

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

ЛІСОВА ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.12-008.331-06:616.13-
005-031.21]: 616.153.915-07

**ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ
РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ ПІСЛЯ ІШЕМІЧНОГО МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ**

14.01.11 - кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дніпропетровськ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Березін Олександр Євгенійович,

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри внутрішніх хвороб 2.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Хомазюк Тетяна Анастасіївна,**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини;

доктор медичних наук, професор **Ковалевська Людмила Андріївна,**

Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини №4.

Захист відбудеться «__»_____2015р. о__годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (49044, м. Дніпропетровськ, Жовтнева площа, 2а).

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

Автореферат розісланий «__»_____2015р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент

І. Я. Будзак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності серед дорослого населення в більшості країн світу (World Health Organization, 2014). В нашій країні загальна захворюваність АГ сягає понад 12 млн. осіб, що складає 31% дорослого, 35% працездатного населення та 44% осіб похилого віку. У той же час АГ на сьогоднішній день є основним фактором ризику розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярної патології, які на 88% визначають рівень смертності від захворювань системи кровообігу (Мищенко Т.С., 2010).

За останні роки накопичено багато наукової інформації щодо ремоделювання серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) після перенесеного ішемічного півкульового мозкового інсульту (Wright C.B., Moon Y., Paik M.C., et al., 2014; Dell'Agnello U., Taddei S., 2014). Наукові досягнення у світі з досліджуваної проблеми присвячені обговоренню деяких питань, що стосуються основних механізмів реалізації ремоделювання судин як компоненту неоангіогенезу та перспектив використання біологічних маркерів для оцінки інтенсивності цих процесів і взаємозв'язку з негативним перебігом захворювання в ранньому відновлювальному періоді при ішемічному мозковому інсульті (ІМІ) у хворих на ГХ.

Традиційно як одну з найбільш важливих детермінант інтенсивності ремоделювання судин розглядають розмір і/або вираженість дисфункції ендотелію (Dorn G.W. II, 2009). Спроби оцінки інтенсивності ремоделювання судин тривалий час зводилися до серійних вимірювань товщини і кінетики стінок, аналізу характеристик релаксації судин на тлі гіпервентиляції, реактивної гіперемії та деяких фармакологічних стрес-тестів (Kobayashi T., Solaro R.J. et al., 2010). Разом з тим, лише деякі параметри, які описують зміни конфігурації та товщину інтимо-медіального сегменту артерій, що традиційно оцінюються за допомогою дуплексної імпульсної та/або тканинної доплерографії, мають прогностичну цінність у цьому відношенні. Але чутливість, специфічність та позитивна прогностична цінність описаних змін у хворих на ГХ після перенесеного півкульового ІМІ не є оптимальними (Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W. et al., 2009), тому використання біологічних маркерів з метою оцінки діагностичного та прогностичного значення ремоделювання судин є перспективним у цієї когорти хворих і може мати високий прогностичний потенціал.

Встановлено, що одним з основних індукторів і регуляторів судинного ремоделювання є васкулярний ендотеліальний фактор росту-1 (ВЕФР-1). Отримані дані свідчать, що ВЕФР-1 безпосередньо впливає на міграцію ендотеліоцитів, проліферацію гладком'язових клітин, фіброblastів та призводить до формування

нових судин. Разом з цим, описаний ефект є системним, і дотепер не з'ясована клінічна та прогностична значущість неоангіогенезу та ремоделювання судин під впливом ВЕФР-1 при ІМІ. Так, неоангіогенез інтракраніальних артерій, розташованих поряд із фокусом інфаркту, може бути цілком сприятливим. Навпаки, неоваскуляризація судинної стінки, наприклад каротид, у зоні атероми є фактором дестабілізації і ризику атеротромбозу. Створення прогностичної моделі еволюції ІМІ у хворих із ГХ на підставі оцінки концентрації ВЕФР-1 потребує додаткового моніторингу вмісту біологічних маркерів, які відображають потужність атеросклеротичної та прозапальної складових ремоделювання судин. Серед них важливе місце займає металопротіназа-9 (ММП-9) та високочутливий С-реактивний протеїн (вч-СРП), які мають сильні прогностичні властивості. Однак їх роль як індикаторів еволюції ішемічного пошкодження мозкової тканини не з'ясовано. Після півкульового ІМІ експресія ММП-9 починає зростати вже через декілька годин і добре корелює з тяжкістю порушення регіонарної перфузії (Wilson E.M., Moainie S.L. et al., 2003). З іншого боку, сприятливий вплив статинів відносно обмеження ремоделювання судин тісно асоціюється з їх здатністю супресувати активність ММП-9 та СРП (Papadopoulos D.P., Economou E.V. et al., 2004), але їх внесок щодо модуляції циркулюючого рівня ВЕФР-1 ще не з'ясований. Таким чином, поєднане визначення біологічних маркерів ремоделювання судин може суттєво підвищити чутливість, специфічність та прогностичну цінність загальної оцінки негативного перебігу ГХ і бути підґрунтям для модифікації тактики лікування статинами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету «Патогенетичні, клінічні і прогностичні особливості уражень органів-мішеней у хворих з серцево-судинними захворюваннями і розробка та обґрунтування нових напрямків діагностики, профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0108U005117) і «Клініко-патогенетичні, структурно-функціональні і лікувально-прогностичні аспекти перебігу серцево-судинних захворювань за наявності коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0114U001394).

Мета дослідження – встановити інформативні показники ремоделювання серця та судин у хворих на артеріальну гіпертензію після ішемічного мозкового інсульту щодо прогнозування повторних несприятливих серцево-судинних подій у відновлювальному періоді та превентивний вплив аторвастатину.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості перебігу артеріальної гіпертензії, ремоделювання серця і судин у хворих після перенесеного ішемічного мозкового інсульту.
2. Встановити прогностичний потенціал загальноприйнятих факторів ризику

серцево-судинних подій та показників ремоделювання серця та судин у хворих після перенесеного ішемічного мозкового інсульту.

3. Порівняти діагностичну та прогностичну цінність біологічних маркерів ремоделювання судин у пацієнтів протягом відновлювального періоду після ішемічного мозкового інсульту.

4. Розробити алгоритм прогнозування несприятливих серцево-судинних подій у хворих на артеріальну гіпертензію протягом року після перенесеного ішемічного мозкового інсульту.

5. Вивчити вплив додавання аторвастатину до комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію після ішемічного мозкового інсульту на ремоделювання серця та судин.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія після ішемічного мозкового інсульту.

Предмет дослідження: показники системного АТ, стан ремоделювання серця та судин, вміст вч-СРП, ВЕФР-1 та ММП-9 плазми крові, клінічні наслідки та прогноз перебігу захворювання, зміни даних показників під впливом терапії аторвастатином.

Методи дослідження: загальноклінічні, ультразвукове дослідження та дуплексне сканування екстракраніальних артерій з визначенням параметрів судинного ремоделювання, імуноферментне визначення рівня вч-СРП, ВЕФР-1 та ММП-9 плазми крові та біохімічне дослідження ліпідного спектру крові.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше доведено прогностичний потенціал зниження абсолютного значення коефіцієнта еластичності стінки загальної сонної артерії щодо виникнення повторних несприятливих серцево-судинних подій у хворих на АГ після ІМІ. Вперше встановлено переваги визначення феномена зростання плазмового вмісту ВЕФР-1 перед піковими випадковими вимірюваннями цього біомаркера у хворих на АГ після мозкового ішемічного інсульту. Вперше визначено, що дослідження пікових плазмових рівнів ВЕФР-1, вч-СРП та ММП-9 на 21 добу після мозкової катастрофи дає можливість прогнозувати несприятливий перебіг відновлювального періоду у хворих на АГ. Вперше встановлено виражений дозозалежний ефект аторвастатину стосовно зниження плазмового вмісту ММП-9 та вч-СРП. Розширено данні про те, що аторвастатин у дозах 60-80 мг асоціюється з поліпшенням прогнозу перебігу захворювання на тлі зниження кумулятивної частоти серцево-судинних подій у хворих на АГ протягом року після ІМІ.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено необхідність визначення плазмового вмісту ВЕФР-1 впродовж шести місяців для індивідуалізованого прогнозу несприятливих серцево-судинних подій у хворих на АГ після ІМІ. На підставі оцінки плазмових рівнів ВЕФР-1, вч-СРП та ММП-9 розроблено алгоритм прогнозування несприятливих серцево-судинних подій у хворих

на АГ протягом року після перенесеного ІМІ. Доведено необхідність призначення аторвастатину у дозі 60-80 мг хворим на АГ після ІМІ з метою поліпшення прогнозу перебігу захворювання. Результати, отримані в ході дослідження, можуть бути використані в роботі лікаря загальної практики - сімейної медицини, терапевта, кардіолога.

