ±12,03*#
ТМШП, мм	8,91 ±0,31	1,18 ±0,04*	1,30 ±0,04*#	1,13 ±0,03*	1,22 ±0,04*#
ТЗСЛШ, мм	9,63 ±0,34	1,19 ±0,04*	1,31 ±0,04*#	1,14 ±0,03*	1,24 ±0,03*#
d ЛП, мм	34,64 ±0,92	46,63 ±2,64	55,12 ±2,87*#	42,98 ±2,66*	44,74 ±2,58*
КСР ЛШ, мм	31,02 ±1,84	33,89 ±1,85	35,11 ±1,93	32,96 ±1,78	33,21 ±1,64

1	2	3	4	5	6
КДР ЛШ, мм	40,12 ±2,52	41,01 ±2,34	44,59 ±2,28	37,88 ±1,92	39,64 ±1,87
КСО ЛШ, мл	47,42 ±2,97	73,11 ±2,74*	78,10 ±2,83*	67,61 ±2,02*	72,80 ±1,85*
КДО ЛШ, мл	122,27 ±3,38	154,20 ±1,59*	152,20 ±1,55*	158,90 ±1,84*	156,90 ±1,63*
ВТС ЛШ, мм	0,37 ±0,01	0,41 ±0,01*	0,45 ±0,02*	0,40 ±0,01*	0,42 ±0,01*
УО ЛШ, мл	73,02 ±2,54	76,10 ±1,90	79,12 ±1,94*	73,30 ±1,34*	77,22 ±1,42*
ХО ЛШ, л/хв.	6,35 ±0,44	5,76 ±0,52	6,76 ±0,57	5,43 ±0,41	6,51 ±0,47
ФВ, %	63,05 ±0,54	58,20 ±1,18	61,20 ±1,20	57,01 ±1,31*	58,51 ±1,26
IVRT, мс	67,33 ±2,01	107,52 ±4,42*	98,02 ±4,12*#	104,56 ±3,71*	95,44 ±3,64*#
Е/А, ум.од.	1,14 ±0,03	1,07 ±0,08*	1,02 ±0,08*#	1,12 ±0,05*	1,10 ±0,05*
DT, мс	190,37 ±5,19	212,02 ±9,72*	232,24 ±8,23*#	208,73 ±7,43*	222,43 ±8,62*

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
2. # – різниця з підгрупою осіб з м'якою АГ вірогідна ($p < 0,05$).

При цьому спостерігалася статистично значуща різниця між порівнюваними підгрупами за показником d ЛП – 18,2% ($p < 0,05$) у пацієнтів з ГХ II ст. з ОСУ БЦА, за відсутності відповідних змін у осіб з АГ без атеросклеротичних уражень.

Діастолічна функція ЛШ виявилася більш суттєво порушеною у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом, що підтверджувалося достовірною зміною значень показників IVRT – на 8,8% ($p < 0,05$), Е/А – на 4,7% ($p < 0,05$) та DT – на 9,5% ($p < 0,05$) у пацієнтів з більш високим ступенем АГ, на відміну від другої клінічної групи, де в осіб з II-III ст. АГ вірогідно збільшувалось тільки IVRT – 8,6% ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ГХ у поєднанні з каротидним атеросклерозом спостерігались більш значущі порушення геометричних характеристик та насосної функції ЛШ, діастолічної функції у порівнянні з хворими на ГХ II ст. без порушень екстракраніального кровотоку. Пацієнти першої групи спостереження характеризувалися переважанням прогностично несприятливих типів кардіального ремоделювання – концентричної та ексцентричної гіпертрофії ЛШ, на відміну від хворих другої клінічної групи. Крім того, не було отримано чітких закономірностей за більшістю параметрів, які могли б свідчити про залежність порушень показників кардіогемодинаміки від віку та статі у хворих на ГХ II ст. незалежно від наявності або відсутності ОСУ БЦА.

3.3. Стан церебральної гемодинаміки і ремоделювання екстракраніальних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу

Структурно-функціональне ремоделювання резистивних артерій головного мозку розглядається як один з провідних механізмів стабілізації АГ та її незворотності у пацієнтів з ГХ [176]. На ранніх етапах захворювання переважне значення мають вазоспастичні реакції і гіпертрофія гладком'язових клітин артеріальної стінки [177]. Надалі спостерігається збільшення ТІМС ЗСА, що викликає звуження просвіту судини і підвищення периферичного судинного опору навіть за умов нормального тону гладких м'язів медії, призводячи до порушення мозкового кровотоку [178-181].

Вивчення стану екстракраніального кровотоку (табл. 3.9) у пацієнтів з ГХ дозволило встановити, що у хворих першої клінічної групи, у порівнянні з хворими на ГХ II ст. та контролем, спостерігається вірогідне збільшення ТІМС ЗСА на 52,1% ($p < 0,001$), у 2,1 раза ($p < 0,001$) та показника RI на 6,2% ($p < 0,05$), 14,7% ($p < 0,001$) відповідно.

**Стан судинного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у
хворих на ГХ, $M \pm m$**

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	I група (n=60)	II група (n=62)
ТІМС ЗСА, мм	0,74±0,06	1,49±0,04*#	0,98±0,03*
D ЗСА, мм	6,22±0,17	6,05±0,32	6,16±0,28
Vmax, см/с	56,62±1,44	48,78±1,04*#	65,37±1,62*
Vсер, см/с	23,12±2,12	25,77±1,85	22,32±1,94
Vmin, см/с	8,38±0,62	9,21±0,54	9,87±0,71
RI, ум.од.	0,75±0,02	0,86±0,02*##	0,81±0,01**
PI, ум.од.	2,12±0,14	1,46±0,08*#	2,79±0,09**

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контролем вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з групою хворих на ГХ II ст. вірогідна ($p < 0,001$);
4. ## – різниця з групою хворих на ГХ II ст. вірогідна ($p < 0,05$).

Порівнюючи хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА з контрольною вибіркою за такими параметрами як Vmax, PI, встановили, що відбувалось достовірне зниження лінійної швидкості кровотоку на 13,9% ($p < 0,001$), пульсативного індексу – на 31,1% ($p < 0,001$). У хворих другої групи порівняно з групою здорових осіб спостерігалось вірогідне збільшення Vmax на 15,5% ($p < 0,001$), PI – на 31,6% ($p < 0,001$).

За іншими показниками (d ЗСА, Vmin, Vсер) не виявлено достовірних відмінностей при порівнянні пацієнтів першої групи спостереження з хворими другої клінічної групи та контролем, різниця склала 1,8% ($p > 0,05$), 6,7% ($p > 0,05$), 15,5% ($p > 0,05$) та 2,7% ($p > 0,05$), 9,9%

($p > 0,05$), 11,5% ($p > 0,05$) відповідно.

Показники судинної перебудови та мозкового кровотоку в залежності від віку наведено в табл. 3.10:

Таблиця 3.10

Стан судинного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у хворих на ГХ в залежності від віку, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контроль на група (n=30)	I група		II група	
		36-59 років (n=32)	60-75 років (n=28)	36-59 років (n=33)	60-75 років (n=29)
ТІМС ЗСА, мм	0,74±0,06	1,44±0,02 *	1,59±0,02 *#	0,93±0,03 **	1,03±0,03 *##
V _{max} , см/с	56,62±1,44	49,29±1,07 *	45,62±1,03 *##	65,43±1,66 *	59,02±1,53 ##
RI, ум.од.	0,75±0,02	0,84±0,02 *	0,92±0,02 *##	0,77±0,01	0,82±0,02 **
PI, ум.од.	2,12±0,14	1,49±0,04 *	1,38±0,03 *##	2,73±0,08 *	2,48±0,09 ##**

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з підгрупою осіб до 59 років вірогідна ($p < 0,001$);
4. ## – різниця з підгрупою осіб до 59 років вірогідна ($p < 0,05$).

Продемонстровано, що у хворих першої клінічної групи у міру зростання віку вірогідно збільшуються ТІМС ЗСА, RI і зменшуються V_{max}, PI на 10,4% ($p < 0,001$), 9,5% ($p < 0,05$), 7,5% ($p < 0,05$) та 7,4% ($p < 0,05$) відповідно.

У хворих на ГХ II ст. динаміка даних показників з віком була такою: ТІМС ЗСА збільшився на 10,8% ($p < 0,05$), а RI став вищим на 6,5% ($p < 0,05$), при цьому V_{max}, PI зменшилися на 9,8% ($p < 0,05$), 9,2% ($p < 0,05$) відповідно.

Гендерні особливості досліджуваних показників у групах

спостереження наведені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Стан судинного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у хворих на ГХ в залежності від статі, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=30)	І група		ІІ група	
		чоловіки (n=24)	жінки (n=36)	чоловіки (n=28)	жінки (n=34)
ТІМС ЗСА, мм	0,74±0,06	1,48±0,02 *	1,56±0,02 *#	0,99±0,02 *	1,02±0,03 *
Vmax, см/с	56,62±1,44	48,19±1,06 *	49,41±1,08 *	64,63±1,39 *	61,22±1,43 **
RI, ум.од.	0,75±0,02	0,87±0,01 *	0,86±0,02 *	0,79±0,01	0,81±0,01 **
PI, ум.од.	2,12±0,14	1,44±0,03 *	1,48±0,04 *	2,69±0,05 *	2,58±0,09 **

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з чоловіками вірогідна ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ГХ ІІ ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом жіноча стать достовірно переважала чоловічу лише за показником ТІМС ЗСА на 5,4% ($p < 0,05$). За такими параметрами судинного кровотоку як Vmax, RI та PI вірогідних відмінностей між жінками та чоловіками в першій групі спостереження не було встановлено, різниця склала 2,5% ($p > 0,05$), 1,2% ($p > 0,05$) та 2,8% ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що у пацієнтів з ГХ ІІ ст. без атеросклеротичних уражень не відмічено статистично значущої різниці показників, які вивчалися, в залежності від статевої приналежності хворих. При цьому різниця за ТІМС ЗСА склала 3,1% ($p > 0,05$), за Vmax – 5,3% ($p > 0,05$), за RI – 2,5% ($p > 0,05$), за PI – 4,1% ($p > 0,05$).

При вивченні особливостей зазначених показників в залежності від тяжкості захворювання встановлено, що підвищення ступеня АГ у хворих

першої групи спостереження було пов'язане із вірогідним збільшенням ТІМС ЗСА на 8,9% ($p < 0,01$), RI на 5,9% ($p < 0,05$) та зниженням Vmax, PI на 8,9% ($p < 0,05$), 7,2% ($p < 0,05$) відповідно, тоді як у хворих на ГХ II ст. аналогічні зміни даних показників становили 7,1% ($p < 0,05$), 3,9% ($p < 0,05$), 5,6% ($p < 0,05$) та 5,9% ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Стан судинного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у хворих на ГХ в залежності від ступеня АГ, M±m

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=30)	I група		II група	
		I ст. АГ (n=16)	II-III ст. АГ (n=44)	I ст. АГ (n=26)	II-III ст. АГ (n=36)
ТІМС ЗСА, мм	0,74±0,06	1,46±0,02 *	1,59±0,03 *#	0,99±0,02 *	1,06±0,02 *##
Vmax, см/с	56,62±1,44	49,28±1,04 *	44,85±1,09 *##	65,43±1,26 *	61,74±1,34 **##
RI, ум.од.	0,75±0,02	0,84±0,01 *	0,89±0,02 *##	0,78±0,01	0,81±0,01 **##
PI, ум.од.	2,12±0,14	1,53±0,04 *	1,42±0,03 *##	2,73±0,06 *	2,57±0,05 **##

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з підгрупою осіб з м'якою АГ вірогідна ($p < 0,01$);
4. ## – різниця з підгрупою осіб з м'якою АГ вірогідна ($p < 0,05$).

Таким чином, аналіз представлених даних продемонстрував, що хворі на ГХ характеризуються наявністю патологічного судинного ремоделювання, яке проявляється у збільшенні ТІМС ЗСА та асоціюється з порушенням брахіоцефальної гемодинаміки у вигляді зниження лінійної швидкості кровотоку, пульсативного індексу та зростання резистивного індексу. При цьому вищевказані структурно-функціональні зміни більшою мірою притаманні хворим на ГХ, асоційовану з ОСУ екстракраніального відділу БЦА, і прогресують у

міру збільшення віку хворих та ступеня тяжкості АГ.

3.4. Характеристика порушень серцевого ритму і провідності у хворих на гіпертонічну хворобу

У хворих на АГ спостерігаються різноманітні аритмії: надшлуночкові і шлуночкові порушення ритму серця, в тому числі такі як екстрасистолія, ФП, пароксизмальна тахікардія та раптова аритмічна смерть [182-187]. За даними Боброва В.І. та співавт. (2009), при проведенні добового моніторингу ЕКГ статистичною нормою передчасних скорочень серця вважається приблизно до 200 надшлуночкових та до 200 шлуночкових екстрасистол на добу [188].

Порушення серцевого ритму (табл. 3.13) були виявлені у 38 (63%) хворих першої клінічної групи і характеризувалися наявністю суправентрикулярних екстрасистол у 23 (38%) пацієнтів та пароксизмів фібриляції передсердь у 6 (10%) хворих. Шлуночкові екстрасистоли та епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії діагностувалися у 6 (10%) та 3 (5%) пацієнтів відповідно.

Таблиця 3.13

Порушення серцевого ритму і провідності в обстежених осіб, n (%)

Тип порушення серцевого ритму або провідності	Контрольна група (n=30)	I група (n=60)	II група (n=62)
Суправентрикулярні екстрасистоли	4 (13%)	23 (38%)	11 (18%)
Шлуночкові аритмії	3 (10%)	9 (15%)	5 (8%)
Епізоди фібриляції передсердь	–	6 (10%)	3 (5%)
Атріовентрикулярна блокада I ст.	–	4 (7%)	1 (2%)
Блокада правої ніжки пучка Гіса	–	1 (2%)	–

На відміну від першої групи спостереження, у другій клінічній групі в 11 (18%) пацієнтів спостерігалися суправентрикулярні екстрасистоли, 5 (8%) пацієнтів мали передчасні скорочення шлуночків та у 3 (5%) хворих були зареєстровані епізоди ФП. У решти обстежених обох груп спостереження кількість як надшлуночкових, так і шлуночкових екстрасистол виявилась меншою за статистичну норму. Контрольна група характеризувалася наявністю суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол в клінічно незначущій кількості: у 4 (13%) та 3 (10%) осіб відповідно.

Серед порушень функції провідності в першій клінічній групі 4 хворих мали атріовентрикулярну блокаду I ст. При цьому 3 пацієнти з даним типом блокади серця були віком від 60 до 75 років з II-III ст. тяжкості АГ, а 1 обстежений – молодшого віку з м'якою АГ. За гендерною ознакою хворі першої групи спостереження з атріовентрикулярною блокадою I ст. розподілились порівну: 2 пацієнти мали жіночу стать, 2 обстежених – чоловічу. Хворі на ГХ II ст. з ОСУ БЦА характеризувалися наявністю в 1 пацієнта молодшого віку, чоловічої статі, з м'якою АГ блокади правої ніжки пучка Гіса. Серед обстежених другої групи спостереження був виявлений 1 випадок атріовентрикулярної блокади I ст. у чоловіка похилого віку з III ст. АГ.

Кількісний аналіз структури порушень серцевого ритму (табл. 3.14) було проведено тільки в осіб з наявністю клінічно значущих аритмій. За надшлуночковими аритміями перша група дослідження переважала другу клінічну групу на 17,1% ($p > 0,05$), а контрольну вибірку – у 4,2 раза ($p < 0,001$). Градація шлуночкових порушень ритму проводилась за Ryan. При цьому у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, у порівнянні з хворими на ГХ II ст. та контролем, мала місце вірогідно більша кількість епізодів поодиноких вентрикулярних екстрасистол – на 47,6% ($p < 0,05$) та у 10,5 раза ($p < 0,001$) відповідно.

Кількісна характеристика порушень серцевого ритму, Me (Q25 ; Q75)

Кількість аритмій за добу	Контрольна група (n=7)	I група (n=38)	II група (n=19)
Суправентрикулярні аритмії (шт.)	79 (60; 94)	335 (266; 391)*	286 (227; 309)*
Поодинокі вентрикулярні екстрасистоли (шт.)	29 (25; 34)	304 (295; 313)*#	206 (203; 220)*
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли (шт.)	–	29 (24; 35)	21 (18; 23)
Парні вентрикулярні екстрасистоли (шт.)	–	21 (19; 23)#	5 (4; 6)
Епізоди шлуночкової тахікардії (шт.)	–	3 (2; 5)	–

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p < 0,001$);
2. # – статистично значущі відмінності з другою групою ($p < 0,05$).

За парними шлуночковими екстрасистолами перша група спостереження статистично значуще переважала аналогічний показник другої клінічної групи у 4,2 раза ($p < 0,05$). В той же час, не було виявлено достовірної різниці між порівнюваними групами щодо кількості поліморфних передчасних вентрикулярних скорочень, різниця склала 38,1% ($p > 0,05$).

У 6 (10%) пацієнтів I групи спостерігалось по одному пароксизму ФП, тоді як лише у 3 (5%) хворих на ГХ II ст. було зареєстровано дане порушення ритму. Розподіл пацієнтів першої групи з цією аритмією за віком та статтю виявився таким: 4 хворих похилого віку жіночої статі, 2 обстежених – молодшого віку чоловічої статі. При цьому 3 хворих першої групи з ФП мали м'яку АГ, решта – II-III ст. АГ. Серед хворих другої групи 2 пацієнтів були жінками похилого віку з тяжкою АГ, 1 обстежений виявився чоловічої статі молодшого віку з м'якою АГ.

Відмінності показників, які вивчаються, у хворих на ГХ в залежності від віку були такими (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Кількісна характеристика порушень серцевого ритму у хворих на ГХ в залежності від віку, Me (Q25 ; Q75)

Кількість аритмій за добу	Контрольна група (n=7)	I група		II група	
		36-59 років (n=19)	60-75 років (n=18)	36-59 років (n=11)	60-75 років (n=8)
Суправентрикулярні аритмії (шт)	79 (60; 94)	327 (283; 364) *	376 (331; 409) *	253 (237; 271) *	299 (285; 318) *#
Одиничні вентрикулярні екстрасистоли (шт)	29 (25; 34)	274 (263; 289) *	319 (303;345) *#	217 (203; 241) *	223 (209; 254) *
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли (шт)	–	21 (18; 37)	28 (24; 33)	23 (17; 31)	32 (22; 35)
Парні вентрикулярні екстрасистоли (шт)	–	16 (12; 18)	28 (21; 36) #	6 (4; 7)	8 (6; 11)

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p < 0,001$);
2. # – вірогідні відмінності з підгрупою молодшого віку ($p < 0,05$).

Хворі на ГХ з ОСУ БЦА характеризувалися вірогідним збільшенням з віком кількості поодиноких та парних шлуночкових екстрасистол – на 16,4% ($p < 0,05$) та 75,0% ($p < 0,05$) відповідно. Не спостерігалось достовірних відмінностей між порівнюваними підгрупами в першій групі за суправентрикулярними екстрасистолами – 14,9% ($p > 0,05$) та за поліморфними передчасними вентрикулярними скороченнями – 33,3% ($p > 0,05$).

Пацієнти з ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень каротид

старшого віку мали статистично значущі відмінності, порівняно з хворими у віці 36-59 років, лише за суправентрикулярними аритміями – на 18,2% ($p < 0,05$). В той же час, різниця між порівнюваними підгрупами в другій клінічній групі за поодинокими, поліморфними і парними шлуночковими екстрасистолами не була достовірною і склала 2,8% ($p > 0,05$), 39,1% ($p > 0,05$) та 33,3% ($p > 0,05$) відповідно.

Аналіз порушень серцевого ритму у хворих на ГХ в залежності від статевої приналежності продемонстрував такі особливості (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Кількісна характеристика порушень серцевого ритму у хворих на ГХ в залежності від статі, Me (Q25 ; Q75)

Кількість аритмій за добу	Контрольна група (n=7)	I група		II група	
		чоловіки (n=16)	жінки (n=21)	чоловіки (n=8)	жінки (n=11)
Суправентрикулярні аритмії (шт)	79 (60; 94)	308 (289; 326) *	347 (341; 375) *#	271 (244; 293) *	285 (259; 303) *
Поодинокі вентрикулярні екстрасистоли (шт)	29 (25; 34)	248 (217; 265) *	259 (236; 288) *	235 (202; 261) *	243 (223; 279) *
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли (шт)	–	28 (19; 32)	22 (16; 35)	31 (18; 41)	25 (20; 37)
Парні вентрикулярні екстрасистоли (шт)	–	13 (8; 17)	34 (27; 39) #	3 (2; 5)	11 (10; 14) #

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p < 0,001$);
2. # – статистично значущі відмінності з чоловіками ($p < 0,05$).

Особи жіночої статі першої групи, у порівнянні з чоловіками, мали вірогідне збільшення кількості як надшлуночкових аритмій, так і парних

шлуночкових екстрасистол – на 12,7% ($p < 0,05$) та у 2,6 раза ($p < 0,05$) відповідно. В той же час, не було виявлено достовірних гендерних відмінностей у пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом за поодинокими – 4,4% ($p > 0,05$) і поліморфними шлуночковими екстрасистолами – 27,3% ($p > 0,05$).

Хворі на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА жіночої статі мали вірогідно більшу кількість парних шлуночкових екстрасистол – у 3,7 раза ($p < 0,05$), у порівнянні з чоловіками. За суправентрикулярними аритміями, поодинокими і поліморфними вентрикулярними передчасними скороченнями в другій групі спостереження між порівнюваними підгрупами не було продемонстровано статистично значущих відмінностей, різниця склала 5,2% ($p > 0,05$), 3,4% ($p > 0,05$) та 24,0% ($p > 0,05$) відповідно.

При вивченні структури порушень серцевого ритму в залежності від ступеня АГ (табл. 3.17) було продемонстровано, що підгрупа хворих з II-III ст. АГ першої групи спостереження характеризувалася вірогідним збільшенням числа суправентрикулярних аритмій – на 35,9% ($p < 0,05$), поодиноких – на 32,1% ($p < 0,05$) та парних шлуночкових екстрасистол – у 3,1 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами з I ст. АГ.

Таблиця 3.17

Кількісна характеристика порушень серцевого ритму у хворих на ГХ в залежності від ступеня тяжкості захворювання, Me (Q25 ; Q75)

Кількість аритмій за добу	Контрольна група (n=7)	I група		II група	
		I ст. (n=13)	II-III ст. (n=24)	I ст. (n=7)	II-III ст. (n=12)
1	2	3	4	5	6
Суправентрикулярні аритмії (шт)	79 (60; 94)	242 (207; 258) *	329 (295; 383) *#	222 (213; 238) *	297 (272; 319) *#

1	2	3	4	5	6
Поодинокі вентрикулярні екстрасистоли (шт)	29 (25; 34)	215 (207; 229) *	284 (266; 328) *#	219 (201; 244) *	278 (265; 296) *#
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли (шт)	–	21 (14; 26)	25 (18; 31)	27 (22; 45)	34 (23; 42)
Парні вентрикулярні екстрасистоли (шт)	–	9 (7; 13)	28 (21; 41) #	4 (3; 6)	5 (2; 10)

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p < 0,001$);
2. # – статистично значущі відмінності з підгрупою осіб з м'якою АГ ($p < 0,05$).

При цьому у зазначених осіб не спостерігалось достовірних відмінностей за поліморфними передчасними скороченнями шлуночків – 19,0% ($p > 0,05$).

У хворих другої групи підвищення ступеня АГ було пов'язане із вірогідним збільшенням числа надшлуночкових аритмій – на 33,8% ($p < 0,05$) та поодиноких вентрикулярних екстрасистол – на 26,9% ($p < 0,05$). Не продемонстровано статистично значущих відмінностей між порівнюваними підгрупами у пацієнтів з ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень за поліморфними і парними передчасними скороченнями шлуночків, різниця склала 25,9% ($p > 0,05$) та 25,0% ($p > 0,05$) відповідно.

Таким чином, аналіз отриманих даних продемонстрував, що у пацієнтів з ГХ спостерігаються як надшлуночкові, так і шлуночкові порушення серцевого ритму. При цьому саме хворим на ГХ II ст. з ОСУ БЦА притаманне статистично значуще збільшення числа аритмій.

До того ж, особи жіночої статі, пацієнти старшого віку та з тяжчим ступенем захворювання характеризувалися більшим числом як суправентрикулярних, так і вентрикулярних екстрасистол.

3.5. Сироватковий рівень уротензину II та ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу

УТ II – потужний вазоконстриктор, який має широкий спектр кардіоваскулярних ефектів, включаючи проліферацію серцевих фіброblastів, ріст клітин гладкої мускулатури та ендотелія, звуження судин та зниження частоти серцевих скорочень [189-195].

Аналіз отриманих даних наведено у табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Сироватковий рівень уротензину II та ангіотензину II в обстежених осіб, Me (Q25 ; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=8)	I група (n=40)	II група (n=45)
Уротензин II, нг/мл	0,08 (0,05; 0,13)	0,37 (0,33; 0,42) *#	0,18 (0,16; 0,21) **
Ангіотензин II, нг/мл	0,06 (0,04; 0,09)	0,25 (0,19; 0,32) *	0,16 (0,14; 0,19) **

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,01$);
3. # – різниця з II групою спостереження вірогідна ($p < 0,01$).

Виявлено, що сироватковий рівень УТ II в групі хворих на АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, у порівнянні з контролем та пацієнтами II групи спостереження, виявився вірогідно вищим у 4,6 раза ($p < 0,001$) та у 2,1 раза ($p < 0,01$) відповідно. В той же час, за концентрацією

УТ II у сироватці крові хворі на ГХ II ст. переважали контрольну групу у 2,3 рази ($p < 0,01$).

Сироватковий рівень АТ II у пацієнтів першої групи спостереження, у порівнянні з особами контрольної групи, виявився вірогідно вищим у 4,2 рази ($p < 0,001$). При цьому за вмістом АТ II у сироватці крові пацієнти обох клінічних груп не продемонстрували статистично значущої різниці – 56,3% ($p > 0,05$).

