

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**СОКОЛОВА МАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.127-007.2:[616.12-008.331.1+618.173]-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**РОЛЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕФОРМАЦІЇ МІОКАРДА В ДІАГНОСТИЦІ  
УРАЖЕННЯ ЛІВИХ КАМЕР СЕРЦЯ ТА ЛІКУВАННІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ  
ХВОРОБИ У ЖІНОК В СТАНІ ПОСТМЕНОПАУЗИ**

222 Медицина  
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ М.В. Соколова

Науковий керівник – **Колесник Михайло Юрійович**, доктор медичних наук,  
доцент

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Соколова М.В.* Роль дослідження деформації міокарда в діагностиці ураження лівих камер серця та лікуванні гіпертонічної хвороби у жінок в стані постменопаузи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностики патологічних змін міокарда лівих камер серця та оптимізації лікування жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи з урахуванням показників деформації міокарда.

Для досягнення поставленої мети до відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 100 жінок з гіпертонічною хворобою (ГХ) I-II стадії в стані фізіологічної або хірургічної постменопаузи, які утворили основну групу (середній вік склав  $57,7 \pm 4,3$  років), та 26 нормотензивних жінок із фізіологічною менопаузою групи контролю (середній вік  $56,2 \pm 3,5$  років,  $p > 0,05$ ). Всім учасникам дослідження проведено загально-клінічне обстеження, добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), дуплексне сканування каротидних артерій, стандартну трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію, а також лабораторне визначення основних біохімічних параметрів, маркерів кардіального ремоделювання - кардіотрофіну-1 (КТ-1) і ST2, та жіночих репродуктивних гормонів.

За результатами стандартної трансторакальної ехокардіографії пацієнтки основної групи мали достовірно більшу товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) на 23,4 % ( $p < 0,01$ ), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) на 16,27 % ( $p < 0,01$ ) та індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), більший на 17,78 % ( $p < 0,01$ ). Патологічне значення відносної товщини стінки (ВТС) ЛШ понад 0,42 спостерігалось у достовірно більшій частини хворих на ГХ, ніж серед жінок

контрольної групи: у 71 % і 38,5 % осіб відповідно ( $\chi^2=20,53$ ;  $p<0,0001$ ). Як наслідок, у пацієток з ГХ в стані постменопаузи достовірно частіше спотерігались несприятливі концентричні типи ремоделювання ЛШ, ніж у практично здорових осіб: у 71 % та 38,5 % відповідно ( $\chi^2=9,52$ ;  $p<0,01$ ). Тривале підвищення АТ сприяло розвитку дилатації лівого передсердя (ЛП) у 47 % хворих основної групи, в той час як всі жінки групи контролю мали лінійні та об'ємні параметри ЛП в межах норми.

Аналіз деформаційних властивостей лівих камер серця виявив достовірне зниження у пацієток з ГХ глобального поздовжнього стрейну (ГПС) ЛШ на 9,5 % ( $p<0,01$ ) та пошарового ГПС - ендокардіального шару (endo) на 11 % ( $p<0,01$ ), середнього шару (mid) - на 10,7 % ( $p<0,05$ ) та епікардіального шару (epi) - на 7,1 % ( $p<0,01$ ). Поздовжній стрейн (ПС) ЛП в резервуарну фазу був меншим на 25,5 % ( $p<0,001$ ), а ГПС ЛП - на 19,9 % ( $p<0,01$ ).

У хворих жінок з ГХ ще до розвитку гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) та дилатації ЛП спостерігалось зниження ГПС ЛШ на 9,5 % ( $p<0,01$ ), ГПС ЛШ endo - на 10,5 % ( $p<0,01$ ), ГПС ЛШ mid - на 10,7 % ( $p<0,01$ ), ГПС ЛШ epi - на 9,6 % ( $p<0,01$ ), ПС ЛП у резервуарну фазу - на 23,3 % ( $p<0,01$ ), ГПС ЛП - на 12,2 % ( $p<0,01$ ).

Наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи достовірно впливала на показники діастолічної функції ЛШ: у пацієток основної групи спостерігалось достовірне ( $p<0,01$ ) зниження співвідношення швидкостей раннього та пізнього піків наповнення ЛШ (E/A), швидкості руху септальної (e' sept) і латеральної (e' lat) частини фіброзного кільця мітрального клапана, збільшення ізоволюметричної релаксації ЛШ (IVRT) та співвідношення E/e'.

При використанні алгоритму Європейської Асоціації кардіоваскулярної візуалізації (EACVI) 2016 р. діастолічна дисфункція ЛШ (ДДЛШ) діагностувалася достовірно у меншій кількості осіб: у 7 % проти 31 % ( $p<0,0001$ ) при оцінці ДФЛШ за критеріями Американського товариства ехокардіографії (ASE) 2009 р. Невизначений результат ДФЛШ визначався у достовірно більшій частки пацієток з ГХ: у 52 % проти 31 % ( $p<0,0001$ ), при оцінці попереднім алгоритмом ( $p<0,0001$ ).

Аналіз деформації лівих камер серця жінок з ГХ в постменопаузі виявив достовірне зниження ГПС ЛП у пацієток з невизначеним результатом ДФЛШ на 11,6 % ( $p < 0,05$ ), в осіб з ДДЛШ – на 16,9 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з пацієнтками з нормальною ДФЛШ.

За результатами ROC-аналізу визначена предиктивна цінність індексу жорсткості ЛП (співвідношення  $E/e'$  до ГПС ЛП) як додаткового маркера ДДЛШ при неінформативному результаті за алгоритмом 2016 р. з пороговим значенням  $> 0,38$  (площа під кривою  $0,814 \pm 0,0926$ ; 95 % довірчий інтервал  $0,720-0,887$ ; чутливість 80,0 %; специфічність 73,9 %;  $p < 0,01$ ). Проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз встановив зниження ГПС ЛШ  $\leq 17,5$  % та підвищення рівня сечової кислоти  $> 388$  ммоль/л предикторами патологічного підвищення індексу жорсткості ЛП.

Наявність хірургічної менопаузи у пацієток з ГХ асоціювалась з більш частим розвитком порушень ліпідного та пуринового обмінів (у 94,44 %), порівняно з хворими на ГХ жінками в стані фізіологічної менопаузи (у 76,56 %) ( $\chi^2 = 5,22$ ;  $p < 0,05$ ), а також більш значним потовщенням МШП на 6,2% ( $< 0,01$ ) та ЗСЛШ на 6,1 % ( $< 0,01$ ). У пацієток з ГХ та пангістеректомією в анамнезі зареєстрований більший відсоток концентричних типів ремоделювання ЛШ – у 93,33 %, ніж у хворих на ГХ в стані фізіологічної менопаузи - 64,06 % ( $\chi^2 = 4,16$ ;  $p < 0,05$ ). У пацієток із природньою менопаузою достовірно частіше реєструвалась нормальна геометрія ЛШ: у 28,1 % проти 8,3 % у жінок з ГХ та штучною менопаузою ( $\chi^2 = 5,44$ ;  $p < 0,05$ ). Тип менопаузи достовірно не впливав на показники ДФЛШ та на деформаційні властивості лівих камер серця.

Концентрації маркерів кардіоваскулярного ремоделювання КТ-1 та ST2 в когорті жінок з ГХ в стані постменопаузи склали 12,03 (9,4; 16,8) пг/мл і 25,2 (17,7; 29,5) нг/мл та достовірно не відрізнялись від рівня КТ-1 та ST2 у нормотензивних жінок групи контролю – 12,7 (8,7; 18,06) ( $p > 0,05$ ) пг/мл і 25,4 (15,4; 30,4) нг/мл ( $p > 0,05$ ). При проведенні кореляційного аналізу встановлені позитивні зв'язки між КТ-1 та ST2 ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ) і ГПС ЛП у резервуарну фазу ( $r = +0,21$ ;  $p < 0,05$ ) та від'ємні зв'язки з глюкозою ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ), сечовою

кислотою ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП у скорочувальну фазу ( $r=-0,21$ ;  $p<0,05$ ); позитивний зв'язок між ST2 та офісним ДАТ ( $r=+0,17$ ;  $p<0,05$ ); негативні зв'язки з індексом об'єму ЛП ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ) та ТЗСЛШ ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ). Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією маркерів із параметрами ДМАТ. Наявність ГХ у когорті постменопаузальних жінок асоціювалась із достовірним зниженням рівня тестостерону на 39,6 % ( $p<0,05$ ) без залежності від типу менопаузи.

Наявність третього ступеня підвищення АТ, патологічної варіабельності та надмірного ранкового підйому АТ сприяли достовірному зниженню поздовжньої деформації ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи на 4,5 % ( $p<0,05$ ), 4,1 % ( $p<0,05$ ) та 5,1 % ( $p<0,05$ ) відповідно. Наявність цілодобової гіпертензії сприяла редукції ПС ЛП у резервуарну фазу на 20,2 % ( $p<0,05$ ), а підвищений пульсовий АТ – на 13,2 % ( $p<0,05$ ) відповідно. Статистично значущому збільшенню механічної дисперсії міокарда сприяв третій ступінь гіпертензії (на 15,4 %), підвищений ПАТ (на 15,2 %), патологічна варіабельність АТ (на 15,4 %) та наявність цілодобової гіпертензії (на 15,6 %).

Всім пацієнткам основної групи в якості антигіпертензивної терапії була призначена комбінація валсартану в індивідуально підібраній дозі (від 80 до 320 мг) та гідрохлортіазиду у дозі 12,5 мг. Термін спостереження за учасниками дослідження на фоні антигіпертензивної терапії склав 6 місяців, після якого всім пацієнткам основної групи проводили повторне обстеження у повному обсязі.

На тлі лікування не виникало побічних явищ або потреби у відміні препаратів. Призначена комбінація виявилася метаболічно нейтральною та достовірно не впливала рівень глікемії, сечової кислоти, показники ниркової та печінкової функції ( $p>0,05$ ).

Під впливом призначеної терапії цільових цифр досягли 56 (64 %) хворих при офісному вимірюванні артеріального тиску (АТ), за результатами ДМАТ - 44 (50 %) пацієнтки. Проведене лікування сприяло достовірному зниженню офісних систолічного АТ (САТ) на 8,8 % ( $p<0,01$ ) і діастолічного (ДАТ) - на 9 % ( $p<0,01$ ). Спостерігалось достовірне зниження індексу часу САТ в денний період в 1,6 раза

( $p < 0,05$ ), ранкового підйому САТ на 16,3 % ( $p < 0,05$ ) та середнього пульсового АТ (ПАТ) на 5,7 % ( $p < 0,05$ ) на тлі прийому комбінації валсартану із гідрохлортіазидом.

Шестимісячна терапія хворих основної групи комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом привела до достовірного покращення структурно-функціонального стану міокарда: зменшення ІММ ЛШ на 5 % ( $p < 0,05$ ), збільшення глобального поздовжнього стрейну ЛШ на 4,1 % ( $p < 0,05$ ), зменшення механічної дисперсії на 4,7 % ( $p < 0,05$ ). На тлі лікування також спостерігалось достовірне зниження концентрації маркерів ремоделювання ЛШ: КТ-1 на 30,3 % ( $p < 0,0001$ ) та розчинного ST2 на 28,1 % ( $p < 0,0001$ ). Отже, призначення комбінованого лікування валсартаном із гідрохлортіазидом сприяло досягненню цільового рівня АТ, а також позитивно впливало на основні показники кардіоваскулярного ремоделювання та деформаційні властивості ЛШ.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено, що наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи призводить до порушення деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця, а саме достовірно знижує ГПС ЛШ на 9,5 % та ГПС ЛП на 19,9 %. Вперше визначено, що зниження поздовжнього стрейну ЛШ та ЛП є ранньою ознакою структурно-функціональної перебудови міокарда у постменопаузальних жінок з ГХ, що виявляється ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП. Вперше отримано наукові дані, що порушення поздовжньої деформації ЛШ відбуваються у всіх шарах міокарда (ендокардіальному, середньому та епікардіальному). Вперше виявлено, що зміни деформаційних властивостей міокарду ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи починаються з порушень резервуарної фази та визначаються ще при нормальних розмірах ЛП.

Розширено наукові дані про вплив ГХ у жінок в стані постменопаузи на параметри діастолічної функції ЛШ. Встановлено, що пацієнтки з ГХ та ДФЛШ, що відрізняється від нормальної, мають порушення резервуарної функції ЛП, що відображається у зниженні поздовжнього стрейну ЛП. Вперше запропоновано пацієнткам з ГХ в стані постменопаузи та невизначеним результатом ДФЛШ за

алгоритмом 2016 року альтернативний параметр – індекс жорсткості міокарда ЛП із пороговим значенням  $> 0,38$  як діагностичного критерію ДДЛШ.

Набула подальшого розвитку концепція негативного впливу хірургічного типу менопаузи у пацієток з ГХ на стан ліпідного та пуринового обмінів, структурно-функціональні параметри серця, що підтверджувалося превалюванням більш несприятливих концентричних типів ремоделювання ЛШ в даній когорті жінок.

Вперше визначено, що параметрами ДМАТ, що впливають на поздовжню деформацію ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи є наявність третього ступеню підвищення АТ, патологічної варіабельності та надмірного ранкового підйому АТ. Виявлено достовірний негативний вплив цілодобової гіпертензії та підвищеного пульсового АТ на резервуарну функцію ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи. Вперше встановлено, що третій ступіть гіпертензії, підвищений ПАТ, патологічна варіабельність АТ, наявність цілодобової гіпертензії сприяють статистично значущому збільшенню механічної дисперсії міокарда.

Вперше встановлено, що комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном із гідрохлортіазидом у жінок в стані постменопаузи не тільки ефективно контролює показники офісного, добового та пульсового АТ, зменшує вираженість гіпертрофії ЛШ, але й покращує деформаційні властивості міокарда ЛШ. Вперше виявлено, що лікування комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом протягом 6 місяців достовірно знижує концентрацію кардіотрофіну-1 та розчинного ST2 у жінок із ГХ в стані постменопаузи, як в групі жінок з фізіологічною, так і з хірургічною менопаузою.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено новий спосіб ранньої діагностики ураження міокарда лівих камер серця у жінок з ГХ в стані постменопаузи, який базується на дослідженні деформаційних властивостей міокарда. Рекомендовано застосовувати спекл-трекінг ехокардіографію у постменопаузальних пацієток з ГХ ще до розвитку гіпертрофії ЛШ та дилатації ЛП, оскільки порушення поздовжнього стрейну лівих камер передуює структурним змінам серця в цій когорті хворих. Враховуючи

велику розповсюдженість невизначеного результату діастолічної функції ЛШ при її оцінці згідно з діагностичним алгоритмом EACVI та ASE 2016 року, пацієнткам з ГХ в стані постменопаузи запропоновано визначати індекс жорсткості міокарда ЛП в якості альтернативного параметра ДФЛШ. Значення індексу  $>0,38$  свідчить про наявність діастолічної дисфункції ЛШ.

Запропоновано новий спосіб корекції ураження міокарда та лікування жінок із ГХ в стані постменопаузи, який полягає в призначенні комбінованої терапії валсартаном із гідрохлортіазидом не менше 6 місяців, що асоціюється з ефективним зниженням АТ, має добрий профіль безпеки та переносимості, сприяє регресу гіпертрофії ЛШ, покращенню деформації міокарда ЛШ у вигляді нормалізації глобального повздовжнього стрейну ЛШ та зменшення механічної дисперсії. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у пацієток з ГХ в стані постменопаузи шляхом визначення концентрації маркерів кардіального ремоделювання і фіброзу – кардіотрофіну-1 та розчинного ST2.

*Ключові слова: деформація міокарда, ураження лівих камер серця, гіпертонічна хвороба, жінки в стані постменопаузи, валсартан, гідрохлортіазид.*



## SUMMARY

*Sokolova M.V.* The role of myocardial deformation imaging in the assessment of left heart chambers and treatment of hypertensive postmenopausal women. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Thesis for the scientific degree of a Doctor of Philosophy: Specialty 222 — «Medicine». – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The thesis is devoted to the improvement of the pathological changes of left heart chambers' diagnostics and optimization of postmenopausal hypertensive women's treatment by the studying of myocardial deformation.

To achieve this aim 100 women with uncomplicated arterial hypertension (AH) and physiological or surgical menopause, who formed the main group (mean age  $57.7 \pm 4.3$  years) in an open prospective controlled study, were enrolled. 26 normotensive women with physiological menopause (mean age  $56.2 \pm 3.5$  years,  $p > 0.05$ ) formed a control group. All participants of the study were undergone a general clinical examination, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), duplex scan of carotid arteries, standard transthoracic and speckle-tracking echocardiography, as well as laboratory determination of the main biochemical parameters, markers of cardiac remodeling cardiotrophin-1 (CT-1) and ST2, and female reproductive hormones.

According to the results of standard transthoracic echocardiography, the patients of the main group had significantly greater thickness of the interventricular septum (IVS) by 23.4 % ( $p < 0.01$ ), the posterior wall of the left ventricle (PWL) by 16.27 % ( $p < 0.01$ ) and the myocardial mass index of the LV (MMILV) by 17,78 % ( $p < 0.01$ ). Pathological increase in LV relative wall thickness (RWT)  $> 0.42$  was observed in a significantly higher proportion of patients with AH than among normotensive women: in 71 % and 38.5 % of persons respectively ( $\chi^2 = 20,53$ ;  $p < 0,0001$ ). As a consequence, concentric types of LV remodeling observed significantly more often in

postmenopausal patients with AH than in healthy subjects: in 71 % and 38.5 % cases, respectively ( $\chi^2 = 9.52$ ;  $p < 0.01$ ). The prolonged increase in blood pressure (BP) contributed to the development of left atrial (LA) dilation in 47% of patients of the main group, when all women of the control group had normal linear and volumetric parameters of LA.

Analysis of the LV and LA deformation revealed a significant decrease in the LV global longitudinal strain (GLS) by 9.5 % ( $p < 0.01$ ), endocardial (endo) LV GLS by 11 % ( $p < 0.01$ ), middle layer (mid) LV GLS by 10.7 % ( $p < 0.05$ ), epicardial layer (epi) LV GLS by 7.1 % ( $p < 0.01$ ), LA longitudinal strain (LS) in the reservoir by 25.5 % ( $p < 0.001$ ), GLS LA by 19.9 % ( $p < 0.01$ ) in patients with AH.

Postmenopausal women with AH had a decrease in LV GLS by 9.5 % ( $p < 0.01$ ), LV GLS endo by 10.5 % ( $p < 0.01$ ), LV GLS mid by 10.7 % ( $p < 0.01$ ), LV GLS epi by 9.6 % ( $p < 0.01$ ), LA LS in the reservoir phase by 23.3 % ( $p < 0.01$ ), LA GLS with R-synchronization by 12.2 % ( $p < 0.01$ ) even before LV hypertrophy and LA dilation development.

The presence of AH in postmenopausal women significantly influenced the LV diastolic function parameters: patients of the main group had statistically significant ( $p < 0, 01$ ) decrease in the ratio of peak early to late diastolic filling velocity (E/A), the septal (e' sept) and lateral (e' lat) part of the mitral ring velocity during early LV filling, an increase in LV isovolumetric relaxation time (IVRT) and a ratio of peak early diastolic flow velocity to peak ring velocity E/e '.

The 2016 European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) algorithm for the evaluation of LVDF diagnosed the LV diastolic dysfunction (LVDD) significantly rare – in 7 % of patients compared to 31 % ( $p < 0,0001$ ) and the undetermined result of LVDF significantly often – in 52 % of patients, compared to 31 % of patients ( $p < 0.0001$ ) with using 2009 American Society of Echocardiography (ASE) criteria.

A left heart chambers' deformation analysis revealed a significant decrease in LA GLS in hypertensive postmenopausal patients with uncertain result of LVDF by 11.6 %

( $p < 0.05$ ), and in patients with LVDD – by 16.9 % ( $p < 0.05$ ), compared with patients with normal LVDF.

According to the ROC analysis results, the predictive value of the LA stiffness index (E/e' /LA GLS) for the diagnosis of LVDD with a cut-off value  $> 0.38$  (area under the curve  $0.814 \pm 0.0926$ ; 95 % confidence interval 0.720-0.887; sensitivity 80,0 %; specificity 73.9 %;  $p < 0.01$ ) using 2016 EACVI algorithm of LVDF evaluating was identified. The multivariate logistic regression analysis confirmed the negative effect of LV GLS  $\leq 17.5$  % decrease and uric acid  $> 388$  mmol/l increase to LA stiffness index.

The presence of surgical menopause in patients with AH was associated with a more frequent development of lipid and purine metabolism disorders (94.44 %), compared with patients with hypertensive women with physiological menopause (76.56 %) ( $\chi^2 = 5,22$ ;  $p < 0.05$ ), as well as a more significant increase in IVS by 6.2 % ( $< 0.01$ ) and PWLV thickness by 6.1 % ( $< 0.01$ ). Patients with AH and history of hysterectomy had a greater percentage of concentric types of LV remodeling, those were reported in 93.33 %, than in patients with AH and physiological menopause - 64.06 % ( $\chi^2 = 4.16$ ;  $p < 0.05$ ); patients with natural menopause had significantly more often the normal LV geometry: 28.1% versus 8.3 % in hypertensive women with surgical menopause ( $\chi^2 = 5.44$ ;  $p < 0.05$ ). The type of menopause did not statistically affect the LVDF parameters and left heart chambers deformation.

Concentrations of CT-1 and ST2 cardiovascular remodeling markers in hypertensive postmenopausal women's cohort were 12.03 (9.4; 16.8) pg/ml and 25.2(17.7; 29.5) ng/ml, respectively, and did not differ significantly from the level of CT-1 and ST2 in normotensive women of the control group - 12.7 (8.7; 18.06) pg/ml and 25.4 (15.4; 30.4) ng/ml ( $p > 0,05$ ). Correlation analysis established positive relationships between CT-1 and ST2 ( $r = + 0.31$ ;  $p < 0.05$ ) and LA GLS in the reservoir phase in a two-chamber position ( $r = + 0.21$ ;  $p < 0, 05$ ), and negative ones with glucose ( $r = -0.23$ ;  $p < 0.05$ ), uric acid ( $r = -0.24$ ;  $p < 0.05$ ), and LA GLS in the contractile phase in four-chamber position ( $r = -0.21$ ;  $p < 0.05$ ); positive association between ST2 and office diastolic BP ( $r = + 0.17$ ;  $p < 0.05$ ) and negative – with LA volume index ( $r = - 0.24$ ;  $p < 0.05$ ) and PWLV thickness ( $r = -0.24$ ;  $p < 0.05$ ). No relationship was

found between the concentration of markers and ABPM parameters. The presence of AH in the cohort of postmenopausal women was associated with a significant decrease of testosterone level by 39.6 % without dependence on the type of menopause ( $p < 0.05$ ).

The presence of the third degree of AH, pathological variability and over-morning rise of blood pressure contributed to a significant reduction of LV LS in hypertensive postmenopausal women by 4.5 %, 4.1% and 5.1 %, respectively ( $p < 0.05$ ). The round-the-clock hypertension contributed to the reduction of LA LS in the reservoir phase by 20.2 %, and the increase in pulse blood pressure by 13.2 %, respectively ( $p < 0.05$ ). Statistically significant increase in mechanical myocardial dispersion was facilitated by the third stage of hypertension (by 15.4 %), increased pulse BP (by 15.2 %), pathological variability of BP (by 15.4 %) and the presence of round-the-clock hypertension (by 15.6 %) ( $p < 0.05$ ).

A combination of valsartan with an individual dose (80 mg to 320 mg) and hydrochlorothiazide at a dose of 12.5 mg was prescribed to all patients of the main group as antihypertensive therapy. The observation period for study participants was 6 months, after which all patients were re-examined in full.

Any side effects or need to discontinue the treatment were not reported. The prescribed combination was metabolically neutral and did not significantly affect the level of glycemia, uric acid, renal and hepatic function ( $p > 0.05$ ).

Target level of BP was reached in 56 (64 %) patients with office blood pressure measurement and in 44 (50 %) patients according to the results of ABPM due to prescribed therapy. The treatment resulted in a significant decrease in office systolic BP (SBP) by 8.8 % and diastolic BP (DBP) by 9 % ( $p < 0.01$ ). There was a significant decrease in SBP time index during active period by 1.6 times ( $p < 0.05$ ), the morning rise of the SBP by 16.3 % ( $p < 0.05$ ) and the average pulse BP by 5.7 % ( $p < 0.05$ ) in result of valsartan and hydrochlorothiazide combination treatment.

Six-month treatment of patients from the main group with the combination of valsartan and hydrochlorothiazide led to a significant improvement in the structural and functional state of the myocardium: decrease in LV mass index by 5 % ( $p < 0.05$ ), increase in LV LS by 4.1 % ( $p < 0.05$ ), reduction in mechanical dispersion by 4.7 %

( $p < 0.05$ ). The treatment also contributed to a significant decrease in the concentration of LV remodeling markers: CT-1 by 30.3 % ( $p < 0.0001$ ) and soluble ST2 by 28.1 % ( $p < 0.0001$ ). Therefore, the prescription of valsartan with hydrochlorothiazide antihypertensive combination contributed to the getting of the target level of blood pressure, and also positively influenced the main parameters of cardiovascular remodeling and deformation properties of the LV.

**The scientific novelty of the obtained results.** For the first time, it has been established that AH in postmenopausal women leads to a damage of the left heart chambers deformation, in the form of a significant decrease in LV GLS by 9.5 % and LA GLS by 19.9 %. It has been determined for the first time that a decreasing in LV and LA GLS is an early sign of structural and functional myocardial remodeling in postmenopausal women with AH, manifesting even before the development of LV hypertrophy and LA dilation. For the first time, the scientific data, that disorders of longitudinal LV deformation occur in all layers of the myocardium (endocardial, middle, and epicardial), have been obtained. It has firstly been discovered that changes in the LA deformation in hypertensive postmenopausal women begin with disturbances of the reservoir phase and are determined even at normal LA sizes.

The scientific data about the influence of AH in postmenopausal women to the parameters of LV diastolic function have been expanded. It has been established, patients with AH and LVDF that differ from normal have impaired LA reservoir function which is reflected in reduction of LA longitudinal strain. For the first time, it has been suggested to calculate an alternative parameter – the LA myocardial stiffness index in postmenopausal patients with AH and uncertain result of DFLV according to the 2016 algorithm and to consider its value  $> 0.38$  as a diagnostic criterion for DDLV.

The concept of negative influence of surgical type of menopause in patients with AH to the lipid profile and purine metabolism, structural and functional parameters of the heart, which was confirmed by the prevalence of more unfavorable concentric types of LV remodeling in this cohort of women, has been further developed.

It has been determined for the first time that the parameters of ABPM affecting the LV longitudinal deformation in postmenopausal patients with AH were the third

degree of blood pressure increasing, pathological variability and excessive morning elevation of blood pressure. Significant negative effect of 24-hour hypertension and increased pulse BP on reservoir LA function in postmenopausal women with AH has been revealed. It has firstly been established that the third stage of hypertension, increased pulse BP, pathological variability of BP, the presence of 24-hour hypertension conduce to statistically significant increase in mechanical myocardial dispersion.

For the first time, it has been revealed that combined antihypertensive therapy of valsartan with hydrochlorothiazide in postmenopausal women not only effectively controls the level of office, 24-hour and pulse blood pressure, reduces the severity of LV hypertrophy, but also improves the deformation properties of myocardium. It has firstly been discovered that treatment with valsartan and hydrochlorothiazide during 6 months significantly reduces the concentration of cardiotrophin-1 and soluble ST2 in postmenopausal women with both physiological and surgical menopause.

**The practical significance of the obtained results.** A new early diagnostics method of left heart chambers damage in postmenopausal women based on the myocardial strain analysis has been developed and implemented. It has been recommended to use speckle-tracking echocardiography in postmenopausal patients with AH even before the LV hypertrophy and LA dilation development, because disruption of the left heart chambers` longitudinal strain occurs before structural cardiac changes in this cohort of patients. Considering the high prevalence of uncertain result of LV diastolic function with evaluating according to the diagnostic algorithm by EACVI and ASE 2016, it has been suggested to determine the LA myocardial stiffness index as an alternative parameter for DFLV in postmenopausal hypertensive women. An index value  $> 0.38$  indicates LV diastolic dysfunction.

It has been suggested to prescribe a combined antihypertensive therapy with valsartan and hydrochlorothiazide during 6 months as a new method of myocardial damage correction and treatment of hypertensive postmenopausal women, that is associated with effective reduction of blood pressure, has a good profile of safety and tolerability, reduces the severity of LV hypertrophy and mechanical dispersion, normalizes LV GLS. It has been developed and implemented into practice to determine

the concentration of cardiac remodeling and fibrosis markers –cardiotrophin-1 and soluble ST2, as a new way of evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy in postmenopausal patients with AH.

*Key words: myocardial deformation, damage of the left heart chambers, arterial hypertension, postmenopausal women, valsartan, hydrochlorothiazide.*

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ**

- 1) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя. *Український кардіологічний журнал*. 2019. №3(26). С.19-28. (Дисертантом здійснено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка до друку).
- 2) Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction. *East European Science Journal*. 2019. Vol. 6, № 46. P. 33-40. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).
- 3) Колесник М.Ю., Соколова М.В. Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортіазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані пост менопаузи. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. №3(31). С. 339–345. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку, аналіз результатів, написання статті).
- 4) Соколова М.В. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. № 3(69). С. 70–77.
- 5) Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women. *Zaporizhzhia medical journal*. 2018. Vol. 1, № 106. P.19-25. (Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих,



статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення статті).

- 6) Колесник М. Ю., Соколова М.В. Неінвазивна діагностика ураження лівого передсердя: діагностичні можливості спекл-трекінг ехокардіографії (огляд літератури та власні спостереження). *Серце і судини*. 2017. №3(59). С.92-99. (Дисертантом проведений огляд літератури, узагальнення даних, підготовка статті до друку).
- 7) Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in hypertensive women with surgical and natural menopause. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. Abstract Book*. 2019. Vol. 20. (Suppl.). P. i1267. (Дисертантом проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).
- 8) M.V. Sokolova, M.Y. Kolesnyk. Both left atrial and left ventricular multilayer longitudinal strain are impaired in early stages of arterial hypertension in postmenopausal women. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. (Suppl.). P. ehz745. 0678. (Дисертантом проведено відбір хворих і їх інструментальне обстеження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання тез).
- 9) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Зміни деформаційних властивостей міокарда у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності структурних змін лівих камер серця. *III Науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини»*: Матеріали науково-практичної конференції. (м. Одеса, 2019 р.). С.29-30. (Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).
- 10) Соколова М. В. Оцінка структурно-функціонального стану лівих камер серця методом спекл-трекінг ехокардіографії у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою без гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. *Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки. Досягнення профілактичної медицини як основа*

*збереження здоров'я і благополуччя: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Харків, 2019 р.). С.45.

- 11) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Взаємозв'язок між об'ємними параметрами та показниками деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою в стані менопаузи. *Український кардіологічний журнал: Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України* (м. Київ, 2018 р.) С. 49. (Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку даних, написання тез).
- 12) Соколова М. В. Добове навантаження підвищеним артеріальним тиском та деформаційні властивості міокарду лівого передсердя у жінок в стані менопаузи. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України): Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2018р.). С. 67.
- 13) Соколова М. В. Особливості деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою залежно від тиску наповнення лівого шлуночка. *Сучасні аспекти медицини та фармації: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2017 р.). С.113.
- 14) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Особливості деформації лівих камер серця у жінок в стані менопаузи залежно від наявності гіпертонічної хвороби. *Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2017 р.). С. 30. (Дисертанту належить ідея тез, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).
- 15) Соколова М. В. Деформаційні властивості лівих камер серця у гіпертензивних жінок в стані постменопаузи з різними типами ремоделювання лівого шлуночка. *Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя 2019р). С.113-114.

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів та скорочень	22
Вступ	25
Розділ 1 Огляд літератури. Сучасні уявлення про стан міокарда при гіпертонічній хворобі у жінок в стані постменопаузи	34
1.1 Гіпертонічна хвороба у жінок в стані постменопаузи: епідеміологія, механізми впливу жіночих гормонів, особливості клінічного перебігу, прогноз	34
1.2 Діагностика патологічних змін структурно-функціонального стану міокарда у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи: можливості інструментальних методів та роль біологічних маркерів	41
1.3 Сучасні підходи до медикаментозної корекції патологічних змін міокарда лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	49
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	54
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	54
2.2 Методи дослідження	63
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	74
Розділ 3 Стан міокарда лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	76
3.1 Особливості структурно-функціональних та деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця у жінок із гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	76
3.2 Особливості структурно-функціональних та деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця у жінок із гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи в залежності від наявності структурних змін серця	86
3.3 Особливості діастолічної функції лівого шлуночка у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	94

3.4 Структурно-функціональні та деформаційні властивості міокарда лівого шлуночка та лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою залежно від типу менопаузи	107
3.5 Дослідження біохімічних маркерів ремоделювання міокарда та статевих гормонів у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	117
3.6 Взаємозв'язок між деформаційними параметрами лівих камер серця і добовим профілем артеріального тиску у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	124
Розділ 4 Оцінка ефективності використання комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	137
4.1 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом на показники добового профілю артеріального тиску у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	138
4.2 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом на структурно-функціональні та деформаційні показники лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	143
4.3 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом на маркери міокардіального ремоделювання ST2 і кардіотрофін-1 у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи	150
Розділ 5 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	154
Висновки	169
Практичні рекомендації	172
Список використаних джерел	173
Додаток А Акти впровадження	206

Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	219
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	222

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СКОРОЧЕНЬ

А	– швидкість мітрального кровотоку під час систоли передсердь
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	– артеріальний тиск
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину
ВТС	– відносна товщина стінок
ВШ	– відношення шансів
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГПС	– глобальний поздовжній стрейн
ГПС ЛШ endo	– глобальний поздовжній стрейн ендокардіального шару лівого шлуночка
ГПС ЛШ ері	– глобальний поздовжній стрейн епікардіального шару лівого шлуночка
ГПС ЛШ mid	– глобальний поздовжній стрейн середнього шару лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДДЛШ	– діастолічна дисфункція лівого шлуночка
ДІ	– довірчий інтервал
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску
ДФЛШ	– діастолічна функція лівого шлуночка
Е	– рання діастолічна швидкість трансмітрального потоку
е' септ.	– рання діастолічна швидкість руху септального сегменту фіброзного кільця мітрального клапана
е' лат.	– рання діастолічна швидкість руху септального сегменту фіброзного кільця мітрального клапана
ЕКГ	– електрокардіографія
ЗСЛШ	– задня стінка лівого шлуночка

іАПФ	– інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІОЛП	– індекс об'єму лівого передсердя
ІЧ САТ	– індекс часу підвищеного систолічного артеріального тиску
ІЧ ДАТ	– індекс часу підвищеного діастолічного артеріального тиску
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСР	– кінцево-систолічний розмір
КТ-1	– кардіотрофін-1
ЛП	– ліве передсердя
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
МШП	– міжшлуночкова перегородка
ОТ	– окружність талії
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ППТ	– площа поверхні тіла
ПС	– поздовжній стрейн
ПСфр ЛП	– поздовжній стрейн лівого передсердя в резервуарну фазу
ПСфс ЛП	– поздовжній стрейн лівого передсердя в фазу скорочення
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССС	– серцево-судинні захворювання
ТІМ	– товщина комплексу інтима-медіа
ФВ	– фракція викиду
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
ЧСС	– частота серцевих скорочень

ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ASE	– Американське товариство ехокардіографії
AUC	– площа під кривою
DT	– час сповільнення раннього діастолічного потоку
EACVI	– Європейська асоціація кардіоваскулярної візуалізації
ESE	– Європейське товариство ехокардіографії
IVRT	– ізоволюметричний час розслаблення
Mech	– механічна дисперсія
S/D	– співвідношення кровотоку легневих вен



## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати провідне місце в структурі смертності в більшості країн світу, в тому числі в Україні. Найбільш поширеною серед них залишається гіпертонічна хвороба (ГХ), яка спостерігається у 46,6 % дорослого українського населення [1]. Традиційно вважається, що чоловіки мають більш високий ризик розвитку кардіоваскулярної патології. Проте, за даними Європейського товариства кардіологів смертність від захворювань серця серед жінок в 2012 р. в країнах Західної Європи становила 42 %, тоді як у чоловічій популяції – 38 % [2]. За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України в 2014 р. також спостерігалось превалювання рівня смертності від ССЗ у жінок – 75,4 % проти 59 % у чоловіків [3].

В останні роки все більший інтерес викликає проблема статевих відмінностей у розвитку та перебігу кардіальної патології [4-5]. Зокрема, більше уваги стали приділяти менопаузальному стану як особливому чиннику, що сприяє виникненню кардіоваскулярної патології [6-7]. В актуальній версії рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профілактики ССЗ вперше представлено розділ специфічних факторів ризику у жінок, серед яких виділяють передчасну фізіологічну та хірургічну менопаузу [8]. Для українських жінок характерне дочасне настання менопаузи, що відбувається в середньому на три роки раніше, ніж в Європі [9]. Хірургічна менопауза пов'язана з більш високим кардіальним ризиком порівняно з фізіологічною менопаузою. В останні роки відзначають більшу поширеність захворювань серцево-судинної системи у жінок, які перенесли тотальну овариоектомію в репродуктивному періоді, порівняно зі здоровими жінками аналогічного віку [10].

Наслідком припинення менструальної функції, що призводить до вираженого дефіциту естрогенів, є підвищення артеріального тиску (АТ) в жіночій популяції. Крім того, менопауза ускладнює перебіг ГХ – захворювання набуває кризового, часто злякисного перебігу [11-12]. За даними українського популяційного дослідження, з настанням менопаузи поширеність ГХ зростає

вдвічі порівняно з жінками репродуктивного віку [13]. На сьогодні особливості клінічного перебігу та ураження міокарда лівих камер серця при ГХ на фоні постменопаузи висвітлені недостатньо. Концептуально новим підходом до оцінки стану серця є дослідження показників деформації міокарда за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії [14]. Вже встановлено, що порушення деформаційних властивостей міокарда є чутливим маркером ранніх змін серця [15-16]. Поодинокі дослідження встановили взаємозв'язок між міокардіальним стрейном, віком та статтю [17-18]. Проте, особливості деформації лівого шлуночка (ЛШ) та лівого передсердя (ЛП) у жінок в стані постменопаузи в умовах ГХ потребують подальшого вивчення.

Визначення циркулюючих біологічних маркерів є невід'ємною частиною сучасного діагностичного процесу. В останні роки отримано нові результати щодо інформативності розчинного ST2, який внесено до алгоритмів діагностики хронічної серцевої недостатності Американського коледжа кардіологів [19]. Проте, роль цього маркеру при ГХ у жінок в стані постменопаузи не вивчалася. Перспективним маркером кардіального ремоделювання розглядається також кардіотрофін-1 (КТ-1) [20]. Він діє, головним чином, в серці та індукує розвиток гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів, але й також доведена його участь у патогенезі ожиріння, атеросклеротичного ураження судин, порушень обміну глюкози [21-22]. Враховуючи характер метаболічних змін та особливості перебудови міокарда у жінок в стані менопаузи, дослідження цього маркеру може мати додаткову діагностичну цінність при ГХ.

Певного удосконалення потребує також проблема раціональної антигіпертензивної терапії у жінок на фоні менопаузи. Оптимальна комбінація повинна не тільки контролювати артеріальний тиск, а також мати вплив на стан органів-мішеней, позитивні метаболічні ефекти, сприяти нормалізації вегетативної дисфункції.

Таким чином, дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі кардіології – удосконаленню діагностики ураження лівих камер серця та оптимізації лікування у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету МОЗ України: «Діагностика, лікування та профілактика коморбідної патології внутрішніх органів в умовах промислового регіону», 2015-2019 рр. (№ державної реєстрації 0115U001765).

**Мета і завдання дослідження.** Мета - удосконалити діагностику патологічних змін міокарда лівих камер серця та оптимізувати лікування жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи з урахуванням показників деформації міокарда.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання:

- 1) Дослідити стан деформації міокарда лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та дилатації лівого передсердя.
- 2) Встановити особливості діастолічної функції лівого шлуночка та її вплив на параметри деформації лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи.
- 3) Визначити структурно-функціональні та деформаційні властивості міокарда лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою залежно від типу менопаузи.
- 4) Дослідити вміст гормонів репродуктивної системи (фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу, прогестерону та тестостерону) та циркулюючих маркерів кардіального ремоделювання (розчинного ST2 та кардіотрофіна-1) у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи.
- 5) Встановити та проаналізувати асоціацію показників деформації міокарда лівих камер серця із параметрами добового моніторингу артеріального тиску у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи.
- 6) Оцінити динаміку показників структурно-функціонального стану та деформації міокарда, циркулюючих ST2 і кардіотрофіна-1 та добового

профілю артеріального тиску у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи під впливом шестимісячної комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба I-II стадії у жінок в стані постменопаузи.

*Предмет дослідження:* показники структурно-функціонального стану та деформації міокарда лівих камер серця, добовий профіль артеріального тиску, циркулюючі маркери ремоделювання міокарда, гормони жіночої репродуктивної системи, їх динаміка під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом у пацієток з гіпертонічною хворобою I-II стадії в стані постменопаузи.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів), інструментальні (добове моніторування артеріального тиску – для оцінки циркадного профілю АТ, трансторакальна ехокардіографія – для дослідження морфо-функціонального стану серця, спекл-трекінг ехокардіографія – для оцінки деформації міокарда лівих камер серця); лабораторні (біохімічний – для визначення параметрів ліпідограми, функції нирок, печінкових проб, сечової кислоти; імуноферментний – для визначення розчинного ST2, кардіотрофіну-1; імунохемілюмінісцентний – для визначення фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу, прогестерону та тестостерону); статистичні методи (параметричні, непараметричні, кореляційний, аналіз відтворюваності, бінарний логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлено, що наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи призводить до порушення деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця, а саме достовірно знижує глобальний поздовжній стрейн (ГПС) ЛШ на 9,5 % та ГПС ЛП на 19,9 %. Вперше визначено, що зниження поздовжнього стрейну (ПС) ЛШ та ЛП є ранньою ознакою структурно-функціональної перебудови міокарда у постменопаузальних жінок з ГХ, що виявляється ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП. Вперше отримано

наукові дані, що порушення поздовжньої деформації ЛШ відбуваються у всіх шарах міокарда (ендокардіальному, середньому та епікардіальному). Вперше виявлено, що зміни деформаційних властивостей міокарду ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи починаються з порушень резервуарної фази та визначаються ще при нормальних розмірах ЛП.

Розширено наукові дані про вплив ГХ у жінок в стані постменопаузи на параметри діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ). Встановлено, що пацієнтки з ГХ та ДФЛШ, що відрізняється від нормальної, мають порушення резервуарної функції ЛП, що відображається у зниженні поздовжнього стрейну ЛП. Вперше запропоновано пацієнткам з ГХ в стані постменопаузи та невизначеним результатом ДФЛШ за алгоритмом 2016 року альтернативний параметр – індекс жорсткості міокарда ЛП із пороговим значенням  $> 0,38$  як діагностичного критерію діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ).

Набула подальшого розвитку концепція негативного впливу хірургічного типу менопаузи у пацієнок з ГХ на стан ліпідного та пуринового обмінів, структурно-функціональні параметри серця, що підтверджувалося превалюванням більш несприятливих концентричних типів ремоделювання ЛШ в даній когорті жінок.

Вперше визначено, що параметрами ДМАТ, що впливають на поздовжню деформацію ЛШ у пацієнок з ГХ в стані постменопаузи є наявність третього ступеню підвищення АТ, патологічної варіабельності та надмірного ранкового підйому АТ. Виявлено достовірний негативний вплив цілодобової гіпертензії та підвищеного пульсового АТ на резервуарну функцію ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи. Вперше встановлено, що третій ступіть гіпертензії, підвищений пульсовий АТ (ПАТ), патологічна варіабельність АТ, наявність цілодобової гіпертензії сприяють статистично значущому збільшенню механічної дисперсії міокарда.

Вперше встановлено, що комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном із гідрохлортіазідом у жінок в стані постменопаузи не тільки ефективно контролює показники офісного, добового та пульсового АТ, зменшує вираженість гіпертрофії ЛШ, але й покращує деформаційні властивості міокарда ЛШ. Вперше

виявлено, що лікування комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом протягом 6 місяців достовірно знижує концентрацію кардіотрофіну-1 та розчинного ST2 у жінок із ГХ в стані постменопаузи, як в групі жінок з фізіологічною, так і з хірургічною менопаузою.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено новий спосіб ранньої діагностики ураження міокарда лівих камер серця у жінок з ГХ в стані постменопаузи, який базується на дослідженні деформаційних властивостей міокарда. Рекомендовано застосовувати спекл-трекінг ехокардіографію у постменопаузальних пацієток з ГХ ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП, оскільки порушення поздовжнього стрейну лівих камер передусе структурним змінам серця в цій когорті хворих. Враховуючи велику розповсюдженість невизначеного результату діастолічної функції ЛШ при її оцінці згідно з діагностичним алгоритмом EACVI та ASE 2016 року, пацієткам з ГХ в стані постменопаузи запропоновано визначати індекс жорсткості міокарда ЛП в якості альтернативного параметра ДФЛШ. Значення індексу  $>0,38$  свідчить про наявність ДДЛШ.

Запропоновано новий спосіб корекції ураження міокарда та лікування жінок із ГХ в стані постменопаузи, який полягає в призначенні комбінованої терапії валсартаном із гідрохлортіазидом не менше 6 місяців, що асоціюється з ефективним зниженням АТ, має добрий профіль безпеки та переносимості, сприяє регресу ГЛШ, покращенню деформації міокарда ЛШ у вигляді нормалізації глобального повздовжнього стрейну ЛШ та зменшення механічної дисперсії. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у пацієток з ГХ в стані постменопаузи шляхом визначення концентрації маркерів кардіального ремоделювання і фіброзу – кардіотрофіну-1 та розчинного ST2.

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються в роботі кардіологічного відділення КУ «Дніпрорудненська міська лікарня Дніпрорудненської міської ради Василівського району Запорізької області», терапевтичного відділення №1 КНП «Криворізька міська лікарня №16»

Криворізької міської ради, відділення діагностики КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша», відділу порушення ритму та провідності серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, відділення для хворих на інфаркт міокарда №2 КНП «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради, консультативно-діагностичних підрозділів Грецького медичного центру ГМФ «Гіппократи» та ТОВ «Медіфаст» (м. Маріуполь), діагностичного та кардіологічного відділення ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрі кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедрі кардіології і функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедрі сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО та кафедрі мультимодальної діагностики та пропедевтики Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Авторкою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних за обраною темою, розроблено план проведення дослідження. Дисертантка особисто провела підбір пацієнтів, їх клінічне та інструментальне обстеження, здійснила забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз проводився на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету при безпосередній участі автора. Дисертантка самостійно проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Здобувачкою була створена база даних, проведена статистична обробка отриманих результатів та їх інтерпретація, написані й оформлені всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і запропоновані практичні рекомендації. Авторка особисто підготувала наукові матеріали до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Авторка не використовувала ідеї та/або розробки співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були представлені та обговорені на Конгресі Європейського Товариства Кардіологів спільно з Світовим кардіологічним конгресом (м. Париж, 2019 р.), Конгресах Європейської Асоціації Кардіоваскулярної Візуалізації (м. Мілан, 2018 р., м. Відень, 2019 р.), XIX Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології» (м. Запоріжжя, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2017» (м. Запоріжжя, 2017р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2017р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України)» (м. Запоріжжя, 2018 р.), III Науково-практичній кардіо-ревматологічній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2019 р.), Науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченій Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Харків, 2019 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, мультимодальної діагностики та пропедевтики, внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3, загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету МОЗ України 27 лютого 2020 р.

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 15 наукових праць, з них 6 статей, серед яких 5 – у фахових наукових виданнях України (1 – в



журналі, що індексується у міжнародних наукометричних базах), 1 стаття – у виданні держави Європейського союзу (Польща), 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій та конгресів, 5 робіт без співавторів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках друкованого тексту, складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 283 джерела (з них 53 – кирилицею, 230 – латиною) та додатків. Дисертація ілюстрована 26 таблицями та 35 рисунками.

# РОЗДІЛ 1

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СТАН МІОКАРДА ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ У ЖІНОК В СТАНІ ПОСТМЕНОПАУЗИ

#### 1.1 Гіпертонічна хвороба у жінок в стані постменопаузи: епідеміологія, механізми впливу жіночих гормонів, особливості клінічного перебігу, прогноз

Гіпертонічна хвороба є найпоширенішою хронічною хворобою системи кровообігу, яку діагностовано у більш, ніж одного мільярда осіб у світі [23]. У 27 % всіх пацієнтів, що звертаються до медичних закладів реєструється підвищений АТ [24]. Приблизно один з чотирьох дорослих у світі має артеріальний тиск  $\geq 140/90$  мм рт. ст. [25]. Результати метааналізу M.H.Forouzanfar et al., проведеного на основі даних 844 досліджень за участю 8,69 мільйонів осіб із 154 країн, показали, що з 1990 по 2015 рік кількість осіб із систолічним АТ 140 мм рт. ст. та вище зросла з 17,3 % до 20,5 % [26]. Визначення артеріальної гіпертензії як АТ  $>130/80$  мм рт. ст., запропоноване Американською асоціацією серця в 2018 р., збільшує її поширеність в 1,5 рази до приблизно 50 % дорослого населення світу [27-28]. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2025р. кількість хворих на ГХ збільшиться ще на 15-20 % та становитиме понад 1,5 мільярда [29].

Дві третини хворих на ГХ є мешканцями країн з низьким та середнім рівнем доходу, де проживає більшість населення світу [25]. За даними Європейського Товариства Кардіологів (2018) поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослого населення європейських країн складає 30-45 %, 150 млн хворих з яких проживають в Центральній та Східній Європі [30]. У Сполучених Штатах Америки 45,6 % осіб старше 18 років страждають на ГХ [31]. В Україні ГХ посідає перше місце за своєю поширеністю серед всіх ССЗ, що складає 46,6 %. Спостерігається негативна динаміка щодо прогресуючого збільшення хворих на

ГХ: за період з 1991 по 2013 рр. поширеність захворювання зросла у 3,6 рази. За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, у 2016 році кількість хворих з артеріальною гіпертензією склала 10421402 осіб, серед яких 43,9 % були працездатного віку [1].

ГХ є масштабною медико-соціальною проблемою сучасності не тільки через її велику поширеність у світі, але й завдяки негативним наслідкам, які вона спричиняє. Згідно із даними міжнародної статистики, починаючи з 2010 р. ГХ визнано провідною причиною смерті та зменшення тривалості життя в усьому світі. Підвищений АТ є основним фактором розвитку передчасної смерті та у 2015 р. спричинив майже 10 млн смертей і більше, ніж 200 млн випадків інвалідності [32]. У 2017 році ГХ призвела майже до 19 % від загальної кількості смертей у світі та до 218 мільйонів втрачених років потенційного життя, що складає 8,7 % від загальної кількості DALY (Disability-adjusted life year) [28]. За даними Danaei G. et al, більше 50 % ССЗ, інсультів, випадків серцевої та ниркової недостатності та 40% смертей від цих захворювань у всьому світі є результатом підвищення АТ [33-34]. Майже 40 % смертей серед хворих на цукровий діабет спричинено супутньою ГХ [35]. З дослідження INTERHEART відомо, що 22 % інфарктів міокарда в країнах Європи пов'язані з ГХ, яка майже вдвічі збільшує ризик кардіоваскулярних подій порівняно з пацієнтами, які мають нормальний АТ [36]. На сьогоднішній день все більше даних свідчать про тісний зв'язок артеріальної гіпертензії із збільшенням частоти розвитку фібриляції передсердь [37], також отримано дані про зв'язок підвищеного АТ із когнітивною дисфункцією та деменцією [38-39]. Як результат, близько 25 % витрат на охорону здоров'я в Східній Європі та Центральній Азії обумовлено захворюваннями, спричиненими ГХ [40]. В США медична допомога населенню з артеріальною гіпертензією коштує 131 мільярд доларів на рік [41], а щорічні світові витрати на ГХ оцінюються в 370 мільярдів доларів [42].

В останні роки все більшої значущості набуває проблема гендерних особливостей ССЗ, на що протягом тривалого часу не зверталось достатньої уваги. Більш високий ризик розвитку захворювань серця і судин, як правило,

асоціюється із чоловічою статтю, проте на сьогодні існують протилежні дані. Стандартизовані показники смертності від ССЗ у чоловіків в економічно розвинених країнах Європи вище, але абсолютна кількість смертей від кардіоваскулярної патології значно більше у жінок [43]. Так, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань смертність від кардіоваскулярної патології у Європі становила 42 % серед жінок, тоді як у чоловічій популяції – 38 % [2]. В Україні, за статистичними даними МОЗ, у 2012 р. також спостерігалось превалювання рівня смертності від ССЗ у жінок – 57,2 %, ніж у чоловіків - 42,8 %, крім того ж в 2014 р. цей показник збільшився до 75,4 % у жінок проти 59,0 % у чоловіків [3]. Спостерігається різниця в залежності від статі і в показниках захворюваності населення на ССЗ. За даними державної служби статистики України, у 2017 р. було зареєстровано 742319 випадків вперше виявлених кардіоваскулярних хвороб у чоловічій популяції, в той час як у жінок ця кількість була майже на 40 % більшою та дорівнювала 1038276 (без урахування окремих регіонів України) [44]. Показник тягара хвороб (DALY) у жінок також вищий та складає 33 %, у порівнянні із 27 % у чоловіків [45].