За результатами роботи отримано патент на корисну модель №78270, МПК (2013.01) G01N33/00 A61B 5/00 «Спосіб діагностики підвищеного ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії протягом року після перенесеного мозкового ішемічного півкульового інсульту».

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практику та використовуються у роботі кардіологічного відділення 4-тої міської клінічної лікарні, м. Київ; кардіологічного відділення Військово-медичного клінічного Центру Південного Регіону, м. Одеса; ревматологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні; терапевтичного відділення Вінницького обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення; неврологічного відділення КУ «Обласна клінічна лікарня», м. Суми; кардіологічного відділення КУ «6-та міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя; кардіологічного відділення КУ «Обласна клінічна лікарня», м. Запоріжжя; кардіологічного відділення №1 КУ «2-га міська клінічна лікарня», м. Мелітополь; кардіологічного відділення філії Приазовської регіональної клініки «Медифаст», м. Бердянськ.

Результати дисертації впроваджені в навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедри внутрішніх хвороб №4 Одеського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пірогова, кафедри сімейної медицини з курсами пропедевтики внутрішніх хвороб та ендокринології Сумського державного університету, кафедри кардіології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно здійснений інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, а також проведено клінічне обстеження всіх пацієнтів, дослідження параметрів судинного ремоделювання методом ультразвукової доплерографії. Автор безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, що досліджувалися, самостійно проводив призначення гіполіпідемічної терапії і здійснював контроль її

ефективності. Дисертантом особисто проаналізовано результати дослідження, проведена їх статистична обробка, власноруч написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнській конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2012» (Запоріжжя, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука - в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2012), Всеукраїнській конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013» (Запоріжжя, 2013), XI Міжнародному симпозиумі «Mechanisms of Vasodilatation» (Цюріх, Швейцарія, 2013), III Міжнародній кардіологічній конференції (Дубровник, Хорватія, 2013), Всесвітньому Конгресі з артеріальної гіпертензії (Стамбул, Турція, 2013), XI Міжнародній конференції з ядерної кардіології та серцевої комп'ютерної томографії (Берлін, Німеччина, 2013), Європейському Конгресі Euro PRevent (Амстердам, Нідерланди, 2014), Європейському Конгресі Euro Heart Care (Ставенджер, Норвегія, 2014), II Міжнародній конференції «Heart & Brain» (Париж, Франція, 2014).

Апробація роботи проведена 3 грудня 2014 року на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 2; внутрішніх хвороб 3; загальної практики-сімейної медицини; клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології; нервових хвороб Запорізького державного медичного університету.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з яких 8 статей – у фахових наукових виданнях (1 – без співавторів), 5 статей – в іноземних наукових виданнях (1 – без співавторів), 13 статей – у наукових журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Наукова праця викладена на 183 сторінках друкованого тексту. Основний обсяг дисертації становить 148 сторінок, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та опису методів дослідження, 3 розділів власних спостережень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, містить 20 таблиць та 22 рисунки. Бібліографія викладена на 27 сторінках та включає 232 джерела, серед них кирилицею – 38, латиницею – 194.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дизайн запланованого дослідження був визначений як відкрите, когортне, проспективне спостереження в паралельних групах хворих впродовж 52-х тижнів.

В цілому для вирішення завдань, які поставлені в дослідженні, було залучено 102 хворих на ГХ III стадії з документованим атеросклерозом сонних артерій (стеноз \square 30 % та/або ТИМ \geq 0,9) у віці від 54 до 72 років (середній вік – 58,3 \pm 4,3 років), через 3 тижні після перенесеного ІМІ. До виникнення ішемічного мозкового інсульту пацієнти мали підвищені цифри АТ протягом 8,9 \pm 0,9 років. Всі хворі на АГ (78 осіб – з 1 ступенем АГ і 24 – з 2 ступенем АГ) мали контрольовані цифри АТ (менше за 140/90 мм рт. ст.) при включенні в дослідження. Контрольну групу склали 25 хворих на ГХ II стадії високого та дуже високого ризику, середній вік яких склав 57,2 \pm 2,4 років. Серед них 18 хворих мали АГ 1 ступеня та 7 хворих – 2 ступеня тяжкості. При аналізі анамнестичних даних встановлено, що ці пацієнти в середньому страждали на АГ протягом 8,0 \pm 1,2 років та при включенні в дослідження мали контрольовані цифри АТ (систоличний АТ – 134,8 \pm 1,5 мм рт. ст., діастолічний АТ – 79,2 \pm 1,5 мм рт.ст.). Друга контрольна група складалась з 24 практично здорових осіб, в середньому віці 58,5 \pm 2,3 роки. Всі включені у дослідження особи знаходилися на стаціонарному обстеженні і лікуванні в кардіологічному і неврологічному відділеннях комунальної установи «Міська лікарня №6», м. Запоріжжя, або звертались амбулаторно в поліклініку комунальної установи «Міська лікарня №6», м. Запоріжжя.

При верифікації діагнозу, проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.06., рекомендації Української Асоціації кардіологів (2012) та Європейського товариства кардіологів (2013), а також у всіх хворих на ГХ III стадії лікування, яке було призначено до включення в дослідження і після, відповідало вимогам Наказу МОЗ України від 17.08.2007 № 487 щодо Клінічного Протоколу надання медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт.

Критерії включення в дослідження: наявність ГХ III стадії; перенесений ІМІ, за даними контрастної спіральної комп'ютерної томографії (апарат "Somatom Spirit", Siemens, Німеччина) в перші 72 години після виникнення неврологічного дефіциту, в період ранньої клінічної стабілізації; досягнення адекватного контролю за величинами АТ на рівні \leq 140 / 90 мм рт.ст.; вік пацієнтів від 18 років; синусовий ритм на ЕКГ; добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: наявність ішемічної хвороби серця; симптоматична АГ; наявність ХСН III-VI ФК по NYHA; фракція викиду ЛШ нижче за 45%; гемодинамічно значущі порушення ритму серця, що вимагають медикаментозної корекції; наявність аутоімунних захворювань; хронічна ниркова недостатність III-VI стадій; наявність діабетичної нефропатії; цукровий діабет (ЦД) 1-го типу; постійна терапія тіазолідиндіонами; тяжкі захворювання печінки та нирок; онкологічні захворювання; ожиріння III-VI ступенів; гострі інфекційні та

запальні захворювання протягом 3 тижнів до моменту включення пацієнта в дослідження; перенесений геморагічний мозковий інсульт, інтракраніальний крововилив або черепно-мозкова травма протягом 3 місяців до включення в дослідження.

Для всіх хворих на ГХ III стадії ініціальна тяжкість мозкового інсульту була встановлена за допомогою шкали NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) впродовж першої доби після госпіталізації. Функціональну здатність пацієнтів оцінювали за допомогою шкали Бартел і модифікованої шкали Ренкіна при надходженні пацієнта в стаціонар та через 3 тижні лікування з прийняттям рішення про відповідність стану хворого періоду ранньої клінічної стабілізації.

Для верифікації клінічно значущих кардіоваскулярних подій використовували метод інтерв'ю з інтервалом 1 місяць, а також ревіювання доступної медичної документації протягом 1 року спостереження. В якості клінічних точок враховували всі серцево-судинні події, а саме: повторний інсульт або ТІА, раптова смерть, ЦД, ХСН, а також потребу в госпіталізації з цих причин. Всі дані про виниклі серцево-судинні події представляли як кумулятивні.