Встановлено, що у всіх обстежених хворих мало місце істотне збільшення рівня УТ II та АТ II з віком (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Сироватковий рівень уротензину II та ангіотензину II у хворих на ГХ в залежності від віку, Ме (Q25 ; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=8)	I група		II група	
		36-59 років (n=18)	60-75 років (n=22)	36-59 років (n=21)	60-75 років (n=24)
УТ II, нг/мл	0,08 (0,05; 0,13)	0,34 (0,31; 0,36) *	0,43 (0,40; 0,45) *#	0,16 (0,15; 0,17) *	0,22 (0,19; 0,23) *#
АТ II, нг/мл	0,06 (0,04; 0,09)	0,17 (0,13; 0,20) *	0,27 (0,23; 0,38) *#	0,13 (0,11; 0,16) *	0,16 (0,13; 0,22) *

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p < 0,001$);
2. # – статистично значущі відмінності з підгрупою молодшого віку ($p < 0,05$).

Так, серед пацієнтів старшої вікової групи зареєстровано вірогідне підвищення концентрації УТ II сироватки крові у першій та другій групах спостереження, у порівнянні з хворими віком від 36 до 59 років, – на 26,5% ($p < 0,05$) та 37,5% ($p < 0,05$) відповідно. За сироватковим рівнем АТ II обстежені похилого віку першої клінічної групи достовірно переважали молодших пацієнтів на 58,8% ($p < 0,05$). В той же час, між порівнюваними

підгрупами хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА не було продемонстровано статистично значущих відмінностей за вмістом АТ II, різниця склала 23,1% ($p>0,05$).

Гендерні відмінності за сироватковим рівнем УТ II виявилися такими (табл. 3.20): жінки, хворі на ГХ II ст. з каротидним атеросклерозом, достовірно переважали чоловічу стать на 31,3% ($p<0,05$) за концентрацією даного пептиду. При цьому не спостерігалися вірогідні відмінності між чоловіками і жінками за вмістом УТ II в другій групі спостереження: 11,1% ($p>0,05$).

Таблиця 3.20

Сироватковий рівень уротензину II та ангіотензину II у хворих на ГХ в залежності від статі, Me (Q25 ; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=8)	I група		II група	
		чоловіки (n=15)	жінки (n=25)	чоловіки (n=19)	жінки (n=26)
УТ II, нг/мл	0,08 (0,05; 0,13)	0,32 (0,30; 0,34) *	0,42 (0,37; 0,46) *#	0,18 (0,15; 0,26) **	0,20 (0,17; 0,31) **
АТ II, нг/мл	0,06 (0,04; 0,09)	0,19 (0,15; 0,21) *	0,23 (0,17; 0,35) *	0,13 (0,11; 0,18) **	0,18 (0,14; 0,29) *

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p<0,001$);
2. ** – різниця з контрольною групою вірогідна ($p<0,05$);
3. # – статистично значущі відмінності з чоловіками ($p<0,05$).

В ході дослідження було встановлено, що стать хворих жодним чином не впливала на сироваткову концентрацію АТ II в обох клінічних групах. Так, хворі на ГХ II ст. з ОСУ БЦА жіночої статі статистично незначуще переважали чоловічу за рівнем АТ II у сироватці крові на 21,1% ($p>0,05$). До того ж, не виявилось вірогідних відмінностей між порівнюваними підгрупами за вмістом даного вазоконстриктора в другій

клінічній групі: 38,5% ($p>0,05$).

При аналізі динаміки сироваткової концентрації УТ II в залежності від ступеня тяжкості захворювання (табл. 3.21) виявилось, що пацієнти з помірною та тяжкою АГ першої клінічної групи достовірно переважали осіб з I ст. АГ на 28,1% ($p<0,05$) за даним показником. Вірогідна різниця за рівнем УТ II у сироватці крові спостерігалась між порівнюваними підгрупами у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень, при цьому кількісні відмінності за вмістом цього пептиду виявилися дещо більшими: 31,3% ($p<0,05$).

Таблиця 3.21

Сироватковий рівень уротензину II та ангіотензину II у хворих на ГХ в залежності від ступеня тяжкості захворювання, Ме (Q25 ; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=8)	I група		II група	
		I ст. (n=11)	II-III ст. (n=29)	I ст. (n=18)	II-III ст. (n=27)
УТ II, нг/мл	0,08 (0,05; 0,13)	0,32 (0,29; 0,33) *	0,41 (0,38; 0,46) *#	0,16 (0,15; 0,18) **	0,21 (0,20; 0,29) *#
АТ II, нг/мл	0,06 (0,04; 0,09)	0,18 (0,15; 0,20) *	0,25 (0,23; 0,29) *#	0,14 (0,12; 0,17) *	0,18 (0,16; 0,24) *

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p<0,001$);
2. ** – достовірність різниці з групою контролю ($p<0,01$);
3. # – вірогідні відмінності з підгрупою осіб з м'якою АГ ($p<0,05$).

Як свідчать отримані дані, сироватковий рівень АТ II у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА вірогідно не змінювався в залежності від ступеня АГ і різниця між порівнюваними підгрупами склала 28,6% ($p>0,05$). В той же час, у пацієнтів першої групи спостереження з АГ II-III ст. мало місце статистично значуще підвищення концентрації АТ II на 38,9% ($p<0,05$), у порівнянні з пацієнтами з м'якою АГ.

Таким чином, каротидний атеросклероз у хворих на ГХ II ст. призводить до формування особливого нейрогуморального статусу, що проявляється статистично значущим підвищенням рівня УТ II порівняно з пацієнтами другої групи спостереження, за відсутності вірогідних відмінностей за рівнем АТ II. При вивченні сироваткової концентрації УТ II в залежності від віку, статі та ступеня тяжкості захворювання вдалося встановити, що відбувається достовірно більша концентрація даного пептиду у жінок похилого віку з помірною і тяжкою АГ, хворих саме на ГХ II ст. з каротидним атеросклерозом. Слід зазначити, що у першій клінічній групі спостерігалось вірогідне збільшення рівня АТ II сироватки крові з віком та у міру зростання ступеня АГ. Не було виявлено гендерних відмінностей відносно сироваткової концентрації АТ II у хворих обох груп спостереження.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях [196-205].

РОЗДІЛ 4
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ДОБОВОГО
МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ,
КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ, ПОРУШЕННЯМИ
СЕРЦЕВОГО РИТМУ І РІВНЕМ УРОТЕНЗИНУ II,
АНГІОТЕНЗИНУ II

У процесі формування і прогресування АГ важливу роль відіграють стан мозкової гемодинаміки, а також активація пресорних нейрогуморальних чинників, включаючи УТ II та АТ II. Поряд з цим, перебіг АГ супроводжується ураженням органів-мішеней, що реалізується шляхом патологічної серцево-судинної перебудови. Тому доцільним є вивчення взаємозв'язків між показниками, що характеризують тяжкість перебігу АГ у хворих на ГХ, в результаті проведення кореляційного аналізу.

У хворих на ГХ, асоційовану з каротидним атеросклерозом (табл.4.1), рівень сироваткової концентрації УТ II мав прямий кореляційний взаємозв'язок із вмістом АТ II ($r=+0,61$; $p<0,01$). Серед показників добового моніторингу АТ сироватковий рівень УТ II мав щільну пряму спрямованість зв'язку з САТдб ($r=+0,74$; $p<0,01$), ДАТдб ($r=+0,64$; $p<0,01$). Менш вираженим був взаємозв'язок з варіабельністю САТ та ДАТ ($r=+0,54$, $+0,62$ відповідно; $p<0,01$). З показниками екстракраніального кровотоку вміст УТ II мав зворотню кореляцію відносно V_{\max} ($r=-0,66$; $p<0,01$) та PI ($r=-0,61$; $p<0,01$), а також сильну пряму кореляцію з ТІМС ЗСА ($r=+0,89$; $p<0,01$), RI ($r=+0,76$; $p<0,01$). Крім того, УТ II прямо корелював з ІММЛШ ($r=+0,87$; $p<0,01$), ТМШП ($r=+0,52$; $p<0,01$), ТЗСЛШ ($r=+0,62$; $p<0,01$).

Сироватковий рівень АТ II хворих першої групи спостереження прямо корелював із САТдб ($r=+0,74$; $p<0,01$), varСАТдб ($r=+0,65$; $p<0,01$),

Таблиця 4.1

Кореляційна матриця взаємозв'язку між досліджуваними показниками у хворих першої групи спостереження

Показник	УТ II	АТ II	САТ дб	ДАТд б	ІММЛШ	Вар САТ дб	Вар ДАТдб	ТМШП	ТЗСЛШ	ТІМС	Vmax	RI	PI	Суправентр. екстрасист.	Вентр. екстрасист.
УТ II	r														
	P														
АТ II	r	+0,61													
	P	<0,01													
САТдб	r	+0,74	+0,74												
	P	<0,01	<0,01												
ДАТдб	r	+0,64	+0,22	+0,75											
	P	<0,01	0,54	<0,01											
ІММЛШ	r	+0,87	+0,71	+0,88	+0,29										
	P	<0,01	<0,01	<0,01	0,58										
варСАТдб	r	+0,54	+0,65	+0,52	+0,17	+0,28									
	P	<0,01	<0,01	<0,01	0,62	0,54									
варДАТдб	r	+0,62	+0,58	+0,61	+0,54	+0,23	+0,88								
	P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,59	<0,01								
ТМШП	r	+0,52	+0,59	+0,49	+0,31	+0,32	+0,72	+0,64							
	P	<0,01	<0,01	<0,01	0,56	0,61	<0,01	<0,01							
ТЗСЛШ	r	+0,62	+0,64	+0,56	+0,58	+0,26	+0,51	+0,39	+0,71						
	P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,73	<0,01	<0,05	<0,01						
ТІМС	r	+0,89	+0,72	+0,53	+0,49	+0,35	+0,54	+0,18	+0,21	+0,46					
	P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	0,61	0,67	<0,05					
Vmax	r	-0,66	-0,54	-0,24	-0,51	-0,49	-0,57	-0,49	-0,22	-0,17	-0,45				
	P	<0,01	<0,01	0,52	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	0,65	0,71	<0,05				
RI	r	+0,76	+0,54	+0,29	+0,20	+0,19	+0,12	+0,23	+0,31	+0,34	+0,52	-0,29			
	P	<0,01	<0,01	0,54	0,58	0,65	0,97	0,87	<0,05	<0,05	<0,05	0,61			
PI	r	-0,61	-0,49	-0,25	-0,26	-0,14	-0,18	-0,35	-0,17	-0,19	-0,18	+0,26	-0,15		
	P	<0,01	<0,01	0,60	0,66	0,86	0,75	<0,05	0,66	0,53	0,53	0,51	0,55		
Суправентр. екстрасист.	r	+0,65	+0,54	+0,27	+0,29	+0,47	+0,22	+0,25	+0,32	+0,35	+0,49	-0,24	+0,21	-0,15	
	P	<0,01	<0,01	0,54	0,55	<0,05	0,63	0,66	<0,05	<0,05	<0,05	0,61	0,59	0,72	
Вентр. екстрасист.	r	+0,78	+0,61	+0,35	+0,35	+0,41	+0,28	+0,23	+0,36	+0,37	+0,46	-0,27	+0,31	-0,14	+0,34
	P	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05	0,53	0,55	<0,05	<0,05	<0,05	0,58	0,53	0,69	<0,05

варДАТдб ($r=+0,58$; $p<0,01$). Як і УТ II, АТ II мав зворотною кореляцію з V_{\max} ($r=-0,54$; $p<0,01$) та RI ($r=-0,49$; $p<0,01$), а також прямий взаємозв'язок з такими кардіоваскулярними параметрами як ІММЛШ ($r=+0,71$; $p<0,01$), ТМШП ($r=+0,59$; $p<0,01$), ТЗСЛШ ($r=+0,64$; $p<0,01$), ТІМС ЗСА ($r=+0,72$; $p<0,01$) та RI ($r=+0,54$; $p<0,01$).

У пацієнтів з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, САТдб тісно корелював зі значеннями ІММЛШ ($r=+0,88$; $p<0,01$) і ДАТдб ($r=+0,75$; $p<0,01$). Дещо меншим був взаємозв'язок з варСАТдб ($r=+0,52$; $p<0,01$), варДАТдб ($r=+0,61$; $p<0,01$), ТЗСЛШ ($r=+0,56$; $p<0,01$), з ТІМС ($r=+0,53$; $p<0,01$) та ТМШП ($r=+0,49$; $p<0,01$). Показник ДАТдб мав міцний прямий зв'язок з варДАТдб ($r=+0,54$; $p<0,01$), ТЗСЛШ ($r=+0,58$; $p<0,01$), з ТІМС ($r=+0,45$; $p<0,01$); зворотній зв'язок спостерігався з V_{\max} ($r=-0,51$; $p<0,01$).

Ехокардіографічний показник ІММЛШ корелював з показником ТІМС ($r=+0,35$; $p<0,05$) та V_{\max} ($r=-0,49$; $p<0,01$). Показник церебральної гемодинаміки ТІМС тісно корелював з варСАТдб та варДАТдб ($r=+0,55$, $+0,67$; $p<0,05$), з показником RI ($r=+0,52$; $p<0,05$) і мав зворотною середньої сили кореляцію відносно показника V_{\max} ($r=-0,45$; $p<0,05$).

Кількість суправентрикулярних аритмій на добу прямо корелювали зі вмістом УТ II ($r=+0,65$; $p<0,01$) та рівнем АТ II ($r=+0,54$; $p<0,01$). Спостерігалась пряма спрямованість зв'язку з ІММЛШ ($r=+0,47$; $p<0,05$), ТМШП ($r=+0,32$; $p<0,05$), ТЗСЛШ ($r=+0,35$; $p<0,05$), а також із ТІМС ЗСА ($r=+0,49$; $p<0,01$). Добова кількість вентрикулярних передчасних скорочень мала пряму кореляцію з сироватковою концентрацією УТ II ($r=+0,78$; $p<0,01$) та рівнем АТ II ($r=+0,61$, $p<0,01$). Серед показників добового моніторингу АТ шлуночкові екстрасистоли прямо корелювали з САТдб ($r=+0,35$; $p<0,05$), ДАТдб ($r=+0,35$; $p<0,05$). Також пряма спрямованість зв'язку даного типу аритмій спостерігалась з ІММЛШ ($r=+0,41$; $p<0,05$), ТМШП ($r=+0,36$; $p<0,05$), ТЗСЛШ ($r=+0,37$; $p<0,05$), ТІМС ЗСА ($r=+0,46$; $p<0,01$) та числом суправентрикулярних

передчасних скорочень ($r=+0,34$; $p<0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з АГ, асоційованою з каротидним атеросклерозом, відзначено тісний кореляційний взаємозв'язок між показниками кардіоваскулярного ремоделювання, добового моніторингу АТ, порушеннями серцевого ритму та нейрогуморальної активації.

У хворих другої групи спостереження (табл. 4.2) вміст УТ II у сироватці крові прямо корелював з рівнем АТ II ($r=+0,51$; $p<0,05$). Середньої сили пряма кореляція спостерігалась між УТ II та показниками добового моніторингу АТ: з САТдб ($r=+0,47$; $p<0,05$), ДАТдб ($r=+0,44$; $p<0,05$), варСАТдб ($r=+0,39$; $p<0,05$). Серед ехокардіографічних параметрів УТ II корелював з ІММЛШ ($r=+0,49$; $p<0,05$), ТМШП ($r=+0,43$; $p<0,05$), ТЗСЛШ ($r=+0,36$; $p<0,05$). Крім того, сироваткова концентрація УТ II мала пряму кореляцію з ТІМС ЗСА ($r=+0,54$; $p<0,05$) та зворотно – відносно V_{\max} ($r=-0,34$; $p<0,05$).

Рівень АТ II сироватки крові пацієнтів другої групи спостереження продемонстрував прямий кореляційний зв'язок із САТдб ($r=+0,54$; $p<0,05$), варСАТдб ($r=+0,41$; $p<0,05$), варДАТдб ($r=+0,34$; $p<0,05$). До того ж, АТ II мав зворотно кореляцію з V_{\max} ($r=-0,33$; $p<0,05$) та прямо корелював з ІММЛШ ($r=+0,47$; $p<0,05$), ТМШП ($r=+0,39$; $p<0,05$), ТІМС ЗСА ($r=+0,51$; $p<0,05$).

У пацієнтів з АГ без атеросклеротичних уражень САТдб прямо корелював із ДАТдб ($r=+0,44$; $p<0,05$), варСАТдб ($r=+0,38$; $p<0,05$), ТЗСЛШ ($r=+0,36$; $p<0,05$) та ТМШП ($r=+0,39$; $p<0,05$). Показник ДАТдб мав кореляцію з варСАТдб ($r=+0,31$; $p<0,05$), варСАТдб ($r=+0,35$; $p<0,05$), з ТІМС ($r=+0,41$; $p<0,05$); виявився зворотній зв'язок з V_{\max} ($r=-0,31$; $p<0,05$).

Показник ІММЛШ продемонстрував слабкої сили прямий зв'язок з ТІМС ($r=+0,32$; $p<0,05$) та зворотно кореляцію з V_{\max} ($r=-0,38$; $p<0,05$).

Таблиця 4.2

Кореляційна матриця взаємозв'язку між досліджуваними показниками у хворих другої групи спостереження

Показник		УТ II	АТ II	САТдб	ДАТдб	ІММЛШ	варСАТдб	варДАТдб	ТМШП	ТЗСЛШ	ТІМС	Vmax	RI	PI	Суправентр. екстра-сист.
УТ II	r														
	P														
АТ II	r	+0,51													
	P	<0,05													
САТдб	r	+0,47	+0,54												
	P	<0,05	<0,05												
ДАТдб	r	+0,44	+0,21	+0,54											
	P	<0,05	0,54	<0,05											
ІММЛШ	r	+0,49	+0,47	+0,28	+0,29										
	P	<0,05	<0,05	0,59	0,58										
варСАТдб	r	+0,39	+0,41	+0,38	+0,31	+0,18									
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,54									
варДАТдб	r	+0,22	+0,34	+0,21	+0,35	+0,23	+0,45								
	P	0,54	<0,05	0,61	<0,05	0,58	<0,05								
ТМШП	r	+0,43	+0,39	+0,39	+0,22	+0,18	+0,51	+0,34							
	P	<0,05	<0,05	<0,05	0,58	0,61	<0,05	<0,05							
ТЗСЛШ	r	+0,36	+0,24	+0,36	+0,17	+0,21	+0,51	+0,31	+0,41						
	P	<0,05	0,55	<0,05	0,72	0,73	<0,05	<0,05	<0,05						
ТІМС	r	+0,54	+0,51	+0,53	+0,41	+0,32	+0,54	+0,17	+0,16	+0,16					
	P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,61	0,69	0,54					
Vmax	r	-0,34	-0,33	-0,24	-0,31	-0,38	-0,27	-0,49	-0,23	-0,18	-0,32				
	P	<0,05	<0,05	0,52	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,63	0,68	<0,05				
RI	r	+0,16	+0,14	+0,29	+0,19	+0,18	+0,13	+0,21	+0,35	+0,12	+0,33	-0,27			
	P	0,61	0,66	0,54	0,60	0,66	0,86	0,76	<0,05	0,72	<0,05	0,63			
PI	r	-0,22	-0,18	-0,31	-0,21	-0,13	-0,17	-0,25	-0,14	-0,15	-0,15	+0,22	-0,16		
	P	0,53	0,57	0,60	0,68	0,88	0,76	0,52	0,68	0,56	0,55	0,54	0,57		
Суправентр. екстра-сист.	r	+0,43	+0,41	+0,29	+0,28	+0,33	+0,23	+0,29	+0,25	+0,22	+0,25	-0,15	+0,26	-0,13	
	P	<0,05	<0,05	0,50	0,52	<0,05	0,66	0,62	0,53	0,59	0,52	0,51	0,54	0,64	

Параметр ТІМС корелював з величиною RІ ($r=+0,33$; $p<0,05$) та з показником Vmax ($r=-0,32$; $p<0,05$). Добова кількість суправентрикулярних екстрасистол прямо корелювала з вмістом УТ ІІ ($r=+0,43$; $p<0,05$), рівнем АТ ІІ ($r=+0,41$; $p<0,05$) та ІММЛШ ($r=+0,33$; $p<0,05$).

Таким чином, у пацієнтів другої групи спостереження також спостерігаються тісні кореляції між показниками добового моніторингу АТ, кардіоваскулярного ремоделювання, порушеннями серцевого ритму та сироватковою концентрацією УТ ІІ, АТ ІІ.

Для оцінки патогенетичної ролі УТ ІІ в процесі формування кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ, асоційовану з ОСУ БЦА, було проведено регресійний аналіз, при якому у регресійну модель у якості незалежної змінної (предиктора) включили рівень УТ ІІ. При цьому залежним параметром обрали ІММЛШ, враховуючи наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між даними показниками (рис. 4.1).

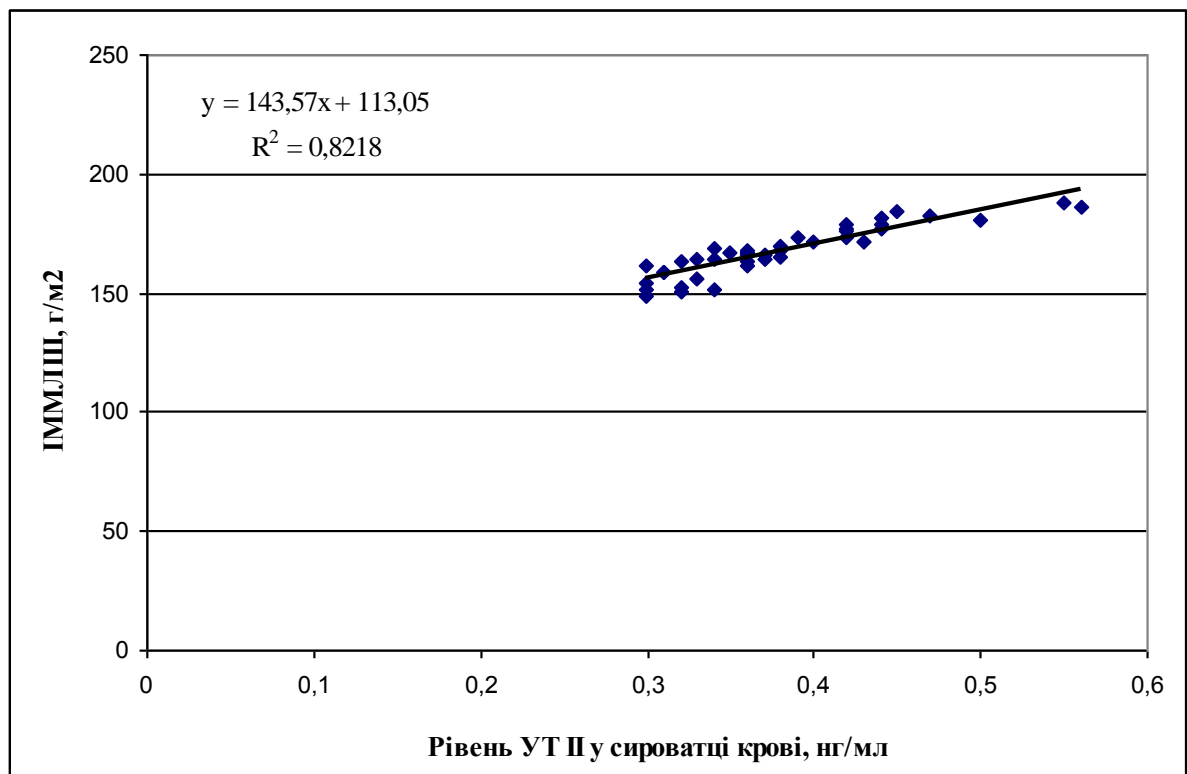


Рис. 4.1. Результати парного регресійного аналізу залежності значення ІММЛШ від рівня УТ ІІ у сироватці крові у хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом до лікування.

Результати вказаного регресійного аналізу вірогідно свідчать про взаємозалежність сироваткового рівня УТ II та ступеня вираженості кардіального ремоделювання у хворих на ГХ з ОСУ БЦА і відображають вплив зазначеного показника на величину ІММЛШ, яка у вказаній моделі є залежною змінною і свідчить про ступінь вираженості патологічного ремоделювання міокарда.

Отримана залежність свідчить з імовірністю більше 80 %, що при підвищенні концентрації УТ II на 0,1 нг/мл значення ІММЛШ збільшаться на 14,4 г/м². При цьому пороговому значенню ІММЛШ (140 г/м²) відповідатиме рівень УТ II 0,19 нг/мл.

Слід зауважити, що сильна пряма кореляція спостерігається між рівнем УТ II та поодинокими вентрикулярними екстрасистолами у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА – $r=+0,78$, $p<0,01$.

Тому доцільним є проведення регресійного аналізу, у моделі якого, на відміну від попереднього, у якості залежної змінної розглядається середня кількість шлуночкових передчасних скорочень (рис. 4.2).

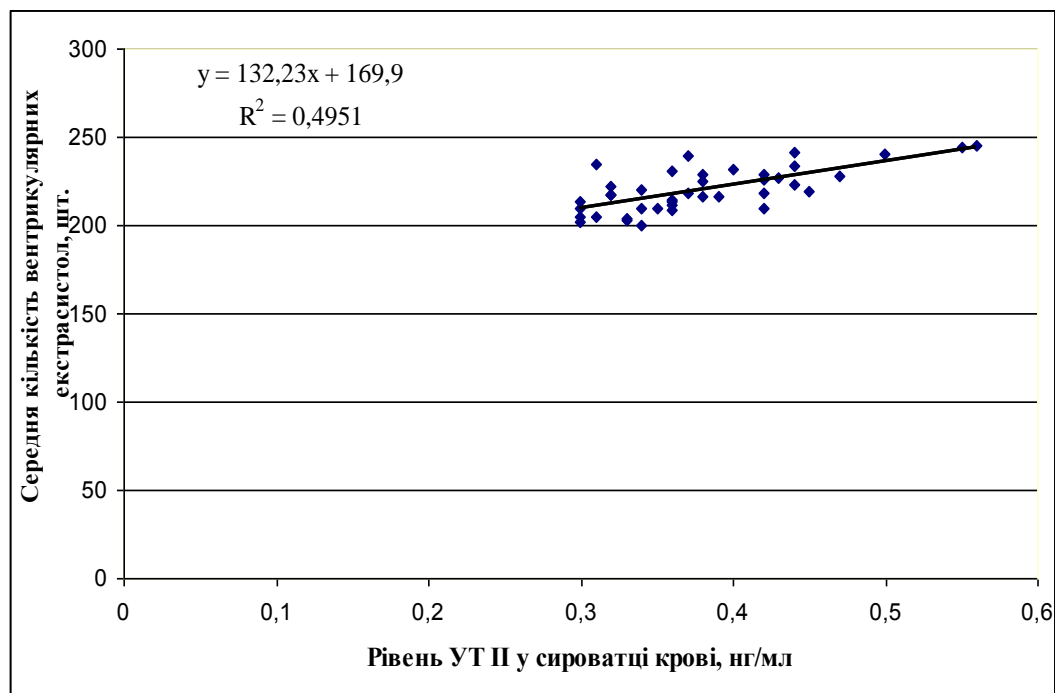


Рис. 4.2. Результати парного регресійного аналізу залежності середньої кількості вентрикулярних екстрасистол від концентрації УТ II у хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом до лікування.

Результати аналізу свідчать про наявність вихідної взаємозалежності між сироватковим рівнем УТ II та числом вентрикулярних екстрасистол у хворих на ГХ з ОСУ БЦА. Отримана залежність також має прямопропорційний характер, а результати регресійного рівняння вказують на те, що підвищення рівня УТ II на 0,1 нг/мл призводить до збільшення кількості шлуночкових екстрасистол на 13 з імовірністю близько 50 %. При цьому пороговому значенню середнього числа вентрикулярних передчасних серцевих скорочень (200 на добу) відповідатиме сироваткова концентрація УТ II 0,23 нг/мл.

Для оцінки ефективності визначення сироваткового рівня УТ II як маркера структурно-функціональних змін з боку брахіоцефальних артерій при ГХ був проведений ROC-аналіз [158-160]. В якості референтного метода використано ультразвукове дослідження загальної сонної артерії з вимірюванням ТІМС. Значення цього показника більше 0,9 мм розцінювалися як критерій атеросклеротичного ураження ЗСА [33]. При аналізі отриманих даних у хворих на ГХ II ст. потовщення ТІМС (позитивний результат) виявлено у 82 пацієнтів, а у 3 обстежених даний параметр не перевищував 0,9 мм (негативний результат). Враховуючи це, побудували ROC-криву, площа під якою склала $AUC = 0,819$, за умови 5% довірчого інтервалу: 0,721-0,894.

Виходячи з координат отриманої ROC-кривої, було зроблено розрахунок, за яким рівень УТ II склав 0,2 нг/мл, що є точкою відсікання, і має оптимальне співвідношення чутливості (65,9%) до специфічності (100%) щодо діагностики ремоделювання судин. Ця статистично обґрунтована порогова величина є неінвазивним високовірогідним фактором, асоційованим з наявністю атеросклеротичних уражень екстракраніальних артерій. Площа під ROC-кривою більше 0,5 підтверджує статистично значущий адекватний підбір порогового значення (рис. 4.3).

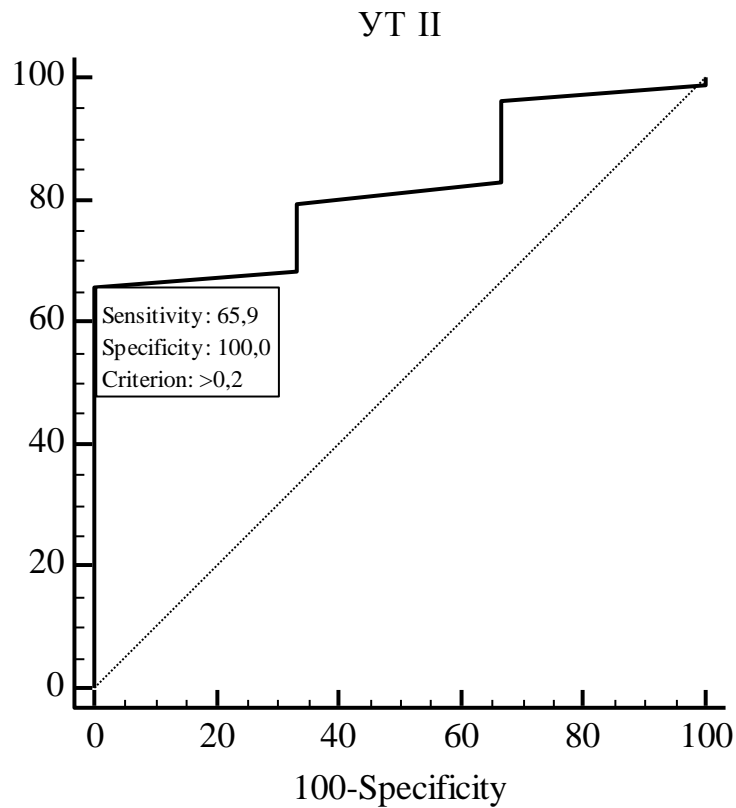


Рис. 4.3. Результати ROC-аналізу зв'язку сироваткового рівня УТ II з ТІМС брахіоцефальних артерій у хворих на ГХ II ст.

Таким чином, встановлений нами кількісний рівень УТ II, що перевищує 0,2 нг/мл, має добрі аналітичні характеристики та може бути використаний в якості маркера атерогенезу брахіоцефальних артерій у хворих на ГХ.

Відомо, що дилатація ЛП сприяє виникненню аритмій у зв'язку з підвищенням площі для механізму «re-entry», розвитком фіброзу та появою аритмогенного субстрату [206]. До того ж, низкою досліджень продемонстровано, що збільшення розміру ЛП понад 4,1-4,2 см у чоловіків та 3,8-3,9 см у жінок є незалежним предиктором фатальних кардіоваскулярних подій, СН та нефатального ішемічного інсульту [207, 208]. За допомогою ROC-аналізу нами встановлено, що у хворих на ГХ II ст. з критичними значеннями діаметру ЛП (більше 4,0 см) слід очікувати не

менше 482 екстрасистол на добу (чутливість 93,0%, специфічність 92,9%) (рис. 4.4).

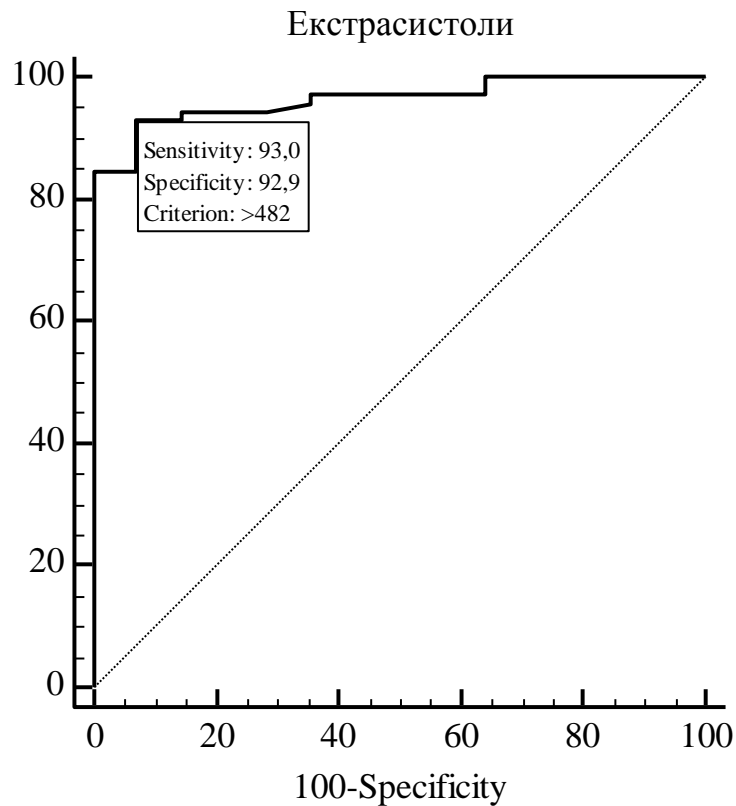


Рис. 4.4. Результати ROC-аналізу зв'язку загальної кількості екстрасистол з діаметром лівого передсердя у хворих на ГХ II ст.

Наступним етапом нашої роботи стала оцінка ефективності визначення сироваткового рівня УТ II в діагностиці клінічно значущої екстрасистолічної аритмії за допомогою ROC-аналізу. В якості референтного метода використано Холтерівське моніторування ЕКГ. Реєстрація більше 482 екстрасистол на добу розцінювалася як позитивний результат (67 хворих), реєстрація меншої кількості передчасних серцевих скорочень – як негативний (18 пацієнтів). З урахуванням цих даних було побудовано ROC-криву. Площа під нею становила $AUC = 0,955$, за умови 5% довірчого інтервалу: 0,887-0,988. Точкою відсікання стала концентрація УТ II вище за 0,19 нг/мл. Площа під ROC-кривою більше 0,5 підтверджує статистично значущий адекватний підбір порогового

значення (рис. 4.5).

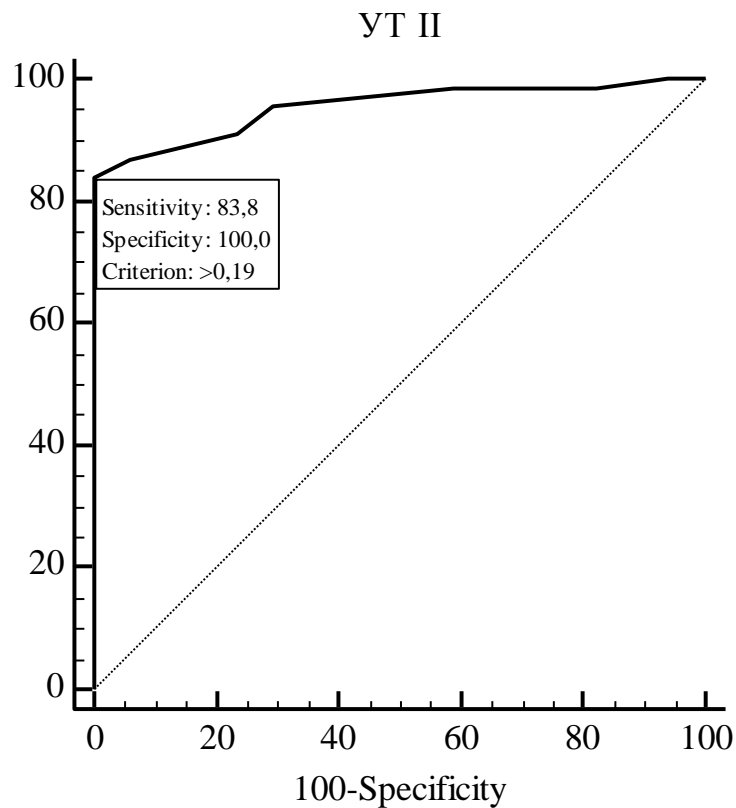


Рис. 4.5. Результати ROC-аналізу зв'язку сироваткової концентрації УТ II з загальною кількістю екстрасистол у пацієнтів з ГХ II ст.

Аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати, що підвищення рівня УТ II сироватки понад 0,19 нг/мл з достатньою чутливістю (83,8%) та специфічністю (100%) свідчить про наявність клінічно значущої екстрасистолічної аритмії у хворих на ГХ II ст.

З метою уточнення даних щодо ефективності використання підвищення сироваткової концентрації УТ II як маркера вираженої гіпертрофії міокарда ЛШ було проведено ROC-аналіз. Референтним методом визначення кардіального ремоделювання стало ехокардіоскопічне дослідження. Критерієм позитивного результату обрано $IMMЛШ > 140 \text{ г/м}^2$, що, за даними літератури, є предиктором значного зростання загальної серцево-судинної захворюваності (у 2,6 раза у чоловіків та в 3,9 раза у

жінок) [209]. Аналіз отриманих даних дозволив визначити виражену гіпертрофію ЛШ у 53 хворих на ГХ II ст., а у 32 пацієнтів, у яких ІММЛШ склав менше 140 г/м^2 , констатовано негативний результат. Площа під ROC-кривою виявилася $AUC = 0,867$ (при 5% довірчого інтервалу 0,776-0,931), що обґрунтовує статистично значущий адекватний підбір порогової величини ІММЛШ (рис. 4.6).

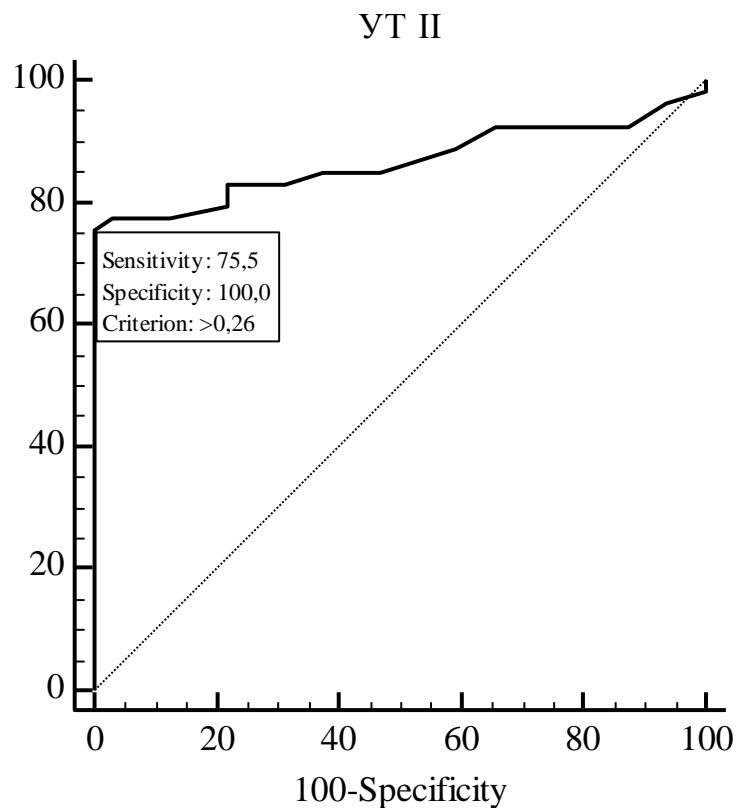


Рис. 4.6. Результати ROC-аналізу зв'язку сироваткової концентрації УТ II з ІММЛШ у пацієнтів з ГХ II ст.

Точкою відсікання визначено рівень УТ II вище за $0,26 \text{ нг/мл}$. Отже, зростання концентрації УТ II сироватки крові понад $0,26 \text{ нг/мл}$ з високою чутливістю (75,5%) та специфічністю (100%) вказує на наявність вираженої гіпертрофії міокарда ЛШ у хворих на ГХ II ст.

За значеннями точок відсікання, отриманих шляхом ROC-аналізу, можна запропонувати алгоритм практичного діагностичного пошуку у

пацієнтів з ГХ II ст., залежно від концентрації УТ II у сироватці крові – «дерево рішень» (рис.4.7).

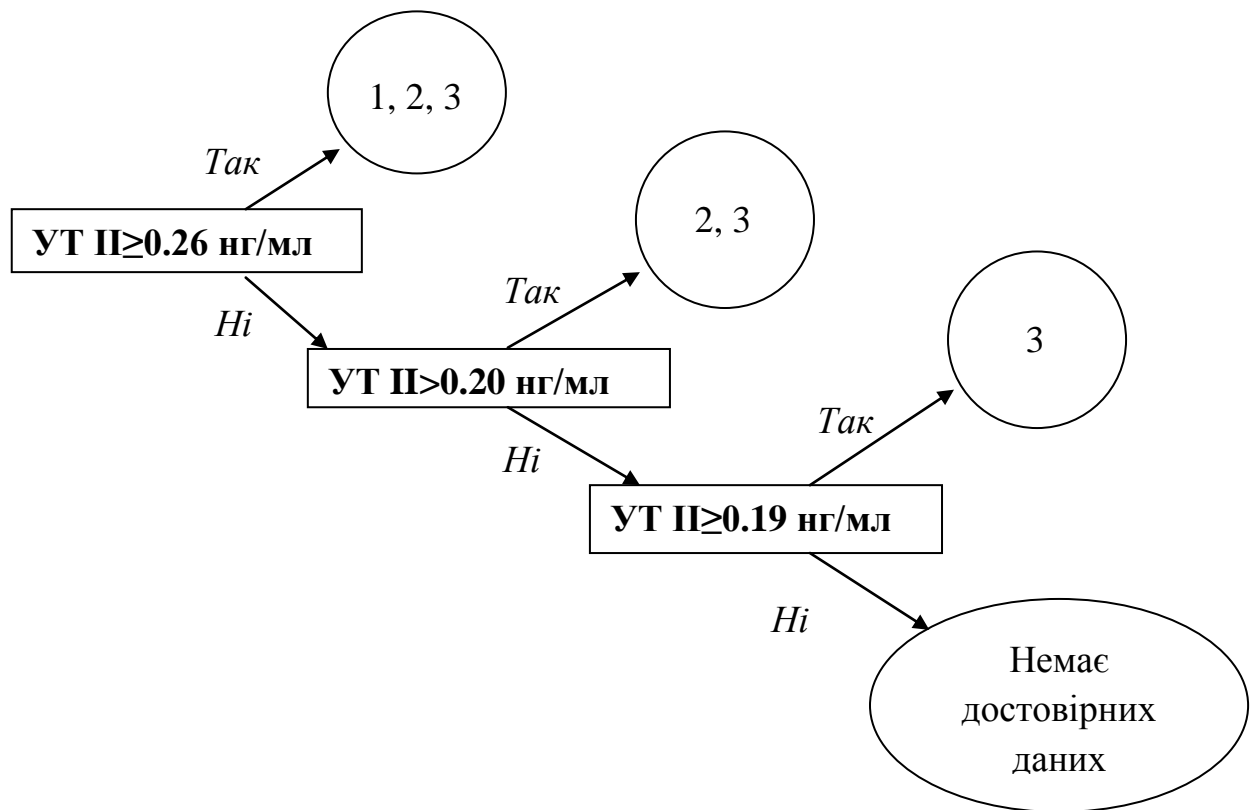


Рис. 4.7 Алгоритм практичного діагностичного пошуку у пацієнтів з ГХ II ст.

Примітка:

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

Тобто, можна припускати наявність кардіоваскулярного ремоделювання та значущої кількості передчасних серцевих скорочень у пацієнтів з ГХ II ст. та сироватковим рівнем УТ II $\geq 0,26$ нг/мл. Якщо концентрація УТ II знаходиться в межах 0,21-0,25 нг/мл, то у хворого достовірно зростає ризик атеросклеротичного ураження брахіоцефальних

артерій та розвитку клінічно значущої екстрасистолії. За рівнем УТ II 0,19-0,20 нг/мл можливо передбачити лише вірогідне збільшення добової кількості передчасних скорочень серця у хворих на ГХ II ст. Натомість, вміст УТ II у сироватці крові менше за 0,19 нг/мл свідчить про низький ризик атерогенезу, аритмогенезу та вираженої гіпертрофії ЛШ у таких пацієнтів.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз свідчить, що у хворих на ГХ з ОСУ БЦА сироватковий рівень УТ II досить щільно та позитивно пов'язаний з показниками добового моніторингу АТ, кардіоваскулярного ремоделювання та кількістю надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол. Парний регресійний аналіз підтвердив патогенетичну роль УТ II у процесах кардіального ремоделювання та аритмогенезі. За даними ROC-аналізу, проведеного нами, у пацієнтів обох досліджуваних груп вазоактивний пептид УТ II виступає в ролі маркера атерогенезу екстракраніальних судин, ремоделювання міокарда ЛШ та аритмогенезу у хворих на ГХ II стадії.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях [196, 197, 199-202].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ КАНДЕСАРТАНОМ І ЛЕРКАНІДИПІНОМ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, СУДИННОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ, ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І РІВЕНЬ УРОТЕНЗИНУ II ТА АНГІОТЕНЗИНУ II У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

5.1. Зміни параметрів добового моніторування артеріального тиску, кардіогемодинаміки, васкулярного ремоделювання, кількісних характеристик холтерівського моніторування ЕКГ, рівня уротензину II та ангіотензину II у пацієнтів з гіпертонічною хворобою під впливом лікування кандесартаном

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що через 12 тижнів лікування кандесартаном цільові рівні «офісного» АТ були досягнуті відповідно у 20 пацієнтів (66,7%) першої групи спостереження та у 23 хворих (74,2%) другої групи.

Лікування кандесартаном добре сприймалось усіма пацієнтами. У жодного хворого протягом лікування не виникло побічних реакцій на тлі прийому даного антигіпертензивного препарату.

На тлі проведеної терапії кандесартаном у всіх обстежених пацієнтів відбулися значні позитивні зміни більшості показників ДМАТ (табл. 5.1). Так, значення САТдб, ДАТдб, САТд, ДАТд, САТн, ДАТн у пацієнтів першої групи достовірно знизилися в процесі лікування на 14,9% ($p < 0,001$), 10,8% ($p < 0,05$), 16,9% ($p < 0,001$), 14,0% ($p < 0,001$), 19,8% ($p < 0,001$) та 16,2% ($p < 0,001$) відповідно. Показники варіабельності АТ у хворих на ГХ II ст. з патологією екстракраніальних артерій вірогідно зменшилися на фоні терапії кандесартаном. Так, варДАТдб, варСАТд, варДАТд, варДАТн хворих першої групи спостереження виявилися

достовірно менше початкових показників на 20,1% ($p < 0,05$), 20,8% ($p < 0,05$), 22,0% ($p < 0,05$) та 32,1% ($p < 0,001$) відповідно. Не було встановлено вірогідних відмінностей за варСАТдб – 17,1% ($p > 0,05$) та варСАТн – 18,2% ($p > 0,05$).

Індекс часу гіпертензії також зазнав вірогідних позитивних змін в результаті лікування. При цьому показник ІЧ САТдб пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з атеросклеротичними ураженнями БЦА вірогідно зменшився на 67,5% ($p < 0,001$). За ІЧ ДАТдб була встановлена статистично значуща різниця у порівнянні з вихідним значенням – 68,4% ($p < 0,001$).

Таблиця 5.1

Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування кандесартаном,

$M \pm m$

Показник, одиниці вимірю- вання	Контроль- на група (n = 30)	І група (n = 30)		ІІ група (n = 31)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
САТдб, мм рт.ст.	115,33±1,24	150,14±2,03 *	127,77±2,92 **#	143,97±3,73 *	121,75±3,07 #
ДАТдб, мм рт.ст.	71,22±1,01	87,03±2,12 *	77,63±2,41 **##	85,54±2,27 *	74,61±2,04 #
САТд, мм рт.ст.	117,75±1,36	154,16±2,26 *	128,12±3,31 **#	146,43±2,82 *	126,67±3,21 **#
ДАТд, мм рт.ст.	72,46±1,05	91,93±1,64 *	79,03±2,38 **#	88,61±2,41 *	77,36±2,73 **#
САТн, мм рт.ст.	107,18±1,25	145,24±2,61 *	116,41±3,52 **#	134,84±2,05 *	114,13±2,79 **#
ДАТн, мм рт.ст.	63,52±1,11	85,02±1,97 *	71,23±2,41 **#	81,02±2,71 *	68,93±2,86 **#
варСАТдб мм рт.ст.	11,51±0,52	17,46±0,81 *	14,47±1,28 **	15,34±0,88 *	12,04±1,09 ##
варДАТдб мм рт.ст.	9,73±0,39	12,31±0,41 *	9,84±0,88 ##	11,89±0,76 **	9,76±0,67 ##
варСАТд, мм рт.ст.	10,12±0,51	17,03±0,64 *	13,49±1,37 **##	15,02±1,41 *	12,08±0,85 ##

1	2	3	4	5	6
варДАТд, мм рт.ст.	8,52±0,37	12,42±0,49 *	9,69±0,87 ##	11,74±0,93 **	9,11±0,78 ##
варСАТн, мм рт.ст.	9,61±0,58	13,92±0,62 *	11,38±1,29	13,72±0,83 *	9,91±0,92 ##
варДАТн, мм рт.ст.	7,59±0,53	11,31±0,43 *	7,69±0,77 #	9,97±0,58	7,89±0,72 ##
ІЧ САТдб, %	5,14±1,13	70,12±3,23 *	22,71±5,32 **#	61,58±4,72 *	22,04±5,89 **#
ІЧ ДАТдб, %	3,64±0,98	50,96±2,71 *	16,11±5,48 **#	43,81±5,67 *	14,26±6,72 **##

Примітки:

1. * – різниця з відповідними значеннями групи контролю вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з відповідними значеннями контрольної групи вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,001$);
4. ## – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,05$).

У пацієнтів другої групи спостереження прийом кандесартану сприяв поліпшенню показників добового моніторингу АТ: САТдб, ДАТдб, САТд, ДАТд, САТн, ДАТн вірогідно зменшилися в процесі лікування на 15,4% ($p < 0,001$), 12,8% ($p < 0,001$), 13,5% ($p < 0,001$), 12,7% ($p < 0,001$), 15,4% ($p < 0,001$) та 14,9% ($p < 0,001$) відповідно. Серед показників варіабельності АТ статистично значуща різниця спостерігалась за варСАТдб, варДАТдб, варСАТд, варСАТн, варДАТд, варДАТн і склала 21,5% ($p < 0,05$), 17,9% ($p < 0,05$), 19,6% ($p < 0,05$), 22,4% ($p < 0,05$), 27,8% ($p < 0,05$) та 20,9% ($p < 0,05$) відповідно. У пацієнтів з ГХ II ст. без ОСУ БЦА вірогідно знизилася як ІЧ САТдб – на 64,2% ($p < 0,001$), так і ІЧ ДАТдб – на 67,5% ($p < 0,05$).

Аналізуючи динаміку добових профілів АТ в процесі лікування кандесартаном, вдалося встановити, що кількість хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом за типом «dipper» зросла з 43,3%

до 53,3%. В той же час, у пацієнтів першої групи спостереження зменшилась частка прогностично несприятливих циркадних ритмів АТ: тип «non-dipper» – з 40,0% до 33,3%, тип «night-peaker» – з 16,7% до 13,4%. Добовий профіль «over-dipper» зовсім був відсутній у даної категорії хворих.

У пацієнтів другої групи спостереження лікування кандесартаном привело до збільшення частки обстежених з типом «dipper» з 58,1% до 70,9%. Серед пацієнтів з неоптимальними типами кривих ДМАТ теж відбулись позитивні зміни: тип «non-dipper» зменшився з 29,0% до 19,4%, тип «night-peaker» – з 12,9% до 6,5%. В 1 хворого (3,2%) на ГХ II ст. без ОСУ БЦА виявився добовий профіль «over-dipper» на тлі лікування кандесартаном.

Певна динаміка ехокардіографічних параметрів спостерігалася в процесі лікування кандесартаном (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування кандесартаном, М±m

Показник, одиниці вимірю- вання	Контрольна група (n=30)	І група (n=30)		ІІ група (n=31)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
ІММЛШ, г/м ²	110,23±8,64	165,86±9,82 *	138,94±9,21 **#	140,26±8,73 **	115,37±7,89 #
ТМШП, мм	8,91±0,31	12,94±0,58 *	11,76±0,51 *	12,28±0,39 *	10,95±0,38 *#
ТЗСЛШ, мм	9,63±0,34	13,41±0,46 *	11,93±0,38 *#	12,91±0,48 *	11,29±0,37 **#
d ЛП, мм	34,64±0,92	45,94±2,71 *	42,32±2,61 **	42,88±2,04 **	37,43±1,79 #
КСР ЛШ, мм	31,02±1,84	34,05±1,88	32,24±1,73	33,12±1,69	31,82±1,71
КДР ЛШ, мм	40,12±2,52	44,87±0,73	42,24±0,98 #	43,45±0,79	40,73±0,72 #

1	2	3	4	5	6
КСО ЛШ, мл	47,42±2,97	66,43±2,12 **	62,34±2,08 **	62,92±1,95 **	60,64±1,53 **
КДО ЛШ, мл	122,27±3,38	156,35±1,63 **	151,04±1,51 **#	152,12±1,51 **	147,24±1,38 **#
ВТС ЛШ, мм	0,37±0,01	0,46±0,02 **	0,42±0,02 **	0,41±0,02	0,40±0,01
УО ЛШ, мл	73,02±2,54	77,23±1,82 **	78,33±1,76 **	73,52±1,42	75,44±1,39
ХО ЛШ, л/хв.	6,35±0,44	5,69±0,51	6,74±0,59	5,39±0,42	6,53±0,49
ФВ, %	63,05±0,54	58,34±1,19 **	60,12±1,23 **	60,17±1,24 **	62,66±1,17
IVRT, мс	67,33±2,01	102,32±5,05 **	90,82±4,06 **#	100,82±5,63 **	88,33±4,64 **#
Е/А, ум.од.	1,14±0,03	1,15±0,05	1,04±0,04 **#	1,06±0,04	0,97±0,03 **#
DT, мс	190,37±5,19	226,18±9,81 **	218,81±8,58 **	218,67±9,41 **	203,56±8,88

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з контролем вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,05$).

Так, терапія кандесартаном приводила до вірогідного зниження значень ІММЛШ, ТЗСЛШ, КДР ЛШ, КДО ЛШ, IVRT та відношення Е/А – на 16,2% ($p < 0,05$), 11,2% ($p < 0,05$), 5,9 ($p < 0,05$), 3,4% ($p < 0,05$), 12,2% ($p < 0,05$) та 9,6% ($p < 0,05$) – у пацієнтів першої групи спостереження. В процесі терапії у пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом статистично незначуще зросли УО ЛШ на 1,4% ($p > 0,05$), ХО ЛШ на 18,5% ($p > 0,05$), а ФВ ЛШ була збільшена на 3,1% ($p > 0,05$).

Аналіз наведених даних продемонстрував, що показники ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ, d ЛП, КДР ЛШ, КДО ЛШ другої групи спостереження в результаті лікування достовірно зменшилися на 17,7% ($p < 0,05$), 10,7% ($p < 0,05$), 13,2% ($p < 0,05$), 12,6% ($p < 0,05$), 6,3% ($p < 0,05$) та на 3,2% ($p < 0,05$)

відповідно. Параметри КСР ЛШ, КСО ЛШ зазнали статистично незначущих змін у порівнянні з початковими даними, різниця склала 3,9% ($p>0,05$) та 3,6% ($p>0,05$). У другій клінічній групі на тлі терапії кандесартаном невірогідно збільшилися УО ЛШ на 2,6% ($p>0,05$), ФВ ЛШ на 4,1% ($p>0,05$). а ХО ЛШ – на 21,2% ($p>0,05$). Значення IVRT, Е/А статистично значуще зменшилися на 12,4% ($p<0,05$) та 8,5% ($p<0,05$) відповідно. За показником DT друга група спостереження не зазнала достовірних змін, різниця склала 6,9% ($p>0,05$).

На тлі терапії кандесартаном спостерігалися деякі зміни з боку екстракраніальних артерій (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Динаміка стану судинного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування кандесартаном, $M\pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=30)	І група (n=30)		ІІ група (n=31)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТІМС ЗСА, мм	0,74±0,06	1,48±0,03 *	1,43±0,03 *	0,99±0,03 *	0,93±0,03 **
Vmax, см/с	56,62±1,44	49,24±1,09 *	51,32±1,08 **	64,21±1,39 *	68,92±1,47 **#
RI, ум.од.	0,75±0,02	0,86±0,02 *	0,83±0,02 **	0,82±0,02 **	0,80±0,01 **
PI, ум.од.	2,12±0,19	1,45±0,03 *	1,49±0,05 *	2,62±0,09 **	2,74±0,08 **

Примітки:

- * – різниця з відповідними значеннями групи контролю вірогідна ($p<0,001$);
- ** – різниця з відповідними значеннями контрольної групи вірогідна ($p<0,05$);
- # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p<0,05$).

Так, через 3 місяці лікування ТІМС першої групи спостереження

статистично незначуще зменшилася на 3,4% ($p>0,05$). У хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА на тлі лікування кандесартаном спостерігалось недостовірне збільшення V_{\max} на 4,2% ($p>0,05$). Порівнюючи пацієнтів першої клінічної групи до та після лікування за параметрами RI та PI , встановили такі зміни: відбувалось статистично незначуще зниження резистивного індексу на 3,5% ($p>0,05$) та збільшення пульсативного індексу на 2,8% ($p>0,05$). Слід зазначити, що серед хворих на ГХ II ст. з каротидним атеросклерозом була виявлена тенденція до покращення показників $TIMC$, V_{\max} , RI та PI , хоча, у порівнянні з контрольною групою, збереглись достовірні відмінності за даними параметрами.

Після 12 тижнів лікування в осіб другої групи спостереження відбувалося статистично значуще збільшення показника V_{\max} на 7,3% ($p<0,05$). При цьому певна динаміка спостерігалася з параметром $TIMC$ у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА і різниця склала 6,1% ($p>0,05$). У пацієнтів другої клінічної групи динаміка показників RI та PI була такою: резистивний індекс не достовірно зменшився на 2,4% ($p>0,05$), а пульсативний індекс став дещо вищим на 4,6% ($p>0,05$). Аналогічно з першою групою спостереження, у хворих на ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу рівні $TIMC$, V_{\max} , RI та PI після лікування кандесартаном зберігали статистично значущі відмінності стосовно відповідних показників контрольної групи.

Лікування кандесартаном привело до позитивних змін відносно порушень серцевого ритму у хворих на ГХ (табл. 5.4). Так, у пацієнтів першої групи спостереження відбувалось статистично значуще зменшення числа надшлуночкових аритмій, різниця склала 31,5% ($p<0,05$). За парними шлуночковими екстрасистолами у хворих на ГХ II ст. з каротидним атеросклерозом спостерігались невірогідні відмінності у порівнянні з вихідними даними на 25,0% ($p>0,05$). У пацієнтів першої групи в процесі лікування кандесартаном не відбулося достовірного зменшення як поодиноких вентрикулярних передчасних скорочень – 10,9% ($p>0,05$), так і

поліморфних шлуночкових екстрасистол – 27,6% ($p>0,05$).

Таблиця 5.4

Динаміка порушень серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування кандесартаном, Ме (Q25 ; Q75)

Кількість аритмій за добу	Конт- рольна група (n=7)	I група (n=18)		II група (n=10)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Суправентри- кулярні аритмії (шт.)	79 (60; 94)	343 (287; 373) *	235 (207; 271) *#	288 (252; 312) *	203 (177; 235) *#
Поодинокі вентрикулярні екстрасистоли (шт.)	29 (25; 34)	296 (271; 338) *	264 (243; 285) *	219 (183; 236) *	187 (162; 201) *
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли (шт.)	–	29 (25; 34)	21 (16; 28)	28 (19; 33)	20 (14; 31)
Парні вентрикулярні екстрасистоли (шт.)	–	28 (23; 34)	21 (17; 24)	10 (8; 13)	3 (2; 5) #

Примітки:

1. * – різниця з відповідними значеннями групи контролю вірогідна ($p<0,001$);
2. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p<0,05$).

При цьому зберігались статистично значущі відмінності між особами контрольної групи і хворими на ГХ II ст. з ОСУ БЦА після лікування за суправентрикулярними та поодинокими шлуночковими екстрасистолами.

У хворих другої клінічної групи на тлі терапії кандесартаном спостерігалось достовірне зниження числа як надшлуночкових передчасних скорочень – на 29,5 ($p<0,05$), так і парних вентрикулярних екстрасистол – на 70,0% ($p<0,05$). За іншими типами аритмій була встановлена у пацієнтів з ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу така

динаміка: поодинокі вентрикулярні екстрасистоли статистично незначуще зменшилися на 14,6% ($p>0,05$), а поліморфні шлуночкові передчасні скорочення – на 28,6% ($p>0,05$).

Прийом кандесартану у пацієнтів першої групи спостереження призвів до зменшення числа хворих з ФП до 2 осіб, хоча до лікування їхня кількість становила 3 хворих. Серед хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА в результаті проведеної антигіпертензивної терапії не виявилось жодного випадку ФП.

Аналіз отриманих даних продемонстрував (табл. 5.5), що сироватковий рівень УТ II в групі хворих на АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, на тлі лікування кандесартаном мав тенденцію до зниження у порівнянні з показником до лікування – на 17,9% ($p>0,05$). У пацієнтів другої групи спостереження також спостерігалася статистично незначуща різниця за вмістом УТ II до та після терапії кандесартаном – 18,2% ($p>0,05$).

Таблиця 5.5

Динаміка сироваткового рівня уротензину II та ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування кандесартаном, Me (Q25 ; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=8)	I група (n=20)		II група (n=22)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
УТ II, нг/мл	0,08 (0,05; 0,13)	0,39 (0,34; 0,43) *	0,32 (0,28; 0,37) *	0,22 (0,19; 0,24) *	0,18 [0,16; 0,22] #
АТ II, нг/мл	0,06 (0,04; 0,09)	0,24 (0,18; 0,29) *	0,28 (0,23; 0,34) *	0,17 (0,15; 0,22) *	0,22 (0,18; 0,27) *

Примітки:

- * – достовірність різниці з групою контролю ($p<0,001$);
- # – достовірність різниці з групою контролю ($p<0,05$).

Натомість, у хворих обох досліджуваних груп в результаті лікування кандесартаном концентрація АТ II у сироватці крові мала тенденцію до збільшення, що склало 16,7% ($p>0,05$) та 29,4% ($p>0,05$) відповідно. Слід зазначити, що серед осіб обох груп спостереження залишались статистично значущі відмінності з групою контролю за рівнем УТ II та АТ II сироватки крові.

Таким чином, 12 - тижнева монотерапія кандесартаном має адекватний антигіпертензивний ефект, який дозволяє досягти цільового рівня АТ у більшості пацієнтів обох досліджуваних груп (66,7% пацієнтів першої групи та 74,2% хворих другої групи). Призначення кандесартану приводило до зменшення питомої ваги прогностично несприятливих гемодинамічних профілів АТ за даними ДМАТ; вірогідного покращення переважної більшості показників структурно-функціональної перебудови серця; зростання швидкісних характеристик по екстракраніальних артеріях на тлі тенденції до покращення процесів васкулярного ремоделювання; стабілізації електричної активності міокарда ЛШ, що виражалося у зменшенні кількості як надшлуночкових, так і вентрикулярних аритмій. При цьому більш суттєвих змін досліджувані показники зазнали у хворих на ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу.

5.2. Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску, показників структурно-функціональної перебудови серця, судинного ремоделювання, порушень серцевого ритму, концентрації уротензину II та ангіотензину II у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом лерканідипіну

Терапія лерканідипіном протягом 12 тижнів привела до досягнення цільових рівнів «офісного» АТ у 24 хворих (80,0%) першої клінічної групи та у 21 пацієнта (67,7%) другої групи.

Лікування лерканідипіном загалом добре сприймалося усіма

обстеженими. У 2 хворих (3,3%), що отримували терапію даним антигіпертензивним засобом, спостерігалось побічне явище у вигляді претибіальної мікседеми, яка швидко минула і не призвела до припинення лікування.

В результаті проведеного лікування лерканідипіном спостерігалися суттєві позитивні зміни за більшістю параметрів ДМАТ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування лерканідипіном,

M±m

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 30)	І група (n = 30)		ІІ група (n = 31)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
САТдб, мм рт.ст.	115,33±1,24	152,21±2,07 *	122,88±2,77 **#	143,14±3,66 *	124,92±3,02 **#
ДАТдб, мм рт.ст.	71,22±1,01	88,39±1,85 *	75,63±2,27 #	85,16±3,41 *	76,93±2,91 ##
САТд, мм рт.ст.	117,75±1,36	154,06±2,17 *	126,14±3,21 **#	146,12±2,73 *	126,43±3,08 **#
ДАТд, мм рт.ст.	72,46±1,05	91,82±1,61 *	77,93±2,36 **#	88,47±3,33 *	78,36±2,73 **##
САТн, мм рт.ст.	107,18±1,25	145,07±2,52 *	116,24±3,41 **#	134,82±2,07 *	114,06±2,71 **#
ДАТн, мм рт.ст.	63,52±1,11	84,96±1,92 *	71,35±2,28 **#	81,17±2,68 *	68,91±2,74 **#
варСАТдб, мм рт.ст.	11,51±0,52	17,33±0,45 *	13,27±1,11 ##	15,56±0,79 *	12,23±0,91 ##
варДАТдб, мм рт.ст.	9,73±0,39	12,27±0,44 *	9,81±0,78 ##	12,11±0,64 **	10,58±0,72
варСАТд, мм рт.ст.	10,12±0,51	16,72±0,62 *	12,48±0,93 **#	15,24±1,26 *	11,79±1,01 **##
варДАТд, мм рт.ст.	8,52±0,37	12,41±0,43 *	9,52±0,83 ##	11,03±0,81 **	9,19±0,75 ##
варСАТн, мм рт.ст.	9,61±0,58	13,53±0,58 *	10,14±1,03 ##	13,66±0,82 *	9,84±0,91 ##
варДАТн, мм рт.ст.	7,59±0,53	11,19±0,41 *	7,74±0,72 #	9,06±0,63	7,87±0,79

1	2	3	4	5	6
ІЧ САТдб, %	5,14±1,13	71,03±3,23 *	23,04±5,41 **#	60,92±4,64 *	21,87±5,77 **#
ІЧ ДАТдб, %	3,64±0,98	50,96±2,71 *	16,11±5,48 **#	43,27±5,31 *	19,13±6,49 **##

Примітки:

1. * – різниця з відповідними значеннями групи контролю вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця з відповідними значеннями групи контролю вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,001$);
4. ## – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,05$).

Так, значення САТдб, ДАТдб, САТд, ДАТд, САТн, ДАТн у пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом достовірно знизилися в процесі лікування, у порівнянні з вихідними даними, на 19,3% ($p < 0,001$), 14,4% ($p < 0,001$), 18,1% ($p < 0,001$), 15,1% ($p < 0,001$), 19,8% ($p < 0,001$) та 16,0% ($p < 0,001$), відповідно. Під впливом лерканідипіну нормалізувалася і варіабельність АТ. До того ж, ІЧ САТ зменшився на 67,6% ($p < 0,001$) в першій групі спостереження, а ІЧ ДАТ – на 68,4% ($p < 0,001$).

У другій клінічній групі на тлі терапії лерканідипіном продемонстрована статистично значуща різниця за більшістю показників ДМАТ. В той же час, не виявлена достовірна різниця до та після лікування за варДАТдб – 12,6% ($p > 0,05$) та варДАТн – 13,1% ($p > 0,05$).

Значно змінився і розподіл хворих на ГХ за добовими профілями АТ в результаті лікування лерканідипіном. Так, в першій групі спостереження кількість хворих з типом „dipper” збільшилась з 40,0% до 66,7%, в другій – з 54,8% до 67,7%, а кількість пацієнтів з типом “night-peaker” в першій групі зменшилась з 16,7% до 6,7%, в другій – з 12,9% до 9,7%. При цьому

не виявлено випадків надмірного зниження АТ вночі в обох клінічних групах в результаті призначення лерканідипіну.

Позитивна динаміка ехокардіографічних показників (табл. 5.7) відбулася в обох досліджуваних групах.

Таблиця 5.7

Динаміка показників кардіогемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування лерканідипіном, М±m

Показник, одиниці вимірювання	Контроль- на група (n=30)	І група		ІІ група	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6
ІММ ЛШ, г/м ²	110,23±8,64	166,84±10,94 *	138,12±9,36 **#	139,91±8,33 **	116,82±7,62 #
ТМШП, мм	8,91±0,31	12,82±0,54 **	11,21±0,42 **#	12,37±0,40 **	11,15±0,37 **#
ТЗСЛШ мм	9,63±0,34	13,34±0,36 **	11,83±0,45 **#	12,89±0,43 **	11,53±0,41 **#
d ЛП, мм	34,64±0,92	45,93±1,89 **	40,89±1,61 **#	42,01±2,61 **	39,84±2,76 **
КСР ЛШ, мм	31,02±1,84	34,03±1,81	32,14±1,68	33,07±1,64	31,89±1,73
КДР ЛШ, мм	40,12±2,52	44,12±1,26 **	40,88±1,12 #	42,76±0,97	41,62±0,92
КСО ЛШ, мл	47,42±2,97	66,35±2,07 **	62,18±1,98 **	62,73±1,91 **	60,35±1,48 **
КДО ЛШ, мл	122,27±3,38	156,15±1,57 **	150,01±1,48 **#	152,09±1,69 **	149,61±1,52 **
ВТС ЛШ, мм	0,37±0,01	0,44±0,02 **	0,42±0,01 **	0,42±0,02	0,39±0,01
УО ЛШ, мл	73,02±2,54	77,19±1,78 **	78,35±1,68 **	73,47±1,45	75,38±1,51
ХО ЛШ, л/хв.	6,35±0,44	5,66±0,52	6,71±0,56	5,44±0,45	6,56±0,51
ФВ, %	63,05±0,54	58,32±1,22 **	60,26±1,26 **	60,09±1,14 **	62,42±1,11

1	2	3	4	5	6
IVRT, мс	67,33±2,01	103,57±5,12 **	91,22±4,13 **#	102,76±4,57 **	90,89±3,71 **#
Е/А, ум.од.	1,14±0,03	1,16±0,05	1,05±0,04 **#	1,07±0,05 **	0,99±0,04 **
DT, мс	190,37±5,19	225,72±9,76 **	217,43±8,74 **	216,75±9,38 **	202,13±8,52

Примітки:

1. * – різниця з контрольною групою вірогідна ($p < 0,01$);
2. ** – різниця з контролем вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,05$).

Так, вірогідно змінилися параметри кардіогемодинаміки в першій групі спостереження: ІММЛШ знизився на 17,2% ($p < 0,05$), ТМШП – на 12,5% ($p < 0,05$), ТЗСЛШ – на 11,3% ($p < 0,05$), КДР ЛШ – на 7,4% ($p < 0,05$), КДО ЛШ – на 3,9% ($p < 0,05$), d ЛП – на 11,0% ($p < 0,05$), IVRT – на 11,9% ($p < 0,05$), а відношення Е/А – на 3,7% ($p < 0,05$). За іншими показниками не продемонстровані вірогідні відмінності до та після лікування лерканідипіном.

У групі хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА терапія лерканідипіном викликала вірогідне зменшення ІММЛШ на 16,5% ($p < 0,05$), ТМШП – на 9,8% ($p < 0,05$), ТЗСЛШ – на 10,2% ($p < 0,05$) та показника IVRT – на 11,6% ($p < 0,05$). Інші ехокардіографічні параметри теж зазнали позитивних змін, але не досягли рівня достовірності.

Позитивні зміни під впливом лікування лерканідипіном відбувались і з боку судинного русла (табл. 5.8). У пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом в результаті проведеного 12-тижневого курсу антигіпертензивної терапії ТІМС ЗСА статистично незначуще зменшилася на 4,7% ($p > 0,05$). За таким параметром судинного кровотоку як РІ також не було виявлено вірогідних відмінностей до та після лікування лерканідипіном, різниця склала 2,04% ($p > 0,05$). В той же час, достовірні

зміни відбулись з іншими показниками: V_{\max} збільшилась на 8,8% ($p < 0,05$), а RI знизився на 6,9% ($p < 0,05$). Слід зауважити, що кінцеві значення $TIMC$, V_{\max} , RI та PI пацієнтів першої групи спостереження, порівняно з аналогічними параметрами контрольної групи, не мали вірогідних відмінностей.

Таблиця 5.8

Динаміка стану судинного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування лерканідипіном, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контроль-на група (n=30)	I група (n=30)		II група (n=31)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
$TIMC$ ЗСА, мм	0,74±0,06	1,49±0,04 *	1,42±0,04 *	0,97±0,03 *	0,92±0,03 **
V_{\max} , см/с	56,62±1,44	48,03±1,04 *	52,26±1,07 **#	64,67±1,48 *	62,53±1,55 **
RI , ум.од.	0,75±0,02	0,87±0,02 *	0,81±0,02 **#	0,81±0,02 **	0,78±0,01
PI , ум.од.	2,12±0,19	1,47±0,04 *	1,50±0,04 *	2,59±0,07 **	2,66±0,08 **

Примітки:

1. * – різниця зі значеннями групи контролю вірогідна ($p < 0,001$);
2. ** – різниця зі значеннями контрольної групи вірогідна ($p < 0,05$);
3. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,05$).

У хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА в результаті проведеної терапії лерканідипіном спостерігалось статистично незначуще зменшення показника $TIMC$ на 5,2% ($p > 0,05$). Недостовірно знижувалась у пацієнтів другої групи спостереження і V_{\max} – на 3,3% ($p > 0,05$). Певна динаміка спостерігалася з параметром PI у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА в процесі лікування, різниця склала 2,7% ($p > 0,05$). За показником судинного опору (RI) не виявлено статистично значущих відмінностей як з вихідними даними – 3,7% ($p > 0,05$), так і з

групою контролю – 4,0% ($p>0,05$). Як і перша група спостереження, хворі на ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу мали вірогідну різницю за рівнями ТІМС, V_{\max} та РІ після лікування лерканідипіном у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи.

Певна динаміка відбувалась під впливом лікування лерканідипіном і з боку порушень серцевого ритму у хворих обох груп (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка порушень серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування лерканідипіном, Ме (Q25 ; Q75)

Кількість аритмій за добу	Контрольна група (n=7)	І група (n=19)		ІІ група (n=9)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Суправентрикулярні аритмії (шт)	79 (60; 94)	327 (278; 352) *	283 (248; 304) *	275 (231; 308) *	240 (212; 266) *
Поодинокі вентрикулярні екстрасистоли (шт)	29 (25; 34)	306 (283; 344) *	247 (214; 272) *#	212 (171; 233) *	169 (147; 193) *
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли (шт)	–	37 (29; 42)	20 (14; 26) #	26 (17; 30)	19 (13; 28)
Парні вентрикулярні екстрасистоли (шт)	–	24 (18; 27)	17 (12; 22)	9 (7; 13)	5 (4; 7)

Примітки:

1. * – різниця зі значеннями групи контролю вірогідна ($p<0,001$);
2. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p<0,05$).

Так, у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом спостерігалось недостовірне зменшення числа надшлуночкових аритмій, різниця склала 13,5% ($p>0,05$). В той же час, була досягнута статистично

значуща різниця в результаті 12-тижневої терапії лерканідипіном як за поодинокими вентрикулярними екстрасистолами – 19,3% ($p < 0,05$), так і за поліморфними передчасними скороченнями шлуночків – 45,9% ($p < 0,05$). До того ж, у пацієнтів першої групи не відбулося вірогідного зменшення парних вентрикулярних екстрасистол – 29,2% ($p > 0,05$). При цьому після лікування залишались статистично значущі відмінності між особами контрольної групи та хворими на ГХ II ст. з ОСУ БЦА як за суправентрикулярними аритміями, так і за поодинокими шлуночковими екстрасистолами.

У хворих другої групи спостереження 12-тижневе лікування лерканідипіном не привело до достовірних змін жодного з типів аритмій. При цьому певна позитивна динаміка була відзначена у пацієнтів з ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу: надшлуночкові аритмії статистично незначуще зменшилися на 12,7% ($p > 0,05$), поодинокі вентрикулярні екстрасистоли – на 20,3% ($p > 0,05$), поліморфні шлуночкові передчасні скорочення – на 26,9% ($p > 0,05$), парні вентрикулярні екстрасистоли – на 44,4% ($p > 0,05$).

До того ж, серед 3 пацієнтів першої групи спостереження, що мали пароксизми ФП до початку терапії лерканідипіном, залишився 1 хворий з даним типом аритмії наприкінці лікування. Кількість хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА з ФП виявилася незмінною в результаті лікування і становила 2 особи.

Лікування лерканідипіном протягом 12-ти тижнів позитивно вплинуло на сироватковий рівень УТ II та АТ II у хворих на ГХ (табл. 5.10). Так, концентрація УТ II в сироватці крові першої групи спостереження під впливом терапії статистично значуще зменшилася у порівнянні з вихідними значеннями – на 31,7% ($p < 0,05$). В той же час, сироватковий вміст АТ II невірогідно зменшився на тлі прийому лерканідипіну у пацієнтів даної групи – на 26,9% ($p > 0,05$). Як за концентрацією УТ II, так і за рівнем АТ II хворі на ГХ II ст. у поєднанні з

каротидним атеросклерозом зберегли достовірні відмінності стосовно осіб контрольної групи.

Таблиця 5.10

**Динаміка сироваткового рівня уротензину II та ангіотензину II у
хворих на гіпертонічну хворобу в процесі лікування лерканідипіном,
Ме (Q25 ; Q75)**

Показник, одиниці вимірю- вання	Контроль- на група (n=8)	I група (n=20)		II група (n=23)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
УТ II, нг/мл	0,08 (0,05; 0,13)	0,41 (0,36; 0,47) *	0,28 (0,22; 0,33) *#	0,23 (0,17; 0,28) *	0,16 (0,11; 0,21) **
АТ II, нг/мл	0,06 (0,04; 0,09)	0,26 (0,21; 0,34) *	0,19 (0,13; 0,22) *	0,15 (0,11; 0,20) **	0,09 (0,07; 0,14)

Примітки:

1. * – достовірність різниці з групою контролю ($p < 0,001$);
2. ** – достовірність різниці з групою контролю ($p < 0,05$);
3. # – різниця з вихідними значеннями вірогідна ($p < 0,05$).

У хворих другої групи спостереження прийом лерканідипіну протягом 12 тижнів не привів до вірогідного зменшення ані сироваткового рівня УТ II, ані концентрації АТ II в сироватці крові. До того ж, рівень АТ II після лікування статистично незначуще відрізнявся від показника групи контролю, на відміну від концентрації УТ II, де зберігалися достовірні відмінності.

Таким чином, терапія лерканідипіном впродовж 12-ти тижнів сприяла нормалізації більшості показників добового моніторингу АТ та геометричних характеристик міокарда ЛШ в обох групах спостереження. У пацієнтів з ОСУ БЦА, на відміну від хворих на ГХ II ст., додатково було відзначено вірогідне збільшення лінійної швидкості мозкового кровотоку

та зменшення резистивного індексу, кількості шлуночкових порушень серцевого ритму. Нейрогуморальний статус у хворих на ГХ II ст під впливом антигіпертензивного лікування зазнав здебільшого дискордантних змін в залежності від застосованої терапії. У хворих на ГХ II ст. з каротидним атеросклерозом призначення лерканідипіну приводило до модуляції нейрогуморальної активації, що супроводжувалося вірогідним зменшенням сироваткового рівня УТ II та тенденцією до зниження концентрації АТ II в динаміці лікування. На противагу цьому, у хворих на ГХ II ст. без оклюзійно-стенотичних уражень БЦА на тлі фармакологічної блокади АТ II-рецепторів кандесартаном спостерігалось очікуване збільшення рівня ангіотензину II у сироватці крові, але воно виявилось недостовірним.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях [198, 200, 210, 211].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Артеріальна гіпертензія – найбільш поширене захворювання серцево-судинної системи в індустріально розвинених країнах, яке залишається основною причиною смертності серед дорослого населення у світі [3]. У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні АГ відіграє провідну роль та істотно впливає на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення [212].

Серед критеріїв оцінки загального серцево-судинного ризику широко обговорюються перспективи вивчення субклінічних уражень органів-мішеней, в якості одного з яких розглядається збільшення ТІМС, яке є важливою складовою процесу васкулярного ремоделювання [33]. Зв'язок між ТІМС сонних артерій і серцево-судинними ускладненнями у хворих на АГ на сьогодні не викликає сумніву [8]. Було продемонстровано, що ультразвукове дослідження сонних артерій із вимірюванням ТІМС та/або визначенням наявності бляшок дозволяє прогнозувати частоту як інсульту, так і інфаркту міокарда незалежно від традиційних факторів серцево-судинного ризику [4, 7].

За даними ряду авторів, поєднання АГ з атеросклеротичними ураженнями екстракраніальних артерій характеризується особливим нейрогуморальним статусом та агресивним типом кардіоваскулярного ремоделювання [10, 11]. Сучасний етап розвитку кардіології ознаменувався інтенсивним вивченням ролі нейрогуморальних чинників у патогенезі захворювань серцево-судинної системи. Хронічний дисбаланс пресорних та депресорних нейрогуморальних систем є ключовим у розвитку і прогресуванні АГ. Підвищена активність РААС продовжує вважатися провідною детермінантою розвитку АГ [12-15].

На сьогодні одним із перспективних напрямків вивчення патогенетичних механізмів формування та прогресування АГ вважається встановлення ролі вазопресорних агентів, зокрема пептидного гормону УТ II, який поєднує вазоконстрикторну активність з вираженими проатерогенними, діабетогенними та профіброгенними ефектами. Підвищення концентрації УТ II у сироватці крові розглядається як потужний модулятор атеросклеротичного ураження артерій [16-18]. Активація пресорних нейрогуморальних систем додатково може призводити до розвитку широкого спектру порушень ритму серця, аж до раптової аритмогенної смерті [20].

Отже, питання взаємозв'язку між показниками ДМАТ, кардіоваскулярного ремоделювання, порушеннями серцевого ритму і провідності та вмістом УТ II та АГ II сироватки крові у пацієнтів на АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, є недостатньо вивченими, не менш перспективною вбачається і оптимізація антигіпертензивної терапії у даної категорії хворих.

Відповідно до мети та для вирішення поставлених завдань у дослідження було залучено 122 хворих (70 жінок та 52 чоловіка) на ГХ II ст. з АГ I-III ступеня за класифікацією Міжнародного товариства гіпертензії і Європейських товариств кардіології та гіпертензії [27], середній вік яких становив $51,52 \pm 1,27$ року. Виключення вторинної АГ здійснювалось за програмою, що рекомендована Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на гіпертонічну хворобу відповідно до наказу МОЗ України від 24.05.2012 №384 [39].

Для виключення ІХС всім пацієнтам виконувалися тести з фізичним навантаженням – велоергометрія. Хворим було проведено імпульсно-хвильове дуплексне сканування БЦА, за результатами якого відібрано 60 пацієнтів, у яких значення ТІМС ЗСА склало 1,4 мм і більше (тобто мала місце візуалізація атеросклеротичної бляшки) [213]. Ці хворі склали першу (основну) групу спостереження. До другої клінічної групи увійшли 62

хворих на ГХ II ст. без оклюзійно-стенотичних уражень БЦА. Тривалість анамнезу захворювання для більшості хворих на ГХ II ст. становила понад 10 років. Відзначено, що в групі хворих з ОСУ БЦА достовірно переважали пацієнти з помірною і тяжкою АГ, а в групі хворих на ГХ II ст. було більше осіб з 1 та 2 ступенем АГ.

Обстеженим хворим на 12 тижнів призначали лікування антигіпертензивними препаратами „першої лінії” – блокатором рецепторів ангіотензину II кандесартаном у дозі 8-16 мг один раз на добу або антагоністом кальцію лерканідипіном у дозі 10-20 мг одноразово на добу. В залежності від застосованої терапії обстежені хворі випадковим чином були рандомізовані на чотири підгрупи: 1 підгрупа – хворі на ГХ, асоційовану з ОСУ БЦА, що отримували кандесартан (n = 30); 2 підгрупа – пацієнти з ГХ у поєднанні з каротидним атеросклерозом, що отримували лікування лерканідипіном (n = 30); 3 підгрупа – хворі на ГХ II ст., що приймали кандесартан (n = 31); 4 підгрупа – хворі на ГХ II ст., що отримували лерканідипін (n = 31).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері в програмах Excel-7.0 (Microsoft Corp., США) та «STATISTICA[®] for Windows 6.0» (StatSoftInc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Для проведення ROC-аналізу нами була використана демоверсія комплексу статистичних програм MedCalc. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. У разі розподілу, відмінного від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок, критерій Вілкоксона для порівняння двох залежних вибірок, для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H. Для аналізу впливу лікування на досліджувані величини у випадку нормального розподілу даних використовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу повторних змін. У тих випадках, коли розподіл досліджуваних змінних не відповідав нормальному закону, використовували непараметричний аналог дисперсійного аналізу

повторних змін – критерій Фрідмана. У випадку двох груп проводили порівняння за допомогою критерію Вілкоксона.

Для встановлення факту наявності чи відсутності взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, застосовувався кореляційний аналіз. Регресійний аналіз проводився для дослідження не тільки ступеня та спрямованості, але й характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між змінними, що вимірюються кількісною шкалою. Для виявлення прогностично оптимальної точки розподілу рівня біомаркерів (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої. Значення площі під характеристичною кривою відображає співвідношення чутливості і специфічності. Чим більше площа під ROC-кривою, тим вище прогностична значущість предиктора. Для автоматизації прогнозування ризику атерогенезу, аритмогенезу та вираженої гіпертрофії ЛШ у хворих на ГХ II ст. в залежності від сироваткової концентрації УТ II була побудована математична модель у вигляді дерева рішень, тому що «дерева рішень дозволяють узагальнити результати попередніх статистичних досліджень [158-160].

Для дослідження показників АТ нами був використаний метод ДМАТ. Вибір даної методики обумовлений тим, що амбулаторний АТ, за даними досліджень, в більшій мірі, ніж офісний АТ, корелював з наявністю у хворих на АГ уражень органів-мішеней – гіпертрофією ЛШ, збільшенням ТІМС сонної артерії та ін. [163]. У нашому дослідженні значення САТдб, ДАТдб у пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом достовірно переважали відповідні показники другої клінічної групи та групи контролю на 6,4% ($p < 0,05$), 6,3% ($p < 0,05$) та 30,2% ($p < 0,001$), 23,9% ($p < 0,001$) відповідно. При цьому відомо, що середньодобовий АТ має більш тісний взаємозв'язок із захворюваністю та смертністю, ніж офісний АТ [164].

У кількох дослідженнях було продемонстровано прогностичне значення варіабельності АТ. Так, в спостереженні Bjorklund і Lithell (2004) висока варіабельність денного САТ виявилася фактором, що підвищує ризик кардіоваскулярних подій незалежно від рівня середньодобового САТ [214]. У дослідженні Kikuya М. та співавт. (2010) кардіоваскулярна смертність була найбільшою при поєднанні низької варіабельності частоти серцевих скорочень та високої варіабельності САТ [215]. Продемонстровано, що серцево-судинна смертність позитивно корелювала з добовою варіабельністю АТ при спостереженні за 2012 пацієнтами протягом 148 місяців [216]. Крім частоти ускладнень, велика амплітуда коливань АТ пов'язана з ураженням органів-мішеней. Так, D. Sander та співавт. (2010) встановили, що у 286 пацієнтів з м'якою та помірною АГ і високою денною варіабельністю САТ виявилось більш вираженим збільшення ТІМС сонних артерій, що свідчило про ранній розвиток атеросклерозу [217]. Ці дані узгоджуються з результатами нашої роботи, де варСАТдб, варСАТд, варДАТн хворих на ГХ ІІ ст. з патологією екстракраніальних артерій були вірогідно вище аналогічних показників пацієнтів з ГХ ІІ ст. на 15,80% ($p < 0,05$), 11,47% ($p < 0,05$) та 24,70% ($p < 0,05$) відповідно.

У роботі О.А. Германової (2010) було встановлено, що при гемодинамічно значущому стенозі каротидної біфуркації спостерігаються такі особливості добового моніторингу АТ: високий рівень середнього САТ та середнього ДАТ за добу, день, ніч; підвищена варіабельність САТ протягом доби, дня, ночі (до $16,3 \pm 3,2$; $17,6 \pm 3,3$; $16,0 \pm 4,2$ мм рт.ст. відповідно); підвищена варіабельність ДАТ переважно в нічний час ($13,4 \pm 3,4$ мм рт.ст.). При аналізі добового профілю АТ виявлено високий відсоток пацієнтів - найт-пікерів (32,5%) [218].

Відомо, що співвідношення нічного та денного АТ – значущий предиктор клінічних серцево-судинних подій, який має більшу прогностичну цінність порівняно з середньодобовим АТ [166]. В нашій

роботі 38,3% пацієнтів першої клінічної групи були віднесені до типу «dipper», у решти обстежених на ГХ II ст. з ОСУ БЦА спостерігались прогностично несприятливі циркадні ритми АТ: у 41,7% – тип «non-dipper», у 18,3% – тип «night-peaker», у 1,7% – «over-dipper». При цьому у пацієнтів II групи неоптимальні типи кривих ДМАТ склали 40,3%, серед яких тип «non-dipper» зустрічався у 29%, «night-peaker» у 11,3% випадків. Частка осіб з достатнім зниженням САТ в нічні години становила 59,7%. Проведені дослідження довели, що серед нон-дипперів переважає поширеність гіпертрофії ЛШ, епізодів ішемії міокарда, потовщення ТІМС екстракраніальних артерій, когнітивних порушень [169]. Було продемонстровано, що серед пацієнтів з найбільш виразним «диппінгом» підвищується частота інсульту [219].

У хворих на АГ ступінь ураження органів-мішеней в значній мірі визначає прогноз та подальший перебіг захворювання, а також впливає на сумарний кардіоваскулярний ризик. Гіпертрофія ЛШ є наслідком неадекватної відповіді на хронічне перенавантаження тиском і постає важливим фактором ризику розвитку надшлуночкових та шлуночкових аритмій, діастолічної і систолічної серцевої недостатності, а також раптової смерті у пацієнтів з АГ [220]. За останні роки накопичено багато доказів щодо негативного впливу гіпертрофії ЛШ, виявленої за допомогою ехокардіографії, на подальший прогноз АГ. Фремінгемське дослідження та група вчених на чолі з R.V. Devereux встановили, що наявність гіпертрофії ЛШ удвічі збільшувала частоту виникнення серцево-судинних ускладнень, незалежно від наявності інших факторів ризику: гіперхолестеринемії, похилого віку, підвищеного рівня офісного або добового АТ. Встановлено, що збільшення товщини стінки ЛШ у хворих на АГ на 1 мм може асоціюватися із зростанням ризику смерті майже у 7 разів [221-223].

З огляду на високу прогностичну значущість кардіального ремоделювання нами була проведена оцінка структурно-функціонального стану серця у хворих на ГХ. Аналіз геометричних і функціональних

характеристик міокарда ЛШ проводився на підставі даних ехокардіографічного дослідження. Зіставлення показників кардіального ремоделювання хворих обох груп спостереження дало змогу встановити у пацієнтів з ГХ II ст. та ОСУ БЦА вірогідне переважання показників КДР ЛШ (на 18,50%; $p < 0,01$), КСР ЛШ (на 13,14%; $p < 0,01$), КСО ЛШ (на 13,29%; $p < 0,01$), ТМШП (на 14,99%; $p < 0,01$), ТЗСЛШ (на 12,82%; $p < 0,01$) і ВТСЛШ (на 12,19%; $p < 0,01$) відповідно. При індексації маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла виявилось, що у хворих на ГХ з каротидним атеросклерозом за абсолютним значенням показник ІММЛШ ($166,92 \pm 12,97 \text{ г/м}^2$) статистично значуще перевищував аналогічний у пацієнтів з ГХ без ОСУ БЦА.

Тип ремоделювання ЛШ визначали за співвідношенням ВТС ЛШ і ІММЛШ відповідно до рекомендацій ЄТГ/ЄТК (2013 р.). Відомо, що найбільш сильним предиктором серцево-судинного ризику є саме концентрична гіпертрофія ЛШ [224, 225]. У нашому дослідженні частка обстежених пацієнтів першої групи спостереження з даним типом кардіального ремоделювання склала 12%, на відміну від хворих на ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу, де вона становила 8%. Ексцентричну гіпертрофію та концентричне ремоделювання ЛШ констатували відповідно у 32% та 12% хворих основної групи спостереження. Цей розподіл хворих за типом геометрії ЛШ цілком узгоджується з літературними даними, за якими пацієнти з ексцентричною гіпертрофією зустрічаються частіше, ніж хворі на АГ з концентричною гіпертрофією ЛШ. Так, у дослідженні LIFE частка пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ становила 23,9 %, а з ексцентричною – 46,5% [226]. У дослідженні PAMELA аналогічні типи геометрії ЛШ склали 29 % та 71 % відповідно [227].

На сьогодні бракує досліджень щодо вивчення типів ремоделювання ЛШ саме у пацієнтів з ГХ у поєднанні з атеросклеротичними ураженнями сонних артерій. Так, І.П. Дуданов та співавт. (2006) виявили, що у пацієнтів з АГ на фоні стенозуючого церебрального атеросклерозу

провідною формою перебудови серця є асиметрична гіпертрофія [228]. Дослідження J. Jaroch та співавт. (2016) із залученням 262 хворих на АГ дозволяє стверджувати, що концентрична гіпертрофія ЛШ тісно пов'язана з каротидною жорсткістю, незалежно від впливу систолічного АТ та наявності цукрового діабету [229].

Зазначені особливості геометричної адаптації ЛШ у хворих на ГХ з наявністю ОСУ БЦА можна пояснити, в першу чергу, вірогідно більшими рівнями АТ як за результатами офісного вимірювання, так і за даними ДМАТ, величиною показників «навантаження тиском» та варіабельністю АТ. Остання є важливою детермінантою серцево-судинного ризику та негативного впливу на процеси кардіального ремоделювання і діастолічну функцію ЛШ у хворих на АГ [230]. У дослідженні A. Fratolla та співавт. (2003) варіабельність АТ виявилася чинником, який протягом 7-річного спостереження незалежно впливав на масу міокарда ЛШ, ступінь змін очного дна та підвищення рівня креатиніну у сироватці крові [231].

Останнім часом увага дослідників прикута до вивчення ролі ЛП у виникненні серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ. У нещодавно проведеному експериментальному дослідженні на літніх собаках з індукованою альдостероном гіпертензією R. Zakeri та співавт. (2016) на підтвердження глобальної концепції міокардіального ремоделювання встановили, що порушення контрактильної здатності ЛП та збільшення його порожнини асоційовані зі зменшенням ударного об'єму ЛШ і здатні погіршувати функцію атріо-вентрикулярного з'єднання та призводити до розвитку СН із збереженою ФВ ЛШ [232].

В нашій роботі діаметр ЛП у хворих на АГ, асоційовану з патологією екстракраніальних артерій, становив $41,92 \pm 1,44$ мм і переважав на 7,35% ($p < 0,05$) показник хворих другої групи спостереження. Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень. Так, обстеження 777 пацієнтів з АГ дозволило встановити, що хворі з нормальною геометрією ЛШ характеризуються суттєво меншими значеннями розмірів ЛП відносно

пацієнтів з концентричною та ексцентричною гіпертрофією ЛШ ($41,9 \pm 5,0$; $43,0 \pm 5,6$; $44,1 \pm 5,8$ мм відповідно) [233]. А.В. Барсуков та співавт. (2012) при обстеженні 62 пацієнтів з ГХ II-III ст. встановив, що хворі зі збільшеним об'ємом ЛП (індекс об'єму ЛП — $34,0 \pm 7,3$ мл/м²), у порівнянні з особами з нормальними об'ємними значеннями ЛП (індекс об'єму ЛП — $20,9 \pm 4,5$ мл/м²), характеризуються достовірно вищими рівнями альдостерону та АТ II плазми крові ($54,3 \pm 22,0$ та $94,0 \pm 43,7$ пг/мл, $p = 0,0001$; $0,46 \pm 0,19$ та $0,68 \pm 0,54$ пг/мл, $p = 0,049$ відповідно) [234].

S.F. Nagueh та співавт. (2009) встановили, що викликана АГ діастолічна дисфункція асоційована з концентричною гіпертрофією і може індукувати появу симптомів та ознак СН, навіть за умов збереженої фракції викиду. Характеристики трансмітрального кровотоку допомагають кількісно оцінити порушення наповнення і передбачити подальший розвиток СН, загальну смертність [172]. При вивченні трансмітрального кровотоку виявилось, що середні значення інтервалу IVRT були порівняні в обох групах спостереження. У хворих на АГ відбувалось також зниження співвідношення E/A, яке досягло найменшого значення у пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом ($1,02 \pm 0,06$). Отримані нами результати узгоджуються з даними дослідження О.М. Біловола та співавт. (2014), які продемонстрували наявність достовірного зменшення співвідношення E/A в обстежених з наявністю АГ та атеросклеротичного ураження сонних артерій на 18,2% ($p < 0,05$), у порівнянні з хворими без уражень каротид, за відсутності вірогідної різниці за значеннями IVRT та DT [235]. Н.А. Кулик (2014) досліджував стан трансмітрального кровотоку в залежності від наявності потовщення ТІМС. Встановлено, що у 28,6% хворих діастолічна дисфункція поєднувалась з ознаками нестенозуючого атеросклерозу ЗСА. В той же час, у 14,2% пацієнтів з АГ, незважаючи на потовщення ТІМС, спостерігалась нормальна діастолічна функція ЛШ [236].

У нашому дослідженні у міру збільшення ступеня АГ реєструвалося підвищення середніх значень досліджуваних параметрів кардіогемодинаміки. Встановлено, що підвищення рівня системного АТ в підгрупі хворих з II-III ст. АГ та наявністю каротидного атеросклерозу асоціюється з вірогідним збільшенням ІММЛШ, ТМШП, ТЗСЛШ на 21,8% ($p<0,05$), 10,2% ($p<0,05$) та 10,1% ($p<0,05$) порівняно з хворими з I ст. даної групи. При цьому спостерігалася статистично значуща різниця між порівнюваними підгрупами за показником d ЛП – 18,2% ($p<0,05$) у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА.

Дослідження діастолічної функції лівого шлуночка встановило наявність порушень його релаксації з формуванням патологічного гемодинамічного профілю у хворих з каротидним атеросклерозом. Найсуттєвішими ці зміни виявилися в підгрупі хворих з II-III ст. АГ та наявністю каротидного атеросклерозу. Так, середнє значення інтервалу IVRT у цій когорті пацієнтів перевищувало аналогічний показник в обстежених з I ст. даної групи на 8,8% ($p<0,05$). Подібних змін зазнали і показники DT і співвідношення E/A, які при більш високому ступені АГ у поєднанні з каротидним атеросклерозом перевищували відповідні значення обстежених з I ст. АГ цієї ж групи на 9,5% ($p<0,05$) і 4,7% ($p<0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА зі збільшенням віку, ступеня АГ відбуваються більш істотні порушення параметрів кардіогемодинаміки, ніж у хворих на ГХ без наявності атеросклеротичних уражень. Це відобразилося у більш значущому зниженні тотальної насосної функції ЛШ і порушенні його діастолічної функції.

Як свідчать отримані нами дані, ускладнення перебігу ГХ формуванням ОСУ БЦА супроводжується вірогідним збільшенням розмірів та об'ємів лівих камер серця під час систоли і діастоли, порушенням діастолічного наповнення ЛШ, переважанням найбільш

прогностично несприятливих типів геометричного ремоделювання ЛШ, що знаходить підтвердження у роботах інших авторів. Так, у дослідженні Н.С. Балашенко (2016) продемонстровано, що у пацієнтів з АГ II ступеня у поєднанні з каротидним атеросклерозом, порівняно з обстеженими без атеросклеротичних уражень сонних артерій, особливостями ремоделювання серця є збільшення частоти виникнення концентричної гіпертрофії ЛШ і діастолічної дисфункції ЛШ, підвищення значень ІММЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП, КСР ЛШ, КСО ЛШ, розмірів ЛП та зменшення показника ФВ ЛШ за даними ехокардіографії [237].

АГ вважається однією з провідних причин ремоделювання у всіх відділах судинного русла, починаючи від мікроциркуляторної ланки і закінчуючи великими судинами, у тому числі аортою [238, 239]. Структурно-функціональне ремоделювання резистивних артерій головного мозку розглядається як один з кардинальних механізмів стабілізації АГ та її незворотності [240]. Дані проведених досліджень свідчать, що ризик інсульту підвищується в 1,4 раза за наявності потовщення інтима-медіа, у 2,2 раза – за наявності дрібних бляшок, та в 4,7 раза – за наявності великих бляшок [4, 179]. Аналіз результатів нашого дослідження дозволив встановити, що у хворих основної групи у порівнянні з хворими на ГХ II ст. спостерігається вірогідне збільшення ТІМС на 52,04% ($p < 0,001$), показника RI на 6,17% ($p < 0,05$) та статистично значуще зниження лінійної швидкості кровотоку на 25,38% ($p < 0,001$), пульсативного індексу – на 31,14% ($p < 0,001$) в басейні ЗСА. Отримані нами дані узгоджуються з численними спостереженнями інших дослідників, які виявили тотожні зміни в системі каротид [7, 9, 241-243].

Слід зазначити, що у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень БЦА відбувалось зростання лінійної швидкості кровотоку в ЗСА на 15,45% ($p < 0,001$), порівняно з контрольною групою. Подібні зміни церебральної гемодинаміки були отримані у роботі С.Ю. Стороженка та співавт. (2009) [244].

Встановлено, що з віком при АГ відбувається комплекс репаративних та адаптивних процесів в судинах, який призводить до перебудови м'язових та еластичних елементів судинної стінки, перекалібрування просвіту артерій, формування деформацій магістральних артерій голови. З часом набуті деформації можуть трансформуватись у перегини з утворенням септальних стенозів, які вже розглядаються як фактор ризику ішемічних порушень мозкового кровообігу [180]. Зазначені вікові зміни структурно-функціонального стану БЦА у хворих на ГХ знайшли підтвердження і в нашій роботі. Результати проведеного дослідження продемонстрували, що з віком значно активуються процеси перебудови артеріальних судин і суттєво змінюються значення показників мозкового кровотоку. Так, у пацієнтів старшої вікової групи, у порівнянні з хворими до 60 років в першій і другій клінічних групах, спостерігалось достовірне збільшення ТІМС ЗСА, RI на 10,42% ($p < 0,001$), 9,52% ($p < 0,05$) та 10,75% ($p < 0,05$), 6,49% ($p < 0,05$), тоді як зменшення V_{max} , PI сягало 7,45% ($p < 0,05$), 7,38% ($p < 0,05$) та 9,80% ($p < 0,05$), 9,16% ($p < 0,05$), відповідно. Це підтверджується результатами роботи S. Garg та співавт. (2016), де було продемонстровано підвищення відсотку випадків стенозу ЗСА зі збільшенням віку. При цьому переважав помірний стеноз сонної артерії. Додатково було відмічено, що у всіх вікових групах каротидний стеноз був більш поширеним і більш важким у чоловіків порівняно з жінками [245].

Подібну точку зору поділяють і G. Howard та співавт. (2005), які повідомляють про більшу вираженість процесів судинного ремоделювання у чоловіків у порівнянні з жінками, зокрема було продемонстровано, що чоловіки характеризуються значно більшим показником ТІМС, причому виявлені розбіжності не залежали від наявності чи відсутності в жінок менопаузи [246]. На противагу цьому R. Salonen та співавт. (2001) при обстеженні близько 300 осіб не виявили значущих розходжень в показниках ремоделювання артерій між особами обох статей [247].

Отримані дані узгоджуються з результатами нашого дослідження, яке свідчить про те, що стать пацієнтів істотно не впливала на параметри процесів ремоделювання артеріальних судин та швидкісні показники мозкового кровотоку.

Наукові дані, які існують сьогодні щодо прогресування судинного ремоделювання, яке супроводжується погіршенням кровотоку по БЦА у міру збільшення тривалості та погіршення перебігу ГХ [248], підтверджуються отриманими нами результатами, які свідчать про закономірне зростання ТІМС ЗСА на 8,18% ($p < 0,01$) у пацієнтів з II-III ст. АГ першої групи спостереження.

Продемонстровано, що стан мозкового кровотоку залежить від варіабельності АТ. До того ж, недостатнє нічне зниження АТ супроводжується частішими випадками атеросклеротичного ураження БЦА [249].

Процеси васкулярного ремоделювання асоційовані у хворих на АГ з перебудовою міокарда ЛШ. Так, С. Cuspidi та співавт. (2010) виявили, що показники поширеності каротидної бляшки, потовщення ТІМС були значно вище у пацієнтів з наявністю концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ порівняно з тими, що мають нормальну геометрію ЛШ [250]. В нашому дослідженні 12 % хворих на ГХ з ОСУ БЦА мали концентричну гіпертрофію ЛШ.

У хворих на АГ спостерігаються як надшлуночкові, так і шлуночкові порушення ритму серця, в тому числі екстрасистолія, ФП, пароксизмальна тахікардія та раптова аритмогенна смерть [21]. Вирішального значення у виникненні порушень ритму при АГ набуває кардіальне ремоделювання, що призводить до зміни електричних процесів під дією механічних стимулів. При цьому розтягнення серцевого м'яза викликає швидку початкову реполяризацію потенціалу дії, появу піків постдеполяризацій, що переростають в екстрапотенціал дії, та індукує виникнення аритмій [97]. Все це призводить до змін процесів реполяризації і провідності,

збільшуючи тим самим імовірність підвищення триггерної активності та виникнення механізму re-entry [251].

Щодо взаємозв'язку між наявністю суправентрикулярних і шлуночкових аритмій та АГ не існує єдиної думки дослідників. Так, в роботі D. Cohen та співавт. (2012) не було продемонстровано статистично значущого зв'язку між частотою суправентрикулярних екстрасистол та АГ [252]. В дослідженні U. Ofoma та співавт. (2012) виявлено, що надшлуночкові і вентрикулярні аритмії мали місце у 717 (4,9%) і 793 (5,5%) обстежених відповідно. До того ж, встановлена достовірна асоціація між середньою кількістю шлуночкових екстрасистол та АГ ($p < 0,05$) [253].

В нашому дослідженні аналізувались результати тих пацієнтів, у яких середнє число суправентрикулярних чи/та вентрикулярних екстрасистол складало понад 200 на добу, враховуючи дані В.А. Боброва та співавт. (2009) [188]. Ми діагностували наявність надшлуночкових екстрасистол у 23 (38%) та шлуночкових передчасних серцевих скорочень у 6 (10%) пацієнтів першої клінічної групи, на противагу хворим на ГХ II ст. без ОСУ БЦА, які за порушеннями серцевого ритму розподілились таким чином: 11 (18%) та 5 (8%) обстежених відповідно. Епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії спостерігалися у 3 (5%) пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом, за відсутності даного типу аритмії у хворих другої групи спостереження. Нуківі дані вказують на наявність шлуночкових аритмій у 15% хворих на АГ [185], що не суперечить отриманим результатам. Нами не встановлено вірогідних відмінностей за кількістю надшлуночкових аритмій між групами спостереження, різниця склала 17,1% ($p > 0,05$). При цьому у хворих на АГ, асоційовану з ОСУ БЦА, у порівнянні з хворими на ГХ II ст., мала місце вірогідно більша кількість епізодів поодиноких вентрикулярних і парних шлуночкових екстрасистол – на 47,6% ($p < 0,05$) та у 4,2 раза ($p < 0,05$) відповідно.

У проведених клінічних дослідженнях доведено, що АГ розглядається як визначальний, незалежний, потенційно зворотній фактор ризику розвитку ФП [183]. Фремінгемське дослідження продемонструвало, що підвищення САТ і збільшення пульсового АТ асоціюються з розвитком ФП [184]. Встановлено, що у пацієнтів зі збільшеною ТІМС (>0,90 мм) частіше зустрічалась постійна/персистуюча ФП та оцінка за CHA2DS2-Vasc ≥ 2 ($p < 0,0001$) порівняно з тими, що мали нормальну ТІМС [251]. В роботі М. Proietti (2015) виявлено, що серед хворих з ФП переважали обстежені з наявністю гіпертрофії ЛШ, яка, у свою чергу, була пов'язана з жіночою статтю, старшим віком та АГ [254]. В Роттердамському дослідженні встановлено, що атеросклероз у пацієнтів без явної атеросклеротичної хвороби є незалежним фактором ризику розвитку ФП. До того ж, агресивне лікування безсимптомного атеросклерозу може попередити розвиток даного типу аритмії [255].

Наведені вище літературні дані узгоджуються з результатами нашої роботи, де у 6 (10%) хворих на ГХ II ст., поєднану з каротидним атеросклерозом, спостерігалось по одному пароксизму ФП, на відміну від хворих другої групи спостереження, серед яких 3 (5%) обстежених мали даний тип аритмії. При цьому ФП клінічно не маніфестувала у хворих обох груп спостереження, а тривалість пароксизмів склала $11,7 \pm 2,1$ сек. у хворих на ГХ II ст. без каротидного атеросклерозу, та $18,4 \pm 4,7$ сек., тобто більше на 36,4% ($p < 0,05$) – у хворих на АГ, асоційовану з ОСУ БЦА.

На сьогодні наукові дані щодо розповсюдженості порушень функції провідності у хворих на АГ обмежені. Так, J.S. Uhm (2014) у своїй роботі показав, що серед 3816 пацієнтів з АГ атріовентрикулярну блокаду I ст. мали 14,3% обстежених. Продемонстровано, що атріовентрикулярна блокада I ст. є незалежним фактором розвитку в майбутньому ФП та дисфункції ЛШ у даній категорії хворих [256]. Б.Г. Іскендеров та співавт. (2004) вивчали частоту та характер блокад серця у пацієнтів з ГХ з різними клініко-патогенетичними варіантами захворювання. Автори зробили

висновок, що в загальній групі хворих порушення функції провідності зустрічались у 55,3% випадків. При цьому для гіпергідратаційного варіанта ГХ більш характерними виявилися порушення внутрішньошлуночкового проведення, для гіперренінового – атріовентрикулярні блокади різних ступенів. Кальційзалежний варіант захворювання характеризувався однаковою частотою вищезазначених порушень функції провідності серця [187].

В нашій роботі серед порушень функції провідності у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА у 4 (6,7%) випадках було діагностовано атріовентрикулярну блокаду I ст. та в 1-му (1,7%) – блокаду правої ніжки пучка Гіса.

Епідеміологічні, клінічні та експериментальні дослідження продемонстрували, що зростання рівня циркулюючого УТ II має вплив як на формування, так і прогресування атеросклеротичних уражень [19]. Виявлено, що даний вазоактивний пептид має прооксидантні, прозапальні та мітогенні властивості. Отримані нами дані не суперечать результатам попередніх досліджень. Ми виявили, що сироватковий рівень УТ II в групі хворих на АГ, асоційовану з каротидним атеросклерозом, у порівнянні з контролем та пацієнтами II групи спостереження, був вірогідно вищим у 4,6 рази ($p < 0,001$) та у 2,1 рази ($p < 0,01$) відповідно.

Встановлено, що РААС відіграє важливу роль в процесах патологічного атеросклеротичного ураження судин шляхом індукції різноманітних клітинних/молекулярних реакцій [52]. Проведені дослідження продемонстрували, що синтез АТ II призводить до накопичення медіаторів запалення та проліферації/міграції клітин судин [53]. До того ж, АТ II є ростовим фактором, що регулює проліферацію і диференціювання клітин, гіпертрофію та апоптоз [58]. Згідно з отриманими нами даними, сироватковий рівень АТ II у пацієнтів першої групи спостереження, у порівнянні з особами контрольної групи, виявився вірогідно вищим у 4,2 рази ($p < 0,001$). При цьому за вмістом АТ II у

сироватці крові пацієнти обох клінічних груп не мали статистично значущої різниці – 56,3% ($p > 0,05$).

Одержані результати щодо вмісту УТ II та АТ II у сироватці крові хворих першої групи спостереження можна пояснити особливостями взаємодії між даними вазоактивними пептидами. Так, N. Song та співавт. (2012) встановили, що УТ II та АТ II стимулюють експресію фактора росту ендотелію судин у фібробластах адвентиції і мають синергічний ефект у процесах проліферації клітин і синтезу колагену I-го типу [18]. K.G. Shyu та співавт. (2012) продемонстрували, що експресія УТ II, індукована гіпоксією, опосередкована АТ II [91]. Водночас існують і відмінності між цими пептидами. На відміну від АТ II, УТ II неоднозначно впливає на рівень системного АТ або ЧСС [92]. До того ж, в класичному експерименті було виявлено, що рівень УТ II значно переважав вміст АТ II при дослідженні проксимальної ділянки грудної аорти щурів [93]. Результати останнього дослідження не суперечать нашим результатам, де пацієнти з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом вірогідно переважали хворих другої групи спостереження за сироватковою концентрацією УТ II, при відсутності статистично значущих відмінностей щодо рівня АТ II.

Для оцінки патогенетичної ролі УТ II у процесі становлення і прогресування ГХ, асоційованої з ОСУ БЦА, а також оцінки ступеня, спрямованості, характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між досліджуваними показниками, був проведений кореляційний і регресійний аналізи. Результати нашого дослідження продемонстрували, що сироваткова концентрація УТ II мала сильний прямий кореляційний зв'язок із САТдб ($r = +0,87$; $p < 0,01$), ДАТдб ($r = +0,64$; $p < 0,01$), ТІМС ЗСА ($r = +0,89$; $p < 0,01$). При цьому сила кореляції виявилася більш вираженою у хворих першої групи спостереження, що можна пояснити наявністю атеросклеротичного ураження екстракраніальних артерій у даної категорії пацієнтів. Подібні дані були отримані у роботі J.P. Thompson та співавт. (2003), які показали, що концентрація УТ II

прямо корелювала з середнім АТ [257]. Інші дані свідчать про те, що вміст УТ II має сильну пряму кореляцію з величиною ТІМС у тварин з рестенозом каротидної артерії після ангіопластики [258].

В нашому дослідженні УТ II хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА прямо корелював з ІММЛШ ($r=+0,87$; $p<0,01$), ТМШП ($r=+0,52$; $p<0,01$), ТЗСЛШ ($r=+0,62$; $p<0,01$). Це узгоджується з результатами попередніх досліджень, де був підтверджений факт залучення УТ II до процесів кардіального ремоделювання, індукованих перенавантаженням тиском [69]. До того ж, J. Zhao та співавт. (2013) довели, що даний вазоконстриктор задіяний у фіброзуванні міокарда за рахунок збільшення синтезу колагену [70].

На сьогодні в літературі бракує даних щодо наявності взаємозв'язку між рівнем УТ II та порушеннями серцевого ритму у пацієнтів з АГ. Нами було встановлено, що як суправентрикулярні аритмії ($r=+0,78$; $p<0,01$), так і вентрикулярні передчасні скорочення ($r=+0,68$; $p<0,01$) прямо корелювали з сироватковою концентрацією УТ II у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом. У той же час, у хворих другої групи спостерігалася середньої сили пряма кореляція між вмістом даного пептида і кількістю суправентрикулярних екстрасистол ($r=+0,43$, $p<0,05$). Цей факт, на нашу думку, можна пояснити більш вираженими процесами перебудови серцевого м'яза, характерними для хворих на АГ, асоційовану з атеросклеротичними ураженнями БЦА.

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

Результати розрахованої регресійної моделі вірогідно свідчать про взаємозалежність сироваткового рівня УТ II та ступеня вираженості кардіального ремоделювання у хворих на ГХ з ОСУ БЦА. Отримана

залежність свідчить з імовірністю більше 80 %, що при підвищенні концентрації УТ II на 0,1 нг/мл значення ІММЛШ збільшаться на 14,4 г/м². При цьому пороговому значенню ІММЛШ (140 г/м²) відповідатиме рівень УТ II 0,19 нг/мл.

Результати розрахованої регресійної моделі вірогідно свідчать про взаємозалежність рівня УТ II сироватки крові і ступеня вираженості кардіального ремоделювання у хворих на ГХ з ОСУ БЦА. Дані розрахованого квадратичного рівняння дозволили відзначити, що при значеннях сироваткової концентрації більше 0,27 нг/мл значення ІММЛШ з 95-відсотковою ймовірністю будуть більше 140 г/м². Таким чином, показана тісна асоціація вмісту УТ II сироватки крові з вираженістю гіпертрофії міокарда.

Результати регресійного аналізу, у моделі якого, на відміну від попереднього, у якості залежної змінної розглядається середня кількість шлуночкових передчасних скорочень, також свідчать про наявність вихідної взаємозалежності сироваткового рівня УТ II та числа вентрикулярних екстрасистол у хворих першої групи спостереження.

Отримана залежність також має прямопропорційний характер, а результати регресійного рівняння вказують на те, що підвищення рівня УТ II на 0,1 нг/мл призводить до збільшення кількості шлуночкових екстрасистол на 13 з імовірністю близько 50 %. При цьому пороговому значенню середнього числа вентрикулярних передчасних серцевих скорочень (200 на добу) відповідатиме сироваткова концентрація УТ II 0,23 нг/мл.

Таким чином, сироватковий рівень УТ II виявився показником змін стану кардіоваскулярного ремоделювання, що зумовлює збільшення ІММЛШ та сприяє вірогідному підвищенню числа вентрикулярних екстрасистол у пацієнтів з ГХ II ст. у поєднанні з каротидним атеросклерозом.

Для оцінки діагностичної значущості використання кількісного рівня

УТ II та наявності структурно-функціональних змін з боку артеріальних судин при ГХ був проведений ROC-аналіз з розрахунком оптимальної точки розподілу УТ II – як самостійний аналіз діагностичної ефективності. Виходячи з координат побудованої ROC-кривої, було зроблено розрахунок, за яким рівень УТ II склав 0,2 нг/мл, що є точкою відсікання і вказує на оптимальне співвідношення чутливості до специфічності щодо виявлення ремоделювання судин. Ця статистично обґрунтована порогова величина є неінвазивним високовірогідним фактором, асоційованим з наявністю атеросклеротичних уражень екстракраніальних артерій. Встановлено, що УТ II мав під ROC-кривою площу більше 0,5 (AUC=0,819), що, поряд з оцінкою довірчого інтервалу, свідчить про статистично значущий адекватний підбір порогового значення. Як свідчать отримані нами дані, метод діагностики порушень структурно-функціонального стану судин при ГХ за рівнем УТ II сироватки (>0,2 нг/мл) має досить високу чутливість (65,9%) та специфічність (100%) щодо діагностики атеросклеротичного ураження екстракраніальних судин при ГХ.

Відомо, що дилатація ЛП сприяє розвитку аритмій у зв'язку з підвищенням площі для re-entry, розвитком фіброзу та появою аритмогенного субстрату [206]. Зокрема, в дослідженні Cardiovascular Health Study відмічено збільшення ризику розвитку ФП на 74% за умови зростання діаметру ЛП на 10 мм [208]. До того ж, продемонстровано, що підвищення розміру ЛП більше 4,0 см є незалежним предиктором смерті, СН, аритмій та ішемічного інсульту [207]. Шляхом ROC-аналізу встановлено, що у пацієнтів обох досліджуваних груп з діаметром ЛП більше 4,0 см слід очікувати не менше 482 екстрасистол на добу (чутливість 94,3%, специфічність 93,3%).

Використовуючи визначене нами порогове значення кількості екстрасистол на добу у пацієнтів обох груп спостереження, побудували ROC-криву, що відображає залежність сироваткового рівня УТ II від кількості передчасних серцевих скорочень. Точкою відсікання стала

концентрація УТ II вище за 0,19 нг/мл. Встановлено, що УТ II мав під ROC-кривою площу більше 0,5 ($AUC= 0,969$), що, поряд з оцінкою довірчого інтервалу, свідчить про статистично значущий адекватний підбір порогового значення. Аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати думку про схильність до аритмогенезу у хворих на ГХ за рівнем УТ II сироватки ($>0,19$ нг/мл) з достатньою чутливістю (85,1%) та специфічністю (100%).

Таким чином, проведений кореляційний аналіз свідчить, що у хворих на ГХ з ОСУ БЦА сироватковий рівень УТ II досить щільно та позитивно пов'язаний з показниками добового моніторингу АТ, кардіоваскулярного ремоделювання і кількістю надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол. За даними проведеного у пацієнтів обох досліджуваних груп ROC-аналізу, встановлено роль вазоактивного пептиду УТ II в якості маркера атерогенезу екстракраніальних судин, вираженої гіпертрофії міокарда ЛШ та аритмогенезу у хворих на ГХ II стадії.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА зі збільшенням віку, ступеня АГ спостерігаються вірогідно більші концентрації УТ II та АТ II у сироватці крові, ніж у хворих на ГХ без наявності атеросклеротичних уражень. До того ж, жінки з ГХ II ст. і каротидним атеросклерозом достовірно переважали чоловічу стать на 31,3% ($p<0,05$) за вмістом УТ II, при відсутності гендерних відмінностей щодо рівня АТ II в першій групі спостереження.

Продемонстровано, що з віком збільшується синтез таких судинозвужувальних факторів росту, як АТ II та ендотелін. В той же час, падає секреція судинорозширювальних субстанцій – оксиду азоту та простацикліну [259]. З віком у потовщеній інтимі під впливом гемодинамічних факторів та підвищеної симпатичної активності відбувається посилення експресії АТ II [260]. Наукові дані мають суперечливий характер щодо гендерних розбіжностей за рівнем АТ II крові [261]. Так, дослідження, що включало нормотензивних чоловіків та жінок,

не виявило достовірних відмінностей за концентрацією АТ II в плазмі крові. В експерименті на моделі гіпертензивних щурів встановлено збільшення рівня даного пептиду в плазмі крові та в кірковому і мозковому шарі нирок у осіб чоловічої статі у порівнянні з самками [262]. У той же час, у спонтанно-гіпертензивних щурів концентрація АТ II в плазмі крові була вищою у самок, порівняно з особами чоловічої статі, проте статевих відмінностей за вмістом АТ II в корковому шарі нирок не виявлено [263].

Проведені дослідження довели, що вік істотно не впливав на рівень УТ II в плазмі крові [264, 265]. До того ж, не було встановлено ніяких істотних відмінностей за концентрацією даного вазоактивного пептида між чоловіками і жінками [266, 267]. На нашу думку, підвищення рівня обох вазоактивних пептидів у пацієнтів похилого віку та сироваткової концентрації УТ II в осіб жіночої статі першої клінічної групи може бути пов'язане з більш агресивними процесами кардіоваскулярного ремоделювання у даної категорії хворих.

В залежності від застосованої терапії обстежені хворі випадковим чином були рандомізовані на чотири підгрупи: 1 підгрупа – хворі на ГХ, асоційовану з ОСУ БЦА, що отримували кандесартан ($n = 30$); 2 підгрупа – пацієнти з ГХ у поєднанні з каротидним атеросклерозом, що отримували лікування лерканідипіном ($n = 30$); 3 підгрупа – хворі на ГХ II ст., що приймали кандесартан ($n = 31$); 4 підгрупа – хворі на ГХ II ст., що отримували лерканідипін ($n = 31$).

Висока антигіпертензивна ефективність кандесартану та лерканідипіну має велику доказову базу. Так, кандесартан забезпечує рівномірне зниження АТ протягом доби у різних категорій хворих: він в однаковій мірі знижує АТ у чоловіків і жінок, літніх та більш молодих хворих, з наявністю цукрового діабету і без нього, осіб з нормальною масою тіла та ожирінням. В цілому ряді великих плацебо-контрольованих і порівняльних досліджень було встановлено, що кандесартан в дозі від 4 до 16 мг на добу при призначенні в якості монотерапії достовірно знижує

САТ на 6-17 мм рт. ст., ДАТ – 4-10 мм рт. ст. [135, 268-271]. Лерканідипін, за даними деяких авторів, вірогідно знижує рівні АТ як за показниками офісного вимірювання, так і за результатами ДМАТ [141, 143, 272, 273].

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

Кандесартан приводив до зниження 24-годинних рівнів АТ у хворих обох груп спостереження: в першій групі САТдб зменшився на 13,6% ($p < 0,001$) та ДАТдб на 10,8% ($p < 0,05$), при цьому абсолютні значення даних показників під впливом лікування склали $126,15 \pm 2,92$ та $77,63 \pm 2,41$ мм рт. ст. відповідно. У хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА кандесартан приводив до зниження САТдб на 16,5% ($p < 0,001$) – до $122,75 \pm 3,07$ мм рт. ст., ДАТдб на 12,8% ($p < 0,001$) – до $74,61 \pm 2,04$, відповідно.

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

Продемонстровано, що кандесартан і лерканідипін позитивно впливають на процеси кардіального ремоделювання. Існують переконливі докази того, що при тривалому застосуванні кандесартан викликає зворотний розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ, що супроводжується покращенням діастолічної функції [274, 275]. В роботах деяких

дослідників продемонстровано, що терапія лерканідипіном в добовій дозі 10-20 мг протягом року викликала виражений регрес гіпертрофії ЛШ у хворих на АГ [276, 277].

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

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

Проведені дослідження довели, що кандесартан і лерканідипін мають позитивний вплив на процеси васкулярного ремоделювання. В експериментальній роботі N.R. Nadi та співавт. (2013) було продемонстровано, що лікування кроликів кандесартаном приводить до

вірогідного зменшення ТІМС і кількості атеросклеротичних бляшок в аорті через 6 місяців терапії [278]. До того ж, Н. Оно та співавт. (2008) встановили, що достовірне зниження ТІМС каротид відбувалось саме у тих хворих на АГ, які отримували кандесартан впродовж 12 місяців [279]. М. Sabbatini та співавт. (2001) встановили, що лерканідипін, як і німодипін, викликає вірогідне поліпшення параметрів мозкового кровообігу: збільшення лінійної швидкості кровотоку, зменшення периферичного опору [280]. С. I. De Ciuceis та співавт. (2014) виявили, що відбувається зменшення співвідношення товщини стінки до просвіту судини, ТІМС, товщини стінки артеріол після 4-тижневого лікування лерканідипіном [144]. В нашому дослідженні також спостерігалась позитивна динаміка параметрів мозкового кровотоку через 3 місяці лікування кандесартаном у першій і другій групах спостереження, проте рівня достовірності досягло лише зростання V_{max} у ЗСА на 7,3% ($p < 0,05$) у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень. Терапія лерканідипіном приводила до достовірного збільшення V_{max} на 8,8% ($p < 0,05$) та вірогідного зниження RI на 6,9% ($p < 0,05$) у ЗСА у хворих на ГХ II ст. з ОСУ БЦА за відсутності статистично значущих змін показників мозкового кровотоку у пацієнтів другої групи спостереження.

Антиаритмічні ефекти кандесартану продемонстровані в раніше проведених дослідженнях. Так, J. Healey та співавт. (2005) в метааналізі, що налічував 11 рандомізованих клінічних випробувань (56 308 пацієнтів), виявили зниження ризику розвитку ФП на 28%, у тому числі у хворих на АГ – на 12%, на тлі прийому кандесартану. Наразі в літературі бракує даних щодо антиаритмічних властивостей лерканідипіну. Так, K. Makarounas-Kirchmann та співавт. (2009) встановили, що кількість пацієнтів із шлуночковими та/чи надшлуночковими аритміями статистично значуще не змінилась через 2 тижні терапії лерканідипіном [281]. В нашій роботі у пацієнтів першої групи спостереження виявлено статистично значуще зменшення числа надшлуночкових аритмій на 31,5% ($p < 0,05$) на тлі

прийому кандесартану. В той же час, у хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА кандесартан викликав достовірне зниження числа як надшлуночкових передчасних скорочень – на 29,5% ($p < 0,05$), так і парних вентрикулярних екстрасистол – на 70,0% ($p < 0,05$). До того ж, прийом кандесартану у пацієнтів першої групи спостереження привів до зменшення числа хворих з ФП до 2 осіб. Серед хворих на ГХ II ст. без ОСУ БЦА після проведеної антигіпертензивної терапії не зареєстровано жодного випадку ФП.

В нашому дослідженні була встановлена статистично значуща різниця в результаті 12-тижневої терапії лерканідипіном як за поодинокими вентрикулярними екстрасистолами – 19,3% ($p < 0,05$), так і за поліморфними передчасними скороченнями шлуночків – 45,9% ($p < 0,05$), у пацієнтів першої групи спостереження. При цьому у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень прийом лерканідипіну не привів до достовірних змін жодного з типів аритмій.

Z. Zheng та співавт. (2011) встановили, що БРА приводять до збільшення концентрації АТ II в крові завдяки гіперактивації РААС [282]. До того ж, під дією азилсартану підвищується вміст АТ II та активність реніну плазми крові, а концентрація альдостерону знижується [283]. Продемонстровано, що дигідропіридинові БКК по-різному впливають на рівень АТ II у сироватці крові. Так, T. Konda та співавт. (2009) виявили підвищення вмісту АТ II в процесі лікування амлодипіном [284]. Водночас, лерканідипін знижує рівень даного пептида завдяки розширенню як аферентних, так і еферентних артеріол нирок [285].

Виявлено, що у хворих обох досліджуваних груп в результаті лікування кандесартаном концентрація АТ II у сироватці крові мала тенденцію до збільшення, що склало 16,7% ($p > 0,05$) та 29,4% ($p > 0,05$) відповідно. Прийом лерканідипіну також не привів до статистично значущих змін сироваткової концентрації АТ II в обстежених обох клінічних груп; однак, на відміну від лікування кандесартаном, зареєстровано тенденцію до зменшення рівня АТ II сироватки крові.

Встановлено, що певні зміни відбуваються і з рівнем УТ II в крові на тлі прийому БРА та БКК. Так, вміст УТ II знижувався під дією лозартану [91]. Прийом нікардипіну також приводив до зменшення концентрації даного пептида [286]. Нами не встановлено вірогідних змін сироваткової концентрації УТ II в обох клінічних групах на тлі терапії кандесартаном. В той же час, відзначено статистично значуще зменшення рівня УТ II у сироватці крові першої групи спостереження під впливом терапії лерканідипіном, у порівнянні з вихідними значеннями – на 31,7% ($p < 0,05$), за відсутності достовірних змін концентрації даного пептида у хворих на ГХ II ст. без атеросклеротичних уражень.

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

ВИСНОВКИ

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

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

3. Визначено, що інтенсивність процесів кардіального ремоделювання при гіпертонічній хворобі II ст. зростає за наявності оклюзійно-стенотичних уражень брахіоцефальних артерій, що виражається у вірогідному збільшенні показників гіпертрофії міокарда – ІММЛШ (на 18,4%), ТМШП (на 14,9%), ТЗСЛШ (на 12,8%), ВТСЛШ (на 12,2%), порожнин серця – ЛП (на 7,4%), КСР ЛШ (на 13,1%), КДР ЛШ (на 18,5%),

КСО ЛШ (на 13,3%), та порушенні діастолічного наповнення лівого шлуночка, що призводить до розвитку найбільш прогностично несприятливих типів геометрії лівого шлуночка: концентричної та ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у 12% і 32% хворих.

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

5. Наявність атеросклеротичних уражень брахіоцефальних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу II ст., на відміну від пацієнтів без каротидного атеросклерозу, асоційована з вірогідним збільшенням середньої тривалості пароксизмів фібриляції передсердь на 36,4%, які були зареєстровані у 10,0% хворих, та добової кількості поодиноких (на 47,6%) і парних (у 4,2 раза) вентрикулярних екстрасистол.

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

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

аритмогенезі.

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Значення рівня УТ II у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що перевищують 0,2 нг/мл, слід розглядати як маркер атерогенезу та аритмогенезу, що диктує необхідність проведення імпульсно-хвильової дуплексної кольорової доплерографії екстракраніальних артерій з метою визначення товщини інтима-медіального сегмента загальної сонної артерії та добового моніторингу ЕКГ для кількісного аналізу аритмій.

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

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

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах: посібник / Нац. акад. мед. наук України, ННЦ «Ін-т кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»; під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К. : Гордон, 2016. – 261 с.
2. Горбась І. М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку / І. М. Горбась // Львівський клінічний вісник. – 2013. – № 3. – С. 45–48.
3. Сіренко Ю. М. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення / Ю. М. Сіренко // Проблеми безперервної мед. освіти та науки. – 2014. – № 2. – С. 6–10.
4. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T. W. Hansen [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.
5. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 1056–1064.
6. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review / S. A. Peters, H. M. den Ruijter, M. L. Bots, K. G. Moons // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 177–184.
7. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study / V. Nambi, L. Chambless, A. R. Folsom [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1600–1607.
8. Фуштей І. М. Особливості ремоделювання судин та маркери імунно-запальної відповіді у хворих на ГХ II стадії / І. М. Фуштей, В. О. Мочоний // Світ медицини та біології. – 2015. – № 4 (53). – С. 77–82.
9. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left

- ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T. W. Hansen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1928–1936.
10. Agoşton-Coldea L. Arterial stiffness and left ventricular diastolic function in the patients with hypertension / L. Agoşton-Coldea, T. Mocan, C. Bobar // *Rom. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 46, № 4. – P. 313–321.
 11. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients / K. Heusser, J. Tank, S. Engeli [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 619–626.
 12. Mehta P. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system / P. K. Mehta, K. K. Griendling // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 82–97.
 13. Zhang F. Different effects of angiotensin II and angiotensin-(1-7) on vascular smooth muscle cell proliferation and migration / F. Zhang, Y. Hu, Q. Xu, S. Ye // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 5. – P. e12323.
 14. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme / K. E. Bernstein, F. S. Ong, W. L. Blackwell [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – Vol. 65 (1). – P. 1–46.
 15. New frontiers in the intrarenal Renin-Angiotensin system: critical review of classical and new paradigms / J. L. Zhuo, F. M. Ferrao, Y. Zheng, X. C. Li // *Front Endocrinol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 166.
 16. Коваль С. Н. Роль нового пептидного гормона уротензина II в патогенезе артериальной гипертензии и сахарного диабета / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко, О. В. Мысниченко // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – № 1 (9). – С. 23–26.
 17. The involvement of transforming growth factor-beta1 secretion in urotensin II-induced collagen synthesis in neonatal cardiac fibroblasts / H. Y. Dai, W. Q. Kang, X. Wang [et al.] // *Regul. Pept.* – 2007. – Vol. 140 (1-2). – P. 88–93.
 18. Urotensin II stimulates vascular endothelial growth factor secretion from adventitial fibroblasts in synergy with angiotensin II / N. Song, W. Ding,

- S. Chu [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76 (5). – P. 1267–1273.
19. Emerging roles for vasoactive peptides in diagnostic and therapeutic strategies against atherosclerotic cardiovascular diseases / T. Watanabe, K. Sato, F. Itoh [et al.] // *Curr. Protein and Peptide Sci.* – 2013. – Vol. 14 (6). – P. 472–480.
 20. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group ‘Hypertension Arrhythmias and Thrombosis’ of the European Society of Hypertension / A. J. Manolis, E. A. Rosei, A. Coca [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1–14.
 21. Vester E. G. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias / E. G. Vester // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2008. – Vol. 133 (suppl. 8). – P. 261–265.
 22. Vasylenko A.M. Features of cardiac rhythm disorders and conduction disturbances in patients with arterial hypertension / A. M. Vasylenko // *Запорожский медицинский журнал.* – 2017. – №2 (101). – С. 124-128.
 23. Ена Л. М. Артериальная гипертензия и нарушения ритма сердца / Л. М. Ена, В. Е. Кондратюк, И. В. Мудрук // *Укр. кардіол. журн.* – 2011. – № 4. – С. 108–117.
 24. Law M. R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M. R. Law, J. K. Morris, N. J. Wald // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – P. 1665–1683.
 25. Potential of the Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) Telmisartan, Irbesartan, and Candesartan for Inhibiting the HMGB1/RAGE Axis in Prevention and Acute Treatment of Stroke / K. Kikuchi, S. Tanchaoren, T. Ito [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 18899–18924.
 26. Трисветова Е. Л. Эффективность лерканидипина в снижении риска развития осложнений при артериальной гипертензии / Е. Л. Трисветова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2015. – № 11 (2). – С. 202–208.
 27. ARB-Based Single-Pill Platform to Guide a practical therapeutic approach to

- hypertensive patients / M. Volpe, A. de la Sierra, R. Kreutz [et al.] // *High Blood press. Cardiovasc. Prev.* – 2014. – Vol. 21. – P. 137–147.
28. Остроумова О. Д. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии / О. Д. Остроумова, О. В. Бондарец, Т. Ф. Гусева // *Системные гипертензии.* – 2014. – № 2. – С. 62–66.
29. Визир В. А. Влияние лерканидипина на мозговую гемодинамику больных с артериальной гипертензией, ассоциированной со стенотическим поражением сонных артерий / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Кровообіг та гемостаз.* – 2007. – № 4. – С. 46–51.
30. Sakurai-Yamashita Y. Lercanidipine Rescues Hippocampus Pyramidal Neurons from Mild Ischemia-Induced Delayed Neuronal Death in SHRSP / Y. Sakurai-Yamashita, N. Harada, M. Niwa // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 31 (4). – P. 561–567.
31. Cao T. S. Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke / T. S. Cao, V. M. Huynh, V. H. Tran // *Med. Res. Opin.* – 2015. – Vol. 31 (1). – P. 163–170.
32. Коваленко В. М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В. М. Коваленко, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренко. – К. : МОПІОН, 2010. – С. 262–269.
33. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.
34. Голяченко О. М. Демографічні процеси в Україні в роки незалежності / О. М. Голяченко, А. О. Голяченко // *Вісник наук. досліджень.* – 2011. – № 4. – С. 38–41.
35. Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті: 2012 рік / МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». – К., 2013. – 190 с.
36. Молчанов Д. Путь профилактической кардиологии: от контроля

- основных факторов риска к улучшению совокупного клинического прогноза / Д. Молчанов // Здоров'я України. – 2008. – № 1. – С. 8–9.
37. Worldwide prevalence of hypertension : a systematic review / P. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 22. – P. 11–19.
38. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier, R. S. Cooper, J. R. Banegas [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 289. – P. 2363–2369.
39. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html.
40. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: аналітично-статистичний посібник / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2012. – 211 с.
41. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу: аналітично-статистичний посібник / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 239 с.
42. Найбільші 10 досягнень у боротьбі з серцево-судинними захворюваннями та інсультом у 2010 році за підсумками щорічної конференції Американської асоціації серця // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – № 1 (15). – С. 45–47.
43. Speth R. C. Update on the Renin-Angiotensin System / R. C. Speth, M. J. Giese // J. Pharmacol. Clin. Toxicol. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 1004.
44. Network Modeling Reveals Steps in Angiotensin Peptide Processing / J. H. Schwacke, J. C. Spainhour, J. L. Ierardi [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 61. – P. 690–700.
45. Atlas of tissue rennin-angiotensin-aldosterone system in human: A transcriptomic meta-analysis [Електронний ресурс.] / A. Nehme, C. Cerutti, N. Dhaouadi [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – (10035). – Режим доступу:

doi: 10.1038/srep10035.

46. Журавлева Л. В. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 66–70.
47. Кобалава Ж. Д. Сартаны, ингибиторы АПФ и клинические эффекты блокады РААС: больше вопросов, чем ответов? / Ж. Д. Кобалава // Здоров'я України. – 2008. – № 11 (1). – С. 17–18.
48. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Pt I : Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114 (25). – P. 2850–2870.
49. Govender M. M. A Subpressor Dose of Angiotensin II Elevates Blood Pressure in a Normotensive Rat Model by Oxidative Stress / M. M. Govender, A. Nadar // Physiol. Res. – 2015. – Vol. 64. – P. 153–159.
50. Augmented Blood Pressure Variability in Hypertension Induced by Angiotensin II in Rats / Danfeng Jiang, Mariko Tokashiki, Hidetaka Hayashi [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 163–169.
51. Activation of central PPAR- γ attenuates angiotensin II-induced hypertension / Y. Yu, B. J. Xue, S. G. Wei [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015. – Vol. 66 (2). – P. 403–411.
52. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling / M. Pacurari, R. Kafoury, P. B. Tchounwou, K. Ndebele // Int. J. Inflam. – 2014. – 2014. – P. 689360.
53. Renin inhibition reduces atherosclerotic plaque neovessel formation and regresses advanced atherosclerotic plaques / H. Wu, X. W. Cheng, L. Hu [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 237. – P. 739–747.
54. Mason R. P. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil / R. P. Mason // Vasc. Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 405–416.

55. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice / P. Libby, Y. Okamoto, V. Z. Rocha, E. Folco // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 213–220.
56. Ridker P. M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT) / P. M. Ridker // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7, suppl. 1. – P. 332–339.
57. Inflammation, oxidative stress and rennin angiotensin system in atherosclerosis / K. Husain, W. Hernandez, R. A. Ansari, L. Ferder // *World J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 6 (3). – P. 209–217.
58. Angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy in vitro is TAK1-dependent and Smad2/3-independent / J. Watkins, G. M. Borthwick, R. Oakenfull [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35, N 4. – P. 393–398.
59. Sriramula S. Tumor necrosis Factor-Alpha is Essential for Angiotensin II-induced Ventricular Remodeling: Role for Oxidative Stress / S. Sriramula, J. Francis // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (9). – P. e0138372.
60. Ehrlich J. R. Novel approaches for pharmacological management of atrial fibrillation / J. R. Ehrlich, S. Nattel // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69. – P. 757–774.
61. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes / W. C. Ko, C. Y. Hong, S. M. Hou [et al.] // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75. – P. 1592–1600.
62. The role of the rennin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-Is and ARBS / G. Novo, D. Guttilla, G. Fazio [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 66. – P. 345–351.
63. Prevention of atrial fibrillation by rennin-angiotensin system inhibition a meta-analysis / M. P. Schneider, T. A. Hua, M. Bohm [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2299–2307.
64. Angiotensin II-induced changes of calcium sparks and ionic currents in human atrial myocytes: Potential role for early remodeling in atrial

- fibrillation / N. Gassanov, M. C. Brandt, G. Michels [et al.] // *Cell Calcium*. – 2006. – Vol. 39. – P. 175–186.
65. Angiotensin II type 1 receptor mediates partially hyposmotic-induced increase of IKs current in guinea pig atrium / D. P. Zankov, F. Toyoda, M. Omatsu-Kanbe [et al.] // *Pflugers Arch*. – 2009. – Vol. 458. – P. 837–849.
66. Inhibition of angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and associated ventricular arrhythmias by a p21 activated kinase 1 bioactive peptide / R. Wang, Y. Wang, W. K. Lin [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (7). – P. e10197.
67. Ross B. Role of urotensin II in health and disease / B. Ross, K. McKendy, A. Giaid // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. R1156–R1172.
68. Increased plasma urotensin-II and carotid atherosclerosis are associated with vascular dementia / Y. Ban, T. Watanabe, T. Suguro [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2009. – Vol. 16. – P. 179–187.
69. Urotensin II inhibited the proliferation of cardiac side population cells in mice during pressure overload by JNK-LRP6 signalling / Z. Chen, J. Xu, Y. Ye [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2014. – Vol. 18. – P. 852–862.
70. Urotensin II-induced collagen synthesis in cultured smooth muscle cells from rat aortic media and a possible involvement of transforming growth factor- β 1/Smad2/3 signaling pathway / J. Zhao, W. Ding, N. Song [et al.] // *Regul. Pept.* – 2013. – Vol. 182. – P. 53–58.
71. Kehat I. Molecular pathways underlying cardiac remodeling during pathophysiological stimulation / I. Kehat, J. D. Molkentin // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 2727–2735.
72. Creemers E. E. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart / E. E. Creemers, Y. M. Pinto // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 265–272.
73. Chronic urotensin-II infusion induces diastolic dysfunction and enhances collagen production in rats / L. Tran, A. R. Kompa, W. Kemp [et al.] //

- Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2010. – Vol. 298. – P. H608–H613.
74. Urotensin-2 promotes collagen synthesis via ERK1/2-dependent and ERK1/2-independent TGF- β 1 in neonatal cardiac fibroblasts / H. Y. Dai, T. He, X. L. Li [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 2011. – Vol. 35. – P. 93–98.
75. The effect of urotensin II on cardiac function of rats and its electrophysiological mechanism / Q. H. Han, W. Y. Liu, C. J. Li [et al.] // *Chinese J. Integr. Med. Cardio. Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 9. – P. 1479–1481.
76. Serum urotensin II levels in patients with non-dipper hypertension / A. R. Erbay, M. Meric, H. Alacam [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2013. – Vol. 35 (7). – P. 506–511.
77. Association between human urotensin II and essential hypertension—a 1:1 matched case-control study / H. Peng, M. Zhang, X. Cai [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (12). – P. e81764.
78. Urotensin II promotes atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits / Y. Li, S. Zhao, Y. Wang [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (4). – P. e95089.
79. Urotensin II differentially regulates macrophage and hepatic cholesterol homeostasis / R. S. Kiss, Z. You, J. Genest Jr. [et al.] // *Peptides.* – 2011. – Vol. 32 (5). – P. 956–963.
80. Human urotensin II promotes hypertension and atherosclerotic cardiovascular diseases / T. Watanabe, S. Arita, Y. Shiraishi [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16 (5). – P. 550–563.
81. Genetic and pharmacological manipulation of urotensin II ameliorate the metabolic and atherosclerosis sequelae in mice / Z. You, J. Genest Jr., P. O. Barrette [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol.* – 2012. – Vol. 32 (8). – P. 1809–1816.
82. Moore K. J. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis / K. J. Moore, I. Tabas // *Cell.* – 2011. – Vol. 145 (3). – P. 341–355.
83. Autocrine Human Urotensin II Enhances Macrophage-Derived Foam Cell Formation in Transgenic Rabbits [Электронный ресурс] / Sihai Zhao,

- Yafeng Li, Shoucui Gao [et al.] // *BioMed. Res. Int.* – 2015. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/843959>.
84. Increased expression of urotensin II, urotensin II-related peptide and urotensin II receptor mRNAs in the cardiovascular organs of hypertensive rats: comparison with endothelin-1 / T. Hirose, K. Takahashi, N. Mori [et al.] // *Peptides.* – 2009. – Vol. 30 (6). – P. 1124–1129.
85. Olkkonen V. M. Macrophage oxysterols and their binding proteins: roles in atherosclerosis / V. M. Olkkonen // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2012. – Vol. 23 (5). – P. 462–470.
86. Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage subsets in atherosclerosis / G. Chinetti-Gbaguidi, S. Colin, B. Staels // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 12 (1). – P. 10–17.
87. Urotensin II increases foam cell formation by repressing ABCA1 expression through the ERK/NF- κ B pathway in THP-1 macrophages / Y. Wang, J. F. Wu, Y. Y. Tang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Communicat.* – 2014. – Vol. 452 (4). – P. 998–1003.
88. Urotensin II-induced endothelin-1 expression and cell proliferation via epidermal growth factor receptor transactivation in rat aortic smooth muscle cells / C. S. Tsai, S. H. Loh, J. C. Liu [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 206 (1). – P. 86–94.
89. Urotensin II immunoreactivity in the human circulation: evidence for widespread tissue release / Y. H. Chen, T. G. Yandle, A. M. Richards, S. C. Palmer // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55 (11). – P. 2040–2048.
90. Yoshimoto T. Role of urotensin II in peripheral tissue as an autocrine/paracrine growth factor / T. Yoshimoto, M. Matsushita, Y. Hirata // *Peptides.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1775–1781.
91. Angiotensin II mediates urotensin II expression by hypoxia in cultured cardiac fibroblast / K. G. Shyu, B. W. Wang, W. J. Chen [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 42 (suppl. 1). – P. 17–26.
92. No effect on central or peripheral blood pressure of systemic urotensin II

- infusion in humans / J. T. Affolter, D. E. Newby, I. B. Wilkinson I. B. [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 54. – P. 617–621.
93. Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vascular tissue isolated from the rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey / S. A. Douglas, A. C. Sulpizio, V. Piercy [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 131. – P. 1262–1274.
94. Role of UTS2 gene in the genetic susceptibility to atrial fibrillation in the Chinese population [Электронный ресурс] / J. Zhao, W. H. Ding, S. Y. Chu [et al.] // *Postgrad. Med. J.* – Режим доступа: doi:10.1136/postgradmedj-2015-133699.
95. Relation of urotensin II levels to lone atrial fibrillation / L. Zhang, R. Ding, Y. Zhen, Z. G. Wu // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 (7). – P.1045.
96. Urotensin II promotes vagal-mediated bradycardia by activating cardiac-projecting parasympathetic neurons of nucleus ambiguous / G. C. Brailoiu, E. Deliu, J. E. Rabinowitz [et al.] // *J. Neurochem.* – 2014. – Vol. 129. – P. 628–636.
97. Yiu K. H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications / K. H. Yiu, H. F. Tse // *J. Hum. Hypertens.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 380–388.
98. Aidietis A. Hypertension and cardiac arrhythmias / A. Aidietis, A. Laucevicius, G. Marinscis // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, № 25. – P. 2545–2555.
99. Cosio F. G. A peek at AF myocardial substrate through the signal-averaged ECG? / F. G. Cosio // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 939–941.
100. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study / A. Jahangir, V. Lee, P. A. Friedman [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 3050–3056.
101. Direct action of an angiotensin II receptor blocker on angiotensin II-induced left atrial conduction delay in spontaneously hypertensive rats / N. Matsuyama, T. Tsutsumi, N. Kubota [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2009. –

- Vol. 32. – P. 721–726.
102. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation / C. Medi, J. M. Kalman, S. J. Spence [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22. – P.1317–1324.
 103. Short term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: A study in an ovine hypertensive model / D. H. Lau, L. Mackenzie, D. J. Kelly [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010.– Vol. 7. – P. 396–404.
 104. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation / P. M. Kistler, P. Sanders, M. Dodic [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 3045–3056.
 105. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model / D. J. Kelly, P. J. Psaltis, A. G. Brooks [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1282–1290.
 106. Remodeling of atrial ATP-sensitive K(+) channels in a model of salt-induced elevated blood pressure / J. M. Lader, C. Vasquez, L. Bao [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301. – P. H964–974.
 107. Increased susceptibility to atrial tachyarrhythmia in spontaneously hypertensive rat hearts / S. C. Choisy, L. A. Arberry, J. C. Hancox, A. F. James // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 498–505.
 108. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation / H. Dimitri, M. Ng, A. G. Brooks [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9. – P. 321–327.
 109. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal / U. Schotten, S. Verheule, P. Kirchhof, A. Goette A. // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 265–325.
 110. Pioglitazone attenuates inflammatory atrial fibrosis and vulnerability to

- atrial fibrillation induced by pressure overload in rats / O. Kume, N. Takahashi, O. Wakisaka [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – P. 278–285.
111. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation / T. Yamashita, A. Sekiguchi, Y. K. Iwasaki [et al.] // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74. – P. 262–270.
112. Friedrichs K. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation / K. Friedrichs, A. Klinke, S. Baldus // *Trends Mol. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 556–563.
113. Blood pressure control improves left ventricular diastolic function and reduces arrhythmia frequency in hypertensive patients / M. K. Batur, O. Onalan, A. Yildirim [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2008. – Vol. 5. – P. 40.
114. Латфуллин И. А. Поздние потенциалы желудочков / И. А. Латфуллин, З. Ф. Ким, Г. М. Тептин // *Вестник аритмологии*. – 2008. – № 53. – С. 44–55.
115. Frohlich E. D. Pressure overload / E. D. Frohlich, D. Susic // *Heart Fail. Clin.* – 2012. – Vol. 8. – P. 21–32.
116. Drazner M. H. The progression of hypertensive heart disease / M. H. Drazner // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 327–334.
117. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren, R. B. Devereux, P. N. Casale [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 345–352.
118. Brachial blood pressure-independent relations between radial late systolic shoulder-derived aortic pressures and target organ changes / G. R. Norton, O. H. Majane, M. J. Maseko [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – P. 885–892.
119. Ruilope L. M. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients / L. M. Ruilope, R. E. Schmieder // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 500–508.
120. Leg blood pressure measured in orthostatic posture is associated with left

- ventricular mass in normotensive subjects / T. Gemignani, J. R. Matos-Souza, K. G. Franchini, W. Jr. Nadruz // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1083–1087.
121. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiography guide the pharmacological treatment? / D. F. Dávila, J. H. Donis, R. Odreman [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 124. – P. 134–138.
122. Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry / R. S. Velagaleti, P. Gona, D. Levy [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2252–2258.
123. Ruwhof C. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways / C. Ruwhof, A. van der Laarse // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 47. – P. 23–37.
124. Araujo M. Oxidative stress in hypertension: role of the kidney / M. Araujo, C. S. Wilcox // *Antioxidants & redox signaling.* – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 74–101.
125. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets / G. R. Drummond, S. Selemidis, K. K. Griendling, C. G. Sobey // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2011. – Vol. 10. – P. 453–471.
126. Renna N. F. Pathophysiology of Vascular Remodeling in Hypertension / N. F. Renna, N. de las Heras, R. M. Miatello R. M. // *Int. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 13. – P. 808353.
127. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases / B. J. van Varik, R. J. Rennenberg, C. P. Reutelingsperger [et al.] // *Front. Genet.* – 2012. – Vol. 3. – P. 290.
128. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension / F. R. Roque, A. M. Briones, García-Redondo A. B. [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 168 (3). – P. 686–703.
129. Notch activation mediates angiotensin II-induced vascular remodeling by

- promoting the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells / Y. Ozasa, H. Akazawa, Y. Qin [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2013. – Vol. 36 (10). – P. 859–865.
130. Harrison D. G. The immune system in hypertension / D. G. Harrison // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2014. – Vol. 125. – P. 130–140.
131. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis / A. Rudijanto // *Acta Med. Indones.* – 2007. – Vol. 39. – P. 86–93.
132. Chiou W. F. 3,4-Di-Ocaffeoylquinic Acid Inhibits Angiotensin-II-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration by Downregulating the JNK and PI3K/Akt Signaling Pathways [Электронный ресурс] / W. F. Chiou, C. C. Chen, B. L. Wei // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2011. – 634502. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752164>.
133. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell, M. Lehto, E. Gerds [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45 (5). – P. 712–719.
134. Candesartan causes long-last antagonism of angiotensin II receptor-mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabolite (EXP-3174) / T. Abrahamsson, L. Karp, I. Brabdl-Eliasson [et al.] // *Blood Pressure.* – 2000. – Vol. 9. – Abstr. suppl. – P. 1–52.
135. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study) / L. H. Lindholm, M. Persson, P. Alaupovic [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1563–1574.
136. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study /

- C. Cuspidi, M. L. Muiesan, L. Valagussa [et al.]; CATCH investigators // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20 (11). – P. 2293–2300.
137. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial / H. Lithell, L. Hansson, I. Skoog [et al.]; SCOPE Study Group // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 875–886.
138. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 1699–1703.
139. Сиренко Ю. Н. Дигидропиридиновые антагонисты кальция - новый резерв снижения риска при артериальной гипертензии / Ю. Н. Сиренко // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – № 1 (9). – С. 47-52.
140. Burnier M. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with hypertension: results of a Phase IV study in general practice / M. Burnier, U. E. Gasser // *Expert. Opin Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8914. – P. 2215–2223.
141. Lercanidipine hydrochloride versus felodipine sustained-release for mild-to-moderate hypertension: a multi-center, randomized clinical trial / Y. Wu, M. Xu, H. Wang [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – Vol. 1 (31). – P. 171–176.
142. Blood Pressure and Metabolic Effect of a Combination of Lercanidipine with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice / A. F. Cicero, B. Gerocarni, M. Rosticci [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2012. – Vol. 34 (2). – P. 113–117.
143. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipineenalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial / G. Mancia, A. Coca, I. Chazova [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (8). – P. 1700–1707.
144. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential

- hypertension / C. I. De Ciuceis, M. Salvetti, C. Rossini [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (3). – P. 565–574.
145. Lercanidipine improve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis undergoing renal artery intervention? / M. I. Peng, X. J. Jiang, H. Dong [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – Vol. 31 (1). – P. 177–182.
146. Жарінов О. Й. Навантажувальні проби в кардіології / О. Й. Жарінов, В. О. Куць, Н. В. Тхор. – К. : Медицина світу, 2006. – С. 10–50.
147. Meschia J. F. Diagnosis and invasive management of carotid atherosclerotic stenosis / J. F. Meschia, T. G. Brott, R. W. Hobson // *Mayo Clin. Proc.* – 2007. – Vol. 82 (7). – P. 851–858.
148. Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М. : Реальное время, 2003. – С. 83–106.
149. Asmi M. H. A practical guide to echocardiography / M. H. Asmi, M. J. Walsh – London : Chapman & Hall Medical, 1995. – 260 p.
150. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – М. : Практика, 2005. – 344 с.
151. Guidelines for 24-h non-invasive ambulatory blood pressure monitoring: report from the Italian Society of Hypertension / G. Parati, S. Bosi, M. Castellano, M. Cristofari [et al.] // *High Blood Pressure.* – 1995. – Vol. 4. – P. 168–174.
152. Аксельрод А. С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А. С. Аксельрод, П. Ш. Чомахидзе, А. Л. Сыркин; под ред А. Л. Сыркина. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МИА, 2010. – 192 с.
153. O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement / E. O'Brien // *J. Hypertens.* – 2003. – № 21. – P. 821–848.
154. Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.

155. Жарінов О. Й. Холтерівське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування, діагностичні можливості, показання / О. Й. Жарінов, М. С. Сороківський, У. П. Черняга-Ройко // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 122–127.
156. Практичний посібник з імуноферментного аналізу / [Н. В. Іванська, О. М. Кислих, О. В. Максименок та ін.]. – К. : Діапоф-Мед, 2005. – С. 28–35.
157. Portsmann T. Enzyme immunoassay techniques. An Overview / T. Portsmann, S. T. Kiessig // J. Immunol. Methods. – 1992. – Vol. 150. – P. 5–21.
158. Пэтри А. Наглядная статистика в медицине / А. Пэтри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
159. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 70 с.
160. Descriptive Statistics The Specification of Statistical Measures and Their Presentation in Tables and Graphs. Part 7 of a Series on 42 Evaluation of Scientific Publications / A. Spriestersbach, B. Röhrig, J.-B. Du Prel [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2009. – Vol. 106. – P. 578–583.
161. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease / R. H. Fagard, L. Thijs, J. A. Staessen [et al.] // Blood Press. Monit. – 2008. – Vol. 13. – P. 325–332.
162. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study / A. De la Sierra, J. R. Banegas, J. Segura [et al.] // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 713–719.
163. Bliziotis I. A. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. A. Bliziotis, A. Destounis, G. S. Stergiou // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 1289–1299.

164. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study / R. Sega, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 1777–1783.
165. Conen D. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / D. Conen, F. Bamberg // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1290–1299.
166. Predictive role of the night-time blood pressure / T. W. Hansen, Y. Li, J. Boggia [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 3–10.
167. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals // *Chronobiol. Intern.* – 2013. – Vol. 30 (3). – P. 355–410.
168. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension / R. H. Fagard, L. Thijs, J. A. Staessen [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – Vol. 23. – P. 645–653.
169. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study / H. Guo, Y. Tabara, M. Igase [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2010. – Vol. 33 (1). – P. 32–36.
170. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension / P. M. Rothwell, S. C. Howard, E. Dolan [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 895–905.
171. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) / A. F. Members, J. Perk, G. D. Backer [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – Vol. 17. – P. 1635–1701.
172. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.

173. Effects of age, gender and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E0) and the ratio of transmitral early peak velocity to E0 (E/E0) / J. De Sutter, J. De Backer, N. Van de Veire [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 1020–1023.
174. Tissue Doppler E/ E0ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study / A. S. Sharp, R. J. Tapp, S. A. Thom [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 747–752.
175. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications / W. P. Abhayaratna, J. B. Seward, C. P. Appleton [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2357–2363.
176. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией / [А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонова, Н. М. Чихладзе и др.]. – М. : Атмосфера, 2008. – С. 33–35.
177. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J. H. Stein, C. E. Korcarz, R. T. Hurst [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 93–111.
178. Глоба М. В. Ультрасонографія в діагностиці гіпертонічної ангіопатії магістральних артерій голови і шиї та прогнозуванні ризику церебральної ішемії / М. В. Глоба, М. Р. Костюк М. Р. // *Артериальная гипертензия.* – 2011. – № 2. – С. 24–26.
179. Роль ультразвуковых методов исследования на этапах медикаментозного и хирургического лечения сосудисто-мозговой недостаточности / Г. И. Кунцевич, М. М. Танащян, С. И. Скрылев [и др.] // *Клинич. физиология кровообращения.* – 2009. – № 4. – С. 63–69.
180. Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М. : Реал-Тайм, 2007. – 416 с.

181. Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 350 с.
182. Кондратюк В. Є. Статеві відмінності структурно–функціонального стану серця та судин, системної та інтракардіальної гемодинаміки, біоелектричної активності і гомогенності міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В. Є. Кондратюк // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1-2. – С. 54–61.
183. 2011 ACCF / AHA / HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 57, № 2. – P. 223–242.
184. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation / G. F. Mitchell, R. S. Vasan, M. J. Keyes [et al.] // J. Am. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 297, № 7. – P. 709–715.
185. Prospective study of interleukin-6 and the risk of malignant ventricular tachyarrhythmia in ICD-recipients. A pilot study / F. Streitner, J. Kuschyk, C. Veltmann [et al.] // Cytokine. – 2007. – Vol. 40 (1). – P. 30–34.
186. Голицин С. П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца / С. П. Голицин // Вестн. аритмологии. – 2008. – № 21. – С. 30–42.
187. Искендеров Б. Г. Частота и характер нарушений ритма и проводимости сердца у больных с различными клинко-патогенетическими вариантами гипертонической болезни / Б. Г. Искендеров, Т. Н. Вакина, Т. М. Шибаета // Клинич. медицина. – 2004. – № 8. – С. 21–24.
188. Бобров В. А. Экстрасистолия: клиническое значение, диагностика и лечение / В. А. Бобров, И. В. Давыдова // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 22 (302). – С. 12-16.
189. Therapeutic targets in hypertension: is there a place for antagonists of the most potent vasoconstrictors? / F. R. Giachini, G. E. Callera,

- F. S. Carneiro [et al.] // *Exp. Opin Targets.* – 2008. – Vol. 12 (3). – P. 327–339.
190. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease / P. Holvoet // *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* – 2008. – Vol. 70 (3). – P. 193–219.
191. Waeber B. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? / B. Waeber, A. de la Sierra, L. M. Ruilope // *J. Hypertens. Suppl.* – 2009. – Vol. 27. – P. S13–18.
192. Bomback A. S. Interaction of Aldosterone And Extracellular Volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney Disease: A narrative Review / A. S. Bomback, P. J. Klemmer // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 30 (2). – P. 140–146.
193. Mineralocorticoid Receptor Antagonism Attenuates glomerular Filtration barrier Remodeling in the transgenic Ren2 rat / A. Whaley-Connell, J. Habibi, Y. Wei [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 296 (5). – P. 1013–1022.
194. Paul M. Physiology of local rennin-angiotensin systems / M. Paul, A. P. Mehr, R. Kreutz // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 747–780.
195. Intratubular rennin-angiotensin system in hypertension / L. G. Navar, H. Kobori, M. C. Prieto, R. A. Gonzalez Villalobos // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 355–362.
196. Візір В. А. Особливості церебрального кровотоку, порушень серцевого ритму та провідності у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В. А. Візір, В. В. Школовий // *Медичні перспективи.* – 2015. – Т. XX, № 3. – С. 15–21.
197. Візір В. А. Серцево-судинне ремоделювання та рівень сироваткового уротензину II у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / В. А. Візір, В. В. Школовий, О. В. Деміденко // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2015. – № 1 (22). – С. 26–30.

198. Школовий В. В. Показники кардіального ремоделювання, порушення серцевого ритму та провідності у пацієнтів на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з каротидним атеросклерозом в динаміці лікування кандесартаном та лерканідипіном / В. В. Школовий // Журн. клінічних та експериментальних мед. досліджень. – 2015. – № 4 (3). – С. 579–588.
199. Візір В. А. Особливості добового моніторингу артеріального тиску, сироваткового рівня уротензину II та ангіотензину II, васкулярного ремоделювання та екстракраніального кровотоку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / В. А. Візір, В. В. Школовий, А.В. Абрамов // Запорж. мед. журн. – 2015. – № 6 (93). – С. 4–9.
200. Vizir V. A. Relationship between cardiac rhythm disorders, serum urotensin II and angiotensin II levels in patients with stage II hypertension and carotid atherosclerosis in dynamics of treatment with candesartan and lercanidipine / V. A. Vizir, O. V. Demidenko, V. V. Shkolovyi // Запорж. мед. журн. – 2016. – № 5 (98). – С. 10–14.
201. Vizir V. A. Features of 24-hour monitoring of blood pressure, serum urotensin II and angiotensin II in patients with arterial hypertension / V. A. Vizir, V. V. Shkolovyi // Vydavatel «Osviceni». – Прага, 2015. – Р. 967–976.
202. Визир В. А. Особенности васкулярного ремоделирования и экстракраниального кровотока, сывороточного уровня уротензина II и ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией / В. А. Визир, В. В. Школовой // Современные проблемы науки и образования: материалы междунар. молодеж. науч.-практ. конф., 20 нояб. 2015 г., г. Астана, Казахстан. – Астана : Мир науки, 2015. – С. 356–365.
203. Школовий В. В. Особливості порушень серцевого ритму та провідності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В. В. Школовий // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014: зб. тез

- всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 152.
204. Школовий В. В. Особливості нейрогуморальної активації у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В. В. Школовий // Міжнар. наук.-практ. конф. «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання», 10-11 квіт. 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 90–93.
205. Школовий В. В. Взаємозв'язок добового профілю артеріального тиску і рівня уротензину II у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / В.В. Школовий // Сучасні аспекти медицини і фармації - 2015 : зб. тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 132–133.
206. Disturbed left atrial function is associated with paroxysmal atrial fibrillation in hypertension / E. Tenekecioglu, F. V. Agca, O. A. Ozluk [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 102 (3). – P. 253–262.
207. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke / A. Bouzas-Mosquera, F. J. Broullón, N. Álvarez-García [et al.] // *CMAJ.* – 2011. – Vol. 183(10). – P. 657-664.
208. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS) / J. R. Kizer, J. N. Bella, V. Palmieri [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151(2). – P. 412-418.
209. Задорожная М. П. Спорные вопросы эхокардиографического определения массы миокарда левого желудочка и его гипертрофии (аналитический обзор и собственные наблюдения) / М. П. Задорожная, В. В. Разумов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 6. – С. 14-17.
210. Школовий В. В. Динаміка сироваткового рівня уротензину II та порушень серцевого ритму і провідності у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з оклюзійно-стенотичними ураженнями

- брахіоцефальних артерій, під впливом лікування кандесартаном та лерканідипіном / В. В. Школовий // IX Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання клінічної медицини», 30 жовт. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 116–118.
211. Школовий В. В. Вплив терапії кандесартаном та лерканідипіном на динаміку сироваткового рівня уротензину II у хворих з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзійно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій / В. В. Школовий // Міжнар. наук.-практ. конф. «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.». – Одеса:, 2015. – С. 88–91.
212. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. – С. 13–18.
213. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
214. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men / K. Bjorklund, L. Lind, B. Zethelius [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1691–1697.
215. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities / M. Kikuya, A. Hozava, T. Ohokubo [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 36. – P. 901–906.
216. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 1265–1270.
217. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis / D. Sander, C. Kukla, J. Klingelhofer [et al.] //

- Circulation. – 2010. – Vol. 102. – P. 1536–1541.
218. Германова О. А. Артериальная гипертензия и атеросклероз сонных артерий: особенности диагностики, течения, принципы хирургической коррекции : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / О. А. Германова. – Самара, 2010. – 13 с.
219. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives / K. Kario, T. G. Pickering, T. Matsuo [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 852–857.
220. Katholi R. E. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications / R. E. Katholi, D. M. Couri // Card. Electrophysiol. Clin. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 207–220.
221. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R. Devereux, S. Kjeldsen [et al.] for the LIFE Study Group // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
222. Kannel W. Left ventricular hypertrophy and mortality: results from the Framingham Study / W. Kannel, J. Cobb // Cardiology. – 1992. – Vol. 81. – P. 291–298.
223. Kannel W. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study / W. Kannel, D. Levy, L. Cupples // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1987. – Vol. 10, suppl. 6. – P. 135–140.
224. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M. L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 731–738.
225. Current Perspectives on Left Ventricular Geometry in Systemic Hypertension / A. A. Oktay, C. J. Lavie, R. V. Milani [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2016. – Vol. 311 (4). – P. H1031–H1039.
226. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by

- losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study / P. M. Okin, R. B. Devereux, S. Jern [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 684–690.
227. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Without and With Blood Pressure Control Data From the PAMELA Population / G. Mancia, S. Carugo, G. Grassi [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 744–749.
228. Дуданов И. П. Геометрия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии на фоне стенозирующего церебрального атеросклероза / И. П. Дуданов, В. И. Петровский, В. А. Корнева // *Клинич. медицина*. – 2006. – № 3. – С. 28–31.
229. The Relationship of Carotid Arterial Stiffness and Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Hypertension / J. Jaroach, K. Łoboz-Grudzień, S. Magda [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2016. – Vol. 25 (2). – P. 263–272.
230. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ингибиторов АПФ / Г. В. Дзяк, Е. А. Коваль, Т. В. Колесник [и др.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2003. – № 6. – С. 67–78.
231. Prognostic value of 24-hour pressure variability / A. Fratolla, G. Parati, C. Cuspidi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1133–1137.
232. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [Электронный ресурс] / Zakeri R., Moulay G., Chai Q. [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9 (10). – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27758811>.
233. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome / P. Verdecchia, G. P. Reboldi, R. Gattobigio [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 218–223.
234. Особенности состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой

- системы и инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от геометрических особенностей левого предсердия / А. В. Барсуков, Д. В. Глуховской, А. В. Гордиенко [и др.] // *Врач-аспирант*. – 2012. – Т. 1, № 4. – С. 123–132.
235. Морфофункціональний стан серця і судин у хворих молодого віку з артеріальною гіпертензією / О. М. Біловол, І. І. Князькова, О. І. Циганков, М. О. Бабак // *Ліки України*. – 2014. – № 9 (185). – С. 74–79.
236. Кулик Н. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ремоделирование сосудов у больных артериальной гипертензией / Н. А. Кулик // *Вестн. Новгородского гос. ун-та*. – 2014. – Вып. 78. – С. 20–22.
237. Балашенко Н. С. Ремоделирование сердца и сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией I-II степени, возможности медикаментозной коррекции : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н. С. Балашенко. – Минск, 2016. – 9 с.
238. Feihl F. The macrocirculation and microcirculation of hypertension / F. Feihl, L. Liaudet, B. Waeber // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2009. – Vol. 11(3). – P. 182–189.
239. Nichols W. McDonald's Blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles / W. Nichols, M. O'Rourke, C. Vlachopoulos. – Edn. 6. – CRC Press: Hodder Arnold Publication, 2011. – 768 p.
240. Alterations of carotid arterial mechanics preceding the wall thickening in patients with hypertension / S. A. Kim, S. H. Park, S. H. Jo [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 248. – P. 84–90.
241. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial / A. Zanchetti, M. G. Bond, M. Hennig [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – С. 2422–2427.

242. Mannheim intima-media thickness consensus / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 18. – P. 346–349.
243. Baseline values but nontreatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) / A. Zanchetti, M. Hennig, R. Hollweck [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 1084–1090.
244. Стороженко С. Ю. Состояние периферического сосудистого сопротивления, мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией / С. Ю. Стороженко, Ю. И. Афанасьев // *Рос. мед. журн.* – 2009. – № 3. – С. 9–13.
245. Garg S. Colour Doppler Evaluation of Extracranial Carotid Arteries: A Clinical and Radiological Correlation / S. Garg, S. V. Kashikar, S. Phatak // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – Vol. 10 (1). – P. 6–10.
246. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / G. Howard, G. Burke, G. Evans [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 26. – P. 386–391.
247. Salonen J. T. Ultrasonically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease / J. T. Salonen, R. Salonen // *Arterioscleros. Thrombos.* – 2001. – Vol. 11. – P. 1245–1249.
248. Визир В. А. Взаимосвязь провоспалительной активации и тяжести стенотических поражений брахиоцефальных артерий атеросклеротической природы у больных с артериальной гипертензией / В. А. Визир, А. Е. Березин, А. В. Демиденко // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 216 (тематич. номер «Артериальная гипертензия»). – С. 14–18.
249. Носов В. П. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и состояния кровотока в сонных артериях у больных артериальной

- гипертензией пожилого и старческого возраста / В. П. Носов, Н. Н. Боровков, Н. И. Козенкова // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 41–44.
250. Cuspidi C. Extracardiac organ damage in essential hypertensives with left ventricular concentric remodelling / C. Cuspidi, V. Giudici, S. Meani // *J. Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 24 (6). – P. 380–386.
251. Reactive Oxygen Species, Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Dysfunction: The Link with Cardiac Arrhythmogenesis / G. Tse, B. P. Yan, Y. W. Chan [et al.] // *Front Physiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 313.
252. Conen D. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors / D. Conen, M. Adam, F. Roche // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126 (19). – P. 2302–2308.
253. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke / U. Ofoma, F. He, M. L. Shaffer [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 1 (5). – P. e002519.
254. Proietti M. Relationship between carotid intima-media thickness and non valvular atrial fibrillation type / M. Proietti, C. Calvieri, L. Malatino // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 238 (2). – P. 350–355.
255. Proietti M. Frequency of Left Ventricular Hypertrophy in Non-Valvular Atrial Fibrillation / M. Proietti, A. M. Marra, E. J. Tassone // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116 (6). – P. 877–882.
256. Uhm J. S. First-degree atrioventricular block is associated with advanced atrioventricular block, atrial fibrillation and left ventricular dysfunction in patients with hypertension / J. S. Uhm, J. Shim, J. Wi // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (5). – P. 1115–1120.
257. A comparison of cerebrospinal fluid and plasma urotensin-II. Concentrations in normotensive and hypertensive patients undergoing urological surgery during spinal anesthesia: a pilot study / J. P. Thompson, P. Watt, S. Sanghavi [et al.] // *Anest. Analg.* – 2003. – Vol. 97. – P. 1501–1503.

258. A role for urotensin-II in restenosis following ballon angioplasty: use os a selective UT receptor blocker / E. Rakowski, G. S. Hassan, D. Dhanak [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 785–791.
259. Wang M. Central arterial aging: humans to molecules / M. Wang, E. G. Lakatta // *Handbook of hypertension: arterial stiffness in hypertension* / ed. M. Safar. – Amsterdam : Elsevier, 2006. – P. 137–160.
260. Ezekowitz J. Anemia Is Common in Heart Failure and Is Associated With Poor Outcomes: Insights From a Cohort of 12 065 Patients With New-Onset Heart Failure / J. Ezekowitz, F. McAlister, P. Armstrong // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 223–225.
261. Reckelhoff J. F. Gender differences in the regulation of blood pressure / J. F. Reckelhoff // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1199–1208.
262. Chen Y. F. Androgendependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats / Y. F. Chen, A. J. Naftilan, S. Oparil // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 19. – P. 456–463.
263. Testosterone-dependent hypertension and upregulation of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats / L. L. Yanes, J. C. Sartori-Valinotti, R. Iliescu [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. F771–F779.
264. Possible pathogenic link between migraine and urotensin-II / U. Bicak, H. Karabiber, H. I. Ozerol [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1249–1253.
265. Urotensin II is raised in acute myocardial infarction and low levels predict risk of adverse clinical outcome in humans / S. Q. Khan, S. S. Bhandari, P. Quinn [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 117. – P. 323–328.
266. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension / B. M. Cheung, R. Leung, Y. B. Man, L. Y. Wong // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1341–1344.
267. Elevated plasma human urotensin-II-like immunoreactivity in ischemic cardiomyopathy / H. Lapp, G. Boerrigter, L. C. Costello-Boerrigter [et al.] //

- Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 93–97.
268. Sever P. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension / P. Sever, H. Holzgreve // J. Hum. Hypertens. – 1999. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. S69–S73.
269. Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in special patients group / P. Trenkwalder // Blood Pressure. – 2000. – Vol. 9 (suppl. 1). – P. 27–30.
270. Antihypertensive efficacy of candesartan in comparison to losartan: The CLAIM study / G. Bakris, A. Gradman, M. Reif [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2001. – Vol. 3. – P. 16–21.
271. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II receptor antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect / D. Elmfeldt, M. George, R. Hubner, B. Olofsson // J. Hum. Hypertens. – 1999. – Vol. 13 (suppl. 1). – P. S49–S57.
272. Omboni S. Antihypertensive efficacy of lercanidipine at 2.5, 5 and 10 mg in mild to moderate essential hypertensives assessed by clinic and ambulatory blood pressure measurements / S. Omboni, A. Zanchetti for the Multicenter Study Investigators // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16 (12, pt. 1). – P. 1831–1838.
273. A calcium antagonists vs a non-calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease / C. J. Repine, E. M. Handberg, R. M. Cooper-DeHoff [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290 (21). – P. 2805–2816.
274. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study / C. Escobar, V. Barrios, A. Calderón [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 208–214.
275. On behalf of the LVH study group. Effects of candesartan cilexetil on left ventricular and arterial structure and function in hypertensive patients / J. Spratt, A. Shiels, B. Williams [et al.] // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18 (suppl. 2). –

- P. S188.
276. Bang L. M. Lercandipine - a review of its efficacy management of hypertension / L. M. Bang, T. M. Chapman, K. L. Goa // *Drugs*. – 2003. – Vol. 22. – P. 2449–2472.
277. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients / R. Fogari, A. Mugellini, L. Corradi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18 (suppl. 2). – P. S65.
278. Hadi N. R. Role of NF- κ B and oxidative pathways in atherosclerosis: cross-talk between dyslipidemia and candesartan / N. R. Hadi, N. G. Yousif, M. S. Abdulzahra // *Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 31 (6). – P. 381–387.
279. Ono H. Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension / H. Ono, S. Minatoguchi, K. Watanabe // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31 (2). – P. 271–279.
280. Sabbatini M. Influence of treatment with Ca²⁺-antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats / M. Sabbatini, D. Tomassoni, F. Amenta // *Mechanisms of Ageing and Develop.* – 2001. – Vol. 122. – P. 795–809.
281. Makarounas-Kirchmann K. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers / K. Makarounas-Kirchmann, S. Glover-Koudounas, P. Ferrari // *Clin. Ther.* – 2009. – Vol. 31. – P. 1652–1663.
282. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension / Z. Zheng, H. Shi, J. Jia [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 365–374.
283. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies / M. Ojima, H. Igata, M. Tanaka [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2011. – Vol. 336. – P. 801–808.
284. Different effects of L/N-type and L-type calcium channel blockers on the

- renin-angiotensin-aldosterone system in SHR/Izm / T. Konda, A. Enomoto, S. Aritomi [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 30 (2). – P. 155–161.
285. Borghi C. Lercanidipine in hypertension / C. Borghi // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2005. – Vol. 1 (3). – P. 173–182.
286. Urotensin II promotes monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic adventitial fibroblasts of rat / Y. Zhang, S. Bao, Z. Kuang [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2014. – Vol. 127 (10). – P. 1907–1912.