Вік є важливим чинником ризику як для жінок, так і для чоловіків, проте поширеність факторів ризику та кардіоваскулярної патології, зокрема ГХ, в різних вікових групах має ряд відмінностей, зумовлених статтю. Одне з найбільших досліджень, яке надає інформацію щодо поширеності ГХ та, зокрема, її гендерного розподілу, це дослідження NHANES III, яке було проведене у США. Автори встановили, що відсоток пацієнтів із ГХ був трохи більшим серед чоловіків (24,7 %) порівняно з жінками (23,4 %). В той же час було відмічено різне співвідношення зустріваності гіпертензії за статтю в залежності від вікового діапазону: поширеність ГХ була вищою серед чоловіків порівняно з жінками до 59 років, тоді як у віці понад 60 років спостерігається зворотня тенденція. У 80-річному віці поширеність ГХ стає на 14,2 % більшою серед жінок порівняно з чоловіками. [46]. Фремінгемське дослідження показало, що близько 60 % населення віком старше 60 років мають ГХ, при цьому в 70 років це захворювання

реєструється у 65 % чоловіків і 75 % жінок [47]. Згідно з результатами NHANES 2015-2016, поширеність ГХ зросла в цілому, як у чоловіків (30,2 %), так і у жінок (27,7 %). Однак, зберігається тенденція превалювання кількості хворих на ГХ жінок в старшому віці: так, чоловіки мали більш високу поширеність ГХ, ніж жінки серед дорослих у віці 18–39 років (9,2 % та 5,6 % відповідно) та 40–59 (37,2 % та 29,4 % відповідно), але нижчу, ніж особи жіночої статі серед дорослих старше 60 років (58,5 % та 66,8 % відповідно) [48]. За даними українських дослідників, поширеність ГХ приблизно вдвічі нижча серед жінок також тільки у молодому віці (до 30 років). Ця невідповідність починає скорочуватися у віці близько 40 років, та до 60 років поширеність ГХ у жінок стає вищою в порівнянні з чоловіками [49].

Існують певні особливості клінічного перебігу, динаміки та прогнозу ССЗ, зумовлені статтю. Так, підвищений АТ, порушення обміну глюкози та високий рівень тригліцеридів надають більш виражений вплив на серцево-судинний ризик у жінок, порівняно з чоловіками [50]. Перебіг ішемічної хвороби серця у жінок супроводжується менш вираженим больовим синдромом, проте більш несприятливим прогнозом гострого коронарного синдрому [51]. ГХ у жінок достовірно частіше має кризовий перебіг, хоча ускладнення перебігу хвороби пов'язані із кардіоваскулярними катастрофами відбуваються рідше, ніж у чоловіків. У більшого відсотка жінок із ГХ фіксується супутнє ожиріння, в той час як у осіб чоловічої статі серед супутніх станів переважають гіперурікемія та патологія шлунково-кишкового тракту [11]. В цілому, маніфестація ССЗ у жінок відбувається приблизно на 10 років пізніше, порівняно з чоловіками, що також обумовлює різницю в клінічному перебігу захворювань [52]. Всі перераховані особливості, а також більш низький кардіоваскулярний ризик у жінок в молодому віці, порівняно з чоловіками, перш за все зумовлені захисною дією естрогенів у жінок репродуктивного віку, та її зникненням після настання менопаузи.

Менопауза – це остання самостійна менструація в житті жінки, її дата встановлюється ретроспективно через 12 місяців аменореї. Постменопаузою, відповідно, вважається період після настання менопаузи до закінчення життя

жінки. В залежності від віку настання менопаузи виділяють ранню (40–45 років), своєчасну (46–54 роки) та пізню менопаузу (від 55 років). Якщо остання менструація в житті жінки відбувається у віці до 40 років, то діагностують передчасну недостатність яєчників [53]. Середній вік природної менопаузи в країнах Європи становить 51,5 року. В Україні цей показник нижчий - 48,7 років, та різниться в залежності від регіону проживання жінки: найбільший, 50,6 років, у західних областях, 48,4 року - в центральних регіонах країни, 47,4 року – на півдні України [54-55]. Настання менопаузи супроводжується зміною гормонального фону у жінок: відбувається значуще зниження естрадіолу, прогестерону, інгібіну В та антимюлерового гормону, прогресуюче підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Такі зміни позначаються не тільки на діяльності репродуктивних органів, але й безпосередньо впливають на серцево-судинну систему.

Ціла низка різноманітних ефектів естрадіолу здійснюється через естрогенові рецептори, два типи яких (альфа- і бета-) ідентифіковані, та обидва представлені в серцево-судинній системі. В експериментальних роботах виявлені антиішемічні властивості естрадіолу, які реалізуються як через альфа-, так і через бета-рецептори до нього [56-57]. За даними Wang M. et al. кардіопротективний ефект естрадіолу реалізується через його здатність пригнічувати апоптоз [58], Cong B. et al. пов'язують підвищення виживаності кардіоміоцитів після ішемії впливом естрогенів на діяльність релізінг-кортикотропних гормонів [57]. Встановлено, що естрадіол через альфа-рецептори бере участь у регулюванні метаболізму глюкози в кардіоміоцитах [59]. Стимуляція бета-рецепторів призводить до уповільнення розвитку фіброзу і гіпертрофії міокарда, індукованих ангіотензином II і ендотеліном [60-62]. За результатами експериментальної роботи Gardner J.D. et al. встановлена здатність естрадіолу запобігати гіпертрофії і ремоделюванню міокарда в умовах хронічного перевантаження об'ємом [63]. Беззаперечним на сьогодні є протизапальний ефект естрогенів. Дані дослідження McLarty J.L. et al. свідчать, що естрадіол сприяє зниженню синтезу фактору некрозу пухлин. З цим ефектом автори також пов'язують уповільнення фіброзування та ремоделювання

серця [64]. Естроген певною мірою протидіє ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС) шляхом зниження концентрації реніну та ангіотензину в сироватці крові, і як наслідок призводячи до розширення судин [65]. Естрадіол може впливати на гладком'язові клітини судин як прямо, так і опосередковано - через ранню та пізню активацію NO-синтетази [66], проте найбільш вивченим є механізм вазодилатації та як наслідок гіпотензивного ефекту через стимулювання альфа-рецепторів до гормону [67]. З віком у жінок зменшується не тільки рівень естрогенів, але й кількість рецепторів до них, чим частково пояснюють менш виражену гіпотензивну відповідь у жінок старших вікових груп [68].

Дія прогестерону на серцево-судинну систему менш вивчена, але рецептори до них також виявлені в міокарді. Вважають, що ефекти прогестерону обумовлені його антимінералокортикоїдною активністю та реалізується за рахунок взаємодії з РААС. Також встановлено, що мінералокортикоїдні рецептори зв'язуються з кортизолом, альдостероном і прогестероном з однаковим ступенем афінності. Саме цим пояснюють відсутність затримки рідини у жінок в репродуктивному періоді, в той час як зниження гормону в постменопаузі може призводити до появи набрякового синдрому і збільшення ваги [69]. Експериментальним шляхом визначено, що прогестерон здатен впливати на процеси реполяризації в міокарді через втручання в процеси синтезу оксиду азоту [70]. Показана також здатність прогестерону викликати вазорелаксацію, в тому числі і коронарних артерій, зниження АТ, зменшення гіперреактивності судин [71-72].

За результатами проспективних широкомасштабних досліджень, таких як Nurses Health Study (залучено 32 317 жінки віком 30–50 років), Lipid Research Clinic Study (брали участь 2269 жінок від 40 до 69 років) та Framingham Study (аналізувались дані 1234 жінок у віці 53–83 років) встановлений достовірний прямий зв'язок між кардіоваскулярною захворюваністю у жіночій популяції та рівнем естрогенів. Стандартизовані за віком дослідження з'ясували, що менопауза є вагомим фактором ризику розвитку та прогресування ГХ, навіть незалежно від віку [73]. Як наслідок, в 2016 р. вперше передчасна фізіологічна та хірургічна

менопауза представлені серед специфічних факторів ризику у жінок в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з профілактики ССЗ [8].

Настання природної менопаузи супроводжується поступовим зниженням рівня естрогенів протягом декількох років, завдяки чому відбувається адаптація жіночого організму до умов гіпоестрогенії. При хірургічній менопаузі відбувається різке одномоментне виключення функції яєчників, що може сприяти більш негативним наслідкам. Так, за результатами популяційного дослідження за участю 184 тис. жінок після гістеректомії встановлено, що проведення цього втручання разом із білатеральною оваріоектомією у віці до 50 років підвищує ризик кардіоваскулярних катастроф на 40 %, тоді як тільки гістеректомія – на 15-20 % [74]. Схожі результати щодо негативних наслідків пангістеректомії отримані в Nurses' Health Study [75].

Призначення менопаузальної гормональної терапії сприяє поліпшенню деяких симптомів, зв'язаних з клімактеричними змінами, зокрема, з боку сечовидільної та нервової систем [76-77]. Проте, результати найбільш великих досліджень HERS і WHI поставили під сумнів безпеку застосування даного виду терапії у пацієток, що мають високий кардіоваскулярний ризик [78]. А введення екзогенних естрогенів в періоді пізньої менопаузи асоціювалось навіть з підвищенням серцево-судинних подій [79], через що ряд досліджень був припинений достроково.

Таким чином, підвищений кардіоваскулярний ризик та більш злоякісний перебіг ССЗ, зокрема ГХ, у жінок в стані постменопаузи обумовлює необхідність приділення більшої уваги даній когорті пацієнтів. Подальше вивчення особливостей клінічного перебігу, добового профілю АТ та структурно-функціонального стану міокарду є актуальним та може лягти в основу удосконалення діагностики та лікування з метою поліпшення прогнозу цієї групи хворих.



## **1.2 Діагностика ураження міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою: значення спекл-трекінг ехокардіографії та роль біологічних маркерів**

Ключовим аспектом діагностичного алгоритму при ГХ, згідно з рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів 2018 року, є оцінка ураження органів, опосередкованого гіпертензією [30]. Основними органами-мішенями при ГХ є серце, кровоносні судини, головний мозок, сітківка ока та нирки. Наявність їх ураження підвищує кардіоваскулярний ризик хворих на ГХ, при залученні до процесу декількох органів – ризик зростає в більшій мірі [80]. Деякі варіанти гіпертензивних змін можуть бути зворотніми під впливом антигіпертензивної терапії, особливо при її ранньому призначенні, отже, актуальним питанням залишається пошук діагностичних інструментів на доклінічній стадії порушень.

Основними методами обстеження серця, згідно актуальної версії міжнародних рекомендацій, є електрокардіографія (ЕКГ), трансторакальна ехокардіографія та магнітно-резонансна томографія (МРТ) [30]. Реєстрація ЕКГ має бути обов'язковою для обстеження кожного хворого на ГХ. Цей метод дозволяє оцінити наявність або відсутність ГЛШ (із використанням критерія Соколова-Лайона, Корнельського вольтажного індексу або добутку та оцінки амплітуди зубця R у відведенні aVL), ознак «перевантаження» ЛШ, виявити супутні порушення ритму та провідності. Однак, незважаючи на прогностичне значення вищеперерахованих критеріїв [81-82], метод ЕКГ в цілому має низьку чутливість у виявленні гіпертензивних змін серця, що є його істотним недоліком [83]. МРТ є «золотим стандартом» кількісної оцінки анатомії та функції серця [84-85] та має прогностичну цінність як для визначення кардіоваскулярного ризику, так і для оцінки результатів антигіпертензивної терапії [86]. Однак низька доступність методу, в тому числі і за рахунок високої вартості, та велика тривалість дослідження обмежує використання методики у рутинній клінічній практиці.

Методом вибору для оцінки лінійних та об'ємних параметрів серця, його систолічної та діастолічної функції при ГХ на сьогодні є двовимірною трансторакальна ехокардіографія завдяки вищій чутливості в порівнянні з ЕКГ та більшій доступності порівняно з МРТ [87]. Ця методика є корисною для виявлення і стратифікації кардіо-васкулярного ризику, включаючи ураження головного мозку і нирок [88], а також надає змогу визначити глобальний ризик та визначити необхідність в тривалій антигіпертензивній терапії [89].

Найбільш частим ускладненням ГХ з боку серця є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). Ехокардіографічним параметром, що дозволяє її визначити, є розрахунок маси міокарда ЛШ за формулою Американського Товариства Ехокардіографії з наступною індексацією до площі поверхні тіла пацієнта або до росту<sup>2,7</sup> [90]. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) більший ніж 95 г/м<sup>2</sup> та/або 47 г/м<sup>2,7</sup> у жінок і більший ніж 115 г/м<sup>2</sup> та/або 50 г/м<sup>2,7</sup> у чоловіків є діагностичним критерієм ГЛШ. Її розвитку передують зміни геометрії ЛШ, для визначення якої використовується показник відносної товщини стінки (ВТС) ЛШ. Наявність концентричного ремоделювання, концентричної (ВТС >0,42) та ексцентричної ГЛШ (ВТС <0,42) є предикторами підвищеного ризику серцево-судинної захворюваності, але найбільш несприятливою щодо розвитку ускладнень та смерті за даними літератури вважається концентрична ГЛШ [91-92]. Збільшення маси міокарда при ГХ спочатку виступає в ролі фізіологічної адаптації ЛШ до навантаження тиском. Про це свідчить більш висока поширеність ГЛШ серед пацієнтів з ГХ, ніж в у загальній популяції: 20-50 % проти 16 % відповідно. Однак в той же час ГЛШ розглядається як один з важливих незалежних факторів ризику інфаркту міокарда, серцевої недостатності (СН), мозкового інсульту і є потужним предиктором смерті як в осіб з ГХ, так і в загальній популяції [93-94]. Встановлено, що в осіб з ГЛШ серцево-судинні ускладнення виникають у 2-4 рази частіше, ніж в осіб з нормальною масою міокарда, незалежно від інших факторів ризику [95]. Має прогностичне значення і ступінь вираженості ГЛШ. Так, збільшення ІММЛШ на 50 г/м<sup>2</sup> супроводжується зростанням ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень на 50 %, а при збільшенні ІММЛШ на 100 г/ м<sup>2</sup>

відносний ризик смерті зростає в 2,1 рази [96-97]. За даними D. Levy et al., Фремінгемське дослідження виявило вищу поширеність ГЛШ у жінок в стані постменопаузи порівняно із чоловіками аналогічного віку [98].

Тривале підвищення АТ призводить до порушення релаксації міокарда та підвищення тиску наповнення ЛШ, що характеризує ДДЛШ. В свою чергу, ДДЛШ асоціюється із концентричною геометрією серця і може сприяти маніфестації симптомів СН навіть при збереженій ФВ ЛШ [99]. Згідно останніх ехокардіографічних рекомендацій [100] для оцінки ДДЛШ має використовуватися імпульсно-хвильова та тканинна доплерографія. Дана методологічна комбінація оцінки ДФЛШ дозволяє визначити предиктори розвитку СН та загальної смертності пацієнтів з ГХ [101-102].

Зниження швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця ( $e'$ ), за даними тканинної доплерографії, є типовою зміною для ДДЛШ при ГХ. При цьому відбувається більш виражена редукція швидкості септального сегменту мітрального кільця, в порівнянні з латеральним. Неінвазивна оцінка тиску наповнення ЛШ в клінічній практиці проводиться шляхом визначення співвідношення швидкості трансмітрального потоку ( $E$ ) до швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ) у фазу ранньої діастолі. Значення швидкості  $e'$  та співвідношення  $E/e'$  в певній мірі залежать від віку хворих, та в меншій мірі – від статі [103]. Підвищення  $E/e' > 13$  є маркером підвищеного кардіо-васкулярного ризику та несприятливого прогнозу хворих на ГХ незалежно від значення ІММЛШ та ВТС ЛШ [104].

Ще одним відомим та дуже важливим фактором ризику серцево-судинної та загальної захворюваності та смертності є розширення лівого передсердя (ЛП) [105]. Розмір ЛП часто збільшується при ГХ та асоціюється у таких пацієнтів із несприятливими кардіоваскулярними подіями [106-107]. За результатами дослідження AFFIRM передньо-задній діаметр ЛП понад 4,5 см асоціюється з високою вірогідністю частих рецидивів фібриляції передсердь, незважаючи на прийом антиаритмічної терапії [108]. З іншого боку, ЛП має складну форму, тому нормальні лінійні розміри не виключають його дилатації, а індекс його об'єму

вважається більш інформативним показником розмірів ЛП [109]. Значення індексу об'єму ЛП більше за 34 мл/м<sup>2</sup> згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації кардіоваскулярної візуалізації 2015 року [110] відповідає дилатації ЛП та є незалежним предиктором смертності, серцевої недостатності, мозкового ішемічного інсульту [111]. В одному з мета-аналізів було визначено, що поширеність дилатації ЛП є однаковою у чоловіків та жінок, складаючи в середньому 32 % [112].

Таким чином, стандартна трансторакальна ехокардіографія дозволяє оцінити структурні та функціональні параметри серця та виявити його гіпертензивне ураження в вигляді ГЛШ, ДДЛШ та дилатації ЛП. Однак методика має певні обмеження на ранніх стадіях захворювання.

Перспективною методикою, що може удосконалити діагностику ранніх змін серця може бути спекл-трекінг ехокардіографія. Технологія «спекл-трекінг» ґрунтується на відстежуванні фрагментів сірошкального зображення міокарда, що мають унікальні акустичні властивості [113]. Вона дозволяє оцінювати рух певних сегментів міокарда в різні фази серцевого циклу із розрахунком таких параметрів як зміщення, швидкість зміщення, деформація (стрейн), швидкість деформації (стрейн рейт), ротація, твіст та ін. На відміну від тканинного доплера метод не залежить від кута сканування, високої частоти кадрів та характеризується високою відтворюваністю результатів. Найбільш вивченим показником методики є глобальний поздовжній стрейн ЛШ, що довів свою діагностичну та прогностичну цінність в багатьох дослідженнях [15, 114-115]. Стрейн визначається як ступінь зміни довжини сегмента від початкового значення та вимірюється у відсотках. ГПС ЛШ внесено до базових показників стану ЛШ в останній версії рекомендацій з оцінки камер серця Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації [90]. Динамічне визначення цього параметра пропонується для ранньої детекції кардіотоксичності терапії онкологічних захворювань в консенсусному документі 2016 року [116].

Інформативність параметрів деформації ЛП вивчено менше, хоча в перспективі вони можуть суттєво удосконалити діагностичні підходи до оцінки

цієї камери серця. ЮЛП тільки опосередковано відображає трифазну фізіологію ЛП, в той час спекл-трекінг більш детально оцінює механічну функцію цієї камери, яка складається з трьох фаз:

1) резервуарна - відбувається у період систоли та ізовольомічного розслаблення ЛШ, характеризується надходженням крові з легневих вен. Реєстрація фази починається з моменту відкриття стулок аортального клапана до відкриття стулок мітрального клапана синхронно з ЕКГ (від початку сегмента ST до закінчення зубця T);

2) кондуїтна - пов'язана з надходженням крові з ЛП до ЛШ під час ранньої діастолі за рахунок градієнту тиску між порожнинами. Значення реєструються від моменту відкриття стулок мітрального клапана до закінчення періоду діастазиса синхронно з ЕКГ (від закінчення зубця T до початку зубця P);

3) контрактильна фаза - період власного скорочення передсердя, що відображає активне надходження крові з ЛП в пізню діастолу ЛШ. Вимірювання проводиться від початку зубця P до зубця R на ЕКГ [117].

Існують два варіанта аналізу деформації ЛП – від початку зубця P або R на ЕКГ. Ці два підходи змінюють орієнтацію кривих деформації відносно осі ординат та впливають на числові значення отриманих показників. Найчастіше розраховуються значення поздовжнього стрейну в резервуарну та контрактильну фази, сума яких визначається як глобальний (тотальний) стрейн ЛП. Оскільки під час систоли передсердь відбувається скорочення довжини сегментів, значення стрейну в контрактильну фазу мають від'ємні значення, а у всі інші фази – позитивні.

Ряд досліджень вказують, що стрейн ЛП достовірно вищий у жінок, знижується з віком та залежить від параметрів систолічної та діастолічної функції ЛШ [118]. Стрейн ЛП оцінювався при різних ССЗ, зокрема, встановлено, що при ГХ порушення деформаційних властивостей ЛП передують його дилатації [119-120]. Про інформативність параметрів деформації на ранніх стадіях ураження ЛП свідчить достовірне зниження стрейну в резервуарну фазу навіть у осіб з гіпертензією «білого халату» [121]. Однак, особливості деформації лівих камер

серця при ГХ в когорті жінок в стані постменопаузи та їх динаміка на тлі антигіпертензивної терапії вивчені недостатньо та потребують проведення нових досліджень.

Ремоделювання міокарда – це складна структурно-функціональна перебудова серця, яка зумовлена цілим комплексом структурних, гемодинамічних і генетичних механізмів [122]. При ГХ ремоделювання серця виникає у результаті багаточисленних патологічних процесів, обумовлених нейрогуморальним дисбалансом, запальними цитокінами, гемодинамічними та іншими чинниками, які впливають на кардіоміоцити, екстрацелюлярний матрикс та судинний ендотелій. Перебіг та вираженість всіх цих ланок досить складно дослідити при застосуванні стандартних методів діагностики, а морфологічна верифікація за допомогою прижиттєвої ендоміокардіальної біопсії міокарда не може бути широко запроваджена в рутинну клінічну практику. Альтернативним та більш доступним варіантом на сьогоднішній день є визначення циркулюючих біологічних маркерів в периферичній крові.

Особливу роль у процесах міокардіального ремоделювання в умовах ГХ відіграє група цитокінів сімейства інтерлейкіна-6. Вона об'єднує фактор інгібування лейкозу (LIF), циліарний нейротрофічний фактор, інтерлейкін-11, онкостатин М та кардіотрофін-1, якому в останні роки приділяється значна увага науковців [123]. Свою біологічну дію КТ-1 реалізує через специфічну внутрішньоклітинну структуру  $gp130/LIF$  - рецептор фактора інгібування лейкозу, зв'язування КТ-1 з яким запускає цілий каскад сигнальних процесів [124]. Рецептори до КТ-1 виявлені в багатьох тканинах та органах, однак КТ-1 діє головним чином у серці, кардіоміоцити секретують його в коронарну веноулярну систему, після чого в достатніх концентраціях визначається в периферичній крові [125]. КТ-1 володіє вираженими промітотивними та проліферативними властивостями, доведена його здатність індукувати процеси гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів [126-127]. Визначено, що експресія  $gp130/LIF$  та продукція КТ-1 підвищується у відповідь на розтягнення міокарда, збільшення його жорсткості, та може модулюватися широким спектром нейрогормонів і

пептидів, зокрема альдостероном, норадреналіном, урокортіном і ангіотензином II [128-130]. Так підвищений рівень маркера був виявлений у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ, незалежно від статі [131].

На сьогоднішній день КТ-1 вважається універсальним регулятором кардіального ремоделювання при ССЗ, що супроводжуються синдромом артеріальної гіпертензії [132]. За даними Cottone S. et al., ГХ сприяє підвищенню рівня маркера в крові пацієнтів [133], Monserrat L. et al. встановили прямий кореляційний взаємозв'язок між вираженістю ГЛШ і концентрацією КТ-1 в плазмі крові [134]. Визначення КТ-1 може мати вагомое прогностичне значення в оцінці наявності серцевої недостатності у пацієнтів з ГХ [135], а комбіноване визначення разом із мозковим натрійуретичним пептидом підвищує прогностичну цінність методу в когорті післяінфарктних хворих [136]. Існують дані про участь КТ-1 у ремоделюванні судин шляхом впливу на мітогенактивовані протеїнкінази гладком'язових клітин медії артерій, моноцитів та ендотеліоцитів [137]. Результатом зазначеного механізму є проліферація гладком'язових клітин, підвищення продукції позаклітинного матриксу та колагену, формування ендотеліальної дисфункції та підвищення периферичного судинного опору.

Встановлено також, що КТ-1 бере участь у патогенезі ожиріння і метаболічного синдрому [138]. С. Natal et al. встановили безпосередню наявність маркера у фрагментах абдомінальної жирової тканини, та визначили, що рівень циркулюючого КТ-1 достовірно вище у хворих з метаболічними порушеннями, а глюкоза має стимулюючий вплив на його експресію [139]. Отже визначення КТ-1 може мати додаткову діагностичну цінність в когорті посменопаузальних жінок з ГХ, оскільки великий їх відсоток мають метаболічні розлади. Проте, на сьогодні в літературі немає даних щодо визначення маркера в даній групі пацієнтів.

Все більшу увагу як біомаркер серцево-судинної патології привертає також пептид ST2 («suppression of tumorigenicity 2»), що належить до сімейства рецепторів до інтерлейкіну-1 і складається із трансмембранної та розчинної форми. Розчинний ST2 секретується переважно макрофагами та фібробластами. Підвищення рівня розчинної форми зумовлено механічним розтягненням

кардіоміоцитів та позиціонується як новий маркер кардіального стресу, фіброзу і ремоделювання [140]. Функціональним лігандом ST2 виступає інтерлейкін-33. Розчинний ST2 блокує кардіопротективний ефект останнього, тим самим сприяючи розвитку ремоделювання і фіброзу серця [141].

Підвищення концентрації розчинного ST2 досить тісно асоційоване з тяжкістю кардіоваскулярної патології, підвищеним ризиком несприятливого прогнозу та раптової смерті пацієнтів, незалежно від величини фракції викиду ЛШ. Однак ступінь підвищення його концентрації в крові сильно варіює, що ускладнює застосування даного маркера в клінічній практиці [142]. В 2011 р. Food And Drug Administration рекомендувала використання ST2 для оцінки прогнозу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [143]. Підвищення розчинного ST2 є маркером поганого прогнозу у хворих із серцевою недостатністю та інфарктом міокарда [144, 145], прогностичне значення маркеру встановлено на рівні 35 нг/мл [146].

Аналіз рівня ST2 у хворих, залучених до Фремінгемського дослідження, виявив асоціацію концентрації маркеру з віком, супутньою артеріальною гіпертензією та порушеннями обміну глюкози. Встановлено більш високий рівень ST2 у чоловіків, ніж у жінок, однак причини цього явища не з'ясовані [147]. Схожі дані у своєму дослідженні отримали В. Dieplenger et al., але зв'язок між маркером і статевими гормонами виявився недостовірним [148]. На сьогоднішній день бракує даних щодо діагностичної цінності маркеру при ГХ. Wang Y.C. за результатами свого дослідження припустив, що вимірювання ST2 є доцільним у хворих на ГХ з метою більш ретельної діагностики стабільної серцевої недостатності із збереженою фракцією викиду [149]. В літературі немає даних про використання маркерів кардіального ремоделювання КТ-1 та розчинного ST2 у гіпертензивних жінок в стані постменопаузи.

Таким чином, недоліком стандартних методів діагностики ураження міокарда є невисока чутливість до виявлення ранніх змін структурно-функціонального стану серцевого м'язу. Рання діагностика ураження органів-мішеней при ГХ потребує удосконалення в когорті гіпертензивних жінок в стані



постменопаузи та вимагає проведення нових досліджень для вирішення цієї актуальної проблеми кардіології.

### **1.3 Сучасні підходи до медикаментозної корекції патологічних змін міокарда лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи**

Антигіпертензивна терапія має велике значення для хворих з ГХ, оскільки дозволяє попередити ураження органів-мішеней або уповільнити подальше їх прогресування та знизити кардіоваскулярний ризик у цих пацієнтів [150-151]. Результати рандомізованих клінічних досліджень із залученням сотень тисяч хворих на ГХ продемонстрували, що зниження САТ/ДАТ навіть на 10/5 мм рт. ст. асоціюється із зниженням ризику серцево-судинної смертності на 20 %, загальної смертності на 10-15 %, інсультів на 35 %, коронарних подій на 20 % та СН — на майже 40 % [32, 152].

Згідно з рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів 2018 р., надавати перевагу слід комбінованій антигіпертензивній терапії, яка виявилася більш ефективною при початковому призначенні порівняно з монотерапією, в тому числі при застосуванні максимальної терапевтичної дози лікарського засобу [153]. Крім того, комбінація препаратів впливає на декілька механізмів одночасно, що призводить до більш вираженого антигіпертензивного ефекту [154], характеризується кращою довгостроковою прихильністю [155] і в той же час не викликає розвиток гіпотензії навіть у пацієнтів з першим ступенем підвищення АТ [156].

Проте, незважаючи на існування багатьох сучасних антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій, питання підвищення ефективності лікування пацієнтів з ГХ залишається актуальним. Так, за даними обсерваційного дослідження EURICA, близько 50 % пацієнтів, які перебували під тривалим наглядом у закладах загальної практики 12 країн Європейського союзу, мали цифри АТ, які перевищували цільові рівні попри призначене лікування [157]. За

результатами NHANES 2011–2014 рр. серед дорослого населення США, які приймають антигіпертензивні препарати, 39,0 % пацієнтів мали АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. та 53,4 % хворих -  $\geq 130/80$  мм рт. ст. [158]. Досягнення цільових значень показників АТ у пацієнтів з ГХ в Україні відбувається ще рідше та визначається на рівні 15 % [159].

Жінки, зазвичай, більш відповідально ставляться до рекомендацій лікарів та прийому ліків, проте мають гірший контроль рівня АТ на тлі прийому антигіпертензивної терапії, особливо у віці понад 50 років [160-162]. Однією з причин, яка заважає досягненню цільового гіпотензивного ефекту в цій когорті хворих, є недостатнє урахування гендерних особливостей перебігу ГХ при формуванні підходів до лікування [163].

Виключення репродуктивної функції у жінок сприяє виникненню нейроендокринних порушень, які і визначають деякі особливості перебігу ГХ у постменопаузальному періоді. Відбувається підвищення синтезу катехоламінів, що призводить до зміни вегетативного статусу у бік симпатикотонії. Підвищується активність локальної РААС, яка відіграє ключову роль в регуляції АТ та судинного тону. Збільшується чутливість до хлориду натрію, зменшується діурез та натрійурез, з'являється схильність до набряків, відмічається значущий приріст загального периферичного судинного опору [164-166]. Крім того, низькі концентрації прогестерону в постменопаузі сприяють розвитку відносного гіперальдостеронізму [167], а зниження рівня естрогенів асоціюється із виникненням інсулінорезистентності, порушеннями ліпідного та пуринового обмінів, негативним впливом на метаболізм глюкози, що може бути додатковим патогенетичним чинником ГХ у жінок у період постменопаузи [168].

Враховуючи вищезазначені особливості розвитку ГХ, для лікування жінок в стані постменопаузи насамперед необхідно використовувати антигіпертензивні препарати, що знижують активність РААС, не мають негативного впливу на обмін глюкози та ліпідів, перешкоджають прогресуванню атеросклерозу і сприяють поліпшенню стану органів-мішеней. Всім цим вимогам відповідають два класи препаратів – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ)

та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Однак застосування іАПФ у жінок часто обмежується через виникнення побічної дії. Так, найчастішим серед небажаних ефектів цього класу препаратів є сухий кашель, який спостерігається близько у 16 % хворих на ГХ та виявляється вдвічі частіше серед жінок. Зустріваність інших побічних ефектів іАПФ також превалює в жіночій популяції, зокрема, дерматит розвивається у 0,14 % чоловіків та у 0,23 % жінок; ангіоневротичний набряк спостерігається в 2 рази частіше у осіб жіночої статі [169-170].

БРА нівелюють основні фізіологічні ефекти ангіотензину II, головного ефектора РААС, шляхом безпосередньої неконкурентної блокади рецепторів до нього 1-го типу та за рахунок непрямой стимуляції рецепторів 2-го типу. На відміну від іАПФ, БРА не впливають на метаболізм брадикініну і не призводять до його накопичення в сироватці крові, що обумовлює відсутність сухого кашлю та зниження швидкості клубочкової фільтрації як небажаних побічних ефектів. БРА надають вплив переважно на тканинну РААС, що передбачає більш виражені органопротекторні властивості [171]. Саме завдяки клінічно значущій кардіо-, церебро і ренопротекції застосування БРА при ГХ виявилось щонайменше на 20 % ефективнішим, ніж будь-яка інша антигіпертензивна терапія без блокування РААС [172]. Аналіз даних більше 40 тисяч пацієнтів з реєстру REACH виявив, що призначення БРА асоціювалося з більш низькою частотою значущих серцево-судинних подій у амбулаторних пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком, в порівнянні з іАПФ [173]. За даними Wu H.Y. et al., БРА перешкоджають виникненню цукрового діабету 2-го типу та хронічної хвороби нирок, що особливо важливо для пацієнок з ГХ в стані постменопаузи [174].

Валсартан є одним з найбільш вивчених БРА, який сприяє ефективному 24-годинному зниженню АТ, є метаболічно нейтральним, а частота його побічних ефектів не відрізняється від такої при прийомі плацебо [175-176]. Антигіпертензивна дія валсартану зумовлена декількома механізмами, основні з яких - пригнічення вазоконстрикторної дії ангіотензину II, зменшення каналцевої реабсорбції натрію та вироблення альдостерону, зниження активності

симпатичного відділу вегетативної нервової системи та локальної РААС в головному мозку, антипроліферативна дія та стимулювання синтезу простагліцинів [177]. Ряд метааналізів підтверджують високу антигіпертензивну активність валсартану, співставну з іншими гіпотензивними засобами, проте при цьому препарат не збільшує частоту серцевих скорочень, не викликає гіпотензію першої дози, а відміна його не супроводжується синдромом рикошету [178-179]. Поліпшення прогнозу хворих, які приймають валсартан, безпосередньо зв'язано із його позитивною дією на органи-мішені завдяки антипроліферативній дії: відбувається регрес гіпертрофії та гіперплазії міокарда, зменшення розмірів камер серця, зворотнє ремоделювання судинної стінки та поліпшення ендотеліальної функції [180]. Дослідження MARVAL та SMART довели також наявність потужної нефропротекторної дії молекули валсартана [181-182].

Тіазидні діуретики є високоефективними антигіпертензивними препаратами та їх використання у комбінації з БРА для лікування постменопаузальних жінок з ГХ є патогенетично обґрунтованим з урахуванням солечутливості та затримки натрію і рідини у цих пацієнтів. Крім того, встановлений позитивний вплив гідрохлортіазида на мінеральну щільність кісткової тканини, може сприяти профілактиці остеопорозу – важливої проблеми жінок в постменопаузі [183-184].

При додаванні гідрохлортіазида до валсартана гіпотензивний ефект посилюється завдяки взаємодоповнюючій дії на основні механізми підвищення АТ, а наявність контррегуляторних механізмів забезпечує нівелювання валсартаном негативних метаболічних ефектів, які характерні для тіазидних діуретиків [185]. Комбінація валсартана із гідрохлортіазидом, за даними дослідження VAST, забезпечує більш виражений антигіпертензивний ефект і більш надійний контроль АТ протягом доби, в порівнянні з монотерапією валсартаном, при меншій частоті побічних ефектів, а також позитивно впливає на добову варіабельність АТ [186]. Дослідження EVALUATE виявило перевагу комбінації валсартана з гідрохлортіазидом у більш значному зниженні САТ і ДАТ (на  $\Delta$  %  $-3,8$  мм рт. ст. та  $\Delta$  %  $-2,7$  мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,01$ ) в порівнянні із комбінацією амлодипіна із гідрохлортіазидом [187]. В дослідженні PROMPT

встановлено, що комбінація валсартан+ гідрохлортіазид не тільки призводить до більш частого досягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ, ніж амлодипін+гідрохлортіазид, але й достовірно рідше викликає розвиток побічних явищ, зокрема набряків нижніх кінцівок. Менше 1,0 % пацієнтів відмовились від подальшого лікування через непереносимість комбінації валсартан+гідрохлортіазид, в той час як в групі застосування амлодипіна із гідрохлортіазидом 7,3 % хворих припинили прийом ліків через виникнення небажаних ефектів [188].

Таким чином, антигіпертензивна комбінація валсартана із гідрохлортіазидом на сьогоднішній день має доказову базу щодо високої ефективності, гарного профілю безпеки та переносимості у пацієнтів з ГХ, та її використання у лікуванні гіпертензивних жінок в стані постменопаузи є патогенетично обґрунтованим. Однак вплив цієї комбінації на параметри деформації лівих камер серця та маркери ремоделювання кардіотрофін-1 та ST2 у жінок з ГХ в стані постменопаузи на сьогоднішній день потребує подальшого вивчення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Обстеження проведено на базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ). Дизайн роботи погоджено Комісією з питань з біоетики (протокол № 3 від 27 квітня 2017 р., протокол № 3 від 6 лютого 2020 р.) із висновком про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики у відповідності до правил ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правам людини і біомедицини (1997р.), а також до чинного законодавства України.

До відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 100 жінок з ГХ I-II стадії в стані постменопаузи, які утворили основну групу (середній вік склав  $57,7 \pm 4,3$  років). До контрольної групи включено 26 практично здорових жінок (середній вік -  $56,2 \pm 3,5$  років,  $p < 0,05$ ).

Критерії включення у дослідження:

- гіпертонічна хвороба I-II стадії;
- жіноча стать;
- фізіологічна або хірургічна менопауза тривалістю не менш, ніж 2 роки;
- підписана інформована згода пацієнтки на участь в дослідженні.

Критерії виключення:

- вторинні гіпертензії;
- верифікована ішемічна хвороба серця;
- фібриляція та тріпотіння передсердь;
- клінічно значущі порушення провідності;
- природжені та набуті вади серця;
- кардіоміопатії;

- серцева недостатність III-IV функціонального класу;
- цукровий діабет;
- гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі;
- хронічні захворювання легень;
- бронхіальна астма;
- активні інфекційні та онкологічні захворювання;
- швидкість клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв за формулою СКД-EPI;
- патологія щитоподібної залози з порушеною функцією;
- прийом менопаузальної гормональної терапії;
- психічні розлади та неможливість адекватного контакту з пацієнтами.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії [95, 189, 192]. Стан постменопаузи визначали як щонайменше 12 місяців аменореї та підтверджували значенням сироваткового ФСГ понад 25 мМО/мл [191]. Всі пацієнтки з хірургічною менопаузою, які були включені у дослідження, в анамнезі мали оперативне втручання в обсязі пангістеректомії. Жодна з учасниць дослідження не мала показань до призначення менопаузальної гормональної терапії.

Дизайн дослідження наведений на рис. 2.1.

Всім пацієнтам основної групи, а також практично здоровим жінкам контрольної групи при першому візиті були проведені:

- опитування для з'ясування скарг, збір анамнезу хвороби та життя, аналіз попередньої медичної документації;
- фізикальний огляд із антропометричними вимірюваннями;
- лабораторні дослідження із визначенням показників загального аналізу крові, основних біохімічних показників, жіночих статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону, фолікулостимулюючого гормону) та маркерів ремоделювання міокарда (розчинного ST2 та кардіотрофіну-1);

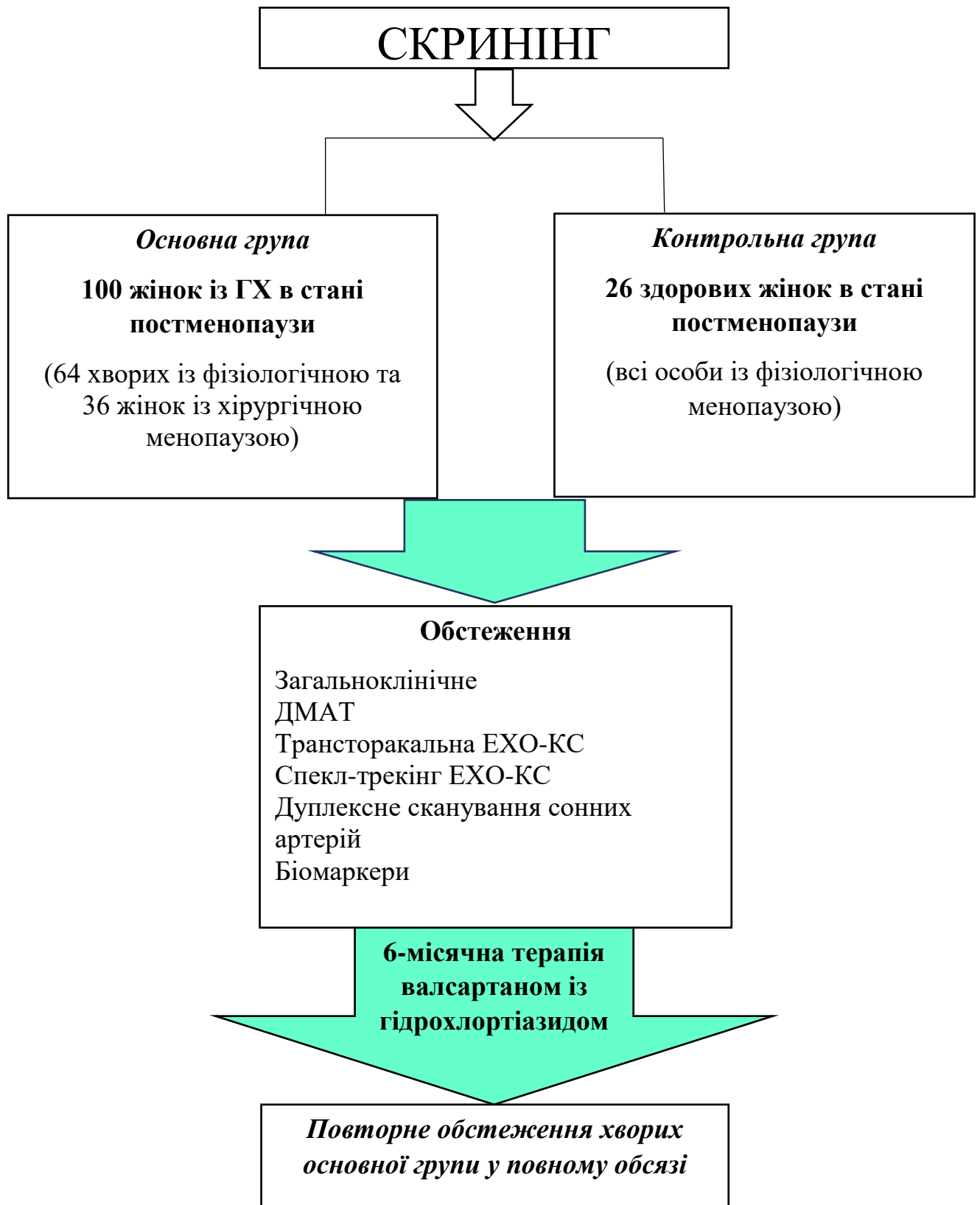


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження



- інструментальне дослідження, що включало проведення стандартної трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії, дуплексного сканування сонних артерій, добового моніторингу АТ.

За клініко-анамнестичними даними на момент первинного обстеження ГХ 2-го ступеня діагностовано у 40 (40 %) хворих, 60 (60 %) пацієток мали ГХ 3-го ступеня. Середня тривалість захворювання складала 9,5 (5; 15) років. У всіх учасників дослідження діагноз ГХ був встановлений до настання менопаузи. 60 % хворих на момент включення у дослідження приймали антигіпертензивні препарати: 28 (46 %) хворих отримували монотерапію іАПФ або БРА, 14 (23 %) пацієток в якості антигіпертензивної терапії приймали комбінацію блокаторів кальцієвих каналів із діуретиком, 8 (14 %) – отримували тільки блокатор кальцієвих каналів, 6 (10 %) жінок з ГХ приймали 1 діуретик та 4 (7 %) пацієнтки – 1 бета-блокатор. ГХ I стадії мали 17 (17 %) пацієток, у 83 (83 %) хворих діагностована ГХ II стадії. Хворі із III стадією ГХ у дослідження не залучалися.

При первинному клінічному огляді всі пацієнтки основної групи при активному опитуванні скаржились на погіршення самопочуття. Частота скарг хворих представлена на рис. 2.2.



Рисунок 2.2 – Частота реєстрації скарг хворих основної групи

Найчастішою скаргою виявився головний біль тиснучого характеру у потиличній (39 %), тім'яній (16 %) ділянці голови, без чіткої локалізації (18 %), а також пульсуючого характеру у скроневих ділянках з обох сторін (14 %). У 58 % хворих була наявна загальна слабкість або зниження працездатності на фоні нестабільності цифр АТ. 38 % жінок турбувало епізодичне запаморочення. На кардіалгії колючого та ниючого характеру без чіткого зв'язку з фізичним навантаженням, переважно на фоні підвищення АТ, скаржилися 34 % пацієток. 17 % досліджуваних відмічали суб'єктивно прискорене серцебиття. Тиннітус та «мерехтіння мушок» перед очима реєструвалися у 11 % та 8 % хворих відповідно. 6 % пацієток скаржилися на хиткість ходи при вираженому підвищенні АТ.

Клінічна характеристика пацієток основної та контрольної групи наведена у табл. 2.1. Жінки в обох групах були співставними за віком, тривалістю менопаузи та віком її настання. 36 (36 %) пацієток основної групи мали хірургічну, 64 (64 %) хворих - фізіологічну менопаузу. Всі особи контрольної групи знаходилися у стані фізіологічної постменопаузи.

Таблиця 2.1 - Клінічна характеристика учасників дослідження

Параметр	Основна група (n=100)	Контрольна група (n=26)	p
1	2	3	4
Вік, роки	57,7±4,3	56,2±3,49	>0,05
Тривалість ГХ, роки	9,5 (5; 15)	-	-
Тривалість менопаузи, роки	8,5 (5; 12)	5,5 (3; 8)	>0,05
Вік настання менопаузи, роки	50 (47; 52)	50 (47; 53)	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,3 (26,9; 34,2)	25,5 (21,9; 28,6)	<0,0001
Окружність талії, см	89,5 (84; 100)	79,3 (69; 86)	<0,0001
Обтяжена спадковість за серцево-судинними подіями, n (%)	15 (15)	2 (7,7%)	>0,05
ГХ у родичів I лінії, n (%)	72 (72)	7 (26,9%)	<0,01

Продовження таблиці 2.1

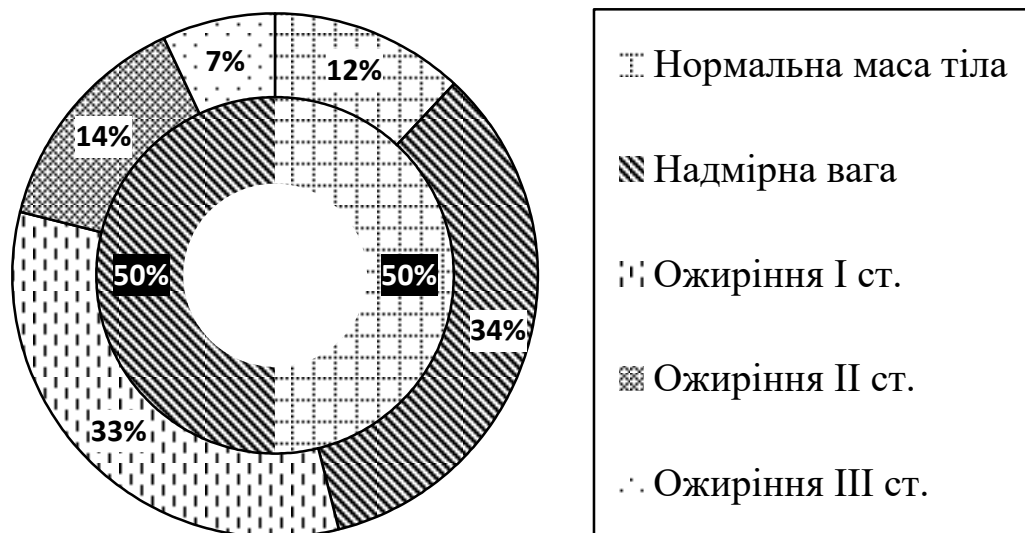
1	2	3	4
Офісний САТ, мм рт. ст.	148 (140; 157)	115 (110; 123)	<0,0001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	89 (82; 96)	72 (69; 78)	<0,0001
Креатинін плазми, мкмоль/л	67 (60; 75)	64 (59; 70)	>0,05
Швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ, мл/хв	81 (72; 93)	83 (79; 95)	>0,05
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,45 (5,0; 5,85)	5,0 (4,6; 5,7)	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	6,06 (5,13; 6,93)	5,84 (4,85; 6,67)	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	4,56 (3,67; 5,42)	4,22 (2,87; 4,99)	<0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	1,48 (1,19; 1,64)	1,64 (1,43; 1,89)	>0,05
Тригліцеріди, ммоль/л	1,59 (1,18; 2,13)	1,56 (1,15; 2,06)	>0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	337 (275; 409)	256,5 (219,5; 267,5)	<0,01
Примітка. Показники надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення $M \pm SD$ або медіани та міжквартильного розмаху $Me (Q25; Q75)$ залежно від розподілу ознаки.			

Обтяжену спадковість за серцево-судинними подіями (наявність передчасної, до 55 років у чоловіків та до 65 років у жінок, серцево-судинної катастрофи у родичів першої лінії) мали 15 (15 %) хворих основної групи та 2 (7,7 %) осіб основної групи, та за цим показником групи статистично не різнились ( $\chi^2=0,94$ ;  $p>0,05$ ). Проте, обтяжений анамнез за ГХ мала достовірно більша кількість пацієнток основної групи в порівнянні із контрольною групою: 72 (72 %) та 7 (26,9 %) жінок відповідно ( $\chi^2=17,93$ ;  $p <0,01$ ). У 12 (12%) хворих на ГХ в анамнезі реєструвалось підвищення АТ під час вагітності, в той час як серед здорових жінок цей фактор ризику був присутній тільки у 1 (3,84 %) особи, однак відмінність частоти зустріваності даного фактору у групах не досягла статистичної значущості ( $\chi^2=0,94$ ;  $p >0,05$ ).

Пацієнтки основної групи мали достовірно вищі цифри АТ, ніж учасники контрольної групи: на 28,7 % вищий САТ ( $p<0,0001$ ) та на 23,6 % - ДАТ

( $p < 0,0001$ ). Хворі на ГХ мали достовірно вищий ІМТ 30,3 (26,9; 34,2), ніж умовно здорові жінки 25,5 (21,9; 28,6) ( $p < 0,0001$ ). Розподіл учасників дослідження в залежності від значення ІМТ представлений на рис. 2.3. Нормальну масу тіла мали 12 (12 %) хворих, у 34 (34 %) жінок із ГХ була зареєстрована наявність надлишкової ваги. 54 (54 %) хворих мали супутнє ожиріння: ожиріння першого ступеня спостерігалось у 33 (33 %) пацієток, другого ступеня – у 14 (14 %), третього – 7 (7 %) пацієток. Серед жінок контрольної групи у 13 (50 %) осіб ІМТ був у межах нормальних значень, а інші 13 (50 %) жінок мали надмірну вагу; осіб із ожирінням у групі здорових не було.

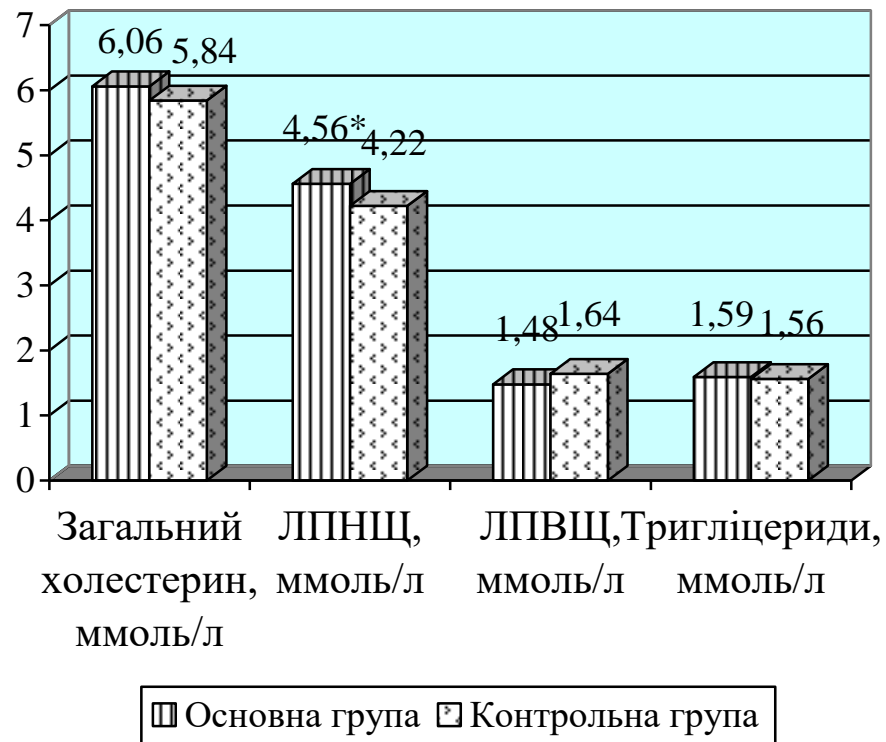
Середня окружність талії пацієток із ГХ становила 89,5 (84; 100) см, що на 12 % більше, ніж у умовно здорових осіб ( $p < 0,0001$ ). Частка осіб, які мали абдомінальне ожиріння, в групі пацієток з ГХ була достовірно вищою, ніж в контрольній групі: 54 (54 %) та 3 (11,5 %) особи відповідно ( $\chi^2 = 17,93$ ;  $p < 0,01$ ). Більшість учасників контрольної групи - 23 (88,5 %) жінки мали окружність талії менш ніж 89 см.



Примітка. Зовнішнє коло – основна група; внутрішнє коло - контрольна група.

Рисунок 2.3 – Розподіл учасників дослідження залежно від значення ІМТ

Пацієнтки обох груп не приймали регулярну гіполіпідемічну терапію на момент включення у дослідження. Частота виявлення порушень ліпідного обміну була достовірно вищою у хворих основної групи: у 83 % пацієток із ГХ проти 12 (46,2 %) жінок групи контролю ( $\chi^2=13,99$ ;  $p < 0,01$ ). Хворі на ГХ мали вищий рівень загального холестерину та тригліцеридів, достовірно вищі значення ЛПНЩ ( $p < 0,01$ ), нижчий рівень ЛПВЩ (рис. 2.4).



Примітка. \* - достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 2.4 – Параметри ліпідного профілю учасників дослідження

У 16 (16 %) пацієток основної групи виявлено порушення глікемії натщесерце, всі жінки з контрольної групи мали рівень глікемії в межах нормальних значень. Безсимптомна гіперурікемія спостерігалась достовірно частіше у хворих на ГХ, ніж у практично здорових осіб: підвищення сечової кислоти було виявлено у 37 (37 %) та 2 (7,69 %) жінок відповідно ( $\chi^2=8,29$ ;  $p < 0,01$ ).

Серед ураження органів-мішеней у хворих основної групи превалював каротидний атеросклероз у вигляді потовщення інтима-медіального комплексу

сонних артерій більше 0,9 мм та/або наявності атеросклеротичної бляшки, який фіксувався у 74 (74 %) пацієток. Так, за даними дуплексного сканування каротидних артерій ТІМ загальної сонної артерії у хворих основної групи була достовірно вищою в порівнянні із умовно здоровими особами ( $p < 0,01$ ), та складала 0,75 (0,69; 0,85) мм і 0,67 (0,62; 0,74) мм відповідно (рис. 2.5). У 25 (25 %) пацієток із ГХ мали потовщення  $0,9 \text{ мм} < \text{ТІМ}$  загальної каротидної артерії  $< 1,5 \text{ мм}$ , а у 71 (71 %) жінок була виявлена хоча б одна нестенозуюча атеросклеротична бляшка у загальній та/або внутрішній сонній артерії. Осіб із стенозуючим атеросклерозом каротидних артерій серед учасників дослідження не було.