Всім досліджуваним особам проводили комбіноване добове моніторування АТ та ЕКГ упродовж 24 год. за допомогою апарату «Кардіотехніка» (Санкт-Петербург), ехокардіографію та ультрахвильове дуплексне сканування сонних артерій на сканері «SSA-660 Xario» (Toshiba, Японія).

Вміст ВЕФР-1 у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «ВЕФР-1 ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Вміст ММП-9 у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «Human ММП-9 ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Вміст вч-СРП вимірювали за допомогою нефелометричної техніки на напівавтоматичному аналізаторі «Sirios» (Італія) відповідно до інструкції щодо використання комерційних лабораторних наборів (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Збір плазми крові для імуноферментних аналізів у хворих на ГХ III стадії здійснювали на 21 добу після виникнення ішемічного інсульту та на 6-му місяці спостереження.

За програмою довготривалого спостереження за хворими на ГХ III стадії після перенесеного ІМІ було сформовано когорту пацієнтів (n=56), які отримували аторвастатин протягом 52 тижнів. Частина хворих, які отримували відносно низьку добову дозу препарату (20-40 мг на добу), було віднесено до першої групи спостереження (n=34). У разі не досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ менше за 1,8 ммоль/л протягом періоду госпіталізації після цереброваскулярної події хворі другої групи (n=22) впродовж року спостереження отримували відносно високу дозу аторвастатину (60-80 мг на добу).

Статистичну обробку отриманих даних проводили зі застосуванням пакету прикладних програм «SPSS for Windows v. 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США)» і «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR12D833214FAN5). При «нормальному» розподілі отримані дані були представлені у вигляді середнього \pm стандартної помилки середнього ($M \pm m$). При розподілі, що відрізняється від «нормального», отримані дані представлені у вигляді медіани (Me) і міжквартильного діапазону (25-75 процентіль). Для оцінки розбіжностей вибірових сукупностей, що мали «нормальний» розподіл, був використаний t-тест Стюдента (t-Student) для парних та t-тест для залежних вибірок. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», були використані U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Withney) для порівняння двох незалежних вибірок. Для оцінки динамічних змін усередині груп застосовували непараметричний тест Уїлкоксона (Wilcoxon) для парних величин. При порівнянні дискретних змінних використовували критерій χ^2 за Пірсоном (Pearson) та за методом МакНемара (McNemar). Кореляційний зв'язок між різними показниками визначали шляхом однофакторного кореляційного аналізу залежно від виду розподілу: при відповідності «нормальному» розподілу використовували коефіцієнт кореляції Пірсона, при непараметричному розподілі оцінювали ранговий коефіцієнт кореляції за Спірменом. Для оцінки виду зв'язку та прогнозування значень змінних використовували регресійний аналіз. Потенційні фактори, які могли б асоціюватися з настанням кумулятивних клінічних подій, були ідентифіковані за допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA). У подальшому в мультиваріантній пропорційній моделі Кокса були верифіковані предиктори серцево-судинних подій протягом 1 року спостереження. За допомогою ROC-аналізу (Receiver operating curve characteristic) були встановлені концентрації біомаркерів з найбільш оптимальною прогностичною цінністю щодо кумулятивної клінічної точки. Криві виживання Каплана-Мейера були побудовані для груп пацієнтів з різними концентраціями біологічних маркерів серцево-судинного ремоделювання. Для визначення прогностичної цінності маркерів серцево-судинного ремоделювання при ГХ III стадії використовували багатофакторний покроковий дисперсійний та дискримінантний аналізи. Для зіставлення прогностичної цінності застосовували методи рекласифікації з розрахунком показників IDI (integrated discrimination index) і NRI (net reclassification improvement) за звичайними методиками. Під час перевірки статистичних гіпотез нульову гіпотезу не враховували при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Основна когорта дослідження складалася з 102 пацієнтів з ГХ III ст. через 3 тижні після перенесеного ІМІ. Всі хворі на ГХ III стадії (78 осіб з АГ 1 ступеня і 24 – 2 ступеня) мали контрольовані цифри АТ (менше за 140/90 мм рт. ст.) при включенні в дослідження. Після підписання інформованої згоди впродовж всього періоду спостереження було

zareєстровано 57 серцево-судинних подій, серед яких 4 – смертельні (2 фатальних інсульти і 2 фатальних інфаркти міокарда), 6 – клінічно значущих епізодів аритмій (фібриляція передсердь), 17 – вперше виявлених випадків ІХС (стенокардії напруги I-II функціональних класів), 9 – повторних інсультів (5 – лакунарних і 2 – кардіоемболічних), 10 – нових випадків цукрового діабету 2 типу; у 4 хворих розвинулась ХСН та 7 – мали повторні госпіталізації внаслідок серцево-судинних причин. Необхідно відзначити, що всі хворі на ГХ, незалежно від стадії та ступеню АГ, були включені в дослідження при досягненні цільового рівня офісного АТ менше за 140/90 мм рт.ст.

Як свідчать отримані дані, у хворих на ГХ II та III стадії має місце збільшення КДО ЛШ, КСО ЛШ на фоні зниження ФВ ЛШ у порівнянні зі здоровими особами. При цьому лише КДО ЛШ у пацієнтів з ГХ III стадії статистично значуще перевищував цей показник у хворих на ГХ II стадії. Медіани КСО ЛШ, ФВ ЛШ та ЧСС суттєво не різнились. Медіани товщини стінок ЛШ, ІММ ЛШ та 2H/D для всіх хворих на ГХ незалежно від її стадії вірогідно перевищували такі, що були притаманні здоровим особам. Однак між когортами хворих на ГХ II та III стадій статистично значущих відмінностей за цими показниками не встановлено.

Аналіз ТМК у обстежених осіб показав, що у всіх хворих на ГХ типовим було формування гіпертрофічного або псевдонормального профілю порушення ТМК. Наявність гіпертрофії ЛШ було встановлено у 22 хворих (91,7%) на ГХ II стадії та 99 (97,1%) - на ГХ III стадії ($p > 0,05$). Серед здорових осіб ознак гіпертрофії ЛШ не виявлено. Серед пацієнтів з ГХ II та III стадії нормальну геометрію ЛШ визначили у 8,3% та 2,9% відповідно. Концентричний ремоделінг виявили вірогідно рідше в когорті хворих на ГХ III стадії у порівнянні з хворими на ГХ II стадії (8,8% проти 12,5%; $p < 0,05$). Аналогічні співвідношення виявили і для концентричної гіпертрофії ЛШ, яку частіше діагностували у хворих на ГХ III стадії ($42,2 \pm 3,1\%$) у порівнянні з хворими на ГХ II стадії ($25,0 \pm 2,2\%$; $p < 0,05$). Ексцентричну форму гіпертрофії міокарда виявили у $54,2 \pm 4,1\%$ хворих на ГХ II стадії та у $46,1 \pm 4,0\%$ хворих на ГХ III стадії ($p < 0,05$).

При аналізі показників ремоделювання судин у обстежених встановлено, що у хворих на ГХ II та III стадії ТІМС загальної сонної артерії була достовірно вище ніж у здорових осіб. При цьому всі показники еластичності були достовірно нижчими, аніж у здорових. При зіставленні параметрів ремоделювання судин у хворих на ГХ II та III стадії виявили, що лише еластичність судинної стінки демонструвала статистично значущі відмінності між обома групами дослідження ($p < 0,05$). Усі інші показники ремоделювання судин у хворих на ГХ III стадії були нижчі за ті, що реєструвались у хворих на ГХ II стадії. Суттєвих відмінностей між величинами ТІМС загальної сонної артерії в обох групах хворих не отримано.

Аналіз плазмових рівнів біологічних маркерів ремоделювання судин у хворих на ГХ III стадії виявив, що медіана вмісту ВЕФР-1, ММП-9 і вч-СРП становила 344,87 пг/мл (95% ДІ = 245,67-493,45 пг/мл), 823,77 нг/мл (95% ДІ = 592,21-1235,72) та 5,91 мг/л (95% ДІ = 2,90-10,55 мг/л) відповідно. Водночас для всіх хворих на ГХ медіани біологічних маркерів були вірогідно вищими за ті, що спостерігали у здорових осіб. Крім того, у хворих на ГХ II стадії плазмовий рівень біомаркерів був статистично значуще нижчим за той, ніж у хворих на ГХ III стадії.