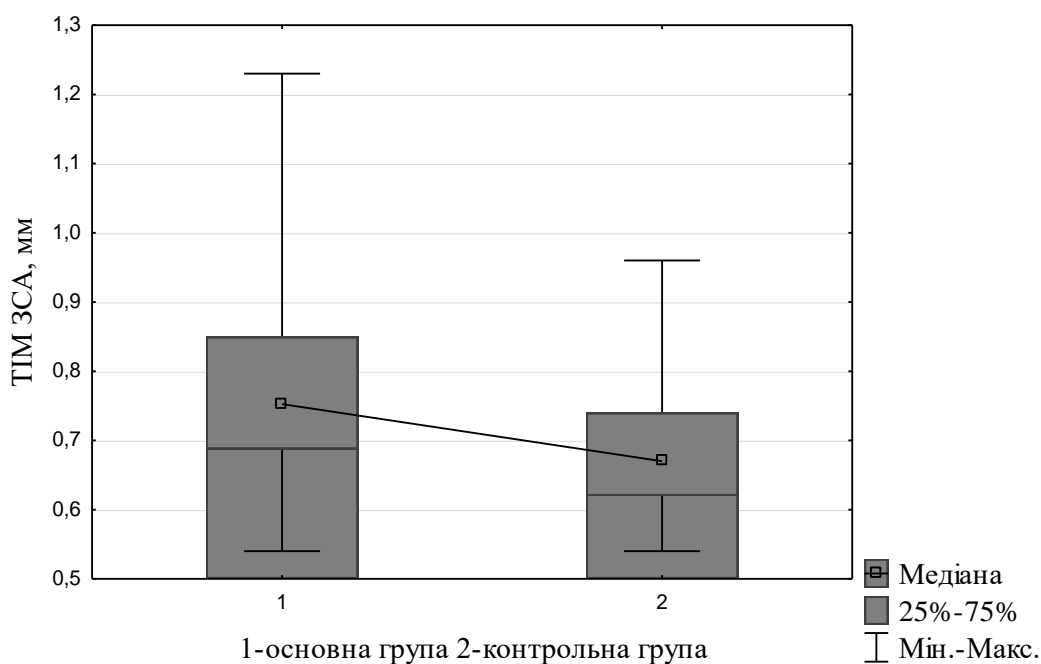


Рисунок 2.5 – Товщина інтима-медіального комплексу загальних сонних артерій у хворих основної та контрольної групи

Наявність гіпертрофії ЛШ за даними ехокардіоскопії була виявлена у 39 (39 %) хворих. Клінічно значущого ураженням нирок у учасників дослідження не було.

Урахування наявних факторів ризику та оцінка стану органів-мішеней дозволило визначити додатковий кардіоваскулярний ризик у жінок в стані

постменопаузи із ГХ, які склали основну групу. Так, помірний ризик серцево-судинних ускладнень мали 10 (10 %) хворих, високий ризик виявили у 56 (56 %) осіб, а дуже високий ризик виявили у 34 (34 %) жінок.

За 100 пацієнтками основної групи проводили амбулаторне динамічне спостереження під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. Всім пацієнткам була призначена комбінація валсартану в індивідуально підібраній дозі (від 80 мг до 320 мг) та гідрохлортіазиду у дозі 12,5 мг. Ефективність терапії оцінювали через 1 і 3 місяці після первинного обстеження шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ, а також офісного вимірювання. При необхідності хворим підвищували дозу валсартану або при недостатній ефективності терапії додатково призначали амлодипін в дозі 5-10 мг. Всім пацієнтам при відсутності протипоказань призначали розувастатин в дозі 5-20 мг в залежності від початкових значень ЛПНЩ та з урахуванням кардіоваскулярного ризику [191].

Термін спостереження за учасниками дослідження на фоні антигіпертензивної терапії склав 6 місяців. При повторному обстеженні пацієнткам основної групи проводили загально-клінічне обстеження, лабораторне дослідження основних гематологічних та біохімічних показників, ДМАТ, стандартну трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію, ультразвукове дослідження каротидних артерій, визначення біомаркерів ремоделювання міокарда.

## **2.2 Методи дослідження**

Усім пацієнткам проводили комплексне клінічне обстеження: збір скарг, даних анамнезу, фізикальний огляд, а також додаткові лабораторні та інструментальні методи дослідження згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого наказом МОЗ України №384 від 24.05.2012 року [192] та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 року [95]. Для кожного учасника дослідження проводили визначення

факторів ризику та попередню оцінку загального серцево-судинного ризику. З метою підтвердження діагнозу ГХ та оцінки ураження органів-мішеней всім хворим були проведені офісне та амбулаторне вимірювання АТ, ЕКГ в 12 відведеннях, ехокардіографія, доплерографія сонних артерій, загальний аналіз крові та сечі, визначення глікемії, показників ліпідограми, сечової кислоти, печінкових проб та сироваткового креатиніну із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ. В якості додаткових досліджень при наявності показань проводилися холтеровське моніторування ЕКГ, ультразвукове дослідження нирок, лабораторне визначення тиреотропного гормону, тиреоглобуліну. Оцінка неврологічного статусу та офтальмоскопія очного дна проводилася всім хворим відповідними вузькими спеціалістами. Всі пацієнтки були обстежені гінекологом в обсязі досліджень планового профілактичного огляду.

**Антропометричне дослідження.** Антропометричні характеристики включали вимірювання окружності талії (ОТ) за допомогою сантиметрової стрічки, зросту (в см) з використанням зростоміру та маси тіла (в кг) на повірених електронних вагах для статичного зважування ТВ1–300 (Техноваги, Україна). Для визначення ОТ м'яку сантиметрову стрічку розташовували по окружності фігури навколо тулуба на середині відстані між найнижчим виступом реберної дуги та передньою верхньою клубовою остю. Абдомінальним ожирінням вважали перевищення показнику ОТ понад 88 см згідно з визначенням NCEAP АТР III [193].

Індекс маси тіла (індекс Кетле) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла}/(\text{зріст})^2, \text{ кг/м}^2 \quad (2.1)$$

де ІМТ - індекс маси тіла.

Вважали, що ІМТ в межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, відповідає нормальній масі тіла, в межах 25,0 - 29,9 кг/м<sup>2</sup> – надлишкової вазі. Критерієм ожиріння був ІМТ понад 29,9 кг/м<sup>2</sup>: діапазон 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup> відповідав ожирінню I ступеня, 35,0-



39,9 кг/м<sup>2</sup> – II ступеня, 40,0 кг/м<sup>2</sup> та більше свідчив про наявність у хворих ожиріння III ступеня.

**Добове моніторування артеріального тиску.** ДМАТ проводили за допомогою портативного пристрою АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) осцилометричним методом. Усім пацієнтам рекомендували дотримуватися звичайного за рівнем фізичної активності режиму дня. Обстежуваним пропонували фіксувати зміни свого самопочуття, психоемоційні та фізичні навантаження, прийоми їжі, медикаментів, час нічного сну, його якість, а також час ранкового підйому у щоденнику самоконтролю. Інтервали вимірювання АТ складала 15 хвилин в активний період і 30 хвилин в пасивний період, тривалість якого корегували за щоденником пацієнта. Дані, отримані в ході ДМАТ, оцінювали згідно з міжнародними рекомендаціями [95, 194-195]. За допомогою програмного забезпечення розраховувалися середньодобові, нічні та денні значення САТ і ДАТ, середній пульсовий АТ (ПАТ), середня ЧСС за добу. Ступінь підвищення АТ уточнювали за класифікацією DABL [272]. Умовною межею норми для денного часу вважали 135/85 мм рт. ст., для нічного – 120/70 мм рт. ст. Середньодобовий АТ вважали нормальним при значеннях менш ніж 125/80 мм рт. ст. ПАТ менш ніж 46 мм рт. ст. відповідав нормі, від 46 до 52 мм рт. ст. вважався імовірно підвищеним, 53 мм рт. ст. і більше свідчили про підвищений ПАТ.

Навантаження АТ оцінювали за індексом часу (ІЧ) та індексом площі (ІП) гіпертензії протягом доби. Показник ІЧ вказував, який відсоток часу від загальної тривалості моніторування АТ був вищим від нормального. При значенні індексу більше 50 % підвищення АТ вважали стабільним. ІП АГ обчислювали за площею між кривою підвищених САТ і ДАТ та лінією границі норми (мм рт.ст.×год/24год). За добовим індексом, що визначався як відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним, виділяли чотири типи добового профілю АТ: dipper (діпер), non-dipper (нон-діпер), over-dipper (овер-діпер) та night-peaker (найт-пікер). Ранкову динаміку АТ аналізували за величиною ранкового підйому АТ (патологічною вважали різницю між максимальним та мінімальним значенням

більше 56 мм рт. ст. для САТ та більше 38 мм рт. ст. для ДАТ). Варіабельність АТ як стандартне відхилення від середньої величини оцінювали окремо для САТ і ДАТ в активний та пасивний періоди. Нормативними значеннями для САТ вважали менше ніж 15 мм рт. ст. у денні та/або нічні години, а для ДАТ – менше ніж 14 мм рт. ст. у денні години та менше ніж 12 мм рт. ст. вночі.

**Трансторакальна ехокардіоскопія.** Дослідження проводили вранці натщесерце або щонайменше ніж через 2 години після їжі та куріння. Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 (General Electric, США) із застосуванням фазованого датчика M5S-D (1,7-4,6 МГц) при синхронізації з електрокардіограмою у положенні пацієнта на лівому боці. Результати дослідження архівували на цифрових носіях. Кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка, кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, максимальний передньо-задній розмір лівого передсердя, лінійний розмір висхідного відділу аорти, товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) оцінювали з парастернальної позиції по довгій вісі ЛШ. Внутрішні розміри ЛШ та товщину стінок вимірювали у поперечній вісі ЛШ на рівні кінців стулок мітрального клапану в В-режимі. Маса міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Американського Товариства Ехокардіографії. ММЛШ в грамах обчислювали із застосуванням ехокардіограми в В-режимі за наступною формулою [90]:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times [\{\text{КДР ЛШ} + \text{ЗСЛШ}_d + \text{МШП}_d\}^3 - \{\text{КДР ЛШ}\}^3]) + 0,6, \quad (2.2.)$$

де ЗСЛШ<sub>д</sub> – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу;

МШП<sub>д</sub> – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

Індекс ММЛШ визначали шляхом поділу маси міокарда на площу поверхні тіла (ППТ). ППТ розраховували за формулою:

$$\text{ППТ} = \text{зріст(см)}^{0,725} * \text{маса(кг)}^{0,425} * 0,007184. \quad (2.3)$$

Гіпертрофію ЛШ визначали як ІММЛШ більший ніж 95 г/м<sup>2</sup> [30].

Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ визначали за наступною формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = [(2 * \text{ЗСЛШд}) / \text{КДР}]. \quad (2.4)$$

де ЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу;

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка.

На підставі параметрів ВТС ЛШ та ІММЛШ встановлювали тип геометрії ЛШ. Нормальною геометрією ЛШ вважали при значенні ВТС ЛШ  $\leq 0,42$  та ІММЛШ  $\leq 95$  г/м<sup>2</sup>. При наявності гіпертрофії ЛШ виділяли її концентричний (ВТС ЛШ  $> 0,42$ ) та ексцентричний тип (ВТС ЛШ  $\leq 0,42$ ). При ВТС ЛШ  $> 0,42$  та ІММЛШ  $\leq 95$  г/м<sup>2</sup> діагностували концентричне ремоделювання ЛШ.

Фракцію викиду (ФВ) ЛШ розраховували за біплановим методом Симпсона. Нормальною систолічну функцію ЛШ вважали при ФВ  $> 50$  %.

Розрахунок площі та об'єму ЛП здійснювали методом дисків (модифікована формула Симпсона) в чотири- і двокамерній проекціях із апікального доступу перед відкриттям мітрального клапана. Об'єм ЛП індексували до ППТ. Індекс об'єму ЛП (ІОЛП) вважали патологічним при його значенні більше за 34 мл/м<sup>2</sup> та використовували для оцінки розширення ЛП відповідно до рекомендацій Європейської Асоціації кардіоваскулярної візуалізації 2015 року [110].

Імпульсну спектральну доплерівську ехокардіографію проводили, використовуючи 5-міліметровий пробний об'єм на кінчиках стулок мітрального клапану максимально паралельно току крові. Оцінювали показники трансмітрального діастолічного потоку. При цьому вимірювали час спаду (DT), час ізоволюметричної релаксації (IVRT), співвідношення швидкостей раннього (Е) та пізнього (А) піків наповнення ЛШ (Е/А). У режимі тканинного доплеру проводили вимірювання ранньої діастолічної швидкості руху септального (e' септ.) та латерального сегментів (e' лат.) фіброзного кільця мітрального

клапана. Для оцінки тиску наповнення ЛШ використовували співвідношення швидкості кровоплину під час раннього наповнення ЛШ  $E$  та швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця  $e'$  ( $E/e'$ ). Значення  $E/e' < 8$  вважали нормальним,  $E/e' > 13$  – патологічним. Всі виміри робили тричі, отримані результати усереднювали.

Діагностику діастолічної дисфункції ЛШ у всіх хворих проводили відповідно до рекомендацій Американського (ASE) та Європейського товариств з ехокардіографії (ESE) 2009 року [196], а також за рекомендаціями ASE та Європейської Асоціації кардіоваскулярної візуалізації (EACVI) 2016 року, що передбачає мультипараметричний підхід [100]. За алгоритмом 2009 року ДФЛШ вважали нормальною при  $e'$  септ.  $\geq 8$  см/с,  $e'$  лат.  $\geq 10$  см/с і ІОЛП  $< 34$  мл/м<sup>2</sup>. Якщо два з цих трьох параметрів були порушені, діагностували невизначений результат ДФЛШ. Діастолічну дисфункцію ЛШ реєстрували у тих пацієнтів, у яких були наступні параметри:  $e'$  септ.  $< 8$  см/с,  $e'$  лат.  $< 10$  см/с і ІОЛП  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup>. Відповідно до рекомендацій 2016 року аналізували 4 ознаки: 1) відношення  $E/e' > 14$ ; 2)  $e'$  септ.  $< 7$  або  $e'$  лат.  $< 10$  см/с; 3) максимальна швидкість трикуспідальної регургітації  $> 2,8$  м/с; 4) ІОЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>. ДДЛШ діагностували при наявності 3-4 ознак. При наявності тільки однієї ознаки ДФЛШ вважали нормальною. Присутність двох з чотирьох ознак розцінювали як невизначений результат.

**Ультразвукове сканування сонних артерій.** Ультразвукове сканування сонних артерій виконували на ультразвуковому сканері Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 (General Electric, США) з використанням лінійного датчика ML6-15-D (4.5–15.0 MHz) та ЕКГ-синхронізацією. Вимірювання товщини інтима-медіального комплексу (ТІМ) проводили у фазу діастолі по дальній стінці загальної сонної артерії в 200 точках з кожної сторони протягом 1 см перед біфуркацією в автоматичному режимі за допомогою програмного пакету «сІМТ» (General Electric, США) з усередненням отриманих результатів [197]. За нормальне значення приймали ТІМ менше 0,9 мм. Збільшення ТІМ діагностували

при значенні 0,9 – 1,4 мм. Критерієм атеросклеротичної бляшки вважали ТІМ  $\geq 1,5$ мм.

**Спекл-трекінг ехокардіоскопія лівого передсердя та лівого шлуночка.**  
Зображення чотири- і двокамерної позиції із апікального доступу були отримані під час затримки дихання з синхронізацією ЕКГ. Обирали одне з трьох стандартних відведень (I, II або III) для отримання стабільного ЕКГ-сигналу з чіткими Р- та R-хвилею. Для оцінювання стрейну ЛП особливу увагу приділяли отриманню зображення ЛП з чітким контуруванням тканини міокарда. Модифікація апікальної позиції відбувалася таким чином, щоб ЛП було відображено з максимальними розмірами за довгою віссю. Запис відеокліпів проводився з високою частотою кадрів (60-80 в секунду). Записували та усереднювали три серцевих цикли. Всі зображення та кінопетлі зберігали для офлайнного аналізу на робочій станції Echopac (версія 113) за допомогою програмного пакета «2D Strain» (General Electric, США). Спочатку при обробці отриманих зображень обводили межі ендокарду ЛП "point-and-click" методом, після чого стінку ЛП розділяли на шість сегментів у кожній позиції шляхом автоматичного створення регіону інтересу. Номенклатура 12 сегментів ЛП на сьогоднішній день не стандартизована, отже ми використовували номенклатуру, запропоновану R. Yasuda et al. (Рис.2.6) [198].

Після мануальної корекції контурів ЛП автоматично проводився аналіз якості оконтурювання та видалення із подальшої обробки сегментів з неадекватною візуалізацією. Кінцевим результатом була побудова програмним забезпеченням кривих деформації для кожного сегменту ЛП. Деформацію (стрейн) визначали як відсоткову зміну розміру об'єкта в порівнянні з початковим розміром.

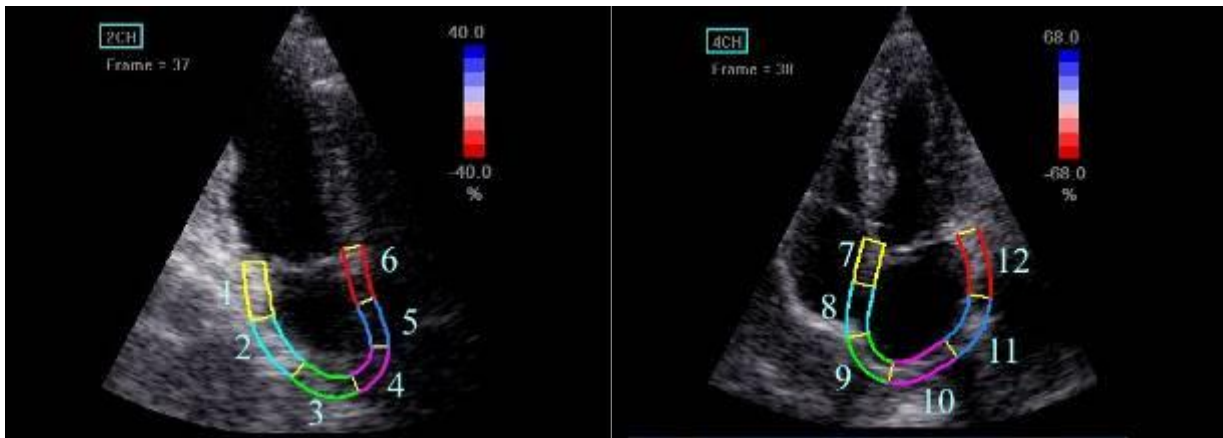


Рисунок 2.6 – Номенклатура сегментів лівого передсердя згідно з R. Yasuda et al. (2CH – двокамерна позиція з апікального доступу; 4CH – чотирикамерна позиція з апікального доступу):

1	– базально-нижній;	7	– базально-септальний;
2	– середньо-нижній;	8	– середньо-септальний;
3	– верхньо-нижній;	9	– верхньо-септальний;
4	– верхньо-середній;	10	– верхньо-латеральний;
5	– середньо-передній;	11	– середньо-латеральний;
6	– базально-передній;	12	– базально-латеральний.

Механічну функцію ЛП можна розділити на 3 фази: резервуарну, яка відбувається у період систоли та ізовольомічного розслаблення ЛШ; кондуктну, яка пов'язана з надходженням крові з ЛП до ЛШ під час ранньої діастоли за рахунок градієнту тиску між порожнинами; та контрактильну фазу - період власного скорочення (систоли) передсердя. Ми розраховували значення поздовжнього стрейну в резервуарну (ПСфр) та скорочувальну фази (ПСфс) ЛП, сума яких дорівнювала глобальному стрейну ЛП. Оскільки під час систоли передсердь відбувається скорочення довжини сегментів, значення стрейну в фазу скорочення мають від'ємні значення, а у всі інші фази – позитивні.

Аналіз деформації проводили з використанням двох варіантів ЕКГ-синхронізації:

- 1) від початку зубця Р: крива деформації має двофазний вигляд з першою негативною частиною, що відображає фазу скорочення ЛП, а друга, позитивна частина, відповідає фазі резервуару. Сума цих піків дорівнює

глобальному повздовжньому стрейну ЛП. Значення як глобального стрейну, так і деформації, що відповідає окремим фазам ЛП, були отримані шляхом усереднення значень з 12 сегментів ЛП. Глобальний повздовжній стрейн ЛП розраховували шляхом усереднення як всіх сегментарних значень, так і окремо для 4х- та 2х-камерної позиції (Рис. 2.7.)

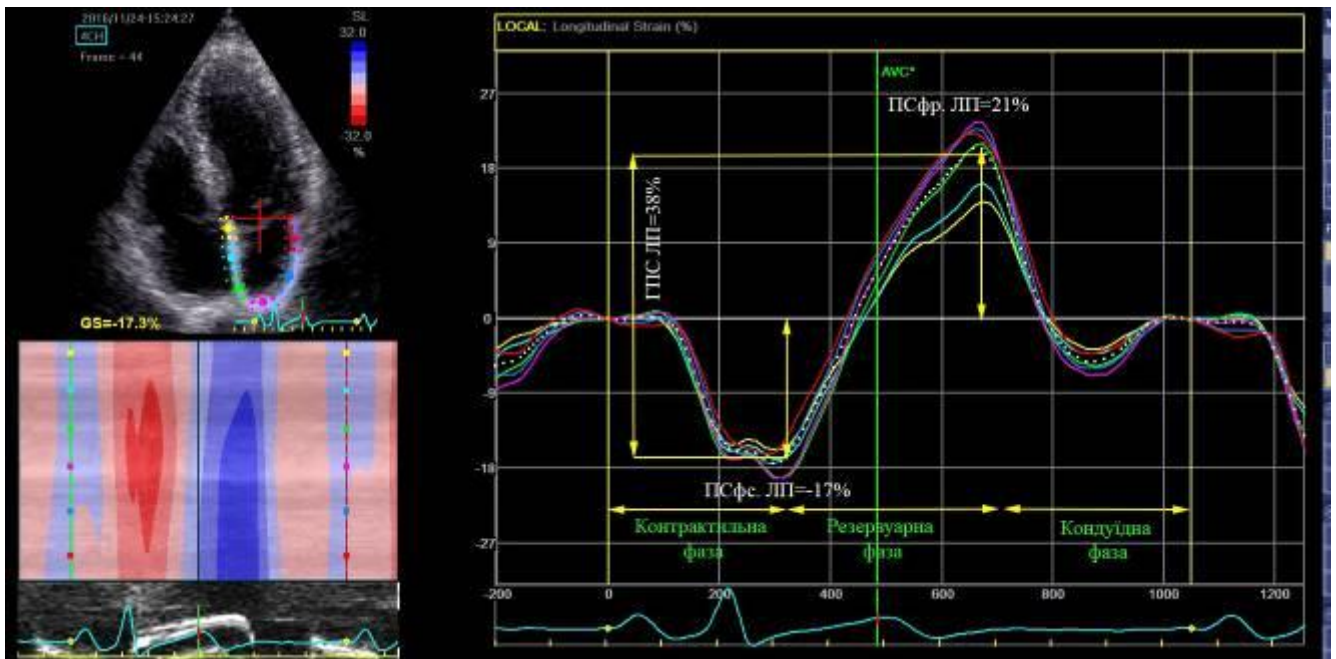


Рисунок 2.7 – Графік сегментарних кривих поздовжнього стрейну ЛП у практично здорової жінки синхронізовано із зубцем Р ЕКГ

- 2) від верхівки зубця R: всі значення деформації є позитивними, реєструються два піки, які відповідають функції резервуара (перший пік між зубцями R і T) та скорочення ЛП (починаючи з хвилі Р). Вимірювали перший пік, який дорівнює глобальному повздовжньому стрейну ЛП (Рис. 2.8.).

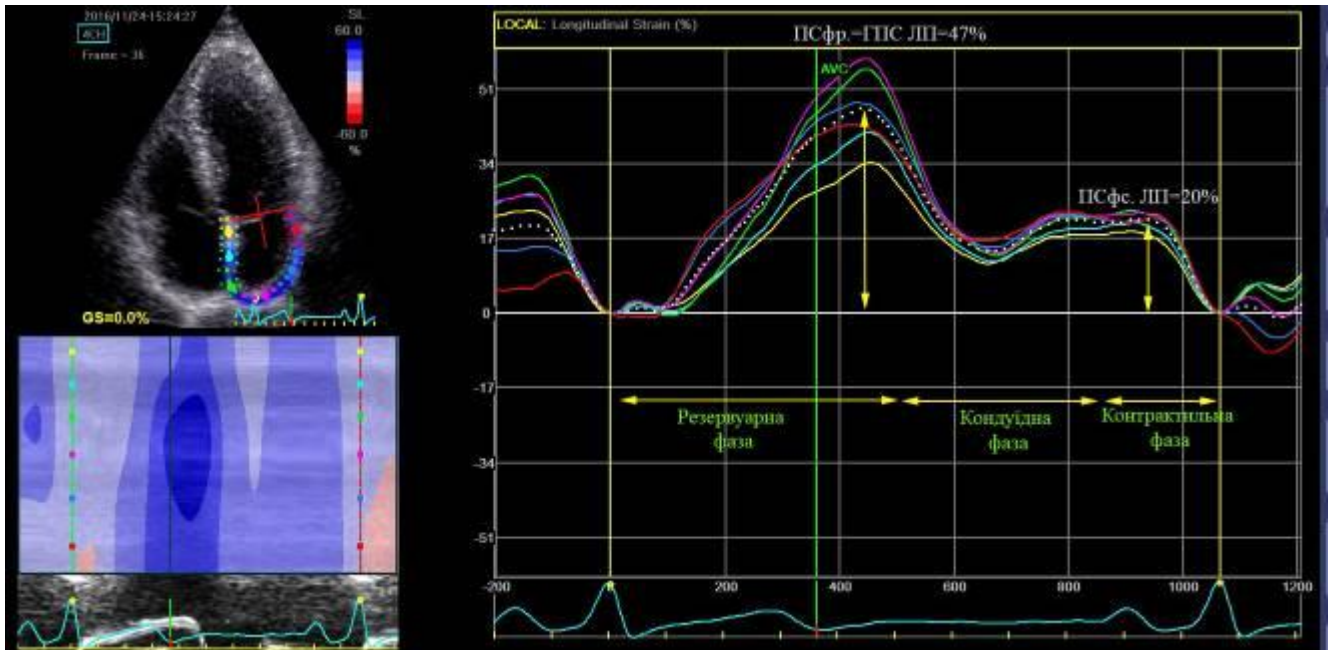


Рисунок 2.8 – Графік сегментарних кривих поздовжнього стрейну ЛП у практично здорової жінки синхронізовано із зубцем R ЕКГ

Відношення  $E/e'$  до глобального поздовжнього стрейна ЛП, визначеного при використанні R-синхронізації, використовували як неінвазивний індекс жорсткості міокарда ЛП [199-200]. Для вивчення показників поздовжнього стрейну міокарда ЛП на початку аналізу визначали кадр наприкінці систоли, що відповідав закриттю аортального клапана. Проводили реєстрацію відеокліпів в 4-камерній, 2-камерній та 3-камерній позиціях з апікального доступу. Обведення контурів ендокарда проводили в напівавтоматичному режимі з подальшою візуальною корекцією оператором. Оцінювали як сегментарну, так і глобальну деформацію; використовували 17-сегментарну будову ЛП [90]. ГПС ЛП визначали за середніми значеннями всіх сегментів у всіх досліджуваних перерізах. Визначали також пошарову деформацію ЛП: ГПС ендокардіального (endo), епікардіального (epi) та середнього (mid) шарів міокарда із використанням опції «Multilayer strain». Механічну дисперсію (Mech) визначали як стандартне відхилення середнього часу від піку зубця R на ЕКГ до максимального негативного піку кривої стрейна 17 сегментів ЛП.



*Аналіз відтворюваності.* Внутрішньо- та міждослідницька варіабельність була проаналізована на 20 випадково відібраних пацієнтах. Для оцінки внутрішньодослідницької варіабельності один дослідник вимірював параметри деформації ЛП в кожному окремому випадку двічі з 1-місячним інтервалом. Для оцінки міждослідницької варіабельності другий сонограф повторив аналіз.

**Дослідження біохімічних показників та циркулюючих маркерів ураження міокарда.** Всім пацієнтам проводили біохімічне дослідження плазми венозної крові на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boki, Японія). Забір крові робили вранці натщесерце із ліктьової вени у вакуумні пробірки Vacumed (F.L. Medica, Італія), що містять розчин ЕДТА. За стандартними методиками визначали рівень глюкози, показники ліпідогамми (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди високої та низької щільності), вміст сечової кислоти, активність аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази, тимолову пробу, концентрацію білірубіна (загального та його фракцій), рівень гамма-глутамілтранспептідази, креатиніну, концентрацію іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ . Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Зразки крові переносили у вакуумні пробірки з ЕДТА та негайно центрифугували протягом 10 хвилин на швидкості 3000 об/хв, після чого відділяли супернатант і розливали в пробірки типу «Епендорф». Зразки зберігали в низькотемпературній морозильній камері ProfiLine Nation Lab (Німеччина) при  $T -70^{\circ}\text{C}$ , повторне заморожування чи розморожування не допускались.

Рівень кардіотрофіну-1 визначали за допомогою стандартних реактивів виробництва RayBiotech, Inc. (США). Концентрацію розчинного ST2 вимірювали з використанням набору фірми «Presage® ST2 Assay», Critical Diagnostics (США). Концентрацію цих маркерів визначали в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США). Для визначення фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу, прогестерону та тестостерону використовували стандартні набори компанії Siemens Healthcare Diagnostics

(Великобританія). Концентрацію гормонів визначали імунохемілюмінісцентним методом на автоматичному аналізаторі Immulite 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics, США).

### 2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для статистичного аналізу отриманих результатів застосовували пакет програм Statistica 13.0 (StatSoftInk., №JPZ8041382130ARCN10-J, США). Аналіз ознак на нормальність розподілу проводили методом Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики представлені у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ) при нормальному розподілі ознаки, а при розподілі, відмінному від нормального – у вигляді медіани і межквартильного розмаху ( $Me (Q25; Q75)$ ). Якісні ознаки представлені у вигляді абсолютних значень і відсотків. Достовірність відмінностей між двома незалежними групами визначали за допомогою критерія Стюдента або Манна-Уїтні в залежності від характеру розподілу ознаки. Достовірність відмінностей між трьома та більше незалежними групами проводили за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA за умов нормального розподілу ознаки. Якщо ознака мала ненормальний розподіл, порівняння у трьох групах проводили за тестом Краскела-Уолісса, аналіз post hoc в цьому випадку здійснювали за критерієм Манна-Уїтні. Порівняння якісних показників здійснювали за допомогою критерія  $\chi^2$ . Достовірність зміни показників до та після лікування визначали за тестом Уїлкоксона. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

Для визначення предикторів порушення деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Фактори, що мали достовірне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включалися до багатфакторної моделі зворотнім покроковим методом з метою визначення незалежних предикторів. Дані представлені у вигляді відношення шансів та їх довірчих інтервалів. Критичні

значення (cut-off) кількісних показників, які включали до багатofакторного логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу.

Внутрішньо- та міждослідницьку відтворюваність оцінювали за коефіцієнтом внутрішньокласової кореляції та його 95% довірчим інтервалом (ДІ). Використовували порогові значення коефіцієнту, запропоновані Vincent та ін., згідно яких коефіцієнт  $<0,8$  відповідав поганій згоді,  $0,80-0,90$  розцінювали як помірне узгодження,  $\geq 0,9$  як відмінна узгодженість [201]. Середні відмінності та межі узгодження були розраховані та візуалізовані за допомогою графіків Бланда – Алтмана [202].

Усі статистичні тести були двобічними. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### СТАН МІОКАРДА ЛІВИХ КАМЕР СЕРЦЯ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В СТАНІ ПОСТМЕНОПАУЗИ

#### 3.1 Особливості структурно-функціональних та деформаційних особливостей міокарда лівих камер серця у жінок із гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи

ГХ є найпоширенішою патологією серцево-судинної системи та вагомим чинником, що визначає прогноз кардіоваскулярних ускладнень. Ризик виникнення ГХ підвищується з віком та після 50 років змінює напрямок гендерного превалювання на користь жіночої популяції. Відомо, що ГХ ускладнює перебіг постменопаузи більш ніж у 50 % жінок, які досягли цього періоду [203]. Основним патогенетичним механізмом розвитку стійкого підвищення АТ у жінок в цьому періоді є дефіцит естрогенів і пов'язане з цим зникнення протективної дії жіночих гормонів на серцево-судинну систему. Проте, особливості структурно-функціонального стану міокарда лівих камер серця в даній когорті пацієнтів вивчені недостатньо і потребують подальших досліджень.

Пацієнтки із ГХ були співставними із контрольною групою за віком і тривалістю менопаузи ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість ГХ у хворих основної групи склала 9,5 (5, 15) років. Порівняльна характеристика основних ехокардіографічних показників у практично здорових жінок та пацієток з ГХ в стані менопаузи представлена в табл. 3.1.

Пацієнтки з ГХ в стані постменопаузи мали достовірно більшу товщину МШП, ЗСЛШ та ВТС ( $p < 0,01$ ) як наслідок довготривалого впливу підвищеного АТ на серцевий м'яз. Патологічне підвищення ВТС  $> 0,42$  спостерігалось у достовірно більшої частки хворих на ГХ, ніж серед жінок контрольної групи: у 71 % і 38,5 % осіб відповідно ( $\chi^2 = 20,53$ ;  $p < 0,0001$ ). Медіана ІММЛШ була в межах нормальних значень у жінок обох груп, проте даний індекс був на 17,78 % вищий у групі пацієток з ГХ, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,01$ ). У 38

(38 %) хворих на ГХ виявлено ІММЛШ  $>95$  г/м<sup>2</sup>, всі 26 (100 %) жінок контрольної групи мали нормальне значення даного показника.

Таблиця 3.1 – Основні показники структурно-функціонального стану серця пацієток з гіпертонічною хворобою та практично здорових жінок в стані постменопаузи за даними стандартної трансторакальної ехокардіографії

Параметр	Пацієтки з ГХ (n=100)	Здорові жінки (n=26)	p
КДР, см	4,2 (4,14; 4,62)	4,19 (4,02; 4,57)	>0,05
КСР, см	2,7 (2,5; 2,9)	2,51 (2,23; 2,84)	>0,05
ЛП, см	4,12 (3,73; 4,36)	3,47 (3,16; 3,73)	<0,01
ЮЛП, мл/ м <sup>2</sup>	34,7 (31,0; 38,2)	29,5 (23,5; 32,4)	<0,01
Товщина МШП, см	1,16 (1,09; 1,25)	0,94 (0,84; 0,99)	<0,01
Товщина ЗСЛШ, см	1 (0,9; 1,09)	0,86 (0,8; 0,93)	<0,01
ВТС ЛШ	0,46 (0,4; 0,5)	0,42 (0,4; 0,46)	<0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	90 (79;101)	74 (68; 78)	<0,01
ФВ ЛШ, %	66 (62; 70)	66,5 (59; 75)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи сприяло зміненню геометрії ЛШ (рис. 3.1). Лише 21 % хворих мали нормальну геометрію ЛШ. Найбільш поширеними виявилися концентричні типи геометрії ЛШ, які є прогностично несприятливими. Так, концентричне ремоделювання спостерігалось у 41(41 %), а концентрична гіпертрофія – у 30 (30 %) хворих основної групи. 8 % пацієток з ГХ мали ексцентричну гіпертрофію. У більшості практично здорових осіб реєструвалась нормальна геометрія ЛШ (61,5 %), решта мала концентричне ремоделювання (38,5 %).

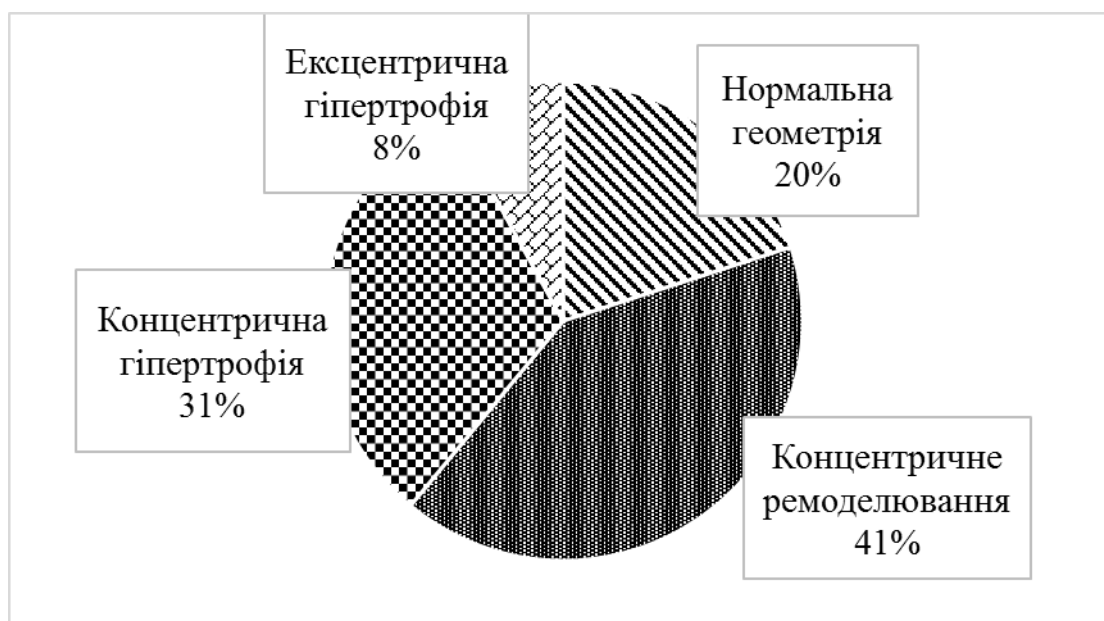


Рисунок 3.1 – Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у хворих основної групи

За результатами нашого дослідження наявність 10-річного анамнезу ГХ у жінок в постменопаузальному стані вже призводить до розвитку дилатації ЛП, що є одним з етапів формування гіпертензивного серця та виступає фактором ризику серцево-судинної та загальної захворюваності і смертності. Як лінійні, так і об'ємні розміри ЛП у хворих основної групи достовірно перевищували аналогічні показники практично здорових жінок в стані постменопаузи ( $p < 0,01$ ). Медіана ІОЛП в групі пацієток з ГХ перевищувала критичне значення  $34 \text{ мл/м}^2$ , та у майже половини пацієток (47 %) була визначена дилатація ЛП за цим критерієм. У всіх жінок контрольної групи об'ємні та лінійні розміри ЛП відповідали нормі. В той же час лінійні розміри ЛШ (КДР та КСР) у виділених групах достовірно не різнились. Систолічна функція ЛШ за ФВ була збереженою у всіх досліджуваних осіб, статистично значущих відмінностей між групами за цим показником також не виявлено.

Аналіз деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця показав достовірно зниження значень поздовжнього стрейну як ЛШ, так і ЛП у жінок із верифікованою ГХ (табл. 3.2). Так, ГПС ЛШ у хворих основної групи був на 9,5 %

нижче, ніж у жінок в постменопаузі з нормальним АТ ( $p < 0,01$ ). Гіпертензивне ураження міокарда призвело до статистично значущого зниження поздовжньої деформації у всіх шарах міокарда ЛШ: епікардіальному, середньому та ендокардіальному. Найбільшого впливу підвищеного АТ зазнав ендокардіальний шар, ПС якого був на 11 % нижче поздовжньої деформації аналогічної локалізації у практично здорових осіб ( $p < 0,01$ ). ПС середнього шару відрізнявся на 10,7 % ( $p < 0,05$ ), а епікардіального - на 7,1 % ( $p < 0,01$ ) від відповідного ПС жінок контрольної групи. Показник механічної дисперсії був на 13,5 % вищим у пацієток основної групи ( $p < 0,01$ ), що може свідчити про розвиток гетерогенності та фіброзу міокарда на тлі тривалого навантаження підвищеним АТ.

Порушення деформаційних властивостей міокарда ЛП було виявлено із застосуванням обох варіантів синхронізації з ЕКГ (табл. 3.2). При використанні R-синхронізації виявлено достовірне зниження ПСфр ЛП як окремо в 2- та 4-камерній позиції, так і по двом позиціям в цілому ( $p < 0,01$ ). Різниця між показниками ПС ЛП по двом позиціям склала 25,5 %. При порівнянні ПСфс ЛП достовірних відмінностей між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Збереження скорочувальної функції ЛП у пацієток з ГХ може свідчити про підвищення участі ЛП в процесі діастолічного наповнення. ГПС ЛП був статистично нижчим у пацієток з ГХ у кожній позиції та по двом позиціям в цілому незалежно від варіанта аналізу деформації - від R- чи R-зубця ЕКГ ( $p < 0,01$ ). Проте зниження ГПС ЛП у пацієток із ГХ було більш вираженим при застосуванні R-синхронізації: на 19,9 % проти 13,9 % при аналізі деформації від початку зубця R.

ЛП відіграє важливу роль у наповненні ЛШ завдяки скорочувальній, резервуарній та кондуктній функції. Спекл-трекінг ехокардіографія є сучасним діагностичним інструментом для більш детальної оцінки функцій ЛП, оскільки геометричні та об'ємні параметри ЛП лише опосередковано відображають його трифазну фізіологію. Ця методика була успішно випробувана при різних патологічних станах [204-206]. Однак методологія аналізу стрейну ЛП й досі потребує стандартизації.

Таблиця 3.2 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у хворих на ГХ та у практично здорових жінок в стані постменопаузи

Параметр	Пацієнтки з ГХ (n=100)	Здорові жінки (n=26)	p
1	2	3	4
Показники деформації ЛШ			
ГПС ЛШ, %	-19,6 (-21,1; -18,1)	-21,65 (-23,8; -19,8)	<0,01
ГПС ЛШ mid, %	-19,1 (-20,5; -17,8)	-21,4 (-22,6; -18,5)	<0,01
ГПС ЛШ endo, %	-21,2 (-22,5; -,19,9)	-23,75 (-25,15; -20,3)	<0,05
ГПС ЛШ ері, %	-17,05 (-18,4; -15,9)	-18,75 (-20,2; -16,75)	<0,01
Mech	43 (37; 51)	38 (32; 42)	<0,01
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)			
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	12,56 (9,07; 15,65)	17,32 (14,55; 19,09)	<0,01
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	12,6 (9,3; 15,8)	17,37 (15,28; 21,41)	<0,01
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	12,8 (10,09; 16,01)	17,19 (15,4; 20,25)	<0,01
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	-15,5 (-18,03; -13,09)	-15,45 (-18,41; -13,18)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	-14,9 (-17,09; -12,8)	-14,8 (-17,37; -12,62)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	-15,07 (-17,42; -13,06)	-15,75 (-16,37; -13,4)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	26,8 (23,6; 30,6)	30,25 (26,57; 34,63)	<0,01
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,2 (23,3; 31,7)	30,53 (26,99; 39,18)	<0,01



Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	26,7 (24,06; 31,03)	31,01 (25,11;35,59)	<0,01
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	30,2 (24,8; 37,07)	39,46 (33,21; 45,83)	<0,01
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	29,8 (25,7; 36,9)	35,48 (32,27; 44,23)	<0,01
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,7 (26,2; 35,4)	38,31 (34,54; 43,43)	<0,01
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Наше дослідження показало, що значення ПС ЛП, розрахованого за допомогою методу R-синхронізації, були на 12,3 %-15,0 % вищими, ніж при використанні синхронізації від початку зубця Р ( $p < 0,01$ ). Це явище можна пояснити тим, що зубець R на ЕКГ є електричним сигналом скорочення ЛШ. Фази роботи ЛП в момент часу реєстрації на ЕКГ піку R-хвилі можуть відрізнятися серед пацієнтів. Таким чином, міокард ЛП на піку R-хвилі може бути у стані скорочення або релаксації, отже площа або об'єм ЛП на піку R-хвилі не завжди є мінімальними. Наприклад, якщо визначити початкову довжину міокарда ЛП на піку R-хвилі, та якщо вже розпочалась релаксація міокарда ЛП, то початкова довжина для розрахунку деформації ЛП буде перевищувати мінімальну довжину ЛП, що спричинить помилку при в подальших розрахунках значень деформації ЛП. Отже, більш фізіологічним і точним є аналіз деформації ЛП в усіх фазах його механічної роботи від початкової точки зубця Р на ЕКГ, а не від піку R-хвилі, що використовується в аналітичному програмному забезпеченні, розробленому для розрахунку стрейну ЛШ. Проте, згідно з нашими результатами, між середніми значеннями поздовжньої деформації у 2- і 4-камерній позиціях не було достовірної різниці в межах тієї ж методики вимірювання.

З метою з'ясування технічної можливості визначення, а також оцінки внутрішньо- та міждослідницької відтворюваності поздовжньої деформації ЛП, із використанням Р- та R-синхронізації з ЕКГ нами були проаналізовані результати спекл-трекінг ехокардіографії 65 жінок із гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи.

Всього було проаналізовано 682 сегменти в 2- і 4-камерних позиціях з апікального доступу. Адекватна якість відстеження була досягнута в 96,93 % при Р-хвильовій синхронізації та в 96,35 % при синхронізації із зубцем R ЕКГ. Програмне забезпечення не змогло відстежити 21 (3,07 %) сегмент із використанням методу Р-синхронізації та 25 (3,65 %) сегментів при синхронізації із зубцем R, проте різниця в кількості сегментів, вилучених з аналізу в залежності від його варіанту, виявилася статистично не значущою ( $\chi^2=0,36$ ;  $df=1$ ;  $p>0,05$ ). Середній час обробки зображень для кожної пацієнтки становив  $2 \pm 1$  хв. Найчастіше з аналізу були вилучені нижньо-базальні сегменти через неможливість досягти адекватного відстеження як за допомогою Р-, так і R-синхронізації: відповідно 23,8 % та 24 % (табл. 3.3.). 20 % виключених сегментів при аналізі деформації від зубця R були передньо-базальними.

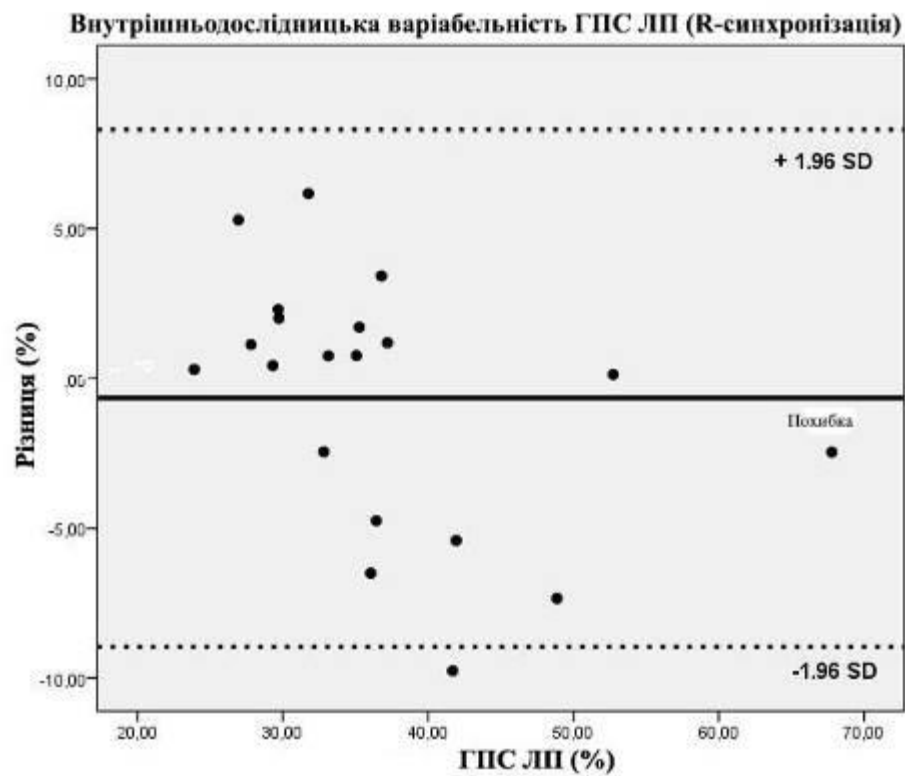
Таблиця 3.3 - Доступність сегментів ЛП для аналізу поздовжньої деформації у жінок з гіпертонічною хворобою стані постменопаузи

Позиція	Сегменти ЛП	Р-синхронізація	R- синхронізація
1	2	3	4
4-камерна	Базально-септальний	2 (9,5 %)	1 (4 %)
	Середньо-септальний	0	2 (8 %)
	Верхньо-септальний	1 (4,8 %)	3 (12 %)
	Верхньо-латеральний	1 (4,8 %)	1 (4 %)
	Середньо-латеральний	1 (4,8 %)	0
	Базально-латеральний	2 (9,5 %)	3 (12 %)

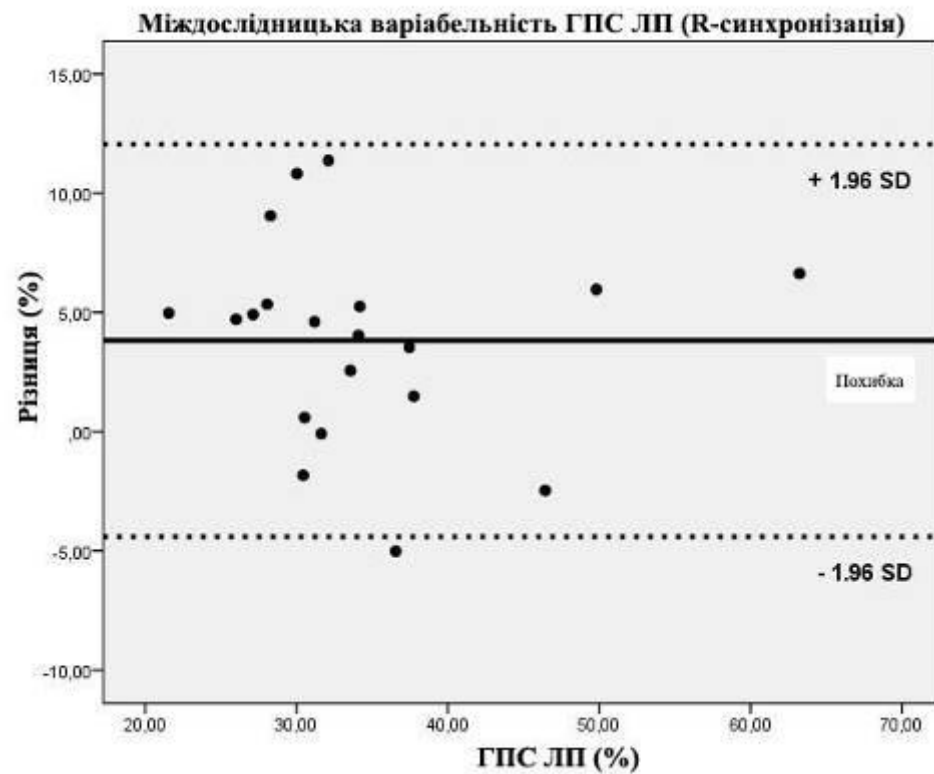
## Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
2-камерна	Базально-нижній	5 (23,8 %)	6 (24 %)
	Середньо-нижній	1 (4,8 %)	0
	Верхньо-нижній	4 (19 %)	2 (8 %)
	Верхньо-передній	1 (4,8 %)	1 (4%)
	Середньо-передній	0	1 (4 %)
	Базально-передній	3 (14,3 %)	5 (20 %)
Примітка. Показники надано у вигляді абсолютних значень та відсотків n(%).			

За результатами нашого дослідження, встановлено відмінну надійність аналізу повздовжньої деформації ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи. Коефіцієнт інтракласової кореляції для R-синхронізації становив 0,96 (95 % ДІ 0,89–0,98) для внутрішньодослідницької і 0,94 (95 % ДІ – 0,52–0,97) для міждослідницької варіабельності. Коефіцієнти інтракласової кореляції при аналізі від Р-зубця ЕКГ були ще вищими: 0,97 (95 % ДІ 0,92–0,99) і 0,96 (95 % ДІ – 0,9–0,98) відповідно. Статистика Bland-Altman підтвердила відсутність системної похибки при обох варіантах аналізу деформаційних властивостей міокарда ЛП (рис. 3.2, 3.3.). Відтворюваність вимірювань ГПС ЛП була досягнута у 19 із 20 випадково вибраних прикладів (95 %).