Мультиваріантний аналіз встановив, що рівень ВЕФР-1 незалежно асоціювався лише із вмістом ММП-9 ($r = 0,430$; $p < 0,05$), рівнем вч-СРП ($r = 0,412$; $p < 0,05$), показником еластичності загальної сонної артерії ($r = 0,348$; $p < 0,05$) та ЦД 2 типу в анамнезі ($r = 0,314$; $p < 0,05$).

Плазмовий рівень ММП-9 проявив асоціацію із вмістом ВЕФР-1 ($r = 0,445$; $p < 0,05$), рівнем вч-СРП ($r = 0,414$; $p < 0,05$), показником еластичності загальної сонної артерії ($r = 0,367$; $p < 0,05$), ТІМС загальної сонної артерії ($r = 0,323$; $p < 0,05$), наявністю концентричної форми гіпертрофії ЛШ ($r = 0,318$; $p < 0,05$) та ЦД 2 типу в анамнезі ($r = 0,314$; $p < 0,05$).

За даними проведеного мультиваріантного аналізу, рівень вч-СРП незалежно асоціювався лише із вмістом ММП-9 ($r = 0,414$; $p < 0,05$), ВЕФР-1 ($r = 0,412$; $p < 0,05$), показником еластичності загальної сонної артерії ($r = 0,346$; $p < 0,05$), ТІМС загальної сонної артерії ($r = 0,312$; $p < 0,05$), наявністю концентричної форми гіпертрофії ЛШ ($r = 0,308$; $p < 0,05$) та ЦД 2 типу в анамнезі ($r = 0,306$; $p < 0,05$).

За отриманими даними, рівень вч-СРП у хворих на ГХ II та III стадії суттєво не залежав від геометрії ЛШ, але між групами хворих з різними стадіями ГХ та одним типом вентрикулярної геометрії встановлено вірогідні розбіжності значень цього біомаркера. Цікаво, що навіть у хворих на ГХ II та III стадії без порушень геометрії ЛШ, плазмовий рівень всіх трьох біомаркерів був значно підвищеним у порівнянні зі здоровими особами.

Аналіз порівняльної характеристики предикторної цінності плазмового вмісту ВЕФР-1 при серійних вимірюваннях у хворих на ГХ III стадії показав, що медіана вихідного вмісту ВЕФР-1 у крові пацієнтів з рекурентними серцево-судинними подіями, в порівнянні з особами без таких, істотно не відрізнялася і становила 344,87 пг/мл (95% ДІ = 245,67-493,46 пг/мл) і 352,10 пг/мл (95% ДІ = 205,31-573,81 пг/мл) відповідно ($p > 0,05$). Плазмовий рівень ВЕФР-1 через 6 місяців спостереження у хворих з рекурентними серцево-судинними подіями і без них становив 814,51 пг/мл (95% ДІ = 428,17-1033,45 пг/мл) і 203,59 пг/мл (95% ДІ = 200,13-285,81 пг/мл) відповідно ($p < 0,05$). В групі хворих з повторними серцево-судинними подіями протягом 1 року спостереження в перші

6 місяців дослідження плазмовий рівень ВЕФР-1 статистично значуще зростав ($\Delta\% = 57,7\%$; $p < 0,05$). У хворих без вперше зареєстрованих серцево-судинних подій, навпаки, рівень ВЕФР-1 знижувалася протягом 6 місяців спостереження ($\Delta\% = -42,2\%$; $p < 0,05$), що призвело до появи достовірної різниці в рівнях ВЕФР-1 у досліджуваних групах хворих.

Для подальшого аналізу вміст ВЕФР-1 було вивчено в залежності від кількості рекурентних серцево-судинних подій за 1 рік спостереження. Виявилося, що піковий рівень ВЕФР-1 у хворих на ГХ III стадії, які мали один, два, три і більше випадків повторних серцево-судинних подій, складав 373,80 пг/мл (95% ДІ = 342,90-479,70 пг/мл), 539,96 пг/мл (95% ДІ = 444,28-865,56 пг/мл) і 724,66 пг/мл (95% ДІ = 558,72-890,66 пг/мл) відповідно, що достовірно перевищувало такий в осіб, для яких нові клінічно значущі серцево-судинні події не були документовані (Me = 289,28 пг/мл; 95% ДІ = 279,71-345,88 пг/мл) ($p < 0,05$ для всіх випадків). Рівень ВЕФР-1, виміряний через 6 місяців спостереження у хворих з одним, двома, трьома і більше випадками повторних серцево-судинних подій, становив 484,51 пг/мл (95%, ДІ = 428,19-588,01 пг/мл), 815,45 пг/мл (95% ДІ = 583,02-1045,99 пг/мл) і 964,61 пг/мл (95% ДІ = 806,61-1135,83 пг/мл) відповідно, що достовірно перевищувало такий в осіб, для яких нові клінічно значущі серцево-судинні події не були документовані (Me = 203,59 пг/мл; 95% ДІ = 200,14-285,81 пг/мл) ($p < 0,05$ для всіх випадків). Разом з тим, у групі хворих із документованими серцево-судинними подіями плазмовий рівень ВЕФР-1, виміряний як на початку дослідження, так і через 6 місяців спостереження, достовірно відрізнявся тільки у тих, хто мав більше 2 зареєстрованих подій, в порівнянні з особами, у яких останні виникали один раз на рік.

За допомогою ROC-аналізу було встановлено, що найбільш оптимальними точками розподілу плазмових рівнів ВЕФР-1 у хворих на ГХ III стадії на початку дослідження і через 6 місяців спостереження є 403,57 пг/мл і 450,15 пг/мл відповідно. Мультиваріантний аналіз дозволив виявити незалежні предиктори настання серцево-судинних подій при тривалому спостереженні за пацієнтами з ГХ III стадії. Виявилося, що тільки вміст ВЕФР-1 більше за 450,15 пг/мл через 6 місяців спостереження ($r = 0,740$; $p < 0,05$), ініціальний рівень ВЕФР-1 більше за 403,57 пг/мл ($r = 0,508$; $p < 0,05$), ініціальний рівень вч-СРП ($r = 0,498$; $p < 0,05$), ЦД 2 типу в анамнезі ($r = 0,454$; $p < 0,05$), та чоловіча стать ($r = 0,407$; $p < 0,05$) зберігають свою незалежну асоціацію з частотою кумулятивних серцево-судинних подій протягом 1 року після виникнення ІМІ. Найбільш значущий прогностичний потенціал у цьому відношенні мають вміст ВЕФР-1 через 6 місяців спостереження більше за 450,15 пг/мл (коефіцієнт $\beta = 0,014$; індекс Wald = 8,25; $p < 0,05$), ініціальна елевация ВЕФР-1 більше за 403,57 пг/мл (коефіцієнт $\beta = 0,002$; індекс Wald = 6,515; $p < 0,05$), рівень вч-СРП (коефіцієнт $\beta = 0,392$; індекс

Wald = 5,784; $p < 0,05$), чоловіча стать (коефіцієнт $\beta = 0,025$; індекс Wald = 1,885; $p < 0,05$). У зв'язку з цим при проведенні подальшого регресійного аналізу Кокса отримані дані коригували в залежності від гендерної приналежності та рівня циркулюючого вч-СРП. Виявилось, що кореговане відношення шансів (ВШ) щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для хворих на ГХ III стадії при ініціальному рівні ВЕФР-1 більше за 403,57 пг/мл у порівнянні з більш низькими рівнями останнього становила 4,11 (95% ДІ = 2,66-7,28; $p < 0,05$), а при збільшенні рівнів циркулюючого ВЕФР-1 до 6 місяця спостереження більше за 450,15 пг/мл, у порівнянні з більш низькими його рівнями, ВШ підвищувалось до 5,46 (95% ДІ=3,12-7,90; $p < 0,05$).