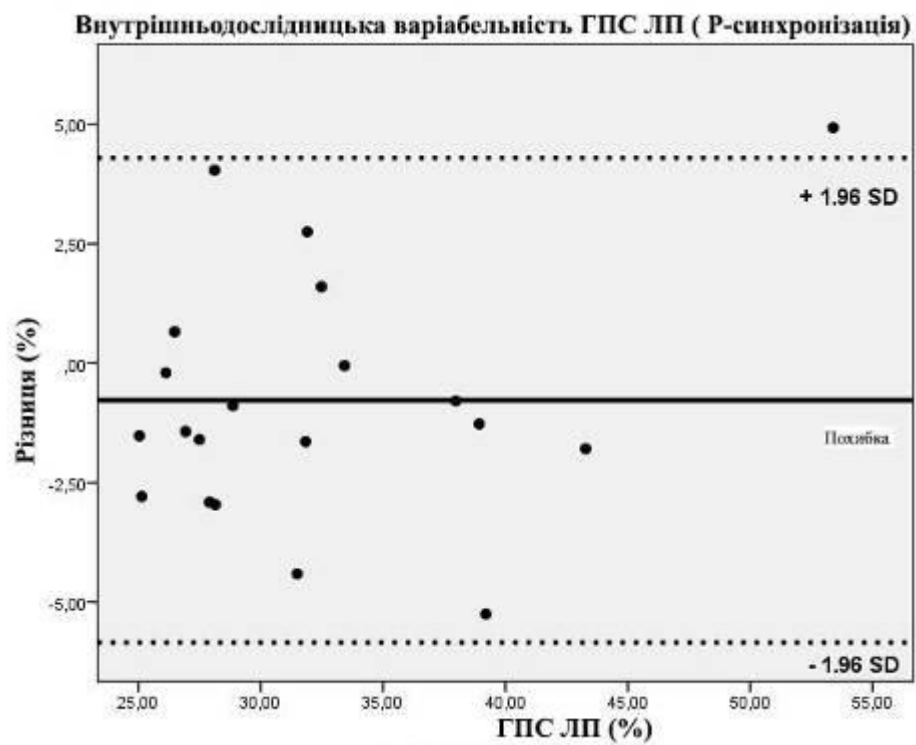


Графік А

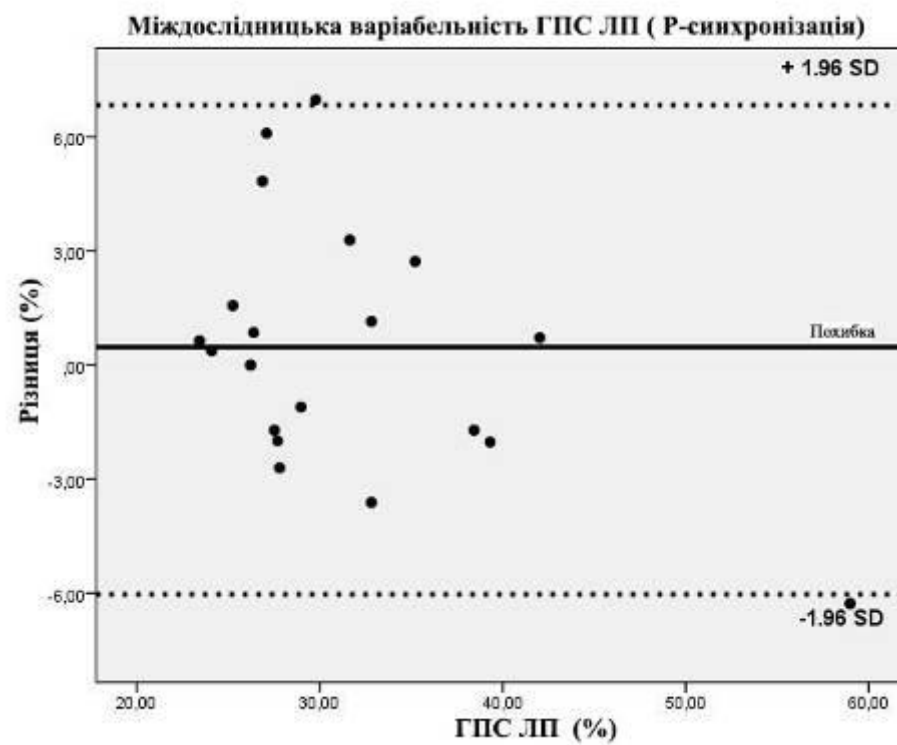


Графік Б

Рисунок 3.2 – Статистика Bland-Altman для внутрішньо- (графік А) та міждослідницької (графік Б) відтворюваності глобального поздовжнього стрейну ЛП при використанні R-синхронізації з ЕКГ



Графік В



Графік Г

Рисунок 3.3 – Статистика Bland-Altman для внутрішньо- (графік В) та міждослідницької (графік Г) відтворюваності глобального поздовжнього стрейну ЛП при використанні Р-синхронізації з ЕКГ

Таким чином, наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи сприяє структурно-функціональним та деформаційним змінам міокарда лівих камер серця. Окрім ураження серцевого м'язу у вигляді патологічного ремоделювання, розвитку ГЛШ та дилатації ЛП, які внесені до міжнародних рекомендацій з менеджменту та лікування ГХ, встановлено достовірне зниження поздовжнього стрейну лівих камер серця: ГПС ЛШ, пошарового ПС ЛШ, ПС ЛП у фазу резервуару та ГПС ЛП за двома варіантами ЕКГ-синхронізації. Встановлено, що спекл-трекінг ехокардіографія є надійною методикою, яка забезпечує кількісне оцінювання трифазної фізіології, а технічна можливість аналізу деформації ЛП у популяції жінок з ГХ в стані постменопаузи становить 93,85 %. Аналіз деформації ЛП від початку зубця Р ЕКГ є більш відтворюваний порівняно з варіантом аналізу від зубця R. Показники поздовжньої деформації ЛП вірогідно різняться залежно від варіанта аналізу деформації (від початку Р- або від верхівки R-зубця ЕКГ). Вищі значення ГПС ЛП визначаються під час побудови кривих деформації за допомогою R-синхронізації з ЕКГ.

### **3.2 Особливості структурно-функціональних та деформаційних особливостей міокарда лівих камер серця у жінок із гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи в залежності від наявності структурних змін**

Гіпертрофія міокарда при ГХ є фізіологічною адаптацією ЛШ до навантаження тиском. Однак в той же час ГЛШ є потужним предиктором смерті як в осіб з ГХ, так і в загальній популяції [93]. За результатами Фремінгемського дослідження встановлено, що поширеність ГЛШ серед жінок в стані постменопаузи вища, ніж серед чоловіків співставного віку [98]. Розмір ЛП також часто збільшується при ГХ та асоціюється у таких пацієнтів із несприятливими кардіоваскулярними подіями [207]. В одному з мета-аналізів було визначено, що патологічне розширення ЛП виявляється майже у третини осіб з ГХ, а поширеність дилатації ЛП не залежить від статі [112]. Враховуючи негативний вплив ГЛШ та дилатації ЛП на прогноз, актуальним завданням

діагностики є розробка нових критеріїв для оцінки ураження міокарда на ранніх стадіях ГХ до появи структурних змін серця. Спекл-трекінг ехокардіографія може надати додаткову інформацію щодо субклінічного ураження міокарда у жінок з ГХ в стані постменопаузи.

Для вивчення особливостей поздовжньої деформації міокарда в залежності від наявності ГЛШ та розширення ЛП пацієнтки із ГХ були розподілені на дві групи: 32 пацієнтки без та 68 жінок зі структурними змінами серця (ГЛШ та/або дилатацією ЛП, визначеною за допомогою ІОЛП). У всіх здорових жінок індекс ММЛШ був менший за  $95 \text{ г/м}^2$ , а розмір ЛП – менше  $34 \text{ мл/м}^2$ .

Виділені групи були зіставними за віком, тривалістю ГХ та менопаузи (табл.3.4). За рівнем середньодобового АТ на момент дослідження групи хворих на ГХ не різнилися. У хворих із структурними змінами міокарда фіксувалися більші значення КДР, КСР, хоча і в межах референтних значень. Показники  $e'$  септ та  $e'$  лат були достовірно меншими у обох групах хворих на ГХ порівняно із здоровими особами ( $p < 0,05$ ), та мали тенденцію до ще більшого зниження із розвитком структурних змін серця.  $E/e'$  достовірно змінювався лише при розвитку ГЛШ та/або дилатації ЛП. Систолічна функція ЛШ була збережена у всіх учасників дослідження та достовірно не відрізнялась між виділеними групами.

Пацієнтки із ГХ та структурними змінами серця мали достовірно більшу товщину МШП та ЗСЛШ у порівнянні як із здоровими особами, так і з хворими на ГХ та структурно нормальним серцем. ІММЛШ був на 22,6 % а ІОЛП – на 25,4 % більше у пацієнток із структурними змінами серця ( $p < 0,0001$ ).

Таблиця 3.4 – Клініко-інструментальна характеристика пацієток з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності структурних змін серця та практично здорових жінок в стані постменопаузи

Параметр	Пацієтки з ГХ без структурних змін серця (n=32)	Пацієтки з ГХ зі структурними змінами серця (n=68)	Контрольна група (n=26)	p
1	2	3	4	5
Вік, років	56,5 (53; 60,5)	58 (56; 61)	56 (54; 59)	>0,05
Тривалість ГХ, роки	9,5 (4,5; 12,5)*	9,5 (5; 15)*		>0,05
Тривалість менопаузи, роки	8 (4,5; 13)	9 (5; 11,5)*	5,5 (3; 8)	>0,05
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	128 (116; 139)*	132 (119; 142)*	114 (107; 122)	<0,0001
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	74,5 (71; 82)*	76 (69; 81)*	68 (66; 73)	<0,01
КДР, см	4,19 (4,11; 4,38)	4,46 (4,15; 4,76)*^	4,19 (4,02; 4,57)	<0,01
КСР, см	2,55 (2,35; 2,88)	2,74 (2,61; 2,95)*^	2,51 (2,23; 2,84)	<0,01
Товщина МШП, см	1,09 (0,97; 1,18)*	1,2 (1,08; 1,31)*^	0,94 (0,84; 0,99)	<0,0001
Товщина ЗСЛШ, см	0,94 (0,89; 0,99)*	1,05 (0,96; 1,15)*^	0,86 (0,8; 0,93)	<0,0001
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	79,5 (71,5; 84,5)	97,5 (87; 108)*^	74 (68; 78)	<0,0001
ФВ ЛШ, %	68 (64; 71)	65,5 (62; 69,5)	66,5 (59; 75)	>0,05
ЮЛП, мл/ м <sup>2</sup>	28,9 (25; 31,95)	36,25 (33,25; 39,25) *^	29,5 (23,5; 32,4)	<0,0001



Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
e' септ., м/с	7,25 (6,05; 8,55)*	6,8 (6; 8)*	8,8 (7,97; 10,2)	<0,0001
e' лат., м/с	9,55 (7,5; 10,6)*	8,69 (7,12; 10,15)*	11,1 (9,6; 12,2)	<0,0001
E/e'	8,61 (7,5; 10,21)	10,05 (8,73; 11,85)*^	8,0 (6,5; 9,3)	<0,0001
Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).				
Примітка 2. *- достовірні відмінності порівняно з групою здорових жінок (p<0,05).				
Примітка 3. ^ - достовірні відмінності порівняно з групою жінок з ГХ без структурних змін серця (p<0,05).				

Аналіз змін деформації ЛШ у досліджуваних виявив зниження як ГПС ЛШ (на 9,5 %), так і пошарової ПС ЛШ в ендокардіальному (на 10,5 %), середньому (на 10,7 %) та епікардіальному (на 9,6 %) шарах у пацієток з ГХ вже на ранніх стадіях захворювання, тобто до розвитку гіпертрофії міокарда, в порівнянні із здоровими жінками (табл. 3.5). Більш високі значення поздовжнього стрейну були зареєстровані в ендокардіальному шарі міокарду ЛШ у жінок з ГХ в стані постменопаузи з поступовим зниженням цього показника і найменшим його значенням в епікардіальному шарі. Ці дані підтверджують вплив довготривалого підвищеного АТ на параметри деформації ЛШ у жінок постменопаузального віку. Проте, як ГПС, так і пошаровий ПС ЛШ не зазнав істотних змін при розвитку структурних змін серця (p>0,05). Показник механічної дисперсії виявився достовірно вищим в групі пацієток з ГХ, які вже мали структурні зміни серця, порівняно із групою практично здорових жінок. Визначена також тенденція до збільшення механічної дисперсії вже на ранніх стадіях хвороби, ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП, проте дані зміни не набули статистичної значущості (p>0,05).

Таблиця 3.5 – Параметри деформації лівих камер серця пацієнток з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності структурних змін серця та практично здорових жінок в стані постменопаузи

Параметр	Пацієнтки з ГХ без структурних змін серця (n=32)	Пацієнтки з ГХ зі структурними змінами серця (n=68)	Здорові жінки (n=26)	p
1	2	3	4	5
Показники деформації ЛШ				
ГПС ЛШ, %	-19,6 (-21; -17,7)*	-19,6 (-21; -18)*	-21,65 (-23,8; -19,8)	<0,01
ГПС ЛШ mid, %	-19,1 (-20,45; -17,8)*	-19,1 (-20,15; -17,95)*	-21,4 (-22,6; -18,5)	<0,05
ГПС ЛШ endo, %	-21,25 (-22,35; -19,6)*	-21,2 (-22,9; -20,1)*	-23,75 (-25,15; -20,3)	<0,05
ГПС ЛШ еpi, %	-16,95 (-18,5; -15,95)*	-17,1 (-18,05; -15,96)*	-18,75 (-20,2; -16,75)	<0,05
Mech	40,5 (34; 51)	43 (37; 49,5)*	38 (32; 42)	>0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)				
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	14,26 (8,89; 19,93)	12,65 (9,95; 15,7) *	17,32 (14,55; 19,09)	<0,01
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	12,71 (8,77; 16,75)*	14,13 (10,44; 17,15) *	17,37 (15,28; 21,41)	<0,01
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	13,19 (8,8; 18,03) *	13,54 (10,45; 16,19) *	17,19 (15,4; 20,25)	<0,01
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	-16,31 (-18,84; -13,05)	-15,3 (-17,74; -12,8)	-15,45 (-18,41; -13,18)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	-15,72 (-18,43; -13,51)	-14,47 (-16,87; -12,17)	-14,8 (-17,37; -12,62)	>0,05

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	-15,38 (-17,77; -13,69)	-14,99 (-16,89; -12,87)	-15,75 (-16,37; -13,4)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	26,83 (24,57; 31,85)	27,03 (22,72; 30,29)*	30,25 (26,57; 34,63)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,61 (25,17; 33,1)	26,54 (22,94; 31,68) *	30,53 (26,99; 39,18)	<0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	28,37 (24,29; 32,5)	26,73 (23,21;30,54)*	31,01 (25,11;35,59)	<0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)				
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	31,22 (28,09; 38,18)*	30,61 (25,08; 35,46)*	39,46 (33,21; 45,83)	<0,01
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	32,69 (26,61; 40,38)	29,65 (25,71; 36,5)*	35,48 (32,27; 44,23)	<0,01
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	33,63 (30,11; 36,28)*	30,77 (26,23; 36,11)*	38,31 (34,54; 43,43)	<0,01
Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).				
Примітка 2. *- достовірні відмінності порівняно з групою здорових жінок (<0,01).				

При аналізі особливостей ПС ЛП у жінок з ГХ в залежності від об'ємних розмірів ЛП виявлені достовірні відмінності показника між досліджуваними групами в резервуарну фазу роботи ЛП. Значення ПСфр ЛП були нижчими як для кожної позиції окремо (2- та 4-камерної), так і по двом позиціям в цілому. Наявність ГХ навіть без розвитку структурних змін серця сприяло зниженню ПСфр ЛП на 23,3 % у порівнянні із контрольною групою ( $p < 0,01$ ). ПСфс ЛП між групами достовірно не різнився. Статистично значуще зниження ГПС ЛП спостерігалось у пацієнок з ГХ та структурними змінами серця порівняно із здоровими жінками при обох варіантах ЕКГ-синхронізації. Однак, за допомогою методу аналізу стрейну ЛП від верхівки зубця R ЕКГ, стало можливим виявлення

порушень деформаційних властивостей міокарда ЛП, у вигляді зниження ГПС ЛП на 12,2 %, вже на субклінічних стадіях ГХ при нормальному об'ємі ЛП, отже порушення деформації ЛП передує його дилатації. Використання саме цього варіанту аналізу деформації ЛП вважається пріоритетним у консенсусному документі Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації через його універсальність та можливість використання при порушеннях ритму, зокрема фібриляції передсердь [208].

При прогресуванні розширення ЛП та супутній ГЛШ спостерігається подальше порушення резервуарної функції ЛП та, як наслідок, зниження ГПС (рис. 3.4 А-В).

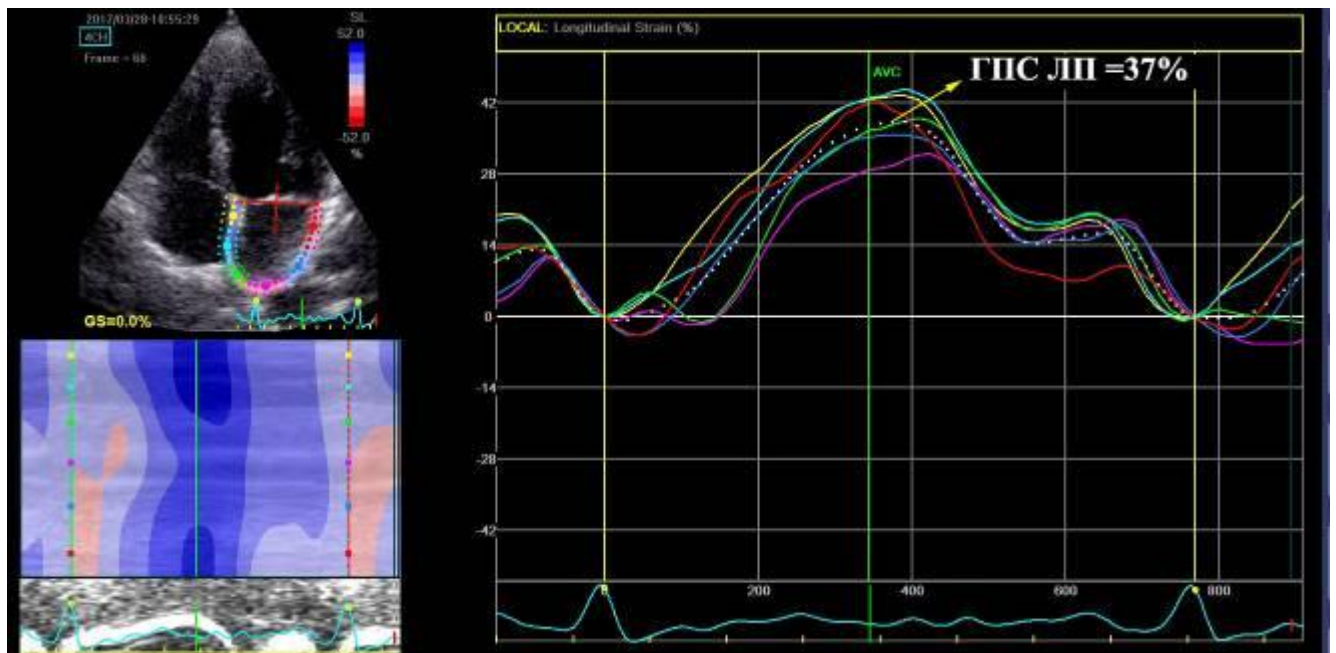


Рисунок 3.4 А – Графік сегментарних кривих поздовжнього стрейна ЛП у практично здорової жінки із значенням ГПС ЛП 37 % (R-синхронізація)

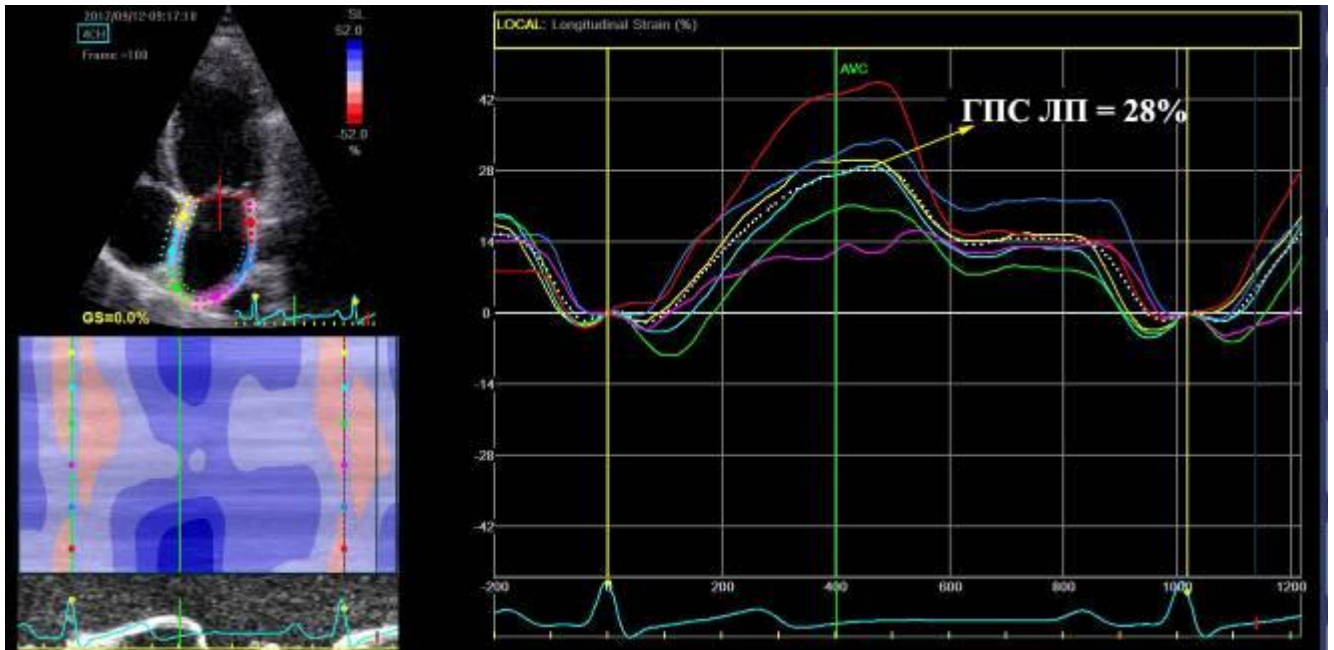


Рисунок 3.4 Б – Графік сегментарних кривих поздовжнього стрейну ЛП у пацієнтки з ГХ без структурних змін із значенням ГПС ЛП 28 % (R-синхронізація)

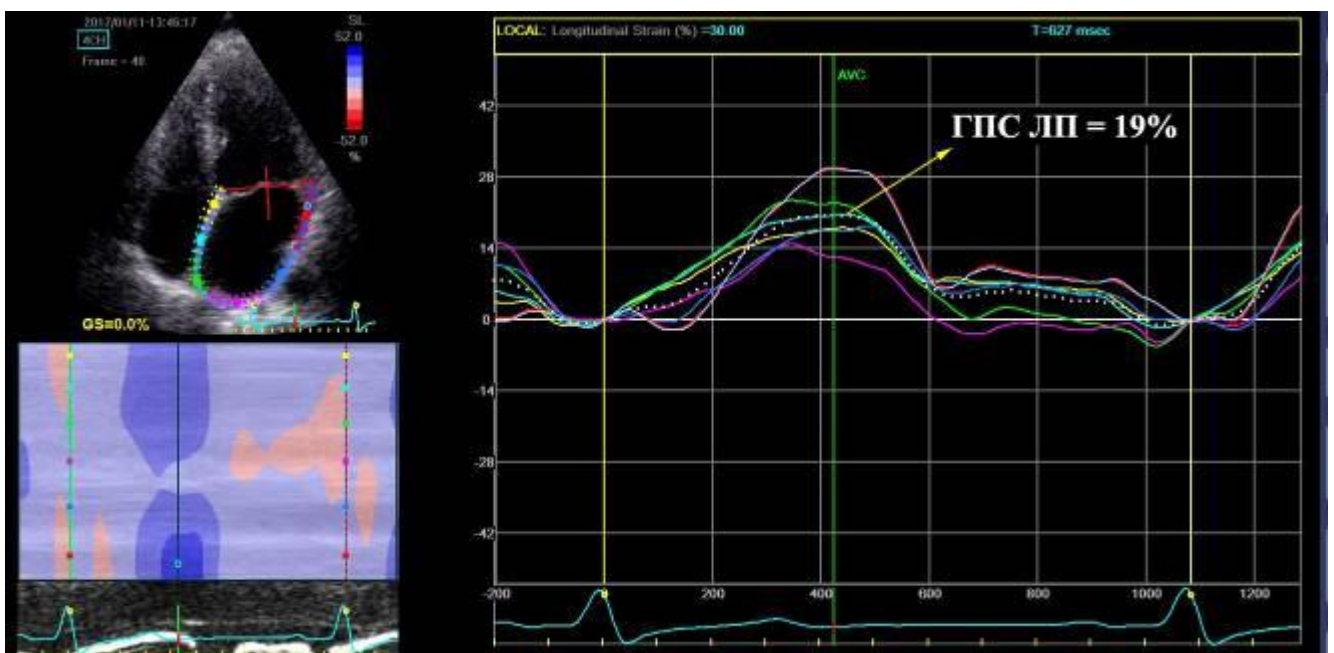


Рисунок 3.4 В – Графік сегментарних кривих поздовжнього стрейну ЛП у гіпертензивної пацієнтки з гіпертрофією ЛШ та дилатацією ЛП із значенням ГПС ЛП 19 % (R-синхронізація)

Таким чином, зниження поздовжнього стрейна ЛШ та ЛП є ранньою ознакою структурно-функціональної перебудови міокарда у постменопаузальних жінок з ГХ, що виявляється ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП. Порушення поздовжньої деформації ЛШ фіксуються у всіх шарах міокарда – від ендокардіального до епікардіального, при цьому найбільші показники стрейну визначаються в ендокардіальному шарі. Зміни деформаційних властивостей міокарду ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи починаються з порушень резервуарної фази ЛП та визначаються ще при нормальних розмірах ЛП та ІММЛШ.

### **3.3 Особливості діастолічної функції лівого шлуночка у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи**

ГХ є найпоширенішим фактором ризику розвитку серцевої недостатності у загальній популяції. ДДЛШ є однією з типових ознак гіпертензивного ураження міокарда та одним із провідних механізмів розвитку симптомів СН [209], яка є більш поширеною серед жінок, ніж у чоловіків, в усіх вікових групах [210]. За результатами попередніх досліджень встановлено, що у жінок в стані постменопаузи ГХ спричиняє насамперед СН зі збереженою ФВ ЛШ [211]. На сьогодні ехокардіографія із використанням режимів імпульсно-хвильового та тканинного доплеру є основним методом неінвазивної оцінки ДФЛШ. Проте, залишається група пацієнтів, яких не можливо класифікувати згідно з існуючими рекомендаціями щодо визначення ДДЛШ. Враховуючи той факт, що ЛП бере безпосередню участь у процесі наповнення ЛШ, визначення деформаційних особливостей ЛП може бути надійним і простим інструментом для надання додаткової інформації про стан ДФЛШ у пацієнтів з утрудненою її оцінкою за стандартними алгоритмами.

Параметри ДФЛШ учасників дослідження представлені у табл. 3.6. При вивченні параметрів діастолічної функції ЛШ за даними імпульсно-хвильової доплерографії виявлені достовірні розбіжності між досліджуваними групами за

наступними показниками. У пацієток із ГХ співвідношення швидкостей раннього та пізнього піків наповнення ЛШ Е/А було достовірно меншим, ніж у жінок контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Значення часу ізоволюметричної релаксації ЛШ IVRT, навпаки, було на 10,3% вищим у жінок із супутньою ГХ ( $p < 0,01$ ) та дорівнювало 108 (97; 120) мс, в порівнянні з 98 (79; 105,5) мс у практично здорових осіб. Дані зміни свідчать про порушення процесів релаксації ЛШ на тлі довготривалого підвищення АТ. За показниками часу сповільнення раннього діастолічного потоку DT та співвідношення систолічної та діастолічної швидкості потоку S/D в легеневих венах досліджувані групи не різнились ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.6 – Показники діастолічної функції ЛШ у пацієток з гіпертонічною хворобою та практично здорових жінок в стані постменопаузи за даними імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії

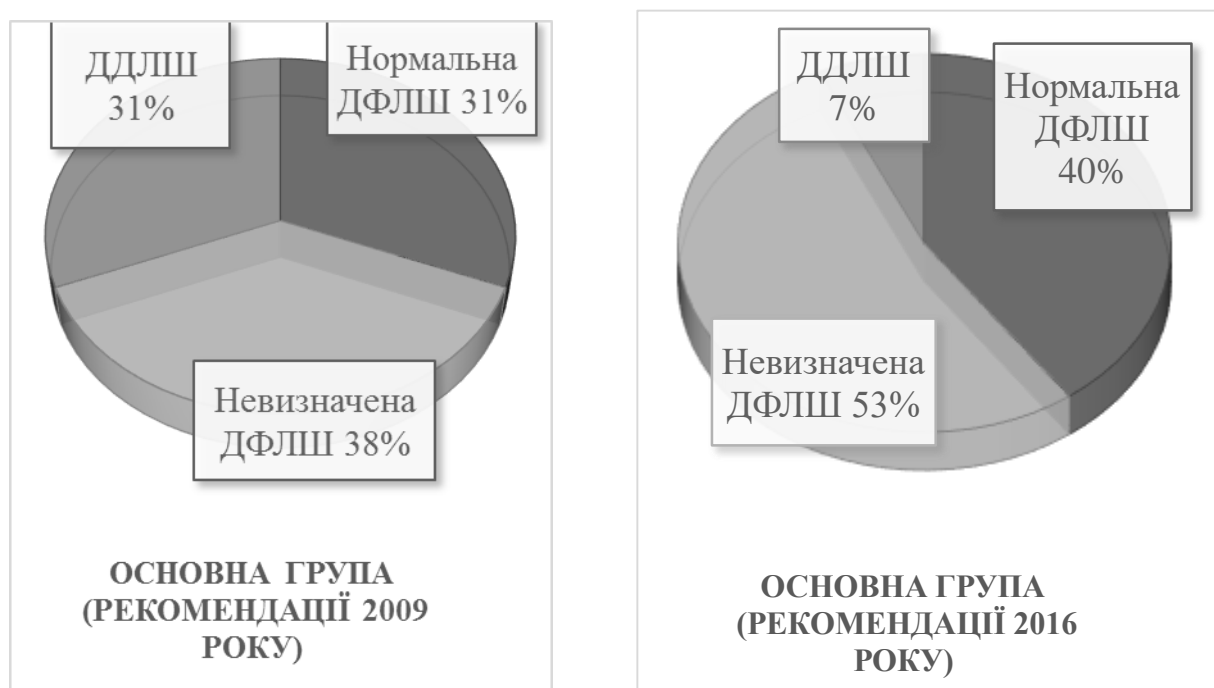
Параметр	Пацієтки з ГХ (n=100)	Здорові жінки (n=26)	p
E/A	0,93 (0,78; 1,15)	1,17 (0,99; 1,31)	<0,01
DT, мс	196,5 (174,5; 219,5)	176,5 (159; 215)	>0,05
IVRT, мс	108 (97; 120)	98 (79; 105,5)	<0,01
S/D легеневих вен	1,38 (1,18; 1,57)	1,33 (1,24; 1,42)	>0,05
e' септ, м/с	6,95 (6; 8,05)	8,8 (7,97; 10,2)	<0,01
e' лат, м/с	8,85 (7,27; 10,4)	11,1 (9,6; 12,2)	<0,01
E/e'	9,575 (8,2; 11,6)	8,0 (6,5; 9,3)	<0,01

Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).

Показники, визначені за допомогою тканинної доплерографії, виявилися більш чутливими до впливу підвищеного АТ. Наявність ГХ у жінок в постменопаузі сприяла статистично значущому зниженню швидкості руху як септальної, так і латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана в період раннього наповнення ЛШ ( $p < 0,01$ ). Середній E/e', який є основним параметром для неінвазивної оцінки тиску наповнення ЛШ, був достовірно

вищим у пацієток з ГХ ( $p < 0,01$ ). Отримані результати свідчать про перевагу показників тканинної доплерографії над імпульсно-хвильовою у когорті жінок з ГХ стані постменопаузи.

Наявність ДДЛШ згідно з рекомендаціями ASE та ESE 2009 року зафіксована у 31 (31 %) хворих на ГХ (рис. 3.5). Невизначений результат отриманий у 38 (38 %) пацієток з ГХ, нормальна ДФЛШ спостерігалась у 31 (31 %) особи основної групи.



Примітка. ^ - достовірні відмінності порівняно з рекомендаціями 2009 року ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 3.5 – Стан діастолічної функції ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи відповідно до рекомендацій 2009 та 2016 років

При використанні критеріїв ASE та EACVI 2016 року для оцінки діастолічної функції ЛШ отримані наступні результати. ДДЛШ у хворих на ГХ виявлено лише у 7 (7 %) осіб, що достовірно менше, ніж за критеріями 2009 року ( $\chi^2=18,71$ ;  $p < 0,0001$ ). Частка осіб з невизначеною ДФЛШ склала 53 % пацієток та виявилася достовірно вищою в порівнянні з кількістю осіб з невизначеною ДФЛШ за критеріями 2016 року ( $\chi^2=4,54$ ;  $p < 0,05$ ). Кількість пацієток з ГХ та нормальною ДФЛШ склала 40 (40 %) осіб, тобто достовірно не змінилася в залежності від використання нових критеріїв ( $\chi^2=1,77$ ;  $p > 0,05$ ). Отже, серед осіб з



ГХ мультипараметрична оцінка ДФЛШ за критеріями 2016 року призвела до достовірного збільшення частки осіб з невизначеною ДФ ЛШ та достовірному зменшенню кількості осіб із ДДЛШ. У всіх осіб контрольної групи визначалась нормальна діастолічна функція ЛШ за обома діагностичними алгоритмами.

На даний момент існує обмежене число досліджень, які описують зміни стрейну ЛП у пацієнтів з порушеною ДФЛШ [212], хоча глобальна передсердна поздовжня деформація показала сильну кореляцію з кінцево-діастолічним тиском наповнення ЛШ [213]. Параметри поздовжньої деформації лівих камер серця пацієток з ГХ в стані постменопаузи з різними варіантами ДФ ЛШ відповідно до рекомендацій ASE та ESE 2009 року наведені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Параметри поздовжньої деформації ЛП та ЛШ пацієток з ГХ в стані постменопаузи залежно від варіанту ДФЛШ відповідно до рекомендацій Американського та Європейського товариств з ехокардіографії 2009 року

Параметр	Пацієтки з ГХ та нормальною ДФЛШ (n=31)	Пацієтки з ГХ та невизначеною ДФЛШ (n=38)	Пацієтки з ГХ та ДДЛШ (n=31)	p
1	2	3	4	5
ГПС ЛШ, %	-19,8 (-21,05; -18,5)	-18,8 (-20,8; -17,3)	-19,7 (-21,4; -18,1)	>0,05
ГПС ЛШ mid, %	-19,1 (-20,6; -18)	-18,7 (-19,9; -16,9)	-19,4 (-20,7; -18,1)	>0,05
ГПС ЛШ endo, %	-21,15 (-22,4; -20,3)	-20,7 (-22,1; -19,2)	-21,4 (-23,1; -20,2)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	-17,05 (-18,5; -16,2)	-17 (-18; -15,2)	-17,3 (-18,4; -16)	>0,05
P-синхронізація				
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	16,43 (13,66; 20,26)	11,16 (8,39; 15,54)*	12,38 (8,98; 14,2)*	<0,01

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	16,01 (14,18; 20,08)	11,72 (8,68; 14,95)*	12,2 (10,44; 19,84)*	<0,01
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	16,08 (13,68; 18,8)	11,95 (8,68; 14,65)*	12,53 (10; 16,19)*	<0,01
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	-14,06 (-19,2; -11,47)	-16,41 (-18,32; -14,24)	-14,84 (-17,55; -12,49)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	-15,14 (-17,23; -12,35)	-15,45 (-17,76; -13,34)	-14,14 (-16,15; -11,9)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	-14,91 (-17,64; -12,76)	-15,94 (-17,54; -14,46)	-14,85 (-16,86; -12,11)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	28,22 (22,8; 33,89)	26,64 (24,58; 30,77)	26,19 (21,48; 28,38)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	30,28 (25,99; 33,26)	26,4 (23,22; 29,48)*	26,04 (21,74; 30,59)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,05 (25,26; 33,86)	26,04 (24,29; 29,37)*	26,46 (23,15; 31,06)	>0,05
<b>R-синхронізація</b>				
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	35,71 (29,93; 41,56)	29,55 (25,68; 36,38)*	30,15 (23,29; 35,17)*	<0,01
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	33,5 (26,13; 40,27)	31,06 (26,92; 35,32)	28,99 (24,49; 35,71)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	34,8 (30,2; 39,9)	30,78 (26,46; 34,88)*	28,91 (24,22; 35,99)*	<0,05
Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75). Примітка 2. *- достовірні відмінності порівняно з групою пацієнок з ГХ та нормальною ДФЛШ (p<0,05).				

Не виявлено достовірних відмінностей у параметрах поздовжньої деформації ЛШ у пацієнок з ГХ та різними варіантами стану ДФЛШ. Виділені

групи були співставними як за показником глобального стрейна ЛШ, так і за параметрами пошарової деформації ЛШ ( $p > 0,05$ ).

Аналіз поздовжнього стрейна ЛП у жінок з ГХ в постменопаузі виявив порушення резервуарної функції ЛП, асоційоване із наявністю ДДЛШ. У всіх осіб з будь-яким варіантом діастолічної функції, окрім нормальної, реєструвалися достовірно нижчі значення деформації ЛП, порівняно з пацієнтками із нормальною ДФЛШ ( $p < 0,01$ ). Значення ПСфр ЛП були нижчими як для кожної позиції окремо (2- і 4- камери), так і для двох позицій разом. Значення стрейну ЛП у пацієток із невизначеною ДФ ЛШ було нижчим, ніж у групі ДДЛШ, хоча ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). У той же час не було виявлено жодних суттєвих відмінностей параметрів деформації ЛП у фазу скорочення між пацієнтками з різним станом ДФЛШ.

Зниження ГПС ЛП у жінок з ГХ та невизначеною і порушеною ДФЛШ порівняно з пацієнтками із нормальною ДФЛШ було виявлено лише при застосуванні методу R-синхронізації з ЕКГ, який вважається більш універсальним ( $p < 0,05$ ). Також виявлено, що абсолютні значення ГПС ЛП поступово знижуються від найвищих значень у пацієток із нормальною ДФЛШ до найнижчих у пацієток, які мають ДДЛШ. Так, пацієнтки з невизначеним результатом ДФЛШ мали показник глобального поздовжнього стрейну ЛП на 11,6%, а хворі з ДДЛШ – на 16,9% нижчий, ніж у жінок з нормальною ДФ ЛШ ( $p < 0,05$ ). Таким чином, значення ГПС ЛП у пацієток з невизначеним результатом ДФЛШ являють собою проміжну стадію від нормальної ДФ ЛШ до ДДЛШ.

Аналіз параметрів поздовжньої деформації лівих камер серця пацієток з ГХ в стані постменопаузи з різними варіантами ДФЛШ, визначеними згідно з рекомендаціями ASE та EACVI 2016 року (табл. 3.8) надав наступні результати. Також не виявлено достовірних відмінностей між показниками як глобального, так і пошарового стрейну ЛШ у пацієток з ГХ та різними варіантами ДФЛШ ( $p > 0,05$ ). Зберігається тенденція до порушення резервуарної функції ЛП у вигляді зниження поздовжньої деформації в цю фазу роботи ЛП, проте статистично значущих відмінностей не виявлено. Спостерігається недостовірне зниження

ПСфс ЛП у пацієток з ДДЛШ, в порівнянні з іншими варіантами ДФЛШ. Достовірних відмінностей ГПС ЛП між групами з різними станами ДФЛШ не виявлено при обох варіантах синхронізації з ЕКГ. Однак наявна тенденція до зниження цього показника з розвитком ДДЛШ як при Р-, так і при R-синхронізації.

Таблиця 3.8 – Параметри поздовжньої деформації ЛП та ЛШ пацієток з ГХ в стані постменопаузи залежно від варіанту ДФ ЛШ відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з кардіоваскулярної візуалізації 2016 року

Параметр	Пацієтки з ГХ та нормальною ДФЛШ (n=40)	Пацієтки з ГХ та невизначеною ДФЛШ (n=53)	Пацієтки з ГХ та ДДЛШ (n=7)	p
1	2	3	4	5
ГПС ЛШ, %	-19,55 (-20,8; -17,9)	-19,6 (-21,8; -18)	-19,85 (-21; -18,35)	>0,05
ГПС ЛШ mid, %	-18,7 (-19,9; -17,8)	-19,4 (-20,7; -17,9)	-18,1 (-22,1; -17,3)	>0,05
ГПС ЛШ endo, %	-20,7 (-22,1; -19,6)	-21,6 (-22,9; -19,8)	-20,2 (-25,2; -20,1)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	-17 (-18; -16,1)	-17,2 (-18,4; -15,8)	-16,3 (-19,3; -14,8)	>0,05
R-синхронізація				
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	13,68 (10,32; 17,7)	12,56 (9,18; 16,1)	12,68 (10,74; 15,7)	>0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	15,25 (9,29; 18,13)	12,18 (10,37; 15,53)	13,65 (10; 20,1)	>0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	13,85 (11,23; 17,88)	12,61 (10,18; 16,19)	13,84 (10,74; 15,43)	>0,05
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	-15,72 (-18,48; -13)	-15,78 (-17,94; -13,14)	-12,49 (-16,02; -9,6)	>0,05

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	-14,95 (-18,13; -12,4)	-15,11 (-17,14; -13,17)	-11,9 (-16,15; -11,73)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	-15,47 (-17,49; -13,4)	-14,91 (-17,42; -13,14)	-12,11 (-16,08; -10,76)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	27,04 (24,5; 31,85)	27,53 (23,38; 30,64)	25,31 (0; 28,29)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	28,05 (23,88; 33,1)	26,79 (23,36; 29,89)	24,94 (0; 27,84)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	28,11 (24,44; 32,06)	26,69 (23,75; 30,54)	25,43 (0; 26,82)	>0,05
<b>R-синхронізація</b>				
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	31,8 (26,88; 38,78)	30,45 (25,08; 36,39)	30,15 (26,3; 35,4)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	33,38 (27,79; 40,22)	29,19 (26,06; 35,72)	28,99 (23,86; 33,45)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	34,18 (28,43; 39,1)	30,79 (26,46; 34,8)	29,57 (25,08; 37,8)	>0,05
Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75). Примітка 2. *- достовірні відмінності порівняно з групою пацієток з ГХ та нормальною ДФЛШ				

Отже, були отримані розбіжності в результатах аналізу показників деформації ЛП у пацієток з ГХ в постменопаузі залежно від використаного алгоритму діагностики ДДЛШ.

Незважаючи на нещодавнє оновлення рекомендацій з оцінки ДФЛШ (2016р.), частина пацієнтів з невизначеною ДФЛШ залишається великою та складає від 15-30 % [214-215] до 48 % таких пацієнтів [216]. Враховуючи незаперечну роль ЛП у процесі наповнення ЛШ та неоднозначні результати в показниках ПС ЛП при різних варіантах діагностики ДДЛШ, актуальним є пошук

додаткових параметрів оцінки ДФЛШ. Індекс жорсткості ЛП може розглядатися як потенційний альтернативний маркер ДДЛШ.

Індекс жорсткості ЛП розраховується за співвідношенням  $E/e'$  до глобальної поздовжньої деформації ЛП ( $E/e'/$  ГПС ЛП), визначеної із використанням R-синхронізації. Перевагою запропонованого показника є його інтегративність, отже для його визначення необхідно використати три ехокардіографічних режими: імпульсно-хвильову і тканинну доплерографію та спекл-трекінг технологію (рис. 3.6). Як наслідок, індекс жорсткості ЛП відображає функцію обох лівих камер серця, проте має єдине числове значення.

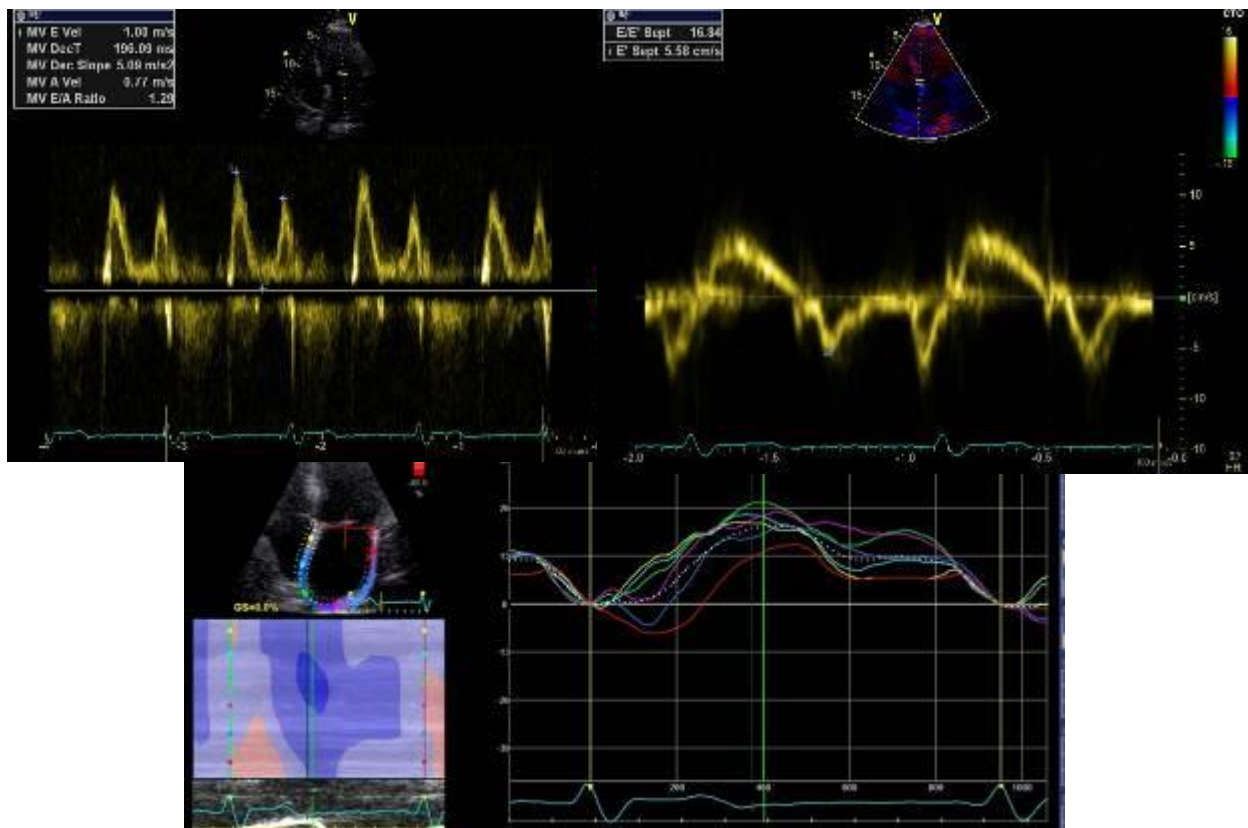


Рисунок 3.6 – Індекс жорсткості – інтегративний показник, що об'єднує 3 ехокардіографічних режими: імпульсно-хвильову та тканинну доплерографію і спекл-трекінг технологію

При порівнянні індексу жорсткості ЛП у пацієток з ГХ в стані постменопаузи залежно від варіанта діастолічної функції ЛШ отримані наступні результати (рис. 3.7). Індекс жорсткості ЛП був достовірно вищим у пацієток з

ГХ, які мали невизначену або порушену ДФЛШ, в порівнянні із хворими на ГХ та нормальною ДФЛШ ( $p < 0,05$ ). Такі дані отримані при застосуванні обох алгоритмів оцінки ДФЛШ (2009 та 2016 рр.). Проте статистично значуще підвищення індексу жорсткості ЛП в групі пацієток з ГХ та ДДЛШ в порівнянні з жінками, які мали невизначений результат ДФЛШ, зареєстроване лише при оцінці ДФЛШ за алгоритмом EACVI та ASE 2016р. Отже при використанні останнього алгоритму всі три групи пацієток з різними варіантами ДФЛШ достовірно відрізнялись між собою за індексом жорсткості ЛП.

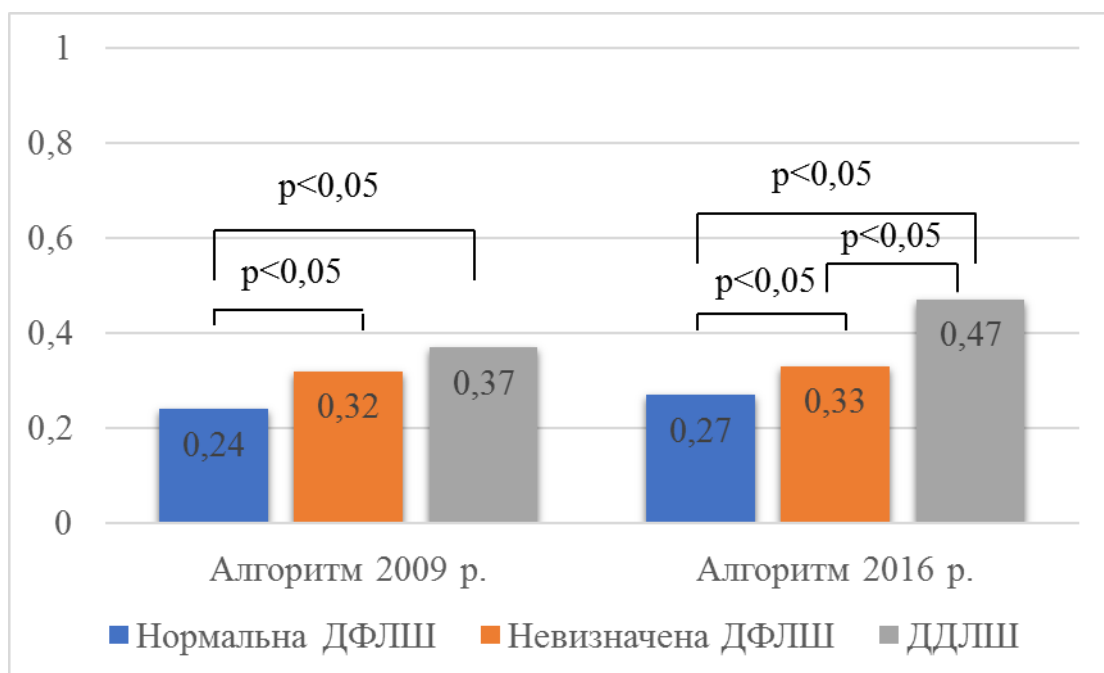


Рисунок 3.7 – Індекс жорсткості ЛП у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від варіанту ДФЛШ (із використанням алгоритмів оцінки ДФЛШ 2009 р. та 2016 р.)

Для визначення предиктивного значення індексу жорсткості ЛП щодо діагностики діастолічної дисфункції ЛШ був використаний ROC-аналіз. Даний аналіз проводили двічі: для алгоритму оцінки ДФЛШ 2009 року (рис. 3.8) та 2016 року (рис. 3.9). Встановлено, що при використанні для оцінки ДФЛШ рекомендацій 2009 року, оптимальною точкою розподілу щодо виявлення ДДЛШ

є значення індексу жорсткості ЛП більше 0,29 (площа під кривою  $0,715 \pm 0,0544$ ; 95 % довірчий інтервал 0,612-0,804; чутливість 82,8 %; специфічність 56,2 %;  $p < 0,01$ ). При застосуванні алгоритму оцінки ДФ ЛШ 2016 року пороговим значенням індексу жорсткості ЛП щодо діагностики діастолічної дисфункції ЛШ стало  $>0,38$  (площа під кривою  $0,814 \pm 0,0926$ ; 95 % довірчий інтервал 0,720-0,887; чутливість 80,0%; специфічність 73,9 %;  $p < 0,01$ ). Застосування індексу жорсткості ЛП в якості предиктора порушення ДФЛШ виявилось більш доцільним при використанні алгоритму 2016 року, про що свідчить більш висока специфічність маркера та більша площа під кривою.

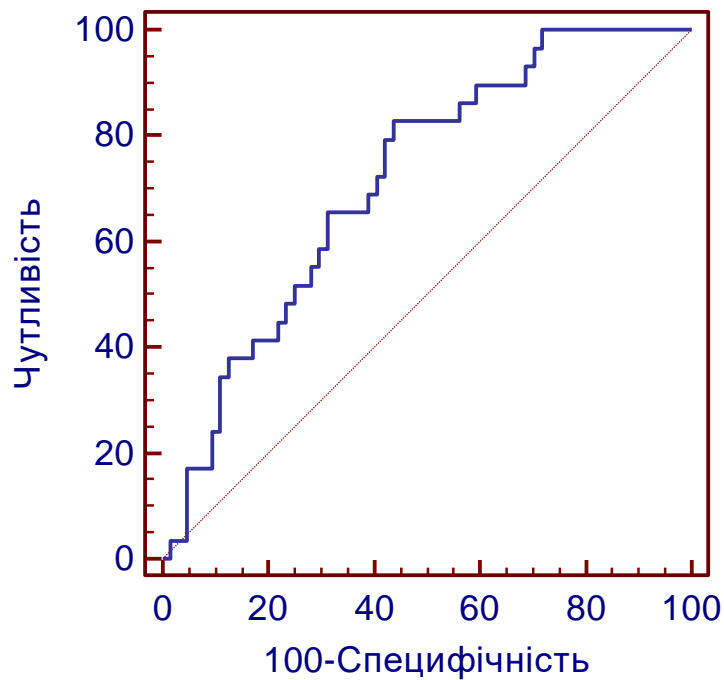


Рисунок 3.8 – ROC-крива для індексу жорсткості ЛП в якості предиктора діастолічної дисфункції ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи із застосуванням алгоритму оцінки діастолічної функції ЛШ 2009 року



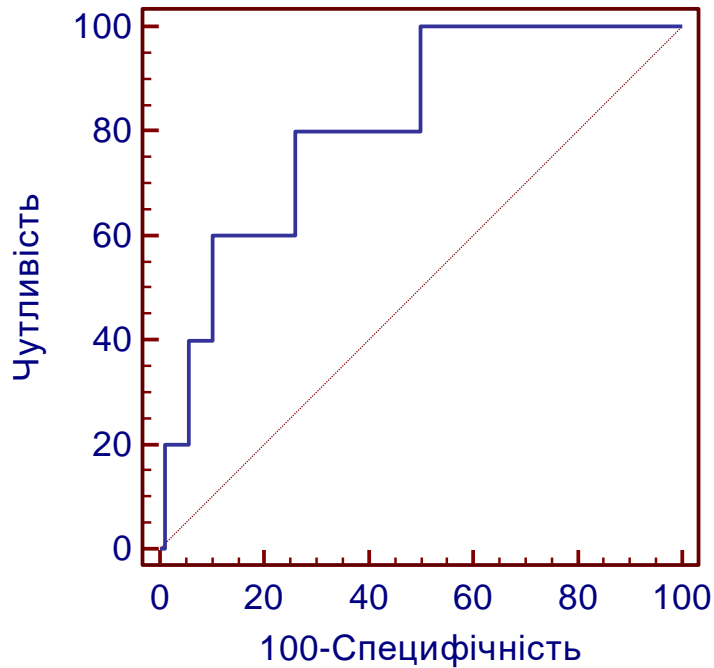


Рисунок 3.9 – ROC-крива для індексу жорсткості ЛП в якості предиктора ДФЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи із застосуванням алгоритму оцінки ДФЛШ 2016 року

Нами були встановлені предиктори підвищення індексу жорсткості лівого передсердя у жінок з ГХ в стані постменопаузи (табл. 3.9). За результатами логістичного регресійного аналізу факторами, що впливають на індекс жорсткості ЛП, стали ІЧ САТ в активний період та рівень сечової кислоти в крові хворих. Серед ехокардіографічних параметрів предиктивну цінність виявили ІММЛШ, глобальна поздовжня деформація ЛШ та показник механічної дисперсії. Для визначення незалежних предикторів підвищення індексу жорсткості ЛП проведений багатофакторний аналіз. За його результатами такими факторами стали глобальний поздовжній стрейн ЛШ та рівень сечової кислоти в крові пацієток.

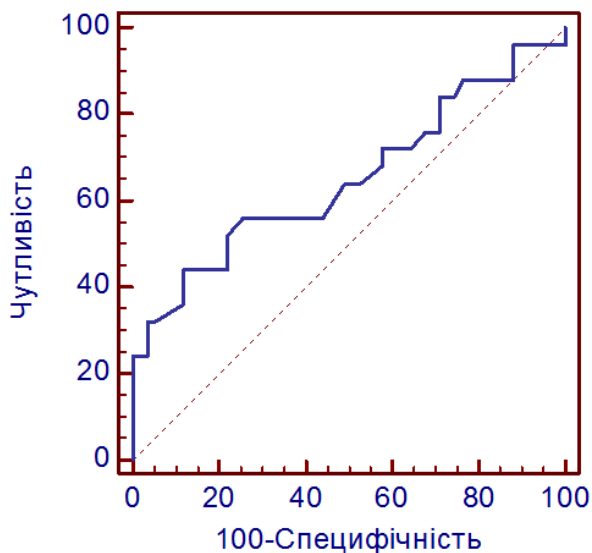
За допомогою ROC-аналізу були встановлені критичні значення підвищення індексу жорсткості ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи (рис. 3.10). Для ГПС ЛШ це значення становило  $\leq 17,5$  % (площа під кривою – 0,651; ДІ=0,539-0,752;  $p < 0,05$ ) із чутливістю 44 % та специфічністю 88,1 %, а для сечової кислоти  $>388$

ммоль/л (площа під кривою – 0,688; ДІ=0,572-0,788;  $p < 0,05$ ), з чутливістю 50 % та специфічністю 83 %.

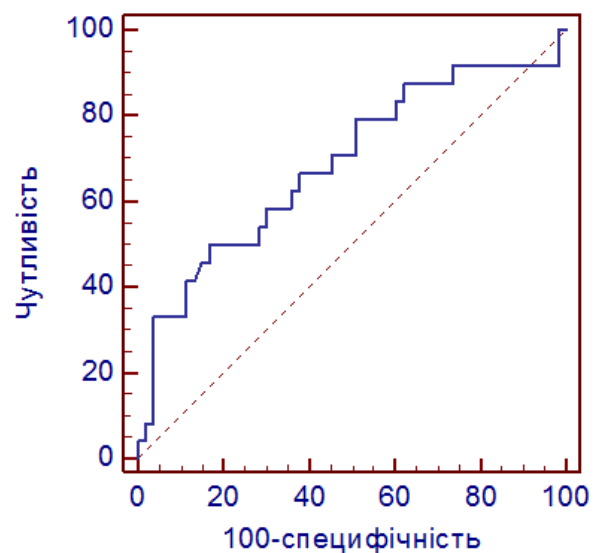
Таблиця 3.9 – Предиктори підвищення індексу жорсткості лівого передсердя у жінок з ГХ в стані постменопаузи за даними логістичного регресійного аналізу

	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	ВР (95 % ДІ)	p	ВР (95 % ДІ)	p
ГЧ САТ вдень, %	1.02 (1.002-1.03)	<0,05	-	-
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	1,04 (1,0006-1,09)	<0,05	-	-
ГПС ЛШ, %	0,73 (0,62-0,95)	<0,05	0,68 (0,5-0,91)	<0,05
Механічна дисперсія	1,05 (1,01-1,1)	<0,05	-	-
Сечова кислота, ммоль/л	1,0065 (1,0014-1,01)	<0,05	1,006 (1,0005-1,01)	<0,05

Примітка. Результати представлені у вигляді відносних ризиків та їх довірчих інтервалів.



Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %



Сечова кислота, ммоль/л

Рисунок 3.10 – ROC-криві оцінки ГПС ЛШ та сечової кислоти як предикторів підвищення індексу жорсткості ЛП у пацієток з ГХ в стані постменопаузи

Таким чином, наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи впливає на параметри діастолічної функції ЛШ у порівнянні з практично здоровими особами. Визначено, що пацієнтки з ГХ та ДФЛШ, що відрізняється від нормальної, мають порушення резервуарної функції ЛП, що відображається у зниженні поздовжнього стрейну ЛП. Виявлено поступове зниження ГПС ЛП від найвищих значень у пацієнток із нормальною ДФЛШ до найнижчих у пацієнток, які мають діастолічну дисфункцію ЛШ. Встановлено, що при використанні діагностичного алгоритму 2016 року відсоток пацієнток з ГХ, які мають ДДЛШ, достовірно менший, ніж при застосуванні алгоритму 2009 року. При використанні діагностичного алгоритму 2016 року визначається значний відсоток (53 %) невизначених результатів. Таким пацієнткам запропоновано визначення альтернативного розрахункового параметра - індексу жорсткості міокарда ЛП із пороговим значенням  $> 0,38$  як діагностичного критерію ДДЛШ.

#### **3.4 Структурно-функціональні та деформаційні властивості міокарда лівого шлуночка та лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою залежно від типу менопаузи**

Останніми роками більше уваги стали приділяти менопаузальному стану як специфічному фактору ризику виникнення ССЗ. Так, до настання менопаузи поширеність кардіоваскулярних хвороб у жінок в 2-4 рази менше, ніж у чоловіків порівнянного віку [7]. Найбільш несприятливими щодо підвищення кардіоваскулярного ризику вважаються передчасна фізіологічна та хірургічна менопауза, що знайшло відображення в міжнародних рекомендаціях [8]. Доведено, що гістеректомія навіть при інтактних яєчниках корелює з підвищенням розвитку ГХ та сприяє ускладненому її перебігу [75]. Однак на сьогодні питання про особливості структурно-функціонального стану міокарда у жінок з ГХ та різними типами менопаузи залишається недостатньо вивченим.

Клінічна характеристика учасників дослідження в залежності від типу менопаузи наведена у табл. 3.10.

Таблиця 3.10 – Клінічна характеристика пацієток з гіпертонічною хворобою в залежності від типу менопаузи

Параметр	Пацієтки з ГХ та фізіологічною менопаузою (n=64)	Пацієтки з ГХ та хірургічною менопаузою (n=36)	Контрольна група (n=26)	p
1	2		3	4
Вік, років	57,7±4,07	57,9 ±4,59	56,2 ± 3,5	>0,05
Тривалість ГХ, роки	7,5 (4,5; 15)	10 (5,5; 15)	-	>0,05
Тривалість менопаузи, роки	7 (4,5; 11)	10 (7; 15)*#	5,5 (3; 8)	<0,05
Вік настання менопаузи, роки	50 (48; 52)	48 (44; 51)#	50 (47; 53)	<0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	30,1 (26,87; 33,32)*	30,61 (26,7; 34,85)*	25,5 (21,9; 28,6)	<0,01
Окружність талії, см	90 (84; 101)*	89,5 (84; 97,5)*	79,3 (69; 86)	<0,01
Креатинін плазми, мкмоль/л	67 (60; 74)	68 (61; 82)	64 (59; 70)	>0,05
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв	79,5 (73,5; 93)	81 (67; 93)	83 (79; 95)	>0,05
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,4 (5; 5,75)	5,5 (5,1; 6,25)*	5,0 (4,6; 5,7)	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	5,99 (4,87; 6,83)	6,07 (5,28; 7,02)	5,84 (4,85; 6,67)	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	4,54 (3,50; 5,41)	4,57 (3,79; 5,42)	4,22 (2,87; 4,99)	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,45 (1,16; 1,65)*	1,55 (1,3; 1,62)	1,64 (1,43; 1,89)	<0,05

Продовження таблиці 3.10

1	2	3	4	5
Тригліцериди, ммоль/л	1,62 (1,21; 2,21)	1,56 (1,15; 1,94)	1,56 (1,15; 2,06)	>0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	336 (266; 388)*	364 (291; 458)*	256,5 (219,5; 267,5)	<0,05
Примітка 1. Показники надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення $M \pm SD$ або медіани та міжквартильного розмаху $Me (Q25; Q75)$ залежно від розподілу ознаки.				
Примітка 2. * - достовірні відмінності порівняно з групою здорових жінок ( $p < 0,05$ ).				
Примітка 3. # - достовірні відмінності порівняно з групою пацієток з ГХ та фізіологічною менопаузою ( $p < 0,05$ ).				

Групи пацієток з ГХ та різними типами менопаузи були співставними за віком як між собою, так і з контрольною групою. Хворі на ГХ із хірургічною менопаузою мали достовірно більшу тривалість менопаузи у порівнянні з іншими учасниками дослідження, та менший вік настання менопаузи, ніж хворі на ГХ із фізіологічною менопаузою. ІМТ у пацієток з ГХ був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб, однак не відрізнявся в залежності від типу менопаузи. Кількість жінок, які мали ожиріння, у групах пацієток із фізіологічною та хірургічною менопаузою також статистично не відрізнялась, та складала 30 (53,12 %) осіб і 18 (50 %) хворих відповідно. Всі пацієтки з ГХ мали більшу ОТ, ніж умовно здорові особи. 35 (54,69 %) хворих із фізіологічною та 19 (52,78 %) пацієток із хірургічною менопаузою мали абдомінальне ожиріння ( $p > 0,05$ ). У хворих на ГХ, що мали в анамнезі пангістректомію, визначався достовірно вищий рівень глікемії натщесерце в порівнянні із групою контролю та недостовірно вищий, ніж у пацієток із фізіологічною менопаузою. Параметри ліпідограми достовірно не відрізнялися між пацієнтами з різними типами менопаузи. Проте, серед хворих на ГХ із хірургічною менопаузою достовірно більша кількість осіб мала дисліпідемію: 34 (94,44 %) проти 49 (76,56 %) пацієток із ГХ та фізіологічною менопаузою ( $\chi^2 = 5,22$ ;  $p < 0,05$ ). Безсимптомна гіперурікемія спостерігалась достовірно частіше у хворих на ГХ та хірургічною

менопаузою, ніж у пацієнок з фізіологічною менопаузою: підвищення сечової кислоти було виявлено у 18 (50 %) осіб та 19 (29,69 %) жінок відповідно ( $\chi^2=4,08$ ;  $p<0,05$ ). Середня концентрація сечової кислоти у хворих обох груп достовірно не різнилась між собою, але була статистично вищою у порівнянні із контрольною групою.

При аналізі результатів стандартної трансторакальної ехокардіографії учасників дослідження з різними типами менопаузи (табл. 3.11) виявлено достовірно більшу товщину МШП на 6,2 %, ЗСЛШ на 6,1 % та ВТС на 4,1 % у пацієнок із хірургічним типом менопаузи в порівнянні із пацієнтками, які мали фізіологічну менопаузу ( $p<0,01$ ).

Таблиця 3.11 – Основні показники структурно-функціонального стану серця пацієнок з гіпертонічною хворобою в залежності від типу менопаузи за даними стандартної трансторакальної ехокардіографії

Параметр	Пацієнтки з ГХ та фізіологічною менопаузою (n=64)	Пацієнтки з ГХ та хірургічною менопаузою (n=36)	Здорові жінки (n=26)	p
КДР, см	4,39 (4,15; 4,64)	4,22 (4,13; 4,61)	4,19 (4,02; 4,57)	>0,05
КСР, см	2,7 (2,52; 2,95)	2,72 (2,49; 2,93)	2,51 (2,23; 2,84)	>0,05
ЛП, см	3,99 (3,68; 4,28)*	4,24 (3,92; 4,48)*	3,47 (3,17; 3,73)	<0,01
ІОЛП, мл/ м <sup>2</sup>	33,8 (29,5; 37,1)*	34,75 (30,4; 38,9)*	29,5 (23,5; 32,4)	<0,01
ТМШП, см	1,13 (0,99; 1,23)*	1,2 (1,15; 1,32)*#	0,94 (0,84; 0,99)	<0,01
ТЗСЛШ, см	0,99 (0,90; 1,08)*	1,05 (0,98; 1,15)*#	0,86 (0,8; 0,93)	<0,01
ВТС ЛШ	0,46 (0,41; 0,49)*	0,48 (0,46; 0,53)*#	0,42 (0,4; 0,46)	<0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	89 (76, 99)*	93 (86; 106)*	74 (68; 78)	<0,01
ФВ ЛШ, %	66 (62; 70)	67 (63; 71)	66,5 (59; 75)	>0,05

Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75).

Примітка 2.\*- достовірні відмінності порівняно з групою здорових жінок ( $p<0,05$ ).

Примітка 3. # - достовірні відмінності порівняно з групою пацієнок з ГХ та фізіологічною менопаузою ( $p<0,05$ ).

Враховуючи те, що тривалість ГХ у виділених групах статистично не різнилась, отримані розбіжності можуть бути наслідком настання штучної менопаузи та її впливу на розвиток і перебіг ГХ. Лінійні розміри (КДР, КСР) та ФВ ЛШ статистично не різнились у всіх трьох групах учасників дослідження та знаходились у межах референтних значень. Спостерігалась тенденція до збільшення розміру ЛП, як лінійного так і за ІОЛП, а також ІММЛШ у хворих на ГХ з хірургічною менопаузою, проте статистичної значущості у порівнянні з пацієнтками із фізіологічною менопаузою дані зміни не досягли ( $p > 0,05$ ).

Як наслідок достовірно більшої товщини стінок ЛШ у хворих, які мали штучну менопаузу, в цій групі найчастіше зустрічались концентричні типи ремоделювання ЛШ– у 30 (93,33 %) осіб проти 41 (64,06 %) жінок із природньою менопаузою ( $\chi^2=4,16$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 3.11).

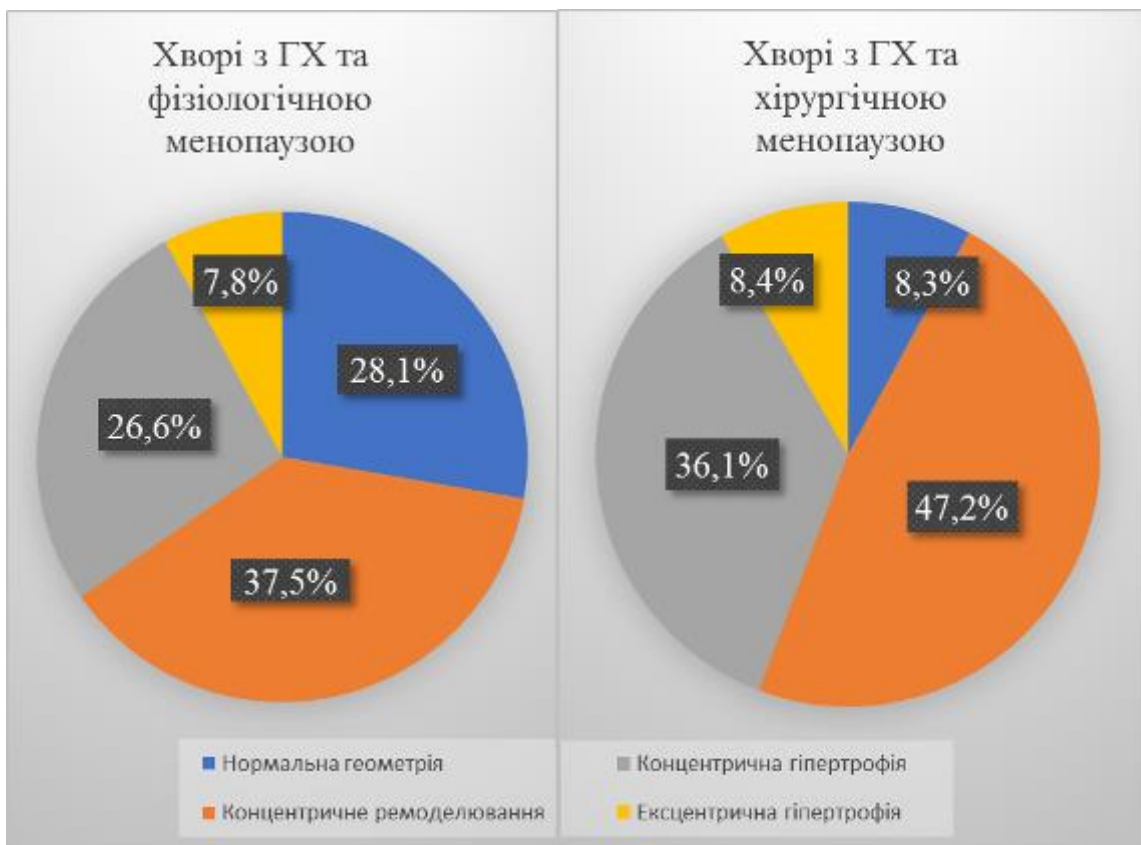


Рисунок 3.11 – Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у пацієток з гіпертонічною хворобою в залежності від типу менопаузи

Так, концентричне ремоделювання визначено у 24 (37,5 %) пацієток з фізіологічною та у 17 (47,2 %) осіб з хірургічною менопаузою ( $p>0,05$ ), а концентрична гіпертрофія була встановлена у 17 (26,6 %) хворих та 13 (36,1 %) пацієток відповідно ( $p>0,05$ ). Ексцентрична гіпертрофія виявлялась в обох групах однаково нечасто: у 5 (7,8 %) жінок із фізіологічною та у 3 (8,4 %) осіб із штучною менопаузою ( $p>0,05$ ). Нормальна геометрія ЛШ зустрілась у достовірно меншій кількості пацієток із хірургічною менопаузою 3 (8,3 %) проти 18 (28,1 %) хворих із природною менопаузою ( $\chi^2=5,44$ ;  $p<0,05$ ).

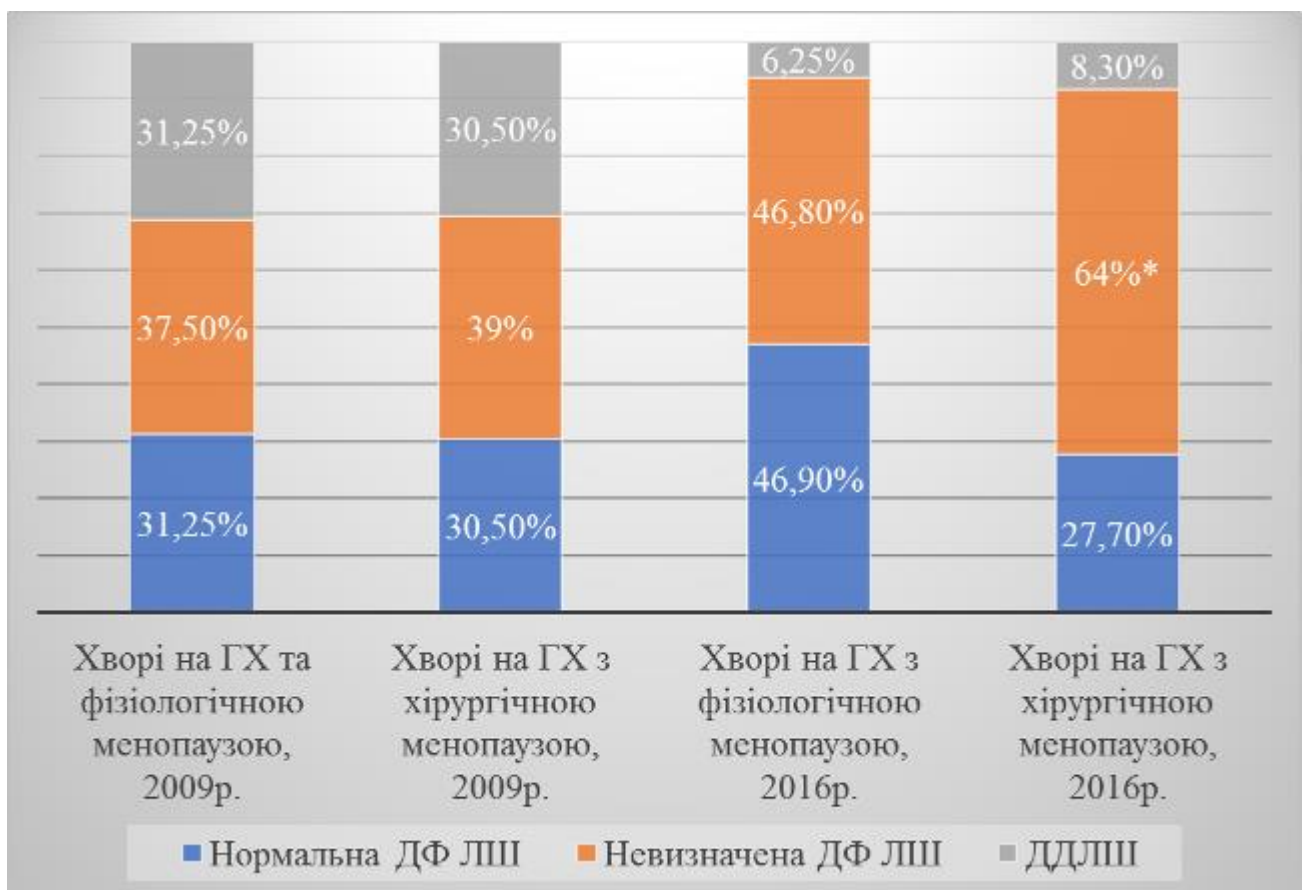
За показниками діастолічної функції ЛШ, визначеними як за допомогою імпульсно-хвильової, так і тканинної доплерографії, статистично значущих відмінностей між групами хворих на ГХ жінок з різними типами менопаузи не виявлено (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Показники діастолічної функції ЛШ у пацієток з гіпертонічною хворобою та різними типами менопаузи за даними імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії

Параметр	Пацієтки з ГХ та фізіологічною менопаузою (N=64)	Пацієтки з ГХ та хірургічною менопаузою (N=36)	Здорові жінки (N=26)	p
E/A	0,98 (0,79; 1,16)*	0,88 (0,77; 1,11)*	1,17 (0,99; 1,31)	<0,01
DT, мс	201 (175; 224,5)	193 (171,5; 216,5)	176,5 (159; 215)	>0,05
IVRT, мс	108 (95,5; 118,5)*	107 (97;122)*	98 (79; 105,5)	<0,05
S/D легеневих вен	1,38 (1,21; 1,54)	1,4 (1,16; 1,65)	1,33 (1,24; 1,42)	>0,05
e' септ, м/с	6,8 (6,1; 8,05)*	7 (5,8; 8,05)*	8,8 (7,97; 10,2)	<0,01
e' лат, м/с	8,75 (7,52; 10,45)*	9,15 (6,5; 10,4*)	11,1 (9,6; 12,2)	<0,01
E/e'	9,63 (8,25; 11,31)*	9,55 (8,14; 12,28)*	8,0 (6,5; 9,3)	<0,01
Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75). Примітка 2. *- достовірні відмінності порівняно з групою здорових жінок ( $p<0,05$ ).				



Порівняльна характеристика стану діастолічної функції ЛШ жінок учасників дослідження згідно з двома варіантами її оцінки представлена на рис. 3.12. Наявність діастолічної дисфункції ЛШ згідно з алгоритмом 2009 року зафіксована у 20 (31,25 %) пацієток із фізіологічною менопаузою та у 11 (30,5 %) жінок після пангістеректомії. Нормальна діастолічна функція ЛШ визначалася у такої ж кількості осіб в обох групах. Невизначений результат отриманий у 24(37,5 %) осіб та у 14(38,8 %) жінок відповідно. Співвідношення варіантів ДФЛШ у пацієток з різними типами менопаузи статистично не відрізнялось ( $p>0.05$ ).



Примітка. \*- достовірні відмінності порівняно із хворими на ГХ з фізіологічною менопаузою. 2009р. ( $p<0,05$ ).

Рисунок 3.12 – Стан діастолічної функції ЛШ у пацієток з ГХ та різними типами менопаузи при використанні алгоритмів оцінки ДФЛШ 2009 та 2016 років

При використанні алгоритму для оцінки діастолічної функції ЛШ 2016 року отримані наступні результати. ДДЛШ у хворих на ГХ виявлено лише у 4 (6,3 %) осіб з природньою та у 3 (8,3 %) із хірургічною менопаузою ( $p>0,05$ ). Пацієток з нормальною ДФЛШ серед осіб, що мали фізіологічну менопаузу, було недостовірно більше – 30 (46,9 %) проти 10 (27,7 %) пацієток із штучною менопаузою ( $p>0,05$ ). Частка осіб з невизначеною ДФ ЛШ була достовірно вищою, навпаки, серед пацієток з ГХ та штучною менопаузою та склала 23 (64 %) осіб проти 30 (46,87 %) пацієток, які мали фізіологічну менопаузу ( $\chi^2=13,21$ ;  $p <0,01$ ). Встановлено, що мультипараметрична оцінка ДФЛШ за критеріями 2016 року призвела до достовірного зменшення кількості осіб із ДДЛШ незалежно від типу менопаузи ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що співвідношення осіб з нормальною та невизначеною ДФЛШ в групі пацієток з фізіологічною менопаузою залишилося однаковим при використанні обох варіантів оцінки даного параметра. В групі пацієток із штучною менопаузою при використанні алгоритму 2016 року достовірно підвищилась частка осіб з невизначеною ДФЛШ ( $\chi^2=13,21$ ;  $p<0,01$ ).

Аналіз показників деформації лівих камер серця показав достовірне зниження значень поздовжнього стрейну як ЛШ, так і ЛП (окрім ПС ЛП в фазу скорочення) у пацієток із ГХ як з фізіологічною, так і з хірургічною менопаузою в порівнянні із практично здоровими жінками в стані природньої постменопаузи (табл. 3.13). Проте, достовірних відмінностей в показниках поздовжнього стрейна лівих камер серця в залежності від типу менопаузи у осіб з ГХ не виявлено ( $p>0,05$ ).

Таблиця 3.13 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у хворих на ГХ в залежності від типу менопаузи

Параметр	Пацієнтки з ГХ та фізіологічною менопаузою (n=64)	Пацієнтки з ГХ та хірургічною менопаузою (n=36)	Здорові жінки (n=26)	p
1	2	3	4	5
Показники деформації ЛШ				
ГПС ЛШ, %	-19,6 (-21; -17,9)*	-19,7 (-21,0; -18,0)*	-21,65 (-23,8; -19,8)	<0,05
ГПС ЛШ mid, %	-19,1 (-20,5; -18,0)*	-19,1 (-19,8; -17,3)*	-21,4 (-22,6; -18,5)	<0,05
ГПС ЛШ endo, %	-21,2 (-22,9; -19,9)*	-21,4 (-22,3; -19,7)	-23,75 (-25,15; -20,3)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	-17,2 (-18,4; -16,1)*	-16,9 (-18,0; -15,3)*	-18,75 (-20,2; -16,75)	<0,05
Mech	42,5 (36; 49)*	42 (35; 51)*	38 (32; 42)	>0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)				
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	13,54 (10,78; 16,41)*	10,97 (8,63; 15,7)*	17,32 (14,55; 19,09)	<0,01
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	14,0 (10,73; 16,9)*	12,53 (8,78; 19,2)*	17,37 (15,28; 21,41)	<0,01
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	13,85 (11,29; 16,15)*	11,94 (8,71; 17,78)*	17,19 (15,4; 20,25)	<0,01
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	-15,02 (-17,2; -13,17)	-16,63 (-19,41; 12,6)	-15,45 (-18,41; -13,18)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	-14,84 (-17,4; -12,87)	-15,23 (-17,15; -12,07)	-14,8 (-17,37; -12,62)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	-14,92 (-16,67; -13,25)	-15,93 (-17,77; -13,14)	-15,75 (-16,37; -13,4)	>0,05

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	27,39 (23,74; 30,92)*	27,21 (24,75; 30,99)*	30,25 (26,57; 34,63)	<0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,56 (24,26; 32,86)*	27,24 (23,89; 30,6)*	30,53 (26,99; 39,18)	<0,01
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	26,98 (23,43; 31,54)*	26,73 (24,44; 30,54)*	31,01 (25,11; 35,59)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)				
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	30,15 (25,06; 36,38)*	32,0 (26,3; 37,58)*	39,46 (33,21; 45,83)	<0,01
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	30,58 (25,91; 36,72)*	31,33 (25,71; 38,1)*	35,48 (32,27; 44,23)	<0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,83 (26,36; 35,31)*	32,3 (26,46; 36,28)*	38,31 (34,54; 43,43)	<0,01
Примітка 1. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75). Примітка 2.* - вірогідність різниці показників порівняно з групою здорових жінок (p<0,05).				

Таким чином, наявність хірургічної менопаузи у пацієток з ГХ асоціювалась з більш частим розвитком порушень ліпідного та пуринового обмінів, а також більш значним потовщенням стінок ЛШ за даними стандартної трансторакальної ехокардіографії, порівняно з хворими на ГХ, що мали фізіологічну менопаузу. Наявність пангістеректомії в анамнезі у пацієток з ГХ сприяло превалюванню більш несприятливих концентричних типів ремоделювання ЛШ, в той час як у пацієток із природньою менопаузою достовірно частіше реєструвалась нормальна геометрія ЛШ. Тип менопаузи достовірно не впливав на показники діастолічної функції ЛШ за даними імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії. Не виявлено достовірних змін поздовжньої деформації лівих камер серця у пацієток з ГХ в залежності від типу менопаузи.

### 3.5 Дослідження біохімічних маркерів ремоделювання міокарда та статевих гормонів у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи

*Кардіотрофін-1* – один з ключових маркерів гіпертрофії кардіоміоцитів. Було проаналізовано рівень маркеру КТ-1 у 100 хворих основної групи та у 26 практично здорових жінок контрольної групи (рис. 3.13). Концентрація маркеру в когорті жінок з ГХ в стані постменопаузи склала 12,03 (9,4; 16,8) пг/мл та достовірно не відрізнялась від рівня КТ-1 у нормотензивних жінок групи контролю – 12,7 (8,7; 18,06) пг/мл ( $p>0,05$ ).

Аналіз концентрації КТ-1 у хворих на ГХ з різними типами менопаузи також не виявив достовірної різниці між групами (рис. 3.14). У пацієток з ГХ та природньою менопаузою рівень маркеру складав 12,2 (9,6; 17,2) пг/мл, у хворих з хірургічною менопаузою – 11,8 (9,2; 15,1) пг/мл ( $p>0,05$ ). Не різнився рівень КТ-1 в плазмі крові у хворих на ГХ з різними типами менопаузи і в порівнянні із практично здоровими жінками в стані фізіологічної постменопаузи ( $p>0,05$ ).

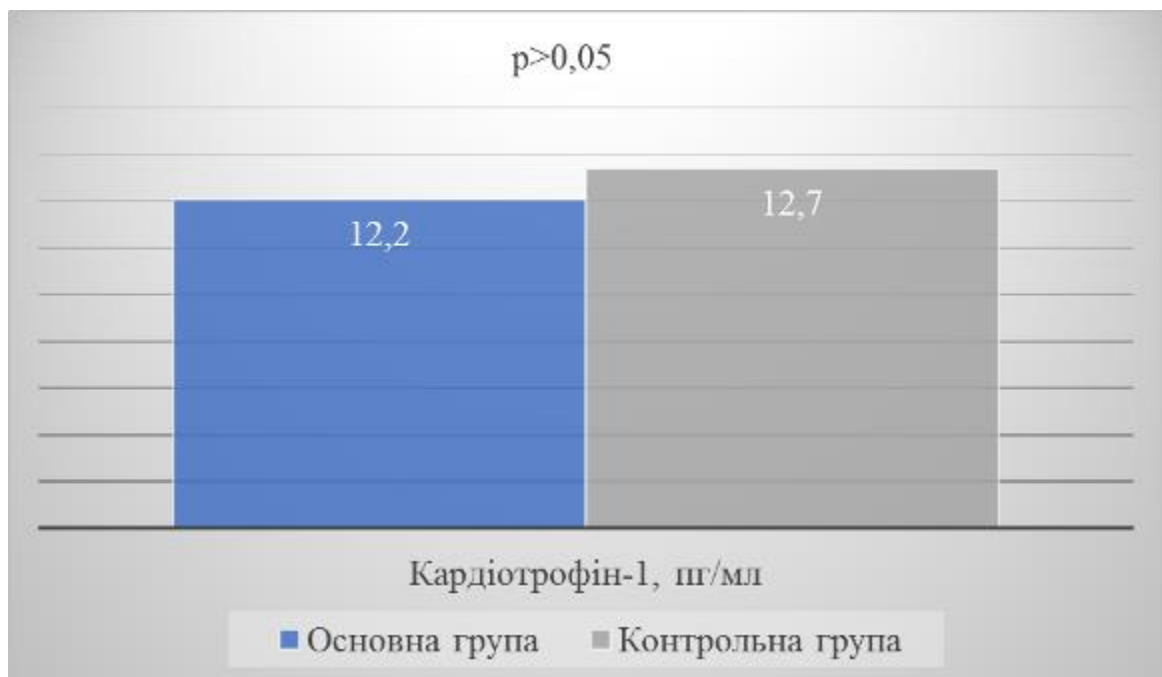


Рисунок 3.13 – Плазмова концентрація кардіотрофіну-1(пг/мл) у пацієток з ГХ та практично здорових жінок в стані постменопаузи

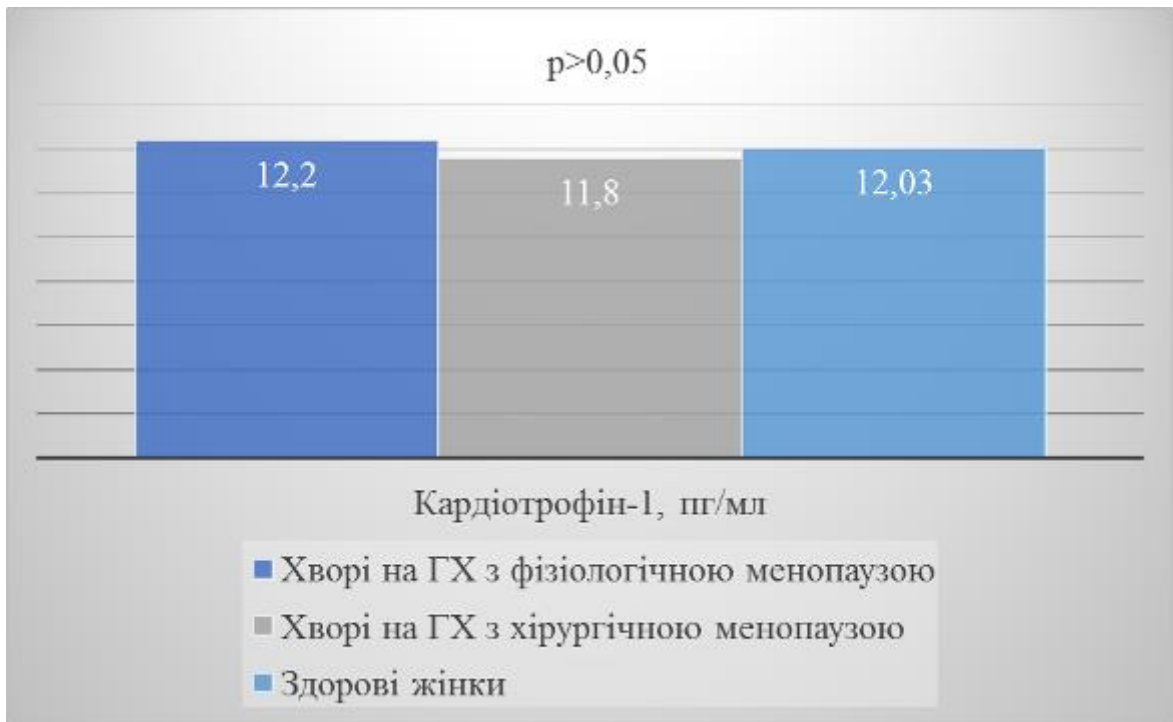


Рисунок 3.14 – Плазмова концентрація розчинного кардіотрофіну-1 (пг/мл) у пацієток з ГХ і різними типами менопаузи та практично здорових жінок в стані фізіологічної постменопаузи

Наявність гіпертрофії ЛШ значно не впливала на концентрацію КТ-1 в когорті жінок з ГХ в стані постменопаузи. У хворих з нормальним ІММЛШ рівень КТ-1 становив 11,7 (9,4; 16,3) пг/мл. У жінок з ехокардіографічними ознаками гіпертрофії ЛШ концентрація маркера складала 13,03 (9,4; 16,9) пг/мл. Також не визначено вірогідного впливу типу ремоделювання ЛШ на плазмову концентрацію КТ-1. У хворих із нормальною геометрією ЛШ рівень маркера складав 14,2 (10,5; 19,1) пг/мл. У випадку наявності концентричного ремоделювання у хворих на ГХ рівень КТ-1 становив 11,1 (8,6; 13,1) пг/мл. При визначенні концентричної гіпертрофії ЛШ медіана та міжквартильний розмах маркера дорівнювали 12,7 (9,3; 16,8) пг/мл. У пацієток, які мали ексцентричну гіпертрофію ЛШ, визначали концентрацію маркера на рівні 13,7 (11,9; 16,1) пг/мл.

Зміни об'ємних параметрів ЛП також достовірно не впливали на плазмову концентрацію КТ-1 ( $p > 0,05$ ). При наявності дилатації ЛП за ЮЛП медіана

маркеру становила 14,3 (10,6; 19,1) пг/мл, при нормальному об'ємі ЛП – 12,5(10,4; 16,9) пг/мл.

ДДЛШ не призводила до статистично значущих змін рівня КТ-1 в когорті гіпертензивних пацієток в стані постменопаузи при використанні обох алгоритмів оцінки ДФЛШ (табл. 3.14).

При проведенні кореляційного аналізу встановлені позитивні зв'язки між КТ-1 та ST2 ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП у резервуарну фазу у двохкамерній позиції ( $r=+0,21$ ;  $p<0,05$ ), та від'ємні зв'язки з глюкозою ( $r= -0,23$ ;  $p<0,05$ ), сечовою кислотою ( $r= -0,24$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП в скорочувальну фазу в чотирьохкамерній позиції ( $r= -0,21$ ;  $p<0,05$ ). Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією КТ-1 із параметрами ДМАТ.

Таблиця 3.14 – Плазмова концентрація кардіотрофіну-1 (пг/мл) у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від стану діастолічної функції ЛШ

	Пацієтки з ГХ та нормальною ДФЛШ	Пацієтки з ГХ та невизначеною ДФЛШ	Пацієтки з ГХ та ДДЛШ	p
Алгоритм 2009 року	12,2 (9,5; 16,3)	11,8 (9,2; 16,9)	12,4 (9,6; 18,0)	>0,05
Алгоритм 2016 року	10,9 (8,6; 17,3)	12,3 (9,6; 16,8)	12,8 (6,5; 18,0)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).				

Розчинний ST2 – один із маркерів, який сигналізує про несприятливе ремоделювання та фіброзування міокарда. Визначали концентрацію цього маркеру у всіх учасників дослідження (рис. 3.15): медіана маркера у хворих основної групи склала 25,3 (17,7; 29,5) нг/мл, а у практично здорових осіб – 25,4 (15,4; 30,4) нг/мл, статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ( $p>0,05$ ).

Не виявлено достовірних відмінностей в концентрації розчинного ST2 у пацієток з ГХ та різними типами менопаузи ( $p>0,05$ ): концентрація маркера в групі хворих жінок з фізіологічною менопаузою становила 25,2 (17,8; 28,9) нг/мл,

в групі хворих з хірургічною менопаузою рівень маркера був недостовірно нижчим – 23,9 (17,3; 29,7) нг/мл (рис. 3.16).

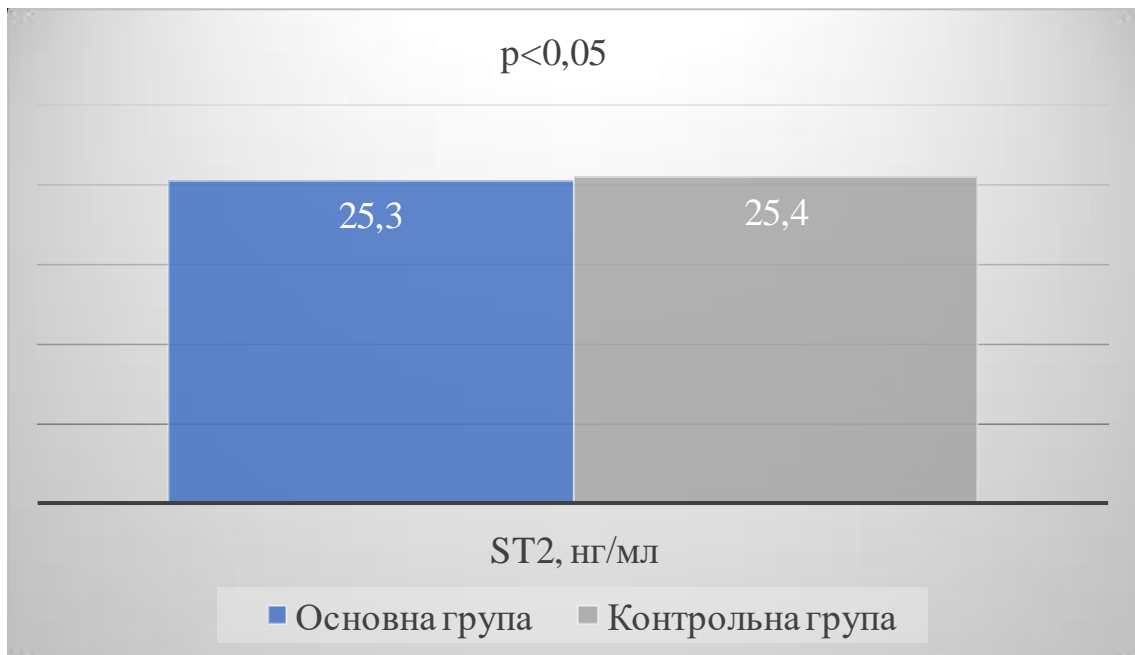


Рисунок 3.15 – Плазмова концентрація розчинного ST2 (нг/мл) у пацієток з ГХ та практично здорових жінок в стані постменопаузи

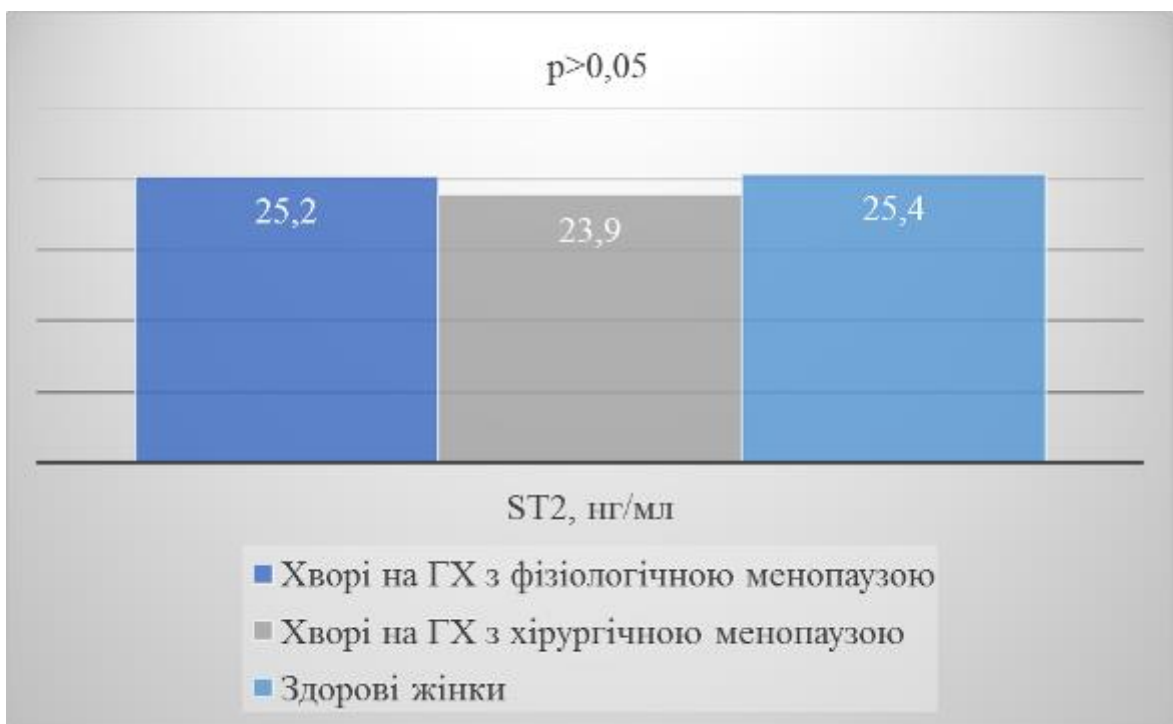


Рисунок 3.16 – Плазмова концентрація розчинного ST2 (нг/мл) у пацієток з ГХ і різними типами менопаузи та практично здорових жінок в стані фізіологічної постменопаузи



Рівень розчинного ST2 достовірно не змінювався в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи. У жінок з ГХ та без ГЛШ рівень ST2 дорівнював 25,4 (18,1; 29,6) нг/мл. У жінок з діагностованою гіпертрофією ЛШ концентрація маркера складала 24,9 (17,1; 29,3) нг/мл. Також не визначено статистично значущого впливу типу геометрії ЛШ на плазмову концентрацію ST2. У пацієток із нормальною геометрією ЛШ рівень маркера складав 26,6 (18,9; 29,6) нг/мл. У випадку реєстрації концентричного типу ремоделювання у жінок з ГХ рівень ST2 складав 22,4 (16,7; 29,7) нг/мл. При діагностуванні концентричної ГЛШ медіана маркера дорівнювала 25,1 (16,2; 29,3) нг/мл. У пацієток, які мали ексцентричну гіпертрофію ЛШ, визначали концентрацію маркера на рівні 23,3 (18,3; 29,7) нг/мл.

Наявність дилатації ЛП не спричиняла достовірних змін маркера у пацієток з ГХ ( $p > 0,05$ ). При наявності розширення ЛП за ІОЛП медіана маркера складала 26,3 (20,2; 28,8) нг/мл, при нормальному ІОЛП – 29,3 (25,3; 31,8) нг/мл.

Рівень маркера ST2 достовірно не змінювався у пацієток з ГХ та різними варіантами ДФЛШ, оціненою за алгоритмами 2009 та 2016 років (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Плазмова концентрація ST2 (нг/мл) у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від стану діастолічної функції ЛШ

	Пацієтки з ГХ та нормальною ДФЛШ	Пацієтки з ГХ та невизначеною ДФЛШ	Пацієтки з ГХ та ДДЛШ	p
Алгоритм 2009 року	26,1 (18,4; 28,9)	23,9 (17,1; 30,1)	22,7 (17,6; 28,1)	>0,05
Алгоритм 2016 року	26,1 (15,5; 29,7)	25,1 (18,0; 28,9)	20,9 (11,6; 29,8)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).				

При проведенні кореляційного аналізу встановлені позитивні зв'язки між ST2 та КТ-1 ( $r = +0,31$ ;  $p < 0,05$ ) і офісним ДАТ ( $r = +0,17$ ;  $p < 0,05$ ); негативні зв'язки з ІОЛП ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) та ТЗСЛШ ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією ST2 із параметрами ДМАТ та поздовжньою деформацією лівих камер серця.

Таким чином, циркулюючі маркери КТ-1 та розчинний ST2 не мають достатньої чутливості для діагностики змін міокарда у пацієнок з ГХ в стані постменопаузи.

Жіночі статеві гормони. Сучасна концепція репродуктивного старіння жінки полягає у визнанні провідної ролі виснаження фолікулярного апарату яєчників. Фізіологічні зміни характеризуються зниженням і припиненням фертильності, збільшенням частоти хромосомних аномалій в яйцеклітині, прискоренням процесів атрофії фолікулів, прогресуючим зниженням концентрації естрадіолу, антимюлерового гормону, інгібіну В, прогестерона, а також прогресуючим підвищенням рівня ФСГ [53]. Під час фізіологічної менопаузи, як правило, не спостерігаються різкі зміни в андрогенному статусі жінок. Проте у разі хірургічної менопаузи відбувається також значне зниження рівня тестостерону [217].

Був проведений аналіз концентрацій статевих гормонів, а саме ФСГ, прогестерону, естрадіолу та тестостерону, у всіх учасників дослідження (рис. 3.17). У всіх жінок в стані постменопаузи спостерігалось значне зниження рівня естрадіолу та прогестерону та в 90 % випадків концентрація обох гормонів в плазмі крові була нижчою за мінімальний рівень детекції відповідного лабораторного набору. Рівень ФСГ в крові всіх учасників дослідження перевищував 25 мМО/мл – пороговий рівень, який є додатковим критерієм діагностики настання менопаузи. Концентрація гормону у хворих основної групи достовірно не відрізнялась від такої в контрольній групі та становила 92,2 (62,4; 120,1) мМО/мл та 94,5 (64,8; 147,0) мМО/мл відповідно ( $p>0,05$ ). На концентрацію естрадіолу прогестерону та ФСГ не впливала наявність ГХ, отже рівень цих гормонів в крові обох груп статистично не різнився ( $p>0,05$ ).

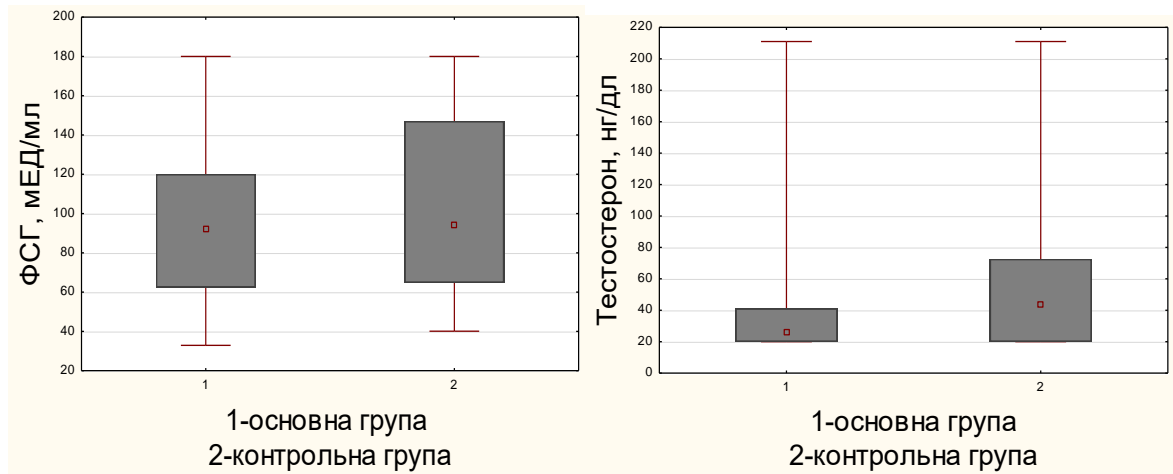


Рисунок 3.17 – Плазмова концентрація статевих гормонів у пацієток з ГХ та практично здорових жінок в стані постменопаузи (медіана та міжквартильний розмах).

Рівень тестостерону в крові пацієток основної групи був достовірно нижчим на 39,6 %, ніж у практично здорових жінок в стані постменопаузи та складав 26,4 (20,0; 41,1) нг/дл проти 43,7 (20,0; 72,6) нг/дл в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Не виявлено достовірних змін концентрації всіх досліджуваних гормонів в залежності від типу менопаузи. Значення ФСГ були співставними у підгрупах пацієток з хірургічною та фізіологічною менопаузою, та дорівнювали 95,3 (65,25; 126,85) мОД/мл та 87,1 (61,5; 117,5) мОД/мл відповідно. Рівень тестостерону виявився недостовірно нижчим в групі пацієток з хірургічною менопаузою та склав 20 (20,0; 41,1) нг/дл проти 20 (20,0; 41,1) нг/дл у жінок з ГХ та фізіологічною менопаузою.

Отже, концентрація статевих гормонів учасників дослідження відповідала таким, що характерні для постменопаузального стану. Наявність ГХ асоціювалась із достовірним зниженням рівня тестостерону без залежності від типу менопаузи.

### **3.6 Взаємозв'язок між деформаційними параметрами лівих камер серця і добовим профілем артеріального тиску у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи**

Сьогодні добове моніторування артеріального тиску все частіше визнається необхідним для встановлення діагнозу і ведення хворих із ГХ. В останні роки відзначається чітка тенденція до більш широкого застосування методу, перелік показань до його проведення постійно розширюється, що знайшло відображення в діючих рекомендаціях Європейського Товариства кардіологів. Показники, що відображують динаміку АТ протягом доби, тісно корелюють зі станом органів-мішеней, отже можуть бути застосовані в якості прогностичних маркерів при веденні хворих із неускладненою ГХ.