При побудові кривих Каплана-Мейера було підтверджено, що у хворих з піковим вмістом ВЕФР-1 більше за 403,57 пг/мл накопичення очікуваних сумарних серцево-судинних подій достовірно більше, ніж у осіб з нижчим вмістом ВЕФР-1 ($p < 0,05$). При цьому розбіжність кривих накопичення подій досягало статистичної значущості вже через 14 тижнів спостереження. Аналогічна динаміка накопичення серцево-судинних подій простежувалася і щодо рівнів ВЕФР-1 (більше і менше за 450,15 пг/мл), вимірюваних через 6 місяців спостереження. Аналіз отриманих даних показав, що у групі пацієнтів з наростанням рівня ВЕФР-1 частота накопичення серцево-судинних подій статистично значуще випереджає за таку, ніж в осіб з відсутністю приросту рівня циркулюючого ВЕФР-1. Розбіжність кривих Каплана-Мейера відзначалася вже через 10 тижнів і продовжувала наростати до кінця періоду спостереження. Окрім того, корегована величина відношення шансів щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для хворих на ГХ III стадії за наявності елевації рівня ВЕФР-1 при серійних вимірах становила 6,10 (95% ДІ = 4,70-8,30; $p < 0,05$), що істотно вище, аніж аналогічні дані, отримані для випадкових вимірювань рівнів ВЕФР-1 на початку дослідження і через 6 місяців спостереження.

Аналіз прогностичної цінності плазмового вмісту матриксної ММП-9 при серійних вимірюваннях показав, що середні значення її вихідного вмісту в крові хворих на ГХ III стадії з рекурентними серцево-судинними подіями, в порівнянні з особами без таких, достовірно відрізнялися між собою і складали 1059,50 нг/мл (95% ДІ = 801,19-1514,51 нг/мл) і 679,77 нг/мл (95% ДІ = 590,11-769,43 нг/мл) відповідно ($p < 0,05$). Через 6 місяців спостереження рівні циркулюючої ММП-9 в обстежених осіб з рекурентними серцево-судинними подіями і без них становили 1102,3 нг/мл (95% ДІ = 902,12-1390,0 нг/мл) і 466,54 нг/мл (95% ДІ = 380,57-552,51 нг/мл) відповідно ($p < 0,05$).

В групі хворих з повторними серцево-судинними подіями протягом 1 року спостереження в перші 6 місяців рівень циркулюючої ММП-9 статистично значуще зростав ($\Delta\% = 40,40\%$; $p < 0,05$). У хворих без повторних серцево-судинних

подій рівень ММП-9 знижувалася протягом 6 місяців спостереження ($\Delta\% = -31,36\%$; $p < 0,05$), що й призвело до прояву достовірної різниці в рівнях ММП-9 у досліджених групах хворих на 6 місяці спостереження.

При цьому піковий рівень циркулюючої ММП-9 у хворих на ГХ III стадії, що продемонстрували одне, два, три і більше випадків повторних серцево-судинних подій, складав 903,86 нг/мл (95% ДІ = 801,19-1006,54 нг/мл), 1190,07 нг/мл (95% ДІ = 984,93-1395,22 нг/мл) і 1190,50 нг/мл (95% ДІ = 866,49-1514,51 нг/мл), відповідно, що достовірно перевищувало за такий, ніж у осіб, для яких нові клінічно значущі серцево-судинні події не були документовані ($Me = 679,77$ нг / мл; 95% ДІ = 590,11-769,43 нг/мл) ($p < 0,05$ для всіх випадків). Рівень ММП-9 через 6 місяців спостереження у хворих з одним, двома, трьома і більше випадками повторних серцево-судинних подій становив 484,51 нг/мл (95% ДІ = 428,19-588,01 нг/мл), 815,45 нг/мл (95% ДІ = 583,02-1045,99 нг/мл) і 964,61 нг/мл (95% ДІ = 806,61-1135,83 нг/мл) відповідно, що достовірно перевищувало за такий, ніж в осіб, для яких нові клінічно значущі серцево-судинні події не були документовані ($Me = 466,54$ нг/мл; 95% ДІ = 380,57-552,51 нг/мл) ($p < 0,05$ для всіх випадків).

Разом з тим, у групі хворих з документованими серцево-судинними подіями рівень циркулюючої ММП-9, виміряний як на початку дослідження, так і через 6 місяців спостереження, достовірно відрізнявся тільки у осіб, які мали більше ніж 2 зареєстровані події, в порівнянні з тими, у кого останні виникали один раз на рік.

За допомогою ROC-аналізу встановили, що найбільш оптимальними точками розподілу рівнів циркулюючої ММП-9 у хворих на ГХ III стадії на початку дослідження і через 6 місяців спостереження є 1001,0 нг/мл і 956,5 нг/мл відповідно.

Мультиваріантний аналіз дозволив виявити, що тільки вміст ММП-9 більш за 956,5 нг/мл через 6 місяців спостереження ($r = 0,734$; $p < 0,05$), пікова концентрація ММП-9 більш за 1001,0 нг/мл ($r = 0,628$; $p < 0,05$), ініціальний рівень вч-СРП ($r = 0,522$; $p < 0,05$), ЦД 2 типу в анамнезі ($r = 0,46$; $p = 0,001$) і чоловіча стать ($r = 0,41$; $p < 0,05$) зберігають свою незалежну асоціацію з частотою кумулятивних серцево-судинних подій протягом 1 року після виникнення ІМІ у хворих на ГХ. При проведенні подальшого регресійного аналізу Кокса отримані дані коригували в залежності від гендерної приналежності та рівня циркулюючого вч-СРП. Виявилося, що корегована величина ВШ щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для хворих на ГХ III стадії при піковому рівні ММП-9 більша за 1001,0 нг/мл, у порівнянні з більш низькими концентраціями останнього, становила 2,78 (95% ДІ = 2,41-2,95; $p < 0,05$), а при вмісті циркулюючої ММП-9 до 6 місяця спостереження більша за 956,5 нг/мл, у порівнянні з більш низькими її концентраціями, ВШ зростало до 3,02 (95% ДІ=2,72-3,57; $p < 0,05$).

При побудові кривих Каплана-Мейера було встановлено, що у хворих з піковим вмістом ММП-9 більше за 1001,0 нг/мл, накопичення очікуваних сумарних серцево-судинних подій достовірно більше, ніж у осіб з нижчим вмістом ММП-9 ($p < 0,05$). При цьому розбіжність кривих накопичення подій досягало статистичної значущості вже через 14 тижнів спостереження. Аналогічна динаміка накопичення серцево-судинних подій простежувалася і щодо концентрації ММП-9 (більше і менше за 956,5 нг/мл), виміряних через 6 місяців спостереження. Аналіз отриманих даних показав, що в групі хворих з наростанням концентрації ММП-9 частота накопичення серцево-судинних подій статистично значуще випереджала за таку, ніж в осіб з відсутністю приросту ММП-9. Розбіжність кривих Каплана-Мейера відзначали вже через 10 тижнів, і вона продовжувала наростати до кінця періоду спостереження.

Крім того, корегована величина ВШ щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для хворих на ГХ III стадії за наявності елевації рівня ММП-9 при серійних вимірах становила 4,80 нг/мл (95% ДІ = 4,12-5,40 нг/мл; $p < 0,05$), що було істотно вище, ніж аналогічні дані, отримані для випадкових вимірювань концентрацій ММП-9 на початку дослідження і через 6 місяців спостереження.

Вміст вч-СРП у групі хворих з документованими рекурентними серцево-судинними подіями становив 7,24 мг/л (95% ДІ = 4,43-10,21 мг/л), тоді як у осіб без повторних серцево-судинних подій протягом року спостереження концентрація цього біомаркера була достовірно нижче ($Me = 4,47$ мг/л; 95% ДІ = 3,60-5,80 мг/л; $p < 0,05$). Через 6 місяців спостереження рівні вч-СРП у обстежених осіб з рекурентними серцево-судинними подіями і без них становили 6,43 мг/л (95% ДІ = 5,08-7,10 мг/л) і 4,23 нг/л (95% ДІ = 3,71-5,84 мг/л) відповідно ($p < 0,05$). На відміну від ВЕФР-1 та ММП-9, не встановлено динаміки у вигляді зростання плазмового вмісту вч-СРП у хворих з рекурентними серцево-судинними подіями впродовж періоду спостереження ($p > 0,05$). За допомогою ROC-аналізу вдалось встановити, що найбільш оптимальною відносно прогностичної цінності є точка розподілу концентрації вч-СРП вище за 5,58 мг/л ($AUC = 0,814 \pm 0,057$; 95% ДІ = 0,702-0,925; чутливість = 76,7%; специфічність = 80,3%), яка і була використана в подальшому для аналізу в мультиваріантній моделі. Після корекції отриманих даних з урахуванням віку, гендерної приналежності, типу ІМІ, індексів Бартела і Ренкіна, латералізації ураження, наявності коморбідних станів і васкулярних факторів ризику, у регресійній моделі Кокса було підтверджено незалежність прогностичного потенціалу елевації рівня циркулюючого вч-СРП вище точки розподілу 5,58 мг/л як предиктора серцево-судинних подій (ВШ = 7,14; 95% ДІ = 1,15-12,6; $p < 0,05$). При побудові кривих Каплана-Мейера підтверджено, що у хворих із вмістом вч-СРП в межах нижнього квартиля накопичення очікуваних сумарних серцево-судинних подій достовірно менше, аніж у осіб з більш високим вмістом вч-СРП ($p < 0,05$). В цілому, подальший аналіз

продемонстрував існування стійкого тренда відносно підвищення загальної кількості серцево-судинних подій у хворих з рівнем вч-СРП в межах другого та третього квантилей.

Порівняння предикторної цінності біологічних маркерів було здійснено за допомогою методів рекласифікації із визначенням для кожної моделі інтеграційного дискримінаційного індексу (IDI). У хворих на ГХ III стадії комбінація ВЕФР-1, вч-СРП та ММП-9 є найбільш потужною за своєю прогностичною цінністю (категоріальний індекс NRI = 0,19; 95% ДІ = 0,11-0,25) при зіставленні з іншими прогностичними моделями, які основані на серійному вимірі плазмового вмісту ВЕФР-1 (категоріальний індекс NRI = 0,17; 95% ДІ = 0,12-0,20) або ММП-9 (категоріальний індекс NRI=0,16; 95% ДІ = 0,12-0,18) із визначенням феномену зростання концентрації цих біомаркерів протягом 6 місяців.

Алгоритм оцінки ризику серцево-судинних подій у хворих на ГХ III стадії після ішемічного інсульту поданий на рис.1.

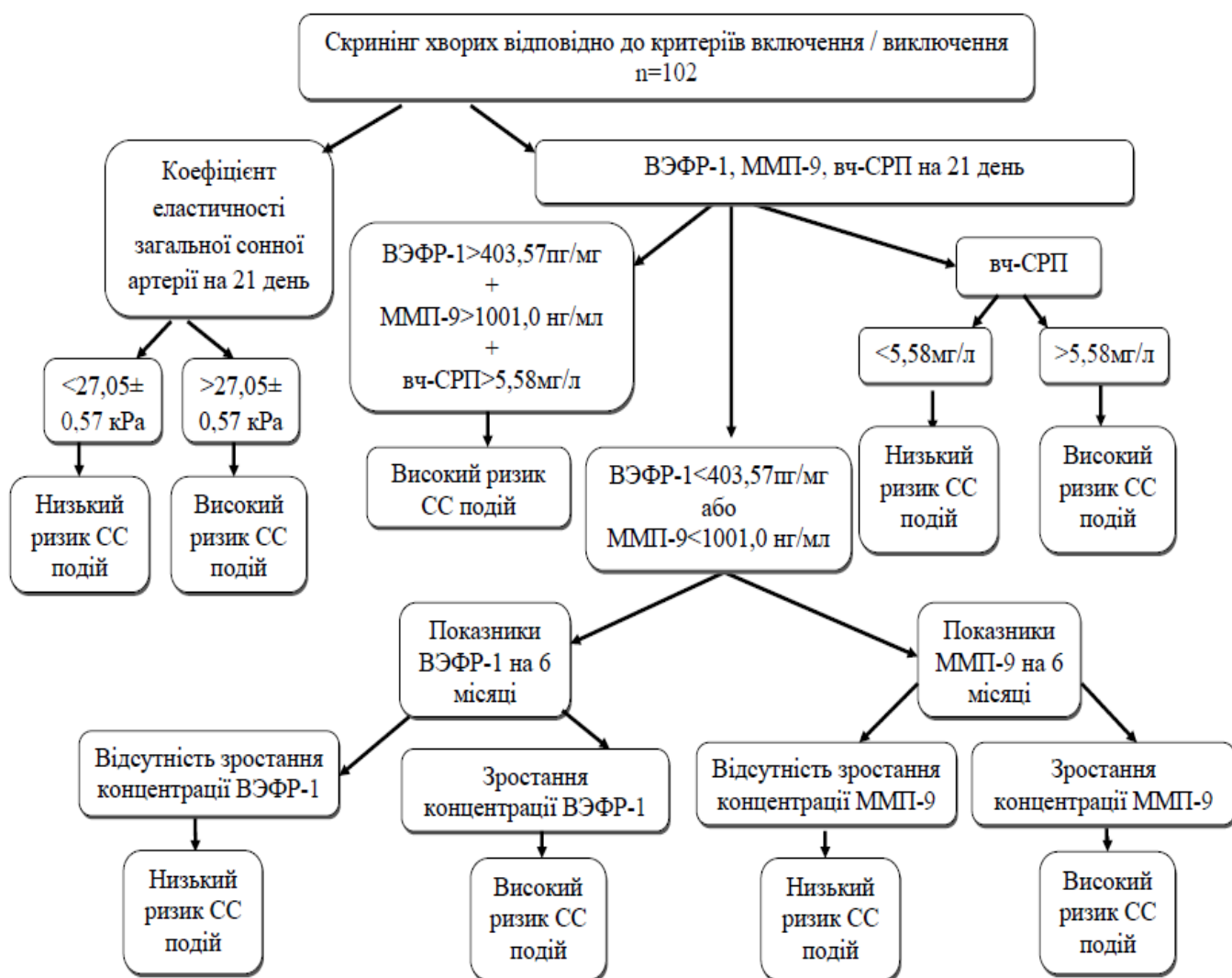


Рис.1 Алгоритм оцінки ризику СС подій у хворих на ГХ III стадії після ішемічного інсульту

Таким чином, біологічні маркери ремоделювання серця та судин, що оцінюються у комбінації, а саме: ВЕФР-1+вч-СРП+ММП-9, а також ВЕФР-1 + феномен наростання вмісту ВЕФР-1 протягом спостереження і комбінація ВЕФР-1 + ММП-9 + феномен наростання вмісту ММП-9, є незалежними предикторами несприятливого перебігу ГХ III стадії у хворих після перенесеного півкульового ІМІ, так як продемонстрували суттєві переваги за своєю прогностичною цінністю перед традиційними параметрами ремоделювання серця та судин, факторами серцево-судинного ризику та демографічними показниками.

Протягом періоду спостереження було також вивчено вплив аторвастатину у ранжованих дозах на клінічній перебіг, вміст циркулюючих біологічних маркерів ремоделювання судин у хворих на ГХ III стадії.

Після аналізу отриманих результатів встановлено, що у хворих на ГХ III стадії після перенесеного ІМІ аторвастатин у ранжованих дозах не продемонстрував істотного гемодинамічного потенціалу та не сприяв суттєвому поліпшенню ремоделювання серця навіть за умов досягнення контролю за величинами офісного АТ. Вплив високої дози аторвастатину в обстежених хворих переважно стосувався еластичних властивостей судинної стінки. Отримані дані підтверджують гіпотезу, що аторвастатин є вагомим дозозалежним фактором впливу на показники еластичності артерій, який асоціюється із позитивними змінами рівнів циркулюючих біологічних маркерів ремоделювання судин. Отримані дані про дозозалежний вплив аторвастатину на рівень циркулюючих ММП-9 та вч-СРП у групі хворих на ГХ III стадії, які перенесли ІМІ. Крім того, аторвастатин призводить до дозозалежного поліпшення ліпідного профілю, стану пружно-еластичних якостей артерій, що разом із редукцією прозапальної активації сприяє підвищенню ймовірності виживання хворих переважно за рахунок зниження ризику фатального інсульту, інфаркту міокарду та знижує загальну кількість серцево-судинних подій. Це дає можливість припустити, що в основі вазопротективних якостей аторвастатину можуть лежати його плейотропні якості і, зокрема, дозозалежний вплив на продукцію і кліренс прозапальних цитокінів, переважно ММП-9 та вч-СРП.