Для визначення безпосереднього впливу цифр АТ на показники поздовжнього стрейна лівих камер серця проведено аналіз в залежності від ступеню артеріальної гіпертензії у хворих основної групи (табл. 3.16). Враховуючи, що перший ступінь підвищення АТ не був зареєстрований у жодної пацієнтки основної групи, проводили порівняння хворих на ГХ жінок із другим та третім ступенем ГХ. Так, у пацієток із третім ступенем підвищення АТ зафіксовано достовірне зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ на 4,6 % у порівнянні з пацієнтами, що мали перший та другий ступені гіпертензії ( $p < 0,05$ ). Більш високий рівень підвищення АТ також сприяв достовірному підвищенню механічної дисперсії на 15,4 % ( $p = 0,01$ ), що свідчить про посилення структурної неоднорідності та прогресування фіброзу міокарда. На деформаційні властивості ЛП рівень АТ не мав статистично значущого впливу. Проте, спостерігається тенденція до редукції у пацієток з третім ступенем підвищення АТ показників поздовжнього стрейну ЛП в резервуарну фазу та глобальної поздовжньої деформації ЛП при обох варіантах синхронізації з ЕКГ ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.16 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у пацієнок з ГХ в стані постменопаузи в залежності від ступеня підвищення АТ

Параметр	Другий ступінь (n=40)	Третій ступінь (n=60)	p
1	2	3	4
Показники деформації ЛШ			
ГПС ЛШ, %	19,8 (18,8; 21,5)	18,9 (17,1; 20,8)	<0,05
ГПС ЛШ mid, %	19,1 (18,05; 19,9)	19,1 (17,3; 20,7)	>0,05
ГПС ЛШ endo, %	21,25 (20,25; 22,3)	21,2 (16,6; 22,9)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	17,05 (16,1; 18,1)	17 (15,8; 18,5)	>0,05
Механічна дисперсія	39 (34; 49)	45 (39; 54)	<0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)			
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	13,39 (9,66; 15,75)	12,42 (9,21; 16,8)	>0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	14,26 (10,22; 17,09)	12,58 (9,65; 15,99)	>0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	13,29 (11,17; 16,73)	13,09 (10; 16,22)	>0,05
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	16 (12,97; 17,86)	15,7 (13,05; 18,81)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	14,7 (13,34; 16,96)	15,19 (12,13; 17,92)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	15,03 (13,56; 17,29)	15,22 (13,06; 17,42)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	27,65 (23,19; 31,86)	26,94 (24,61; 30,62)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,81 (23,87; 32,67)	27,23 (24,11; 31,79)	>0,05

Продовження таблиці 3.16

1	2	3	4
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	28,36 (23,59; 31,27)	26,5 (24,33; 31,15)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	32,14 (25,24; 37,59)	30,29 (26,66; 36,38)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	32,13 (25,13; 35,69)	31,33 (26,05; 37,65)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	31,98 (25,76; 37,55)	31,41 (27,60; 35,43)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

ДМАТ надає більш точну інформацію щодо ступеню контролю АТ у хворих з ГХ ніж офісне вимірювання АТ. Серед учасників дослідження 61 (61 %) хворих за результатами ДМАТ мали підвищені середньодобові цифри АТ, у 39 (39 %) пацієток цифри добового АТ знаходились в межах норми. В результаті аналізу показників поздовжньої деформації лівих камер серця у виділених групах виявлено, що наявність добової гіпертензії достовірно збільшувало механічну дисперсію на 15,6 % та впливало на резервуарну функцію ЛП (табл. 3.17). У пацієток із підвищеними середньодобовими цифрами АТ спостерігалась редукція ПС ЛП у резервуарну фазу на 20,2 % ( $p < 0,05$ ), достовірне зниження стрейну ЛП відбувалось як у 4- так і у 2-камерній позиціях. Спостерігалась тенденція до зниження глобального та пошарового стрейну ЛШ, а також ГПС ЛП за двома варіантами синхронізації, проте дані зміни не набули статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.17 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від наявності цілодобової гіпертензії

Параметр	Пацієтки цілодобовою АГ (n=61)	Пацієтки з нормальними добовими цифрами АТ (n=39)	p
1	2	3	4
Показники деформації ЛШ			
ГПС ЛШ, %	18,9 (17,4; 20,5)	19,8 (18,7; 21,8)	>0,05
ГПС ЛШ mid, %	18,5 (17,2; 19,6)	19,65 (18,7; 21,2)	>0,05
ГПС ЛШ endo, %	20,7 (19,2; 22,1)	21,7 (20,6; 23,7)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	16,65 (15,3; 17,4)	18,05 (17; 19,3)	>0,05
Механічна дисперсія	44,5 (39; 52)	38,5 (34; 49)	<0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)			
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	11,89 (8,96; 15,46)	14 (11,57; 17,55)	<0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	12,39 (10; 15,99)	14,17 (11,43; 19,25)	<0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	12,06 (9,67; 15,5)	15,11 (12,12; 17,63)	<0,05
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	16,11 (14,09; 19,01)	14,12 (11,57; 17,57)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	15,23 (13,15; 17,16)	14,64 (12,35; 17,23)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	15,78 (13,69; 17,58)	14,75 (12,86; 16,82)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	26,71 (24,57; 30,89)	27,38 (23,67; 31,39)	>0,05

Продовження таблиці 3.17

1	2	3	4
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	26,77 (23,52; 30,80)	27,82 (24,35; 33,54)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	26,82 (24,33; 30,16)	26,98 (24,06; 32,84)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	30,20 (26,34; 36,53)	32,44 (24,82; 38,35)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	29,45 (26,05; 34,45)	33,46 (26,52; 38,61)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,62 (26,45; 35,43)	34,18 (26,90; 37,97)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Одним з найважливіших показників ДМАТ є ступінь зниження АТ вночі. Однак, аналіз показників ПС у пацієток із різними типами добового профілю АТ не виявив достовірних відмінностей за досліджуваними параметрами (табл. 3.18).

Таблиця 3.18 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від добового профілю артеріального тиску

Параметр	Діпер (N=45)	Нон-діпер (N=42)	Овер-діпер (N=7)	Найт-пікер (N=4)	p
1	2	3	4	5	6
Показники деформації ЛШ					
ГПС ЛШ, %	19,4 (17,6; 20,5)	19,2 (18,1; 20,9)	21,6 (19,8; 22,5)	20,3 (17,3;21,05)	>0,05
ГПС ЛШ mid, %	19,1 (17,8; 20,5)	18,7 (17,8; 19,8)	19,6 (18,6; 21)	19,6 (17,85; 20,5)	>0,05
ГПС ЛШ endo, %	21,25 (20,1; 22,9)	20,7 (19,7; 22,1)	21,9 (21,20;22,9)	21,5 (19,55;22,95)	>0,05



Продовження таблиці 3.18

1	2	3	4	5	6
ГПС ЛШ ері, %	17,3 (15,8; 18,1)	16,9 (16; 17,4)	17,5 (16,9; 19)	17,85 (16,3; 18,25)	>0,05
Mech	44,5 (38; 50)	42 (36; 52)	37 (28; 43)	39,5(37;45,5)	>0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)					
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	12,38 (10,17; 14,15)	13,63 (9,21; 16,11)	17,69 (14,9;18,53)	13,30 (8,62; 17,06)	>0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	12,39 (10; 17,59)	13,64 (9,65; 16,58)	15,99 (13,8;19,93)	14,67 (10,99;15,93)	>0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	12,22 (10,58; 16,10)	12,99 (10,28; 15,74)	16,19 (15,7;18,94)	14,4 (9,80; 16,49)	>0,05
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	14,52 (13,05; 17,27)	16,10 (13; 19,13)	16,51 (12,6;21,95)	18,84 (16,24;21,14)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	14,14 (12,16; 15,73)	15,86 (13,33; 17,98)	13,68 (9,94;17,88)	16,96 (12,32;20,50)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	14,66 (12,97; 15,93)	16,25 (13,63; 17,84)	15,07 (13,1;17,47)	17,9 (14,28;20,82)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	26,02 (23,61; 28,68)	28,37 (24,53; 31,17)	34,99 (26,4;35,56)	29,54 (27,17; 35,9)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	26,03 (23,22; 28,09)	28,08 (25,22; 32,82)	27,23 (25,3;37,28)	31,56 (26,86;32,89)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	26,03 (23,19; 30,78)	28,39 (25,36; 31,15)	30,13 (25,27;36,4)	30,04 (27,01;34,39)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)					
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	29,93 (25,06; 36,79)	31,48 (26,30; 36,53)	31,73 (30,61;39,7)	34,88 (28,09;42,58)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	28,92 (27,27; 35,34)	30,92 (25,71; 36,98)	33,7 (27,88;36,5)	42,3 (33,13;45,25)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,72 (26,34; 35,86)	31,41 (26,54; 35,99)	32,98 (29,61;38,1)	38,59 (30,61;43,92)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).					

Ще одним з параметрів ДМАТ, який може мати негативний вплив на стан органів-мішеней у хворих на ГХ, є підвищена варіабельність АТ. Аналіз

деформаційних властивостей міокарда виявив достовірне зниження ГПС середнього шару міокарда на 4,1 % у пацієток патологічною варіабельністю АТ (табл. 3.19). Також підвищена варіабельність АТ впродовж доби асоціювалася з достовірним підвищенням механічної дисперсії на 15,4 % ( $p < 0,05$ ) та недостовірним зниженням поздовжньої деформації ЛП в резервуарну фазу, ГПС ЛШ та ГПС ЛП при Р-варіанті синхронізації з ЕКГ ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.19 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від варіабельності артеріального тиску

Параметр	Пацієтки з нормальною варіабельністю АТ (n=34)	Пацієтки з патологічною варіабельністю АТ (n=62)	p
1	2	3	4
<b>Показники деформації ЛШ</b>			
ГПС ЛШ, %	19,7 (18,2; 21)	19,25 (17,5; 21)	>0,05
ГПС ЛШ mid, %	19,5 (17,8; 21,4)	18,7 (17,85; 19,75)	<0,05
ГПС ЛШ endo, %	22,1 (20,3; 23,8)	21 (19,75; 22,05)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	17,9 (15,9; 19,1)	16,95 (15,9; 17,6)	>0,05
Механічна дисперсія	39 (33; 49)	45 (37; 51)	<0,05
<b>Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)</b>			
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	13,66 (10,74; 16,22)	12,42 (9,17; 16,1)	>0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	14,79 (11,74; 18,13)	12,71 (9,29; 15,8)	>0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	13,91 (11,61; 17,09)	12,88 (9,49; 16,19)	>0,05
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	16,06 (12,8; 17,74)	15,27 (13,14; 19,01)	>0,05

Продовження таблиці 3.19

1	2	3	4
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	14,9 (13,33; 17,16)	15 (11,9; 17,14)	>0,05
ПС ЛП у фазу скорочення (по 2м позиціям), %	15,35 (13,43; 17,07)	14,92 (13,02; 17,47)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	27,89 (27,74; 32,78)	26,84 (24,57; 30,64)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	28,03 (25,22; 33,10)	27,23 (23,52; 30,60)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	27,56 (25,26; 33,41)	26,57 (23,66; 30,39)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	30,75 (25,05; 36,22)	30,75 (26,5; 37,5)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	30,13 (27,88; 35,34)	31,33 (25,76; 37,65)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,67 (27,60; 35,26)	32,19 (26,31; 36,77)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Аналіз параметрів поздовжньої деформації лівих камер серця у пацієнок з ГХ в стані постменопаузи в залежності від ранкової динаміки АТ (табл. 3.20) виявив статистично значуще зниження ГПС ЛШ на 5,1 % у хворих з надмірним ранковим підйомом АТ ( $p < 0,05$ ). Спостерігалась тенденція до зниження пошарової деформації ЛШ та підвищення механічної дисперсії у пацієнок з патологічною ранковою динамікою АТ, проте виявлені зміни виявилися статистично недостовірними ( $p > 0,05$ ). Показники ранкових змін АТ у хворих на ГХ в стані постменопаузи не впливали на показники поздовжньої деформації ЛП.

Таблиця 3.20 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від ранкової динаміки артеріального тиску

Параметр	Пацієтки з нормальною ранковою динамікою АТ (n=61)	Пацієтки з патологічною ранковою динамікою АТ (n=34)	p
1	2	3	4
Показники деформації ЛШ			
ГПС ЛШ, %	19,7 (18,1; 21,8)	18,7 (15,5; 20,40)	<0,05
ГПС ЛШ mid, %	19,35 (17,95; 20,65 )	18,5 (17,30; 19,70)	>0,05
ГПС ЛШ endo, %	21,5 (20,3; 22,95 )	20,7 (19,60; 21,70)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	17,35 (16; 18,45 )	16,7 (15,80; 17,40)	>0,05
Механічна дисперсія	41 (35; 51 )	43 (39; 50)	>0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)			
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	12,65 (9,38; 16,23)	13,88 (9,67; 15,96)	>0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	12,99 (9,29; 16,75)	14,14 (10,44; 19,1)	>0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	12,84 (10,45; 16,19)	13,56 (9,99; 17,71)	>0,05
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	15,51 (12,94; 18,48)	15,88 (13,45; 17,67)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	15,20 (13,17; 17,35)	15,04 (12,03; 16,79)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	15,11 (13,40; 17,58)	15,25 (13,05; 16,88)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	27 (23,38; 31,17)	27,9 (25,15; 30,98)	>0,05

Продовження таблиці 3.20

1	2	3	4
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,44 (23,45; 31,91)	27,53 (24,26; 33,31)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	26,81 (23,98; 31,09)	27,72 (25,27; 31,41)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	30,55 (24,43; 37,07)	32,10 (28,38; 37,62)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	30,13 (25,76; 38,09)	31,76 (26,92; 37,30)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,76 (26,45; 35,43)	33,59 (28,36; 37,28)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Велику увагу зараз приділяють ролі пульсового АТ як важливого предиктора серцево-судинних ускладнень і смертності. Аналіз параметрів деформації лівих камер серця у хворих на ГХ в залежності від пульсового АТ виявив достовірне збільшення механічної дисперсії на 15,2 % у пацієток з підвищеним ПАТ ( $p < 0,05$ ). Високий ( $> 52$  мм рт. ст.) рівень ПАТ асоціювався із погіршенням резервуарної функції ЛП у вигляді статистично значущого зменшення ПС ЛП на 10,7 %. У пацієток з патологічним пульсовим АТ реєстрували недостовірно нижчий ГПС ЛП при R-синхронізації з ЕКГ ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.21 – Показники деформації міокарда лівих камер серця у пацієток з ГХ в стані постменопаузи в залежності від пульсового АТ

Параметр	Пацієтки з ПАТ $\leq 52$ мм рт. ст. (n=45)	Пацієтки підвищеним ПАТ (n=53)	p
1	2	3	4
Показники деформації ЛШ			
ГПС ЛШ, %	19,8 (18,3; 19,5)	19,1 (17,5; 20,9)	>0,05
ГПС ЛШ mid, %	19,1 ( 17,9; 19,95)	19 (17,55; 20,45)	>0,05
ГПС ЛШ endo, %	21,25 (20,3; 22,25)	21,15 (19,65; 22,8)	>0,05
ГПС ЛШ ері, %	17,25 (15,95; 18,25)	16,85 (15,65; 18,2)	>0,05
Механічна дисперсія	39,5 (34; 48)	45,5 (39; 53)	<0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)			
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	13,69 (10,81; 17,28)	12,12 (8,73; 15,6)	<0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	14,14 (10,45; 18,68)	12,3 (10; 16)	<0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	14,00 (11,89; 17,78)	12,15 (9,49; 15,75)	<0,05
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	15,33 (12,94; 17,61)	15,88 (13,15; 19,01)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	14,44 (12,13; 17,06)	15,34 (13,59; 17,99)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	14,84 (12,97; 16,89)	15,67 (13,63; 17,63)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	27,95 (24,9; 32,13)	27,7 (23,78; 30,6)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,02 (23,88; 31,92)	27,69 (24,11; 32,83)	>0,05

Продовження таблиці 3.21

1	2	3	4
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	26,73 (23,9; 32,5)	26,98 (24,54; 30,54)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	32,4 (25,67; 39,76)	29,57 (26,3; 35,7)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	32,68 (27,27; 37,65)	29,22 (25,77; 37,62)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	33,81 (26,9; 38,13)	30,11 (26,45; 34,8)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Встановлено наявність кореляційного зв'язку між глобальним поздовжнім стрейном ЛШ як найбільш дослідженим та відтворюваним показником деформації міокарда та параметрами ДМАТ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи. Виявлено негативну кореляцію із середньодобовим САТ ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), ДАТ ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ), середньоденним САТ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ), середньонічним САТ ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ), індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ вдень ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) і ІЧ САТ ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) вночі, а також ранковим підйомом САТ ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ) і пульсовим АТ ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлена достовірна негативна кореляція між показником механічної дисперсії міокарда та середньодобовим САТ ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), ДАТ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), середньоденним САТ ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ), середньонічним САТ ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ), індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ) вдень і індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ) вночі, а також пульсовим АТ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок ГПС ЛП, розрахованого із використанням більш універсального методу R-синхронізації, з середньодобовим САТ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), ДАТ ( $r=-0,20$ ;  $p<0,05$ ), середньоденним САТ ( $r=-0,25$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,23$ ;  $p<0,05$ ), середньонічним САТ ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=-0,20$ ;  $p<0,05$ ), індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,27$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ) вдень і індексом часу гіпертензії для ДАТ ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ) вночі.

ПСфр ЛП достовірно корелював з середньодобовим САТ ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), ДАТ ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ), середньоденним САТ ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,40$ ;  $p<0,05$ ), середньонічним САТ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ) вдень і індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ) і ДАТ ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) вночі та пульсовим АТ ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ).

При цьому зафіксований негативний кореляційний зв'язок між офісним САТ та ГПС ЛШ ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП із застосуванням R-синхронізації ( $r=-0,20$ ;  $p<0,05$ ); рівень офісного ДАТ також мав негативну кореляцію з цими параметрами: ( $r=-0,22$ ;  $p<0,05$ ) і ( $r=-0,20$ ;  $p<0,05$ ) відповідно.

Таким чином, параметрами ДМАТ, що впливають на поздовжню деформацію ЛШ у пацієток з ГХ в стані постменопаузи є наявність третього ступеню підвищення АТ, патологічної варіабельності та надмірного ранкового підйому АТ. На резервуарну функцію ЛП виявили достовірний негативний вплив наявність цілодобової гіпертензії та підвищеного пульсового АТ. Статистично значущому збільшенню механічної дисперсії міокарда сприяють третій ступінь гіпертензії, підвищений ПАТ, патологічна варіабельність АТ, наявність цілодобової гіпертензії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та представлені у доповідях [218-229].



## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ВАЛСАРТАНОМ ІЗ ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В СТАНІ ПОСТМЕНОПАУЗИ

Всі пацієнтки з ГХ в стані постменопаузи в якості антигіпертензивної терапії отримували комбінацію валсартану (середня доза 195 мг) та гідрохлортіазиду (у дозі 12,5 мг). На момент початку дослідження валсартан був призначений у наступних дозах: 21 (21 %) пацієнтка отримувала 80 мг на добу, 39 (39 %) хворих – 160 мг, 15 (15 %) жінок – 240 мг, 25 (25 %) хворих основної групи отримували максимальну добову дозу, що дорівнювала 320 мг. Ефективність терапії оцінювали через 1 і 3 місяці шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ, а також офісного вимірювання АТ. У разі необхідності хворим підвищували дозу валсартану, а 14 (14 %) хворим через неефективність терапії додатково призначали амлодипін в дозі 5 мг (8-ми пацієнткам) або 10 мг (6-ти хворим).

При первинному опитуванні суб'єктивні скарги на погіршення самопочуття мали 100 (100 %) хворих основної групи. Найчастіше пацієнток турбував головний біль, який спостерігався у 87 (87 %) жінок основної групи. 58 (58 %) осіб скаржилися на загальну слабкість та зниження працездатності. Епізодичне запаморочення турбувало 38 (38 %) пацієнток. У 34 (34 %) хворих були скарги на кардіалгії, виникаючі при підйомі АТ. На суб'єктивно прискорене серцебиття скаржилися 17 (17 %) жінок. Тиннітус та «мерехтіння мушок» перед очима турбували 11 % та 8 % пацієнток відповідно, а 6 % хворих скаржилися на хиткість ходи при підвищенні АТ. Всі пацієнтки виникнення даних скарг пов'язували із нестабільністю цифр АТ.

Повторне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження пройшли 89 (89 %) пацієнток основної групи. Через 6 місяців лікування переважна частина пацієнток спостерігала значне покращення самопочуття. Скарги на головний біль

пред'являли тільки 39 (44 %) пацієток, епізодичне запаморочення залишилось лише у 11 (12,5 %) хворих, а кардіальні симптоми при нестабільності цифр АТ фіксували 16 (18 %) осіб. Отже, комбінація валсартана та гідрохлортіазида здійснювала достовірний позитивний вплив на вираженість симптомів захворювання ( $p < 0,01$ ). Усі пацієтки добре переносили призначену антигіпертензивну терапію. Побічних ефектів та потреби у відміні препаратів не виникало. Оскільки для когорти пацієток із ГХ в стані постменопаузи характерна висока поширеність порушень вуглеводного обміну, наявності гіперурікемії та ожиріння, важливим критерієм безпечності терапії є метаболічна нейтральність антигіпертензивних препаратів. В результаті лікування хворих основної групи комбінацією валсартану та гідрохлортіазиду не призвела до статистично значущих змін рівня глікемії, сечової кислоти, показників ниркової та печінкової функції ( $p > 0,05$ ).

#### **4.1 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом на показники добового профілю артеріального тиску у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи**

Динаміка показників офісного та добового АТ на тлі прийому антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом у хворих основної групи мала наступні особливості. Цільовий рівень АТ, за даними офісного вимірювання, був досягнутий у 56 (64 %) хворих. За результатами ДМАТ нормальні середньодобові значення АТ на тлі прийому антигіпертензивної комбінації реєструвалися тільки у 44 (50 %) пацієнтів, але у більшості хворих, які не досягли цільовий рівень АТ, спостерігалось зниження середньодобового САТ/ДАТ на 10/5 мм рт. ст., що також вважається показником ефективності терапії.

При цьому встановлено позитивну динаміку важливих параметрів ДМАТ під впливом антигіпертензивної терапії. Проведене лікування сприяло достовірному зниженню офісних САТ і ДАТ, а також середньодобового САТ та

середньоденних САТ і ДАТ за результатами добового амбулаторного моніторингу (табл. 4.1). Достовірних змін показників АТ у нічний період на тлі прийому антигіпертензивної терапії не відбулось, однак відмічається тенденція до зниження медіани нічного САТ, яка після проведеного лікування увійшла у діапазон нормальних значень. Кількість хворих до та після лікування, які мали нічну гіпертензію, статистично не різнилась та склала 46 % та 51 % відповідно ( $p>0,05$ ).

Спостерігалось достовірне зниження індексу часу САТ в денний період в 1,6 рази на тлі прийому комбінації валсартану із гідрохлортіазидом ( $p<0,05$ ). Кількість хворих із стабільним підвищенням САТ в денний період також зменшилась з 41 (42,7 %) до 27 (32,5 %) хворих, проте дані зміни не набули статистичної достовірності ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.1 – Динаміка артеріального тиску у хворих на ГХ жінок в стані постменопаузи на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії

Показник	До лікування	Після лікування	p
1	2	3	4
Офісний САТ, мм рт. ст.	148 (140; 157)	135 (124; 143)	<0,01
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	89 (82; 96)	81 (74; 87)	<0,01
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	130 (119; 141)	126 (119; 137)	<0,05
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	75 (69; 82)	74 (69; 79)	>0,05
Середньоденний САТ, мм рт.ст.	135 (126; 145)	129 (121; 140)	<0,01
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	80 (74; 87)	78 (73; 84)	<0,05
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	122 (110; 136)	120 (108; 127)	>0,05
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	67 (62; 73)	67 (61; 73)	>0,05
ГЧ САТ вдень, %	44,5 (23; 72)	27 (13; 65)	<0,05
ГЧ ДАТ вдень, %	23 (10; 57)	25 (7; 46)	>0,05
ГЧ САТ вночі, %	44 (12; 81)	43 (13; 69)	>0,05
ГЧ ДАТ вночі, %	38 (13; 62)	31 (9; 62)	>0,05

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4
Денна варіабельність САТ, мм рт. ст.	14 (12; 17)	15 (11; 17)	>0,05
Денна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	10 (9; 12)	10 (9; 12)	>0,05
Нічна варіабельність САТ, мм рт. ст.	12 (10; 15)	11 (9; 14)	>0,05
Нічна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9 (7; 11,5)	8 (7; 10)	>0,05
Ранковий підйом САТ, мм рт. ст.	43 (30,5; 57)	36 (29; 50)	<0,05
Ранковий підйом ДАТ, мм рт. ст.	31 (21; 41)	25 (17; 33)	>0,05
Добовий індекс САТ, %	10,5 (4; 16)	10 (5; 14)	>0,05
Добовий індекс ДАТ, %	15 (11; 20)	15 (9; 20)	>0,05
Середній пульсовий АТ, мм рт. ст.	53 (47; 60)	50 (44;58)	<0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Учасники нашого дослідження мали медіану варіабельності САТ і ДАТ в межах нормальних значень до та після лікування, без статистично значущих змін на тлі прийому гіпотензивної терапії ( $p > 0,05$ ). Кількість пацієнтів з патологічною варіабельністю АТ недостовірно знизилася з 62 (64,6 %) до 44 (53 %) осіб.

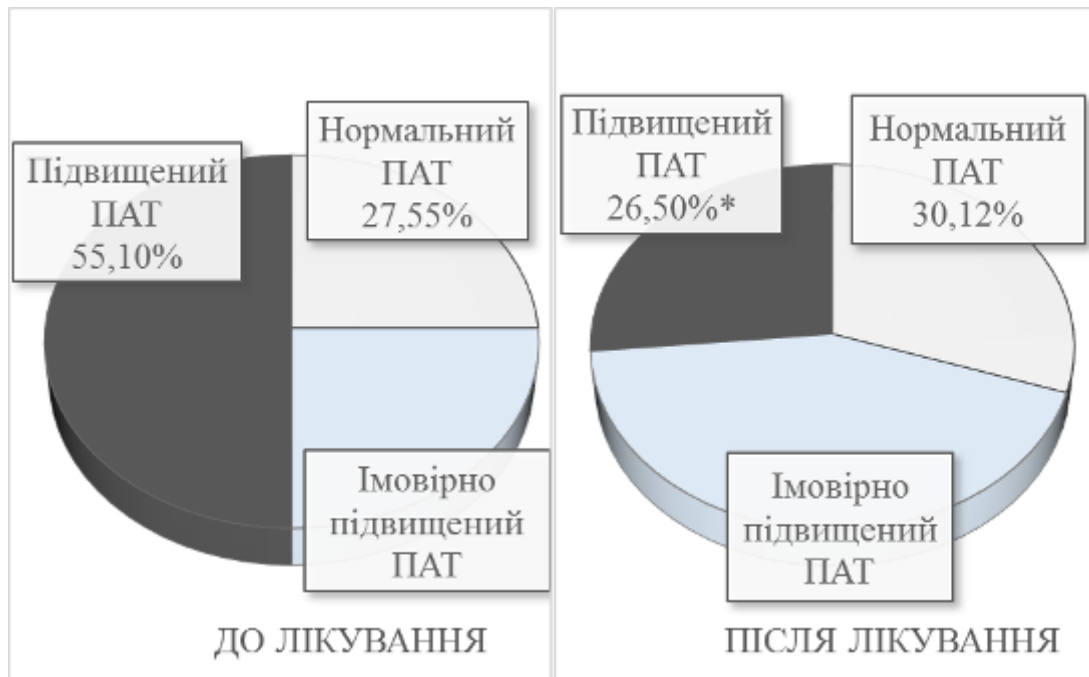
Виявлено достовірне зниження показника ранкового підйому САТ на 16,3 % ( $p < 0,05$ ), з яким пов'язують підвищену частоту розвитку кардіоваскулярних катастроф в ранкові години. Надмірний ранковий підйом САТ на початку дослідження відзначався у 70 (73,7 %) хворих, а після лікування – у 11 (13,25 %) осіб ( $p < 0,05$ ). Патологічна ранкова динаміка ДАТ до призначення терапії зафіксована у 70 (73,7 %) жінок з ГХ, а в кінці терміну спостереження - у 13 (15,7 %) обстежених осіб ( $p > 0,05$ ).

Зареєстровано достовірне зниження середнього пульсового АТ під впливом антигіпертензивного лікування комбінацією препаратів валсартану та гідрохлортіазиду ( $p < 0,05$ ). Розподіл хворих основної групи до та після лікування в залежності від значення пульсового АТ представлений на рис. 4.1. Достовірно зменшилась частка хворих, які мали підвищений ПАТ ( $p < 0,0001$ ). До призначення

лікування ПАТ понад 56 мм рт. ст. був зафіксований у 54 (55,1 %) пацієток, а після лікування – у 22 (26,5 %). Навпаки, в кінці спостереження збільшилась кількість хворих із імовірно підвищеним ПАТ, та складала 36 (43,37 %) осіб проти 27 (27,55 %) пацієток до призначення терапії ( $p < 0,05$ ). Частка хворих із нормальним ПАТ достовірно не змінилася, та складала 27 (27,55 %) і 25 (30,1%) жінок до та після лікування відповідно.

Проте, незважаючи на сприятливу динаміку цифр АТ за результатами ДМАТ, вплив проведеного лікування на добовий індекс АТ не досяг статистичної значущості. Розподіл пацієнтів за профілями АТ (рис. 4.2) визначив, що на початку дослідження тип «діпер» мали 46 (46 %) пацієток, тип «нон-діпер» був виявлений у 43 (43 %) жінок, тип «овер-діпер» мали 7 (7 %) осіб основної групи, а тип «найт-пікер» зареєстрований у 4 (4 %) хворих. Через 6 місяців лікування статистично значущих змін зафіксовано не було. Проте, спостерігалась тенденція до збільшення кількості хворих із профілем «діпер» до 46,6 % хворих та «овер-діпер» до 15,9 %, а також зниження частки пацієнтів із несприятливими профілями: «нон-діпер» до 34,1 % та «найт-пікер» до 3,4 % хворих. Отримані дані відображають значне порушення циркадної регуляції артеріального тиску в когорті пацієток з ГХ в стані постменопаузи.

Проте, незважаючи на сприятливу динаміку цифр АТ за результатами ДМАТ, вплив проведеного лікування на добовий індекс АТ не досяг статистичної значущості. Розподіл пацієнтів за профілями АТ (рис. 4.2) визначив, що на початку дослідження тип «діпер» мали 46 (46 %) пацієток, тип «нон-діпер» був виявлений у 43 (43 %) жінок, тип «овер-діпер» мали 7 (7 %) осіб основної групи, а тип «найт-пікер» зареєстрований у 4 (4%) хворих. Через 6 місяців лікування статистично значущих змін зафіксовано не було. Проте, спостерігалась тенденція до збільшення кількості хворих із профілем «діпер» до 46,6 % хворих та «овер-діпер» до 15,9 %, а також зниження частки пацієнтів із несприятливими профілями: «нон-діпер» до 34,1 % та «найт-пікер» до 3,4 % хворих. Отримані дані відображають значне порушення циркадної регуляції артеріального тиску в когорті пацієток з ГХ в стані постменопаузи.



Примітка. \* - достовірні відмінності у порівнянні із відповідним показником до лікування

Рисунок 4.1 – Розподіл хворих основної групи до та після лікування в залежності від значення пульсового АТ

Проте, незважаючи на сприятливу динаміку цифр АТ за результатами ДМАТ, вплив проведеного лікування на добовий індекс АТ не досяг статистичної значущості. Розподіл пацієнтів за профілями АТ (рис. 4.2) визначив, що на початку дослідження тип «діпер» мали 46 (46 %) пацієток, тип «нон-діпер» був виявлений у 43 (43 %) жінок, тип «овер-діпер» мали 7 (7 %) осіб основної групи, а тип «найт-пікер» зареєстрований у 4 (4 %) хворих. Через 6 місяців лікування статистично значущих змін зафіксовано не було. Проте, спостерігалась тенденція до збільшення кількості хворих із профілем «діпер» до 46,6 % хворих та «овер-діпер» до 15,9 %, а також зниження частки пацієнтів із несприятливими профілями: «нон-діпер» до 34,1 % та «найт-пікер» до 3,4 % хворих. Отримані дані відображають значне порушення циркадної регуляції артеріального тиску в когорті пацієток з ГХ в стані постменопаузи.

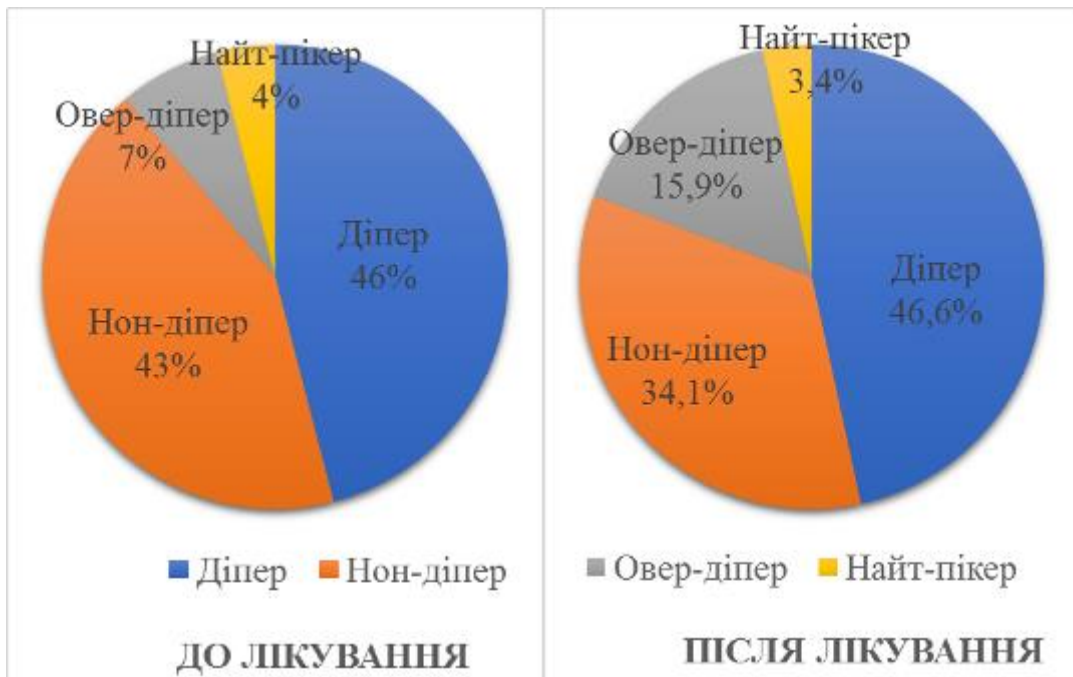


Рисунок 4.2 – Розподіл хворих основної групи до та після лікування за профілями АТ

Отже, комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном із гідрохлортіазідом у жінок в стані постменопаузи є ефективною, безпечною та характеризується доброю переносимістю та метаболічною нейтральністю. Лікування даною комбінацією антигіпертензивних препаратів призводить до достовірного зниження цифр офісного та добового АТ, а також позитивно впливає на ПАТ та ранкову динаміку АТ. Дана терапевтична стратегія не впливає на варіабельність, циркадний профіль АТ, достовірно не знижує нічні показники АТ у жінок з ГХ в стані постменопаузи.

#### **4.2 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазідом на структурно-функціональні та деформаційні показники лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи**

Динаміка основних показників структурно-функціонального стану серця хворих на ГХ жінок в стані постменопаузи на тлі комбінованої

антигіпертензивної терапії за даними стандартної трансторакальної ехокардіографії наведена у табл. 4.2. Шестимісячна терапія хворих основної групи комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом призвела до достовірного зменшення товщини МШП на 3,4 % ( $p < 0,05$ ) та ІММ ЛШ на 5 % ( $p < 0,05$ ). Спостерігається тенденція до зменшення товщини ЗСЛШ, однак вона не набула статистичної значущості. Абсолютна кількість пацієнток, що мала ехокардіографічні критерії гіпертрофії ЛШ, недостовірно знизилася з 61 (61 %) до 58 (65,9 %) осіб ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Динаміка основних показників структурно-функціонального стану серця хворих на ГХ жінок в стані постменопаузи на тлі комбінованої гіпотензивної терапії за даними стандартної трансторакальної ехокардіографії

Параметр	До лікування	Після лікування	p
КДР, см	4,2 (4,14; 4,62)	4,35 (4,11; 4,58)	>0,05
КСР, см	2,7 (2,5; 2,9)	2,7 (2,5; 2,9)	>0,05
ЛП, см	4,12 (3,73; 4,36)	4,07 (3,76; 4,28)	>0,05
ЮЛП, мл/ м <sup>2</sup>	34,7 (31,0; 38,2)	34,7 (30,9; 40,8)	>0,05
МШП, см	1,16 (1,09; 1,25)	1,12 (1,02; 1,25)	<0,05
ЗСЛШ, см	1 (0,9; 1,09)	0,98 (0,9; 1,1)	>0,05
ВТС ЛШ	0,46 (0,4; 0,5)	0,46 (0,4; 0,5)	>0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	90 (79;101)	85,5 (79,5; 101)	<0,05
ФВ ЛШ, %	66 (62; 70)	66 (63; 70)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Ме (Q25; Q75).			

Розподіл хворих основної групи за типами ремоделювання ЛШ (рис. 4.3) під впливом антигіпертензивної терапії протягом 6 місяців достовірно не змінився ( $p > 0,05$ ). Проте спостерігається тенденція до збільшення частки хворих з нормальною геометрією ЛШ з 21 (21 %) до 25 (28,1 %) хворих, і навпаки, зменшення кількості хворих з концентричним ремоделюванням з 41 (41 %) до 34



(38,2 %) пацієток, з концентричною гіпертрофією з 30 (30 %) до 24 (27 %) осіб та з ексцентричною гіпертрофією з 8 (8 %) до 6 (6,7 %) хворих.



Рисунок 4.3 – Розподіл типів геометрії лівого шлуночка у хворих основної групи до та після лікування.

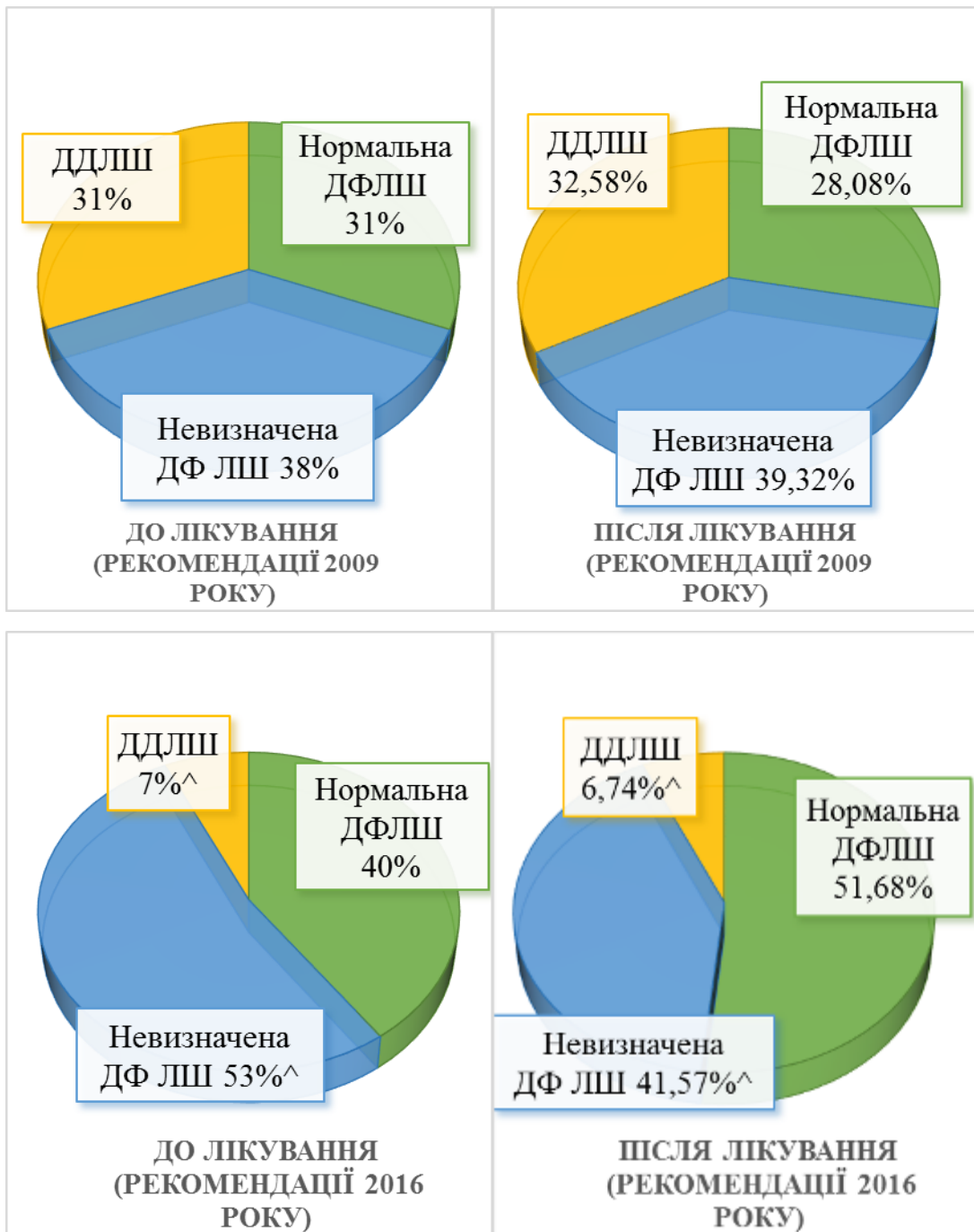
Достовірної динаміки розмірів камер серця не виявлено, ФВ ЛШ також достовірно не змінилася ( $p > 0,05$ ). Таким чином, виявлена органопротективна дія комбінації валсартану та гідрохлортіазиду по відношенню до міокарда ЛШ у жінок з ГХ в стані постменопаузи.

Аналіз динаміки параметрів діастолічної функції ЛШ (табл. 4.3.) показав відсутність їх достовірних змін на тлі лікування валсартаном із гідрохлортіазидом протягом 6 місяців ( $p > 0,05$ ) як за даними імпульсно-хвильової, так і тканинної доплерографії.

Таблиця 4.3 –Динаміка показників діастолічної функції ЛШ хворих на ГХ жінок в стані постменопаузи під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії за даними імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії

Параметр	До лікування	Після лікування	p
E/A	0,92 (0,78; 1,15)	0,96 (0,8; 1,17)	>0,05
DT, мс	196,5 (174,5; 219,5)	192 (169; 215)	>0,05
IVRT, мс	108 (97; 120)	105 (97; 118)	>0,05
S/D легеневих вен	1,38 (1,18; 1,57)	1,4 (1,22; 1,56)	>0,05
e' септ, м/с	6,95 (6; 8,05)	7,2 (6,1; 8,2)	>0,05
e' лат, м/с	8,85 (7,27; 10,4)	9,3 (7,6; 10,1)	>0,05
E/e'	9,575 (8,2; 11,6)	9,7 (8,52; 11,3)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Недостовірно зменшилася кількість хворих з ДДЛШ та невизначеною ДФЛШ при використанні обох алгоритмів оцінки діастолічної функції (рис.4.4). Проте зберігається достовірне збільшення частки хворих із ДДЛШ та невизначеною ДФЛШ, визначених відповідно до рекомендації 2009 року, у порівнянні із застосуванням мультипараметричного підходу 2016 року ( $p < 0,05$ ).



Примітка 1. \*- достовірні відмінності порівняно з відповідними параметрами до лікування

Примітка 2.^-достовірні відмінності порівняно з рекомендаціями 2009 року

Рисунок 4.4 – Стан діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ГХ до та після

лікування відповідно до рекомендацій 2009 та 2016 років

Аналіз динаміки показників деформації ЛШ та ЛП хворих основної групи показав наступне (таб. 4.3.). У результаті проведеного лікування комбінацією валсартану із гідрохлортiazидом достовірно збільшився показник глобального

повздовжнього стрейну ЛШ на 4,1 % ( $p < 0,05$ ). Спостерігається тенденція до підвищення деформаційних властивостей у всіх шарах міокарда ЛШ, однак статистично значущих змін пошарової деформації до та після лікування не зареєстровано. Достовірно зменшився показник механічної дисперсії на 4,7 % ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про підвищення гомогенності міокарда та зменшення вираженості фіброза на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії. Аналіз динаміки деформаційних властивостей міокарда ЛП під впливом 6-місячної антигіпертензивної терапії не виявив достовірних змін показників поздовжнього стрейну ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи при обох варіантах ЕКГ-синхронізації.

Таблиця 4.4 – Динаміка показників деформації лівих камер серця хворих на ГХ жінок в стані постменопаузи на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії за даними спекл-трекінг ехокардіографії

Параметр	До лікування	Після лікування	p
1	2	3	4
Показники деформації ЛШ			
ГПС ЛШ, %	-19,6 (-21,1; -18,1)	-20,4 (-21,8; -18,9)	<0,05
ГПС mid	-19,1 (-20,5; -17,8)	-19,3 (-20,6; -18,3)	>0,05
ГПС endo	-21,2 (-22,5; -19,9)	-21,5 (-22,8; -20,3)	>0,05
ГПС ері	-17,05 (-18,4; -15,9)	-17,2 (-18,3; -16,4)	>0,05
Mech	43 (37; 51)	41 (37; 48)	<0,05
Показники деформації ЛП (Р-синхронізація)			
ПСфр ЛП (2-камерна позиція), %	12,56 (9,07; 15,65)	12,39 (9,9; 15,1)	>0,05
ПСфр ЛП (4-камерна позиція), %	12,6 (9,3; 15,8)	12,58 (8,95; 15,3)	>0,05
ПСфр ЛП (по 2м позиціям), %	12,8 (10,09; 16,01)	12,88 (9,39; 14,73)	>0,05

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4
ПСфс ЛП (2-камерна позиція), %	-15,5 (-18,03; -13,09)	-16,17 (-18,03; -13,7)	>0,05
ПСфс ЛП (4-камерна позиція), %	-14,9 (-17,09; -12,8)	-15,25 (-17,2; -13,1)	>0,05
ПСфс ЛП (по 2м позиціям), %	-15,07 (-17,42; -13,06)	-15,88 (-18,04; -13,48;)	>0,05
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	26,8 (23,6; 30,6)	26,74 (24,0; 31,3)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	27,2 (23,3; 31,7)	27,09 (24,3; 30,49)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	26,7 (24,06; 31,03)	27,23 (24,49; 30,15)	>0,05
Показники деформації ЛП (R-синхронізація)			
ГПС ЛП (2-камерна позиція), %	30,2 (24,8; 37,07)	31,48 (26,5; 38,36)	>0,05
ГПС ЛП (4-камерна позиція), %	29,8 (25,7; 36,9)	29,41 (25,82; 35,07)	>0,05
ГПС ЛП (по 2м позиціям), %	30,7 (26,2; 35,4)	31,11 (26,69; 36,44)	>0,05
Примітка. Показники надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q25; Q75).			

Індекс жорсткості міокарда ЛП дорівнював 0,32 (0,25; 0,39) та 0,32 (0,26; 0,40) до та після лікування відповідно та достовірно не змінився під впливом антигіпертензивної терапії ( $p > 0,05$ ).

Отже, шестимісячна терапія комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом має багатофакторний вплив на процес ремоделювання міокарда ЛП у жінок в стані постменопаузи із ГХ. Він полягає не тільки у зменшенні вираженості

гіпертрофії ЛШ, але й покращенні деформаційних властивостей міокарда ЛШ. Лікування валсартаном і гідрохлортіазидом достовірно збільшувало глобальний повздовжній стрейн ЛШ, зменшувало механічну дисперсію. Однак, застосування даної терапії у терміні 6 місяців достовірно не впливає на розміри та деформаційні властивості ЛП на відміну від позитивного структурно-функціонального ремоделювання ЛШ. Достовірних змін параметрів діастолічної функції ЛШ як за даними імпульсно-хвильової, так і тканинної доплерографії, а також інтегративного показника – індекса жорсткості на тлі обраної терапії не відбулося.

#### **4.3 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом на маркери міокардіального ремоделювання ST2 і кардіотрофін-1 у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи**

Комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном із гідрохлортіазидом позитивно впливала на концентрацію маркерів ремоделювання ЛШ у жінок з ГХ в стані постменопаузи. Так, в результаті лікування спостерігалось достовірне зниження ( $p < 0,0001$ ) рівня маркеру гіпертрофії міокарда кардіотрофіну-1 на 30,3 % (рис. 4.5). До призначення терапії концентрація становила 12,2 (9,4; 16,81) пг/мл, а після проведеного лікування склала 8,5 (6,26; 10,82) пг/мл. Медіана зниження маркеру дорівнювала - 37,93 %.

Рівень розчинного ST2 також достовірно зменшився у жінок в постменопаузі з ГХ на тлі 6-місячної терапії на 28,1% ( $p < 0,0001$ ), медіана зниження маркера склала -19,74%. До початку лікування концентрація маркера дорівнювала 25,3 (17,93; 29,72) нг/мл, після лікування – 18,2 (13,93; 25,96) нг/мл (рис. 4.6).



Рисунок 4.5 – Динаміка кардіотрофіна-1 (пг/мл) на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом.

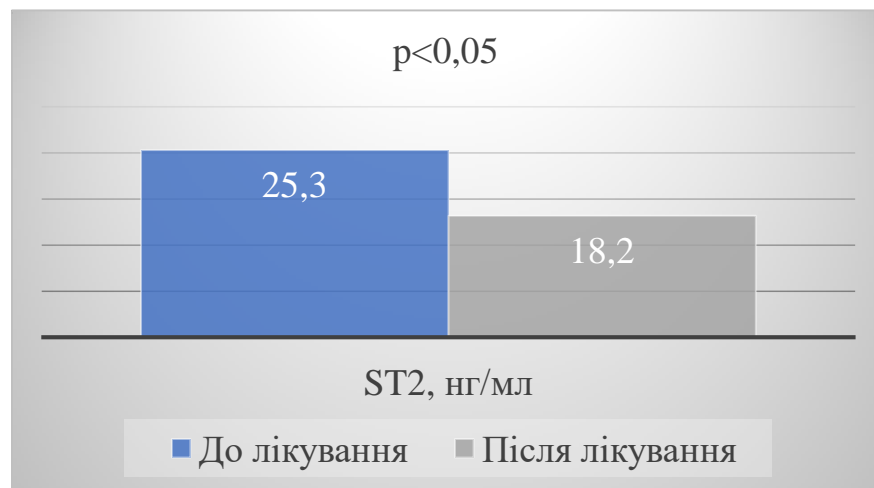


Рисунок 4.6 – Динаміка розчинного ST2 (нг/мл) на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом.

Зниження обох маркерів було достовірним як у жінок з фізіологічною менопаузою (рис. 4.7) так і у пацієток після пангістеректомії (рис. 4.8). Медіани зниження кардіотрофіну-1 та розчинного ST2 склали -36,2 % і -20,0 % у пацієток з фізіологічною, та -39,9 % і -18,6 % відповідно у жінок з хірургічною менопаузою. Отже, спостерігалась тенденція до більш значного зниження КТ-1 в групі жінок після пангістеректомії, тоді як рівень ST2 знизився більше, навпаки, у пацієток з фізіологічною менопаузою, однак ці відмінності не набули статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).

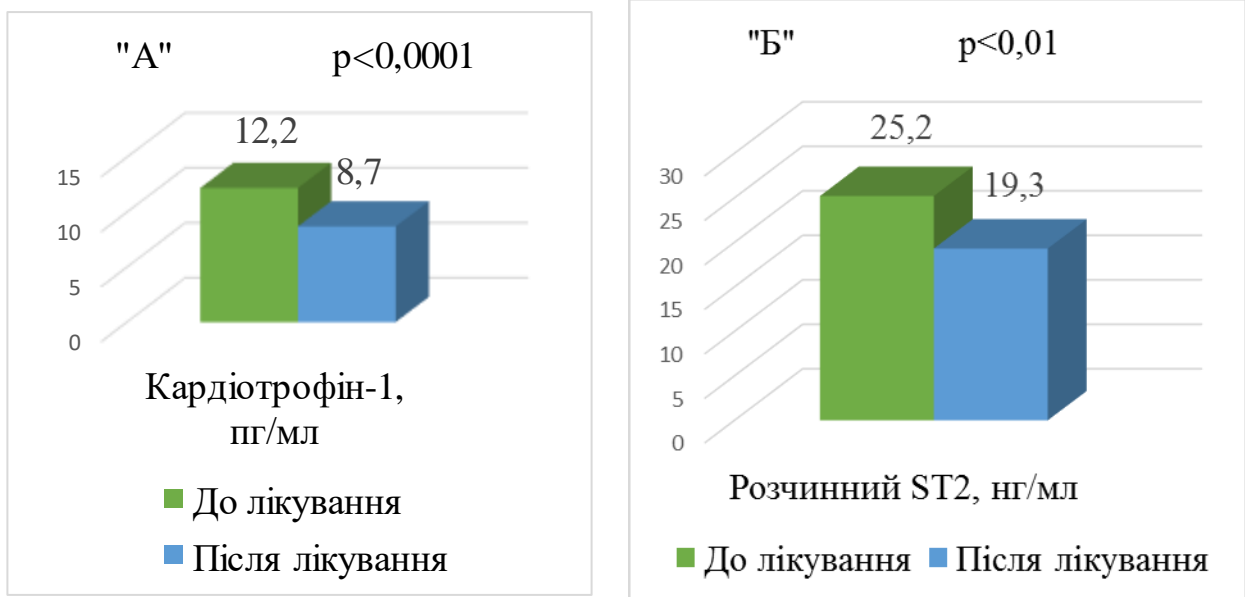


Рисунок 4.7 – Динаміка маркерів кардіального ремоделювання: кардіотрофіну-1 («А») та розчинного ST2 («Б») у пацієток з гіпертонічною хворобою та фізіологічною менопаузою.

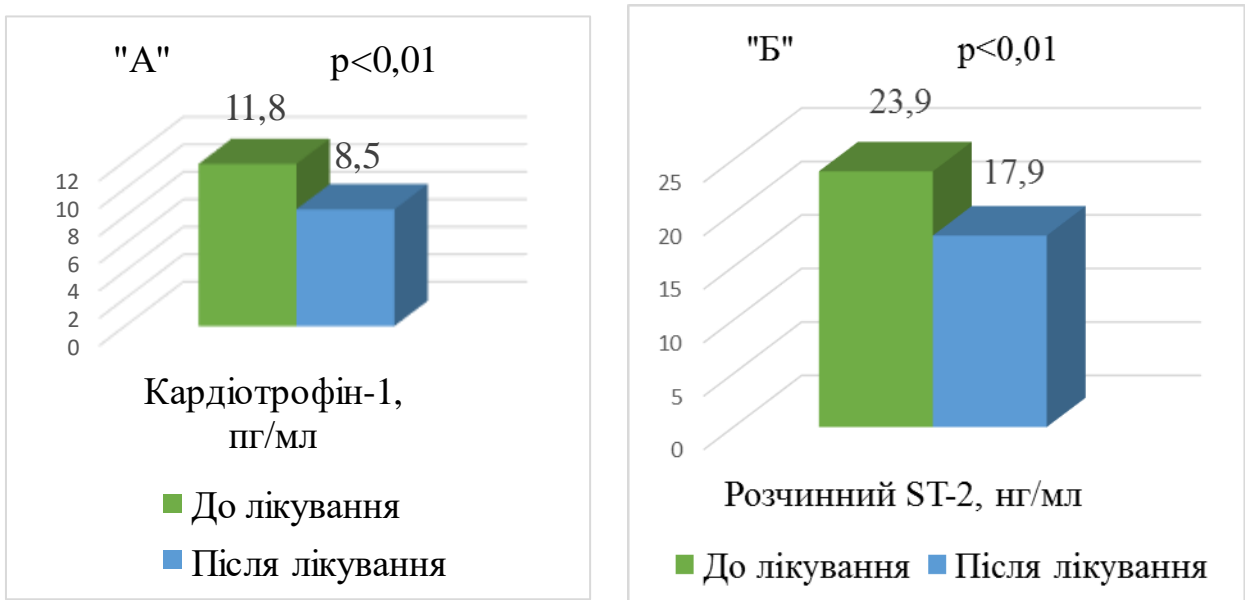


Рисунок 4.8 – Динаміка маркерів кардіального ремоделювання: кардіотрофіну-1 («А») та розчинного ST2 («Б») у пацієток з гіпертонічною хворобою та хірургічною менопаузою.



Таким чином, вперше виявлено, що лікування комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом протягом 6 місяців достовірно знижує концентрацію маркерів кардіального ремоделювання і фіброзу – кардіотрофіну-1 та розчинного ST2 у жінок із ГХ в стані постменопаузи. Також встановлено, що вказані зміни спостерігаються як в групі жінок з фізіологічною, так і з хірургічною менопаузою.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових статтях [230-231].

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основною причиною смертності населення України вже протягом багатьох десятиліть залишаються хвороби системи кровообігу [232]. ГХ є найбільш поширеною серед хвороб серця, розглядається як провідний фактор ризику розвитку кардіальних та цереброваскулярних катастроф і на 88 % визначає рівень смертності від ССЗ [233]. В Україні на ГХ страждає більше 12 млн осіб, та щорічно захворювання вперше виявляється ще приблизно у 430 тисяч пацієнтів [234].

Частота ГХ в популяції залежить від віку і статі. Так, з віком вона значно збільшується незалежно від гендерної приналежності. При цьому існує певна закономірність: у віковому діапазоні до 50-60 років поширеність ГХ превалює серед чоловіків, після 50-60 років - серед жінок [48]. Це явище здебільшого обумовлене настанням у жінок менопаузи та супутньою істотною зміною гормонального фону. За результатами попередніх досліджень достеменно встановлено, що настання менопаузи вдвічі підвищує ризик виникнення ГХ, навіть після усунення таких факторів, як вік та індекс маси тіла [7]. Одне з найбільших досліджень, в якому вивчалися особливості ГХ у жінок в менопаузі, Women's Health Initiative Observational Study із залученням 12383 пацієнток, показало, що тільки 36 % з них мали нормальні цифри АТ, у той час як 64 % отримували антигіпертензивні препарати [235-236]. Хірургічна менопауза сама по собі є незалежним чинником ризику ССЗ і спричиняє більш швидку маніфестацію інших факторів ризику [237]. В попередніх дослідженнях встановлено, що наявність пангістеректомії у жінок асоціюється із збільшенням смертності від кардіоваскулярної патології [238]. Унаслідок значного зростання тривалості життя населення в усьому світі популяція жінок віком понад 60 років до 2050 р. становитиме більше 30 % їх загальної кількості, а тривалість постменопаузального періоду буде складати до 40 % їх всього життя [9]. Отже, удосконалення діагностичних алгоритмів і фармакологічного лікування з метою

поліпшення прогнозу цієї групи пацієнтів є актуальним завданням сучасної кардіології.

Важливим ускладненням ГХ є ураження серця у вигляді розвитку ГЛШ, дилатації ЛП та появи ДДЛШ, що підвищує у цих хворих ризик загальної та серцево-судинної смертності [239]. Найбільш доступним та включеним до актуальної версії міжнародних рекомендацій методом діагностики вказаних змін є стандартна трансторакальна ехокардіографія [30]. Проте, цей метод не є достатньо чутливим на ранніх стадіях захворювання, до появи структурного ремоделювання серця. Спекл-трекінг ехокардіографія – це сучасна ультразвукова методика, яка дозволяє візуалізувати деформаційні властивості міокарда, що може бути корисним на початкових стадіях діагностики хвороб серця [240]. Mizuguchi Y. Et al. в своєму дослідженні довели, що найбільш раннім і надійним маркером доклінічних порушень скоротливості і релаксації ЛШ є зміна поздовжнього стрейну міокарда, оскільки з 3-х напрямків руху міокарда, перш за все, порушення виявляються в поздовжньому напрямку [241]. Однак на сьогоднішній день, особливості деформації лівих камер серця у постменопаузальних жінок з ГХ залишаються недостатньо вивченими.

Враховуючи той факт, що кардіальне ремоделювання під впливом тривалого підвищення АТ являє собою багатоконпонентний процес, окрім гіпертрофії безпосередньо кардіоміоцитів відбуваються зміни екстрацелюлярного матриксу. Інтенсивне фіброзування міокарда призводить, в свою чергу, до підвищення його жорсткості та порушення процесів релаксації, появи діастолічної дисфункції, що є провідною причиною розвитку серцевої недостатності у хворих на ГХ [242]. На сьогоднішній день перспективними маркерами фіброзу міокарда вважаються кардіотрофін-1 та розчинний ST2, однак їхня діагностична значущість у постменопаузальних жінок з ГХ потребує проведення подальших досліджень.

Контроль перебігу ГХ у жінок у період постменопаузи є важливим елементом зниження загального серцево-судинного ризику в цій когорті хворих. Доведено, що досягнення цільових цифр АТ у таких пацієток дозволяє знизити

ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень більш ніж на 50 %, що істотно вище, ніж для чоловіків порівняного віку [243]. Репродуктивні гормони впливають на РААС, що зумовлює безперечні статеві відмінності перебігу ГХ; однак, на сьогоднішній день немає жодних офіційних рекомендацій, щодо застосування гендер-специфічного лікування хворих на ГХ [244-245].

Отже, вивчення особливостей структурно-функціонального стану та параметрів деформації лівих камер серця, розробка нових діагностичних алгоритмів, що дозволятимуть проводити детекцію ураження міокарда на ранніх стадіях ГХ у жінок в стані постменопаузи, а також пошук нових підходів до лікування даної когорти пацієнтів є актуальною задачею кардіології, що обумовило доцільність проведення даного дослідження.

Метою дослідження було удосконалення діагностики патологічних змін міокарда лівих камер серця та оптимізація лікування жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи з урахуванням показників деформації міокарда.

Дизайном було передбачено проведення відкритого проспективного контрольованого дослідження, до якого увійшли 100 жінок з ГХ I-II стадії в стані постменопаузи середнім віком  $57,7 \pm 4,3$  років, які склали основну групу; 64 жінки з ГХ мали фізіологічну менопаузу, у 36 пацієток була встановлена хірургічна менопауза. У якості контрольної групи до дослідження було залучено 26 практично здорових жінок в стані фізіологічної постменопаузи, співставних за віком та тривалістю менопаузи з основною групою.

Всі пацієнтки з ГХ, включені до дослідження, на початку спостереження та після шестимісячного лікування підлягали комплексному обстеженню згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (наказ Міністерства охорони здоров'я України №384 від 24.05.2012 року). Учасникам дослідження проводили загальноклінічний огляд, виконували стандартні біохімічні тести, передбачені вищевказаним протоколом МОЗ, імуноферментне визначення маркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіну-1 та ST2, а також панелі репродуктивних гормонів (фолікулостимулюючого гормону,

естрадіолу, прогестерону та тестостерону). Інструментальні методи включали ДМАТ для встановлення добового профілю АТ, середньодобових значень АТ та його варіабельності; стандартну трансторакальну ехокардіографію для оцінки лінійних та об'ємних параметрів камер серця, діастолічної функції ЛШ, кардіального ремоделювання; спекл-трекінг ехокардіографію для вивчення деформаційних властивостей лівих камер серця; дуплексне сканування каротидних артерій з метою вимірювання ТІМ та оцінки наявності атеросклеротичних бляшок.

Результати нашого дослідження показали, що абсолютна більшість пацієток основної групи мала хоча б один компонент метаболічного синдрому, окрім підвищення АТ. Так, у 34 % жінок була зареєстрована надмірна маса тіла, 54 % хворих мали супутнє ожиріння. У 16 % досліджуваних виявлено порушення глікемії натщесерце, 37 % хворих мали безсимптомну гіперурікемію, у 83 % зафіксована дисліпідемія переважно змішаного типу. Такі дані збігаються з результатами інших досліджень, зокрема Marchi R. et al. встановив, що метаболічний синдром зустрічається достовірно частіше у жінок в стані постменопаузи, ніж у осіб із збереженим менструальним циклом, а найпоширенішими метаболічними порушеннями у жінок із утраченою репродуктивною функцією є підвищення АТ, ЛПНП та рівня глюкози венозної крові. [246]. Згідно з даними Orgaz Gallego M. P. et al., 61,7 % постменопаузальних жінок мають синдром метаболічних порушень, найчастішими складовими якого виявилися артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння та дисліпідемія [247]. Висока поширеність метаболічних порушень у жінок в стані постменопаузи вірогідно обумовлена зниженням рівня естрогенів [248].

Встановлено, що пацієтки з ГХ в стані постменопаузи при співставному КДР мали достовірно більшу товщину МШП, ЗСЛШ та ІММЛШ ( $p < 0,01$ ), ніж умовно здорові постменопаузальні жінки. У 38 % хворих основної групи виявлено наявність ГЛШ, в той час як всі жінки контрольної групи мали нормальне значення ІММЛШ. На основі результатів метааналізу 11 досліджень продемонстровано, що поширеність ГЛШ серед пацієнтів з ГХ може коливатись

від 14 % до 44 % [249]. А Levy D. et al., при аналізі даних Фремінгемського дослідження виявили вищу поширеність ГЛШ у жінок в стані постменопаузи порівняно із чоловіками аналогічного віку [98]. У дослідженні Hongxing Wang et al. був встановлений взаємозв'язок між рівнем пролактину і лютеїнізуючого гормону та розвитком ГЛШ у постменопаузальних жінок, однак не було виявлено впливу естрогенів, тестостерону і прогестерону на ІММЛШ [250].

У 71% постменопаузальних жінок з ГХ, за нашими даними, спостерігалось патологічне підвищення ВТС ЛШ  $> 0,42$  та, як наслідок, несприятливі концентричні типи ремоделювання серця, що є достовірно частішим ніж серед осіб контрольної групи. За даними M. Piro et al., більш часте формування концентричної ГЛШ є особливістю відповіді на підвищений АТ в осіб жіночої статі. Автори припускають ймовірний зв'язок цього явища із дією естрогенів, однак також встановлена тенденція збільшення частоти концентричного ремоделювання у жінок з віком, тобто у постменопаузальному періоді. У чоловіків при ГХ більшою мірою представлена ексцентрична ГЛШ [251.]. За даними нашого дослідження, наявність ГХ сприяла також розвитку дилатації ЛП майже у половини (у 47 %) хворих основної групи. Мета-аналіз Cuspidi C. et al. визначив меншу поширеність розширення ЛП - приблизно у 32 % хворих на ГХ, без залежності від статі пацієнтів [112].

Аналіз деформації міокарда лівих камер серця показав достовірне зниження значень поздовжнього стрейну як ЛШ, так і ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи. ГПС ЛШ у хворих основної групи був на 9,5 % нижче, ніж у практично здорових жінок ( $p < 0,01$ ). При цьому вплив підвищеного АТ позначився на деформаційних властивостях всіх трьох шарів міокарда ЛШ: спостерігалось статистично значуще зниження ПС в епікардіальному, середньому та ендокардіальному шарі. Показник механічної дисперсії був на 13,5 % вищим у пацієток основної групи ( $p < 0,01$ ), що може свідчити про розвиток фіброзу міокарда, та як наслідок – формування його гетерогенності на тлі тривалого навантаження підвищеним АТ. Зниження показників деформації ЛШ при

гіпертонічній хворобі виявлено ще у ряді досліджень [252-254]. В роботі Soufi Taleb Vendiab N. et al. зниження ГПС ЛШ при ГХ було асоційоване із неадекватним контролем АТ, підвищеною масою тіла, метаболічними порушеннями та вираженістю ГЛШ [252].

Порушення деформації ЛП було виявлено при застосуванні обох варіантів синхронізації з ЕКГ. При використанні R-синхронізації виявлено порушення резервуарної фази роботи ЛП: зареєстроване достовірне зниження ПС ЛП по двом позиціям на 25,5 % в порівнянні із жінками контрольної групи. При порівнянні поздовжньої деформації ЛП у фазу скорочення достовірних відмінностей між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Збереження скорочувальної функції ЛП у пацієток з ГХ може свідчити про підвищення участі ЛП в процесі діастолічного наповнення. ГПС ЛП був статистично нижчим у пацієток з ГХ незалежно від варіанта аналізу деформації ( $p < 0,01$ ), однак зниження цього параметру у гіпертензивних пацієток було більш вираженим при аналізі за допомогою R-синхронізації: на 19,9 % проти 13,9 % при аналізі деформації від початку зубця R. Отримані нами значення ПС ЛП в когорті гіпертензивних хворих в стані постменопаузи: 12,8 (10,09; 16,01) % в резервуарну, -15,07 (-17,42; -13,06) % у фазу скорочення та 26,7 (24,06; 31,03) % ГПС ЛП, виявилися також нижчими за відповідні значення ПС ЛП у здорових осіб в інших дослідженнях. Так, за даними Miglioranza M. N. et al. стрейн у резервуарну фазу складав 19,7 %, у фазу скорочення ЛП становив -14,5 %, а глобальний стрейн дорівнював 33,3 % [118]. Saraiva R. M. et al. при аналізі від R-хвилі у практично здорових осіб встановили, що стрейн у резервуарну фазу склав  $21,4 \pm 6,7$  %, у контрактильну -  $-14,2 \pm 3,3$  %, тоді як глобальний стрейн дорівнював  $35,6 \pm 7,9$  % [255]. За результатами метааналізу 2017 року, за результатами 40 досліджень із загальною кількістю учасників понад 2,5 тисячі, визначено наступні нормативи деформаційних властивостей ЛП [256]. Поздовжній стрейн в контрактильну фазу становив -17% (95 % ДІ 16 %-19 %), в резервуарну – 23 % (95 % ДІ 21 %-25 %), а глобальний поздовжній стрейн склав 39 % (95 % ДІ 38 %-41 %). Наше дослідження показало, що значення ПС ЛП, розрахованого за допомогою методу R-синхронізації, були

достовірно вищими, ніж при використанні синхронізації від початку зубця Р ( $p < 0,01$ ). Такого ж результату дійшли Rimbas R. C. et al. [257].

Важливо, що вказані зміни поздовжньої деформації у пацієток з ГХ в стані постменопаузи відбуваються вже на ранніх стадіях захворювання, тобто ще до розвитку ГЛШ та дилатації ЛП. Спостерігається зниження ГПС ЛШ на 9,5 % ( $p < 0,01$ ), ГПС ЛШ endo на 10,5 % ( $p < 0,01$ ), ГПС ЛШ mid на 10,7% ( $p < 0,01$ ), ГПС ЛШ ері на 9,6 % ( $p < 0,01$ ). Схожі результати були отримані в попередніх дослідженнях, які показали зниження ГПС в пацієнтів з ГХ без ГЛШ [258-260]. Ці дані підтверджують вплив довготривалого підвищеного АТ на параметри деформації ЛШ у жінок постменопаузального віку, в той же час Abou R. et al. [261] та Shi J. et al. [262] виключили істотний вплив віку на показники пошарової поздовжньої деформації. Також відомо, що зміна деформації стінок ЛШ при ГХ супроводжується фіброзом і гіпертрофією кардіоміоцитів у напрямку від субендокарда до епікарда [263]. За даними Shi J. та ін. при вивченні пошарового стрейну ЛШ найбільш високі значення поздовжньої деформації були виявлені в ендокардіальному шарі [262]. В нашому дослідженні виявлені статистично значущі зміни деформації у всіх шарах міокарда ЛШ, в той час як Kim D. Et al. описали у хворих на ГХ без клінічно вираженого ураження органів-мішеней найбільше зниження ПС ендокардіального міокарда, який, за їх думкою, більш схильний до перевантаження АТ та зниження еластичності [264]. Ми отримали також більш високі значення ГПС в ендокардіальному шарі міокарду ЛШ у жінок з ГХ в стані постменопаузи з поступовим зниженням цього показника і найменшим його значенням в епікардіальному шарі.

При аналізі особливостей ПС ЛП у жінок з ГХ в залежності від об'ємних розмірів ЛП виявлені достовірні відмінності показника між досліджуваними групами в резервуарну фазу роботи ЛП: спостерігалось статистично значуще зниження ПС ЛП на 23,3 % ( $p < 0,01$ ) у пацієток з ГХ навіть без структурних змін серця порівняно із здоровими жінками. Значення ПС ЛП в резервуарну фазу були нижчими як для кожної позиції окремо (2- та 4-камерної), так і по двом позиціям в цілому. Також було встановлено у хворих на ГХ постменопаузальних жінок із



структурно не зміненим серцем зниження ГПС ЛП при R-синхронізації на 12,2 % ( $p < 0,01$ ). Дані зміни зареєстровані у хворих ще на субклінічних стадіях ГХ при нормальному об'ємі ЛП, отже порушення деформаційних властивостей ЛП передують його дилатації. При прогресуванні розширення ЛП та супутній ГЛШ спостерігається подальше порушення резервуарної функції ЛП. Достовірне зниження деформації ЛП в резервуарну фазу при його нормальних розмірах у пацієнтів з ГХ було виявлено в ряді інших досліджень. [119-120]. При порівнянні деформації ЛП у фазу скорочення достовірних відмінностей між групами не виявлено. Збереження скорочувальної функції ЛП у пацієток з ГХ може свідчити про підвищення участі ЛП в процесі діастолічного наповнення. За даними інших дослідників, деформація ЛП у фазу скорочення у гіпертензивних пацієнтів може навіть підвищуватися, особливо при наявності ГЛШ [87, 265]. Зменшення ГПС ЛП у жінок з ГХ та структурно нормальним серцем порівняно з групою здорових було виявлено тільки при використанні R-синхронізації ЕКГ. Використання саме цього варіанту аналізу деформації ЛП вважається пріоритетним у консенсусному документі Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації через його універсальність та можливість використання при порушеннях ритму, зокрема фібриляції передсердь [208].

Наявність ГХ у жінок в стані постменопаузи достовірно впливала на показники ДФ ЛШ: у пацієток основної групи спостерігалось достовірне зниження співвідношення швидкостей раннього та пізнього піків наповнення ЛШ Е/А, швидкості руху септальної і латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана в період раннього наповнення ЛШ, збільшення ізоволюметричної релаксації ЛШ IVRT і співвідношення швидкості кровоплину під час раннього наповнення ЛШ та швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця Е/е' ( $p < 0,01$ ). Отримані дані збігаються з результатами дослідження К.Б. Прокоф'євої із співавт. [266]. Зниження показника Е /А за рахунок збільшення вкладу в наповнення ЛШ систоли передсердь і підвищення тимчасових характеристик IVRT як у жінок з ГХ, так і в групі порівняння свідчить про вклад не тільки тривало підвищеного АТ і віку в розвиток ДДЛШ, а

й безпосереднього негативного впливу настання самого періоду менопаузи в порушення процесів релаксації ЛШ.

При використанні алгоритму EACVI 2016 р. для оцінки ДФЛШ, ДДЛШ була діагностована у достовірно у меншій кількості осіб – 7 %, а невизначений результат ДФЛШ у достовірно більшій частці пацієток з ГХ - у 52 %, ніж при оцінці ДФЛШ за критеріями ASE 2009 р. – 31 % та 31 % пацієток відповідно ( $p < 0,0001$ ). Нові критерії суттєво змінили підходи до оцінки ДФЛШ, використання мультипараметричного підходу рекомендацій 2016 р. значно знизило частоту діагностування ДДЛШ і в роботах інших авторів. Зокрема, в популяційному дослідженні серед 1000 учасників наявність діастолічної дисфункції за критеріями 2009 року складала 38,1 %, а при застосуванні критеріїв 2016 року у тих же осіб – тільки 1,4 % [214].

Враховуючи велику поширеність [216] невизначеного результату ДФЛШ за критеріями EACVI 2016 р., актуальним залишається пошук додаткових критеріїв діагностики ДДЛШ. Запропонований у нашому дослідженні індекс жорсткості ЛП був достовірно вищим у пацієток з ГХ, які мали невизначену або порушену ДФЛШ, в порівнянні із хворими на ГХ та нормальною ДФЛШ ( $p < 0,05$ ) при використанні обох алгоритмів оцінки ДФЛШ (2009 та 2016 рр.). Проте статистично значуще підвищення індексу жорсткості ЛП в групі пацієток з ГХ та ДДЛШ в порівнянні з жінками, які мали невизначений результат ДФЛШ, зареєстроване лише при оцінці ДФЛШ за алгоритмом Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації 2016р. Отже при використанні останнього алгоритму всі три групи пацієток з різними варіантами ДФ ЛШ достовірно відрізнялись між собою за індексом жорсткості ЛП. Проведення ROC-аналізу дозволило визначити предиктивну цінність індексу жорсткості ЛП (E/e'/ ГПС ЛП) в рамках діагностики ДДЛШ з пороговим значенням  $>0,38$  (площа під кривою  $0,814 \pm 0,0926$ ; 95 % довірчий інтервал  $0,720-0,887$ ; чутливість 80,0 %; специфічність 73,9 %;  $p < 0,01$ ) із використанням алгоритму оцінки ДФ ЛШ 2016 р. Проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз підтвердив негативний вплив зниження ГПС ЛШ  $\leq 17,5$  % та підвищення рівня сечової

кислоти  $>388$  ммоль/л на індекс жорсткості ЛП. Khurram et al. у своїй роботі довели предиктивну значущість зазначеного індексу у розвитку рекурентної фібриляції передсердь у хворих, які перенесли абляцію [267]. За результатами Rograczy A et al було визначено, що індекс жорсткості ЛП більш точно прогнозує розвиток серцевої недостатності із збереженою ФВ, а також підвищення маркеру NT-proBNP у хворих на системну склеродермію, ніж об'ємні показники ЛП та стрейн ЛП у фазу резервуару [268].

За результатами нашого дослідження, наявність хірургічної менопаузи у хворих на ГХ асоціювалась з більш частим розвитком порушень ліпідного та пуринового обмінів (у 94,44 %), порівняно з хворими на ГХ жінками в стані фізіологічної менопаузи (у 76,56 %) ( $\chi^2=5,22$ ;  $p<0,05$ ), а також більш значним потовщенням МШП на 6,2 % ( $<0,01$ ) та ЗСЛШ на 6,1 % ( $<0,01$ ). Пацієнтки з ГХ та пангістеректомією в анамнезі також мали більший відсоток концентричних типів ремоделювання ЛШ – у 93,33 %, ніж у хворих на ГХ в стані фізіологічної менопаузи 64,06 % ( $\chi^2=4,16$ ;  $p<0,05$ ). За результатами дослідження Майчук О. Ю. із співавт., наявність ГХ у пацієнток з хірургічною менопаузою сприяла підвищенню варіабельності АТ та збільшенню частоти патологічного добового профілю нон-дипер, асоціювалась з порушенням діастолічної функції ЛШ, а також спричиняла більш частий розвиток менопаузального метаболічного синдрому [237]. Однак, за нашими даними тип менопаузи достовірно не впливав на показники ДФЛШ та на деформаційні властивості лівих камер серця. Не зважаючи на те, що хірургічна менопауза за даними багатьох дослідників в більшій мірі підвищує кардіоваскулярний ризик постменопаузальних жінок, результати великого мультицентрового поздовжнього дослідження CARDIA також не виявили достовірного порушення деформаційних властивостей міокарда у жінок із штучною менопаузою [269]. Дослідники схильні вважати, що тенденція до порушення структурно-функціональних показників серця в когорті жінок після пангістеректомії спричинена ініціальною більшою поширеністю кардіометаболічних факторів ризику в цій групі хворих, а не наслідками хірургічного втручання.

Дослідження маркерів кардіоваскулярного ремоделювання КТ-1 та ST2 в когорті жінок з ГХ в стані постменопаузи достовірно не відрізнялись між виділеними групами. При проведенні кореляційного аналізу встановлені позитивні зв'язки між КТ-1 та ST2 ( $r=+0,31$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП у резервуарну фазу у двохкамерній позиції ( $r=+0,21$ ;  $p<0,05$ ), та від'ємні зв'язки з глюкозою ( $r= -0,23$ ;  $p<0,05$ ), сечовою кислотою ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ) і ГПС ЛП в скорочувальну фазу в чотирьохкамерній позиції ( $r= -0,21$ ;  $p<0,05$ ); позитивний зв'язок між ST2 та офісним ДАТ ( $r=+0,17$ ;  $p<0,05$ ); негативні зв'язки з ІОЛП ( $r= -0,24$ ;  $p<0,05$ ) та товщиною ЗСЛШ ( $r= -0,24$ ;  $p<0,05$ ). Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією маркерів із параметрами ДМАТ. В ряді попередніх досліджень встановлено достовірне підвищення КТ-1 у хворих на ГХ та наявності ГЛШ [125, 134, 270].

Аналіз взаємозв'язків параметрів деформації міокарда хворих на ГХ жінок в стані постменопаузи виявив асоціацію зниження ПС ЛШ з третім ступенем підвищення АТ, патологічною варіабельністю та надмірним підйомом АТ в ранкові години ( $p<0,05$ ). Наявність цілодобової гіпертензії сприяла редукції ПС ЛП у резервуарну фазу на 20,2 %, а підвищений пульсовий АТ – на 13,2 % відповідно ( $p<0,05$ ). Наявність третього ступеня гіпертензії, підвищеного ПАТ, патологічної варіабельності АТ та цілодобової гіпертензії сприяло достовірному підвищенню механічної дисперсії міокарда хворих основної групи ( $p<0,05$ ).

З метою визначення впливу антигіпертензивної терапії на параметри деформації лівих камер серця та маркери кардіального ремоделювання усім хворим основної групи у призначали комбінацію валсартану в індивідуально підібраній дозі (від 80 мг до 320 мг) із гідрохлортіазидом у дозі 12,5 мг. Ефективність терапії оцінювали через 1 і 3 місяці після початку лікування шляхом аналізу щоденника самоконтролю та офісного вимірювання АТ. При необхідності хворим підвищували дозу валсартану, 14-ти хворим через недостатню ефективність терапії додатково призначали амлодипін в дозі 5 або 10 мг. Усі хворі добре переносили призначену гіпотензивну терапію. Побічних ефектів та потреби у відміні препаратів не виникало.

На тлі лікування достовірно знизилися показники офісного САТ і офісного ДАТ, спостерігалась нормалізація цих параметрів. Цільовий рівень АТ, за даними офісного вимірювання, був досягнутий у 64 % хворих, за результатами ДМАТ нормальні середньодобові значення АТ на тлі прийому антигіпертензивної комбінації реєструвалися тільки у 50 % пацієнтів, але у більшості хворих, які не досягли цільовий рівень АТ, спостерігалось зниження середньодобового САТ/ДАТ на 10/5 мм рт. ст., що вважається показником ефективності терапії [271]. Із попередніх досліджень також відомо, що частота досягнення цільового рівня АТ за показниками ДМАТ значно нижча [272].

Доведено, що не тільки високі показники САТ і ДАТ, але й тривалість їх підвищення протягом доби («навантаження тиском») на серцево-судинну систему, є важливим предиктором кардіоваскулярних ускладнень. Індекс часу має доведену прогностичну значущість щодо ураження органів-мішеней, його підвищення закономірно погіршує як наблизений, так і віддалений прогнози ГХ, отже він також може слугувати додатковим критерієм оцінки ефективності антигіпертензивної терапії [273]. В нашому дослідженні спостерігалось достовірне зниження індексу часу САТ в денний період в 1,6 рази на тлі прийому комбінації валсартану із гідрохлортіазидом ( $p=0,012$ ).

Порівняння добового профілю АТ у жінок у разі збереженої менструальної функції і після менопаузи свідчить, що у пацієток у період постменопаузи добовий профіль АТ характеризується достовірно вищими значеннями варіабельності АТ упродовж доби, у денний та нічний періоди, а також достовірно вищою величиною ранкового підйому АТ [164], що клінічно є небажаним фактором. Учасники нашого дослідження мали показники варіабельності САТ і ДАТ в межах нормальних значень до та після лікування, без статистично значущих змін на тлі прийому гіпотензивної терапії. Однак показник ранкового підйому САТ, з яким пов'язують підвищену частоту розвитку кардіоваскулярних катастроф в ранкові години, достовірно зменшився під впливом 6-місячного лікування комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом у пацієток з ГХ в стані постменопаузи. В попередніх дослідженнях встановлено,

якщо антигіпертензивна терапія знижує величину й швидкість ранкового підйому, то це має сприятливе прогностичне значення [274].

Сьогодні не існує загально визнаних нормативів для пульсового АТ, однак відомо, що чим вищий цей показник, тим гірший прогноз мають пацієнти. За даними Li J et al. серед молодих дорослих вищий рівень ПАТ значно асоціювався з підвищеним ризиком смертності за всіма причинами, особливо серед осіб без гіпертонії [275]. У нашому дослідженні зареєстровано достовірне зниження середнього пульсового АТ під впливом антигіпертензивного лікування комбінацією препаратів валсартану та гідрохлортіазиду ( $p=0,012$ ).

Через 6 місяців лікування хворих комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом зареєстровано достовірне зменшення товщини МШП та ІММ ЛШ, а також тенденція к зменшенню товщини ЗСЛШ. Оскільки ГЛШ є важливим чинником серцево-судинної захворюваності та смертності в пацієнтів із ГХ, антигіпертензивне лікування, що призводить до регресу ГЛШ, знижує частоту серцево-судинних ускладнень і поліпшує показники виживаності, і це відбувається незалежно від ступеня зниження АТ [276].

У результаті проведеного лікування комбінацією валсартану із гідрохлортіазидом достовірно збільшився показник глобального повздовжнього стрейну ЛШ. У роботах інших дослідників встановлений позитивний вплив антигіпертензивної монотерапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторами рецепторів ангіотензину II на параметри деформації ЛШ [277]. За результатами нашого дослідження, спостерігається тенденція до підвищення деформаційних властивостей у всіх шарах міокарда ЛШ, однак статистично значущих змін пошарової деформації до та після лікування не зареєстровано. Достовірно зменшився показник механічної дисперсії, що може свідчити про підвищення гомогенності міокарда та зменшення вираженості фіброза на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії. Раніше дослідниками була доведена значущість механічної дисперсії як незалежного предиктора аритмічних подій [278]. Mark Favot і співавт. описали зміни механічної дисперсії в результаті лікування гострої серцевої недостатності [279].

Аналіз динаміки деформаційних властивостей міокарда ЛП під впливом 6-місячної антигіпертензивної терапії не виявив достовірних змін показників поздовжнього стрейну ЛП у жінок з ГХ в стані постменопаузи при обох варіантах ЕКГ-синхронізації. Це може бути обумовлено недостатнім терміном спостереження. Зокрема, за даними Hariklia D. та ін. застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи сприяло достовірному підвищенню показників деформації ЛП тільки після 9 місяців терапії [280]. Використання бета-блокаторів в лікуванні пацієнтів із ГХ навпаки асоціювалось із зниженням стрейну ЛП [281]. У когортному дослідженні серед гіпертоніків Kaminski M із співавт. показав, що зниження скорочувальної функції ЛП було асоційовано із загальною смертністю, а також частотою розвитку несприятливих кардіо-васкулярних катастроф [282]. За результатами нашого дослідження, спостерігається тенденція до підвищення ПС ЛП у скорочувальну фазу роботи ЛП у жінок-гіпертоніків у стані постменопаузи на тлі прийому комбінованої антигіпертензивної терапії валсартаном із гідрохлортіазидом.

Виявлено достовірне зниження досліджуваних маркерів ремоделювання і фіброзу міокарда. Медіана зниження КТ-1 становила -37,93 % ( $p < 0,0001$ ), розчинного ST2 -19,74 % ( $p < 0,0001$ ). В попередніх роботах також визначено, що КТ-1 корелює із тяжкістю ураження міокарда. Метааналіз 18 досліджень підтвердив велике прогностичне значення КТ-1 у пацієнтів з ГХ [125]. Раннє виявлення пацієнтів із підвищеним рівнем маркеру у плазмі може призвести до раннього впровадження ефективних профілактичних стратегій для поліпшення клінічних результатів. Аналогічно до результатів нашої роботи, González, A. і співавторами встановлено, що у хворих на ГХ із достовірним регресом гіпертрофії ЛШ на тлі однорічного лікування концентрація КТ-1 у плазмі крові стала нижчою майже на 50 %. Проте, у пацієнтів без динаміки ІММЛШ рівень маркера навіть підвищився [132]. Отже КТ-1 може бути корисним і в плані контролю ефективності антигіпертензивної терапії. Розчинний ST2 до недавнього часу розглядався як один з маркерів переважно серцевої недостатності і навіть увійшов в рекомендації з лікування СН в США 2013 року. Проте, все більшу

увагу сьогодні приділяють дослідженню ролі цього маркера у гіпертензивних хворих [140]. Динаміка маркера під впливом антигіпертензивної терапії й досі вивчена недостатньо. В поодиноких дослідженнях визначений вплив призначеної терапії на розчинний ST2 при коморбідній патології. Так, встановлено зменшення рівня експресії білка ST2 на 51,54 % після лікування пацієнтів з ГХ і хронічним обструктивним захворюванням легень із додаванням до стандартної терапії L-аргініну [283].

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження дозволили сформулювати представлені далі висновки.

## **ВИСНОВКИ**



Гіпертонічна хвороба є найпоширенішим захворюванням кардіо-васкулярної системи, яка суттєво підвищує рівень загальної та серцево-судинної смертності. Настання менопаузи, що супроводжується значною зміною гормонального фону, збільшує частоту маніфестації та сприяє прогресуванню перебігу хвороби в жіночій популяції. Розвиток ураження органів-мішеней, зокрема поява гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, призводить до погіршення прогнозу у хворих з артеріальною гіпертензією. На сьогодні питання розробки та впровадження нових способів діагностики ранніх стадій структурно-функціональних змін міокарда залишається актуальним. Сучасні стандарти лікування гіпертонічної хвороби не враховують гендерні особливості при визначенні терапевтичної стратегії. В дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної проблеми сучасної кардіології щодо підвищення ефективності ранньої діагностики та удосконалення фармакологічної корекції ураження міокарда лівих камер серця при гіпертонічній хворобі у жінок в стані постменопаузи.

1. Патологічні зміни деформації міокарда лівого шлуночка та лівого передсердя у хворих на гіпертонічну хворобу жіночої статі в стані постменопаузи є ранньою ознакою структурно-функціональної перебудови серця, що виявляються ще до розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя, та підтверджується редукцією глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка на 9,5 % за рахунок порушень деформації у всіх шарах міокарда та зниженням поздовжнього стрейну лівого передсердя на 23,3 % в резервуарну фазу ( $p < 0,01$ ).

2. Порушення діастолічної функції лівого шлуночка асоціюються зі змінами деформаційних властивостей міокарда лівих камер серця у хворих на гіпертонічну хворобу в стані постменопаузи: невизначена діастолічна функція лівого шлуночка супроводжується зниженням показника глобального поздовжнього стрейну лівого передсердя на 11,6 %, тоді як наявна діастолічна дисфункція лівого шлуночка – на 16,9 %, ніж у жінок без порушень діастолічної функції лівого шлуночка ( $p < 0,05$ ). Додатковим діагностичним критерієм діастолічної дисфункції лівого шлуночка (площа під

кривою – 0,81; довірчий інтервал 0,72-0,89;  $p < 0,05$ ) слід вважати індекс жорсткості міокарду лівого передсердя понад 0,38, незалежними предикторами підвищення якого є глобальний поздовжній стрейн лівого шлуночка (відношення шансів – 0,68; довірчий інтервал 0,5-0,91;  $p < 0,05$ ) та рівень сечової кислоти (відношення шансів – 1,006; довірчий інтервал 1,0005-1,01;  $p < 0,05$ ).

3. Наявність хірургічної менопаузи у пацієток з гіпертонічною хворобою асоціюється з переважанням товщини міжшлуночкової перегородки на 6,2 % та задньої стінки лівого шлуночка на 6,1 %, більшою поширеністю несприятливих концентричних типів ремоделювання лівого шлуночка, ніж у хворих на гіпертонічну хворобу в стані фізіологічної менопаузи (93,33 % проти 64,06 %;  $\chi^2=4,16$ ;  $p < 0,05$ ). Тип менопаузи достовірно не впливав на показники діастолічної функції лівого шлуночка та деформації лівих камер серця у пацієток з гіпертонічною хворобою.

4. У хворих на гіпертонічну хворобу жіночої статі в стані постменопаузи відбувається достовірне зниження на 39,6 % ( $p < 0,05$ ) рівня тестостерону порівняно з жінками в стані фізіологічної менопаузи без артеріальної гіпертензії. Циркулюючі маркери кардіотрофін-1 та розчинний ST2 не виявили достатньої чутливості для діагностики змін міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в стані постменопаузи.

5. На поздовжній стрейн лівого шлуночка у пацієток з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи негативно впливають: наявність третього ступеню підвищення артеріального тиску, патологічної варіабельності та надмірного ранкового підйому артеріального тиску. Зниженню поздовжнього стрейна лівого передсердя у резервуарну фазу на 20,2 % та 13,2 % ( $p < 0,05$ ) сприяє наявність цілодобової гіпертензії та підвищеного пульсового артеріального тиску, відповідно. Збільшення механічної дисперсії міокарда лівого шлуночка вірогідно асоціюється з третім ступенем гіпертензії (на 15,4 %), підвищенням пульсового артеріального тиску (на 15,2 %), патологічною варіабельністю артеріального тиску (на 15,4 %) та цілодобовою гіпертензії (на 15,6 %).

6. Комбінована антигіпертензивна терапія валсартаном в дозі 80-320 мг із 12,5 мг гідрохлортіазида впродовж 6 місяців у хворих на гіпертонічну хворобу жіночої статі в стані постменопаузи сприяє достовірному зменшенню індексу маси міокарда лівого шлуночка (на 5,0 %) та механічної дисперсії (на 4,7 %), а також збільшенню глобального поздовжнього стрейну лівого шлуночка (на 4,1 %), на тлі зниження сироваткової концентрації кардіотрофіну-1 (на 30,3 %) та розчинного ST2 (на 28,1 %).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для виявлення раннього ураження лівих камер серця жінкам з ГХ в стані постменопаузи доцільно проводити спекл-трекінг ехокардіографію із визначенням поздовжнього стрейну ЛШ та ЛП, особливо в когорті пацієнок без структурних змін серця.
2. У хворих на ГХ жіночої статі в стані постменопаузи значення індексу жорсткості міокарда ЛП понад 0,38 слід вважати додатковим діагностичним ехографічним критерієм діастолічної дисфункції ЛШ, який доцільно визначати жінкам вищеназваної когорти.
3. Хворим на ГХ жіночої статі в стані постменопаузи доцільно призначати в якості антигіпертензивної терапії комбінацію валсартана в дозі 80-320 мг із 12,5 мг гідрохлортіазиду, оскільки вона сприяє зменшенню вираженості ГЛШ та покращенню деформаційних властивостей міокарда ЛШ.
4. Концентрацію маркерів кардіального ремоделювання і фіброзу – кардіотрофіну-1 та розчинного ST2 доцільно визначати хворим на ГХ жінкам як з фізіологічною, так і з хірургічною менопаузою в якості додаткового критерію ефективності антигіпертензивної терапії.

## **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах / Дорогой А. П. та ін. ; за ред. В. М. Коваленка та В. М. Корнацького. Київ: НАМНУ, 2017. 297 с.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33, N. 13. P. 1635–1701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.
3. Корнацький В. М., Дорогой А. П., Мороз Д. М. Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 1. С. 75–80.
4. Візір В. А., Садомов А. С., Насоненко О. В. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 1. С. 61-67.
5. Жеманюк С. П., Сиволап В. В. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорізький медичний журнал*. 2017. № 6(105). С. 706-710. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.6.114493>
6. Мітченко О. І., Ілюшина Г. Я. Рання менопауза як специфічний фактор серцево-судинного ризику в жінок. *Український кардіологічний журнал: Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України*. 2016. №4 (додаток 3). С.85-90.
7. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the american heart association / L. Mosca, E. J. Benjamin, K. Berra et al. *Circulation*. 2011. Vol. 123, № 11. P. 1243–1262. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
8. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special

contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall et al. *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37, № 29. P. 2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.

9. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины/ Е. И. Митченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник, А. Д. Деев. *Український кардіологічний журнал: Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України*. 2013. №4 (додаток 4). С.76-83.

10. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / M. Wellons, P. Ouyang, P. J. Schreiner et al. *Menopause*. 2012. Vol. 19, № 10. P. 1081-7. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182517bd0

11. Загородня Л. І., Ямілова Т. М. Гендерні особливості перебігу гіпертонічної хвороби. *Вісник морської медицини*. 2019. № 1 (82), С. 33-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2639518>.

12. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension on women. *J Hum. Hypertension*. 2000. Vol. 14, N. 10. P. 691–704. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001095.

13. Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи / О. І. Митченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник та ін. *Український кардіологічний журнал*. 2015. с.96-102.

14. Алехин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение: Видар, 2012. 88с.

15. Дзяк Г. В., Колесник М. Ю. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертонией и разной степенью гипертрофии левого желудочка *Кардиология*. 2014. Vol. 6, № 54. С. 9–14.

16. Несукай О. Г., Гіреш Й. Й. Оцінювання функції лівих відділів серця методом спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка різного ступеня. *Український кардіологічний журнал*. 2016. с. 76-81.

17. Left atrial function: evaluation by strain analysis/ G. Gan, A. Ferkh, A. Boyd, L .Thomas. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2018. Vol. 8(1), P. 29–46. doi:10.21037/cdt.2017.06.08.

18. Influence of age and sex on left ventricular diastolic strain analysis/ R. van Grootel, R.M. Kauling, M. E. Menting et al. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019. Vol. 35(3). P. 491–498. doi:10.1007/s10554-018-1480-4.
19. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128, № 16. P. e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
20. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal / B. López, A. González, S. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 65, № 22. P. 2449-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.
21. Watanabe T., Konii H.; Sato K. Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *J Multidisciplinary Scientific Journal*. 2018. Vol. 1. P. 94-105 <https://doi.org/10.3390/j1010010>.
22. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance / M. J. Moreno-Aliaga, M. A. Romero-Lozano, D. Castaño et al. *Adipocyte*. 2012. Vol. 1, № 2. P. 112–115. DOI:10.4161/adip.19696.
23. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10064. P. 37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
24. Дудник С. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози - невтішні. *Медична газета України «Ваше Здоров'я»*. 2015. № 1-2. С. 18-19.
25. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / K.T. Mills, J.D. Bundy, T.N. Kelly et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134, N 6. P. 441-450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
26. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 / M. H. Forouzanfar, P. Liu, G. A. Roth et al. *JAMA* . 2017. Vol. 317, N 2. P. 165-182. DOI : <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19043>.

27. Wang J. G., Liu L. Global Impact of 2017 American college of cardiology/American heart association hypertension guidelines: a perspective from China. *Circulation*. 2018. Vol. 137, N 6. P. 546-548. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032890
28. Global Burden of Disease Website. Institute for Health Metrics and Evaluation. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. (Accessed July 13, 2019).
29. Bromfield S., Muntner P. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs *Current Hypertension Reports*. 2013. Vol. 15, N 3. P. 134–136. DOI: [10.1007/s11906-013-0340-9](https://doi.org/10.1007/s11906-013-0340-9).
30. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021-3104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
31. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso et al. *Circulation*. 2019. Vol. 139, N 10. P. e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
32. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran et al. *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10022. P. 957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
33. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment / G. Danaei, Y. Lu, G.M. Singh et al. *The Lancet diabetes & endocrinology*. 2014. Vol. 2, N 8. P. 634-647. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
34. Aiyagari V., Gorelick P. Hypertension And Stroke. Pathophysiology And Management. 2nd ed. Humana Press, 2011. 353 p.
35. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure / G. Chen, F. A. McAlister, R. L. Walker et al. *Hypertension*. 2011. Vol. 57, N 5. P. 891-897. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446.



36. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. *Lancet*. 2014. Vol. 364, N. 9438. P. 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
37. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) / Lip GYH, A. Coca, T. Kahan et al. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017. Vol. 3, N. 4. P. 235–250. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx019.
38. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort / R. F. Gottesman, M. S. Albert, A. Alonso et al. *JAMA Neurol*. 2017. Vol. 74, N. 10. P. 1246–1254. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1658.
39. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study / S. P. Rovio, K. Pahkala, J. Nevalainen et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, N. 18. P. 2279–2289. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.02.060.
40. The global cost of nonoptimal blood pressure / T. A. Gaziano, A. Bitton, S. Anand et al. *J Hypertens*. 2009. Vol. 27, N. 7. P. 1472-1477. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832a9ba3.
41. Trends in Healthcare Expenditures Among US Adults With Hypertension: National Estimates, 2003-2014 / E. B. Kirkland, M. Heincelman, K. G. Bishu et al. *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, N. 11. pii: e008731. DOI: 10.1161/JAHA.118.008731.
42. Frieden T. R., Jaffe M. G. Saving 100 million lives by improving global treatment of hypertension and reducing cardiovascular disease risk factors. *J Clin Hypertens*. 2018. Vol. 20, N. 2. P. 208– 211. DOI: 10.1111/jch.13195.
43. Ischemic heart disease worldwide, 1990 to 2013: estimates from the global burden of disease study 2013 / D. Shepard, A. VanderZanden, A. Moran et al.

*Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015. Vol. 8, N. 4. P. 455-6. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002007.

44. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році. Статистичний збірник/ За ред. О.О. Кармазіна. Київ: Держ. служба статистики України, 2018. 109 с.

45. Хвороби системи кровообігу в Україні як одна з характеристик суспільного здоров'я / І. В. Дроздова, А. А. Бабець, Л. Г. Степанова, Л. В. Омельницька. *Укр. терапевт. журн.* 2017. № 1 (52). С. 5-14.

46. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991 / V. L. Burt, P. Whelton, E. J. Roccella et al. *Hypertension*. 1995. Vol. 25. N. 3. P. 305-13. DOI: 10.1161/01.hyp.25.3.305.

47. Hypertension in the elderly: some practical considerations / K. N. Chaudhry, P. Chavez, F. H. Messerli et al. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*. 2012. Vol. 79, N. 10. P. 694-704. DOI: 10.3949/ccjm.79a.12017.

48. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015-2016 / C. D. Fryar, Y. Ostchega, C. M. Hales et al. *NCHS Data Brief*. 2017. Vol. 289. P. 1-8.

49. Багрий А. Э., Дядык А. И. Артериальная гипертензия у женщин. *Здоров'я України*. 2008. №5 (1). С. 31–32.

50. Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. *Здоров'я України*. 2009. № 3 (1). С. 34–35.

51. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey / L. Mosca, G. Hammond, H. Mochari-Greenberger et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127, N. 11. P. 1254–1263. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318287cf2f.

52. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, et al. *Circulation*. 2015. Vol. 131, N. 4. P. 29–322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.

53. Національний консенсус щодо ведення пацієток у клімактерії / Тобі де Вільєрс, Т. Ф Татарчук, Н. В. Авраменко. *Репродуктивная эндокринология*. 2016. №. 1 (27). С. 8-25. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.8-25>.
54. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN / E. B. Gold, S. L., Crawford N., E. Avis et al. *Am J Epidemiol*. 2013. Vol. 178, № 1. P. 70–83. DOI: 10.1093/aje/kws421.
55. World Health Organization Statistical Information System: веб-сайт. URL: [www.who.int/whosis](http://www.who.int/whosis).
56. Babiker F.A., Joseph S., Juggi J. The protective effects of 17beta-estradiol against ischemia-reperfusion injury and its effect on pacing postconditioning protection to the heart. *J Physiol Biochem*. 2014. Vol. 70, № 1. P. 151-162. DOI: 10.1007/s13105-013-0289-9.
57. Estrogens protect myocardium against ischemia/reperfusion insult by up-regulation of CRH receptor type 2 in female rats / B. Cong, X. Zhu, B. Cao et al. *Int. J. Cardiol*. 2013. Vol. 168, № 5. P. 4755-4760. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.231.
58. Estrogen receptor beta mediates acute myocardial protection following ischemia / M. Wang, P. R. Crisostomo, T. Markel et al. *Surgery*. 2008. Vol. 144, № 2. P. 233-238. DOI: 10.1016/j.surg.2008.03.009.
59. The estrogen receptor- $\alpha$  is required and sufficient to maintain physiological glucose uptake in the mouse heart / P. A. Arias-Loza, M. C. Kreissl, S. Kneitz et al. *Hypertension*. 2012. Vol. 60, № 4. P. 1070-1077. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190389.
60. Estrogen receptor-beta prevents cardiac fibrosis / A. Pedram, M. Razandi, F. O'Mahony et al. *Mol. Endocrinol*. 2010. Vol. 24, №11. P. 2152-2165. DOI: 10.1210/me.2010-0154.
61. ER $\beta$  selective agonist inhibits angiotensin-induced cardiovascular pathology in female mice / A. Pedram, M. Razandi, K. S. Korach et al. *Endocrinology*. 2013. Vol. 154, № 11. P. 4352-64. DOI: 10.1210/en.2013-1358.

62. Estrogen regulates histone deacetylases to prevent cardiac hypertrophy / A. Pedram, M. Razandi, R. Narayanan et al. *Mol Biol Cell*. 2013. Vol. 24, № 24. P. 3805-3818. DOI: 10.1091/mbc.E13-08-0444.
63. Cardioprotection in female rats subjected to chronic volume overload: synergistic interaction of estrogen and phytoestrogens. / J.D. Gardner, G.L. Brower, T.G. Voloshenyuk et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. Vol. 294, №1. P. H198-204.
64. Estrogen modulates the influence of cardiac inflammatory cells on function of cardiac fibroblasts / J. L. McLarty, J. Li, S. P. Levick, J. S. Janicki. *J Inflamm Res*. 2013. Vol. 6. P. 99-108. DOI: 10.2147/JIR.S48422.
65. The "his and hers" of the renin-angiotensin system / L. M. Hilliard, A. K. Sampson, R. D. Brown, K. M. Denton. *Curr Hypertens Rep*. 2013. Vol. 15, № 1. P. 71-79. DOI: 10.1007/s11906-012-0319-y.
66. Estrogen induces nitric oxide production via nitric oxide synthase activation in endothelial cells / E. Nevzati, M. Shafighi, K.D. Bakhtian, et al. *Acta Neurochir. Suppl*. 2015. Vol. 120. P. 141-145. DOI: 10.1007/978-3-319-04981-6\_24.
67. Distinct roles of estrogen receptors alpha and beta mediating acute vasodilation of epicardial coronary arteries / T. Traupe, C. D. Stettler, H. Li et al. *Hypertension*. 2007. Vol. 49, № 6. P. 1364-1370. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.081554.
68. Lindsey S. H., Liu L., Chappell M. C. Vasodilation by GPER in mesenteric arteries involves both endothelial nitric oxide and smooth muscle cAMP signaling. *Steroids*. 2014. Vol. 81. P. 99-102. DOI: 0.1016/j.steroids.2013.10.017.
69. Losert W., Casals-Stenzel J., Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. *Arzneimittelforschung*. 1985. Vol. 35, № 2. P. 459-471.
70. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study / H. Nakamura, J. Kurokawa, C. X. Bai et al. *Circulation*. 2007. Vol. 116, № 25. P. 2913-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702407.
71. Pharmacological characterization of the mechanisms involved in the vasorelaxation induced by progesterone and 17 $\beta$ -estradiol on isolated canine basilar and

internal carotid arteries. / M. B. Ramírez-Rosas, L. E. Cobos-Puc, A. Sánchez-López et al. *Steroids*. 2014. Vol. 89. P. 33-40. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.07.010.

72. Thomas P., Pang Y. Protective actions of progesterone in the cardiovascular system: potential role of membrane progesterone receptors (mPRs) in mediating rapid effects. *Steroids*. 2013. Vol. 78, № 6. P. 583-588. DOI: 10.1016/j.steroids.2013.01.003.

73. Ковальова О. М., Амбросова Т. М. Гендерні особливості перебігу серцево-судинних захворювань: фокус на гормони. *Кровообіг і гемостаз*. 2012. № 3. С. 45-50.

74. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population based cohort study / E. Ingelsson, C. Lundholm, A. L. Johansson, D. Altman. *Eur Heart J*. 2011; Vol. 32, № 6. P. 745-750. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq477.

75. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study / W. H. Parker, M. S. Broder, E. Chang et al. *Obstet Gynecol* 2009. Vol. 113, № 5. P. 1027-1037. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a11c64.

76. Short-term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a randomized controlled trial. / W. Wharton, L. D. Baker, C. E. Gleason et al. *J Alzheimers Dis*. 2011. Vol. 26, № 3. P. 495-505. DOI: 10.3233/JAD-2011-110341.

77. Gordon J. L., Girdler S. S. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression. *Curr. Psychiatry Rep*. 2014. Vol. 16, № 12. P. 517. DOI: 10.1007/s11920-014-0517-1.

78. Lesiak M., Mariola R. L., Podkowa N. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Ginekol Pol*. 2016. Vol. 87, № 1. P. 59-64. DOI: 10.17772/gp/61022.

79. Rackley C. E. Hormones and coronary atherosclerosis in women. *Endocrine*. 2004. Vol. 24, № 3. P. 245-250.

80. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries/ S. V. Greve, M. K. Blicher, T. Sehestedt et al. *J Hypertens*. 2015. Vol. 33. P.1563–1570.

81. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy / L. Bacharova, D. Schocken, E. H. Estes et al. *Curr Cardiol Rev.* 2014. Vol. 10, № 3. P. 257–261. DOI: 10.2174/1573403x10666140514103220.
82. Rautaharju P. M., Soliman E. Z. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the risk of adverse cardiovascular events: a critical appraisal. *J. Electrocardiol.* 2014. Vol. 47, № 5. P. 649–654. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.06.002.
83. Determinants of discrepancies in detection and comparison of the prognostic significance of left ventricular hypertrophy by electrocardiogram and cardiac magnetic resonance imaging / L. Bacharova, H. Chen, E. H. Estes et al. *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 115, № 4. P. 515–522. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.11.037.
84. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH) / P. Perrone-Filardi, A. Coca, M. Galderisi et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017. Vol. 18, № 9. P. 945–960. DOI: 10.1093/ehjci/jex094.
85. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm / N. C. Codella, H. Y. Lee, D. S. Fieno et al. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012. Vol. 5, № 1. P. 137–146. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.966754.
86. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice / A. C. Armstrong, S. Gidding, O. Gjesdal et al. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5 № 8. P. 837–848. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.06.003.
87. Jae-Hwan L., Jae-Hyeong P. Role of echocardiography in clinical hypertension. *Clinical Hypertension.* 2015. Vol. 21. P. 9. DOI: 10.1186/s40885-015-0015-8.
88. Left ventricular hypertrophy as a determinant of renal outcome in patients with high cardiovascular risk / C. Tsioufis, P. Kokkinos, C. Macmanus et al. *J Hypertens.* 2010. Vol. 28, № 11. P. 2299-308. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833d95fe.
89. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational

Survey / C. Cuspidi, E. Ambrosioni, G. Mancia et al. *J Hypertens*. 2002. Vol. 20, № 7. P. 1307-14. DOI: 10.1097/00004872-200207000-00017.

90. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, P. L. Badano, V. Mor-Avi et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015. Vol. 28, № 1. P. 1-39 DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

91. Impact of left ventricular geometry on prognosis-a review of ochsner studies / C. J. Lavie, R. V. Milani, S. B. Shah et al. *Ochsner J*. 2008. Vol. 8, № 1. P.11–17. PMCID: PMC3096422.

92. Ramón Castelló Brescan. The Prognostic Significance of Left Ventricular Geometry: Fantasy or Reality? *Rev Esp Cardiol*. 2009. Vol. 62, № 3. P. 235-8. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)71550-6.

93. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? / G. De Simone, R. Izzo, M. Chinali et al. *Hypertension*. 2010. Vol. 56, № 1. P. 99–104. DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.150128.

94. Defining risk associated with left ventricular hypertrophy patterns as assessed by cardiac magnetic resonance imagingrobert / J. H. Miller, Abdi Ali Ahmed, Yoko Mikami et al. *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, № 11. P. 1118-208. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)34829-5.

95. 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) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *Eur Heart J*. 2013. Vol. 31, № 7. P. 2159–2219. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

96. Goebel B., Kottke D. Global myocardial function in patients with hypertensive heart disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018. Vol. 118. P. 199-216.

97. Nicolas D., Sylvestre N. Prognostic significance of left ventricular concentric remodelling in patients with aortic stenosisValeur pronostique du remodelage

ventriculaire gauche dans la sténose valvulaire aortique. *Archives Of Cardiovascular Diseases*. 2017. Vol. 110. P. 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.05.010>.

98. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage et al. *N. Eng. J. Med.* 1990. Vol. 322, № 22. P. 1561—1566. DOI: 10.1056/NEJM199005313222203.

99. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43, № 3. P. 317-327. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.046.

100. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016. Vol. 29, № 4. P. 1321–1360. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

101. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study / G. P. Aurigemma, J. S. Gottdiener, L. Shemanski et al. *J Am Coll Cardiol*. 2001. Vol. 37, № 4. P. 1042-8. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01110-x.

102. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study / J. N. Bella, V. Palmieri, M. J. Roman et al. *Circulation*. 2002. Vol. 105, № 16. P. 1928-33. DOI: 10.1161/01.cir.0000015076.37047.d9.

103. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E') / J. De Sutter, J. De Backer, N. Van de Veire et al. *Am J Cardiol*. 2005. Vol. 95, № 8. P. 1020-3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.01.021.

104. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A. S. Sharp, R. J. Tapp, S. A. Thom et al. *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, № 6. P. 747-52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp498.



105. Prediction of all-cause mortality by the left atrial volume index in patients with normal left ventricular filling pressure and preserved ejection fraction / D. A. Patel, C. J. Lavie, Y. E. Gilliland et al. *Mayo Clin Proc.* 2015. 90, № 11. P. 1499 – 1505. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.07.021.
106. Association of computed tomography-derived left atrial size with major cardiovascular events in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study / A. A. Mahabadi, M. H. Geisel, N. Lehmann et al. *International Journal of Cardiology.* 2014. Vol. 174, № 2. P. 318 – 323. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.068.
107. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study / S. Yaghi, Y. P. Moon, C. Mora-McLaughlin et al. *Stroke.* 2015. Vol. 46, № 6. P. 1488–1493. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008711.
108. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study / M. H. Raitt, A. S. Volgman, R. G. Zoble et al. *Am. Heart J.* 2006. Vol. 151. P. 390–396. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.019.
109. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? / T. S. Tsang, W. P. Abhayaratna, M. E. Barnes et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. 1018–1023. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.077.
110. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) / T. H. Marwick, T. C. Gillebert, G. Aurigemma et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 16, № 6. P. 577-605. DOI: 10.1093/ehjci/jev076.
111. 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, № 12. P. 2357-63. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.048.
112. Cuspidi C., Rescaldani M., Sala C. Prevalence of echocardiographic left-atrial enlargement in hypertension: a systematic review of recent clinical studies. *Am J Hypertens.* 2013. Vol. 26, № 4. P. 456-64. DOI: 10.1093/ajh/hpt001.

113. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / J. U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015. Vol. 16, № 1. P. 1–11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184.
114. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction / M. Sengelov, P. G. Jorgensen, J. S. Jensen et al. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015. Vol. 8, № 12. P. 1351-1359. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.07.013.
115. Kalam K., Otahal P., Marwick T. H. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014. Vol. 100, № 21. P. 1673-1680. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
116. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, № 36. P. 2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
117. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects / C. Sirbu, L. Herbots, J. D'hooge et al. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006. Vol. 7, № 3. P. 199–208. DOI: 10.1016/j.euje.2005.06.001.
118. Physiologic determinants of left atrial longitudinal strain: a two-dimensional speckle-tracking and three-dimensional echocardiographic study in healthy volunteers / M. H. Miglioranza, L. P. Badano, S. Mihăilă et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol. 29, № 11. P. 1023-1034. DOI: 10.1016/j.echo.2016.07.011.
119. Left atrial strain in patients with arterial hypertension / Cameli M., Lisi M., Righini F. M. et al. *Int. Cardiovasc. Forum J.* 2013. Vol. 1. P. 31-36. DOI: <https://doi.org/10.17987/icfj.v1i1.12>.
120. Association of left atrial reservoir function with left atrial structural remodeling related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: evaluation by two-dimensional speckle-tracking echocardiography / H. Miyoshi, Y.

- Oishi, Y. Mizuguchi et al. *Clin. Exp. Hypertens.* 2015. Vol. 37, № 2. P. 155-165. DOI: 10.3109/10641963.2014.933962.
121. The influence of white-coat hypertension on left atrial phasic function / M. Tadic, C. Cuspidi, B. Pencic et al. *Blood Press.* 2017. Vol. 26, № 2. P. 102-108. DOI: 10.1080/08037051.2016.1219223.
122. Diez J., Frohlich E. D. *Hypertension.* A translational approach to hypertensive heart disease. 2010. Vol. 55, № 1. P. 1–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141887.
123. Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in nondiabetic individuals / H. C. Hung, F. H. Lu, H. T. Wu et al. *Scientific reports.* 2015. Vol. 5. P. 17438. DOI: 10.1038/srep17438.
124. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 coreceptor causes immunodeficiency and craniosynostosis / T. Schwerd, S. R. F. Twigg, D. Aschenbrenner et al. *J Exp Med.* 2017. Vol. 214, № 9. P. 2547-2562. DOI: 10.1084/jem.20161810.
125. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis / K. Song, S. Wang, B. Huang et al. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.).* 2014. Vol.16, № 9. P. 686-92. DOI: 10.1111/jch.12376.
126. Wollert K. C., Chien K. R. Cardiotrophin-1 and the role of gp130-dependent signaling pathways in cardiac growth and development. *J. Mol. Med.* 1997. Vol. 75, № 7. P. 492–501. DOI: 10.1007/s001090050134.
127. Stejskal D., Ruzicka V. Cardiotrophin-1 review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.* 2008. Vol. 152, № 1. P. 9–19. DOI: 10.5507/bp.2008.002.
128. Cardiotrophin-1 activates a distinct form of cardiac muscle cell hypertrophy. Assembly of sarcomeric units in series via gp130/leukemia inhibitory factor receptor-dependent pathways / K. C. Wollert, T. Taga, M. Saito et al. *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271, № 16. P. 9535–9545. DOI: 10.1074/jbc.271.16.9535.
129. Marney A. M., Brown N. J. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond).* 2007. Vol. 113, № 6. P. 267-78. DOI: 10.1042/CS20070123.

130. Березин А. Е. Кардиотрофин-1 - новый прогностический маркер сердечной недостаточности (обзор литературы). *УКР. МЕД. ЧАСОПИС*, 2012. № 1 (87). С 75-80.
131. Garcia-Cenador M. B., Lopez-Novoa J. M., García-Criado F. J. Effects and mechanism of organ protection by cardiotrophin-1. *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20, № 2. P. 246-256. DOI: 10.2174/092986713804806702.
132. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease / A. González, B. López, S. Ravassa et al. *Endocrine*. 2012. Vol. 42, № 1. P. 9–17. DOI: 10.1007/s12020-012-9649-4.
133. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease / Cottone S., Nardi E., Mulè G. et al. *Clin. Nephrol.* 2007. Vol. 67, № 4. P. 209–216. DOI: 10.5414/cnp67209.
134. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy / L. Monserrat, B. Lopez, A. Gonzalez et al. *European heart journal*. 2010. Vol. 32, № 2. P. 177-83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq400.
135. Lopez-Yoldi M., Moreno-Aliaga M. J., Bustos M. Cardiotrophin-1: A multifaceted cytokine. *Cytokine and Growth Factor Rev.* 2015. Vol. 26, № 5. P. 523-532. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.009.
136. Cardiotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction / S. Q. Khan, D. Kelly, P. Quinn et al. *J. Card. Fail.* 2010. Vol. 12, № 8. P. 635–640. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337fe42.
137. Vascular effects of cardiotrophin-1: a role in hypertension? / N. Lopez-Andres, M. A. Fortuno, J. Diez et al. *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28, № 6. P. 1261–1272. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337fe42.
138. Кардіотрофін-1 як маркер функції та стану міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності / М. О. Матохнюк, О. В. Лиманський, В. М. Жебель, О. Л. Старжинська “Вісник Вінницького національного медичного університету”. 2019. Т. 23. №1.

139. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome / C. Natal, M. A. Fortunato, P. Restituto et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 294, № 1. P. 52-60. DOI: 10.1152/ajpendo.00506.2007.
140. Novel marker of myocardial remodeling ST2 and the influence of aldosterone antagonist in patients with heart failure caused by hypertension and ischemic heart disease / O. Barnett, K. Polyetayeva, M. Halkevych et al. *Journal of Hypertension.* 2018. Vol. 36. P. e163. DOI: 10.1097/01.hjh.0000539442.96104.62.
141. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review / M. M. Ciccone, F. Cortese, M. Gesualdo et al. *Molecules.* 2013. Vol. 18, № 12. P. 15314–15328. DOI: 10.3390/molecules181215314.
142. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction / S. Manzano-Fernandez, T. Mueller, D. Pascual-Figal et al. *Am J Cardiol.* 2011. 107, № 2. P. 259-67. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
143. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. McCloskey et al. *Circ. Heart Fail.* 2011. Vol. 4, № 2. P. 180–187. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223.
144. Soluble ST2 and Interleukin-33 in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome / S. Demyanets, V. S. Speidl, I. Tentzeris et al. *Plos One.* 2014. Vol. 9, № 4. P. e95055. DOI: 10.1371/journal.pone.0095055.
145. Tung Y. C., Chu P. H. Soluble ST2: a novel prognostic biomarker of heart failure. *Acta Cardiol. Sin.* 2014. Vol. 30, № 5. P. 501–503.
146. Serial ST2 testing in hospitalized patients with acute heart failure / A. Maisel, A. M. Richards, D. Pasqual-Figal et al. *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 115, № 7. P. 32B–37B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.038>.
147. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham heart study / E. E. Coglianese, M. G. Larson, R. S. Vasan et al. *Clin. Chem.* 2010. Vol. 58, № 12. P. 1673–1681. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153.

148. Soluble ST2 is not independently associated with androgen and estragen status in healthy males and females / B. Dieplenger, M. Egger, W. Poelz et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011. Vol. 49, № 9. P. 1515–1518. DOI: 10.1515/CCLM.2011.239.
149. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients / Y. C. Wang, C. C. Yu, F. C. Chiu et al. *J. Card. Fail.* 2013. Vol. 19, №3. P. 163–168. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.01.010.
150. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network) / M. T. Lonnebakken, R. Izzo, C. Mancusi et al *J Am Heart Assoc.* 2017. Vol. 6, № 3. P. e004152. DOI: 10.1161/JAHA.116.004152.
151. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. C. Tsai, H. Y. Wu, Y. S. Peng et al. *JAMA Intern Med.* 2017. Vol. 177, № 6. P. 792–799. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0197.
152. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014. Vol. 32, № 12. P. 2285–2295. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000378.
153. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials / D. S. Wald, M. Law, J. K. Morris et al. *Am J Med.* 2009. Vol. 122, № 3. P. 290–300. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
154. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial / T. M. MacDonald, B. Williams, D. J. Webb et al. *J Am Heart Assoc.* 2017. Vol. 6, № 11. P. e006986. DOI: 10.1161/JAHA.117.006986.
155. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis / V. S. Conn, T. M. Ruppard, J. A. Chase et al. *Curr Hypertens Rep.* 2015. Vol. 17, № 12. P. 94. DOI: 10.1007/s11906-015-0606-5.
156. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different

- classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016. Vol. 34, № 10. P. 1921–1932. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001052.
157. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study / C. Borghi, F. Tubach, G. De Backer et al. *Int. J. Cardiology*. 2016. Vol. 218. P. 83-88. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.044.
158. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline / P. Muntner, R. M. Carey, S. Gidding et al. *Circulation*. 2018. Vol. 137, № 2. P. 109–118. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582.
159. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальна гіпертензія. Донецьк: Заславський, 2011. 304 с.
160. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Г. Д. Радченко, Т. Г. Слащева, Ю. М. Сіренко, Л. О. Муштенко. *Український кардіологічний журнал*. 2015. № 4. С. 34-44.
161. Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension / B. Uchmanowicz, A. Chudiak, I. Uchmanowicz et al. *Clin Interv Aging*. 2018. Vol. 13. P. 2425-2441. DOI: 10.2147/CIA.S182881.
162. Predictors of Poor Adherence to Hypertension Treatment / R. Gniwa Omezzine, A. Akkara, A. Abdelkafi Koubaa et al. *Tunis Med*. 2019 Vol. 97, № 4. P. 564-571.
163. Барна О. М. Гендерна медицина: проєкція на серцево-судинну фармакотерапію. *Ліки України*. 2008. № 4. С. 165–171.
164. Клінічні підходи до терапії артеріальної гіпертензії у жінок у період постменопаузи / В. Ждан, Є. Кітура, О. Кітура та інші. *Сімейна медицина*. 2019. № 2(82). С. 76-79.
165. Lima R., Wofford M., Reckelhoff J. F. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep*. 2012. Vol. 14, № 3. P. 254-60. DOI: 10.1007/s11906-012-0260-0.
166. Reckelhoff J. F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract*. 2004. Vol. 139. P. 13-19.
167. The gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients / V. I. Podzolkov, A. E. Bragina, J. N. Rodionova, E. K. Panferova. *Rational*

*Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010. Vol. 6, №3. P. 306-310.  
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-3-306-310>.

168. The relationship between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women / H. Cengiz, C. Kaya, S. Suzen Caypinar, I. Alay. *J Obstet Gynaecol*. 2019. Vol. 39, № 4. P. 529-533. DOI: 10.1080/01443615.2018.1534812.

169. Распутіна Л. В. Кашель як прояв побічної дії серцево-судинних засобів. *Мистецтво лікування*. 2006. №3. С.29-35.

170. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events / Y. Yu, J. Chen, D. Li et al. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6. P. 249-255. DOI:10.1038/srep24955.

171. Mavrakanas T. A., Lipman M. L. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors vs. Angiotensin Receptor Blockers for the Treatment of Hypertension in Adults With Type 2 Diabetes: Why We Favour Angiotensin Receptor Blockers. *Can J Diabetes*. 2018. Vol. 42, № 2. P. 118-123. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.11.006.

172. Romero C. A., Orias M., Weir M. R. Novel RAAS agonists and antagonists: clinical applications and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015. Vol. 11, № 4. P. 242–252. DOI: 10.1038/nrendo.2015.6.

173. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk REACH Registry Investigators / L. Potier, R. Roussel, Y. Elbez et al. *Heart*. 2017. Vol. 103, № 17. P. 1339–1346. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310705.

174. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: a 15-year cohort study / H. Y. Wu, C. L. Peng, P. C. Chen et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 5. P. e0177654. DOI: 10.1371/journal.pone.0177654.

175. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in highrisk hypertensive patients: the VALUE trial / S. E. Kjeldsen, S. Julius, G. Mancia et al. *J. Hypertens*. 2006. Vol. 24, № 7. P. 1405–1412. DOI: 10.1097/01.hjh.0000234122.55895.5b.

176. Колесник Т. В. Современные позиции валсартана в кардиологической практике. *Ліки України Плюс*. 2015. № 4 (25). С. 22-28.



177. Messerly F. H. The ABCs of Antihypertensive Therapy. The Second Edition. Lippincott Williams, 2000. 325 p.
178. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension (Review) / B. S. Heran, M. M. Wong, I. K. Heran, J. M. Wright. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. Vol. 8, № 4. CD003822. DOI: 10.1002/14651858.CD003822.pub2.
179. Evaluation of valsartan biopharmaceutics properties / L. M. L. de Castro, J. de Souza, T. G. et al. *Curr Drug Res Rev.* 2019. DOI: 10.2174/2589977511666191210151120.
180. The efficacy of valsartan in essential hypertension and its effects on left ventricular hypertrophy / H. Mutlu, H. Ozhan, B. Okçün et al. *Blood Press.* 2002. Vol. 11, № 1. P. 53-5. DOI: 10.1080/080370502753543963.
181. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30 № 6. P. 1581–1583. DOI: 10.2337/dc06-2493.
182. Viberti G., Wheeldon N. M., MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2002. Vol. 106, № 6. P. 672–678. DOI: 10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a.
183. Кириченко А. А. Сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе (проблемы и пути их решения). *Фарматека.* 2009. N 1. С.17-21.
184. Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study / D. H. Solomon, K. Ruppert, Z. Zhao et al. *Osteoporos Int.* 2016. Vol. 27, № 3. P. 1181–1189. DOI:10.1007/s00198-015-3332-6.
185. Efficacy, safety, and tolerability of valsartan/hydrochlorothiazide in Asian patients with essential hypertension / W. T. Lai, J. E. Park, N. Dongre, J. Wang. *Adv Ther.* 2011. Vol. 28, № 5. P. 427-38. DOI: 10.1007/s12325-011-0014-4.
186. 24-hour ambulatory blood-pressure effects of valsartan and hydrochlorothiazide combinations compared with amlodipine in hypertensive patients at increased cardiovascular risk: a VAST sub-study / L. M. Ruilope, D. Heintz, A. A. Brandão et al.

*Blood Press Monit.* 2005. Vol. 10, № 2. P. 85–91. DOI: 10.1097/00126097-200504000-00006.

187. Effects of force-titrated valsartan/hydrochlorothiazide versus amlodipine/hydrochlorothiazide on ambulatory blood pressure in patients with stage 2 hypertension: the EVALUATE study / Y. Lacourcière, J. T. Jr Wright, R. Samuel et al. *Blood Press Monit.* 2009. Vol. 14, № 3. P. 112–120. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32832a9da7.

188. Randomized study to compare valsartan +/- HCTZ versus amlodipine +/- HCTZ strategies to maximize blood pressure control / D. Zappe, C. C. Papst, P. Ferber, PROMPT Investigators. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 883–892. DOI: 10.2147/vhrm.s8062.

189. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В.М. Коваленка та ін.; Асоц. кардіологів України. Київ : МОПІОН, 2016. 189 с.

190. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S. D. Harlow, M. Gass, J. E. Hall et al. *Menopause.* 2012. Vol. 19, № 4. P. 387-95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.

191. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer et al. *Eur Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2999-3058. DOI:10.1093/eurheartj/ehw272.

192. Про затвердження та впровадження медико -технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012р. № 384. URL: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html).

193. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) / Expert Panel on Detection,

Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001. Vol. 285, № 19. P. 2486-2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.

194. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32 № 7. P. 1359–1366 DOI: 10.1097/HJH.0000000000000221.

195. , O'Brien E., Dolan E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Effective Management of Antihypertensive Drug Treatment *J. Clinical Therapeutics.* 2016. Vol. 38, № 10. P. 2142–2151 DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.08.006.

196. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009. Vol. 22, № 2, P. 107–133. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.023.

197. P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus–2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012. Vol. 34, № 4. P. 290–296 DOI: 10.1159/000343145.

198. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation / R. Yasuda, M. Murata, R. Roberts et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2015. Vol. 16, № 9. P. 1008–1014. DOI: 10.1093/ehjci/jev028.

199. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity / C. Rivas-Gotz, M. Manolios, V. Thohan, S. F. Nagueh *Am J Cardiol.* 2003. Vol. 91 № 6. P. 780 –784. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03433-1.

200. Left atrial function in diastolic heart failure / M. Kurt, J. Wang, G. Torre-Amione, S. F. Nagueh. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009, 2:10–5. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813071.

201. Vincent W. J. Statistics in Kinesiology, second ed. Champaign I. L: Human Kinetics. 1999. 511 p.

202. Bland J. M., Altman D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986. Vol. 1, № 8476. P. 307–310.

203. Tschudin S. Berteau P. C., Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual in a population-based sample. *Arch. Womens Ment. Health*. 2010. Vol. 13, № 6. P. 485-494. DOI: 10.1007/s00737-010-0165-3.
204. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion / C. Costa, T. González-Alujas, F. Valente et al. *Echo Res. Pract.* 2016. Vol. 3, № 2. P. 45–52. DOI: 10.1530/ERP-16-0009.
205. Prognostic value of left atrial reservoir function in patients with severe aortic stenosis: a 2D speckle-tracking echocardiographic study / E. Galli, M. Fournet, E. Chabanne et al. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2016. Vol. 17, № 5. P. 533–541. DOI: 10.1093/ehjci/jev230.
206. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction / S. M. Aung, A. Güler, Y. Güler et al. *Herz*. 2017. Vol. 42, № 2. P. 194–199. DOI: 10.1007/s00059-016-4456-y.
207. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study / M. Bombelli, R. Facchetti, C. Cuspidi et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 64, № 6. P. 1205–1211. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03975.
208. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging / L. P. Badano, T. J. Kolias, D. Muraru et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018. Vol. 19, № 6. P. 591-600. DOI: 10.1093/ehjci/jey042.
209. Incremental prognostic value of diastolic dys-function in low risk patients undergoing echocardiography: beyond Framingham score / A. L. Jaroudi, W. A. Alraies, M. C. Halley et al. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013. Vol. 29, № 7: 1441–50. DOI: 10.1007/s10554-013-0246-2.
210. Sex and race differences in lifetime risk of heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction / A. Pandey, W. Omar; C. Ayers et al. *Circulation*. 2018. Vol. 137, № 17. P. 1814–1823. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031622.

211. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multiracial cohort of postmenopausal women / C. B. Eaton, M. Pettinger, J. Rossouw et al. *Circ. Heart Fail.* 2016, Vol. 9, № 10. P. e002883. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002883.
212. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction / A. Singh, K. Addetia, F. Maffessanti et al. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017. Vol. 10, № 7. P. 735–743. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.08.014.
213. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure / M. Cameli, G. E. Mandoli, F. Loiacono et al. *Heart Fail Rev.* 2016. Vol. 21, № 1. P. 65-76. DOI: 10.1007/s10741-015-9520-9.
214. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population / J. G. Almeida, R. Fontes-Carvalho, F. Sampaio et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018. Vol. 19, № 4. P. 380-386. DOI: 10.1093/ehjci/jex252.
215. Impact of changes in consensus diagnostic recommendations on the echocardiographic prevalence of diastolic dysfunction / O. Huttin, A. G. Fraser, S. Coiro et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017. Vol. 69, № 25. P. 3119-3121 DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.039.
216. A simple, fast and reproducible echocardiographic approach to grade left ventricular diastolic function / B. M. van Dalen, M. Strachinaru, J. van der Swaluw, M. L. Geleijnse. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016. Vol. 32, № 5. P. 743-52. DOI: 10.1007/s10554-015-0832-6.
217. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy / S. L. Davison, R. Bell, S. Donath et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. Vol. 90, № 7. P. 3847–3853 DOI: 10.1210/jc.2005-0212.
218. Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women. *Zaporizhzhia medical journal.* 2018. Vol. 1, № 106. P.19-25.
219. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності

гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя. *Український кардіологічний журнал*. 2019. №3(26). С.19-28.

220. Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction. *East European Science Journal*. 2019. Vol. 6, № 46. P. 33-40.

221. Соколова М. В. Особливості деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою залежно від тиску наповнення лівого шлуночка. *Сучасні аспекти медицини та фармації: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2017 р.). С.113.

222. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Особливості деформації лівих камер серця у жінок в стані менопаузи залежно від наявності гіпертонічної хвороби. *Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2017 р.). С. 30.

223. Соколова М. В. Добове навантаження підвищеним артеріальним тиском та деформаційні властивості міокарду лівого передсердя у жінок в стані менопаузи. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України): Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2018 р.). С. 67.

224. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Взаємозв'язок між об'ємними параметрами та показниками деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою в стані менопаузи. *Український кардіологічний журнал: Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України* (м. Київ, 2018 р.) С.49.

225. Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in hypertensive women with surgical and natural menopause. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. Abstract Book*. 2019. Vol. 20. (Suppl.). P. i1267.

226. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Зміни деформаційних властивостей міокарда у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності структурних змін лівих камер серця. *III Науково-практична кардіо-*

ревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини»: Матеріали науково-практичної конференції. (м. Одеса, 2019 р.). С.29-30.

227. Соколова М. В. Оцінка структурно-функціонального стану лівих камер серця методом спекл-трекінг ехокардіографії у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою без гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. *Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки. Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Харків, 2019 р.). С.45.

228. Соколова М. В. Деформаційні властивості лівих камер серця у гіпертензивних жінок в стані постменопаузи з різними типами ремоделювання лівого шлуночка. *Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя 2019 р). С.113-114.

229. M.V. Sokolova, M.Y. Kolesnyk. Both left atrial and left ventricular multilayer longitudinal strain are impaired in early stages of arterial hypertension in postmenopausal women. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 20. (Suppl.). P. ehz745. 0678.

230. Колесник М. Ю., Соколова М. В. Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортіазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи / *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т.13, №3(31). С. 339–345.

231. Соколова М.В. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії / *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. XVIII, № 3(69). С. 70–77.

232. Чепелевська Л. А., Дзюба О. М. Проблеми медико-демографічної ситуації та заходи з її покращення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 1 (71). С. 19. DOI 10.11603/1681-2786.2017.1.7927.
233. Сіренко Ю. М. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення. *Проблеми безперервної мед. освіти та науки*. 2014. № 2. С. 6–10.
234. Белікова І. В., Костріков А. В. Аналіз епідеміологічної ситуації щодо хвороб системи кровообігу в Україні та Пакистані. *Українська медична стоматологічна академія*. 2019. №2. С 107-108.
235. The WHI OS: Baseline Characteristics of Participants and Reliability of Baseline Measures / R. Langer, E. White, C. Lewis et al. *Ann Epidemiol*. 2003. Vol. 13, N. 9. P. 107-121. DOI: 10.1016/s1047-2797(03)00047-4.
236. Hypertension Across a Woman's Life Cycle / N. K. Wenger, A. Arnold, C. N. Bairey Merz et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Vol. 71, N. 16. P. 1797-1813 DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.033.
237. Динамика факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с длительной хирургической менопаузой. / Е. Ю. Майчук, С. В. Моисеенко, И. В. Воеводина и др. *Проблемы женского здоровья*. 2010. №4 (5). С. 25-30.
238. Long-term overall and disease-specific mortality associated with benign gynecologic surgery performed at different ages / G. L. Gierach, R. M. Pfeiffer, D. A. Patel et al. *Menopause*. 2014. Vol. 21, № 6. P. 592–601. DOI:10.1097/GME.000000000000118.
239. Bauml M. A., Underwood D. A. Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor. *Cleveland Clin J Med*. 2010. Vol. 77, № 6. P. 381-387. DOI: 10.3949/ccjm.77a.09158.
240. Акрамова Э. Г. Спекл-трекинг эхокардиография при артериальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2018. № 1 (112). С.69- 73.
241. The functional role of longitudinal, circumferential and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and



- relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging / Y. Mizuguchi, Y. Oishi, H. Miyoshi et al. *Journal American Society Echocardiography*. 2015. Vol. 21, P. 1138-1144. DOI: 10.1016/j.echo.2008.07.016.
242. How does morphology impact on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy? A single centre experience / G. Finocchiaro, F. Haddad, A. Pavlovic et al. *B. M. J. Open*. 2014. Vol. 4 P. e004814. DOI:10.1136/bmjopen2014-004814.
243. Особливості терапії артеріальної гіпертензії у жінок менопаузальним метаболічним синдромом / В. М. Ждан, Є. М. Кітура, О. Є. Кітура та інші. *Сімейна медицина*. 2013. № 4. С. 165. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed\\_2013\\_4\\_60](http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2013_4_60).
244. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations / L. Te Riet, J. H. van Esch, A. J. Roks et al. *Circ Res*. 2015. Vol. 116, № 6. P. 960-75. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
245. Sex chromosome effects unmasked in angiotensin II-induced hypertension / H. Ji, W. Zheng, X. Wu et al. *Hypertension*. 2010. Vol. 55. № 5. P. 1275-82. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144949.
246. Prevalence of metabolic syndrome in pre and postmenopausal women / R. Marchi, C. M. Dell'Agnolo, T. C. R. Lopes et al. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2017. Vol. 61, № 2. P. 160-166. DOI: 10.1590/2359-3997000000253.
247. Metabolic syndrome and its components in postmenopausal women / M. P. Orgaz Gallego, P. Bermejo Lopez, M. A. Tricio Armero et al. *Nutr Hosp*. 2015. Vol. 32, № 2. P. 656–666. DOI: 10.3305/nh.2015.32.2.9211.
248. Spangenburg E. E., Wohlers L. M., Valencia A. P. Metabolic dysfunction under reduced estrogen levels: looking to exercise for prevention. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2012. Vol. 40, № 4. P 195-203 DOI: 10.1097/JES.0b013e31825eab9f.
249. Julien J., Tranche C., Souchet T. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Epidemiology and prognosis. *Arch. Mal. Coeur. Vais*. 2004. Vol. 97, №3. P. 221—227.
250. Hongxing Wang, Ning-yin Li, Jing Yu. The relationship between the levels of sexual hormones and left ventricular hypertrophy in postmenopausal hypertensive

- women. *Journal of Hypertension*: 2018. Vol. 36. P. e125 DOI: 10.1097/01.hjh.0000548501.46627.74.
251. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling / Maddalena Piro, Roberta Della Bona, Antonio Abbate et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55, № 11. P. 1057-1065. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.065>.
252. Factors associated with global longitudinal strain decline in hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction / N. Soufi Taleb Bendiab, A. Meziane-Tani, S. Ouabdesselam et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2017. Vol. 24, № 14. P. 1463-1472. DOI: 10.1177/2047487317721644.
253. Galderisi M., Trimarco B. Global longitudinal strain: a novel hallmark of cardiac risk in arterial hypertension. *J Hypertens*. 2016. Vol. 34, № 6. P. 1050-1. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000920.
254. Целуйко В. И., Киношенко К. Ю., Мищук Н. Е. Оценка деформации миокарда левого желудочка в клинической практике *Ліки України*. 2014. №9 (185). С. 52-56.
255. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function / R. M. Saraiva, S. Demirkol, S. Buakhamsri et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010. Vol. 23, № 2. P. 172-180. DOI: 10.1016/j.echo.2009.11.003.
256. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-Analysis / F. Pathan, N. D'Elia, M. T. Nolan et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2017. Vol. 30, № 1. P. 59-70. DOI: 10.1016/j.echo.2016.09.007.
257. Rimbasi R. C., Mihaila S., Vinereanu D. Sources of variation in assessing left atrial functions by 2D speckle-tracking echocardiography. *Heart Vessels*. 2016. Vol. 31, № 3. P. 370-381. DOI: 10.1007/s00380-014-0602-8.
258. Дзяк Г. В., Колесник М. Ю. Новые возможности в оценке структурно-функционального состояния миокарда при гипертонической болезни. *Здоров'я України*. 2013. № 1 (21). С. 24–25.

259. Несукай О. Г., Гіреш Й. Й. Зміни геометрії скорочення лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу з різною частотою скорочень серця. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №1. С. 64-69.
260. Hensel K. O., Jenke A., Leischik R. Speckle-tracking and tissue-Doppler stress echocardiography in arterial hypertension: a sensitive tool for detection of subclinical LV impairment. *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014:472562. DOI: 10.1155/2014/472562.
261. Influence of Aging on Level and Layer-Specific Left Ventricular Longitudinal Strain in Subjects Without Structural Heart Disease / R. Abou, M. Leung, M. J. H. Khidir et al. *American Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 120, № 11. P. 2065 – 2072. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.027.
262. Left ventricular longitudinal and circumferential layer-specific myocardial strains and their determinants in healthy subjects / J. Shi, C. Pan, D. Kong et al. *Echocardiography*. 2016. Vol. 33, № 4. P. 510–518. DOI: 10.1111/echo.13132.
263. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease / T. Ishizu, Y. Seo, Y. Kameda et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 63, № 3. P. 500-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
264. Differences in left ventricular functional adaptation to arterial stiffness and neurohormonal activation in patients with hypertension: a study with two-dimensional layer-specific speckle tracking echocardiography / D. Kim, C. Y. Shim, G. R. Hong et al. *Clinical hypertension*. 2017. Vol. 23, № 21. DOI: 10.1186/s40885-017-0078-9.
265. Yang L., Qiu Q., Fang S. H. Evaluation of left atrial function in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy using velocity vector imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014. Vol. 30, № 8. P. 1465–71. DOI: 10.1007/s10554-014-0485-x.
266. Прокофьева Е. Б., Автандилов А. Г. Диастолическая функция левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и без нее в до- и постменопаузальный периоды. *Проблемы женского здоровья*. 2011. № 1, том 6. С. 16-20.
267. Association Between Left Atrial Stiffness Index and Atrial Fibrillation Recurrence in Patients Undergoing Left Atrial Ablation / I. M. Khurram, F. Maqbool,

- R. D. Berger et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016. Vol. 9, № 3. P. e003163. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003163.
268. Left atrial stiffness is superior to volume and strain parameters in predicting elevated NT-proBNP levels in systemic sclerosis patients / A. Porpáczy, Á. Nógrádi, V. Vértes et al. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019. Vol. 35, № 10. P. 1795-1802. DOI: 10.1007/s10554-019-01621-w.
269. The association of surgical versus natural menopause with future left ventricular structure and function: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study / D. Appiah, P. J. Schreiner, C. C. Nwabuo et al. *Menopause.* 2017. Vol. 24, № 11. P. 1269–1276. DOI: 10.1097/GME.0000000000000919.
270. Колесник М. Ю. Динаміка біомаркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіна-1 та анексину v в чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2015. №1 (49), С. 110 -115.
271. Thelle D. S., Arnesen E. CRP level as risk marker of cardiovascular disease? *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2010. Vol. 130, № 5. P. 512–514. DOI: 10.4045/tidsskr.09.1002.
272. Дзяк Г. В., Колесник Т. В., Погорецкий Ю. Н. Суточное мониторирование артериального давления. Днепропетровск: Саммит-Днепропетровск, 2005. 200 с.
273. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2005– 2010. / L. Annemans, E. Spaepen, M. Gaskin et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 67, № 7. P. 960–966. DOI: 10.1136/ard.2007.076232.
274. Low-dose atorvastatin, losartan, and particularly their combination, provide cardiovascular protection in isolated rat heart and aorta / M. Lunder, L. Ziberna, M. Janić et al. *Heart Vessels.* 2013. Vol. 28, № 2. P. 246–254 DOI: 10.1007/s00380-012-0259-0.
275. Association of pulse pressure with all-cause mortality in young adults / J. Li, J. Y. Huang, K. Lo et al. *Postgrad Med J.* 2019. P. postgradmedj-2019-137070. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-137070.

276. Katayama S, Hatano M, Issiki M. Clinical features and therapeutic perspectives on hypertension in diabetics. *Hypertension Research*. 2018. Vol. 41. P. 213–229. <https://doi.org/10.1038/s41440-017-0001-5>.
277. Несукай О. Г., Гіреш Й. Й. Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу при довготривалому лікуванні. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №6. С. 89-95.
278. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography / K. H. Haugaa, B. Goebel, T. Dahlslett et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2012. Vol. 25, №6. P. 667–673. DOI: 10.1016/j.echo.2012.02.004.
279. Changes in speckle-tracking-derived mechanical dispersion index are associated with 30-day readmissions in acute heart failure / M. Favot, R. Ehrman, L. Gowland et al. *Ultrasound J.* 2019. Vol. 11, № 1. P. 9. DOI: 10.1186/s13089-019-0125-8.
280. Effects of Renin–Angiotensin System Inhibition on Left Atrial Function of Hypertensive Patients: An Echocardiographic Tissue Deformation Imaging Study / H. Dimitroula, E. Damvopoulou, G. Giannakoulas et al. *American Journal of Hypertension*. 2010. Vol. 23, № 5. P. 556–561. DOI: 10.1038/ajh.2010.4.
281. Beta-Blocker Use Is Associated With Impaired Left Atrial Function in Hypertension / M. Sardana, A. A. Syed, Z. Hashmath et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol 6. P. e005163. DOI:10.1161/JAHA.116.005163.
282. Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension / M. Kaminski, K. Steel, M. Jerosch-Herold et al. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011. Vol 13. P. 42. DOI: 10.1186/1532-429X-13-42.
283. Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Клінічна ефективність екзогенного L-аргініну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень *Патологія*. 2019. № 3(47). С. 387–394 DOI: 10.14739/2310-1237. 2019.3.188904.

## Додаток А1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики деформаційних властивостей лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності структурних змін лівих камер серця.  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Соколова М.В. Зміни деформаційних властивостей міокарда у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності структурних змін лівих камер серця /М.Ю. Колесник, М.В. Соколова//III Науково-практична кардіо-ревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини». Матеріали науково-практичної конференції – Одеса, 2019 р. – С.29-30.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Місце впровадження: кардіологічне відділення КУ "Дніпрорудненська МЛ ДМР ВР ЗО"
5. Строки впровадження з 08.2019 р. по 10.2019р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): підвищення ступеню виявлення та діагностики структурно-функціональних порушень лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним відділенням  
 КУ "Дніпрорудненська МЛ ДМР ВР ЗО"  
 «10» жовтня 2019р.

*О.С. Соменко* О.С. Соменко



## Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 В.о. головного лікаря  
 КНП «Криворізька міська лікарня  
 №16» КМР  
 Криштопа І.П.  
 (керівник установи в якій проведено впровадження)  
 «04» листопада 2019р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження лівого передсердя шляхом визначення деформації міокарда у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка.  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction//East European Science Journal. – 2019. – №6(46). –Volume 3.– С.33-40. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Місце впровадження: КНП«Криворізька міська лікарня №16»КМР, терапевтичне відділення №1.
5. Строки впровадження з 08.2019 р. по 11.2019р.
6. Загальна кількість спостережень 33
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): підвищення ступеню виявлення та діагностики структурно-функціональних порушень лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:  
Завідуюча терапевтичним відділенням №1  
КНП«Криворізька міська лікарня №16»КМР

  
 Н.О. Тищенко

«04» листопада 2019р.

## Додаток АЗ



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження лівого передсердя шляхом визначення деформації міокарда у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка.  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
 Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Leftatrialmechanicsinpostmenopausalhypertensivewomenwithleftventriclediastolicdysfunction//EastEuropeanScienceJournal. – 2019. – №6(46). –Volume 3.– С.33-40.  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Місце впровадження: відділення діагностики КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім.С.С.Карабелеша»
5. Строки впровадження з 09.2019 р. по 11.2019р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): підвищення ступеню виявлення та діагностики структурно-функціональних порушень лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням діагностики  
 КНП «Херсонська міська клінічна  
 лікарня ім.С.С.Карабелеша»

  
 В.Г. Ревунова

«22» 11 2019 р.



## Додаток А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний лікар  
 ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені  
 академіка М.Д.Стражеска» НАМН України,  
 професор \_\_\_\_\_ Корнацький В.М.  
 «28» 11 2019р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи шляхом визначення деформаційних властивостей міокарда.  
 (назва пропозиції для впровадження)
9. Запорізький державний медичний університет. \_\_\_\_\_  
 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Соколова Марина Володимирівна, Колесник Михайло Юрійович  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
10. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Соколова М.В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя // Український кардіологічний журнал. – 2019. - №3(26) – С.19-28. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
11. Місце впровадження: Київська міська клінічна лікарня №4, 03110, м. Київ вул. Солом'янська, 17
12. Строки впровадження з \_\_\_\_\_ 09.2019 р. по 11.2019 р.
13. Загальна кількість спостережень \_\_\_\_\_ 30
14. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): підвищення ступеня виявлення та діагностики ураження лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи.
15. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:  
 Завідуючий відділом  
 порушення ритму та провідності серця  
 ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені  
 академіка М.Д.Стражеска» НАМН України  
 к.мед.н.  
 «28» 11 2019р.

*М.А.Заяць*

М.А.Заяць

## Додаток А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Комунального  
некомерційного підприємства «Міська  
клінічна лікарня № 8» Харківської міської  
ради Сиротніков Є.Л.

«11» 11 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження лівого передсердя шляхом визначення деформації міокарда у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка.  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction // East European Science Journal. – 2019. – №6(46). – Volume 3. – С.33-40. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Місце впровадження: \_\_\_\_\_
5. Строки впровадження з \_\_\_\_\_ 09.2019 р. по 11.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень \_\_\_\_\_ 30
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): підвищення ступеню виявлення та діагностики структурно-функціональних порушень лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи.
8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням для хворих на інфаркт міокарда №2  
Перемот Я.О.

«20» 11 2019 р.

## Додаток А6



Директор Грецького медичного центру ГМФ «Гіпократи»  
Лазаренко О.В.  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)  
«26» 10 2017 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики змін міокарда у жінок в стані менопаузи шляхом оцінки деформації лівих камер серця залежно від наявності гіпертонічної хвороби  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>2</sup>
3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Соколова М.В. Особливості деформації лівих камер серця у жінок в стані менопаузи залежно від наявності гіпертонічної хвороби /М.Ю. Колесник, М.В. Соколова/Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я. Матеріали науково-практичної конференції – Запоріжжя, 2017 р.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. у роботу діагностичних кабінетів Грецького медичного центру ГМФ «Гіпократи», м. Маріуполь  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2017 р. по 10.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень 45
7. Ефективність впровадження: у відповідності до критеріїв, наведених у джерелах інформації (3), дозволяє підвищити ефективність діагностики змін міокарда лівих камер серця у жінок в стані постменопаузи з гіпертонічною хворобою та з нормальним артеріальним тиском за допомогою оцінки поздовжньої деформації лівого шлуночка та лівого передсердя, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 1-2

8. Зауваження, додатки немає

«26» 10 2017 р.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар Грецького медичного центру ГМФ «Гіпократи»  
(посада, підпис, ПІБ)



Вудаловська Т.С.

*(Handwritten signature)*

## Додаток А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор ТОВ «Медіфаст»

Реброва Н.С.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«31» 10 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження міокарда у гіпертензивних жінок в стані менопаузи, які мають діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, шляхом оцінки деформації лівого передсердя  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction//East European Science Journal. – 2019. – №6(46). – Volume 3. – С.33-40.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019 р. у роботу діагностичних кабінетів ТОВ «Медіфаст», м. Маріуполь

5. Строки впровадження з 08.2019 р. по 10.2019 р.  
(назва лікувально-профілактичної установи)
6. Загальна кількість спостережень 25
9. Ефективність впровадження: у відповідності до критеріїв, наведених у джерелах інформації (3), дозволяє підвищити ефективність діагностики ураження міокарда у жінок в стані постменопаузи з гіпертонічною хворобою та діастолічною дисфункцією лівого шлуночка шляхом оцінки стрейну лівого передсердя, проводити своєчасну корекцію лікувальних заходів у даної когорти пацієнтів на основі результатів дослідження

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 1-2

7. Зауваження, додатки немає

«31» 10 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Головний лікар ТОВ «Медіфаст»  
(посада, підпис, ПІБ)

Чера А.Г.

## Додаток А8



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи на основі дослідження деформаційних властивостей міокарда  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Соколова М.В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя // Український кардіологічний журнал. – 2019. - №3(26) – С.19-28. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Місце впровадження: діагностичне відділення ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, адреса 69063 м Запоріжжя, вул. Академіка Амосова, 83
5. Строки впровадження з 08.2019 р. по 12.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 40
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): дозволяє підвищити ступень виявлення та діагностики структурно-функціональних порушень лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані пост менопаузи на ранніх стадіях захворювання.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>4</sup>
Клінічна ефективність	85%	82%

8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувачка діагностичним відділенням  
 ННМЦ «Університетська клініка»  
 Запорізького державного  
 медичного університету

А.А. Салівон-Гончаренко

« 14 » 20 20 р.

## Додаток А9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Університетської  
клініки Запорізького державного  
медичного університету

Котляревська Е.В.

« 14 » 01 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки ефективності лікування жінок із гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи шляхом визначення динаміки показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, \_\_\_\_\_  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26 \_\_\_\_\_  
Соколова Марина Володимирівна \_\_\_\_\_  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Соколова М.В. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії// Клінічна та експериментальна патологія. – 2019. – Т. XVIII, № 3(69).– С. 70–77. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Місце впровадження: кардіологічне відділення ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, адреса 69063 м Запоріжжя, вул. Академіка Амосова, 83
5. Строки впровадження з \_\_\_\_\_ 11.2019 р. по 01.2020 р.
6. Загальна кількість спостережень \_\_\_\_\_ 28
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): дозволяє удосконалити оцінку ефективності антигіпертензивної терапії у жінок з гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>4</sup>
Клінічна ефективність	97%	91%

8. Зауваження, додатки: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику

Відповідальний за впровадження:  
Завідувачка кардіологічним відділенням  
ННМЦ «Університетська клініка»  
Запорізького державного  
медичного університету  
« 14 » 01 2020 р.


 O.V. Нікітюк

## Додаток А10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор  
 Національної медичної академії  
 післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика  
 д.мед.н., професор, член-кореспондент  
 Національної академії медичних наук  
 України  
 Вдовиченко Ю.П.  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 2019р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Спосіб діагностики ураження лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи шляхом визначення деформаційних властивостей міокарда.  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Соколова Марина Володимирівна, Колесник Михайло Юрійович  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Соколова М.В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя // Український кардіологічний журнал. – 2019. - №3(26) – С.19-28. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2019 рік в навчальний процес кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на
5. Строки впровадження з 09.2019 р. по 11.2019
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: отримані результати впровадженні в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу курсантів на циклі «Спеціалізація з кардіології».
8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри кардіології

Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П.Л. Шупика

д.мед.н., професор



M.M. Долженко

«29» 11 2019 р.

## Додаток А11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Ректор Харківської медичної  
академії післядипломної освіти  
професор Хвилюк О.М.

«24» 11 2019р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження лівого передсердя шляхом визначення деформації міокарда у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка.  
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction//East European Science Journal. – 2019. – №6(46). –Volume 3.– С.33-40. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2019 рік в навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти
5. Строки впровадження з 09.2019 р. по 11.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: отримані результати впровадженні в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів/курсантів.
8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

Завуч кафедри кардіології і функціональної діагностики,  
доцент Жадан А.В.

\_\_\_\_\_

«24» 11 2019р.



## Додаток А12



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки ефективності лікування жінок із гіпертонічною хворобою в стані постменопаузи шляхом визначення динаміки показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, \_\_\_\_\_  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26 \_\_\_\_\_  
Соколова Марина Володимирівна \_\_\_\_\_  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Соколова М.В. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії// Клінічна та експериментальна патологія. – 2019. – Т. XVIII, № 3(69).– С. 70–77. (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2019-2020 н.р. в навчальний процес кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з \_\_\_\_\_ 11.2019 р. по 01.2020 \_\_\_\_\_
6. Загальна кількість спостережень \_\_\_\_\_ 35 \_\_\_\_\_
7. Ефективність впровадження: отримані результати впровадженні в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу лікарів-інтернів.
8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
Сімейної медицини, терапії,  
кардіології та неврології ФПО  
Запорізького державного  
медичного університету  
Д.мед.н., професор \_\_\_\_\_

В.І. Кривенко

«11» 01 2020р.

## Додаток А13



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Запорізького державного медичного університету  
 Д.мед.н., професор  
 Візір В.А.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики ураження лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи шляхом визначення деформаційних властивостей міокарда.  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, \_\_\_\_\_  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26 \_\_\_\_\_  
Колесник Михайло Юрійович, Соколова Марина Володимирівна \_\_\_\_\_  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Колесник М.Ю., Соколова М.В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя // Український кардіологічний журнал. – 2019. - №3(26) – С.19-28. \_\_\_\_\_  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2019 рік в навчальний процес мультиmodalної діагностики та  
Пропедевтики Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з \_\_\_\_\_ 09.2019 р. по 11.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень \_\_\_\_\_ 25
7. Ефективність впровадження: отримані результати впровадженні в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів.
8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
мультиmodalної діагностики та  
пропедевтики  
Запорізького державного  
медичного університету  
Д.мед.н., професор

В.В. Сиволап

« 25 » 11 2019 р.

**Додаток Б****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ**

- 1) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Деформація лівих камер серця у жінок з гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка та дилатації лівого передсердя. *Український кардіологічний журнал*. 2019. №3(26). С.19-28. (Дисертантом здійснено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка до друку).
- 2) Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in postmenopausal hypertensive women with left ventricle diastolic dysfunction. *East European Science Journal*. 2019. Vol. 6, № 46. P. 33-40. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання та оформлення статті).
- 3) Колесник М.Ю., Соколова М.В. Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортіазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані пост менопаузи. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019., №3(31). С. 339–345. (Дисертанту належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку, аналіз результатів, написання статті).
- 4) Соколова М.В. Динаміка показників деформації лівого шлуночка та маркерів кардіального ремоделювання ST-2 і кардіотрофіну-1 у жінок із гіпертонічною хворобою в постменопаузі під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. № 3(69). С. 70–77.
- 5) Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Reliability of two-dimensional speckle tracking echocardiography in assessment of left atrial function in postmenopausal hypertensive women. *Zaporizhzhia medical journal*. 2018. Vol. 1, № 106. P.19-25. (Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих,

статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написання та оформлення статті).

- 6) Колесник М. Ю., Соколова М.В. Неінвазивна діагностика ураження лівого передсердя: діагностичні можливості спекл-трекінг ехокардіографії (огляд літератури та власні спостереження). *Серце і судини*. 2017. №3(59). С.92-99. (Дисертантом проведений огляд літератури, узагальнення даних, підготовка статті до друку).
- 7) Kolesnyk M. Y., Sokolova M. V. Left atrial mechanics in hypertensive women with surgical and natural menopause. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. Abstract Book*. 2019. Vol. 20. (Suppl.). P. i1267. (Дисертантом проведено відбір хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).
- 8) M.V. Sokolova, M.Y. Kolesnyk. Both left atrial and left ventricular multilayer longitudinal strain are impaired in early stages of arterial hypertension in postmenopausal women. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. (Suppl.). P. ehz745. 0678. (Дисертантом проведено відбір хворих і їх інструментальне обстеження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, написання тез).
- 9) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Зміни деформаційних властивостей міокарда у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності структурних змін лівих камер серця. *III Науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини»*: Матеріали науково-практичної конференції. (м. Одеса, 2019 р.). С.29-30. (Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).
- 10) Соколова М. В. Оцінка структурно-функціонального стану лівих камер серця методом спекл-трекінг ехокардіографії у жінок в постменопаузі з гіпертонічною хворобою без гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. *Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки. Досягнення профілактичної медицини як основа*

*збереження здоров'я і благополуччя: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Харків, 2019 р.). С.45.

- 11) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Взаємозв'язок між об'ємними параметрами та показниками деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою в стані менопаузи. *Український кардіологічний журнал: Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України* (м. Київ, 2018 р.) С.49. (Дисертантом проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку даних, написання тез).
- 12) Соколова М. В. Добове навантаження підвищеним артеріальним тиском та деформаційні властивості міокарду лівого передсердя у жінок в стані менопаузи. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України): Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2018р.). С. 67.
- 13) Соколова М. В. Особливості деформації лівого передсердя у жінок з гіпертонічною хворобою залежно від тиску наповнення лівого шлуночка. *Сучасні аспекти медицини та фармації: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2017 р.). С.113.
- 14) Колесник М. Ю., Соколова М. В. Особливості деформації лівих камер серця у жінок в стані менопаузи залежно від наявності гіпертонічної хвороби. *Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя, 2017 р.). С. 30. (Дисертанту належить ідея тез, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).
- 15) Соколова М. В. Деформаційні властивості лівих камер серця у гіпертензивних жінок в стані постменопаузи з різними типами ремоделювання лівого шлуночка. *Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019: Матеріали науково-практичної конференції* (м. Запоріжжя 2019 р). С.113-114.

## Додаток В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології» (м.Запоріжжя, 2017 р.) — усна доповідь.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2017» (м.Запоріжжя, 2017р.) — усна доповідь, публікація тез.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м.Запоріжжя, 2017р.) — усна доповідь, публікація тез.
4. Конгрес Європейської Асоціації Кардіоваскулярної Візуалізації (м. Мілан, 2018 р.) — постерна доповідь, публікація тез.
5. XIX Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 2018 р.) — публікація тез.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування Запорізького державного медичного університету МОЗ України)» (м. Запоріжжя, 2018 р.) — усна доповідь, публікація тез.
7. Конгрес Європейської Асоціації Кардіоваскулярної Візуалізації (м. Відень, 2019 р.) — усна доповідь.
8. Конгрес Європейського Товариства Кардіологів спільно з Світовим кардіологічним конгресом (м. Париж, 2019 р.) — модерована постерна доповідь, публікація тез.
9. III Науково-практична кардіо-ревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2019 р.) — усна доповідь, публікація тез.
10. Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвячена Дню науки «Досягнення профілактичної медицини

як основа збереження здоров'я і благополуччя» (м. Харків, 2019 р.) — усна доповідь, публікація тез.

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019» (м. Запоріжжя, 2019 р.) — усна доповідь, публікація тез.