ВИСНОВКИ

У дисертації встановлено інформативність васкулярного ендотеліального фактору-1, матричної металопротеїнази-9, високочутливого С-реактивного протеїна, коефіцієнта еластичності стінки загальної сонної артерії щодо ремоделювання серця та судин, прогнозування повторних несприятливих серцево-судинних подій у відновлювальному періоді після ішемічного мозкового інсульту у хворих на артеріальну гіпертензію та дозозалежний превентивний вплив аторвастатину, що вирішує актуальне наукове завдання кардіології.

1. У хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного мозкового інсульту встановлено підвищення частоти прогностично несприятливої форми концентричної гіпертрофії міокарду, псевдонормального профілю трансмітрального кровотоку, недостатнє зниження артеріального тиску вночі навіть при контрольованій артеріальній гіпертензії за офісними вимірюваннями, але прогностичний потенціал щодо повторних несприятливих серцево-судинних подій мало лише зниження абсолютного значення коефіцієнта еластичності стінки загальної сонної артерії нижче точки поділу $27,05 \pm 0,57$ кПа (ВШ = 4,34; 95% ДІ = 2,26-10,2; $p < 0,05$).

2. У хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного мозкового ішемічного інсульту динаміка плазмових рівнів високочутливого С-реактивного протеїну, ВЕФР-1 та ММП-9, визначення коефіцієнту еластичності стінки загальної сонної артерії мають суттєві переваги за своєю прогностичною цінністю щодо виникнення будь-яких серцево-судинних подій перед традиційними факторами ризику та параметрами ремоделювання серця та судин.

3. У хворих на артеріальну гіпертензію зростання плазмового рівня ВЕФР-1 (ВШ=6,10; 95% ДІ = 4,70-8,30, $p < 0,05$) протягом шести місяців після перенесеного ішемічного мозкового інсульту є найбільш інформативним біологічним показником щодо виникнення повторних кумулятивних несприятливих серцево-судинних подій протягом року та переважає за своєю прогностичною цінністю його пікові значення.

4. Достовірний індивідуалізований несприятливий прогноз щодо повторних серцево-судинних подій протягом року у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного мозкового інсульту можливий на тлі визначення пікових плазмових рівнів ВЕФР-1 ($> 403,57$ пг/мл), високочутливого С-реактивного протеїну ($> 5,58$ мг/л) та ММП-9 ($> 1001,0$ нг/мл) на 21 добу відновлювального періоду.

5. Аторвастатин виявляє виражений дозозалежний ефект стосовно зниження плазмового вмісту ММП-9 та високочутливого С-реактивного протеїну, що асоціюється з поліпшенням прогнозу перебігу захворювання на тлі зниження кумулятивної частоти серцево-судинних подій у хворих на артеріальну гіпертензію протягом року після ішемічного мозкового інсульту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою визначення індивідуалізованого прогнозу у хворих на АГ щодо перебігу захворювання у післяінсультному періоді доцільно визначати плазмові рівні ВЕФР-1 впродовж шести місяців, їх зростання свідчатиме про високу ймовірність повторних несприятливих серцево-судинних подій.

2. Зниження величини коефіцієнта еластичності загальної сонної артерії за 29,4 кПа у пацієнтів з АГ слід розглядати як маркер несприятливого ремоделювання судин, що асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій.

3. Показники пікових концентрацій ВЕФР-1 більше за 403,57 пг/мл, вч-СРП більше за 5,58 мг/л та ММП-9 більше за 1001,0 нг/мл, які визначені на 3 тижні після ішемічної мозкової катастрофи, можна використовувати для прогнозування виникнення серцево-судинних подій у хворих на артеріальну гіпертензію у післяінсультному періоді.

4. Пацієнтам із АГ після перенесеного ІМІ доцільно призначати аторвастатин в дозі 60-80 мг, що поліпшує перебіг захворювання.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лисовая О.А. Изменение коэффициента эластичности стенки общей сонной артерии как предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с гипертонической болезнью после перенесенного мозгового ишемического полушарного инсульта. Результаты одногодичного наблюдения / О. А. Лисовая // Патология. – 2013. - №2. – С.53-58.

2. Березин А.Е. Диагностическая и прогностическая ценность биологических маркеров неангиогенеза и неоваскуляризации у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Патология. – 2011. – Том 8, №3. - С. 12-16 *(дисертантом здійснено інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, сформульовані висновки, участь у написанні статті)*.

3. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярного риска у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт. Прогностическая ценность С-реактивного протеина / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Запорожский медицинский журнал. – 2011. - № 5 (13). – С. 97-102 *(дисертантом здійснено інформаційний пошук, аналіз наукової літератури, сформульовані висновки, участь у написанні статті)*.

4. Березин А.Е. Взаимосвязь между циркулирующим уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-1 и концентрацией высокочувствительного С-реактивного протеина у пациентов с гипертонической болезнью III стадии / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Запорожский медицинский журнал. – 2013. - №. 5. – С. 9-14 *(дисертантом проведено обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовані висновки, участь у написанні статті)*.

5. Березин А.Е. Прогностическое значение серийных измерений уровня циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста 1 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Український неврологічний журнал. – 2013. - №4. – С. 14-24. *(дисертант безпосередньо брав*

участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, участь у написанні статті).

6. Березин А.Е. Предсказующая ценность С-реактивного протеина у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного мозгового ишемического инсульта / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Український кардіологічний журнал. – 2014. - №2. – С. 36-42 (*дисертант безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, участь у написанні статті*).

7. Березин А.Е. Вазкулярний ендотеліальний фактор росту-1 як предиктор неблагоприятних кардіоваскулярних подій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії. Результати одногодичного спостереження. Частина I / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Міжнародний неврологічний журнал. – 2014. - №1 (63). – С. 61-67 (*дисертант безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, участь у написанні статті*).

8. Berezin A.E. Predictive value of circulating inflammatory biomarkers in hypertensive patients after acute ischemic stroke / А. Е. Berezin, О. А. Lisovaya // Український медичний часопис. – 2014. - №4. – С. 146-151 (*дисертант безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, участь у написанні статті*).

9. Lisovaya O.A. Predicted value of circulating matrix metalloproteinase-9 in arterial hypertension patients after acute ischemic stroke / О. А. Lisovaya // Biological markers and Guided therapy. - 2014 - №1. – P. 1-9.

10. Berezin A.E. Predictive Value of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-1 Level Measured Repeatedly During Long-Term Follow-Up in Patients with Arterial Hypertension after Acute Ischemic Stroke / А. Е. Berezin, О. А. Lisovaya // Angiology: Open Access. – 2014. – Vol. 2. – P. 119-216 (*дисертант безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, участь у написанні статті*).

11. Berezin A.E. Predicted value of serial measurements of circulating vascular endothelial growth factor-1 in arterial hypertension patients after acute ischaemic stroke / А. Е. Berezin, О. А. Lisovaya // Cardiovascular Medicine. – 2014. – Vol. 17(1). – P. 14–20. (*дисертант безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, участь у написанні статті*).

12. Berezin A.E. C-reactive protein in arterial hypertension after stroke / A. E. Berezin, O. A. Lisovaya // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. - 2014. – Vol. 22 (5). – P. 551–557 (*дисертант безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, участь у написанні статті*).

13. Berezin A.E. Predictive Value of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-1 in Arterial Hypertension Patients / A. E. Berezin, O. A. Lisovaya // Intern Med S. – 2014. – Vol. 11. – P. 2-10 (*дисертант безпосередньо брав участь у проведенні імуноферментного визначення рівня біологічних маркерів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, участь у написанні статті*).

14. Березин А.Е. Элевация циркулирующего С-реактивного протеина как предиктор повторных кардиоваскулярных событий у больных с артериальной гипертензией в течение первого года после мозгового ишемического инсульта / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Патологія (матер. конфер.).– 2012. – №3(26). - С. 121-122 (*дисертантом зібрано клінічний матеріал, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано тези*).

15. Патент на корисну модель № 78270 Україна МПК G01N33/00 A61B5/00. Спосіб діагностики підвищеного ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на гіпертонічну хворобу III стадії протягом року після перенесеного мозкового ішемічного півкульового інсульту / О. Є. Березін, О. О. Лісова; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. - № u 2012 11303; заявл. 01.10.2012; опубл. 11.03.2013, Бюл. №5. (*дисертантом проведено відбір пацієнтів, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку*).

АНОТАЦІЯ

Лісова О.О. Діагностичне та прогностичне значення показників ремоделювання серця та судин у хворих на артеріальну гіпертензію після ішемічного мозкового інсульту. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ, 2015.

Дисертація присвячена встановленню діагностичної та прогностичної значимості показників ремоделювання серця та судин у хворих на артеріальну гіпертензію після ішемічного мозкового інсульту, а також впливу аторвастатину на

перебіг захворювання. Вперше доведено прогностичний потенціал зниження абсолютного значення коефіцієнта еластичності стінки загальної сонної артерії щодо виникнення повторних несприятливих серцево-судинних подій у хворих на артеріальну гіпертензію після ішемічного мозкового інсульту. Вперше встановлено переваги визначення феномена зростання плазмового вмісту ВЕФР-1 перед піковими випадковими вимірюваннями цього біомаркера у хворих на артеріальну гіпертензію після мозкового ішемічного інсульту. Вперше визначено, що дослідження пікових плазмових рівнів ВЕФР-1, вч-СРП та ММП-9 на 21 добу після мозкової катастрофи дає можливість прогнозувати несприятливий перебіг відновлювального періоду у хворих на артеріальну гіпертензію. Вперше встановлено виражений дозозалежний ефект аторвастатину стосовно зниження плазмового вмісту ММП-9 та вч-СРП. Розширено дані про те, що аторвастатин у дозах 60-80 мг асоціюється з поліпшенням прогнозу перебігу захворювання на тлі зниження кумулятивної частоти серцево-судинних подій у хворих на артеріальну гіпертензію протягом року після ішемічного мозкового інсульту.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, мозковий ішемічний інсульт, ремоделювання серця і судин, ВЕФР-1, ММП-9, вч-СРП, аторвастатини, прогноз.

АННОТАЦІЯ

Лисовая О.А. Диагностическое и прогностическое значение показателей ремоделирования сердца и сосудов у больных с артериальной гипертензией после ишемического инсульта. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» и ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепропетровск, 2015.

Диссертация посвящена изучению диагностической и прогностической значимости показателей ремоделирования сердца и сосудов у больных с артериальной гипертензией после ишемического мозгового инсульта, а также влияние аторвастатина на течение заболевания.

В исследование были включены 102 больных с гипертонической болезнью III стадии с документированным атеросклерозом сонных артерий (средний возраст составил $58,3 \pm 4,3$ лет). Контрольную группу составили 25 больных с гипертонической болезнью II стадии (средний возраст составил $57,2 \pm 2,4$ лет) и 24 практически здоровых лица (средний возраст составил $58,5 \pm 2,3$ лет).

По результатам исследования у больных с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического мозгового инсульта выявлено повышение частоты прогностически неблагоприятной формы концентрической гипертрофии миокарда,

псевдонормального профиля трансмитрального кровотока, недостаточное снижение артериального давления ночью, даже при контролируемой артериальной гипертензии по офисным измерениям, но прогностический потенциал относительно возникновения повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий имеет только снижение абсолютного значения коэффициента эластичности стенки общей сонной артерии ниже точки разделения $27,05 \pm 0,57$ кПа (ОШ = 4,34; 95% ДИ = 2,26-10,2; $p < 0,05$).

У больных с артериальной гипертензией после перенесенного мозгового ишемического инсульта динамика плазменных уровней вч-СРП, ВЕФР-1 и ММП-9, определение коэффициента эластичности стенки общей сонной артерии имеют существенные преимущества по своей прогностической ценности, относительно возникновения любых сердечно-сосудистых событий, перед традиционными факторами риска и параметрами ремоделирования сердца и сосудов.

У больных с артериальной гипертензией рост плазменного уровня ВЕФР-1 (ОШ = 6,10; 95% ДИ = 4,70-8,30, $p < 0,05$) в течение 6 месяцев после перенесенного ишемического мозгового инсульта является наиболее информативным биологическим показателем относительно возникновения повторных кумулятивных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года и превосходит по своей прогностической ценности его пиковые значения.

Достоверный индивидуализированный неблагоприятный прогноз относительно повторных сердечно-сосудистых событий в течение года у больных с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического мозгового инсульта возможен на фоне определения пиковых плазменных уровней ВЕФР-1 ($>403,57$ пг/мл), вч-СРП ($>5,58$ мг/л) и ММП-9 ($>1001,0$ нг/мл) на 21 сутки восстановительного периода.

Аторвастатин проявляет выраженный дозозависимый эффект относительно снижения плазменного содержания ММП-9 и высокочувствительного С-реактивного протеина, ассоциируется с улучшением прогноза течения заболевания на фоне снижения кумулятивной частоты сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией в течение года после ишемического мозгового инсульта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мозговой ишемический инсульт, ремоделирование сердца и сосудов, ВЕФР-1, ММП-9, вч-СРП, аторвастатин, прогноз.

ANNOTATION

Lisova O.O Diagnostic and prognostic value of cardiac and vascular remodeling in hypertensive patients after ischemic stroke. - Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 - cardiology. – SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» and SI «Institute of Gastroenterology NAMS Ukraine», Dnipropetrovsk, 2015.

The thesis is devoted to diagnostic and prognostic value of biological markers of cardiac and vascular remodeling in patients with essential hypertension at stage III after ischemic stroke and as well as to investigate an effect of atorvastatin on disease evolution. For the first time it has been proven a prognostic potential reduction in the absolute value of the coefficient of elasticity of the common carotid artery wall on repeated occurrence of adverse cardiovascular events in hypertensive patients after ischemic stroke. We are the first to establish the advantage of appreciation of the increasing phenomenon of the plasma level of VEGF-1 and MMP-9 compared with peak random levels of both biomarkers in patients at III stage essential hypertension at the recovery period after ischemic stroke. It has been noted that the plasma level of VEGF-1, hs-CRP and MMP-9 gives opportunity to predict unfavorable evolution of essential hypertension. It has been established that high-dose atorvastatin reveals a pronounced dose-dependent effect on reducing plasma level of MMP-9 and hs-CRP, It has extended evidences regarding an association between 60-80 mg atorvastatin use and improvement of prognosis in patients with stage III HD on the background of suppression of total incidence of cardiovascular events during one year follow-up.

Keywords: hypertension, cerebral ischemic stroke, cardiac and vascular remodeling, VEGF-1, MMP-9, hs-CRP, atorvastatin, prognosis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія
АТ	-	артеріальний тиск
АТп	-	пульсовий артеріальний тиск
АТсер	-	середній артеріальний тиск
БПКК	-	блокатори повільних кальцієвих каналів
ВЕФР-1	-	васкулярний ендотеліальний фактор росту-1
вч-СРП	-	високочутливий С-реактивний протеїн
ГХ	-	гіпертонічна хвороба
ДАТ	-	діастолічний артеріальний тиск
ЗХ	-	загальний холестерин
ІМІ	-	ішемічний мозковий інсульт
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІХС	-	ішемічна хвороба серця
КДО	-	кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КСО	-	кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка
ЛПВЩ	-	ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	-	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	-	ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	-	лівий шлуночок
ММП	-	матриксна металопротеїназа
МКІ	-	міжквартільний інтервал
СА	-	сонна артерія
САТ	-	сistolічний артеріальний тиск
ССЗ	-	серцево-судинні захворювання
ТІА	-	транзиторна ішемічна атака
ТГ	-	тригліцериди
ТІМС	-	товщина інтимо-медіального сегменту
ФВ	-	фракція викіду
ХСН	-	хронічна серцева недостатність
ЦД	-	цукровий діабет
ЧСС	-	частота серцевих скорочень
NIHSS	-	National Institute of Health Stroke Scale.
2H/D	-	індекс відносної товщини стінки лівого шлуночка
IVRT	-	час ізоволномічного розслаблення
DecT	-	час уповільнення потоку в період раннього діастолічного
DC	-	коефіцієнт еластичності стінки загальної сонної артерії
Е	-	максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
А	-	максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення