

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

КОЛЕСНИК МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ

УДК 616.124.2-07+[616.12-008.331.1:

[616-008.9:547.455.623]-06-08

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

14.01.11 – кардіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора  
медичних наук

Науковий консультант:  
Дзяк Георгій Вікторович  
доктор медичних наук, професор,  
академік НАМН України

Запоріжжя – 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	19
1.1. Гіпертонічна хвороба в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози: епідеміологія, клінічні особливості, прогностичне значення.....	19
1.2. Механізми ремоделювання міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі з порушеннями метаболізму глюкози.....	24
1.3. Діагностика ураження міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі з порушеннями метаболізму глюкози: сучасний стан проблеми та невирішені питання.....	45
1.4. Медикаментозна корекція патологічних змін структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози.....	65
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	70
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	70
2.2. Методи клінічних досліджень.....	78
2.3. Методи експериментальних досліджень.....	86
2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	93
РОЗДІЛ 3. ДІАГНОСТИКА УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА СУПУТНИМИ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ.....	96
3.1. Стан деформаційних властивостей міокарда лівого шлуночка у чоловіків з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози.....	96
3.2. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та	

на фоні фізичного навантаження у чоловіків з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози.....	125
3.3. Діагностична цінність біохімічних маркерів кардіального ремоделювання у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози.....	137
3.4. Особливості добового профілю артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози.....	154
3.5. Оцінка реакції артеріального тиску, функціонального стану та електричної гетерогенності міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози за результатами проби з дозованим фізичним навантаженням.....	159
<b>РОЗДІЛ 4. МЕХАНІЗМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА МОДЕЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ.....</b>	<b>173</b>
4.1. Особливості структурного ремоделювання та патоморфологічних змін міокарда лівого шлуночка у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним цукровим діабетом.....	173
4.2. Стан мітохондріальної функції та енергетичного обміну кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним цукровим діабетом.....	181
4.3. Стан системи оксиду азоту в кардіоміоцитах спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним цукровим діабетом.....	186
<b>РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ</b>	

АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ДЕФОРМАЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ, МАРКЕРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ.....	192
5.1. Результати лікування хворих з гіпертонічною хворобою та порушеннями метаболізму глюкози під впливом фіксованої комбінації периндоприла та амлодипіна.....	192
5.2. Результати лікування хворих з гіпертонічною хворобою та порушеннями метаболізму глюкози під впливом комбінації лозартана та амлодипіна.....	205
5.3. Порівняльна характеристика ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом з амлодипіном та лозартаном з амлодипіном.....	217
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	229
ВИСНОВКИ.....	276
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	282
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	284

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

А	– швидкість мітрального кровотоку під час систоли передсердь
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	– артеріальний тиск
ВР	– відносний ризик
ВТС	– відносна товщина стінок
ВШ	– відношення шансів
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГР	– глутатіонредуктаза
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску
Е	– рання діастолічна швидкість трансмітрального потоку
е'	– рання діастолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана
ЕДТА	– етилендіамінтетраоцтова кислота
ЕКГ	– електрокардіографія
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСР	– кінцево-систолічний розмір
КТ-1	– кардіотрофін-1
ЛП	– ліве передсердя
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛШ	– лівий шлуночок
МЕТ	– метаболічний еквівалент
ММП	– матриксна металопротеїназа

МП	– мітохондріальна пора
MPT	– магнітно-резонансна томографія
mPНК	– матрична рибонуклеїнова кислота
O <sub>1ф</sub>	– одиниця імуофлюоресценції
ОМБ	– окисна модифікація білків
Оог	– одиниця оптичної густини
ПГН	– порушена глікемія натще
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІМ	– товщина інтима-медіальноо комплексу
ТІМП	– тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази
ТМШП	– товщина міжлуночкової перегородки
ФВ	– фракція викиду
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЦД	– цукровий діабет
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ЯЦК	– ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт
DT	– час сповільнення раннього діастолічного потоку
HbA <sub>1c</sub>	– глікований гемоглобін
НОМА	– індекс інсулінорезистентності
iNOS	– індукцибельна NO-синтаза
IVRT	– ізоволюметричний час розслаблення
NO	– оксид азоту
PICP	– карбокси-термінальний фрагмент проколагену I типу
S/D	– співвідношення кровотоку легеневих вен
SHR	– спонтанно гіпертензивні щури

## ВСТУП

### Актуальність теми

Серцево-судинні захворювання залишаються головною причиною смертності в світі та Україні [1, 2]. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є найбільш поширеною кардіоваскулярною патологією, яка виявляється у 30-45 % дорослого населення [3]. У країнах Східної Європи, в тому числі в Україні, спостерігається чіткий тренд до зростання кількості хворих [4, 5]. Цільові рівні артеріального тиску (АТ) досягають лише 23 % українських пацієнтів [6]. Захворювання характеризується низькою прихильністю до терапії, особливо у чоловіків, серед яких лише 20 % постійно вживають антигіпертензивні засоби [7].

ГХ часто супроводжується порушеннями метаболізму глюкози [8, 9, 10]. Провідним механізмом їх розвитку є інсулінорезистентність (ІР), яка є одним із безпосередніх факторів впливу на стан органів-мішеней, зокрема на міокард лівого шлуночка (ЛШ) [11, 12]. ІР викликає енергодефіцит кардіоміоцитів, сприяє накопиченню токсичних продуктів метаболізму ліпідів у цитоплазмі, підвищує чутливість до ангіотензину-ІІ, стимулює внутрішньоклітинні прозапальні механізми, посилює оксидантний стрес [13, 14, 15, 16]. Це призводить до формування патологічної гіпертрофії кардіоміоцитів, активації апоптозу та системної мітохондріальної дисфункції [17, 18, 19, 20, 21]. Паралельно відбувається перебудова позаклітинного матриксу, яка полягає в розвитку надмірного фіброзу, накопиченні колагену І та ІІ типу, глікозуванні структурних протеїнів, що порушує їх біодеградацію [22, 23, 24]. Вивчення багатокомпонентного впливу порушень вуглеводного обміну на ЛШ сприятиме розробці нових способів корекції стану цього органу-мішені.

Для своєчасної профілактики ускладнень ГХ необхідна рання діагностика ураження міокарда. На сьогодні стандартні методи обмежуються визначенням ознак гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції,

наявність яких свідчить про достатньо тривалий анамнез хвороби. Актуальним є пошук нових діагностичних інструментів, що мають високу чутливість до виявлення ранніх функціональних змін серцевого м'яза [25]. Одним із таких методів може бути спекл-трекінг ехокардіографія, що дозволяє вивчати деформаційні властивості міокарда та оцінювати параметри його спіралеподібного руху [26, 27, 28]. Діагностичні можливості цієї технології вивчені недостатньо. Ремодельовання ЛШ при ГХ на фоні порушень метаболізму глюкози є складним процесом, що полягає у комплексній перебудові кардіоміоцитів та позаклітинного матриксу. Оцінка спрямованості та вираженості змін міокарда за допомогою прижиттєвого морфологічного дослідження не може бути широко впроваджена в практику. Як альтернатива пропонується визначення циркулюючих біомаркерів ремодельовання міокарда [29, 30, 31]. Проте, встановлення оптимальних маркерів при ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози потребує спеціальних експериментальних та клінічних досліджень.

Підвищений АТ є одним із головних факторів ризику хронічної серцевої недостатності (ХСН) [32, 33]. У діючих алгоритмах відсутні чіткі критерії щодо визначення серед хворих на ГХ когорти високого ризику щодо розвитку цього синдрому. Перспективним методом у виявленні ознак латентної недостатності кровообігу можна розглядати діастолічну стрес-ехокардіографію [34]. Нечисленні дослідження продемонстрували, що підвищення тиску наповнення ЛШ після дозованого фізичного навантаження є незалежним предиктором несприятливого прогнозу та свідчить про приховану ХСН [35]. Роль даного методу для обстеження хворих на ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози потребує вивчення.

При виборі антигіпертензивної терапії слід враховувати наявність порушень вуглеводного обміну. Ідеальна комбінація препаратів повинна мати позитивний вплив на стан органів-мішеней та показники обміну глюкози або бути метаболічно нейтральною. Використання блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є патогенетично



обґрунтованим [36]. Проте, питання щодо переваг одних класів препаратів та їх комбінацій над іншими потребують подальшого вивчення. За даними дослідження ASCOT використання комбінації інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ) периндоприлу та блокатора кальцієвих каналів амлодипіну асоціювалося зі зниженням виникнення нових випадків цукрового діабету (ЦД) 2 типу на 30 % [37]. Визначено високу антигіпертензивну ефективність комбінації та безпечність її використання, в тому числі у хворих із потенційно резистентною гіпертензією [38, 39, 40]. Існують дані щодо позитивного впливу комбінації антагоніста рецепторів 1-го типу до ангіотензину-II лозартану та амлодипіну на чутливість тканин до інсуліну та структурно-функціональний стан міокарда [41, 42, 43]. Проте, метаболічні ефекти блокаторів РААС потребують уточнення та проведення проспективних порівняльних досліджень. Особливою проблемою є корекція патологічного ураження міокарда при ГХ в умовах порушення метаболізму глюкози. Актуальним є визначення кількісних критеріїв структурно-функціонального стану міокарда ЛШ під впливом тривалої антигіпертензивної терапії. Потребує з'ясування динаміка деформаційних властивостей міокарда, діастолічної функції ЛШ, а також циркулюючих маркерів ремоделювання на фоні різних стратегій лікування.

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

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційну роботу виконано в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України згідно з планом комплексних наукових робіт. Вона є фрагментом науково-дослідної роботи «Морфогенез і рання діагностика онкологічних, серцево-судинних захворювань, фіброзу печінки та підшлункової залози» (№ держреєстрації 0111U005859) та науково-дослідної роботи «Якість життя як критерій ефективності діагностики та

лікування хворих на серцево-судинну патологію та хронічні обструктивні захворювання легень» (№ держреєстрації 0110U000906). Автором проведено підбір, комплексне обстеження та лікування хворих на ГХ із порушеннями метаболізму глюкози.

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

**Завдання дослідження:**

1. Визначити особливості деформаційних властивостей міокарда залежно від наявності гіпертрофії, типу геометрії та стану діастолічної функції ЛШ у чоловіків із ГХ.
2. Оцінити вплив порушень метаболізму глюкози на параметри деформації міокарда ЛШ у чоловіків із ГХ.
3. Вивчити параметри діастолічної функції ЛШ у стані спокою та під впливом фізичного навантаження у чоловіків з ГХ залежно від типу порушень вуглеводного обміну, встановити фактори патологічного підвищення тиску наповнення ЛШ.
4. З'ясувати діагностичну цінність кардіотрофіну-1, карбоксі-термінального фрагмента проколагену I типу, цистатину С та аннексину V як маркерів ремоделювання міокарда у пацієнтів чоловічої статі з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.
5. Встановити особливості добового профілю АТ та толерантності до фізичного навантаження у чоловіків із ГХ залежно від типу порушень вуглеводного обміну.
6. Провести аналіз взаємозв'язків між показниками деформації ЛШ із параметрами добового моніторингу артеріального тиску, діастолічної

функції, вуглеводного обміну, циркулюючими маркерами ремоделювання та виявити предиктори порушення деформаційних властивостей міокарда ЛШ у чоловіків із ГХ.

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

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

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

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

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

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів), інструментальні (добове моніторування артеріального тиску – для оцінки циркадного ритму АТ, трансторакальна ехокардіографія – для оцінки структурно-функціонального стану ЛШ, спекл-трекінг ехокардіографія – для

оцінки деформації міокарда, діастолічна стрес-ехокардіографія на тредмлі – для визначення ознак доклінічної серцевої недостатності), лабораторні (імунотурбідиметричний – для визначення глікованого гемоглобіну, цистатину С; імуноферментний – для визначення інсуліну, карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу, кардіотрофіну-1, аннексину V); експериментальні (морфометричні; імуногістохімічні методи аналізу гістологічного матеріалу), Вестерн-блот аналіз для визначення NO-синтази, комп'ютерний аналіз зображень; статистичні методи (параметричні, непараметричні, кореляційний, бінарний логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз, модель пропорційних ризиків Кокса).

### **Наукова новизна одержаних результатів**

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

Розширено наукові поняття щодо впливу порушень метаболізму глюкози на стан діастолічної функції ЛШ при ГХ. Визначено, що погіршення глікемічного статусу призводить до збільшення тиску наповнення ЛШ у

спокої за співвідношенням  $E/e'$ . Встановлені незалежні предиктори патологічного підвищення співвідношення  $E/e'$  під час фізичного навантаження, якими є гіпертрофія ЛШ помірного та вираженого ступеня, глікований гемоглобін понад 5,9 % та рівень  $E/e'$  в стані спокою понад 8 ум. од.

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

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

Вперше визначено, що застосування комбінації інгібітору АПФ периндоприлу та антагоніста кальцію амлодипіну у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози протягом шести місяців не порушує параметри вуглеводного обміну та достовірно підвищує швидкість

клубочкової фільтрації (ШКФ). Вперше встановлено, що комбінація периндоприлу з амлодипіном достовірно знижує кількість патологічних результатів діастолічного стрес-тесту, збільшує циркулярний компонент деформації міокарда, покращує функціональний стан пацієнтів та впливає на вираженість міокардіального фіброзу, що підтверджується достовірним зниженням карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу на 39 %. Вперше показано, що комбінація лозартану з амлодипіном має позитивний вплив на параметри метаболізму глюкози та здійснює корекцію гіперінсулінемії. Вперше визначено достовірне зменшення рівня маркера апоптозу кардіоміоцитів аннексину V та регулятора стану позаклітинного матриксу цистатину C під впливом терапії лозартаном з амлодипіном.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Розроблено новий спосіб ранньої діагностики ураження міокарда ЛШ (ще до розвитку гіпертрофії ЛШ та його діастолічної дисфункції) при ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози, який базується на дослідженні деформаційних властивостей міокарда. При значенні глобального поздовжнього стрейну ЛШ  $\geq -13,5$  % діагностують наявність патологічного ураження міокарда ЛШ (патент України на корисну модель № 94009 від 27.10.14). Запропоновано і впроваджено у практику новий спосіб діагностики доклінічної серцевої недостатності у хворих на ГХ чоловіків з порушеннями метаболізму глюкози, який полягає в проведенні стрес-ехокардіографії з дозованим фізичним навантаженням на тредмілі та розрахунком співвідношення  $E/e'$  одразу після припинення проби. При значенні показника  $E/e'$  більше 13 діагностують наявність прихованої недостатності кровообігу (патент України на корисну модель № 98017 від 10.04.15). Розроблено рекомендації щодо визначення концентрації карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу, підвищення якого понад 170,2 нг/мл свідчить про наявність доклінічної серцевої недостатності. Рекомендовано дослідження кардіотрофіну-1 з метою ранньої діагностики ураження міокарда ЛШ у хворих на ГХ чоловіків із порушеннями

метаболізму глюкози. Запропоновано визначення концентрації цистатину С для оцінки важкості кардіального ремоделювання та прогнозування погіршення функціонального стану хворих на ГХ із порушеннями метаболізму глюкози.

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

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

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються в роботі кардіологічних відділень Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні, Міської клінічної лікарні № 4 (м. Київ), КУ «Сумська міська клінічна лікарня № 1», Регіонального центру кардіохірургії (м. Одеса), Багатопрофільного медичного центру (Університетська клініка № 1)

Одеського національного медичного університету, КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8», комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (м. Львів), КЗ «Міська клінічна лікарня № 11 Дніпропетровської обласної ради», ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», відділення гіпертонічної хвороби ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», терапевтичного відділення Рудківської районної лікарні, консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України», Обласного кардіологічного диспансеру (м. Чернівці).

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



державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», кафедрі патологічної фізіології та кафедрі патологічної анатомії і судової медицини Запорізького державного медичного університету.

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

#### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: Конгресах Європейського Товариства Кардіологів (м. Барселона, 2014; м. Лондон, 2015); Конгресах Європейської Асоціації Кардіоваскулярної Візуалізації (м. Стамбул, 2013; м. Відень, 2014; м. Севілья, 2015); Російському Національному конгресі кардіологів (м. Москва, 2012); IV та V Всеросійській конференції «Функціональна діагностика» (м. Москва, 2012, 2013); XIII, XIV, XV, XVI Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2012, 2013, 2014, 2015); IV Конгресі Української асоціації фахівців ультразвукової діагностики (м. Севастопіль, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (м. Вінниця, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю

«Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (м. Харків, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання медицини і фармації – 2013» (м. Запоріжжя, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (м. Харків, 2014); 84-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2015); XIX Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя, 2015).

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

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

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гіпертонічна хвороба в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози: епідеміологія, клінічні особливості, прогностичне значення

Гіпертонічна хвороба є найбільш поширеним хронічним захворюванням серцево-судинної системи, що охоплює понад 1 млрд осіб у світі. Очікується, що до 2025 року кількість пацієнтів зросте до 1,5 млрд [1]. За даними Європейського Товариства Кардіологів (2013) від 30 до 45 % дорослого населення країн Західної Європи мають підвищений АТ [3]. В Сполучених Штатах Америки ГХ має кожна третя особа старше 18 років [44]. Щорічно в світі гіпертензія є причиною смерті у 9 млн випадків [45]. В Україні (2015) зареєстровано 10416308 пацієнтів з ГХ (без урахування АР Крим та окремих районів Донецької та Луганської області), з яких 43,4 % є працездатними особами [2]. Поширеність захворювання в міській популяції становить 29,6%. В сільській популяції ГХ зустрічається у 37,9% дорослих чоловіків та у 35,1% жінок. У віковій категорії старше 55 років поширеність ГХ у чоловіків складає 65,9 % в міській популяції та 80 % у сільській, а у жінок відповідно 76,2 % та 72 % [46]. Понад 45 % українських пацієнтів не знають про наявність у них збільшеного АТ. Постійно приймають антигіпертензивні препарати лише 20 % пацієнтів [31]. Порушення вуглеводного обміну є частим супутником ГХ. До них належать ІР, переддіабет та ЦД 2 типу. Ці патологічні стани розглядаються в контексті «глікемічного континууму». На його початковому етапі знаходиться довготривала ІР, що обумовлює розвиток переддіабету, який, в свою чергу, трансформується у маніфестний ЦД 2 типу.

ІР визначають як недостатню біологічну відповідь клітин на дію інсуліну при його достатній концентрації в крові. Поширеність ІР серед хворих на ГХ коливається у широких межах, що пояснюється різними

способами її визначення. Так, за даними L. Lindt та співавт. (1995) при використанні «золотого стандарту» - еуглікемічного інсулінового клемпу - ІР була встановлена у 25 % пацієнтів [47]. У 50 % цих хворих виявлено гіпертригліцеридемію та абдомінальне ожиріння (співвідношення талія:стегно  $>0,95$ ). У 48 % рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) був меншим за 1,0 ммоль/л, а 20 % хворих мали гіперурикемію. ІР була асоційована із більшою на 3 уд/хв частотою серцевих скорочень (ЧСС). Проте, рівень АТ був співставним у пацієнтів з наявною ІР та без неї. В іншому дослідженні також за допомогою клемп-тесту ІР виявили майже у 50 % як лікованих, так і нелікованих хворих з ГХ [48]. Пацієнти з ІР мали достовірно вищий рівень тригліцеридів та низьку концентрацію ЛПВЩ. За думкою G. M. Reaven (2011) такий тип дісліпідемії є притаманним для інсулін-резистентних пацієнтів та є фактором ризику ішемічної хвороби серця [49].

Таким чином, поширеність ІР серед пацієнтів з підвищеним АТ є значною, а її наявність є маркером інших метаболічних порушень, зокрема проатерогенної дісліпідемії та гіперурикемії. З іншого боку, в клінічній практиці є невизначеність, чи існує ІР у пацієнтів ще до розвитку гіпертензії, чи з'являється вже після маніфестації захворювання. Відомо, що ІР зустрічається серед нормотензивних осіб без клінічних ознак серцево-судинної патології. У проспективному дослідженні CARDIA (2012) визначався зв'язок між гіперінсулінемією та ризиком ГХ для вікової категорії від 18 до 30 років протягом 20-річного спостереження [50]. Продемонстровано, що гіперінсулінемія та індекс НОМА мали чітку позитивну кореляцію з цифрами систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та вірогідністю маніфестації ГХ. У обстежених з четвертого квартілю за рівнем інсуліну ризик виникнення гіпертензії збільшувався на 85 %. Тенденція була підтверджена у всіх підгрупах та не залежала від статі, етнічної приналежності та ІМТ. У когортному популяційному 5-річному дослідженні MESA (2010) збільшення рівня

інсуліну в 2 рази асоціювалося з 15%-вим підвищенням ризику ГХ [51]. У дослідженні NHANES (2012) рівень імунореактивного інсуліну натще  $> 12,6$  Од/мл та індекс НОМА  $\geq 2,6$  були пов'язані із розвитком прегіпертензії у асимптомних чоловіків із ожирінням, але не у жінок [52]. В одному з мета-аналізів визначено, що високі концентрації інсуліну сприяють формуванню ГХ, проте, не збільшують вірогідність інсульту [53]. В мета-аналізі К. В. Gast та співавт. (2012) порівнювали вплив глюкози, інсуліну та індексу НОМА на ризик виникнення серцево-судинних захворювань [54]. Виявили, що підвищення показника НОМА на одне стандартне відхилення в більшій мірі впливало на ризик виникнення хвороб серця, ніж рівень глікемії та інсулінемії. Однак на сьогодні прогностична значущість ІР щодо виникнення серцево-судинних ускладнень окремо при ГХ не вивчалася.

В останні роки з'явилося поняття «переддіабет» – патологічний стан, що включає хворих з порушеною глікемією натще (рівень глюкози плазми венозної крові від 6,1 до 7,0 ммоль/л) та/або позитивними результатами глюкозотолерантного тесту [55]. Дані реєстру NHANES (2013) свідчать, що з 2000 по 2010 рік популяційна кількість осіб з переддіабетом зросла з 27 до 34 % [56]. У британському реєстрі HSE (2014) частка таких пацієнтів збільшилася з 11 % у 2003 році до 35 % у 2011 році [57]. Відомо, що поширеність переддіабету у гіпертензивних хворих є вищою, ніж в загальній популяції. У фінському популяційному дослідженні при проведенні глюкозотолерантного тесту хворим на гіпертензію патологічні результати були зафіксовані у 41 % випадків [58]. В іншій роботі глюкозотолерантний тест було виконано 1397 хворим із ГХ [10]. Патологічні результати були отримані у 54 % обстежених. Паралельно оцінювали відповідність хворих критеріям метаболічного синдрому за АТР III [59]. У 245 (17,5 %) учасників були виявлені порушення толерантності до глюкози за відсутності метаболічного синдрому. Ці пацієнти були переважно чоловіками, мали старший вік та менший ІМТ. У дослідженні К. Tziomalos та співавт. (2013) поширеність глікемії натще у гіпертензивних пацієнтів склала 31,3 % [60]. У

грецькому популяційному дослідженні розповсюдженість переддіабету у 11540 пацієнтів з гіпертонією становила 38,7 % та збільшувалась до 45,3 % випадків у пацієнтів із обтяженою сімейною спадковістю за ЦД [61].

Переддіабет, так само як ІР, може передувати розвитку ГХ. Проте, його роль як фактору виникнення гіпертензії є неоднозначною. Наприклад, в японській популяції наявність порушеної глікемії натще у нормотензивних осіб була незалежним фактором ризику гіпертензії за майже 6-річний термін спостереження. Відносний ризик гіпертензії зростав в 1,6 рази у чоловіків та в 2,6 рази у жінок [62]. Проте, в дослідженні, проведеному в корейській популяції, переддіабет не виявився предиктором ГХ [63]. Інформація щодо прогностичної ролі переддіабету при вже наявній ГХ є обмеженою. Так, не було виявлено взаємозв'язку між порушеною глікемією натще та ризиком інсульту у гіпертензивних пацієнтів [60]. Проте, у французькому популяційному дослідженні з 8-річним терміном спостереження наявність порушеної глікемії натще достовірно збільшувала ризик кардіоваскулярної смертності у 2,1 рази та загальної смертності у 1,4 рази у чоловіків із САТ від 140 до 159 мм рт.ст. порівняно із нормоглікемічними хворими [64]. В китайському проспективному популяційному дослідженні у осіб без кардіоваскулярних хвороб в анамнезі переддіабет достовірно збільшував ризик тільки за наявності гіпертензії [65].

Цукровий діабет 2 типу є фінальною стадією «глікемічного континууму». Поширеність захворювання в світі швидко зростає. Очікувана кількість хворих на ЦД зростає з 170 мільйонів у 2000 році до 552 мільйонів у 2030 році [66]. Поєднання ГХ та ЦД часто зустрічається в клінічній практиці. В огляді результатів більш ніж 2000 обсерваційних досліджень поширеність гіпертензії серед європейців із ЦД 2 типу перевищувала 60%, а в деяких країнах сягала 95 % [67]. Наявність ожиріння та вік є одними з ключових факторів, що збільшують вірогідність поєднання обох хвороб. ЦД значно впливає на перебіг ГХ. У хворих із порушеннями вуглеводного обміну частіше зустрічається ізольована систолічна гіпертензія [68]. Значна частка

хворих з ЦД 2 типу мають масковану гіпертензію, коли підвищений АТ можна виявити лише за допомогою добового моніторингу [69]. За наявності ЦД 2 типу часто реєструють фенотип нічної гіпертензії. За даними В. Bouhanick із співавт. (2008) у хворих з підвищенням АТ вночі кількість несприятливих серцево-судинних подій була вдвічі вищою протягом 2,5 років спостереження, ніж у осіб з нормальним нічним АТ [70]. Через порушення вегетативної регуляції у пацієнтів з ЦД спостерігають недостатнє зниження АТ вночі з виявленням фенотипів «нон-діпер» та «найт-пікер» [71]. S. Nakano та співавт. (1998) спостерігали 325 пацієнтів із ЦД 2 типу протягом 4 років, оцінюючи прогностичну роль параметрів ДМАТ. Кількість фатальних та нефатальних серцево-судинних катастроф була майже втричі вищою у хворих з добовим профілем «найт-пікер». У багатофакторній прогностичній моделі підвищення АТ вночі поряд із віком виявилися єдиними незалежними предикторами ускладнень [72]. Іншим клінічним аспектом перебігу ГХ на фоні ЦД є збільшення як коротко-, так і довготривалої варіабельності АТ – флуктуації його рівня за певний проміжок часу [73, 74]. Причиною цього феномену вважають зниження комплаєнсу та еластичності артеріол дрібного калібру при ЦД. Серед інших особливостей варто відмітити надмірний підйом АТ в ранні ранкові часи. Патологічна динаміка АТ вранці асоційована із якістю контролю ЦД, вираженістю ІР та ендотеліальною дисфункцією [75]. ІР, зокрема, стимулює активність симпатичної нервової системи, що призводить до надмірного ранкового підвищення АТ. Формування вегетативної дисфункції також впливає на регуляцію АТ в ортостатичному положенні. У 25 % хворих із ЦД 2 типу та ГХ виявляють феномен ортостатичної гіпотензії, яку визначають як зниження САТ більше 20 мм рт. ст. протягом перших трьох хвилин у положенні стоячи [76]. Проте, існує і протилежна реакція – ортостатична гіпертензія, що може зустрітися у 12 % пацієнтів [77, 78]. Порушення регуляції АТ в ортостазі є додатковим фактором несприятливого прогнозу [79]. До інших особливостей ГХ на фоні ЦД належить підвищена чутливість

до солі. Надмірне споживання хлориду натрію може впливати на регуляцію добового профілю АТ та викликати дисфункцію бета-клітин підшлункової залози. У «сіль-чутливих» хворих за ГХ та ЦД спостерігають недостатнє зниження АТ вночі, більшу вираженість ІР та активацію симпатичної нервової системи [80]. Таким чином, наявність ЦД у хворих на ГХ обумовлює особливий профіль АТ, для оцінки якого варто широко використовувати метод добового моніторування.

Поєднання ГХ та ЦД 2 типу є несприятливим прогностичним чинником. Смертність хворих збільшується у 2,5 рази порівняно з ризиком за наявності одного з цих патологічних станів [81]. Від 60 до 80 % діабетичних пацієнтів вмирають від серцево-судинних ускладнень, з яких 75 % пов'язані з підвищеним АТ [82]. В дослідженні UKPDS (1998) було виявлено, що збільшення САТ на кожні 10 мм рт. ст. у хворих на ЦД 2 типу асоційовано із ростом смертності на 17 %, інфаркту міокарда – на 12 % та мікрovasкулярних ускладнень – на 13 % [83].

Таким чином, ГХ часто ускладнюється порушеннями метаболізму глюкози. Їх вплив на клінічний перебіг ГХ, добовий профіль АТ, структурно-функціональний стан міокарда ЛШ, толерантність до фізичного навантаження залишається не до кінця вивченим. Несприятливий прогноз хворих на ГХ із порушеннями вуглеводного обміну обумовлює актуальність дослідження механізмів ураження органів-мішеней.

## 1.2. Механізми ремоделювання міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі з порушеннями метаболізму глюкози

Патологічне ремоделювання міокарда ЛШ при ГХ за наявності порушень вуглеводного обміну представляє собою складний багатокомпонентний процес, в якому беруть участь генетичні, гемодинамічні, метаболічні, енергетичні, запальні та інші чинники [84, 85, 86, 87, 88, 89]. Взаємодія цих факторів обумовлює несприятливий вплив на



стан ЛШ, що потребує раннього активного застосування терапевтичної корекції.

Процес формування гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів в значній мірі пов'язаний з біологічними ефектами інсуліну. Внутрішньоклітинні сигнали інсуліну мають переважно анаболічну спрямованість [18]. Відсутність рецепторів до інсуліну в кардіоміоцитах мишів лінії CIRKO асоційована зі значним зменшенням розмірів клітин [90]. Напроти, стимуляція інсуліном та інсуліноподібним фактором росту-1 протеїнкіназного каскаду стимулює гіпертрофію кардіоміоцитів [91]. Головними субстратами цього метаболічного шляху є глікогенсинтаза кіназа-3 та транскрипційний фактор Forkhead. Інгібіція цих протеїнів інсуліном попереджає розвиток атрофії та апоптозу кардіоміоцитів [17]. На макроструктурному рівні інсулін сприяє формуванню концентричної гіпертрофії ЛШ [21]. Інсулін активує спеціальний протеїн mTOR, біологічні ефекти якого полягають в стимуляції синтезу білку, посиленні метаболізму глюкози та ліпідів [92]. Проте, mTOR-залежний шлях призводить також до активації оксидантного стресу та формування діастолічної дисфункції [93].

Анаболічні та кардіотрофічні стимули інсуліну реалізуються альтернативно через систему мітоген-активованої протеїнкінази. Роль цього механізму є незначною в фізіологічних умовах, проте зростає в умовах гіпертензії та гіперінсулінемії, що призводить до патологічної гіпертрофії кардіоміоцитів [94]. Гіперінсулінемія є стимулом до збільшення рецепторів 1-го типу до ангіотензину-II – потужного стимулятора гіпертрофії та вазоконстриктора [14]. Ангіотензин-II здійснює свої ефекти через мітоген-активовану протеїнкіназу. Окрім цього, ангіотензин-II викликає гіпертрофію та гіперплазію міоцитів судин та може регулювати синтез колагену.

Внутрішньоклітинні ефекти, опосередковані мітоген-активованою протеїнкіназою, мають тісну асоціацію із системним запаленням [95]. Цей патологічний процес є реакцією на пошкодження тканин під впливом різних чинників. Запальна реакція включає активацію імунокомпетентних клітин,

що здійснюють прямі та опосередковані ефекти, зокрема, за допомогою сімейства цитокінів та хемокінів. Хоча запалення є адаптаційним механізмом, його хронічна активація має негативний вплив. ІР та ЦД 2 типу вважають станами із постійно персистуючим запаленням низької інтенсивності [96, 97, 98, 99]. Головним джерелом прозапальних цитокінів при гіпертензії з порушеннями метаболізму глюкози є вісцеральна жирова тканина. Вперше G.S. Hotamisligil та співавт. (1993) продемонстрували, що фактор некрозу пухлини альфа, що продукується жировою тканиною, може викликати ІР [100]. До локальної системи прозапальних цитокінів також належать лептин, резистин, інтерлейкін-1 бета, інтерлейкін-6, С-реактивний протеїн, резистин, ангіотензиноген, вісфатин та інші. Фактор некрозу пухлини альфа та інтерлейкін-6 здатні стимулювати як ІР, так і гіпертрофію кардіоміоцитів, тому можуть розглядатися як універсальні маркери ремоделювання міокарда при ГХ, асоційованої з порушеннями метаболізму глюкози [101]. Результати останніх досліджень свідчать про перехрест внутрішньоклітинних сигнальних шляхів маркерів запалення та інсуліну. Зовнішні стимули (механічний стрес, цитокіни) активно розпізнаються на поверхні мембрани відповідними рецепторними тірозинкіназами або рецепторами, асоційованими з G-протеїнами. Навколо цитоплазматичної частини таких рецепторів утворюється сигнальний комплекс, який активує гуанозинтрифосфатазу Ras. Цей комплекс викликає транслокацію Raf-1 кінази до плазматичної мембрани, що призводить до фосфорилування протеїнів MEK-1 та MEK-2. Роль даних протеїнів полягає в активації ERK-кінази 1 та 2. Ці ферменти є кінцевою ефекторною ланкою шляху. Механізм їх дії полягає в регуляції цитозольних та ядерних протеїнів, що сприяють гіпертрофії кардіоміоцитів. Висока активність цього механізму була доведена в експериментальних моделях із хронічним перевантаженням тиском [102, 103]. Іншим механізмом реалізації впливу маркерів запалення на стан кардіоміоцитів є система янус-кіназ та p38-мітоген-активованої протеїнкінази. Янус-кінази належать до сімейства серинових протеїназ, що

викликають фосфорилування субстрата інсулінового рецептора [104]. Це знижує його активність та унеможлиблює реалізацію клітинних ефектів інсуліну [105]. p38-мітоген-активована протеїнкіназа як стрес-індукований фермент стимулюється прозапальними цитокінами, високими рівнями глюкози та вільних жирних кислот [106]. В організмі людини фермент представлений 4 ізоформами. Активація p38 підсилює продукцію глюкози в печінці, зменшує ліпогенез та ініціює апоптоз клітин. В міокарді ця ферментна система бере участь у формуванні IP, а саме викликає інактивацію субстратів рецептора до інсуліну [15].

Сигнальний шлях мітоген-активованої протеїнкінази також впливає на баланс між вазоконстрикторами та вазодилататорами. В нормі інсулін стимулює синтез ендотеліальними клітинами оксиду азоту через фосфатидилінозитол-3-кіназу та ендотеліну-1 через p42/44 мітоген-активовану протеїнкіназу. При IP пригнічується активність протеїнкіназного шляху. Це зміщує баланс у бік вазоконстриктора ендотеліна-1. Надмірні концентрації цього цитокіну здатні збільшувати експресію мРНК та протеїнів, що сприяють формуванню гіпертрофії [107].

Окрему роль у ремоделюванні міокарда ЛШ в умовах гіпертензії із порушеннями вуглеводного обміну відіграє група цитокінів сімейства інтерлейкіна-6 [108]. До неї належать онкостатин М, кардіотрофін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-11, інтерлейкін-27, інтерлейкін-31, нейропоетін, циліарний нейротрофічний фактор та інші. Ці цитокіни здійснюють свої сигнальні ефекти, зв'язуючись з гетеродимерним рецепторним комплексом «gp130/фактор інгібіції лейкемії» на поверхні клітин [109]. В останні часи активно вивчається роль одного з представника сімейства - КТ-1. Цей ліганд із молекулярною масою 21,5 кДа здобув свою назву через здатність викликати гіпертрофію кардіоміоцитів у відповідь на механічне розтягнення камер серця, гіпоксію, стрес тощо [110]. Експресія мРНК КТ-1 підвищується у відповідь на гемодинамічний стрес ще до індукції синтезу мозкового натрійуретичного пептиду [111]. КТ-1 продукується, переважним чином, в

міокарді фібробластами, але міститься також у скелетних м'язах, легенях, печінці, нирках та жировій тканині. Після зв'язування з рецептором КТ-1 реалізує свої внутрішньоклітинні ефекти. Вони полягають в стимуляції янускіназ I та II типу, протеїнів MEK-1 та MEK-5, мітоген-активованої протеїнкінази та ядерного фактору транскрипції NF-κB [112]. Ці ферментні системи активують процеси гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів.

Ефекти КТ-1 мають також кардіопротективну направленість, оскільки збільшують виживаність клітин при ішемічно-реперфузійних ушкодженнях та протидіють ініціації апоптозу [113]. У дослідженні на культурі кардіоміоцитів присутність КТ-1 достовірно знижувала інтенсивність апоптоза кардіоміоцитів при стимуляції ангіотензином-II та реактивними формами кисню [114]. Антиапоптичні ефекти КТ-1 реалізуються через активацію p42/p44-мітогенактивованої протеїнкінази. Окрім цього, КТ-1 є важливим регулятором енергетичного обміну, метаболізму глюкози та ліпідів [115]. У мишів, дефіцитних за КТ-1, розвивається вісцеральне ожиріння, гіперінсулінемія, проатерогенна дісліпідемія – фенотип, що нагадує метаболічний синдром людини. Адипоцити цих експериментальних тварин мають менший вміст мітохондріальної ДНК та знижену експресію протеїнів, відповідальних за біогенез мітохондрій, таких як ендотеліальна NO-синтаза та коактиватор-1α γ-рецептора проліферації пероксисом [116, 117]. Введення мишам рекомбінантного КТ-1 асоціювалося із швидким зниженням маси тіла, гіпофагією та збільшенням основного обміну. КТ-1 викликає активацію фосфатидилінозитол-3-кінази, що нормалізує транспорт глюкози в скелетних м'язах, адипоцитах та печінці [118]. В експериментальних роботах введення цитокіну знижувало рівень глікемії у тварин, що перебували на дієті з високим вмістом вуглеводів. КТ-1 сприяв корекції гіперглікемії у інсулін-дефіцитних мишів, що вказує на можливість цитокіну впливати на утилізацію глюкози альтернативними шляхами [115]. Активація окислення вільних жирних кислот та зниження маси жирової тканини розглядається як додатковий механізм покращення чутливості до інсуліну [116]. Дані щодо

взаємозв'язку між КТ-1 та ІР є суперечливими. Визначено, що на здатність КТ-1 модифікувати чутливість до інсуліну може впливати поліморфізм гену, що його кодує [119]. Неоднозначність взаємозв'язку між ІР та КТ-1 може бути пов'язана з різними дозами рекомбінантного КТ-1 та тривалістю його введення в експериментальних дослідженнях [120]. Так, низькі дози КТ-1 в культурі ізольованих кардіоміоцитів щурів Sprague-Dawley викликали зниження експресії транспортера глюкози GLUT-4 на 40% та стимулювали високу активність супресора сигнальних цитокінів-3– протеїна, що викликає дезактивацію інсулінових рецепторів. Результатом цього було порушення інсулін-стимульованого та стрес-стимульованого транспорту глюкози. Проте, високі дози КТ-1 відновлювали чутливість до ефектів інсуліну через стимуляцію р38-мітогенактивованої протеїнкінази. Таким чином, припускається, що високі концентрації КТ-1 можуть бути відповіддю на гемодинамічний стрес та мають протективні властивості.

**Метаболічні фактори та роль мітохондріальної дисфункції в ремоделюванні міокарда.** Важливою біологічною функцією інсуліну є регуляція транспорту глюкози та ліпідів, що є головними енергетичними субстратами для синтезу АТФ. Міокард належить до органів з високою енергетичною залежністю із потребою від 3,5 до 5 кг АТФ на день. В серці плода головним метаболічним субстратом є глюкоза та лактат. У дорослих в фізіологічних умовах АТФ утворюється переважно за рахунок оксидації в мітохондріях вільних жирних кислот (60-70 %), в меншій мірі – за рахунок глюкози (20%) та лактату (10%) [121]. Проте, при гемодинамічному стресі, що має місце при гіпертензії, метаболізм знову набуває «фетального» фенотипу, а переважним субстратом для утворення АТФ стає глюкоза (60-70%). Важливу регулятивну роль в зміні енергетичного профілю кардіоміоцитів відіграє саме інсулін. Його взаємодія з власним рецептором, розташованим на поверхні мембрани кардіоміоцита, призводить до активації фосфатидилінозитол-3-кінази. Цей фермент викликає транслокацію на поверхню мембрани кардіоміоцитів транспортера глюкози GLUT-4. З іншого

боку, інсулін сприяє активації 6-фосфоглюкозо-2 кінази, що посилює процес гліколізу [122]. Інсулін також регулює потрапляння в клітини довголанцюгових жирних кислот, шляхом зміни активності транспортера FAT/CD36. Проте, при високих концентраціях інсуліну ліпіди не підлягають окисненню в мітохондріях, а відкладаються в цитоплазмі у вигляді депозитів [123].

Нагромадження ліпідів здійснює токсичний ефект, призводячи до активації процесу апоптозу та знижує контрактильність кардіоміоцитів [16]. Реалізація біологічних ефектів інсуліну значно обмежується IP, що визначається як зниження чутливості периферичних тканин до ефектів гормону з розвитком компенсаторної гіперінсулінемії [12]. На клітинному рівні вона проявляється у значному зниженні активності фосфатидилінозитол-3-кінази, що порушує транслокацію GLUT-4 до зовнішньої поверхні мембрани та транспорт глюкози до кардіоміоцитів [124, 125]. Окрім зменшення експресії GLUT-4 фіксується зниження кількості рецепторів до інсуліну, порушення фосфорилування протеїнкінази B, що погіршує реалізацію біологічних ефектів інсуліну [126].

Вказані порушення транспорту та утилізації головних субстратів викликають енергодефіцитний стан в кардіоміоцитах, який супроводжується надмірним утворенням реактивних форм кисню [127]. Головну роль в цьому процесі відіграють мітохондрії. Як відомо, ці органели є ключовими продуцентами енергії в клітині, утворюючи АТФ шляхом окисного фосфорилування. Оскільки міокард має високі енергетичні потреби, мітохондрії займають до 40 % об'єму клітин [128]. В фізіологічних умовах 70 % АТФ утворюється за рахунок окислення вільних жирних кислот. Проте, при фізичному навантаженні, активації симпатичної нервової системи переважним субстратом стає глюкоза. При патологічній гіпертрофії, інфаркті міокарда, серцевій недостатності енергетична система кардіоміоцитів також зміщується у бік окислення глюкози, бо цей зсув дозволяє продовжувати продукцію АТФ з меншим споживанням кисню [129]. IP значно знижує

метаболичну «лабільність» кардіоміоцитів, оскільки порушення транспорту глюкози обмежує її використання мітохондріями як енергетичного субстрату. З іншого боку, при ІР посилюється транспорт вільних жирних кислот, що в умовах дефіциту глюкози стають головним джерелом енергії. Цей метаболичний шлях контролюється активованим рецептором проліфератору пероксисом  $\alpha$  [130, 131]. Висока активність окислення вільних жирних кислот порушує дихальний ланцюг мітохондрій та знижує ефективність окисного фосфорилування [132].

Мітохондріальна дисфункція вважається одним з головних механізмів ремоделювання міокарда при поєднанні гіпертензії з порушеннями метаболізму глюкози [19, 20, 133, 134]. За наявності ІР спостерігається зменшення кількості та розмірів мітохондрій, що знижує загальний енергопродукуючий потенціал кардіоміоцитів [135]. Морфологія мітохондрій характеризується численними пошкодженнями мембран, їх фрагментацією, надмірним накопиченням ліпідів [136]. Біогенез мітохондрій регулюється коактиватором-1 $\alpha$   $\gamma$ -рецептора проліферації пероксисом [137, 138]. Синтез цього протеїну регулюється ендотеліальною NO-синтазою, дефіцит якої реєструється при ІР та ЦД 2 типу [139, 140, 141]. Іншим джерелом формування мітохондріальної дисфункції при гіпертензії та порушеннях метаболізму глюкози є оксидативний стрес [142]. До 90 % реактивних форм кисню утворюється в мітохондріях кардіоміоцитів. Вони здійснюють ушкоджуючий вплив на мембрани, викликають оксидацію цитоплазматичних протеїнів, аутооксидацію глюкози. Зовнішнім джерелом надмірної продукції реактивних форм кисню є кінцеві продукти глікозування, ангіотензин-ІІ, катехоламіни, ендотелін-1. Вони підсилюють позамітохондріальну продукцію реактивних форм кисню. Найбільш токсичними продуктами є пероксинитрит, що утворюється з оксиду азоту та порушує дихальний ланцюг мітохондрій, та супероксид, що викликає оксидативне ушкодження протеїнів [143, 144, 145]. При гіпертензії та ЦД 2 типу фіксують значне виснаження

антиоксидантних систем міокардіоцитів, зокрема глутатіону та супероксиддисмутази [146, 147].

Формуванню реактивних форм кисню поза мітохондріями сприяють кінцеві продукти глікозування. Їх накопичення при ЦД 2 типу відбувається як в позаклітинному просторі, так і в цитоплазмі. В екстрацелюлярному матриксі вони утворюються неензиматичним шляхом та можуть взаємодіяти з власними рецепторами на поверхні клітин, реалізуючи свої ефекти [148]. Також вони вступають в безпосередній контакт з ліпідами плазматичної мембрани, утворюючи реактивні  $\alpha\beta$ -дікарбоніли, зокрема гліоксаль. Ці комплекси можуть вільно проникати в цитоплазму та мітохондрії, де беруть участь в утворенні інтрацелюлярних кінцевих продуктів глікозування, таких як метілгліоксаль. В нормі глікемічному ушкодженню протеїнів перешкоджають алькогольдегідрогеназа та гліоксалаза I. Але при діабеті утворюється надмірна кількість  $\alpha\beta$ -дікарбонілів та пригнічується активність ферменту гліоксалази I, що регулює видалення кінцевих продуктів глікозування з кардіоміоцитів [149]. В мітохондріях вони здійснюють пошкоджуючий вплив на ДНК, викликають глікозування ліпідів мембран та протеїнів, що призводить до зниження ефективності дихального ланцюга [150].

Необхідним елементом нормальної функції мітохондрій є транспорт кальцію, який викликає активацію ферментів дихального ланцюга (піруватдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази,  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази) для продукції АТФ. Обмін кальцію між мітохондріями та цитозолем є унікальним механізмом сполучення процесів енергоутворення та скорочення кардіоміоцитів. При наявності ІР порушується вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму, що обумовлено зниженням активності ферменту саркоендоплазматичної АТФ-ази (SERCA 2a). Це призводить до зменшення концентрацій кальцію в цитоплазмі та мітохондріях, що знижує як енергоутворення, так і скоротливість кардіоміоцитів.



Іншим механізмом вважають нездатність мітохондрій утримувати іони кальцію через збільшення проникності гігантської мітохондріальної пори [151]. Вона представляє собою високоселективний потенціал-залежний іонний канал внутрішньої мембрани діаметром 3 нм, здатний пропускати молекули розміром менше 1,5 кДа [152]. Найважливіша роль мітохондріальної пори полягає в підтримці необхідних рН-градієнта і мембранного потенціалу для здійснення окисного фосфорилування. Зовнішні та внутрішні стимули можуть збільшувати проникність пори. Надмірне потрапляння рідини через пору може викликати незворотній набряк мітохондрій, їх руйнування та вихід у цитозоль проапоптичного фактору цитохрому С [153]. В нормі його роль полягає у переносі електронів з III на IV ланку дихального ланцюгу. При потраплянні у цитозоль цитохром С утворює комплекс з протеїном Araf-1 (Apoptotic peptidase activating factor 1) та каспазою 9. Цей комплекс називається апоптосомаю, його роль полягає в активації кінцевого ефекторного ферменту апоптозу – каспази 3 [154]. Фермент викликає протеолітичну деактивацію ключових протеїнів, в тому числі ферментів дихального ланцюга мітохондрій. В нормі ключовим анти-апоптичним білком мітохондрій є Bcl-2, що нейтралізує комплекс Bax/Bac, знижує проникність мітохондріальної пори шляхом підвищення чутливості до  $Ca^{2+}$  [155]. Головним механізмом активації Bcl-2 є каскад фосфатидилінозитол-3-кінази, що блокується при порушенні сигнальних ефектів інсуліну. Альтернативним проапоптичним механізмом при IP є висока активність p38-мітогенактивованої протеїнкінази та хронічна адренергічна стимуляція [156, 157]. Надмірне накопичення ліпідів в цитоплазмі сприяє утворенню токсичного продукту цераміду, що здатен стимулювати апоптоз як безпосередньо, так і шляхом активації індукційної NO-синтази [158].

Таким чином, дефіцит глюкози як головного енергетичного субстрату призводить до метаболічного зсуву у бік окислення жирних кислот. Цей процес потребує більшого споживання кисню та супроводжується

утворенням надмірної кількості реактивних форм кисню. Останні здійснюють значний ушкоджуючий вплив на ліпіди, протеїни та ДНК мітохондрій, порушують транспорт кальцію. Це призводить до зниження ефективності дихального ланцюга та утворення АТФ. В кінцевому результаті енергодефіцит викликає порушення контрактильної здатності кардіоміоцитів. На сьогодні залишаються не до кінця з'ясованими механізми впливу порушень метаболізму глюкози на енергопродукуючу функцію кардіоміоцитів, проникність мітохондріальної пори, показники нітрозуючого стресу в умовах ГХ.

### **Механізми ремоделювання позаклітинного матрикса.**

Екстрацелюлярний матрикс міокарда представляє собою організовану систему із складною архітектонікою, що забезпечує структурну та функціональну цілісність серцевого м'язу [159]. До його складу входять фібробласти, макрофаги, опасисті клітини та структурні протеїни (колаген, ламінін, фібронектин, еластин, фібрилін, протеоглікани) [160]. Фібробласти складають 90 % від всіх клітин сполучнотканинного компоненту [161, 162, 163]. Різновидом фібробластів є міофібробласти, що мають здатність до скорочення [164, 165]. Перетворення фібробластів на міофібробласти регулюється  $\beta$ -трансформуючим фактором росту і полягає в стимуляції експресії гладком'язового  $\alpha$ -актиніну та десміну [166, 167, 168]. Серед структурних протеїнів переважають фібри колагену, вміст яких в міокарді в 6 разів вище, ніж в скелетних м'язах. В фізіологічних умовах колаген забезпечує структурну цілісність, перешкоджаючи надмірному розтягненню кардіоміоцитів. В міокарді 80 % від загального вмісту представлено колагеном I типу, який забезпечує міцність екстрацелюлярного каркасу. Колаген III типу займає 10-11 % та контролює розтяжність кардіоміоцитів [169]. Взаємовідношення між фракціями колагену є постійним, але може змінюватися при деяких патологічних станах [170]. Цикл колагену від синтезу до деградації триває 80-120 днів та регулюється фібробластами. Баланс між утворенням та руйнуванням протеїну може порушуватися за

патологічних умов [171]. Зокрема, ангіотензин-ІІ, висока активність якого спостерігається при ГХ та порушеннях вуглеводного обміну, регулює експресію  $\beta$ -трансформуючого фактору росту [172, 173]. Останній має профібротичні властивості, оскільки сприяє активації генів колагену І та ІІІ типу [174, 175].

Головними регуляторами стану позаклітинного простору є матриксні металопротеїнази (ММП) та їх інгібітори, що продукуються фібробластами [176]. На сьогодні ідентифіковано 26 типів ММП, з яких ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 та ММП-13 беруть участь в деградації колагену. Найбільше значення має ММП-1, яка забезпечує деградацію 40 % колагену [177]. Виділено також 4 типа тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ (ТІМП). В нормі в міокарді активними є ТІМП-2, ТІМП-3 та ТІМП-4, а ТІМП-1 визначається лише в мінімальних концентраціях [178]. Проте, значне збільшення експресії ТІМП-1 спостерігають при кардіоваскулярній патології [179]. На активність ММП та їх інгібіторів впливають такі цитокіни, як фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін 1- $\beta$ , натрійуретичні пептиди та інші [180, 181]. Ангіотензин-ІІ опосередковано регулює деградацію колагену за рахунок модуляції активності матриксних металопротеїназ [182, 183]. Надмірному накопиченню колагену в міжклітинному просторі міокарда сприяє також альдостерон [184, 185].

Окрім матриксних металопротеїназ, у ремоделюванні позаклітинного матриксу важливу роль також грають катепсини – цистеїнові протеїнази лізосомального походження. Вони можуть вивільнятися у інтерстиціальний простір, де проявляють колагенолітичні та еластинолітичні властивості [186]. Активність катепсинів контролюється їх інгібіторами – цистатинами. Порушення балансу системи «катепсини/цистатини» призводить до структурної перебудови екстрацелюлярного матриксу та розвитку міокардіального фіброзу [187]. Найбільш дослідженим маркером системи катепсинів є цистатин С. Він діє в якості ендogenousного інгібітору катепсину В, що призводить до накопичення колагену І та ІІІ типу та фібронектину. В

клініко-експериментальному дослідженні Х. Cheng та співавт. (2006) експресія мРНК цистатину С була на 50 % вищою у гіпертензивних сільчутливих щурів лінії Dahl, ніж у нормотензивних тварин [188].

Наявність гіпертонії та порушень метаболізму глюкози асоційована із надлишковою продукцією колагену, переважно I та III типу [189, 190]. З іншого боку, знижується його деградація через деактивацію відповідних ферментів [191, 192, 193]. Надмірне накопичення колагену в інтерстиції та адвентиції сприяє збільшенню міокардіальної жорсткості, оскільки сила натягу колагену I типу наближена до аналогічного показника сталі. Важливу роль в ремоделюванні екстрацелюлярного матрикса відіграють кінцеві продукти глікозування, надлишок яких фіксується при порушеннях вуглеводного обміну [24]. Їх ефект полягає в стимуляції синтезу колагену через активацію мітоген-активованої протеїнкінази,  $\beta$ -трансформуючого фактору росту, ангіотензину-II та проліферації фібробластів [22, 23]. Окрім цього, кінцеві продукти безпосередньо здійснюють глікозування колагену з утворенням метілглюксаль-модифікованого колагену. Він характеризується наявністю нерозчинних поперечних зв'язків між молекулами колагену, що порушує його деградацію та еластичні властивості [194]. Іншим аспектом впливу кінцевих продуктів глікозування є стимуляція перетворення фібробластів на міофібробласти [195, 196]. В фізіологічних умовах міофібробласти в міокарді майже відсутні. Проте, вони починають з'являтися при патологічних станах, а їх кількість корелює із вираженістю структурних змін міокарда. Особливостями міофібробластів є висока метаболічна активність щодо синтезу колагену. Ці клітини реагують на стимули прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини альфа та ін.), вазоактивних протеїнів (ендотелін-1, ангіотензин-II, натрійуретичні пептиди), норадреналіну, механічних факторів тощо [197]. Серед цитокінів-регуляторів окреме значення має представник сімейства інтерлейкіну-6 КТ-1. В експериментальних роботах на тваринах введення КТ-1 призводило до активації синтезу колагену фібробластами та збільшення мРНК колагену I та

III типу [198]. Окрім цього, КТ-1 стимулює перетворення фібробластів на міофібробласти [199].

Таким чином, порушення метаболізму глюкози при ГХ змінюють стан екстрацелюлярного матриксу, що сприяє надмірному накопиченню колагену, його глікозуванню та порушенню деградації. Прозапальна активація, висока активність РААС та кінцеві продукти глікозування викликають трансформацію фібробластів на міофібробласти. Останні характеризуються значною профібротичною активністю. В функціональному плані такий варіант ремоделювання матриксу обумовлює збільшення міокардіальної жорсткості та порушення, передусім, процесу розслаблення кардіоміоцитів. Не вивченим залишається процесу регуляції балансу між пружністю та жорсткістю міокарда, а також вплив гіперглікемії на вираженість кардіального фіброзу при гіпертензивному ураженні серця.

**Патогенетичні основи діастолічної дисфункції.** Формування діастолічної дисфункції є результатом координованих змін стану кардіоміоцитів та екстрацелюлярного матриксу. Позаклітинні протеїни мають тісний зв'язок із сарколемою кардіоміоцитів за допомогою інтегринів, десміну та фібронектину. Основним клітинним сенсором, регулюючим адаптаційну відповідь міокарда на гемодинамічний стрес, є гігантський білок тайтин [200]. Молекули тайтина, перекриваючи відстань від М-лінії до Z-диска, формують третю філаментну (поряд з актином та міозином) систему в міофібрилах. Він є найбільшим протеїном (маса 3 МДа) ссавців. В міокарді тайтин представлений двома ізоформами - N2BA і N2B (у співвідношенні 30:70 в нормі) [201]. Ізоформа N2BA характеризується значною розтяжністю та домінує у новонароджених, коли відбувається прогресивний рост серця. У дорослих переважає ізоформа N2B, що запобігає надмірному розтягненню міокарда при різких змінах наповнення [202]. Тайтин створює пасивне напруження кардіоміоцита та повертає міофібрили до висхідної довжини після скорочення. Швидкість цього процесу контролюється ферментами кальцієвого циклу. На відміну від екстрацелюлярного матрикса тайтин як

білок саркомера в більшій мірі схильний до модуляції. Її здійснюють протеїнкінази А та G шляхом фосфорилування ділянки тайтину під назвою N2Bus. Це знижує пружність ізоформи N2B та чутливість міофібрил до кальцію, що сприяє розслабленню кардіоміоциту. Тайтин контролює як ступінь розтягнення, так і ступінь скорочення кардіоміоциту, відіграє роль механічного сенсору [203]. Він має численні зв'язки з білками цитоскелету –  $\beta$ -спектрином,  $\alpha$ -актиніном. Тайтин впливає на кальціневрин – фосфатазу, що активує транскрипційний фактор NFAT, який стимулює гіпертрофію кардіоміоцитів. Збільшення міокардіальної жорсткості, що стає основою формування діастолічної дисфункції ЛШ, залежить від стану тайтину та кальцієвого циклу на рівні кардіоміоцита.

У дослідженні С. Chung і співавт. (2013) було показано, що у експериментальних мишів з генетично дефектним тайтином підвищення міокардіальної жорсткості відбувається незалежно від вираженості фіброзу, який оцінювався за рівнем експресії колагену [204]. Автори дійшли висновку, що для підвищення жорсткості та формування діастолічної дисфункції достатньо вже ізольоване порушення структури тайтина. Зважаючи на гігантські розміри молекули цього протеїну він є вразливим до модифікації та оксидативних ушкоджень [205, 206]. Дисфункція тайтину може також бути наслідком порушення його фосфорилування через патологічні зміни кальцієвого циклу. [207].

Іншим аспектом є співвідношення ізоформ тайтину, що в нормі регулюється тироксином [208]. При гіпертензивному ремоделюванні міокарда переважає ізоформа N2B, що має більшу пружність. Це необхідно для заповнення ЛШ в умовах надмірного накопичення колагену в інтерстиціальному просторі [209]. Таким чином, ізоформний склад тайтину є своєрідною адаптацією на зміни екстрацелюлярного матриксу, тому взаємозв'язок між змінами колагену та тайтину є структурною основою для формування діастолічних порушень [210]. При ексцентричному типі ремоделювання ЛШ (дилатаційна кардіоміопатія, ішемічна кардіоміопатія,

серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду ЛШ) переважає розтяжна форма N2BA. Але негативним моментом домінування цієї форми є розвиток дилатації ЛШ та зниження сили скорочення ЛШ. Збільшення балансу у бік жорсткої ізоформи N2B має місце при концентричному типі ремоделювання, що притаманно для гіпертензії та порушень метаболізму глюкози [211]. Зміна ізоформного складу може бути наслідком пригнічення фосфатидилінозитол-3-кінази, що спостерігається при порушенні внутрішньоклітинних сигнальних ефектів інсуліну [211, 212]. Це збільшує міокардіальну жорсткість та стає основою до формування діастолічної дисфункції ЛШ.

Інтегральна схема молекулярних механізмів ураження міокарда при гіпертензії із порушеннями метаболізму глюкози наведена на рис. 1.1.

Для дослідження патогенетичних механізмів ремоделювання міокарда ЛШ при ГХ в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози важливу роль відіграє адекватний вибір експериментальної моделі коморбідної патології. Безумовно, модель не може повністю відтворити складність та поліетіологічність розвитку ГХ людини. Існує кілька ліній тварин, що можуть розглядатися в якості кандидатів для вирішення даного завдання:

*Спонтанно гіпертензивні щури лінії SHR.* Це найбільш досліджена експериментальна модель гіпертензії. Лінія була виведена К. Okamoto в 1963 році шляхом схрещування самців щурів Wistar-Kyoto з високим АТ із самками з помірним підвищенням тиску. Формування ГХ починається з 5-6 тижня, коли рівень САТ досягає 180-200 мм рт.ст [213]. Але вже с 3-го тижня життя у щурів спостерігають порушення релаксації ЛШ. Це пов'язують із накопиченням інтрацелюлярного  $Ca^{2+}$ , що виникає через зниження активності SERCA 2a [214].

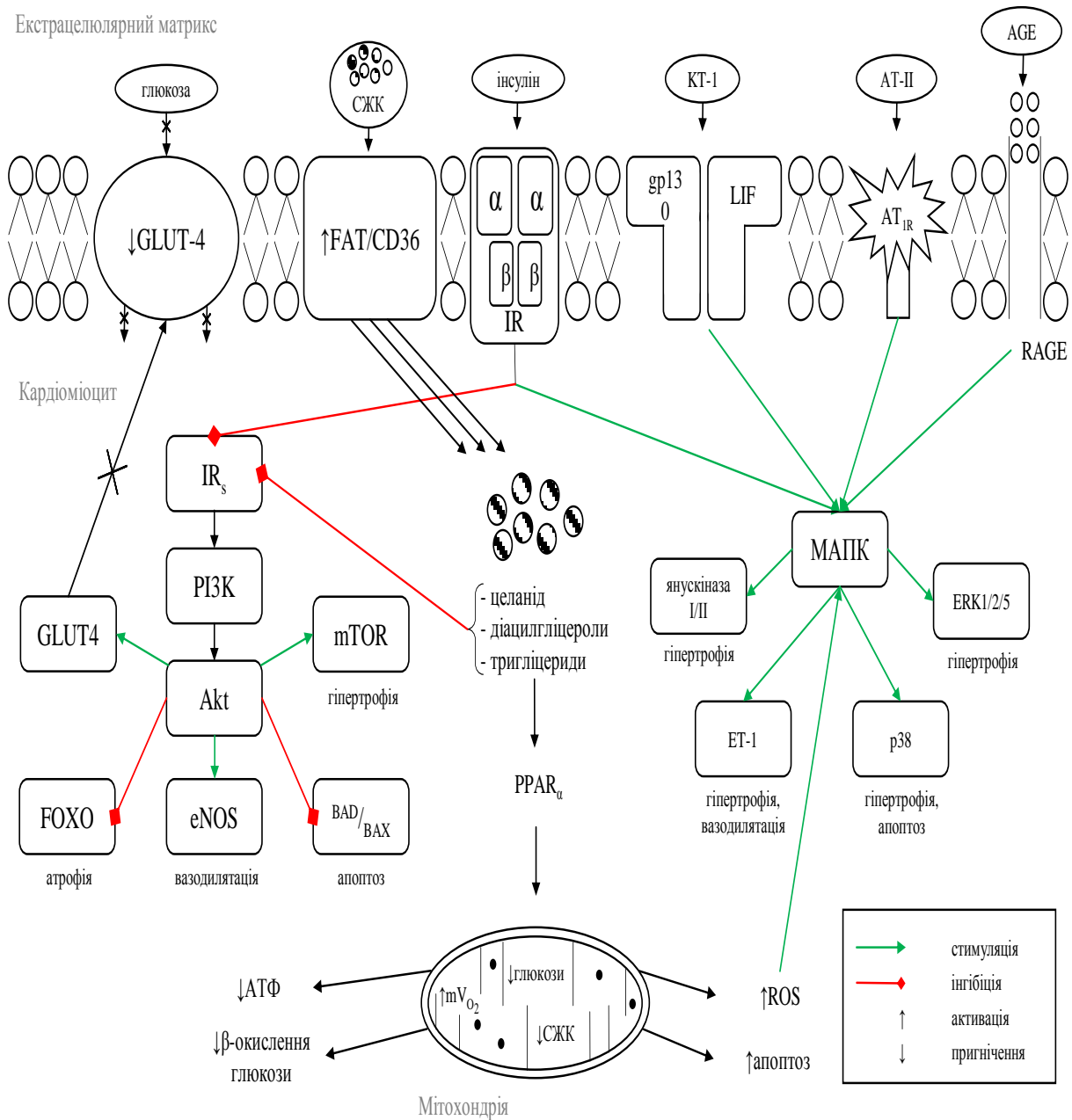


Рис. 1.1. Інтегральна схема молекулярних механізмів ураження міокарда при ГХ на фоні порушень метаболізму глюкози. Адаптовано з [14, 17, 18, 84, 85, 95, 108, 211].

На початковому етапі гіпертензії у щурів відбувається збільшення ударного об'єму при нормальному опорі периферичних судин. Проте, з 20-24 тижня серцевий викид нормалізується, а АТ зростає за рахунок збільшеного судинного опору. З цього періода у щурів починає прогресувати



гіпертрофія ЛШ [215]. Характерним є розвиток міокардіального фіброзу, збільшення жорсткості та зниження контрактильної спроможності ЛШ.

З 12-го місяця відбувається значне накопичення колагену I типу, зменшується кількість капілярів на одиницю площі міокарда, збільшується співвідношення між MMP-1 та TIMP-1 [216]. Наслідком патологічного ремоделювання міокарда на клітинному рівні є порушення ультраструктури мітохондрій, що призводить до енергодефіцитного стану та посилення оксидантного стресу [217, 218]. Методом еуглікемічного клемпу у щурів визначено наявність IP, переважно за рахунок зниження чутливості до інсуліну скелетних м'язів [219]. Фіксують зміни морфофункціонального стану панкреатичних острівців щурів із зниженням концентрації імунореактивного інсуліну в них [220]. Виявлено також асоціацію між наявністю IP та зниженням синтезу оксиду азоту та підвищеним вмістом ендотеліну-1, що є потужним вазоконстриктором [221]. Проте, щури SHR мають ознаки IP, але не ЦД. Для індукції цього захворювання методом селективного інбридингу щурів зі спонтанною гіпертензією отримана лінія Koletsky (щури з ожирінням та мутацією гену лептину), що вважається адекватною моделлю гіпертензії та ЦД 2 типу [222]. Альтернативою може вважатися експериментальна індукція ЦД 2 типу шляхом інтраперитоніального введення низьких доз стрептозотоцину (35-65 мг/кг маси тварини) [223]. G. Reaven та співавт. (1991) довели, що це викликає дисфункцію бета-клітин підшлункової залози, збільшує прояв IP з формуванням метаболічного фенотипу, характерного для ЦД 2 типу [224].

*Лінія щурів Zucker із ожирінням.* Тварини характеризуються мутацією рецептору до лептину, що стає молекулярною основою їх фенотипу [225]. Цей гормон секретується жировою тканиною та є важливим регулятором апетиту, енергообміну та харчової поведінки [226]. Ожиріння формується між третім та п'ятим тижнем життя щурів. К 14-му тижню жирова тканина складає до 40 % маси тварин [227]. Гіперінсулінемія з'являється з 3-го тижня та залишається протягом життя. На початкових етапах вона сприяє

збільшенню контрактильності ЛШ, вірогідно за рахунок симпатичної активації [228]. Характерним для тварин є помірна гіпертрофія та збільшення кількості острівців Лангерганса. Поряд з IP щурам Zucker притаманні дісліпідемія, порушення толерантності до вуглеводів. Гіпертензія формується у тварин з 24-28 тижня життя, що відрізняє їх від спонтанно гіпертензивних щурів, яким притаманний більш ранній дебют захворювання [229]. Розвиток гіпертензії пов'язують з високою активністю локальної РААС жирової тканини [230]. Вона стимулює оксидативний стрес, який є чинником ендотеліальної дисфункції [231]. Остання призводить до зниження утворення оксиду азоту, що сприяє формуванню гіпертензії. Також реєструється висока активність системного запалення, зокрема збільшення концентрації одного з центральних медіаторів цього процесу – фактору некрозу пухлини альфа [232]. Міокард щурів характеризується надмірним накопиченням ліпідних депозитів, периваскулярним фіброзом та потовщенням ламініну [233]. Шляхом інбридингу щурів лінії Zucker виведена сублінія діабетичних щурів. Ці тварини менш прихильні до ожиріння, проте у них достовірно вищий ступінь IP. Розвиток гіперглікемії обумовлений більшою інтенсивністю апоптозу бета-клітин підшлункової залози, порушенням функції транспортерів глюкози GLUT-2 та GLUT-4 [234]. Характер змін ЛШ у тварин полягає у поступовому збільшенні кінцево-діастолічного об'єму та тиску наповнення із паралельним розвитком ниркової дисфункції [235]. Контрактильність ЛШ знижується, що асоціюється із високою активністю індукцибельної NO-синтази в міокарді щурів [236].

*Сіль-чутливі щури лінії Dahl.* Ця модель була виведена Dahl у 1961 р. на основі інбридингу щурів лінії Sprague-Dawley при годуванні їх дієтою з високим вмістом солі. Шляхом тривалої селекції на фоні вживання 8 %-го хлориду натрію виокремилися дві лінії – сіль-чутливі та сіль-резистентні тварини. Унікальністю сіль-чутливих щурів є наявність ранньої IP, що передуює розвитку гіпертензії. Остання формується к другому місяцю життя після 4-х тижнів годування щурів 8 %-ним хлоридом натрію. Дієта з високим

вмістом солі сприяє збільшенню проявів ІР [237]. Це супроводжується інтенсифікацією оксидативного стресу та прозапальною активацією, про що свідчать високі рівні фактору некрозу пухлини альфа [238]. Особливостями сіль-чутливої лінії Dahl є гіперінсулінемія, порушення чутливості жирової тканини до дії інсуліну, висока концентрація тригліцеридів та збільшення печінкового глюконеогенезу [239]. Характер ремоделювання міокарда ЛШ полягає у формуванні концентричної гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ вже на 11-му тижні життя. Дилатація ЛШ з'являється з 15-го тижня. Після 20-го тижня дієти із високим вмістом солі відмічається виражене порушення скоротливості ЛШ. Експеримент з ізольованими папілярними м'язами щурів продемонстрував значне зниження їх напруження. Щури швидко гинуть через прогресування серцевої недостатності [240]. Міокард щурів характеризується значним міокардіальним фіброзом, вираженість якого регулюється в тому числі інтенсивністю вживання солі при співставних значеннях АТ [241]. Спостерігається більший вміст колагену І типу та фактору росту фібробластів із зниженням експресії мікро-РНК 133а – важливого регулятора процесу гіпертрофії [242]. З'являються ознаки активації апоптозу кардіоміоцитів. Вважається, що у сіль-чутливих щурів цей процес переважно реалізується через каспаз-незалежний механізм [243].

Нещодавно була представлена нова лінія експериментальних тварин, отриманих при схрещенні чутливих до солі щурів Dahl та щурів Zucker з ожирінням, що потенційно може мати переваги над іншими моделями гіпертензії з порушеннями метаболізму глюкози [244]. Стійка гіпертензія формується вже з 11-го тижня навіть за умов звичайної дієти, рівень САТ перевищує 200 мм рт.ст. Щурам притаманні виражена гіперлептинемія (рівень маркера більше в 30 разів порівняно з контролем), гіперінсулінемія, гіперглікемія та проатерогенна дисліпідемія на фоні вісцерального ожиріння. Ремоделювання ЛШ полягає у формуванні вираженої гіпертрофії, діастолічної дисфункції, надлишкового фіброзу на фоні ознак високої активності маркерів запалення та оксидативного стресу в міокарді [245].

Визначено також збільшення активності маркерів апоптозу кардіоміоцитів, зокрема протеїну p53 [246]. Тварини характеризуються передчасною смертю, виживаність до 18 тижня складає лише 35 %. Проте, модель є ще маловивченою, тому потрібні нові дослідження для підтвердження її адекватності.

Описані експериментальні моделі, безумовно, мають певні обмеження при екстраполяції на ГХ у людини. По-перше, будь-яка модель не може повністю відтворити складні механізми та поліетіологічність розвитку хвороби. По-друге, кожна лінія тварин має індивідуальні особливості вираженості гіпертензії та характеру порушень вуглеводного обміну. Так, щури лінії SHR мають стійку гіпертензію з наявністю ІР, але не розвивають ЦД 2 типу. У щурів лінії Zucker, навпаки, виявляють багато ознак метаболічного синдрому та ЦД 2 типу, проте вони мають тільки помірну, інколи нестійку гіпертензію. Підвищення АТ у щурів лінії Dahl відбувається лише за умови надмірного споживання солі, що штучно перебільшує роль даного фактору в розвитку хвороби. З іншого боку, експериментальні тваринні моделі гіпертензії, ІР, ЦД 2 типу, метаболічного синдрому дають змогу детально дослідити патогенетичні механізми ураження органів, зокрема міокарда ЛШ, в умовах коморбідної патології. Дослідження у цьому напрямі можуть бути підґрунтям для розробки нових ефективних засобів попередження ускладнень ГХ на фоні порушень метаболізму глюкози.

Таким чином, патологічне ремоделювання міокарда в умовах ГХ та порушень метаболізму глюкози є багатоскладовим процесом. Він полягає в формуванні гіпертрофії міокарда, що відбувається із активним залученням медіаторів системного запалення. ІР на рівні кардіоміоцита викликає зниження доступності глюкози та надмірне накопичення токсичних продуктів ліпідів в цитоплазмі. Обмеженість енергетичної лабільності призводить до системної мітохондріальної дисфункції кардіоміоцитів, зниження енергопродукуючого потенціалу, генерації активних форм кисню та ініціації процесів апоптозу. Паралельно відбувається перебудова

позаклітинного матриксу, що полягає в надмірному накопиченні колагену, його глікозуванні та порушенні деградації. Координація цих процесів, внесок кожного з них в порушення систолічної та діастолічної функції міокарда ЛШ потребує подальшого вивчення.

1.3. Діагностика ураження міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі з порушеннями метаболізму глюкози: сучасний стан проблеми та не вирішені питання

Рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів 2013 року з артеріальної гіпертензії оцінка ураження органів-мішеней визначається обов'язковим компонентом діагностичного алгоритму [3]. Виявлення у хворих мікроальбумінурії, підвищеної швидкості пульсової хвилі, гіпертрофії ЛШ та атеросклеротичних бляшок сонних артерій має індивідуальне прогностичне значення незалежно від шкали SCORE [247, 248, 249]. При збільшенні кількості уражених органів прогноз погіршується. Оцінка стану серцевого м'язу на разі фокусується переважно на виявленні ознак гіпертрофії ЛШ. Для цього пропонується використовувати наступні методи:

**Електрокардіографія** (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). До переваг методу можна віднести його доступність, простоту, швидкість, високу специфічність та відтворюваність. Для діагностики гіпертрофії ЛШ пропонується користуватися вольтажними критеріями. До них належать індекс Соколова-Лайона, Корнельський вольтажний індекс, а також оцінка амплітуди зубця R у відведенні aVL (в нормі менше 11 мм). Найбільш вживаним є критерій Соколова-Лайона, що розраховується як сума амплітуди зубця S у V<sub>1</sub> та зубця R у відведенні V<sub>5</sub> або V<sub>6</sub> (де більше). При значенні показника більше 35 мм встановлюють гіпертрофію ЛШ. Критерій має прогностичне значення як при ініціальному скринінгу, так і при динамічному спостереженні [250]. Зменшення вольтажних ознак гіпертрофії ЛШ асоціюється із зниженням кардіоваскулярного ризику [251, 252, 253]. До

недоліків критерію варто віднести його низьку чутливість (від 18 до 50 %), обмежену прогностичну цінність у молодих осіб, залежність від віку, статі, раси, конституції тіла, положення електродів, порушень провідності тощо [254, 255, 256]. Існують дані, що наявність ЦД 2 типу знижує чутливість критерію Соколова-Лайона [257].

В якості додаткових параметрів при аналізі ЕКГ рекомендується звертати увагу на наявність аритмій та ішемії. При підозрі на супутнє ураження коронарних судин пропонується проводити навантажувальний стрес-тест із візуалізацією (клас рекомендацій I, рівень доказовості C). При виявленні аритмій доцільним може бути довготривале моніторування ЕКГ (клас рекомендацій IIa, доказовості C) [3].

**Трансторакальна ехокардіографія** (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B). Цей метод має значно більшу чутливість у виявленні гіпертрофії ЛШ порівняно з електрокардіографічним. Ехокардіографічне виявлення гіпертрофії має незалежне прогностичне значення, що дозволяє переоцінити кардіоваскулярний ризик хворих [258, 259]. Для її визначення в В-режимі ультразвукового сканування проводять лінійні виміри порожнини ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки та задньої стінки в кінці діастоли. За формулою Американського Товариства Ехокардіографії розраховується маса міокарда ЛШ з наступною індексацією показника до площі поверхні тіла. При значенні індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) більше  $115 \text{ г/м}^2$  у чоловіків та більше  $95 \text{ г/м}^2$  у жінок встановлюють наявність гіпертрофії. Уточнюється ступінь вираженості гіпертрофії за трьома градаціями: незначна, помірна, виражена [260]. Паралельно визначається тип геометрії ЛШ. Виділяють 4 наступні варіанти перебудови ЛШ: нормальна геометрія, концентричне ремоделювання, гіпертрофія концентричного або ексцентричного типу. Відомо, що концентрична геометрія ЛШ є більш несприятливим прогностичним типом [261]. Вона частіше призводить до порушення діастолічної функції, збільшення тиску наповнення ЛШ, а згодом до маніфестації ХСН. Встановлено, що вже на етапі концентричного

ремоделювання ЛШ до розвитку гіпертрофії спостерігається збільшення кардіоваскулярного ризику хворих [262, 263]. Саме концентрична гіпертрофія ЛШ є типовим варіантом ремоделювання для хворих із ГХ та супутніми порушеннями метаболізму глюкози [264, 265]. Розподіл гіпертрофії за концентричним та ексцентричним типом здійснюється за відносною товщиною стінок (ВТС) ЛШ. Цей параметр визначається як відношення двох товщин задньої стінки до кінцево-діастолічного розміру. При значенні показника більше 0,42 встановлюють наявність концентричної геометрії. Варто відмітити, що ВТС ЛШ є інформативним та прогностично значущим показником незалежно від ІММЛШ, особливо у хворих із порушеннями метаболізму глюкози. Ще у підлітків із ожирінням та ризиком виникнення ГХ та ЦД 2 типу спостерігаються більші значення ВТС, ніж у їх однолітків без метаболічних факторів ризику [266]. В ряді досліджень ВТС мала незалежне прогностичне значення тільки у хворих на ГХ із супутнім ЦД 2 типу [267, 268]. Схожі результати щодо впливу порушень метаболізму глюкози на формування концентричної геометрії ЛШ отримані у Фремінгемському дослідженні (2010) [269].

До інших ехокардіографічних параметрів із незалежним прогностичним значенням при ГХ відносять індекс об'єму лівого передсердя (ЛП) та параметри діастолічної функції з неінвазивним розрахунком тиску наповнення ЛШ за співвідношенням  $E/e'$ . У ряді досліджень збільшення розміру ЛП у гіпертензивних хворих асоціювалося з підвищенням ризику інсульту [270, 271]. Зворотнє ремоделювання ЛП під впливом антигіпертензивної терапії незалежно від гіпертрофії ЛШ знижувало ризик виникнення фібриляції передсердь, інсульту та серцевої недостатності [272, 273]. ГХ та ЦД 2 типу тісно асоційовані із порушеннями розслаблення та наповнення ЛШ. Оцінка діастолічної функції ЛШ входить до стандартного протоколу ехокардіоскопічного дослідження. Особливо інформативним є дослідження параметрів діастоліки за допомогою тканинної доплерографії [274]. Зниження ранньої діастолічної швидкості руху септальної та

латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ) є типовою ознакою гіпертензивного ремоделювання міокарда та порушень метаболізму глюкози. Інтегральним маркером діастолічної дисфункції вважається збільшення тиску наповнення ЛШ. На сьогодні неінвазивна оцінка цього параметру кардіогемодинаміки може проводитися за співвідношенням швидкості трансмітрального потоку ( $E$ ) до швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ) у фазу ранньої діастолі. Нормативним значенням вважають  $E/e' < 8$ . Підвищений тиск наповнення ЛШ встановлюють при  $E/e' > 13$ . Діапазон значень від 8 до 13 визначають як «сіру зону». Для висновку щодо тиску наповнення у цьому діапазоні потрібно враховувати додаткові параметри, такі як ІММЛШ та індекс об'єму ЛП.

У дослідженні ASCOT (2010) показник  $E/e'$  виявився єдиним ехокардіографічним параметром, що продемонстрував незалежне прогностичне значення при ГХ. П'ятирічне спостереження виявило, що у пацієнтів із серцево-судинними подіями  $E/e'$  склав  $8,77 \pm 2,94$  порівняно з  $7,87 \pm 2,15$  у осіб із сприятливим перебігом хвороби ( $p < 0,01$ ) [275]. Зростання  $E/e'$  на кожен одиницю асоціювалося зі збільшенням кардіоваскулярного ризику на 17 %. При розподілі  $E/e'$  на квартали у пацієнтів з групи верхнього квартилю ризик несприятливих подій був вдвічі вищим, ніж в групі нижнього квартилю. При динамічному спостереженні  $E/e'$  достовірно не змінювався [276]. Прогностична значущість  $E/e'$  також підтверджена у популяції високого ризику розвитку серцевої недостатності, до якої належать хворі з ГХ та супутніми метаболічними факторами ризику [277]. На показник  $E/e'$  певний вплив має стан ураження органів-мішеней. Так, наявність мікроальбумінурії у хворих на ГХ асоціювалася зі збільшеним  $E/e'$  [278].

Таким чином, ехокардіографічний метод дозволяє не тільки виявляти гіпертрофію, уточнювати її вираженість та генез, але й оцінювати розміри камер серця, функціональні показники систоли та діастолі, гемодинаміки малого кола кровообігу. До переваг можна віднести доступність, безпечність, відносно невелику вартість та прогностичну цінність. З іншого боку, метод



має певні обмеження. По-перше, розрахунок маси міокарда є коректним за умови еліпсоїдності форми ЛШ та симетричності потовщення стінок. По-друге, метод має високу міждослідницьку варіабельність результатів. По-третє, ехокардіографічне визначення маси міокарда має кореляційний зв'язок середньої сили ( $r=+0,46$ ) із «золотим стандартом» - магнітно-резонансною томографією [279]. Певні сподівання у подоланні цих обмежень покладаються на метод трьохвимірної ехокардіографії [280].

**Магнітно-резонансна томографія (МРТ).** Цей метод вважається «золотим стандартом» прижиттєвої діагностики гіпертрофії ЛШ [281]. Завдяки високій точності та відтворюваності результатів МРТ здатна виявляти найменшу динаміку маси міокарда ЛШ при проспективному спостереженні [282]. Метод має прогностичну цінність як для визначення кардіоваскулярного ризику, так і для оцінки результатів антигіпертензивної терапії [283]. Безперечною перевагою МРТ є можливість виявлення міокардіального фіброзу, а за необхідності – дослідження перфузії міокарда. Проте, висока вартість методу, низька доступність, велика тривалість обстеження обмежують його використання в рутинній клінічній практиці. В рекомендаціях Європейського Товариства Кардіологів з гіпертензії (2013) МРТ серця вважається доцільною лише за неможливості проведення ехокардіоскопічного дослідження через неадекватну візуалізацію або в складних діагностичних випадках.

Таким чином, наведені методи довели свою інформативність в реальній клінічній практиці. На сьогодні вони широко використовуються для стратифікації ризику та динамічного спостереження хворих. Методи спрямовані на виявлення гіпертрофії ЛШ як прояву патологічного ремоделювання міокарда ЛШ. Проте, формування патологічної гіпертрофії є лише одним з компонентів гіпертензивного ураження серця на фоні порушень метаболізму глюкози. Жоден з методів, окрім малодоступної МРТ, не здатен оцінювати екстрацелюлярний стан та виявляти міокардіальний фіброз. Проблематичною залишається детекція апоптозу кардіоміоцитів.

Складною є діагностика метаболічних змін кардіоміоцитів в умовах ГХ та порушень вуглеводного обміну. Потребують перегляду підходи до оцінки систолічної функції, оскільки фракція викиду ЛШ, як правило, знаходиться в нормативних межах у даної категорії пацієнтів. Цей показник характеризує більшою мірою зміну об'ємів порожнини ЛШ, а не власне його контрактильність. Існує невизначеність щодо оцінки структурно-функціонального стану міокарда у хворих без гіпертрофії ЛШ. Її наявність не є ранньою ознакою ураження міокарда і зустрічається лише у 35-40 % пацієнтів за даними популяційних досліджень [284]. Жоден з описаних методів не здатен виявляти ранні субклінічні порушення міокарда у осіб без гіпертрофії. Іншим аспектом є відсутність чітких інструментальних критеріїв доклінічної ХСН, оскільки гіпертензія розглядається головним чинником маніфестації недостатності кровообігу. Означене коло невирішених питань потребує удосконалення діагностичних алгоритмів виявлення патологічного ураження міокарда ЛШ в умовах коморбідної патології, зокрема ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози.

Серед методів, що можуть бути перспективними для вирішення цього завдання, можна виділити наступні:

**Спекл-трекінг ехокардіографія.** Одним з важливих наукових досягнень фізіології серця останніх років став оригінальний погляд на будову та функцію міокарда як на складно орієнтовану спіралеподібну «стрічку». Автор цієї концепції F. Torrent-Guasp (2005) довів, що після анатомічного препарування серцевого м'язу він скручується в спіраль [285]. Згідно даної теорії механіка скорочення серця відбувається таким чином, що під час систоли ЛШ здійснює ротацію верхівки проти годинникової стрілки, а базальних відділів – за годинниковою стрілкою. Це обумовлює спіралеподібний рух серцевого м'язу. В період ранньої діастоли швидко відбувається розкручування, яке асоціюється з відновленням сил, витрачених під час систоли, що сприяє діастолічному наповненню.

Це фундаментальне дослідження лягло в основі створення нових методик вивчення складного руху міокарда. Однією з них стала спекл-трекінг ехокардіографія («speckle» - пляма, мітка, «tracking» - відстеження) – технологія оцінки глобальної та локальної кінетики та деформації міокарда [286]. У вітчизняній літературі можна зустріти інший синонім – «векторний аналіз» [287]. В історичному аспекті технологія є розробкою служб цивільної безпеки. Вона заснована на принципі автоматичного відстежування та розпізнавання об'єктів. Метод ґрунтується на використанні унікального поєднання чорних та білих крапок (спеклів) сірошкального ультразвукового зображення міокарда, що виникає внаслідок інтерференції ехо-сигналів. Спекл є фрагментом зображення розміром від 20 до 40 пікселів, якому притаманні індивідуальні властивості. Тому спекл часто називають «відбитком пальця» міокарда. Важливою особливістю спекла є те, що його індивідуальні особливості зберігаються під час руху міокарда, що дозволяє простежити його переміщення у будь-яку фазу серцевого циклу. Ця методика дала можливість більш детального дослідження регіонарної систолічної та діастолічної функції не тільки поздовжніх, але й радіальних та циркулярних міофібрил.

Окремим напрямом спекл-трекінг ехокардіографії є вивчення деформаційних властивостей міокарда. Вперше їх дослідження стало можливим із появою тканинного доплера. Але класичні обмеження цієї методики – залежність від кута сканування, потреба у високій частоті кадрів не завжди дозволяють проводити коректну оцінку цих показників. Спекл-трекінг ехокардіографія в значній мірі позбавлена цих недоліків. Валідність технології щодо оцінки деформаційних властивостей міокарда вже підтверджена порівнянням із сономікрометрією та магнітно-резонансною томографією [288].

Параметри спекл-трекінг ехокардіографії можна умовно поділити на дві групи: показники руху та деформації [286]. До показників руху належать зміщення (у поздовжньому, поперечному та радіальному напрямі), ротація,

твіст та торсія. Серед показників деформації виділяють стрейн та стрейн рейт. Низкою досліджень були продемонстровані діагностичні можливості даної методики в оцінці стану міокарда у осіб з гіпертонією, в тому числі на ранніх стадіях захворювання [289, 290, 291, 292]. За їх результатами найбільш ранньою ознакою гіпертензивного ураження міокарда ЛШ є зниження поздовжнього компонента деформації. У роботі А.Б Хадзегової та співавт. (2011) показано, що оцінка глобального поздовжнього стрейну ЛШ є більш чутливим методом характеристики систолічної функції, ніж параметри тканинної доплерографії. Так, поздовжня деформація ЛШ знижувалася у 60% хворих з ГХ ще до розвитку гіпертрофії ЛШ, тоді як циркулярна та радіальна деформація залишалися нормальними, компенсуючи раннє порушення систолічної та діастолічної функції [293]. Зниження поздовжньої скоротливості обумовлено розвитком субендокардіальної дисфункції внаслідок формування фіброзу та мікросудинних порушень [294]. Характерним є «мозаїчний» характер змін поздовжнього стрейна – зниження реєструється лише в певних сегментах ЛШ (частіше в базальних та апікальних) [295]. Причини неомогенного зниження деформації залишаються невизначеними. Можливими факторами розглядаються різне анатомічне взаємовідношення волокон в сегментах ЛШ, ступінь вираженості фіброзу, а також особливості самої методики [296]. Глобальний поздовжній стрейн вважається також найбільш відтворюваним та репрезентативним показником спекл-трекінг ехокардіографії [297, 298]. В останніх рекомендаціях з оцінки камер серця у дорослих визначення глобального поздовжнього стрейну розглядається як компонент рутинного ехокардіоскопічного дослідження [260].

Подальша динаміка показників деформації та ротації при гіпертензії визначається ступенем ГЛШ. У пацієнтів з вираженою ГЛШ відзначається зниження всіх видів деформації ЛШ порівняно з особами із незначною та помірною ГЛШ [299]. Показники спіралеподібного руху змінюються наступним чином: рівень твісту збільшується (переважно за рахунок

апикальної ротації), а швидкість антивісту (розкручування серця під час діастоли) знижується [300]. Це явище розглядається рядом авторів компенсаторним механізмом на зниження поздовжньої деформації з метою підтримки належного ударного об'єму ЛШ [295, 301]. Вказані зміни можуть передувати маніфестації синдрому ХСН у осіб з ГХ. Показники деформації міокарда також безпосередньо залежать від постнавантаження, тому під час аналізу необхідно обов'язково враховувати рівень АТ [302, 303]. У популяційному дослідженні SABL (2014) середньодобові значення САТ та ДАТ мали незалежну асоціацію із глобальним поздовжнім стрейном у багатофакторній моделі (з поправкою на вік, стать, ІМТ, ЦД, ІММЛШ та антигіпертензивну терапію) [304]. При цьому стан контролю ГХ може впливати на деформаційні властивості міокарда ЛШ. У дослідженні С. Gonçalves et al. (2014) незадовільний контроль АТ в три рази збільшував вірогідність субклінічного ураження міокарда, встановленого за зниженням глобального поздовжнього стрейну ЛШ [28]. Дослідження деформації міокарда відкриває також нові можливості неінвазивної оцінки міокардіального фіброзу. Так, в роботі S. Kang та співавт. (2008) були встановлені кореляційні зв'язки між маркерами фіброзу (зокрема, тканинним інгібітором матриксної металопротеїнази-1) із поздовжньою деформацією та твістом [305].

Проте, спекл-трекінг ехокардіографія має певні обмеження [306]:

1. Висока вимогливість до якості зображення (потреба у високій частоті кадрів та низькому рівні шумів).
2. Висока чутливість до дихальних рухів та артефактів зображення.
3. Точність відстежування спеклів у поперечному напрямі нижча, ніж в поздовжньому.
4. Референтні значення показників спекл-трекінг ехокардіографії відрізняються у виробників ультразвукового обладнання.
5. Брак проспективних досліджень щодо прогностичної цінності параметрів деформації міокарда.

б. Можливість проведення аналізу тільки за наявності у хворого синусового ритму.

Таким чином, спекл-трекінг ехокардіографія може стати перспективним методом оцінки гіпертензивного ураження міокарда. На сьогодні відсутні дослідження щодо особливості деформаційних властивостей міокарда при ГХ в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози, а також проспективні спостереження за динамікою цих показників під впливом антигіпертензивної терапії.

**Діастолічна стрес-ехокардіографія.** Порушення діастолічної функції ЛШ є характерною ознакою патологічного ремоделювання міокарда як при ГХ, так і при порушеннях вуглеводного обміну [307]. Обов'язковим компонентом дослідження діастолічної функції є неінвазивна оцінка тиску наповнення ЛШ, що розраховується за співвідношенням  $E/e'$ . Рекомендації Європейської Асоціації Ехокардіографії (2009) пропонують два концептуальні підходи до його визначення, що залежать від значення фракції викиду ЛШ [307]. У хворих на ГХ із порушеннями вуглеводного обміну ФВ, як правило, збережена. Патологічним вважають значення  $E/e' > 13$ . Проте, за даними дослідження ASCOT (2010) такі високі значення  $E/e'$  у стані спокою у хворих з ГХ майже не спостерігаються [275]. Підвищення показника до патологічних значень може відбутися під впливом фізичного навантаження [308]. Вперше концепцію діастолічного стрес-тесту було презентовано в клініці Мейо з використанням лежачого ергометра [309]. Запропоновано оцінювати швидкість діастолічного наповнення ЛШ ( $E$ ) та руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ), а також їх співвідношення ( $E/e'$ ) під час та після фізичного навантаження у хворих зі скаргами на задишку. Додатково вимірювали систолічний тиск в легеневій артерії за потоком трикуспідальної регургітації. Визначення у такий спосіб тиску наповнення ЛШ було валідовано порівняльним тестом із «золотим стандартом» – інвазивною манометрією під час катетеризації порожнин серця [310, 311]. Фізіологічною реакцією вважається пропорційне

підвищення швидкості діастолічного наповнення (E) та руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e'), при цьому співвідношення E/e' залишається незмінним [312, 313]. Патологічне збільшення E/e' у відповідь на фізичне навантаження асоціюється з несприятливим прогнозом та може свідчити про наявність прихованої діастолічної серцевої недостатності [35, 314].

За рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів з хронічної серцевої недостатності (2012) виконання діастолічного стрес-тесту може бути корисним для пацієнтів, що мають задишку при фізичному навантаженні, діастолічну дисфункцію та нормальний показник E/e' у стані спокою [315]. Проте, на сьогодні рутинне клінічне використання діастолічної стрес-ехокардіографії обмежується відсутністю стандартизованої методики проведення тесту, а також обмеженою кількістю проспективних досліджень. Результати нечисленних робіт свідчать про потенційну перспективність цього методу. Так, у дослідженні D. J. Holland та співавт. (2010) було продемонстровано, що підвищення  $E/e' > 14,5$  після стрес-ехокардіографії на лежачому ергометрі є незалежним предиктором несприятливого прогнозу [34]. Додавання E/e' до прогностичної моделі, що включала також індекс порушень локальної скоротливості міокарда та толерантність до фізичного навантаження, підвищувало статистичну потужність моделі. Автори дослідження дійшли висновку, що дана методика може бути корисною для діагностики прихованої серцевої недостатності зі збереженою ФВ ЛШ. В Японському популяційному дослідженні серед осіб похилого віку третина хворих продемонструвала підвищення E/e' після тредміл-тесту за відсутності ознак ішемії. Патологічним вважали значення  $E/e' > 15$  [316]. Предикторами позитивного тесту у вказаній роботі були ІМТ, порушена толерантність до вуглеводів, ІММЛШ, індекс об'єму ЛП та E/e' спокою. Клінічна та ехокардіографічна характеристика осіб з  $E/e' > 15$  після навантаження відповідала наявності у них діастолічної серцевої недостатності зі збереженою ФВ ЛШ. В іншому популяційному дослідженні предикторами

позитивного діастолічного стрес-тесту стали вік, жіноча стать, наявність гіпертензії та товщина міжшлуночкової перегородки [317]. Патологічне збільшення септального навантажувального показника  $E/e'$  мало вірогідну кореляцію з низькою толерантністю до фізичного навантаження [318].

Проведення даної методики може бути виправданим також у пацієнтів з порушеннями метаболізму глюкози з метою виявлення субклінічного ураження міокарда. Так, співвідношення  $E/e'$  після фізичного навантаження у хворих з гіпертензією та ознаками метаболічного синдрому, але без маніфестного ЦД 2 типу, було вищим, ніж у пацієнтів без метаболічного синдрому [319]. У асимптомних нормотензивних хворих із ЦД 2 типу без структурних змін міокарда порушення діастолічної функції були відсутніми у спокої. Під впливом фізичного навантаження приріст діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану був значно меншим порівняно з практично здоровими особами [320, 321]. Ці результати стали основою концепції обмеженого діастолічного резерву, що має місце у хворих з порушеннями метаболізму глюкози.

В іншій роботі у діабетичних пацієнтів із м'якою гіпертензією фіксували відсутність зростання діастолічних параметрів за даними тканинної доплерографії на фоні фізичного навантаження. Вираженість діастолічних порушень корелювала зі ступенем ендотеліальної дисфункції [322]. Встановлено прогностичне значення навантажувальних діастолічних показників у хворих на ЦД 2 типу [323]. Так, п'ятирічне спостереження виявило незалежними предикторами несприятливого прогнозу ШКФ, тривалість захворювання та знижений діастолічний функціональний резерв. Останній визначали як різницю між діастолічною швидкістю руху фіброзного кільця мітрального клапану після навантаження та у стані спокою.

Таким чином, використання діастолічного стрес-тесту може бути діагностичним та прогностичним інструментом для відокремлення групи високого ризику щодо розвитку ХСН у пацієнтів з ГХ та порушеннями



метаболізму глюкози. Проте, цінність даної методики потребує подальшого вивчення.

**Визначення циркулюючих біологічних маркерів патологічного ремоделювання міокарда.** Ремоделювання міокарда в умовах гіпертензії та порушень метаболізму глюкози є результатом численних патологічних процесів, що діють через гемодинамічні, нейрогуморальні, цитокінові шляхи, впливаючи на стан кардіоміоцитів та екстрацелюлярного матриксу. Вираженість цих процесів важко дослідити в рутинній клінічній практиці, оскільки вони потребують морфологічної верифікації. Прижиттєва ендоміокардіальна біопсія міокарда з цілого ряду причин не може бути широко запроваджена для вирішення даного питання. Певною альтернативою морфологічному дослідженню є визначення циркулюючих біологічних маркерів в периферичній крові. Вони відображують процеси кардіального ремоделювання та використовуються для скринінгу, діагностики, прогнозування перебігу хвороби, а також терапевтичного моніторингу. Ідеальний біологічний маркер повинен охоплювати всі ці аспекти. Важливим є також доведення кардіального походження маркеру (позитивний градієнт його концентрації між коронарним синусом та периферичною кров'ю), наявність взаємозв'язку із показниками інших діагностичних методів. Прикладами таких маркерів в кардіології з певними обмеженнями можна вважати натрійуретичні пептиди та тропоніни.

З іншого боку, оптимальний циркулюючий маркер повинен мати адекватний баланс між чутливістю та специфічністю для даної хвороби. Все більш актуальним стає також пошук маркерів, що будуть інформативними в умовах коморбідної патології. Перспективність при поєднанні ГХ з порушеннями метаболізму глюкози мають наступні:

**Кардіотрофін-1.** Цей маркер належить до сімейства інтерлейкіну-6 та реалізує свої ефекти через взаємодію із гетеродимерним рецепторним комплексом «gp130/фактор інгібіції лейкемії» кардіоміоцитів.

Внутрішньоклітинні стимули КТ-1 мають виражену гіпертрофічну, гіперпластичну та антиапоптичну спрямованість. Одним з ключових стимулюючих факторів синтезу КТ-1 є високі рівні глюкози та інсуліну. КТ-1 грає важливу роль в патогенезі ожиріння та регуляції харчової поведінки.

Концентрація маркеру в плазмі гіпертензивних осіб достовірно вища, ніж у нормотензивних індивідуумів [324, 325, 326]. КТ-1 має пряму кореляцію із офісним, амбулаторним АТ, а також центральним тиском та швидкістю розповсюдження пульсової хвилі [327]. У мультифакторному аналізі незалежними предикторами рівня КТ-1 виявилися значення центрального САТ та рівень ДАТ на плечовій артерії. Елевація КТ-1 у відповідь на гемодинамічний стрес була достатньо раннім маркером гіпертензивного ураження, оскільки визначалася ще до розвитку гіпертрофії ЛШ. Проте, рівні ліганду збільшувалися у хворих із наявністю гіпертрофії, особливо високими вони були у пацієнтів із симптомами недостатності кровообігу [328, 329]. В іншій роботі аналізували концентрацію КТ-1, враховуючи фактичну та розрахункову нормативну ММЛШ. У пацієнтів з неадекватною гіпертрофією ЛШ рівень маркеру був достовірно вищим, що вказує на зв'язок зі ступенем та важкістю гіпертензивного ураження міокарда [330]. Встановлено також негативну кореляцію між концентрацією КТ-1 та параметрами систолічної функції, зокрема ФВ ЛШ [331]. КТ-1 продемонстрував предиктивну цінність щодо розвитку ХСН в гіпертензивній популяції та мав більшу чутливість, ніж N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду [332]. КТ-1 впливає на фібробласти, що призводить до стимуляції синтезу колагену та його накопичення в екстрацелюлярному матриксі [199]. Регулятивну роль щодо експресії КТ-1 в міокарді здійснюють порушення метаболізму глюкози. Елевація маркеру спостерігається вже у хворих з ознаками метаболічного синдрому без ЦД 2 типу. Наявність експресії КТ-1 виявляли у фрагментах абдомінальної жирової тканини, отриманої під час операцій з хірургічного лікування ожиріння [117]. Дані щодо взаємозв'язку між КТ-1 та ІР є суперечливими.

Так, в Китайському популяційному дослідженні не встановлено впливу ІР на концентрацію КТ-1 [333]. Проте, КТ-1 мав пряму кореляцію із рівнем глікемії. Підвищення його концентрації фіксували у пацієнтів з порушеною толерантністю до вуглеводів. При маніфестації ЦД 2 типу рівні КТ-1 ставали ще вищими. Визначено, що КТ-1 може бути корисним в плані ефективності антигіпертензивної терапії. У хворих із достовірним регресом гіпертрофії ЛШ через 1 рік лікування КТ-1 ставав нижчим майже на 50 %. Проте, у пацієнтів без динаміки ММЛШ рівні маркеру навіть зростали [334].

***Карбокси-термінальний фрагмент проколагену I типу.***

Ремоделювання екстрацелюлярного матрикса при ГХ з порушеннями метаболізму глюкози характеризується надмірним накопиченням фібрил колагену. Визначення продукту синтезу колагену I типу, а саме його карбокси-термінального фрагменту (P1CP), дозволяє проводити неінвазивну діагностику міокардіального фіброзу. P1CP відокремлюється від молекули проколагену під впливом протеїнази, а потім вивільняється у кровоплин. Серед інших продуктів метаболізму колагену він відрізняється переважно кардіальним походженням та має високу кореляцію з методами морфологічного визначення фіброзу міокарда [335, 336].

Встановлено, що при ГХ рівень P1CP достовірно вище, ніж у нормотензивних осіб [30]. Наявність та ступінь гіпертрофії ЛШ значно не впливала на значення маркеру [337]. Більш вагомим фактором щодо плазмової концентрації P1CP була наявність діастолічної дисфункції ЛШ [338]. Визначена залежність рівня маркера від ступеню діастолічної дисфункції. Найнижчі концентрації визначалися у пацієнтів з порушеною релаксацією ЛШ, а найвищі – з рестриктивним профілем наповнення. В іншому дослідженні P1CP мав кореляцію із таким параметрами діастолічної дисфункції як швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана та індекс об'єму ЛП [339]. У асимптомних гіпертензивних пацієнтів чутливість маркеру у виявленні гіпертрофії ЛШ склала 84%, а специфічність 73%, а по відношенню до діагностики діастолічної дисфункції – 71 % та 70%,

відповідно [340]. Тиск наповнення ЛШ не мав суттєвого впливу на плазмові концентрації P1СР [341]. Зростання рівня P1СР також спостерігалось у пацієнтів з гіпертензією та ознаками серцевої недостатності [342]. У дослідженні Р. Martos та співавт. (2009) було встановлено, що P1СР має діагностичну цінність у виявленні ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [343].

Наявність порушень метаболізму глюкози здійснює особливий вплив на цикл колагену в міокарді. Гіперглікемія призводить до зміни співвідношення різних типів колагену, стимулює синтез колагену III типу [344]. Результати патоморфологічних досліджень фрагментів міокарда у хворих з ЦД 2 типу встановили достовірно вищу експресію колагену III типу порівняно до пацієнтів без ЦД [345]. В той же час, наявність ЦД 2 типу не впливала на рівень експресії колагену I типу. У дослідженні F. Alla та співавт. (2006) рівень P1СР був нижчим у пацієнтів з неускладненою гіпертензією та супутнім ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою [190]. Проте, метаболіти синтезу та деградації колагену III типу були достовірно вищими. В іншій роботі концентрація P1СР була подібною до контролю у хворих з неускладненим ЦД 2 типу, але починала зростати при прогресуванні діабетичної нефропатії [189, 346]. Наявність діастолічної дисфункції ЛШ у хворих з ЦД 2 типу також асоціювалася з елевацією рівня P1СР [347].

Дані щодо прогностичної ролі маркеру є обмеженими. Так, у Cardiovascular Health Study (2013) він не виявив предиктивної цінності протягом 12 років спостереження у жодній з популяцій (практично здорові чоловіки, особи із високим ризиком ХСН, пацієнти із маніфестною ХСН зі зниженою та збереженою ФВ) [348]. Автори дослідження пояснюють це тим, що переважна більшість учасників була старше 80 років. У цій віковій групі процеси деградації колагену I типу переважають над його утворенням, а синтез зміщений у бік колагену III типу. Прогностична роль P1СР у когорті осіб з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози не вивчалася.

Окремі дослідження присвячені динаміці P1СР на фоні медикаментозного лікування. Так, 6-місячна терапія спіронолактоном у дозі 25 мг на добу у пацієнтів із субклінічною діабетичною кардіоміопатією не призводила до достовірних змін маркеру [349]. Більшість хворих у цьому дослідженні мали гіпертензію. У невеликому порівняльному дослідженні в когорті хворих з неускладненою ГХ оцінювали динаміку міокардіального фіброзу за даними біопсії та визначення циркулюючого P1СР на фоні річної терапії лозартаном у дозі 50 мг або амлодипіном у дозі 10 мг [350]. У групі лозартану спостерігали статистично значуще зниження маркеру, а також об'єму фракції колагену у фрагментах міокарда. В той же час, терапія амлодипіном не впливала на вказані параметри. У дослідженні SILVIA (2007) порівнювали вплив ірбесартану та атенололу на ММЛШ, діастолічну функцію та рівень P1СР у хворих з ізольованою ГХ [337]. Після 48 тижнів лікування достовірно зниження маркеру зафіксували в обох групах. Проте, тільки в групі ірбесартану це асоціювалося із покращенням параметрів діастолічної функції. У невеликому порівняльному дослідженні визначали антифібротичні ефекти фуросеміда та торасеміда у хворих з маніфестною ХСН гіпертензивної етіології. Було визначено статистично значуще зниження P1СР в групі торасеміда [351].

*Аннексин V.* Стимуляція апоптозу кардіоміоцитів є одним з механізмів патологічного ремоделювання міокарда при ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози [352, 353]. Зниження кількості клітин, послаблення їх контрактильності може бути наслідком виходу проапоптичних факторів, зокрема цитохрому С, з мітохондрій в цитозоль [354]. Високоспецифічним маркером ідентифікації кардіоміоцитів, що знаходяться у стані апоптозу, розглядається аннексин V. Цей протеїн бере участь в регуляції внутрішньоклітинного транспорту кальцію [355]. Під впливом проапоптичних стимулів відбувається його транслокація з внутрішньої до зовнішньої мембрани кардіоміоцита. Цей процес вважається одним з найбільш ранніх етапів апоптозу. При імуногістохімічному дослідженні

гіпертензивного міокарда експресія аннексину V визначається як в кардіоміоцитах, так і в інтерстиціальному просторі. В нормі ліганд має виключно внутрішньоклітинну локалізацію [356].

В клінічному дослідженні аналізували інтенсивність апоптозу, експресію аннексину V у фрагментах міокарда, а також його плазмову концентрацію в коронарному синусі та периферичній крові [357]. Всі учасники дослідження мали гіпертензію та розподілені на три групи. До першої ввійшли асимптомні хворі без ГЛШ, до другої – особи з наявністю ГЛШ, а третю групу склали пацієнти з маніфестною ХСН гіпертензивної етіології. Ішемічну хворобу серця виключено у всіх хворих методом селективної інвазивної коронарографії. Прогресивне збільшення кардіальної експресії аннексину V та його концентрації у плазмі фіксувалося від першої до третьої групи. Особливо високими були значення маркера у пацієнтів з ознаками ХСН. Виявлено негативну кореляцію як плазмового, так і міокардіального аннексину V з усіма параметрами систолічної функції ЛШ. З іншого боку, не зареєстровано відмінностей за рівнями маркера між хворими першої групи та контролем, що свідчить про зростання ролі апоптозу вже на більш пізніх стадіях хвороби. Градієнт концентрації маркера між коронарним синусом та периферичним кровоплином свідчив про переважно кардіальне походження аннексину V. Відсутність у цьому дослідженні альтернативних захворювань як причини ХСН може свідчити про діагностичну цінність маркера саме при гіпертензивному ураженні міокарда. Висока специфічність маркера до міокарда стала основою для розробки нового діагностичного методу – сцинтиграфії з міченим аннексином V. Вже проведена успішна апробація методики у хворих з серцевою недостатністю [358]. Це дозволить здійснювати прижиттєву неінвазивну діагностику програмованої клітинної загибелі міокарда. Дослідження з прогностичної ролі аннексину V, а також його динаміки під впливом терапії серед хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози не проводилися.

**Цистатин С.** Протеїн із молекулярною масою 13 кДа, що представляє сімейство інгібіторів цистеїнових протеаз та експресується всіма видами ядерних клітин [359]. Він секретується у кров, повністю фільтрується через ниркові клубочки, а потім на 100 % реабсорбується тубулярними епітеліальними клітинами, в яких відбувається його катаболізм. Оскільки цистатин С не повертається у кровоплин, його концентрація повністю залежить від ШКФ. На відміну від креатиніну на рівень цистатину С значно менше впливають стать, раса, вік, дієта та стан м'язової системи. Ці властивості дозволяють розглядати цистатин С як більш чутливий та достовірний маркер ураження нирок, ніж креатинін. В останні роки було виявлено, що цистатин С не тільки характеризує функцію нирок, але й виступає незалежним предиктором загальної та серцево-судинної смертності як у хворих із хронічною хворобою нирок, так і без неї [360]. В умовах ГХ та порушень метаболізму глюкози маркер може не тільки відображувати ураження нирок, а й важкість ураження міокарда, оскільки є медіатором ремоделювання екстрацелюлярного матриксу.

Серед протеолітичних ферментів, що беруть участь у деградації колагену, найбільш дослідженими є представники сімейства матриксних металопротеїназ та серинових протеїназ. Проте, у цьому процесі важливу роль також грають катепсини – цистеїнові протеїнази лізосомального походження. Окремі катепсини можуть вивільнятися у інтерстиціальний простір, де проявляють колагенолітичні та еластінолітичні властивості [186]. Активність катепсинів контролюється їх інгібіторами – цистатинами. Порушення балансу системи «катепсини/цистатини» призводить до структурної перебудови екстрацелюлярного матриксу та розвитку міокардіального фіброзу. Цистатин С є ендogenous інгібітором катепсину В, що призводить до накопичення колагену I/III типу та фібронектину. Цистатин С має зв'язок із маркерами ураження органів-мішеней при ГХ – гіпертрофією ЛШ, товщиною інтима-медіального комплексу сонних артерій та мікроальбумінурією [361]. У дослідженні Dallas Heart Study (2009) маркер

позитивно корелював із ІММЛШ, концентричним типом геометрії та товщиною стінок ЛШ [362]. Високі рівні цистатину С у цьому дослідженні були асоційовані із чоловічою статтю, ГХ та вживанням антигіпертензивної терапії. Маркер зберігав асоціацію із концентричним типом ремоделювання ЛЖ навіть з поправкою на ШКФ. В іншому дослідженні цистатин С був незалежним предиктором ІММЛШ за даними логістичного регресійного аналізу [363]. Тісна асоціація маркеру із ГХ була виявлена у реєстрі National Health and Nutrition Examination Survey (2011) [364]. Вірогідність гіпертензії була в два рази вищою в групі четвертого квартилю цистатину С порівняно із першим квартилем у осіб без хронічної хвороби нирок. У дослідженні S. Ordu та співавт. (2012) він був незалежним предиктором недостатнього нічного зниження АТ [365]. Прогресування міокардіального фіброзу, що відбувається при високій активності цистатину С, позначається, перш за все, на стані діастолічної функції ЛШ. Ліганд продемонстрував елевацію при наявності діастолічної дисфункції незалежно від її етіології та мав прогностичне значення щодо смертності від усіх причин та госпіталізацій з приводу недостатності кровообігу [366]. У дослідженні Cardiovascular Health Study (2008) цистатин С був незалежним предиктором розвитку діастолічної серцевої недостатності [367].

Інформативність цистатину С також відзначається й у пацієнтів з порушеннями метаболізму глюкози. Плазмові концентрації є достовірно вищими вже у пацієнтів з метаболічним синдромом без ЦД 2 типу [368]. В проспективному когортному дослідженні у хворих з ЦД 2 типу порівнювали прогностичну цінність ШКФ, розрахованої за формулою MDRD або із врахуванням рівня цистатину С [369]. Незалежним фактором несприятливих серцево-судинних подій виявилася саме ШКФ, оцінена за формулою із включенням цистатину С.

У ряді досліджень було оцінено динаміку цистатину С на фоні антигіпертензивної терапії. Зокрема, достовірне зниження маркеру спостерігали при використанні олмесартану та валсартану [370, 371].



Таким чином, стандартним методам діагностики ураження ЛШ бракує чутливості до виявлення ранніх змін структурно-функціонального стану міокарда. Потребує удосконалення діагностика ураження органів-мішеней з урахуванням впливу порушень метаболізму глюкози. Це потребує проведення нових досліджень для вирішення цієї актуальної проблеми кардіології.

1.4. Медикаментозна корекція патологічних змін структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози

Гіпертонічна хвороба представляє собою багатокomпонентну патологію, яка не обмежується тільки гемодинамічними та механічними факторами, але й включає незалежні системні метаболічні порушення, що визначає гіпертензію як ключовий фактор ризику атеросклерозу та порушень вуглеводного обміну [372]. Хронічне системне запалення низької інтенсивності, підвищений оксидативний стрес, ініціація апоптозу, формування міокардіальної гіпертрофії та фіброзу при ГХ у великій мірі обумовлені активацією РААС. Вона представлена в організмі людини на двох рівнях – циркулюючому та локальному (тканинному) [373]. Синтез реніну, ангіотензиногену, АПФ та рецепторів до ангіотензину II установлений у всіх органах кардіоваскулярного гомеостазу, включаючи нирки, судини, міокард, головний мозок, жирову тканину. Збільшення активності локальної РААС в міокарді є достатнім для формуванні гіпертрофії кардіоміоцитів, стимуляції фібробластів та міокардіального фіброзу, активації оксидативного стресу, апоптозу тощо [374]. Елевація рівня тканинного ангіотензиногену-II супроводжується розвитком локальної IP, порушенням утилізації глюкози кардіоміоцитами, надмірним накопиченням ліпідів в цитоплазмі [14].

На сьогодні переважна більшість антигіпертензивних засобів є або метаболічно нейтральними, або негативно впливають на параметри ІР та вуглеводного обміну. Виняток складають інгібітори РААС, що мають позитивні метаболічні ефекти. Тому повноцінне блокування циркулюючої та тканинної РААС може розглядатися пріоритетним напрямом впливу на патологічне ремоделювання міокарда з супутніми порушеннями метаболізму глюкози [375]. В клінічній практиці на разі використовуються 4 групи препаратів, що впливають на РААС. До них належать прямі інгібітори реніну, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів 1-го типу до ангіотензину-II та антагоністи альдостерону. Ці класи медикаментозних засобів та їх окремі представники різняться за своїми ефектами на системну та локальну РААС [376].

Серед представників інгібіторів АПФ окреме місце щодо впливу на тканинну РААС в міокарді займає периндоприл [377]. Цей препарат призводить до зниження концентрації ангіотензину-II у плазмі, підвищення активності реніну та зниження секреції альдостерону. Периндоприл підвищує рівень брадикініну, що веде до активації циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінової системи, покращення релаксації ендотелію судин [378]. При цьому периндоприл має найбільшу здатність попереджати інактивацію брадикініну, ніж інші представники класу [379]. Окрім ефективного зниження АТ препарат поліпшує еластичність великих артерій, зменшує гіпертрофію ЛШ, попереджує прогресування атеросклерозу та має антиішемічні властивості [40]. Периндоприл має найвищу афінність до тканинної РААС порівняно з іншими інгібіторами АПФ [380]. Позитивні ефекти периндоприлу також полягають у запобіганні активації апоптозу. Ця властивість є унікальною для периндоприлу серед інших представників інгібіторів АПФ. В експерименті доведено здатність препарату підвищувати активність антиапоптичного протеїну bcl-XL, а, з іншого боку, блокувати елевацію проапоптичних факторів bax та bcl-XS [381]. В іншій роботі порівнювали властивості еналаприлу, периндоприлу, квінаприлу, раміприлу та трандолаприлу

впливати на процес апоптозу ендотеліоцитів. Найбільш значущим виявився ефект саме периндоприлату [382, 383]. Оксидантний стрес закономірно виникає при надмірній активності ангіотензину-II, а окислення головних протеїнів кардіоміоцитів порушує їх енергетичний потенціал, механічні властивості та сприяє посиленню апоптозу. В одному з досліджень порівнювали вплив периндоприлу та гідрохлортіазиду на концентрацію маркерів оксидантного стресу. Терапія периндоприлом підвищувала активність фізіологічних антиоксидантів супероксиддисмутази та каталази в плазмі крові. Водночас концентрація прооксидантів (малонового діальдегіду, карбонільних груп) знижувалася на відміну від хворих, що приймали гідрохлортіазід [384]. Доведеним є також вплив периндоприлу на ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, нормалізацію співвідношення між матриксною металопротеїназою-1 та її тканинним інгібітором [385].

Метаболічні ефекти периндоприлу аналізували в кількох дослідженнях. В одному з них оцінювали вплив 6-тижневої терапії препаратом (добова доза 4 мг) на чутливість до інсуліну методом еуглікемічного клемпу у гіпертензивних хворих з ожирінням. Визначили достовірне зниження IP, а також нормалізацію рівню фібриногену в плазмі [386]. В іншому подвійному сліпому контрольованому дослідженні порівнювали периндоприл та антагоніст рецепторів до ангіотензину-II кандесартан щодо впливу на параметри метаболізму глюкози у хворих з м'якою гіпертензією та контрольованим ЦД 2 типу [387]. В результаті річної терапії спостерігали достовірне зниження базальних рівнів глюкози, інсуліну та індексу НОМА в групі периндоприлу. Подібних змін не відмічали у пацієнтів, що приймали кандесартан. В російському дослідженні вивчали ефективність периндоприлу (10 мг на добу) у гіпертензивних пацієнтів з ожирінням протягом 6 місяців. Виявили достовірне зниження глікемії натще та після навантаження, рівня глікованого гемоглобіну, імунореактивного інсуліну та сечової кислоти [388].

Позитивні результати цих пілотних робіт знайшли підтвердження у великих багатоцентрових клінічних дослідженнях [389]. Зокрема, здатність

периндоприлу запобігати розвитку ЦД 2 типу та покращувати прогноз вже при наявному захворюванні була продемонстрована в дослідженні ASCOT-BPLA (2005) [390]. В проект було включено 19257 пацієнтів з ГХ та наявністю принаймні трьох інших серцево-судинних факторів ризику. 27% учасників мали ЦД 2 типу. Пацієнти були рандомізовані до отримання комбінації амлодипін/периндоприл або атенолол/бендрофлюметіазід. Термін спостереження склав 5,5 років. Дослідження було припинено достроково через зниження на 11 % рівня загальної смертності, на 24 % серцево-судинної смертності, на 23 % інсульту та на 15 % порушення функції нирок у хворих з групи амлодипіну/периндоприлу.

Проведений додатковий субаналіз в діабетичній підгрупі. Комбінація з використанням периндоприлу знижувала ризик інсульту на 25%, а ризик виникнення захворювання периферичних артерій, що є частим ускладненням діабету, на 48%. Потреба в оперативних втручаннях з приводу ревазуляризації скоротилася на 57% ( $p < 0,001$ ). Таким чином, периндоприл продемонстрував високий превентивний потенціал щодо макроваскулярних ускладнень ЦД. Окремо була проаналізована кількість випадків вперше діагностованого ЦД 2 типу протягом періоду спостереження [37]. В групі «атенолол/бендрофлюметіазід» він розвився у 11,4% ( $n=794$ ) пацієнтів. В групі «амлодипін/периндоприл» захворювання дебютувало у 8% ( $n=567$ ) учасників. Найбільш впливовим фактором ризику виникнення ЦД 2 типу визначений рівень глюкози на початку дослідження. Іншими чинниками були ІМТ, рівень холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів. Найефективнішим протективним фактором виявили терапію комбінацією периндоприлу та амлодипіну, що знижувала ризик нових випадків ЦД 2 типу на 30 %. Одним з можливим механізмів цього ефекту є унікальність комбінації периндоприлу з антагоністом кальцію амлодипіном та їх синергічний вплив на центральний аортальний тиск [391]. У субдослідженні ASCOT-CAFÉ (2006) визначили, що при однаковому рівні зниження АТ на плечовій артерії комбінація периндоприлу та амлодипіну додатково знижувала САТ в аорті на

4,3 мм рт.ст., а ДАТ – на 3 мм рт.ст ( $p<0,05$ ) [392]. Нещодавно в ряді робіт було підтверджено, що високий АТ в аорті є незалежним предиктором маніфестації ЦД 2 типу у гіпертензивних пацієнтів [393, 394, 395]. Згодом ефективність периндоприлу при поєднанні гіпертензії з ЦД 2 типу була встановлена у дослідженні ADVANCE (2007) [396]. В ньому оцінювали клінічні переваги фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду в когорті 11140 діабетичних пацієнтів на фоні стандартної терапії. Більш як 4-річний термін лікування дозволив знизити частоту композитної первинної кінцевої точки макросудинних (нефатальний інфаркт/інсульт) та мікросудинних подій (нефропатія, ретинопатія) на 9 % порівняно з плацебо ( $p<0,05$ ). Ризик серцево-судинної смертності був зменшений на 18 %, а загальної на 14 % ( $p<0,05$ ). Достовірний вплив комбінації «периндоприл/індапамід» був визначений як у гіпертензивних, так і у нормотензивних учасників дослідження ADVANCE.

Таким чином, блокування РААС є одним з ключових аспектів попередження гіпертензивного ураження міокарда ЛШ у пацієнтів з супутніми порушеннями метаболізму глюкози. Препаратом вибору може розглядатися периндоприл – інгібітор АПФ із додатковими позитивними метаболічними ефектами. Проте, механізми його впливу на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ потребують подальшого вивчення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика хворих

До відкритого проспективного паралельного контрольованого дослідження залучено 280 чоловіків з ГХ II стадії, що склали основну групу (середній вік  $51 \pm 8$  років). До контрольної групи включено 40 практично здорових чоловіків (середній вік  $49 \pm 7$  років,  $p=0,28$ ). Обстеження проведено на базі кардіологічного відділення Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Дизайн роботи погоджено з локальним етичним комітетом (протокол № 35 від 22 грудня 2011 р.) 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 (1997) р., а також чинного законодавства України.

Критерії включення до дослідження:

- ГХ II стадії;
- Чоловіча стать;
- Синусовий ритм;
- Порушення метаболізму глюкози: інсулінорезистентність за індексом НОМА, порушена глікемія натще, вперше діагностований цукровий діабет 2 типу;
- Письмова інформована згода на участь в дослідженні.

Критерії виключення: вторинні гіпертензії, гіпертонія «білого халату», кардіоміопатії, вроджені та набуті вади серця, ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма, фібриляція та тріпотіння передсердь, ФВ ЛШ менше 45 %, ЦД 1 типу, діабетична нефропатія, ШКФ менше 60 мл/хв за формулою MDRD, активні інфекційні та онкологічні хвороби, маніфестний остеоартроз, травми та

операції на опорно-руховому апараті за 6 місяців до включення у дослідження.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» верифікований після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012) та рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів (2013) [3]. Наявність ІР констатували при значенні індексу НОМА > 2,77. Порушену глікемію натще визначали при рівні глюкози плазми венозної крові від 6,1 до 6,9 ммоль/л. ЦД діагностували за умов підвищення глюкози в плазмі понад 7,0 ммоль/л та/або значенні глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад  $\geq 6,5\%$ .

Клінічна частина дослідження складалася з двох етапів (рис. 2.1):



Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

**Перший етап.** Проведено комплексне дослідження структурно-функціонального стану міокарда ЛШ 280 хворих основної групи в залежності від стану метаболізму глюкози. Для вирішення цього завдання пацієнтів було розподілено на чотири групи. Першу групу (n=68) склали пацієнти з ГХ, що мали нормоглікемію та значення індексу НОМА < 2,77. До другої групи (n=138) увійшли хворі з ГХ та ІР. Гіпертензивні чоловіки з порушеною

глікемією натще утворили третю групу (n=40). Пацієнти з ГХ та вперше діагностованим ЦД 2 типу представляли четверту клінічну групу (n=34). Всім пацієнтам проводили клінічний огляд та біохімічні дослідження з детальною оцінкою параметрів вуглеводного обміну (глюкоза, інсулін, глікований гемоглобін). Всім учасникам виконували ДМАТ, трансторакальну ехокардіографію, дослідження деформації міокарда ЛШ, стрес-ехокардіографію із дозованим фізичним навантаженням на тредмілі та оцінкою тиску наповнення ЛШ, визначення концентрації циркулюючих біологічних маркерів кардіального ремоделювання.

За даними добового моніторингу АТ 1-й ступінь підвищення АТ мали 160 (57,1 %) учасників дослідження, 2-й ступінь було визначено у 70 (25%) чоловіків, у 50 (17, 9%) хворих був 3-й ступінь ГХ. Середня тривалість хвороби складала 5 (3-10) років.

При ініціальному клінічному огляді у 96 (34,3%) чоловіків при активному опитуванні не було суб'єктивних скарг на погіршення самопочуття. У решти хворих найчастішими скаргами були наступні. Головний біль турбував 143 (51,1%) чоловіків, переважно при підйомі АТ. На епізодичне головокружіння скаржилися 54 (19,3%) особи. 46 (16,4%) учасників відмічали наявність кардіалгій без чіткого зв'язку з фізичним навантаженням, часто на фоні підвищеного АТ. «Дзвін та шум у вухах» турбував 30 (10,7%) пацієнтів. Скарги на прискорене серцебиття та задишку при фізичному навантаженні пред'являли 25 (8,9%) чоловіків. У 12 хворих (4,3%) фіксували наявність хиткості при ходінні. 11 чоловіків (3,9 %) скаржилися на «мерехтіння мушок» перед очима.

Серед модифікованих факторів ризику статус активного курця мало 114 (40,7 %) осіб. Середня інтенсивність паління становила 25 (17-40) пачко-років. Низький статус фізичної активності виявлений у 183 (65,3%) учасників. Надмірне споживання солі відзначалося у 122 (43,6%) пацієнтів. Вживання алкоголю у кількості, що перевищує 30 мл чистого етанолу на добу, відмічали у 198 (70,7%) хворих.



Обтяжену спадковість за ГХ мали 193 (68,9%) чоловіка. Наявність передчасної (до 55 років у чоловіків та до 65 років у жінок) серцево-судинної катастрофи у родичів першої лінії була у 60 (21,4%) пацієнтів. Обтяжений сімейний анамнез за ЦД 2 типу виявлений у 50 (17,6%) чоловіків. За шкалою вірогідності розвитку діабету FINDRISK низький ризик був наявний у 61 (21,8 %) пацієнта, незначно підвищений – у 128 (45,7%), помірний – у 43 (15,4%), високий – у 42 (15%), а дуже високий ризик – у 6 (2,1 %) осіб.

Середній ІМТ основної групи склав 29,3 (26,5-32,3) кг/м<sup>2</sup>. Нормальний ІМТ мали 33 (11,8 %) чоловіка. Наявність надлишкової ваги встановлена у 122 (43,6 %) пацієнтів. Ожиріння першого ступеню виявлено у 100 (35,7%) обстежених, другого ступеню – у 21 (7,5%), а третього – у 4 (1,4%) учасників. Середня окружність талії становила 102±11 см. Наявність абдомінального ожиріння мала місце у 202 (72,1%) чоловіків.

Порушення ліпідного спектру крові визначено у 262 (93,6 %) хворих основної групи. Пацієнти не приймали гіполіпідемічну терапію перед включенням до роботи (рис. 2.2).

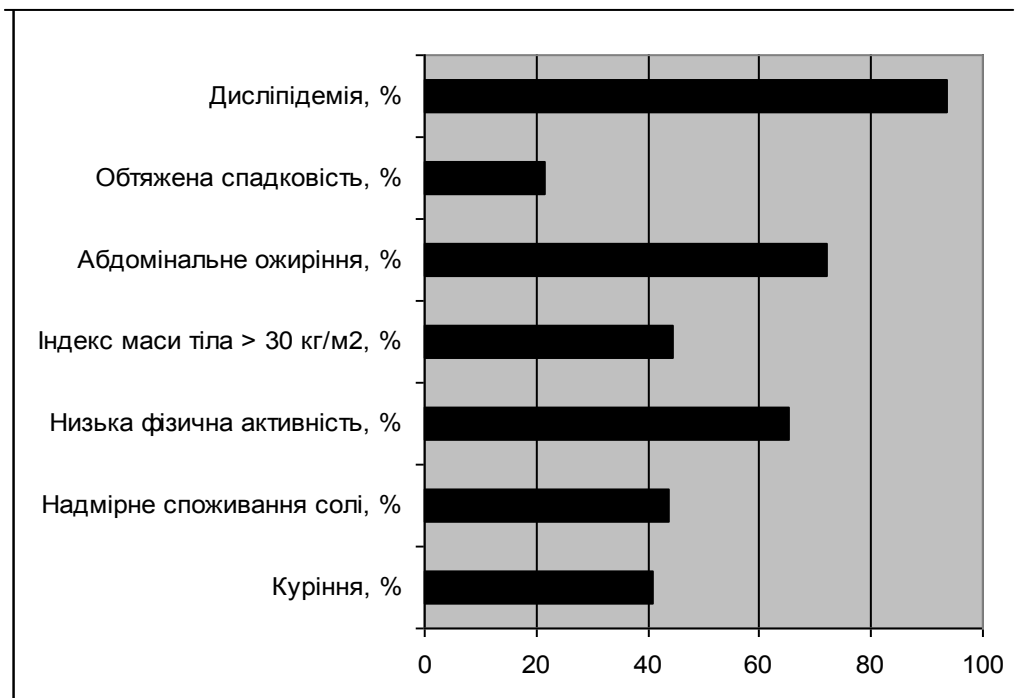


Рис. 2.2. Поширеність основних факторів ризику хворих основної групи.

Стан ураження органів-мішеней у хворих основної групи характеризувався наступним чином. Так, гіпертрофія ЛШ за даними ехокардіоскопії була наявною у 184 (65,1%) пацієнтів. Ураження сонних артерій у вигляді потовщення інтима-медіального комплексу більше 0,9 мм та/або атеросклеротичної бляшки фіксувалося у 182 (65%) хворих. Пацієнти з клінічно значущим ураженням нирок до роботи не залучалися.

Урахування факторів ризику та стану органів-мішеней дозволило визначити додатковий кардіоваскулярний ризик у пацієнтів основної групи. Так, помірний ризик серцево-судинних ускладнень мали 11 (3,9%) хворих. Високий ризик зафіксовано у 217 (77,5%) чоловіків, а дуже високий ризик виявили у 52 (18,6 %) осіб.

Характеристика пацієнтів у групах в залежності від стану вуглеводного обміну представлена у табл. 2.1. Хворі не відрізнялися за віком, тривалістю ГХ, рівнями офісного САТ та ДАТ, креатиніну, ШКФ, параметрами ліпідограми, окрім рівня тригліцеридів. Останні були достовірно більшими у пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу порівняно до хворих з гіпертензією без порушень метаболізму глюкози.

ІМТ та окружність талії були вищими у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу порівняно до інших груп. Достовірно вищі значення окружності талії були також у пацієнтів з ІР та порушеною глікемією натще порівняно до чоловіків з нормоглікемією. У всіх пацієнтів із порушеннями метаболізму глюкози визначалися вищі рівні сечової кислоти при порівнянні до хворих із ГХ, що мали нормоглікемію.

Хворі з ГХ та встановленим ЦД 2 типу були оглянуті ендокринологом, їм надавалися відповідні рекомендації щодо способу життя та дієти. Лікування пацієнтів здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет 2 типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012).

**Клінічна характеристика хворих в залежності від стану  
метаболізму глюкози**

Показник, од. виміру	1 група ГХ (n=68)	2 група ГХ+ІР (n=138)	3 група ГХ+ІПГН (n=40)	4 група ГХ+ЦД (n=34)	p
Вік, роки	53 (46; 58)	50 (45; 57)	50 (42; 54)	54 (48; 60)	p>0,05
Анамнез ГХ, роки	5 (2; 10)	5 (3; 10)	6 (2; 8)	5 (5; 10)	p>0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,7 (25,2; 30,4)	29,4 (27,1; 32,5) <sup>§</sup>	28,4 (26,4; 32,5)	31,7 (30,4; 34,9)	p<0,001
	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> >0,05; p <sub>1-4</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> <0,05; p <sub>3-4</sub> <0,05				
Обвід талії, см	97±11	103±9	101±12	109±11	p<0,001
	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> <0,05; p <sub>1-4</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> <0,05; p <sub>3-4</sub> <0,05				
САТ, мм рт.ст.	149 (137; 162)	144 (134; 159)	144 (134; 163)	149 (142; 160)	p>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	99 (89; 107)	94 (87; 103)	95 (87; 106)	96 (90; 106)	p>0,05
Креатинін, мкмоль/мл	79 (69; 87)	79 (70; 88)	82 (73; 92)	80 (74; 90)	p>0,05
ШКФ, мл/хв.	96 (84; 110)	98 (84; 111)	94 (78; 109)	95 (82; 102)	p>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,9±1,28	5,8±1,15	6,3±1,37	6,1±1,22	p>0,05
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,19	4,1±1,15	4,2±1,16	4,2±0,99	p>0,05
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,43	1,2±0,25	1,2±0,27	1,2±0,29	p>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,6±0,84	2,1±1,57	2,2±1,31	2,6±1,88	p<0,05
	p <sub>1-2</sub> >0,05; p <sub>1-3</sub> >0,05; p <sub>1-4</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> >0,05; p <sub>3-4</sub> >0,05				
Сечова кислота, ммоль/л	328 (288; 385)	373 (320; 427)	377 (333; 431)	388 (309; 459)	p<0,05
	p <sub>1-2</sub> <0,05; p <sub>1-3</sub> <0,05; p <sub>1-4</sub> <0,05; p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> >0,05; p <sub>3-4</sub> >0,05				

Примітка. Показники надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення (M±SD) або медіани та міжквартильного розмаху (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)) в залежності від характеру розподілу ознаки.

**Другий етап.** Проводили динамічне амбулаторне спостереження за 138 хворими основної групи під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії. Залежно від стратегії лікування пацієнтів поділили на дві групи. Хворим першої групи (n=108) призначали фіксовану комбінацію інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту периндоприлу в стартовій дозі 5 мг та антагоністу кальцію амлодипіну в дозі 5 мг («Бі-престаріум», Servier, Франція). Учасник другої групи (n=30) приймали комбінацію антагоністу рецепторів до ангіотензину-II 1-го типу лозартан в стартовій дозі 50 мг («Лозап», Zentiva, Чехія) та амлодипін в дозі 5 мг («Аген», Zentiva, Чехія). Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали через 1 місяць та через 3 місяці шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ та офісного вимірювання. За необхідністю хворим першої групи змінювали дозу фіксованої комбінації на 10 мг периндоприлу та 10 мг амлодипіну. Пацієнтам із другої групи за потребою підвищували дозу лозартану до 100 мг та амлодипіну до 10 мг. При недостатній ефективності терапії додатково хворим обох груп призначали індапамід у дозі 1,5 мг («Аріфон ретард», Servier, Франція). Всім пацієнтам з високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком за відсутності протипоказань призначали аторвастатин у стартовій дозі 20 мг.

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

Клінічна характеристика хворих, що перебували під спостереженням на фоні антигіпертензивної терапії протягом шести місяців, надана у табл. 2.2. Пацієнти в обох групах були співставними за віком, тривалістю гіпертензії, антропометричними характеристиками, рівнями офісного та середньодобового АТ, параметрами ліпідного та вуглеводного обміну, частотою призначення статинів.

**Клінічна характеристика груп динамічного спостереження до початку лікування**

Показник, од. виміру	Перша група (n=108)	Друга група (n=30)	P
Вік, роки	52±8	52±8	>0,05
Тривалість хвороби, роки	5 (2; 10)	8 (4; 12)	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,4(25,7; 31,2)	31(26,9; 32,3)	>0,05
Обвід талії, см	102±11	102±9	>0,05
Офісний САТ, мм рт.ст.	155±20	151±24	>0,05
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	98±13	100±14	>0,05
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	146±15	147±19	>0,05
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	90±11	92±13	>0,05
Креатинін плазми, мкмоль/л	80 (74; 87)	73 (68; 93)	>0,05
ШКФ за MDRD, мл/хв.	95±17	99±20	>0,05
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,4(4,8; 6,1)	5,5 (5,1; 6,1)	>0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	5,8±1,28	6,2±1,5	>0,05
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,1±1,16	4,2±1,2	>0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	365 (312; 430)	358 (303; 417)	>0,05
Прийом статинів, кількість пацієнтів (%)	89 (85%)	24 (80%)	>0,05

Примітка. Показники надано у вигляді середнього арифметичного (M±SD) та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)) в залежності від розподілу ознаки.

Однорідність груп на початку дослідження дозволила провести оцінку ефективності різних стратегій антигіпертензивної терапії.

## 2.2. Методи клінічних досліджень

**Добове моніторування артеріального тиску.** ДМАТ проводили за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Після вимірювання окружності плеча манжету відповідного розміру встановлювали на недомінантній руці. Пацієнти отримували інструктаж щодо особливостей дослідження. Всім учасникам пропонували заповнювати щоденник у день ДМАТ із зазначенням періодів відпочинку та фізичної активності, якості сну, прийому їжі та медикаментів, особливостей самопочуття. Вимірювання проводилося кожні 15 хвилин в активний період та кожні 30 хвилин в пасивний період, який визначали за щоденником пацієнта. Автоматично розраховувалися середньоарифметичні значення САТ, ДАТ, середнього АТ за добу, денний та нічний періоди. Гіпертензію вважали підтвердженою при середньодобовому АТ більше 125/80 мм рт.ст. та/або середньоденному АТ більше 135/85 мм рт.ст. Нічну гіпертензію діагностували при значенні середніх цифр АТ у цей період більше 120/70 мм рт.ст. Ступінь підвищення АТ уточнювали за програмою Dabl (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

### Класифікація ГХ за ступенем підвищення АТ за програмою Dabl

Рівень АТ, мм рт. ст.						
Показ- ник	Низький АТ	Норма	Гранична АГ	М'яка АГ	Помірна АГ	Важка АГ
День						
САТ	< 100	100-135	136-140	141-155	156-170	> 170
ДАТ	< 65	65-85	86-90	91-100	101-110	> 110
Ніч						
САТ	< 90	91-120	121-125	126-135	136-150	> 150
ДАТ	< 50	51-70	71-75	76-85	86-100	> 100

Оцінка навантаження АТ здійснювалась за індексом часу та індексом площі гіпертензії протягом 24 годин. Індекс часу розраховували як відсоток вимірювань зі значеннями САТ та ДАТ більше норми. При значенні показника більше 50 % характер підвищення АТ вважали стабільним. Індекс площі АГ визначали за площею графіку підвищеного САТ і ДАТ над рівнем норми (мм рт.ст.×год/24год). Циркадний профіль АТ аналізували за добовим індексом для САТ і ДАТ, що розраховували за відношенням різниці середньоденного та середньонічного САТ або ДАТ відповідно. Виділяли чотири типи добового профілю АТ: «діпер», «нон-діпер», «овер-діпер» та «найт-пікер». Варіабельність АТ обчислювалась як стандартне відхилення від середньої величини САТ і ДАТ у денний та нічний період. Нормативними значеннями для САТ вважали менше 15 мм рт. ст. у денні та/або нічні години, а для ДАТ - менше 14 мм рт.ст. в денні години і менш 12 мм рт.ст. в нічні години. Ранкову динаміку АТ аналізували у період з 04-00 до 10-00. Патологічною реакцією вважали різницю між максимальним та мінімальним значенням більше 56 мм рт. ст. для САТ та більше 38 мм рт. ст. для ДАТ [397].

**Трансторакальна ехокардіоскопія.** Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія) з використанням фазованого датчику РА230 2-4 МГц при синхронізації з електрокардіограмою після 15-хвилинного відпочинку пацієнта у положенні на лівому боці. Результати дослідження обов'язково архівували на електронних носіях.

Визначали лінійний розмір висхідного відділу аорти, лівого передсердя (ЛП), кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систоличний розмір (КСР) ЛШ. Оцінювали товщину міжшлуночкової перегородки (ТМЖП) та задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) в систолу та діастолу. Сistolічну функцію ЛШ оцінювали за фракцією викиду (ФВ), яку розраховували за біплановим методом Симпсона. Розрахунок маси міокарда ЛШ (ММЛШ) проводили за формулою Американського Товариства Ехокардіографії (2005):

$$\text{ММЛШ} = 0,8 * \{1,04[(\text{КДР} + \text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд})^3 - (\text{КДР})^3]\} + 0,6, \quad (2.1)$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка;

ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу;

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

ІММЛШ розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла, визначеною за номограмою Дюбуа. Нормативним для чоловіків вважали значення ІММЛШ менше  $115 \text{ г/м}^2$ . При ІММЛШ від 116 до  $131 \text{ г/м}^2$  гіпертрофію характеризували як незначну, від 132 до  $149 \text{ г/м}^2$  як помірну, більше  $149 \text{ г/м}^2$  як виражену [260].

ВТС ЛШ розраховували за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = [(2 * \text{ТЗСЛШд}) / \text{КДР}], \quad (2.2)$$

де ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу,

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка.

Тип геометрії ЛШ встановлювали на основі ВТС ЛШ та ІММЛШ. При  $\text{ВТС ЛШ} \leq 0,42$  та  $\text{ІММЛШ} \leq 115 \text{ г/м}^2$  геометрію ЛШ вважали нормальною. При  $\text{ВТС ЛШ} > 0,42$  та  $\text{ІММЛШ} \leq 115 \text{ г/м}^2$  діагностували концентричне ремоделювання ЛШ. При наявності гіпертрофії ЛШ виділяли її концентричний ( $\text{ВТС ЛШ} > 0,42$ ) та ексцентричний тип ( $\text{ВТС ЛШ} \leq 0,42$ ).

Діастолічну функцію ЛШ аналізували відповідно до рекомендацій Європейської Асоціації Ехокардіографії (2009) [307]. Вимірювали швидкість кровоплину під час раннього наповнення ЛШ (Е) та систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А). Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) та час ізвольометричного розслаблення ЛШ (IVRT). У режимі тканинного доплера досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e' септ та e' лат). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за



співвідношенням  $E/e'$ . Нормативним значенням вважали  $E/e' < 8$ , патологічним –  $> 13$ . Якщо показник  $E/e'$  був у діапазоні 9-13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності гіпертрофії ЛШ та/або збільшенні індексу об'єму ЛП більше  $34 \text{ мл/м}^2$ . Всі виміри робили тричі з усередненням результатів.

**Спекл-трекінг ехокардіоскопія.** Для дослідження деформаційних властивостей міокарда ЛШ проводилася спекл-трекінг ехокардіографія. Під час стандартної трансторакальної ехокардіоскопії здійснювали запис відеокліпів в апікальній позиції (чотирьохкамерній, двокамерній та модифікації двокамерної з аортою), а також у парастернальній позиції по короткій вісі (на рівні мітрального клапана та верхівки ЛШ) при синхронізації із електрокардіограмою. Ультразвукові зображення ЛШ в В-режимі записували з високою частотою кадрів ( $>60 \text{ МГц}$ ) за наявності синусового ритму та частоти серцевих скорочень менше  $70 \text{ уд/хв}$ . Для мінімізації впливу дихальних рухів пацієнтів просили затримати дихання в кінці видиху. Для підвищення частоти кадрів зменшували глибину та ширину сектору сканування, залишаючи у фокусі зображення тільки ЛШ. Для подальшого аналізу відбирали тільки відеокліпи з адекватною візуалізацією ендокарда ЛШ. Через високі вимоги до якості зображення аналіз деформації міокарда виконано у 185 (66,1%) хворих та 19 практично здорових осіб. Дослідження виконували в режимі off-line за допомогою інтегрованого до ультразвукового приладу пакету програм Xstrain (Esaote, Італія). Фізичною основою методики є використання унікальної спекл-структури, що завжди має місце при отриманні сірошкального ультразвукового зображення внаслідок інтерференції ехо-сигналів. Спекл є фрагментом зображення, розміром від 20 до 40 пікселей з унікальними акустичними властивостями. Важливою характеристикою спекла є збереження його індивідуальних особливостей під час руху міокарда, що дозволяє простежити кінетику сегментів міокарда у будь-яку фазу серцевого циклу.

Визначали наступні показники деформації та руху ЛШ:

1. Стрейн (strain) – деформація об'єкту щодо його початкової форми та розміру. Стрейн представляє собою безмірну величину, відображену у відсотках (%). Математично стрейн розраховується наступним чином:

$$S=(l-l_0/l_0), \quad (2.3)$$

де  $S$  – стрейн,

$l$  – миттєве значення довжини,

$l_0$  – початкове значення довжини

Оцінювали наступні види стрейна в залежності від напрямку:

- поздовжній – деформація міокарда у проекції на поздовжню вісь ЛШ;
- циркулярний – деформація міокарда у циркулярному напрямку;
- радіальний – деформація у напрямку від периферії до умовного

центру ЛШ.

В залежності від анатомічних територій, що охоплюються для аналізу, оцінювали також:

- середній стрейн – середня величина для сегментів, що входять в один переріз;

- глобальний стрейн – середні значення всіх сегментів у всіх досліджуваних перерізах.

2. Стрейн рейт (strain rate) – швидкість деформації в одиницю часу. Показник є першою похідною функції стрейна та вимірюється у  $1/c$  ( $c^{-1}$ ). Різновиди стрейн рейта та стрейна є ідентичними. Додатково виділяють систолічний та діастолічний (ранній та пізній) стрейн рейт – у залежності від фази серцевого циклу, під час якої проводиться оцінка.

Розраховується стрейн рейт наступним чином:

$$SR=\Delta S/\Delta t, \quad (2.4)$$

де  $SR$  – стрейн рейт,

$\Delta S$  – зміна деформації,

$\Delta t$  – зміна часу.

3. Ротація – циркулярне зміщення сегмента ЛШ відносно поздовжньої вісі. Вимірюється у градусах. У залежності від рівня перерізу, на якому проводився аналіз, визначають базальну та апікальну ротацію ЛШ.

4. Твіст – скручування ЛШ навколо поздовжньої вісі. Арифметично цей показник є різницею між кутами ротації апікального та базального сегментів ЛШ. Твіст характеризує спіралеподібний рух міокарда. Вимірюється у градусах.

5. Торсія – скручування ЛШ навколо поздовжньої вісі, нормалізоване до максимальної діастолічної довжини ЛШ. Одиниця виміру – градус/см.

Для аналізу деформації в якості початкового зображення обирали кадр наприкінці систоли, що співпадав з кінцем зубця Т електрокардіограми. Проводили трасування контурів ендокарда в напівавтоматичному режимі у вигляді послідовності точок (по 3 на кожний сегмент ЛШ) з подальшою візуальною корекцією оператором.

Для аналізу стрейну та стрейн рейту у поздовжньому напрямі обирали кліпи, записані з апікального доступу (чотирьохкамерна, двокамерна позиції та модифікація двокамерної позиції з аортою). В кожному перерізі визначали по 6 сегментів ЛШ, для яких розраховували поздовжній стрейн та стрейн рейт. Для вивчення циркулярного та радіального стрейну та стрейн рейту, базальної та апікальної ротації, твісту та торсії ЛШ використовували зображення, отримані з парастернального доступу по короткій вісі на рівні мітрального клапану та верхівки ЛШ. В кожній позиції визначали по 6 сегментів ЛШ. В залежності від фрагменту, що аналізується, програмним забезпеченням автоматично розраховувались сегментарні (для кожного сегмента окремо) та середні стрейн та стрейн рейт ЛШ (середні значення всіх сегментів, що утворюють переріз).

**Діастолічна стрес-ехокардіографія.** Для дослідження діастолічної функції ЛШ під впливом фізичного навантаження проведено тредміл-тест.

На початку хворі підписували окрему інформовану згоду на проведення проби. Після 15-хвилинного відпочинку пацієнтам під час стандартної ехокардіоскопії вимірювали швидкість кровоплину (E) та визначали час сповільнення потоку (DT) у фазі раннього наповнення ЛШ. В режимі тканинного доплера досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$  септ та  $e'$  лат). Нормативним значенням для  $e'$  септ вважається менше 8 см/с, для  $e'$  лат – менше 10 см/с. Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням E/ $e'$ . Нормативним значенням вважали E/ $e'$  < 8. Після реєстрації параметрів діастолі у стані спокою пацієнтам проводили субмаксимальний навантажувальний тест за стандартним протоколом BRUCE на тредмілі T2100 з використанням системи Cardiosoft 6.0 (General Electric, США). Критерієм припинення проби було досягнення 85% від вікової максимальної частоти пульсу. Під час проби безперервно проводився моніторинг ЕКГ із записом у 12 відведеннях з метою виявлення динаміки сегменту ST, а також порушень ритму та провідності. АТ реєстрували на початку та наприкінці кожного ступеня навантаження, а також у періоді відновлення (на 1-ій та 5-ій хвиликах). Після проведення проби повторно аналізували записи ЕКГ з метою виявлення індукованих порушень ритму серця. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали в метаболічних одиницях (MET). Одразу після припинення фізичного навантаження хворих повертали у горизонтальне положення на лівий бік. Повторно оцінювали трансмітральну швидкість раннього діастолічного потоку E та амплітуду руху медіальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапану ( $e'$  септ та  $e'$  лат) із розрахунком співвідношення E/ $e'$ . Реєстрацію показника здійснювали не пізніше другої хвилики відновлювального періоду. Для мінімізації варіабельності параметрів під впливом гіпервентиляції всі показники розраховували не менше 5 разів із подальшим усередненням результатів. Патологічним вважали значення постнавантажувального E/ $e'$  > 13. Інформативну пробу виконало 258 (92,1 %) чоловіків.

**Дослідження біохімічних показників та циркулюючих маркерів патологічного ремоделювання міокарда лівого шлуночка.** Всім хворим проводили біохімічне дослідження плазми венозної крові на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki, Японія). Забір крові із кубітальної вени робили вранці натще у вакутайнери Venosafe (Terumo, Бельгія), що містять ЕДТА. Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом. Вміст загального холестерину, тригліцеридів, сечової кислоти, аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтранспептидази аналізували ензиматичним методом. Рівень креатиніну досліджували кінетичним методом. Для визначення концентрації глікованого гемоглобіну, ліпопротеїдів низької та високої щільності, С-реактивного протеїну та цистатину С використовували імунотурбідиметричний метод.

Концентрацію карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу, кардіотрофіну-1 та аннексину V визначали в плазмі крові методом твердофазного імуноферментного аналізу. Для цього зразки венозної крові переносили у вакуумні пробірки Vacuette (Greiner Bio-One International GmbH, Австрія) з ЕДТА та інгібітором протеолізу апротиніном та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хвилин. Зразки зберігали в низькотемпературному рефрижераторі при  $T = -70^{\circ} \text{C}$ . Плазмову концентрацію С-термінального фрагменту проколагену I типу визначали за допомогою стандартного набору виробництва фірми Usen Life Science Inc. (США). Рівень кардіотрофіну-1 аналізували з використанням стандартного набору виробництва фірми RayBiotech, Inc. (США). Вміст аннексину V визначали за допомогою стандартного набору фірми Bender MedSystems (Австрія). Плазмову концентрацію імунореактивного інсуліну досліджували з використанням набору фірми DRG Diagnostics (Німеччина). Визначення концентрації маркерів здійснювали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

### 2.3. Методи експериментальних досліджень

З метою вивчення патоморфологічних змін міокарда та патогенетичних механізмів його ремоделювання в умовах гіпертонічної хвороби з порушеннями метаболізму глюкози було проведено експеримент на лінії спонтанно гіпертензивних щурів (SHR) та нормотензивних щурах лінії Wistar.

Дослідження виконано на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – професор Абрамов А. В.) на основі Програми сумісних наукових досліджень кафедри сімейної медицини і терапії ФПО та Центральної науково-дослідної лабораторії (№16/12 від 10.01.2012). Спостереження здійснювали у відповідності з національними "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах" (Україна, 2001), узгодженими з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових завдань" (Страсбург, 1985) і "Положенням про використання тварин в біомедичних дослідженнях" [398]. Протокол роботи погоджено із Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 35 від 22 грудня 2011 р.).

Щурів-самців лінії SHR надано дослідною лабораторією кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (зав. – член.-кор. НАН и НАМН України, професор Чекман І. С.) згідно укладеної угоди про наукову співпрацю. Щури-самці лінії Вістар були отримані з віварію Об'єднання ветеринарної медицини «Біомодельсервіс» (м. Київ, Україна). Акліматизація тварин тривала не менше двох тижнів.

Експериментальних тварин було розподілено на три групи. До першої увійшли нормотензивні щури-самці лінії Wistar вагою 220-270 г (n=10). Другу групу склали спонтанно гіпертензивні щури лінії SHR, що важили 220-300 г (n=10). Третя експериментальна група була представлена щурами SHR (n=10, вага 220-300 г), яким моделювали цукровий діабет шляхом

одноразового інтраперитоніального введення стрептозотоцина в дозі 50 мг/кг, розчиненого у 1 мл 0,1М цитратного буфера (pH=4,5) після 12-годинного голодування. Далі кожну тварину розміщували в окремій клітині при вільному доступі до води та їжі при температурі повітря 20-25 °С. Протягом першої доби щурів випоювали 20% розчином глюкози, протягом другої – 10% [399].

На 20-й день дослідження у тварин всіх груп вимірювався САТ за допомогою приладу Transonic Animal Research Flowmeter T-106 Series (Transonic Systems Inc., США) (рис. 2.3). Вимірювання проводилося тричі з усередненням отриманих результатів. Рівень АТ у нормотензивних щурів склав  $126 \pm 3$  мм рт.ст., а у щурів лінії SHR  $155 \pm 5$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).



Рис. 2.3. Вимірювання артеріального тиску експериментальним щурам.

Після вимірювання АТ тварин декапітували під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), вилучали фрагменти міокарда переважно з верхівки серця, які фіксували в рідині Буена. Після стандартної гістологічної процедури зневоднювання зразки заливали у парапласт (MkCormick, США). Для подальшого гістологічного дослідження готували 5-мікронні серійні

поперечні зрізи фрагментів міокарда на ротаційному мікроскопі MICROM HR-325 (Microm, Німеччина).

Для визначення питомої чисельності ядер та площі кардіоміоцитів, вмісту РНК в ядрах та цитоплазмі застосовували гістохімічний метод забарвлення регідратованих гістологічних зрізів галлоціанін-хромовими галунами за Ейнарсом.

Дослідження гістологічних зрізів проводили у видимому спектрі на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення отримували з відеокамери AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина) та записували у вигляді комп'ютерного файлу з наступною обробкою системою цифрового аналізу зображення AxioVision 4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина, № ліцензії KONSI8473). В кожній серії аналізували не менше 300 цифрових файлів зображень із різних відділів міокарду, що давало змогу проаналізувати від 15 до 30 тисяч ядер кардіоміоцитів.

В автоматичному режимі визначалися кількість ядер в  $1 \text{ мм}^2$ , площа ядра та цитоплазми ( $\text{мкм}^2$ ) кардіоміоцитів, концентрація (в умовних одиницях оптичної густини - Oog) нуклеїнових кислот у ядрі та цитоплазмі. Розраховували ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт (ЯЦК) як співвідношення ядер до площі цитоплазми кардіоміоцитів області, що аналізується.

Концентрацію нуклеїнових кислот (C) визначали за формулою:

$$C = |\lg(D_i/D_0)|, \quad (2.5)$$

де  $D_i$  – оптична густина об'єкта;

$D_0$  – показники оптичної густини ядра/цитоплазми й «фону» (міжклітинної речовини).

Вміст нуклеїнових кислот ( $C_1$ ) обчислювали за формулою:

$$C_1 = (C * S), \quad (2.6)$$



де С - концентрація нуклеїнових кислот;

S - площа ядра/цитоплазми.

Дослідження маркерів міокардіального фіброзу, гіпертрофії та апоптозу як показників патологічного ремоделювання міокарду проводили імунофлюоресцентним методом. Для цього гістологічні зрізи депарафінували, регідрували та демаскували в РТ-модулі (Thermo Scientific, США) в цитратному буферному розчині (Thermo Scientific, США).

З метою вивчення міокардіального фіброзу визначали експресію колагена I типу та білка тайтину, що регулює міокардіальну пружність. Гістологічні зрізи інкубували з мишачими моноклональними антитілами (Abcam, США) до відповідного білку у розведенні 1:1000 у вологій камері ( $T=+4^{\circ}\text{C}$ , 24 години). Потім проводили інкубацію з овечими антитілами до IgG миші, кон'югованими з FITC (Sigma Chemical, США), у розведенні 1:64 у вологій камері ( $T=+37^{\circ}\text{C}$ , 45 хв.) та заключали у суміш «гліцерин/фосфатний буфер» (9:1).

Для визначення вмісту кардіотрофіна-1, що є потужним індуктором гіпертрофії міокарда, проводили інкубацію зразків з кролячими поліклональними антитілами (Novus Biologicals, США) у розведенні 1:200 у вологій камері ( $T=+4^{\circ}\text{C}$ , 24 години). У якості вторинних антитіл використовували козячі антитіла до IgG кролика, які були кон'юговані з FITC (Sigma Chemical, США), у розведенні 1:64 у вологій камері ( $T=+37^{\circ}\text{C}$ , 45 хв.) та заключали у суміш «гліцерин/фосфатний буфер» (9:1).

З метою дослідження клітинної загибелі шляхом апоптозу проводили інкубацію зразків міокарда з кролячими поліклональними антитілами до аннексину V (Abcam Inc., США) у розведенні 1:200 у вологій камері ( $T=+4^{\circ}\text{C}$ , 24 години). Потім проводили інкубацію з козячими антитілами до IgG кролика, кон'югованими з FITC (Sigma Chemical, США), у розведенні 1:64 у вологій камері ( $T=+37^{\circ}\text{C}$ , 45 хв.) та заключали у суміш «гліцерин/фосфатний буфер» (9:1).

Дослідження гістологічних зрізів проводили в ультрафіолетовому спектрі збудження за допомогою світлофільтра 38HE з високою емісією (Carl Zeiss, Німеччина) на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення отримували з відеокамери AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина) та записували у вигляді комп'ютерного файлу з наступною обробкою системою цифрового аналізу зображення AxioVision 4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина, № ліцензії KONSI8473).

Для всіх маркерних білків (тайтин, колаген I типу, кардіотрофін-1 та аннексин V) у кожній експериментальній серії досліджували не менше 100 цифрових відеокадрів із різних відділів міокарда. В автоматичному режимі виділялися зони зі статистично значущою флюоресценцією, після математичної обробки яких піддавали статистичному аналізу наступні параметри:

1. Питома площа ( $\text{мкм}^2$ ) матеріалу, імунореактивного до маркерного білку, по відношенню до площі міокарду у відеокадрі (не менш 100 вимірювань у кожній серії). Даний показник відображує інтенсивність експресії досліджуваних маркерів у міокарді.

2. Інтенсивність флюоресценції імунореактивного матеріалу в умовних одиницях флюоресценції (Oіф), яка відображує концентрацію маркерного білка у міокарді (не менш 10000 вимірювань у кожній серії).

3. Питомий вміст (Oіф) досліджуваних маркерних білків в міокарді, який розраховувався як множина питомої площі імунореактивного матеріалу та інтенсивності її флюоресценції (не менш 100 вимірювань у кожній серії). Цей показник відображує загальний рівень експресії маркерного білка у міокарді.

Для характеристики фібротичних змін у міокарді додатково розраховували тайтин/колагеновий коефіцієнт, як співвідношення питомого вмісту тайтину в міокарді до питомого вмісту колагену I типу.

Для вивчення молекулярних механізмів розвитку міокардіальної дисфункції при ГХ з порушеннями метаболізму глюкози досліджували

показники оксидативного стресу, мітохондріальної функції та системи оксиду азоту. Матеріалом для досліджень стала тканина серця, з якої виділяли мітохондріальну та цитозольну фракцію. Для цього фрагмент міокарда щурів ретельно промивали охолодженим 0,9% розчином KCl (3-4 °C) та гомогенізували його за допомогою гомогенізатора SilentCrusher S (Heidolph, Німеччина) в 10-кратному обсязі середовища (в ммоль): сахарози - 250, трис-HCl-буфера - 20, EDTA -1 (pH=7,4). Мітохондрії отримували методом диференційного центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30K (SIGMA Laborzentrifugen GmbH, Німеччина) за температури 4 °C [400]. Для очищення мітохондріальної фракції від великих клітинних фрагментів попередньо проводилося центрифугування протягом 7 хв при 1000g, а потім супернатант повторно центрифугували протягом 20 хв при 16000g.

Для вивчення оксидативного стресу в мітохондріальній фракції визначали ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ) за реакцією взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-дінитрофенілгідразіном з утворенням альдегідфенілгідразонів, що мають максимум поглинання при 270 нм і кетонфенілгідразонів, що мають максимум поглинання при 363 нм. З метою вивчення антиоксидантної ємкості клітин та їх компенсаторно-адаптаційних можливостей вивчали стимульовану ( $Fe^{2+}$ -індуковану) окислювальну модифікацію білків шляхом внесення у плазму/гомогенат 0,1 мл середовища Фентона (10мМ  $FeSO_4$ , 0,3мМ  $H_2O_2$ ). Результати виражали в умовних одиницях оптичної щільності в перерахунку на загальний білок з урахуванням коефіцієнта розведення проби [401].

У безбілковому екстракті мітохондрій тканини серця проводилося кількісне визначення вмісту аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ і АМФ) методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Силуфол». Після поділу в рухомій фазі, що складається з діоксану, ізопропанолу, води й аміаку (у співвідношенні 4:2:4:1), нуклеотиди ідентифікували при ультрафіолетовому спектрі 365 нм, з подальшою прямою спектрофотометрією елюатів при

260 нм. Визначення вмісту лактату в безбілковому екстракті мітохондрій тканини серця експериментальних тварин, проводили за методом Хохорста. Утворення під дією лактатдегідрогенази відновленої форми НАД, що еквімолярно кількості лактату, реєстрували спектрофотометричним методом при довжині хвилі 340 нм.

Для поглибленого аналізу стану енергозабезпечення міокарда розраховані додаткові показники енергетичного обміну з урахуванням співвідношення концентрацій АТФ, АДФ, АМФ [402]:

- Енергетичний заряд =  $АТФ + 1/2АДФ/АТФ + АДФ + АМФ$ ;
- Енергетичний потенціал =  $АТФ/АДФ$ ;
- Індекс фосфорилування =  $АТФ/АДФ + АМФ$ ;
- Термодинамічний контроль дихання =  $АДФ/АМФ$ .

В якості інтегрального маркера системної мітохондріальної дисфункції нами був досліджений процес відкриття гігантських мітохондріальних пор (МП), виділених з тканини серця експериментальних тварин [400]. Спочатку гомогенат центрифугували 7 хвилин при 700g для осадження клітинних фрагментів. Потім супернатант центрифугували повторно 15 хвилин при 11000 g. Для цього фрагмент міокарда шурів ретельно промивали охолодженим 0,9% розчином КСl (3-4 °С) та гомогенізували його в 10-кратному обсязі середовища (в ммоль): сахарози - 250, трис-НСl-буфера - 20, ЕДТА -1 (рН=7,4). Мітохондрії отримували методом диференційного центрифугування на рефрижераторній центрифuzі Sigma 3-30K (SIGMA Laborzentrifugen GmbH, Німеччина) за температури 4°C. Спочатку гомогенат центрифугували 7 хвилин при 700g для осадження клітинних фрагментів. Потім супернатант центрифугували повторно 15 хвилин при 11000 g. Для реєстрації відкриття мітохондріальної пори до інкубаційної суміші, що складалася з 120 ммоль КСl, 0,5 ммоль КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub>, 2 ммоль глутамата, 1 ммоль малата, 20 ммоль трис-НСl-буфера (рН=7,4) вносили суспензію мітохондрій. До інкубаційного середовища додавали 50 мкмоль Са<sup>2+</sup>. Це призводило до зміни бар'єрної функції мітохондріальних мембран, відкриття гігантської

пори та виходу  $\text{Ca}^{2+}$  у позамітохондріальний простір. Інтенсивність процесу відкриття МП характеризували зниженням оптичної щільності досліджуваних зразків ( $\Delta E$ ) при 540 нм, викликане набряком мітохондрій. Процес відкривання МП досліджували спектрофотометричним методом на приладі Libra S32 PC (Biochrom Ltd., Велика Британія).

Для оцінки системи оксиду азоту вивчали рівень нітрит-аніону, загальну активність NO-синтази, вміст нітротирозину, а також рівень відновлених тіолів та активність глутатіонредуктази (ГР) в мітохондріальній та цитозольній фракції гомогенатів міокарда. Значення нітрит-аніону, відновлених тіолів, активності NO-синтази та ГР реєстрували спектрофотометрично на приладі Libra S32 PC (Biochrom TOB, Англія). Вміст нітротирозину аналізували методом твердофазного імуноферментного аналізу згідно інструкції, що додається до набору. Концентрацію індукцибельної NO-синтази (iNOS) визначали методом Вестерн-блот аналізу. Білки розділяли в 10 % поліакриламідному гелі. Перенесення білків на нітроцелюлозну мембрану здійснювали електроелюцією протягом 45 хв. Преінкубацію зразків проводили в розчині трис-буфера з 5 % знежиреним молоком протягом 1 години. Потім Вестерн-блот інкубували в присутності первинних моноклональних антитіл проти iNOS (Santa Cruz Biotechnology, США) в розведенні 1:500 протягом 1 години. Після відмивання наносили вторинні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (розведення 1: 1000) протягом 1 години (Santa Cruz Biotechnology, США). Детекцію iNOS здійснювали шляхом розрахунку площі та інтенсивності імунологічного світіння за допомогою денситометрії.

#### 2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистичну обробку проводили за допомогою пакету програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Аналіз досліджуваних параметрів щодо нормальності розподілу здійснювали

за тестом Шапіро-Уїлка. Описову статистику для кількісних показників представляли у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення –  $M \pm SD$  або середнього арифметичного та стандартної похибки середньої –  $M \pm m$ . За умов розподілу, відмінного від нормального, дані надавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху –  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ . Якісні показники представлено у вигляді абсолютної кількості та процентів. Достовірність відмінностей між двома незалежними групами визначали за критерієм Стюдента за 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. Апостеріорний аналіз здійснювали за критерієм Ньюмена-Кейлса або Данна. Якщо ознака мала розподіл, відмінний від нормального, порівняння у трьох групах проводили за тестом Краскела-Уолісса, аналіз post hoc здійснювали за критерієм Манна-Уїтні. Порівняльний аналіз між трьома та більше групами для визначення тренду виконували за критерієм Джонкхієра-Терпстра. Порівняння якісних показників здійснювали за критерієм  $\chi^2$ . Достовірність зміни показників до та після лікування проводили за тестом Уїлкоксона, для якісних показників – за тестом Мак-Немара. Для з'ясування характеру зв'язку між досліджуваними показниками використовували в залежності від розподілу коефіцієнт Пірсона (r) або ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

Для визначення предикторів порушення деформаційних властивостей міокарда та патологічного підвищення тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. Фактори, що мали достовірне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включалися до багатфакторної моделі зворотнім покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Дані представлені у вигляді відношення шансів та їх довірчих інтервалів. Критичні значення (cut-off) кількісних показників, що включали до

багатофакторного логістичного регресійного аналізу, визначали за допомогою ROC-аналізу.

Для встановлення предикторів виникнення порушень ритму серця на ранніх ступенях проби із дозованим фізичним навантаженням застосовували модель пропорційних ризиків Коксу. Результати аналізу надано у вигляді відносних ризиків та їх довірчих інтервалів. Всі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## ДІАГНОСТИКА УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА СУПУТНИМИ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ

3.1. Стан деформаційних властивостей міокарда лівого шлуночка у чоловіків з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози

Порушення деформаційних властивостей є чутливим маркером структурно-функціональної перебудови міокарда [27, 290]. Фактори, що впливають на стан деформації міокарда при ГХ з порушеннями метаболізму глюкози знаходяться в стадії вивчення та обґрунтування.

Деформація серцевого м'язу відбувається у трьох напрямках: поздовжньому, циркулярному та радіальному. Поздовжній компонент обумовлений станом субендокардіальних волокон. Циркулярна та радіальна деформація відбуваються за рахунок скорочення циркулярно орієнтованих міофібрил, розташованих в середньому шарі міокарда. Кількість циркулярно орієнтованих волокон переважає в об'ємі міокарда над поздовжніми [294]. Порівняльна характеристика деформаційних властивостей міокарда у практично здорових чоловіків та пацієнтів з ГХ представлена у табл. 3.1.

Гіпертензивне ураження міокарда призводить до статистично значущого зниження поздовжнього компонента деформації. В апікальній чотирикамерній позиції середній стрейн був нижчим на 17 % ( $p < 0,001$ ), а стрейн рейт – на 13 % ( $p < 0,01$ ). У двокамерній позиції з аортою поздовжня деформація була нижчою на 8% ( $p < 0,01$ ), а стрейн рейт демонстрував тільки тенденцію до зниження. Редукція поздовжнього компонента деформації на 13% ( $p < 0,01$ ) та її швидкості на 10 % ( $p < 0,05$ ) виявлена також у двокамерній позиції. Загалом, глобальний поздовжній стрейн знижувався на 13 %



( $p < 0,001$ ), а стрейн рейт – на 9 % ( $p < 0,01$ ). Швидкість деформації у фазу ранньої діастолі була редукованою на 20 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 3.1

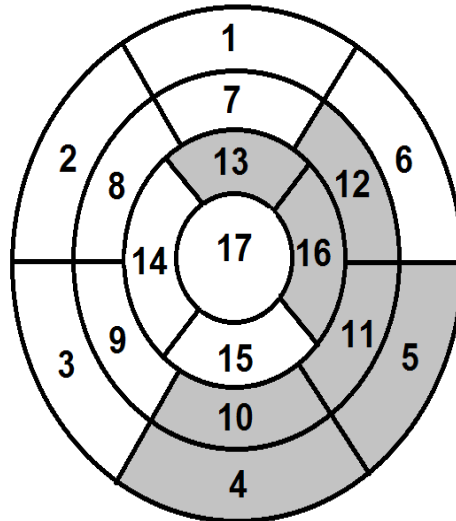
**Показники деформації міокарда ЛШ у хворих на ГХ та у практично здорових чоловіків**

Показник, од. виміру	Група контролю (n=19)	Хворі на ГХ (n=185)	p
1	2	3	4
<b>Чотирикамерна апікальна позиція</b>			
Середній поздовжній стрейн ЛШ, %	-18,2±2,65	-15,5±2,28	<0,001
Середній поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,03 (0,94; 1,17)	0,9 (0,81; 1,03)	<0,01
<b>Двокамерна апікальна позиція з аортою</b>			
Середній поздовжній стрейн ЛШ, %	-17,2 (-16,3; -18)	-15,8 (-14,2; -17,3)	<0,01
Середній поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ #, (с <sup>-1</sup> )	1,02 (0,92; 1,12)	0,96 (0,86; 1,07)	>0,05
<b>Двокамерна позиція</b>			
Середній поздовжній стрейн ЛШ, %	-18,9±3,52	-16,4±2,27	<0,01
Середній поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,04±0,17	0,94±0,18	<0,05
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-18,2±1,71	-15,9±2,31	<0,001
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,03 (0,97; 1,13)	0,94 (0,86; 1,03)	<0,01
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	1,14 (0,95; 1,39)	0,91 (0,74; 1,07)	<0,001
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,74±0,15	0,68±0,19	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-21,3 (-18,8; -22,6)	-18,7 (-16; -21,6)	<0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,45 (1,27; 1,56)	1,28 (1,1; 1,49)	<0,05

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	29,4 (24,1; 38,9)	24,6 (18,2; 31,7)	<0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	2,14 (1,91; 2,4)	1,95 (1,62; 2,22)	<0,05
Базальна ротація, (°)	5,1 (3,4; 6,1)	4,7 (3,4; 6)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-25,5 (-23,3; -31)	-28,2 (-23,3; -33,2)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,57 (1,32; 1,87)	1,72 (1,43-2,1)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	30,8 (19,2; 35,9)	22,8 (18; 31,6)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,76 (1,36; 1,9)	1,48 (1,22; 1,84)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,6 (3,1; 6,9)	5,7 (3,6; 7,9)	>0,05
Твіст, (°)	10,2 (8,6; 12,1)	10,8 (8,4; 13,7)	>0,05

Посегментарний аналіз продемонстрував, що зниження поздовжньої деформації мало мозаїчний характер. Так, у ряді сегментів ЛШ не було зафіксовано статистично значущих відмінностей від показників практично здорових осіб. На рис. 3.1 схематично зображено негомогенний характер патологічних змін поздовжньої деформації ЛШ. Достовірні зміни були зафіксовані у базальному та медіальному нижньому, задньобочковому сегментах, медіальному передньобочковому, апікальному передньому та боковому сегментах ЛШ. Циркулярний компонент знижувався тільки на рівні базальних сегментів ЛШ у чоловіків з ГХ порівняно до практично здорових осіб. Так, редукція стрейна та стрейн рейта у цьому напрямі сягала 12% ( $p < 0,05$ ). Радіальний стрейн та стрейн рейт ЛШ був також достовірно нижчим на базальному рівні – на 18 % та 9 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Деформаційні властивості верхівки ЛШ залишалися відносно збереженими у порівнянні з нормотензивними чоловіками. Ротація та твіст ЛШ при гіпертензії були співставними з показниками здорових осіб.



- |                                       |                                 |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| 1. Базальний передній.                | 10. Медіальний нижній.          |
| 2. Базальний передньоперегородочний.  | 11. Медіальний задньобоковий.   |
| 3. Базальний нижньоперегородочний.    | 12. Медіальний передньобоковий. |
| 4. Базальний нижній.                  | 13. Апікальний передній.        |
| 5. Базальний задньобоковий.           | 14. Апікальний перегородочний.  |
| 6. Базальний передньобоковий.         | 15. Апікальний нижній.          |
| 7. Медіальний передній.               | 16. Апікальний боковий.         |
| 8. Медіальний передньоперегородочний. | 17. Верхівка.                   |
| 9. Медіальний нижньоперегородочний.   |                                 |

Рис. 3.1. Посегментарний аналіз поздовжньої деформації ЛШ. 17-сегментна модель ЛШ типу «биче око». Сірим кольором виділено сегменти із достовірно нижчими показниками порівняно з практично здоровими чоловіками.

Таким чином, деформаційні властивості міокарда ЛШ при ГХ порушуються переважно в базальних сегментах ЛШ, особливо у поздовжньому напрямі.

Для визначення безпосереднього впливу цифр АТ на показники деформації міокарда ЛШ проведено аналіз в залежності від ступеню гіпертензії, яку визначали за даними ДМАТ. Вивчення індивідуального профілю АТ за допомогою цього методу має більшу інформативність у порівнянні з офісним вимірюванням та домашнім самоконтролем. Показники, що відображують динаміку АТ протягом доби, тісно корелюють зі станом органів-мішеней. У пацієнтів із третім ступенем підвищення АТ

зафіксовано достовірне зниження глобального поздовжнього стрейну на 7 % у порівнянні з пацієнтами, що мали перший ступінь підвищення АТ. Хворі з другим та третім ступенем ГХ мали на 14 % нижчі значення поздовжнього стрейн рейту в ранню діастолу по відношенню до осіб із першим ступенем (<0,05). Базальний радіальний стрейн ЛШ був меншим на 22 % (<0,05) у хворих з важкою гіпертензією проти осіб з помірною гіпертензією (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Показники деформації міокарда ЛШ в залежності  
від ступеня підвищення АТ**

Показник, од. виміру	Перший ступінь (n=107)	Другий ступінь (n=49)	Третій ступінь (n=29)	p
1	2	3	4	5
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16,3±2,21	-15,6±2,03	-15,1±2,78 <sup>\$</sup>	<0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,95 (0,87; 1,03)	0,92 (0,78; 1,03)	0,94 (0,83; 1,02)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,97 (0,82; 1,17)	0,83 <sup>\$</sup> (0,7; 0,94)	0,83 <sup>\$</sup> (0,65; 1,03)	<0,001
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,67±0,18	0,68±0,2	0,7±0,2	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,9 (-16,4; -21,7)	-17,8 (-15,8;-21,6)	-18,2 (-13,7; -20,3)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,33 (1,16; 1,49)	1,21 (1,06; 1,48)	1,26 (1,04; 1,47)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	25,4 (17,9; 31,9)	25,5 (21,3; 32,2)	19,8 <sup>&amp;</sup> (13,8; 25,6)	<0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,98 (1,68; 2,21)	1,84 (1,6; 2,22)	1,74 (1,49; 2,21)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,7 (3,3; 6)	4,3 (3,3; 5,6)	4,7 (3,3; 6)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-26,8 (-23; -31,7)	-28,3 (-24,1;-32,6)	-30,4 (-23,9; -37,8)	>0,05

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,65 (1,44; 2)	1,76 (1,45; 2,04)	1,89 (1,36; 2,46)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	22 (15,3; 32)	24,9 (19,7; 31,6)	27,8 (18,2; 29,7)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,47 (1,18; 1,85)	1,6 (1,41; 1,87)	1,47 (1,3; 1,78)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,4 (3,6; 7,3)	5,7 (3,8; 7,1)	7,4 (4,8; 8,5)	>0,05
Твіст, (°)	10 (8,3; 13,7)	11 (8,2; 13,7)	12,2 (10,3; 13,3)	>0,05

Примітки:

1. \$ - різниця вірогідна по відношенню до пацієнтів з першим ступенем гіпертензії;

2. & - різниця вірогідна по відношенню до пацієнтів з другим ступенем гіпертензії.

Встановлено наявність кореляційного зв'язку між глобальним поздовжнім стрейном ЛШ як найбільш дослідженим та відтворюваним показником деформації міокарда та параметрами добового моніторингу АТ. Виявлено негативну кореляцію із середньодобовим САТ ( $r=-0,2$ ;  $p<0,01$ ), ДАТ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,01$ ), середнім АТ ( $r=-0,24$ ;  $p<0,01$ ), середньоденним САТ ( $r=-0,17$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,2$ ;  $p<0,01$ ), середньонічним САТ ( $r=-0,23$ ;  $p<0,01$ ) і ДАТ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,001$ ), а також індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,16$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,23$ ;  $p<0,01$ ). При цьому не зафіксовано кореляційного зв'язку між офісним САТ та глобальним поздовжнім стрейном ЛШ ( $r=-0,07$ ;  $p>0,05$ ), а рівень офісного ДАТ мав негативну кореляцію ( $r=-0,20$ ;  $p<0,01$ ). Глобальний поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастолі продемонстрував негативну кореляцію із віком ( $r=-0,26$ ;  $p<0,01$ ), а також з середньодобовим САТ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,32$ ;  $p<0,001$ ).

ДМАТ на разі є єдиним методом виявлення нічної гіпертензії. Серед обстежених 112 (60,5 %) хворих мали стійке підвищення АТ протягом денного та нічного періоду, а у 73 осіб (39,5 %) гіпертензія фіксувалася тільки в активний період. Порівняльна характеристика параметрів деформації в означених когортах виявила наступні особливості (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

### Деформація міокарда ЛШ при цілодобовій та денній формі гіпертензії

Показник, од. виміру	Цілодобова гіпертензія (n=112)	Денна гіпертензія (n=73)	p
1	2	3	4
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-15,4±2,24	-16,8±2,14	<0,001
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,91 (0,83; 1,01)	0,97 (0,91; 1,05)	<0,001
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,84 (0,67; 0,98)	1,04 (0,86; 1,25)	<0,001
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,67±0,2	0,69±0,17	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,2 (-15,5; -20,5)	-20 (-16,8; -22,3)	<0,01
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,21 (1,07; 1,45)	1,41 (1,18; 1,61)	<0,01
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	23,6 (16,1; 29,7)	26,6 (18,5; 33,6)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,83 (1,58; 2,21)	2,04 (1,7; 2,23)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,5 (3,4; 6,1)	4,7 (3,6; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-28,5 (-24; -32,4)	-27,7 (-22,9; -33,3)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,74 (1,45; 2,04)	1,65 (1,43; 2,24)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	22,5 (18,2; 29,7)	24,2 (16,9; 33,5)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,46 (1,23; 1,78)	1,58 (1,27; 1,94)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	6,3 (4,2; 8,5)	5,3 (3,4; 7,1)	<0,05
Твіст, (°)	11,4 (8,9; 13,7)	9,8 (8,4; 12,6)	<0,05

У пацієнтів з цілодобовою гіпертензією виявлено зниження компонентів поздовжньої деформації – глобального стрейну на 8 %, систолічного стрейн рейту на 6 % та раннього діастолічного стрейн рейту на 19 % ( $p < 0,001$ ). Циркулярна деформація була порушена на рівні базальних сегментів ЛШ. Стрейн був нижчим на 9 %, а стрейн рейт – на 14 % ( $p < 0,01$ ). Показники радіальної деформації мали статистично недостовірну тенденцію до зниження у пацієнтів з цілодобовою гіпертензією у порівнянні до хворих із денною гіпертензією. Апікальна ротація компенсаторно збільшувалася на 19 %, а твіст – на 16 % у осіб з наявністю гіпертензії протягом всієї доби ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що тривалість навантаження підвищеним АТ здійснює вплив на деформаційні властивості міокарда. Це також підкреслює особливо несприятливе значення нічної гіпертензії по відношенню до стану органів-мішеней.

Одним з важливих показників добового моніторингу є ступінь зниження АТ вночі. Аналіз показників деформації у пацієнтів із різними типами добового профілю АТ не виявив достовірних відмінностей за досліджуваними параметрами, окрім базальної ротації ЛШ (табл. 3.4). Цей показник виявився достовірно нижчим на 45 % у пацієнтів з добовим профілем «найт-пікер» порівняно до пацієнтів із профілем «діпер» ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.4

#### Деформація міокарда ЛШ в залежності від добового профілю АТ

Показник, од. виміру	Діпер (n=95)	Овер-діпер (n=33)	Нон-діпер (n=50)	Найт-пікер (n=7)	p
1	2	3	4	5	6
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16±2,32	-16,4±2,44	-16±2,32	-15,6±1,99	>0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,94 (0,85; 1,04)	0,95 (0,88; 1,03)	0,94 (0,87; 1,01)	0,82 (0,71; 1,05)	>0,05

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5	6
Глобальний позовжний стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,88 (0,74; 1,07)	1,05 (0,77; 1,21)	0,91 (0,77; 1)	0,83 (0,48; 0,91)	>0,05
Глобальний позовжний стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,67±0,19	0,72±0,2	0,68±0,17	0,58±0,15	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,8 (-16,4; -21,5)	-18,9 (-16,3; -22,2)	-18,2 (-15,4; -21,6)	-16,6 (-12; -21,3)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,28 (1,13; 1,49)	1,34 (1,13; 1,62)	1,23 (1; 1,47)	1,13 (1,06; 1,22)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,8 (17,7; 31,1)	26,8 (19,2; 33,9)	23,7 (18,5; 32,1)	20,2 (12; 25,9)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,94 (1,63; 2,21)	2,08 (1,67; 2,23)	1,89 (1,55; 2,19)	1,75 (1,6; 1,97)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,9 (3,6; 6,3)	4,8 (3,8; 5,8)	4,4 (3,2; 5,9)	2,7 (2,4; 3,7) <sup>\$</sup>	<0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-28,8 (-23,5; -33,2)	-27,8 (-23,6; -31,2)	-28,6 (-23,6; -33,2)	-23,9 (-19; -28,2)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,75 (1,51; 2,09)	1,74 (1,37; 2,02)	1,69 (1,44; 2,28)	1,42 (1,32; 1,49)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	23,4 (18,7; 31,5)	24,9 (18,3; 33,7)	22,2 (15,5; 30,4)	13,7 (10,7; 27,4)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,5 (1,23; 1,87)	1,6 (1,19; 1,94)	1,46 (1,29; 1,78)	1,41 (1,18; 1,54)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,6 (4,2; 7,5)	5,2 (3,1; 6,7)	6,6 (3,5; 9)	6,6 (3,4; 6,8)	>0,05
Твіст, (°)	11 (9; 13,7)	9,4 (7,7; 12,2)	11,2 (8,6; 13,7)	9 (7,4; 10,5)	>0,05

Примітка. \$ - різниця вірогідна по відношенню до пацієнтів з добовим профілем АТ «діпер»



Одним з параметрів ДМАТ, що може мати патологічний вплив на стан органів-мішеней, є підвищена варіабельність АТ. Аналіз деформаційних властивостей міокарда не виявив достовірних відмінностей між пацієнтами з фізіологічною та патологічною варіабельністю АТ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

### Деформація міокарда ЛШ в залежності від варіабельності АТ

Показник, од. виміру	Нормальна варіабельність АТ (n=105)	Патологічна варіабельність АТ (n=80)	p
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-15,9±2,37	-15,9±2,21	>0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,94 (0,85; 1,02)	0,94 (0,87; 1,04)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,92 (0,81; 1,16)	0,87 (0,68; 1,04)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,67±0,17	0,69±0,21	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,9 (-16,3; -21,8)	-18,4 (-15,9; -21,3)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,32 (1,14; 1,48)	1,22 (1,07; 1,51)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,8 (19,2; 31,1)	23,9 (16,9; 33,1)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,93 (1,63; 2,2)	1,97 (1,61; 2,23)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,6 (3,2; 5,9)	4,7 (3,6; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-27,4 (-23,3; -31)	-28,7 (-24,3; -33,6)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,64 (1,43; 2,15)	1,77 (1,45; 2,1)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	22,6 (18,2; 30,6)	23,8 (17,4; 32,2)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,47 (1,19; 1,84)	1,53 (1,29; 1,85)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,5 (3,7; 7,4)	6,4 (4; 8,7)	>0,05
Твіст, (°)	10,4 (8,4; 13,2)	11,5 (8,5; 14)	>0,05

Вивчення показників деформації міокарда в залежності від ранкової динаміки АТ дозволило визначити наступні особливості (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Деформація міокарда ЛШ в залежності від ранкової динаміки АТ**

Показник, од. виміру	Нормальна ранкова динаміка АТ (n=142)	Патологічна ранкова динаміка АТ (n=43)	p
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-15,9±2,29	-15,9±2,33	>0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,94 (0,86; 1,03)	0,94 (0,87; 1,05)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,92 (0,77; 1,07)	0,87 (0,66; 1,18)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,67±0,18	0,69±0,21	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,1 (-15,7; -21,6)	-20 (-18,1; -21,3)	<0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,25 (1,1; 1,47)	1,34 (1,19; 1,56)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,3 (18,2; 31,5)	24,8 (17,5; 31,9)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,94 (1,63; 2,21)	1,98 (1,52; 2,23)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,4 (3,3; 6,1)	5 (3,7; 5,8)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-26,8 (-23; -32,1)	-30,4 (-25,8; -35,1)	<0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,63 (1,43; 2,04)	1,89 (1,62; 2,21)	<0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	22 (15,9; 30,6)	24,9 (20,7; 32,7)	<0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,47 (1,21; 1,83)	1,59 (1,32; 1,87)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,5 (3,5; 7,9)	6,6 (4,5; 8,3)	>0,05
Твіст, (°)	10,5 (8,3; 13,5)	12 (9,4; 13,7)	>0,05

У хворих з надмірним підйомом АТ вранці спостерігали вищі на 10 % значення циркулярного стрейна на рівні базальних сегментів та на 13 % - на

рівні апікальних сегментів ( $p < 0,05$ ). Циркулярний стрейн реїт верхівки ЛШ був вищим на 16 % ( $p < 0,05$ ). Радіальний стрейн апікальних сегментів ЛШ мав на 13 % ( $p < 0,05$ ) більші значення у осіб з надмірним ранковим підйомом АТ.

Іншим фактором впливу на деформаційні властивості міокарда є гіпертрофія ЛШ. Нами було проаналізовано стан деформації міокарда у залежності від наявності гіпертрофії ЛШ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Показники деформації міокарда у хворих на ГХ в залежності від наявності гіпертрофії ЛШ**

Показник, од. виміру	Практично здорові чоловіки (n=19)	Хворі на ГХ без ГЛШ (n=66)	Хворі на ГХ з ГЛШ (n=119)	p
1	2	3	4	5
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-18,2±1,71	-16,4±1,9 <sup>\$</sup>	-15,6±2,4 <sup>\$</sup>	<0,001
Глобальний поздовжній систолічний стрейн реїт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,03 (0,97; 1,13)	0,94 <sup>\$</sup> (0,88; 1,03)	0,94 <sup>\$</sup> (0,83; 1,03)	<0,01
Глобальний поздовжній стрейн реїт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	1,14 (0,95; 1,39)	1 <sup>\$</sup> (0,81; 1,21)	0,87 <sup>\$&amp;</sup> (0,71; 1,03)	<0,001
Глобальний поздовжній стрейн реїт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,74±0,15	0,68±0,18	0,68±0,19	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-21,3 (-18,8; -22,6)	-18,8 (-16,6; -21,8)	-18,6 <sup>\$</sup> (-15,7; -21,5)	<0,05
Базальний циркулярний стрейн реїт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,45 (1,27; 1,56)	1,35 (1,19; 1,47)	1,22 <sup>\$</sup> (1,08; 1,49)	<0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	29,4 (24,1; 38,9)	25,7 (18,5; 30,3)	23,9 (17,6; 32,2)	>0,05

Продовж. табл. 3.7

1	2	3	4	5
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	2,14 (1,91; 2,4)	2,02 (1,74; 2,18)	1,82 <sup>\$</sup> (1,56; 2,23)	<0,05
Базальна ротація, (°)	5,1 (3,4; 6,1)	4,6 (3,3; 6,2)	4,6 (3,5; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-25,5 (-23,3; -31)	-27,3 (-22,9; -31,7)	-28,5 (-23,6; -33,6)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,57 (1,32; 1,87)	1,66 (1,42; 2)	1,73 (1,45; 2,18)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	30,8 (19,2; 35,9)	22,7 (15,5; 30,6)	24 (18,6; 32,2)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,76 (1,36; 1,9)	1,49 (1,27; 1,85)	1,5 (1,22; 1,84)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,6 (3,1; 6,9)	5,2 (3,2; 7)	6,4 (4,1; 8,4)	>0,05
Твіст, (°)	10,2 (8,6; 12,1)	9,9 (8,2; 13,6)	11 (9; 13,6)	>0,05

Примітки:

1. \$ - різниця вірогідна по відношенню до практично здорових чоловіків;

2. & - різниця вірогідна по відношенню до пацієнтів без гіпертрофії ЛШ.

Єдиним компонентом деформації міокарда, що знижується у пацієнтів навіть без ознак гіпертрофії ЛШ, виявився поздовжній. Так, зниження глобального стрейну в цьому напрямі на 10 % було виявлено у хворих з ГХ та нормальною ММЛШ та на 14 % у осіб з гіпертрофією ЛШ (p<0,05). Стрейн рейт був меншим в середньому на 9 % у пацієнтів основної групи (p<0,05). Ранній діастолічний стрейн рейт був достовірно нижчим на 12 % у хворих з нормальною ММЛШ порівняно з практично здоровими чоловіками (p<0,05). У чоловіків з наявністю гіпертрофії ЛШ цей показник знижувався на 24 % проти показника здорових осіб та на 13 % у порівнянні з хворими без

гіпертрофії ЛШ ( $p < 0,05$ ). Циркулярний та радіальний компоненти деформації на рівні базальних та апікальних сегментів ЛШ залишалися збереженими у осіб з нормальною ММЛШ. За наявності гіпертрофії ЛШ порушення деформаційних властивостей у циркулярному та радіальному напрямі визначалися лише на рівні базальних сегментів. Так, циркулярний стрейн знижувався на 12 %, а стрейн рейт – на 16 % ( $p < 0,05$ ). Радіальний стрейн мав тенденцію до зниження, а стрейн рейт був достовірно нижчим на 15 % ( $p < 0,05$ ).

Динаміка деформаційних властивостей міокарда також залежить від ступеня гіпертрофії. Нами було проаналізовано параметри деформації міокарда у пацієнтів з різним ступенем гіпертрофії ЛШ (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Показники деформації міокарда ЛШ у хворих на ГХ в залежності від ступеню гіпертрофії ЛШ**

Показник, од. виміру	Хворі на ГХ з помірною ГЛШ (n=66)	Хворі на ГХ з вираженою ГЛШ (n=53)	p
1	2	3	4
<b>Чотирикамерна апікальна позиція</b>			
Середній поздовжній стрейн ЛШ, %	-15,6±2,78	-14,6±2,7	>0,05
Середній поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,92 (0,83; 1,03)	0,87 (0,78; 1,01)	>0,05
<b>Двокамерна апікальна позиція з аортою</b>			
Середній поздовжній стрейн ЛШ, %	-15,6 (-13,6; -17,2)	-15,6 (-13,9; -16,9)	>0,05
Середній поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,95 (0,83; 1,07)	0,96 (0,84; 1,06)	>0,05
<b>Двокамерна позиція</b>			
Середній поздовжній стрейн ЛШ, %	-16,8±3,4	-15,2±3,7	<0,05
Середній поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,96±0,18	0,91±0,21	>0,05

1	2	3	4
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16±2,5	-15,1±2,3	>0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,95 (0,86; 1,03)	0,9 (0,81; 1,02)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,91 (0,8; 1,11)	0,81 (0,66; 0,97)	<0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,68±0,18	0,67±0,2	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,9 (-16,3; -22,2)	-17,9 (-14,4; -19,8)	<0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,31 (1,1; 1,53)	1,19 (1,03; 1,38)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	25,4 (20,2; 33,4)	20,9 (13,8; 29,4)	<0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,84 (1,6; 2,22)	1,74 (1,49; 2,26)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,5 (3,3; 5,8)	4,9 (3,7; 6)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-27,6 (-23,1; -32,3)	-29,8 (-25,1; -34,7)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,65 (1,44; 2,07)	1,87 (1,52; 2,28)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,4 (18,6; 32,7)	23,7 (18,9; 31,5)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,57 (1,21; 1,86)	1,45 (1,29; 1,76)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,4 (3,8; 7,1)	7,4 (4,6; 9,4)	<0,05
Твіст, (°)	10,4 (8,4; 12,6)	12,2 (9,6; 14,4)	<0,05

Пацієнти зі значеннями ІММЛШ більше 149 г/м<sup>2</sup> (n=53) були віднесені до категорії «виражена» гіпертрофія, а решта хворих (n=66) – до категорії «помірна» гіпертрофія ЛШ. Характер змін поздовжньої деформації полягав у достовірному зниженні середнього стрейна ЛШ у двокамерній позиції на 10 % у пацієнтів зі значною гіпертрофією (p<0,05). Поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастолу був нижчим на 11 % порівняно з пацієнтами із помірною гіпертрофією (p<0,05). Виражена гіпертрофія ЛШ призводила до

порушення всіх компонентів деформації міокарда, в тому числі циркулярної та радіальної. Базальний циркулярний та радіальний стрейн у пацієнтів зі значенням ІММЛШ більше  $149 \text{ г/м}^2$  був достовірно редукованим на 5 % та 21 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Кінетика апікальних сегментів ЛШ характеризувалася збільшенням ротації на 37 % ( $p < 0,05$ ). Це призвело до збільшення твісту ЛШ на 17 % у пацієнтів з вираженою гіпертрофією ЛШ ( $p < 0,05$ ).

Посилення спіралеподібного закручування ЛШ під час систоли може бути компенсаторною реакцією на зниження всіх трьох компонентів деформації міокарда ЛШ у пацієнтів зі значною гіпертрофією.

Іншим потенційним фактором, що впливає на деформаційні властивості міокарда, може розглядатися геометрія ЛШ (табл. 3.9). Пацієнти основної групи були поділені на чотири групи: з нормальною геометрією ( $n=55$ ), концентричним ремоделюванням ( $n=12$ ), ексцентричною ( $n=51$ ) та концентричною гіпертрофією ЛШ ( $n=67$ ).

Таблиця 3.9

### Показники деформації міокарда в залежності від типу геометрії ЛШ

Показник, од. виміру	Нормальна геометрія ( $n=54$ )	Концентричне ремоделювання ( $n=12$ )	Ексцентрична гіпертрофія ( $n=51$ )	Концентрична гіпертрофія ( $n=67$ )	p
1	2	3	4	5	6
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	$-16,5 \pm 1,81$	$-16,3 \pm 2,52$	$-15,9 \pm 2,37$	$-15,2 \pm 2,23^{\$}$	$< 0,05$
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, ( $\text{с}^{-1}$ )	0,95 (0,87; 1,03)	0,92 (0,91; 1,13)	0,94 (0,82; 1,02)	0,93 (0,84; 1,03)	$> 0,05$
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, ( $\text{с}^{-1}$ )	1,01 (0,81; 1,28)	0,96 (0,81; 1,02)	0,91 (0,8; 1,16)	0,83 <sup>\$</sup> (0,68; 0,97)	$< 0,01$

Продовж. табл. 3.9

1	2	3	4	5	6
Глобальний позовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,68±0,17	0,73±0,25	0,64±0,18	0,7±0,19	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-19,1 (-16,7; -21,8)	-17,2 (-16; -19,3)	-18,3 (-15,4; -21,1)	-18,7 (-15,7; -22)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,37 (1,19; 1,54)	1,27 (1,1; 1,44)	1,17 (1,06; 1,47)	1,27 (1,11; 1,52)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	26,4 (19,4; 31,6)	20,9 (16,6; 26,4)	24,9 (18,2; 33,3)	23,4 (16,9; 32,2)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	2,05 (1,76; 2,21)	1,83 (1,57; 1,98)	1,82 (1,53; 2,23)	1,82 (1,56; 2,22)	>0,05
Базальна ротація,(°)	4,4 (3,1; 5,7)	6,8 (4,9; 8,8) <sup>&amp;</sup>	4,6 (3,4; 5,5)	4,5 (3,3; 6,1)	<0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-26,5 (-22,9; -31)	-31,2 (-23,9; -39)	-26,8 (-23,6; - 31,8)	-29,6 (-23,3; -35,3)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,64 (1,41; 1,98)	1,97 (1,42; 2,47)	1,62 (1,43; 1,92)	1,89 (1,45; 2,28)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	22 (14,3; 31,2)	23,6 (19,6; 32)	22 (16,9; 30,3)	26,3 (19,3; 32,2)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,5 (1,22; 1,91)	1,5 (1,3; 1,76)	1,47 (1,18;1,79)	1,53 (1,29; 1,84)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,2 (3,2; 7)	5,6 (4,5; 7,5)	6,1 (3,6; 7,1)	6,7 (4,3; 9,2)	>0,05
Твіст, (°)	9,4 (7,6; 13)	13,4 <sup>&amp;</sup> (10,3; 15,2)	10,7 (8,8; 12,5)	11,7 (9; 14,3)	<0,05

Примітки:

1. \$ - різниця вірогідна по відношенню до нормальної геометрії ЛШ;
2. & - різниця вірогідна по відношенню до всіх інших груп.



Аналіз показників деформації міокарда підтвердив, що концентрична гіпертрофія ЛШ є найбільш несприятливим типом геометрії ЛШ. У пацієнтів з цим варіантом ремоделювання глобальний поздовжній стрейн був достовірно нижчим на 8 % порівняно з чоловіками із нормальною геометрією ( $p < 0,05$ ). Ранній діастолічний поздовжній стрейн реїт знижувався на 18 % ( $p < 0,05$ ). Серед інших особливостей спостерігали збільшення базальної ротації та твісту у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ у порівнянні з пацієнтами всіх інших груп ( $p < 0,05$ ).

Розвиток діастолічної дисфункції ЛШ є однією з типових ознак гіпертензивного ураження міокарда. Вивчення деформаційних властивостей міокарда в залежності від стану діастолічної дисфункції дозволило встановити наступні результати. Глобальний поздовжній стрейн ЛШ виявився зниженим на 7 %, а стрейн реїт – на 8% у хворих з діастолічною дисфункцією ( $p < 0,05$ ). Швидкість деформації у фазу ранньої діастолічної дисфункції була меншою на 12 % порівняно з хворими, що мали нормальну діастолічну функцію ( $p < 0,05$ ). Показники циркулярної та радіальної деформації, а також ротації та твісту були співставними (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Показники деформації міокарда ЛШ у хворих на ГХ в залежності від діастолічної функції ЛШ**

Показник, од. виміру	Хворі з ГХ та нормальною діастолічною функцією ЛШ (n=97)	Хворі з ГХ та діастолічною дисфункцією ЛШ (n=88)	p
1	2	3	4
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16,4±2,1	-15,3±2,3	<0,001
Глобальний поздовжній систолічний стрейн реїт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1 (0,83; 1,17)	0,92 (0,81; 1,02)	<0,05
Глобальний поздовжній стрейн реїт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,93 (0,77; 1,12)	0,82 (0,66; 0,98)	<0,01

Продовж. табл. 3.10

1	2	3	4
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,65±0,17	0,7±0,2	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-19 (-16,3; -21,8)	-18,3 (-15,6; -20,8)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,31 (1,14; 1,49)	1,26 (1,09; 1,48)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	26,3 (18,8; 32,9)	23,5 (17,5; 28,4)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,97 (1,67; 2,21)	1,81 (1,58; 2,2)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,7 (3,4; 5,9)	4,5 (3,5; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-27,7 (-23; -31,7)	-29,3 (-24,2; -34,3)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,66 (1,45; 1,98)	1,79 (1,42; 2,3)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24 (17,3; 31)	22,7 (18,2; 31,3)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,5 (1,22; 1,84)	1,48 (1,29; 1,85)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,5 (3,8; 7)	6,4 (3,6; 8,5)	>0,05
Твіст, (°)	10,7 (8,4; 13,2)	10,7 (8,7; 13,8)	>0,05

Однією з передумов до порушення деформації міокарда ЛШ є збільшення міокардіальної жорсткості, що погіршує пружно-еластичні властивості серцевого м'язу. Підвищений тиск наповнення ЛШ є інтегральним показником діастолічної дисфункції та визначається за співвідношенням  $E/e'$ . Значення показника більше 13 свідчить про наявність прихованої серцевої недостатності. Проаналізовано стан деформації міокарда у пацієнтів з ГХ із нормальними ( $n=148$ ) та патологічними ( $n=37$ ) значеннями  $E/e'$  (табл. 3.11).

**Показники деформації міокарда ЛШ у хворих на ГХ в залежності від тиску наповнення ЛШ у стані спокою**

Показник, од. виміру	Хворі з ГХ та нормальним тиском наповнення ЛШ (n=148)	Хворі з ГХ та високим тиском наповнення ЛШ (n=37)	p
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16,1±2,2	-15,1±2,3	<0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,94 (0,86; 1,03)	0,93 (0,85; 1,03)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,93 (0,77; 1,12)	0,86 (0,65; 0,97)	<0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,68±0,18	0,65±0,2	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,7 (-16; -21,6)	-18,7 (-16,4; -21,6)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,27 (1,12; 1,48)	1,32 (1,06; 1,6)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,7 (18,2; 32,1)	23,6 (15,2; 30)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,95 (1,61; 2,21)	2,03 (1,63; 2,19)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,7 (3,6; 5,9)	4,1 (3,1; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-27,8 (-23,2; -32,3)	-29,6 (-25,6; -35,3)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,66 (1,44; 2,05)	1,90 (1,37; 2,4)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	23,5 (18,2; 31)	22,6 (18,2; 32,2)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,51 (1,23; 1,84)	1,45 (1,29; 1,87)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,5 (3,7; 7,4)	7,4 (3,7; 9)	>0,05
Твіст, (°)	10,5 (8,4; 13,4)	11,3 (9,4; 14)	>0,05

Визначено, що збільшення кінцево-діастолічного тиску ЛШ впливає на поздовжній компонент деформації. Так, глобальний поздовжній стрейн у пацієнтів з високими значеннями  $E/e'$  був редукованим на 6 % ( $p<0,05$ ). Ранній діастолічний стрейн реїт був нижчим на 8 % ( $p<0,05$ ). Як засвідчив попередній аналіз, переважна частина пацієнтів з ГХ мають нормативні значення показника  $E/e'$  в стані спокою. Патологічне підвищення  $E/e'$  може відбуватися за певних умов, зокрема під впливом фізичного навантаження. Дослідження показників деформації у хворих із патологічними результатами діастолічного стрес-тесту визначило порушення всіх складових деформації (табл. 3.12). Для аналізу відібрано 180 пацієнтів із 185 обстежених, оскільки 5 хворих не змогли виконати пробу з навантаженням. Так, глобальний поздовжній стрейн був меншим на 14 %, а систолічний стрейн реїт – на 17 % у чоловіків з патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ після фізичного навантаження ( $p<0,01$ ). Зниження стрейн реїту під час ранньої діастолісти складало 37 % ( $p<0,01$ ). Циркулярний компонент деформації порушувався в апікальних сегментах. Зокрема, стрейн реїт був зниженим на 19 % ( $p<0,05$ ). Характер порушення деформації у радіальному напрямі полягав у зниженні стрейн реїту на рівні базальних сегментів ЛШ на 23 % ( $p<0,01$ ).

Таблиця 3.12

**Показники деформації міокарда ЛШ у хворих на ГХ в залежності від тиску наповнення ЛШ після проби з фізичним навантаженням**

Показник, од. виміру	Хворі з ГХ та нормальним тиском наповнення ЛШ (n=169)	Хворі з ГХ та високим тиском наповнення ЛШ (n=11)	p
1	2	3	4
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16±2,2	-13,8±2,8	<0,01
Глобальний поздовжній систолічний стрейн реїт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,94 (0,87; 1,03)	0,78 (0,65; 0,93)	<0,01

Продовж. табл. 3.12

1	2	3	4
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,92 (0,77; 1,11)	0,58 (0,49; 0,77)	<0,01
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,69±0,19	0,61±0,19	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,7 (-16,3; -21,6)	-16 (-12,7; -20)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,28 (1,12; 1,48)	1,13 (0,77; 1,41)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,9 (18,5; 31,9)	19,5 (15,2; 24,1)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,97 (1,64; 2,22)	1,52 (1,27; 1,71)	<0,01
Базальна ротація, (°)	4,7 (3,4; 6)	4,4 (2,6; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-28,5 (-23,5; -33,1)	-23,8 (-20,5; -28,3)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,75 (1,45; 2,1)	1,42 (1,34; 1,58)	<0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	22,9 (18,2; 30,6)	22 (13,9; 39)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,48 (1,23; 1,85)	1,53 (1; 1,73)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,7 (3,8; 7,7)	5,6 (3,5; 8,5)	>0,05
Твіст, (°)	10,8 (8,4; 13,6)	9,7 (9; 12,9)	>0,05

Для визначення впливу порушень метаболізму глюкози на показники деформації міокарда було відібрано 158 пацієнтів, у яких було отримано ультразвукові зображення стандартних ехокардіографічних позицій з високою якістю зображення та частотою кадрів не менше 60 Гц. Серед обстежених 43 хворих мали нормоглікемію, у 70 осіб було встановлено наявність ІР, у 25 чоловіків визначалася порушена глікемія натще, а у 20 пацієнтів встановлений ЦД 2 типу (табл. 3.13).

**Показники деформації міокарда в залежності від типу порушення  
метаболізму глюкози**

Показник, од. виміру	Пацієнти з нормоглі- кемією (n=43)	Пацієнти з ІР (n=70)	Пацієнти з порушеною глікемією натще (n=25)	Пацієнти з ЦД 2 типу (n=20)	p
1	2	3	4	5	6
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-15,9±1,96	-16,3±1,28	-16±2,3	-14,3±2,3 <sup>\$</sup>	<0,01
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,9 (0,84; 1,0)	0,95 (0,88; 1,03)	0,96 (0,91; 1,06)	0,93 (0,79; 1,04)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,91 (0,8; 1,02)	0,96 (0,77; 1,23)	0,87 (0,74; 1,07)	0,76 <sup>&amp;</sup> (0,65; 0,86)	<0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,66±0,18	0,69±0,18	0,72±0,2	0,66±0,18	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,2 (-15,4; -22)	-19,4 (-16,6; -21,8)	-18,9 (-16,4; -22,4)	-18,3 (-15,2; -20)	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,21 (1,08; 1,47)	1,35 (1,13; 1,55)	1,4 (1,06; 1,56)	1,29 (1,06; 1,48)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	25,9 (19,5; 35,2)	24,7 (18,2; 31,7)	25,4 (19,5; 30,4)	21,7 (14,4; 26,4)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,84 (1,56; 2,23)	2,02 (1,63; 2,25)	1,93 (1,73; 2,16)	1,82 (1,57; 2,18)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,3 (3,4; 5,6)	4,7 (3,5; 5,8)	4 (2,7; 5,6)	5,6 (3,5; 6,7)	>0,05

1	2	3	4	5	6
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-28,4 (-23,8; -33,9)	-28,4 (-23,6; -33,2)	-27,9 (-24,2; -31,8)	-26,8 (-20,7; -31,2)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,64 (1,41; 1,96)	1,73 (1,52; 2,13)	1,75 (1,52; 2,02)	1,76 (1,36; 2,2)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	22,6 (14,4; 29,3)	23,5 (18; 34)	22,9 (15,5; 31,6)	23,5 (20,7; 30,8)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,47 (1,22; 1,79)	1,52 (1,22; 1,86)	1,6 (1,1; 1,93)	1,61 (1,34; 1,81)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	6,1 (3,6; 8,8)	5,5 (4,1; 7,1)	6,9 (4,6; 9,8)	6,1 (3,3; 7,7)	>0,05
Твіст, (°)	11 (8,2; 12,9)	10,3 (8,4; 13,7)	11,3 (8,2; 13,7)	12,1 (8,8; 14,4)	>0,05

Примітки:

1. \$ - різниця вірогідна по відношенню до пацієнтів всіх інших груп;
2. & - різниця вірогідна по відношенню до пацієнтів з ІР.

Аналіз деформації виявив, що у пацієнтів з переддіабетичними станами, а саме ІР та порушеною глікемією натще, параметри деформації та спіралеподібного руху є співставними з показниками осіб з нормоглікемією. Маніфестація ЦД 2 типу призводить до зниження поздовжнього компоненту деформації.

Так, глобальний поздовжній стрейн у хворих з ГХ та ЦД 2 типу склав  $-14,3 \pm 2,3$  %. Приклад аналізу деформації у пацієнта з поєднанням гіпертензії та діабету представлено на рис. 3.2.

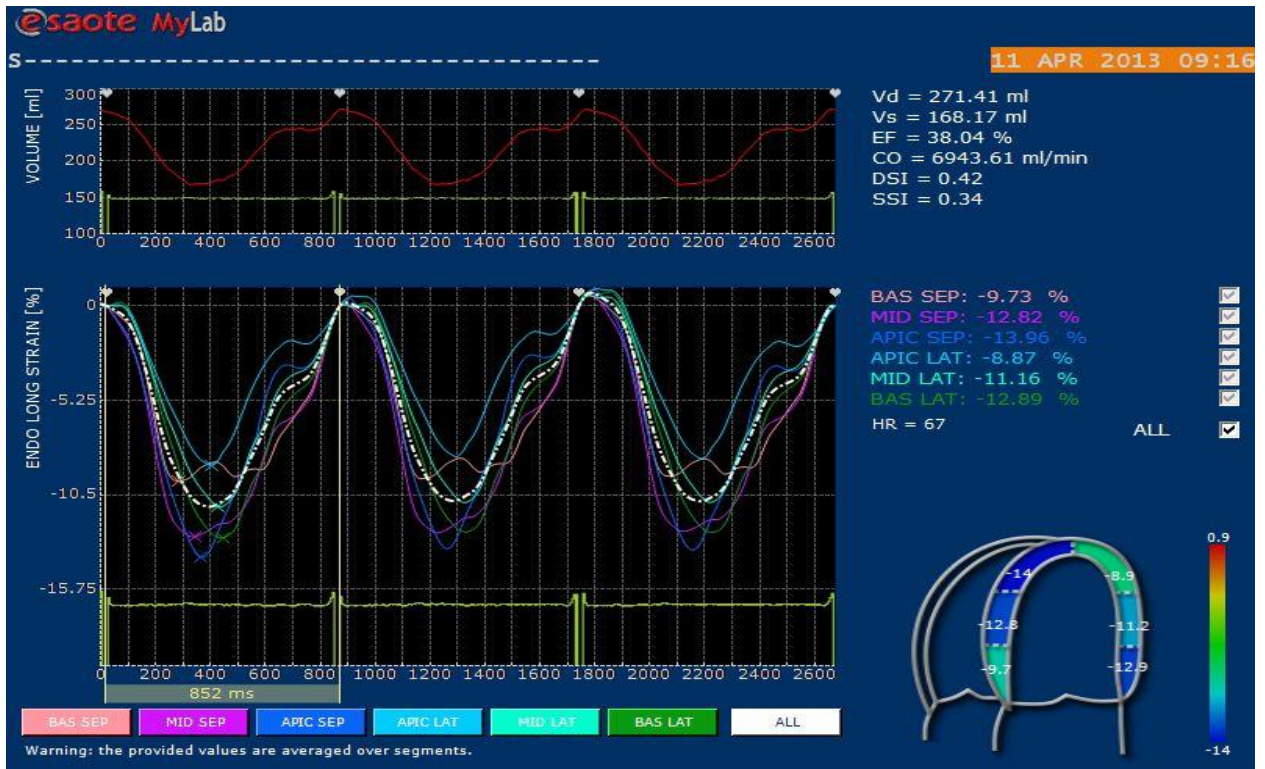


Рис. 3.2. Приклад аналізу поздовжньої деформації ЛШ в чотирикамерній апікальній позиції у пацієнта з ГХ та ЦД 2 типу. Глобальний поздовжній стрейн дорівнює -11,6 %.

В той же час, у пацієнтів з нормоглікемією цей показник дорівнював  $-15,9 \pm 1,96$  %, що було достовірно вище ніж у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу. На рис. 3.3 наведений приклад вивчення деформації у хворого з ізольованою ГХ, що мав нормоглікемічний стан.

У пацієнтів з ГХ та ІР показник глобальної поздовжньої деформації складав  $-16,3 \pm 1,28$  %, що також було достовірно більше, ніж у пацієнтів з ГХ та діабетом. Приклад аналізу деформації у цій когорті пацієнтів проілюстровано на рис. 3.4. У хворих з ГХ та порушеною глікемією натще глобальний поздовжній стрейн був статистично значуще більшим, ніж при поєднанні гіпертензії та діабету та дорівнював  $-16 \pm 2,3$  %. Приклад дослідження наведено на рис 3.5.



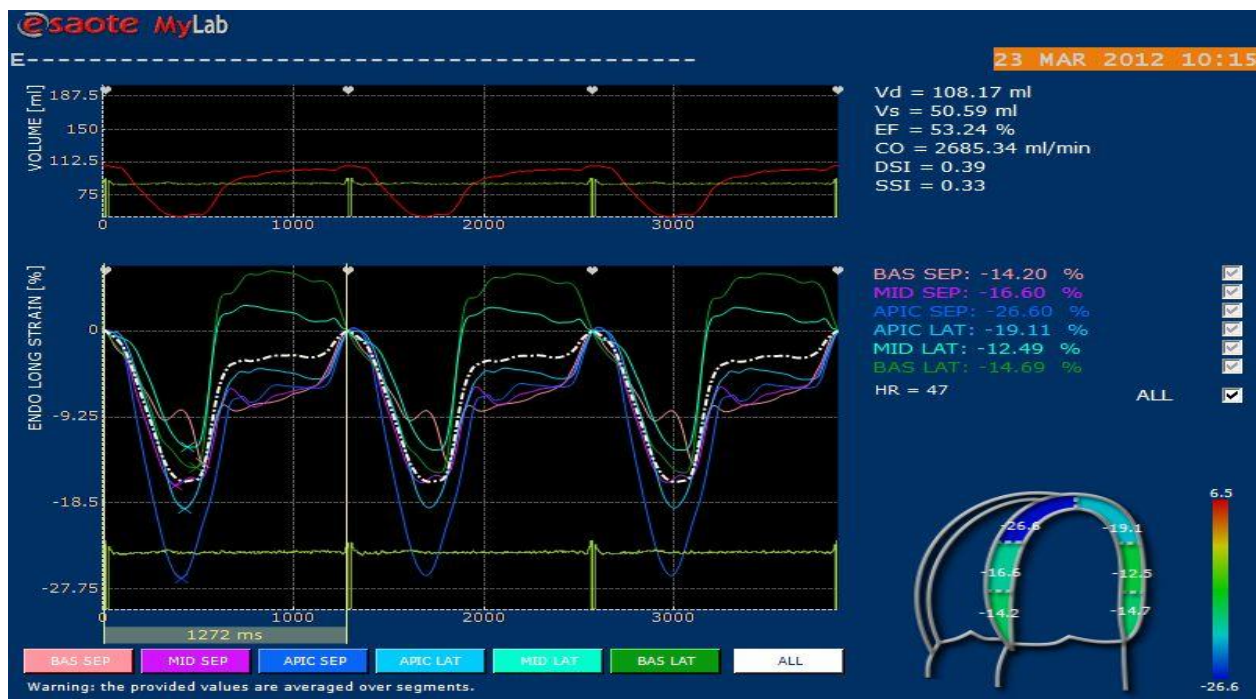


Рис. 3.3. Приклад аналізу поздовжньої деформації ЛШ в чотирикамерній апікальній позиції у пацієнта з ГХ та нормоглікемією. Глобальний поздовжній стрейн дорівнює -17,3 %.

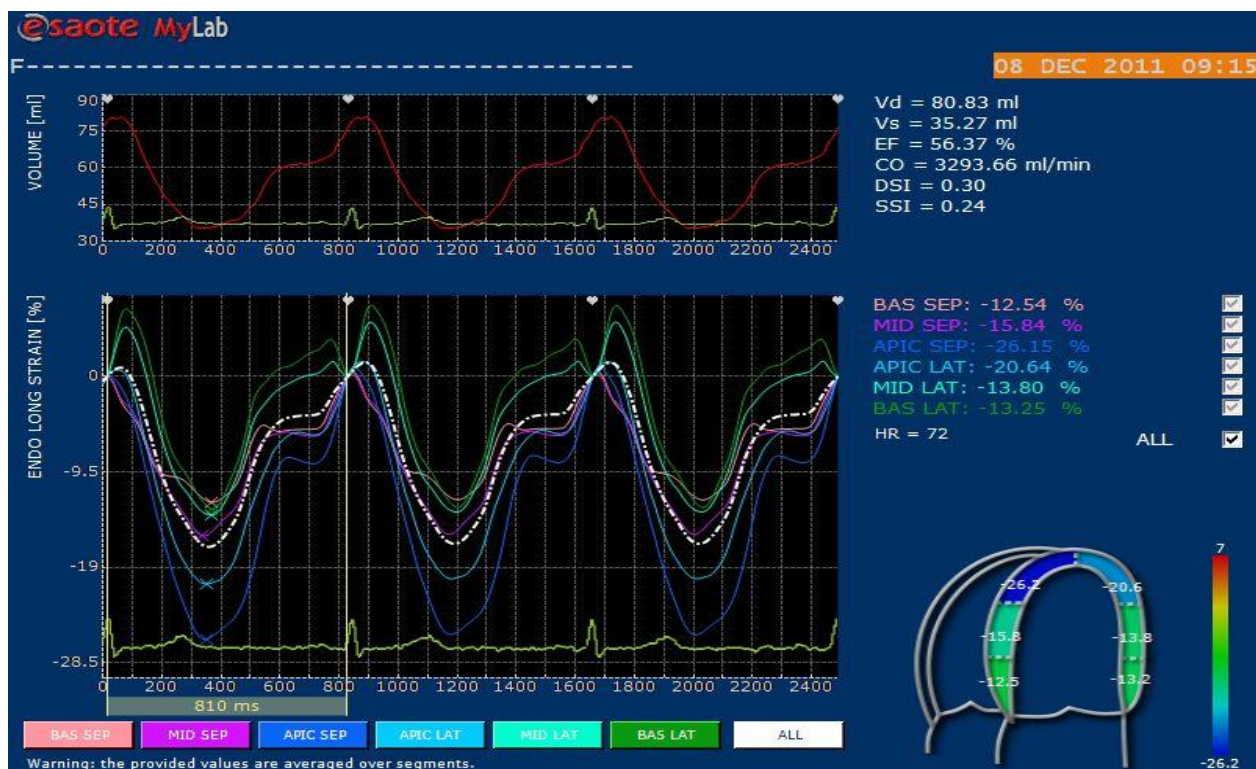


Рис. 3.4. Приклад аналізу поздовжньої деформації ЛШ в чотирикамерній апікальній позиції у пацієнта з ГХ та ІР. Глобальний поздовжній стрейн дорівнює -17%.

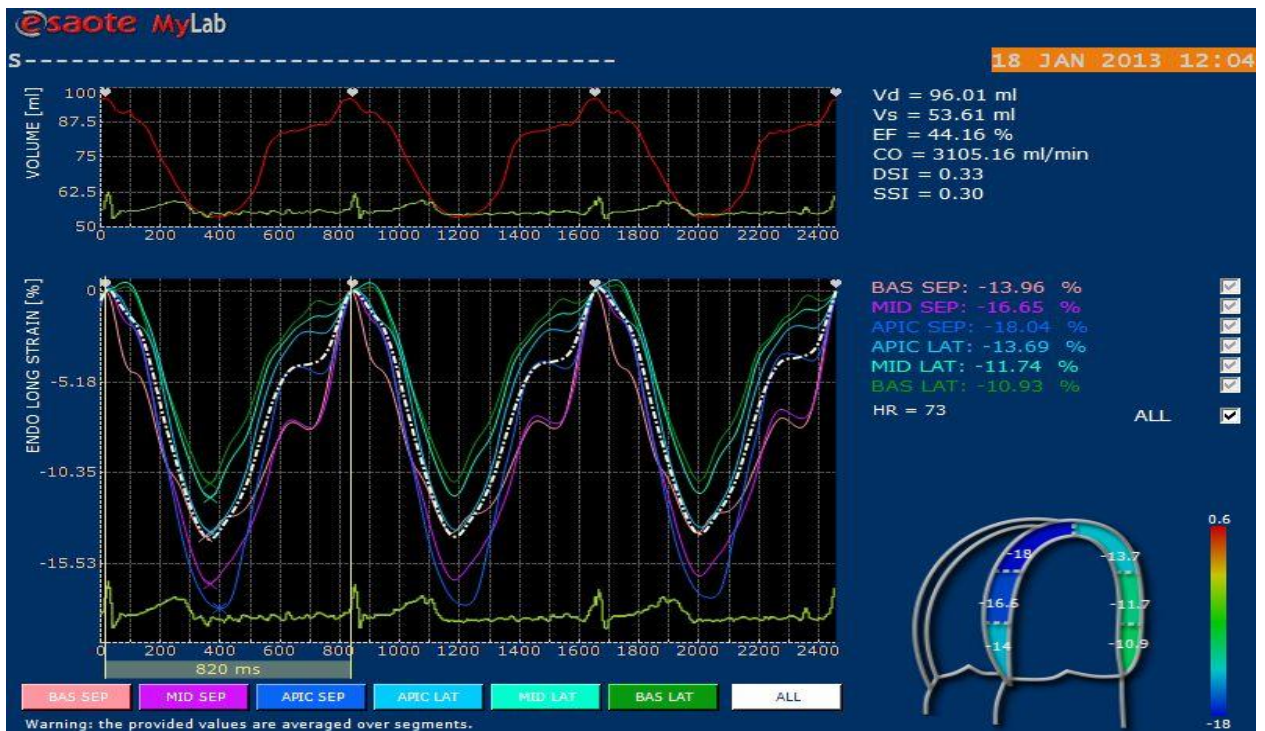


Рис. 3.5. Приклад аналізу поздовжньої деформації ЛШ в чотирикамерній апікальній позиції у пацієнта з ГХ та порушеною глікемією натще. Глобальний поздовжній стрейн дорівнює -14,7%.

Наявність коморбідної патології впливає на стан діастолі, що проявляється у зниженні раннього діастолічного поздовжнього стрейн рейту. У нормоглікемічних чоловіків він дорівнював  $0,91 (0,8; 1,02) \text{ c}^{-1}$ , у пацієнтів з ІР складав  $0,96 (0,77; 1,23) \text{ c}^{-1}$ , у осіб з порушеною глікемією натще –  $0,87 (0,74; 1,07) \text{ c}^{-1}$ . Найнижчі значення визначалися у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу та складала  $0,76 (0,65; 0,86) \text{ c}^{-1}$ .

Таким чином, прогресування діабетичного континууму відображується на стані поздовжньої скоротливості ЛШ. Глобальний поздовжній стрейн ЛШ є більш інформативним показником у хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози у порівнянні з ФВ ЛШ. Зокрема, цей традиційний показник оцінки систолічної функції у всіх обстежених когортах лишався у межах референтних значень для практично здорових осіб. У хворих з ГХ та нормоглікемією ФВ ЛШ дорівнювала  $67,8 \pm 7,4 \%$ , у пацієнтів з ІР –  $71,8 \pm 6,1 \%$ , у чоловіків з порушеною глікемією натще –  $69,2 \pm 7 \%$ , а у осіб з поєднанням ГХ та ЦД 2 типу складала  $66,1 \pm 9,5\%$ .

Визначені кореляційні зв'язки між параметрами деформації міокарда та традиційними ехокардіографічними маркерами, а також показниками вуглеводного обміну. Глобальний поздовжній стрейн позитивно корелює з ФВ ЛШ ( $r=+0,36$ ;  $p<0,001$ ), співвідношенням  $E/A$  ( $r=+0,2$ ;  $p<0,05$ ), діастолічною швидкістю руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $r=+0,34$ ;  $p<0,001$ ). Негативну кореляцію виявлено із співвідношенням  $E/e'$  ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ). Глобальний поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастолі продемонстрував позитивну кореляцію з ФВ ЛШ ( $r=+0,22$ ;  $p<0,01$ ), співвідношенням  $E/A$  ( $r=+0,41$ ;  $p<0,001$ ), діастолічною швидкістю руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $r=+0,44$ ;  $p<0,001$ ). Було виявлено негативну кореляцію з віком ( $r=-0,26$ ;  $p<0,01$ ), ІММЛШ ( $r=-0,22$ ;  $p<0,01$ ) та співвідношенням  $E/e'$  ( $r=-0,18$ ;  $p<0,05$ ). Глобальний поздовжній стрейн рейт у ранню діастолу корелює також негативно з глюкозою ( $r=-0,17$ ;  $p<0,05$ ) та глікованим гемоглобіном ( $r=-0,28$ ;  $p<0,001$ ).

Для встановлення предикторів патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ як найбільш інформативного показника деформації було використано бінарний логістичний регресійний аналіз. За допомогою ROC-аналізу було встановлено критичні точки кількісних показників. За даними монофакторного аналізу виявлені наступні чинники, що негативно впливають на стан деформації ЛШ. Серед традиційних ехокардіографічних показників такими визначені наявність гіпертрофії ЛШ (ВШ=2,08; 95 % ДІ=1,02-4,27;  $p<0,05$ ) та діастолічної дисфункції (ВШ=2,54; 95 % ДІ=1,32-4,88;  $p<0,01$ ). Серед параметрів АТ достовірними чинниками виявилися нічна гіпертензія (ВШ=2,95; 95 % ДІ=1,42-6,12;  $p<0,01$ ) та наявність третього ступеня підвищення АТ (ВШ=2,62; 95 % ДІ=1,16-5,89;  $p<0,05$ ). Серед маркерів вуглеводного обміну несприятливий вплив мав лише рівень глікованого гемоглобіну більше 5,64 % (ВШ=2,43; 95 % ДІ=1,27-4,65;  $p<0,01$ ). Це значення практичне співпадає з межею, від якої у пацієнтів встановлюють наявність переддіабету (більше 5,7 %). Встановлено

інформативність С-термінального фрагменту проколагену I типу як предиктора зниження глобального поздовжнього стрейну (ВШ=3,69; 95 % ДІ=1,88-7,24;  $p<0,001$ ). Критичним значенням цього маркеру за даними ROC-аналізу стала концентрація, що перевищує 106,4 нг/мл. Таким чином, одним з факторів, що обумовлює стан поздовжнього компонента деформації, може розглядатися наявність міокардіального фіброзу. Свій несприятливий вплив також підтвердив ЦД 2 типу (ВШ=3,33; 95 % ДІ=1,28-8,7;  $p<0,05$ ).

Для встановлення незалежних предикторів зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ було проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз. До нього були включені показники, що здійснювали статистично значущий вплив у монофакторній моделі (табл. 3.14).

*Таблиця 3.14*

**Предиктори патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози**

Показник	ВШ	95 % ДІ	p
Гіпертрофія ЛШ	1,39	0,53-3,66	>0,05
Діастолічна дисфункція ЛШ	1,6	0,69-3,75	>0,05
Нічна гіпертензія	2,51	1,003-6,31	<0,05
3-й ступінь підвищення АТ	1,01	0,36-2,9	>0,05
Глікований гемоглобін > 5,6 %	1,45	0,6-3,49	>0,05
ЦД 2 типу	1,34	0,38-4,73	>0,05
С-термінальний фрагмент проколагену I типу > 106,4 нг/мл	4,11	1,86-9,1	<0,05

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

Таким чином, наявність порушень метаболізму глюкози при ГХ впливає на стан деформації ЛШ. Найбільш ранньою ознакою ураження міокарда є зниження поздовжнього компонента деформації, що визначається вже у пацієнтів без гіпертрофії ЛШ. Серед інших факторів, що впливають на

поздовжню деформацію, є наявність нічної гіпертензії, третього ступеню підвищення АТ, діастолічної дисфункції ЛШ, гіпертрофії ЛШ (особливо її концентричного типу), рівень глікованого гемоглобіну та С-термінального фрагмента проколагена І типу (маркера кардіального фіброзу), а також ЦД 2 типу. Незалежними предикторами патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну виявилися нічна гіпертензія та рівень карбокси-термінального фрагмента проколагена І типу вище 106,4 нг/мл. Динаміка інших компонентів деформації залежить, переважним чином, від ступеню вираженості гіпертрофії. У пацієнтів зі значною гіпертрофією ЛШ фіксується зниження циркулярної та радіальної деформації базальних сегментів із компенсаторним збільшенням апікальної ротації та твісту для підтримання належного серцевого викиду.

3.2. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та на фоні фізичного навантаження у чоловіків з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози

Характер ураження міокарда при ГХ призводить до порушення, насамперед, діастолічної функції ЛШ. Вплив метаболічних факторів ризику, а саме ІР та гіперглікемії на прогресування діастолічних порушень вивчено недостатньо. Також малодослідженим є стан діастолі під впливом фізичного навантаження. На сьогодні роль діастолічної стрес-ехокардіографії при обстеженні пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози є невизначеною.

Аналіз показників структурно-функціонального стану міокарда ЛШ за даними стандартної ехокардіоскопії виявив наступні особливості. Прогресування «глікемічного континууму» від нормоглікемії до ЦД 2 типу призводить до достовірного збільшення лінійних розмірів ЛП. Його дилатація вважається одним з етапів формування гіпертензивного серця та фіксується вже у пацієнтів із першим типом діастолічної дисфункції. Лінійні



розміри ЛШ, товщина його стінок та ІММЛШ були співставними у пацієнтів з різним глікемічним статусом. Проте, частка чоловіків, у яких значення ІММЛШ сягало  $> 115 \text{ г/м}^2$ , була достовірно більшою у пацієнтів із ГХ та супутнім ЦД 2 типу та складала 85 % ( $\chi^2=14,2$ ;  $p<0,01$ ). Серед інших хворих гіпертрофія ЛШ була наявною у 75 % осіб з нормоглікемією, у 61 % хворих з ІР та у 50 % чоловіків з порушеною глікемією натще. Систолічна функція ЛШ, що оцінювалася за ФВ, не мала достовірних відмінностей між групами (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

**Показники структурно-функціонального стану ЛШ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	Пацієнти з нормоглікемією	Пацієнти з ІР	Пацієнти з порушеною глікемією натще	Пацієнти з ЦД 2 типу	p
Лінійний розмір ЛП, см	4,1 (3,7; 4,5)	4,3 (4,4; 4,7)	4,3 (4; 4,6)	4,4 (4,1; 4,9)	<0,01
КДР, см	5,2 (4,9; 5,6)	5,1 (4,9; 5,4)	5,1 (4,9; 5,4)	5,1 (4,7; 5,5)	>0,05
КСР, см	3,2 (2,9; 3,6)	3 (2,8; 3,3)	3,2 (2,9; 3,4)	3,2 (2,7; 3,6)	>0,05
ТМШП, м	1,2 (1,02; 1,37)	1,15 (1,02; 1,32)	1,14 (1,05; 1,31)	1,3 (1,14; 1,39)	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,04 (0,94; 1,24)	1,05 (0,91; 1,19)	1,04 (0,89; 1,16)	1,2 (1,02; 1,32)	>0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	131 (116; 137)	121 (103; 149)	115 (101; 143)	141 (125; 156)	>0,05
ВТС	0,4 (0,35; 0,5)	0,42 (0,37; 0,42)	0,42 (0,37; 0,47)	0,45 (0,39; 0,52)	>0,05
ФВ ЛШ, %	67 (63; 74)	71 (66; 77)	69 (64; 74)	68 (64; 75)	>0,05

Примітка. Значення p для тренду за даними теста Джонкхієра-Терпстра.

Аналіз розподілу традиційних чотирьох типів геометрії ЛШ засвідчив наступне. Нормальну геометрію ЛШ мали 19 % хворих з нормоглікемією,

30 % пацієнтів з ІР, 42 % чоловіків з порушеною глікемією натще і лише 6 % осіб з ЦД 2 типу. Концентричне ремоделювання ЛШ визначалося у 6 % пацієнтів з нормоглікемією, у 7 % обстежених з порушенням глікемії натще. В когортах пацієнтів з ІР та ЦД 2 типу цей тип геометрії визначався у 9 % випадків. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ встановлена у 40 % нормоглікемічних пацієнтів, у 26 % хворих з ІР, у 15 % осіб з порушеною глікемією натще та у 35 % хворих з ГХ та ЦД 2 типу. Нарешті, концентричну гіпертрофію ЛШ виявили у 35 % хворих з нормоглікемією та порушеною глікемією натще та у 34 % осіб з ІР. В когорті ЦД 2 типу цей тип геометрії визначався у половини хворих. Відмінності між групами були достовірними ( $\chi^2=20,5$ ;  $p<0,05$ ). Отже, при поєднанні ГХ та ЦД 2 типу спостерігається тенденція до формування концентричної гіпертрофії як найбільш несприятливого типу геометрії ЛШ.

При вивченні параметрів діастолічної функції ЛШ не було зафіксовано відмінностей між часовими показниками імпульсно-хвильової доплерографії, що відображують процес розслаблення ЛШ (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

**Показники діастолічної функції ЛШ за у пацієнтів з ГХ  
та порушеннями метаболізму глюкози, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	Пацієнти з нормоглі- кемією	Пацієнти з ІР	Пацієнти з поруше- ною глікемією натще	Пацієнти з ЦД 2 типу	p
1	2	3	4	5	6
E, м/с	0,57 (0,49; 0,68)	0,61 (0,5; 0,7)	0,58 (0,52; 0,68)	0,53 (0,44; 0,58)	>0,05
A, м/с	0,62 (0,56; 0,7)	0,6 (0,53; 0,68)	0,62 (0,56; 0,71)	0,61 (0,56; 0,75)	>0,05
E/A	0,92 (0,7; 1,1)	1,03 (0,79; 1,18)	0,9 (0,74; 1,07)	0,77 (0,67; 1)	>0,05
DT, мс	195 (179; 238)	187 (161; 218)	189 (168; 225)	197 (170; 233)	>0,05

1	2	3	4	5	6
IVRT, мс	89 (78; 106)	85 (73; 98)	89 (79; 99)	95 (76; 112)	>0,05
S/D легеневих вен	1,27 (1,14; 1,45)	1,35 (1,12; 1,52)	1,33 (1,21; 1,44)	1,5 (1,32; 1,71)	>0,05
e' септ., см/с	7,6 (5,9; 9,9)	8 (6,6; 9,8)	7,1 (5,4; 9,2)	6 (5,3; 9)	<0,05
e' лат., см/с	10,1 (8,6; 13)	10,9 (9; 12,7)	10 (8; 12,7)	9,3 (6,7; 10,5)	<0,05
E/e' септ. спокую	7,5 (6,1; 9,1)	7,4 (6,3; 8,7)	7,8 (6,7; 9,3)	8,1 (7,3; 9,4)	>0,05
E/e' лат. спокую	5,3 (4,6; 6,4)	5,4 (4,7; 6,5)	5,3 (4,9; 7)	6,2 (5,2; 7,4)	<0,05
E/e' середній спокую	6,4 (5,6; 7,7)	6,5 (5,6; 7,7)	6,5 (5,8; 8,6)	7,5 (6,1; 8)	<0,05

Примітка. Значення p для тренду за даними теста Джонкхієра-Терпстра.

Зокрема, час ізоволюметричного розслаблення IVRT та сповільнення раннього діастолічного потоку DT не виявили статистично значущої тенденції до змін у пацієнтів з ГХ та різними типами порушень метаболізму глюкози. Швидкість кровотоку під час ранньої діастолі E та систоли передсердь A, а також їх співвідношення (E/A) не мали відмінностей в залежності від глікемічного статусу. Було зафіксовано тенденцію до зростання співвідношення систолічної та діастолічної швидкості потоку S/D в легеневих венах, що не досягла рівня статистичної значущості.

Більш інформативними виявилися показники діастолічної функції ЛШ, що визначалися тканинною доплерографією. Зокрема, швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана в період раннього наповнення ЛШ мала статистично значущий тренд до прогресивного зниження при ускладненні порушень вуглеводного обміну. Так, у пацієнтів з поєднанням ГХ та ЦД 2 типу визначалися найнижчі швидкості при порівнянні до хворих в стані нормоглікемії. Обов'язковим



компонентом дослідження діастолічної функції є неінвазивна оцінка тиску наповнення ЛШ, що визначається за співвідношенням швидкостей раннього діастолічного наповнення (E) та руху фіброзного кільця мітрального клапана (e') із розрахунком показника E/e'. Останній дає напівкількісну оцінку цього параметру кардіогемодинаміки. Було визначено статистично значущий тренд до збільшення вказаного показника у пацієнтів з ГХ при прогресуванні порушень метаболізму глюкози. Зокрема, найвищі значення латерального та середнього E/e' спостерігалися у пацієнтів з ГХ на фоні ЦД 2 типу. Септальне співвідношення E/e' демонструвало тенденцію до зростання також в цій когорті пацієнтів у порівнянні до хворих з нормоглікемією та переддіабетичними станами. Вказані результати підкреслюють перевагу показників тканинної над імпульсно-хвильовою доплерографією у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Наявність діастолічної дисфункції ЛШ за критеріями Європейської Асоціації Ехокардіографії була зафіксована у 51 % хворих з нормоглікемією, у 45 % осіб з IP, у 55 % учасників із порушеною глікемією натще та у 76 % обстежених із ГХ та ЦД 2 типу ( $\chi^2=11,1$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 3.6). Таким чином, поширеність діастолічної дисфункції ЛШ зростає при прогресуванні порушень вуглеводного обміну при ГХ. Формування діастолічної дисфункції ЛШ є етапним процесом. Умовно виділяють три типа (ступеня) порушення діастоліки. Аналіз розподілу за типами діастолічної дисфункції в проведеному дослідженні визначив наступні особливості. Перший ступінь зафіксовано у 35 % пацієнтів з нормоглікемією, у 28 % чоловіків з IP, у 37 % осіб з порушеною глікемією натще та у 41 % хворих з ГХ та ЦД 2 типу. Другий тип виявлено у 16 % обстежених у стані нормоглікемії, у 17 % пацієнтів з IP, у 17 % хворих з порушенням глікемії натще та у 35 % пацієнтів з коморбідною патологією (рис. 3.7). Відмінності між групами були достовірними ( $\chi^2=13,2$ ;  $p<0,05$ ). Отже, окрім значної поширеності діастолічної дисфункції у пацієнтів ГХ та ЦД 2 типу спостерігається більша частота виявлення другого типу у порівнянні до хворих з нормоглікемією та переддіабетичними станами.

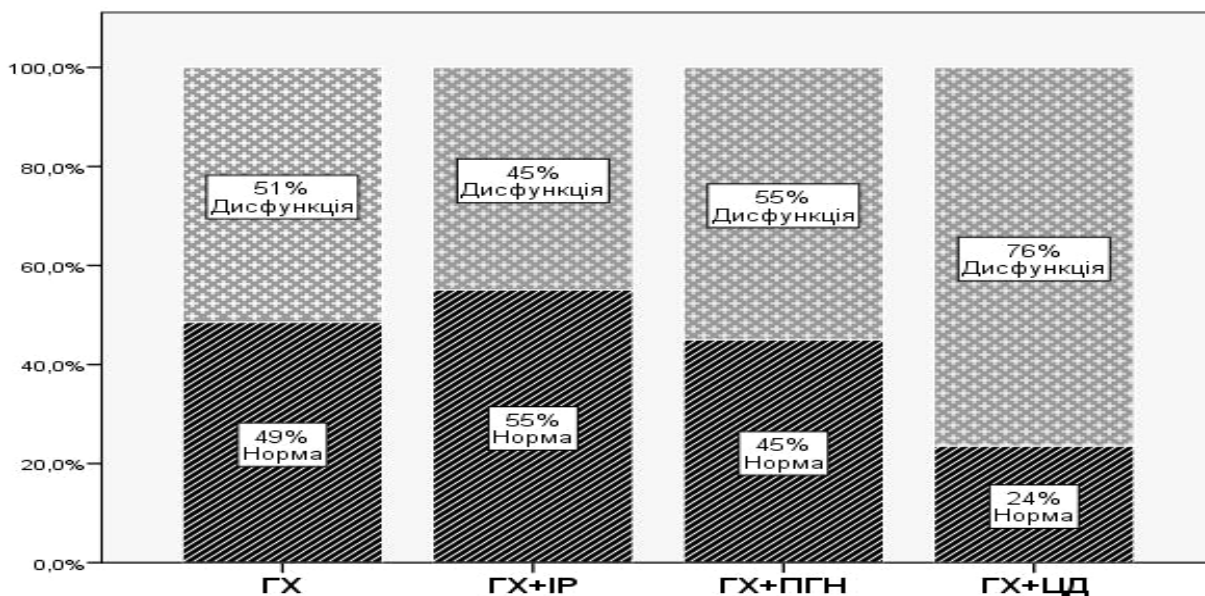


Рис. 3.6. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ГХ та різними типами порушень метаболізму глюкози.

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба; ГХ+ІР – гіпертонічна хвороба та інсулінорезистентність; ГХ+ПГН – гіпертонічна хвороба та порушена глікемія натще; ГХ + ЦД – гіпертонічна хвороба та ЦД 2 типу.

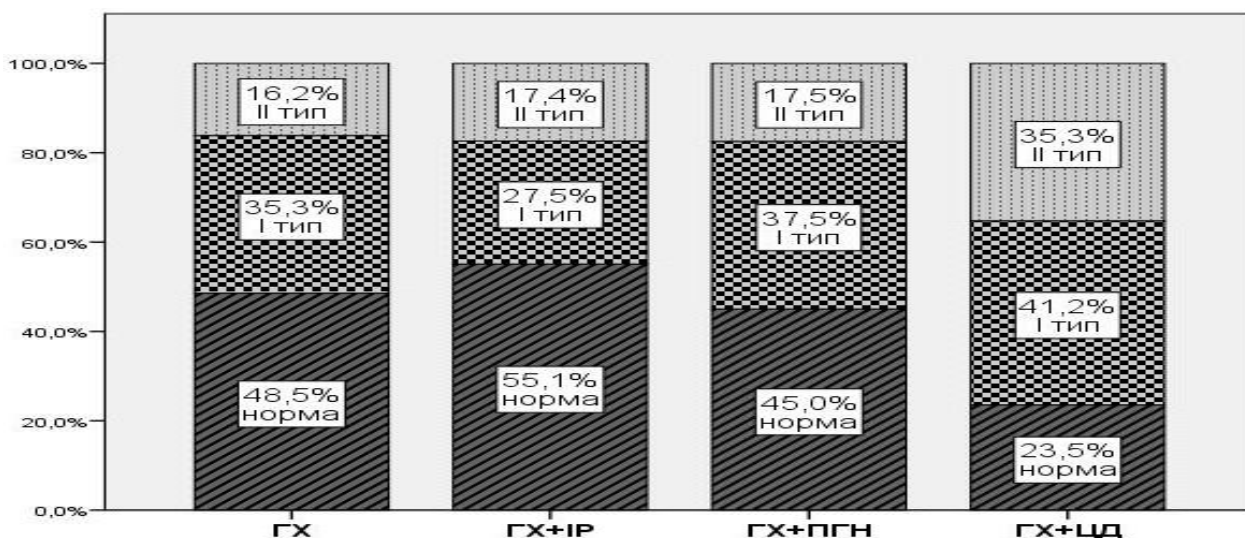


Рис. 3.7. Поширеність типів діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба; ГХ+ІР – гіпертонічна хвороба та інсулінорезистентність; ГХ+ПГН – гіпертонічна хвороба та порушена глікемія натще; ГХ + ЦД – гіпертонічна хвороба та ЦД 2 типу.

При кореляційному аналізі встановлено асоціацію глюкози із швидкістю руху латеральної ( $r=-0,23$ ;  $p<0,001$ ) та септальної ( $r=-0,18$ ;  $p<0,01$ ) частини фіброзного кільця мітрального клапану в ранню діастолу, септальним  $E/e'$  після навантаження ( $r=-0,12$ ;  $p<0,05$ ), співвідношенням  $E/A$  ( $r=-0,20$ ;  $p<0,001$ ), ВТС ЛШ ( $r=-0,15$ ;  $p<0,05$ ) та лінійним розміром ЛП ( $r=+0,16$ ;  $p<0,01$ ).

Для визначення впливу фізичного навантаження на параметри діастолічної функції ЛШ всім пацієнтам було виконано субмаксимальну пробу на тредмілі. Тест без ознак ішемії міокарда на ЕКГ виконало 258 хворих (92,1 %). У 22 (7,9 %) чоловіків проба була неінформативною через неспроможність досягти субмаксимальної ЧСС. Одразу після припинення навантаження не пізніше другої хвилини відновлювального періоду пацієнтам визначали співвідношення  $E/e'$ . За результатами стрес-ехокардіографії із визначенням діастолічної функції ЛШ у 17 пацієнтів (6,6%) було зареєстровано патологічне підвищення показника  $E/e' \geq 13$ . У 241 (93,4%) пацієнта фізичне навантаження не призвело до збільшення тиску наповнення ЛШ ( $E/e' < 13$ ).

Проведено порівняльний аналіз основних клінічних та інструментальних характеристик пацієнтів з фізіологічним та патологічним підйомом тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження. Пацієнти з патологічним підвищенням  $E/e'$  були старшими за віком в середньому на 5 років ( $p<0,05$ ). Ці хворі мали більший на 35 % ІММЛШ ( $p<0,001$ ) та меншу на 11 % ФВ ЛШ ( $p<0,001$ ). У них визначалися на 12 % вищі значення середньодобового САТ ( $p<0,05$ ). Серед показників, що характеризують діастолічну функцію ЛШ, достовірно вищими були співвідношення потоку в легеневих венах  $S/D$  – на 15 % ( $p<0,05$ ) та  $E/e'$  спокою – на 32 % ( $p<0,001$ ). Швидкість кровотоку під час систоли передсердь у хворих з високим тиском наповнення ЛШ після навантаження була вищою на 13 % ( $p<0,05$ ). За даними тканинної доплерографії спостерігали достовірне зменшення швидкості руху септальної частини фіброзного кільця

мітрального клапана на 26 %, а латеральної – на 30 % у фазу ранньої діастолі ( $p < 0,001$ ). Пацієнти із  $E/e' > 13$  продемонстрували нижчу толерантність до фізичного навантаження за показником MET на 26 % та досягали меншої пікової ЧСС ( $p < 0,01$ ) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Порівняльна характеристика хворих з нормальною та патологічною реакцією показника  $E/e'$  на фізичне навантаження, Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )**

Показник, од. виміру	Хворі з $E/e' < 13$ після навантаження (n=241)	Хворі з $E/e' \geq 13$ після навантаження (n=17)	p
Вік, роки	50 (44; 57)	55 (51; 59)	<0,05
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	139 (131; 149)	155 (140; 164)	<0,01
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	87 (82; 93)	96 (81; 104)	>0,05
ЧСС спокою, уд/хв	75 (67; 82)	74 (62; 83)	>0,05
Пікова ЧСС, уд/хв	146 (137; 153)	137 (129; 141)	<0,01
MET, од.	9,4 (7,1; 10,4)	7 (5,2; 8,6)	<0,01
ЛП, см	4,2 (3,9; 4,6)	4,7 (4,2; 4,8)	<0,05
КДР, см	5,2 (4,9; 5,5)	5,2 (4,9; 5,8)	>0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	124 (105; 147)	165 (149; 212)	<0,001
ФВ, %	70 (65; 75)	62 (58; 70)	<0,001
E, м/с	0,58 (0,49; 0,69)	0,59 (0,5; 0,7)	>0,05
A, м/с	0,61 (0,55; 0,69)	0,69 (0,58; 0,73)	<0,05
E/A	0,95 (0,74; 1,16)	0,86 (0,71; 1,02)	>0,05
DT, мс	191 (171; 226)	193 (178; 233)	>0,05
IVRT, мс	89 (76; 100)	105 (78; 124)	>0,05
S/D легеневих вен	1,31 (1,16; 1,5)	1,5 (1,35; 1,66)	<0,05
e' септ., см/с	7,8 (6,2; 9,8)	5,8 (5,1; 7)	<0,001
e' лат., см/с	10,5 (8,6; 12,7)	7,3 (6; 9,3)	<0,001
E/e' середній спокою	6,5 (5,6; 7,7)	8,6 (7,6; 12,6)	<0,001

На рис. 3.8 наведений приклад типового патологічного результату діастолічної стрес-ехокардіографії у пацієнта із ГХ та супутнім ЦД 2 типу.

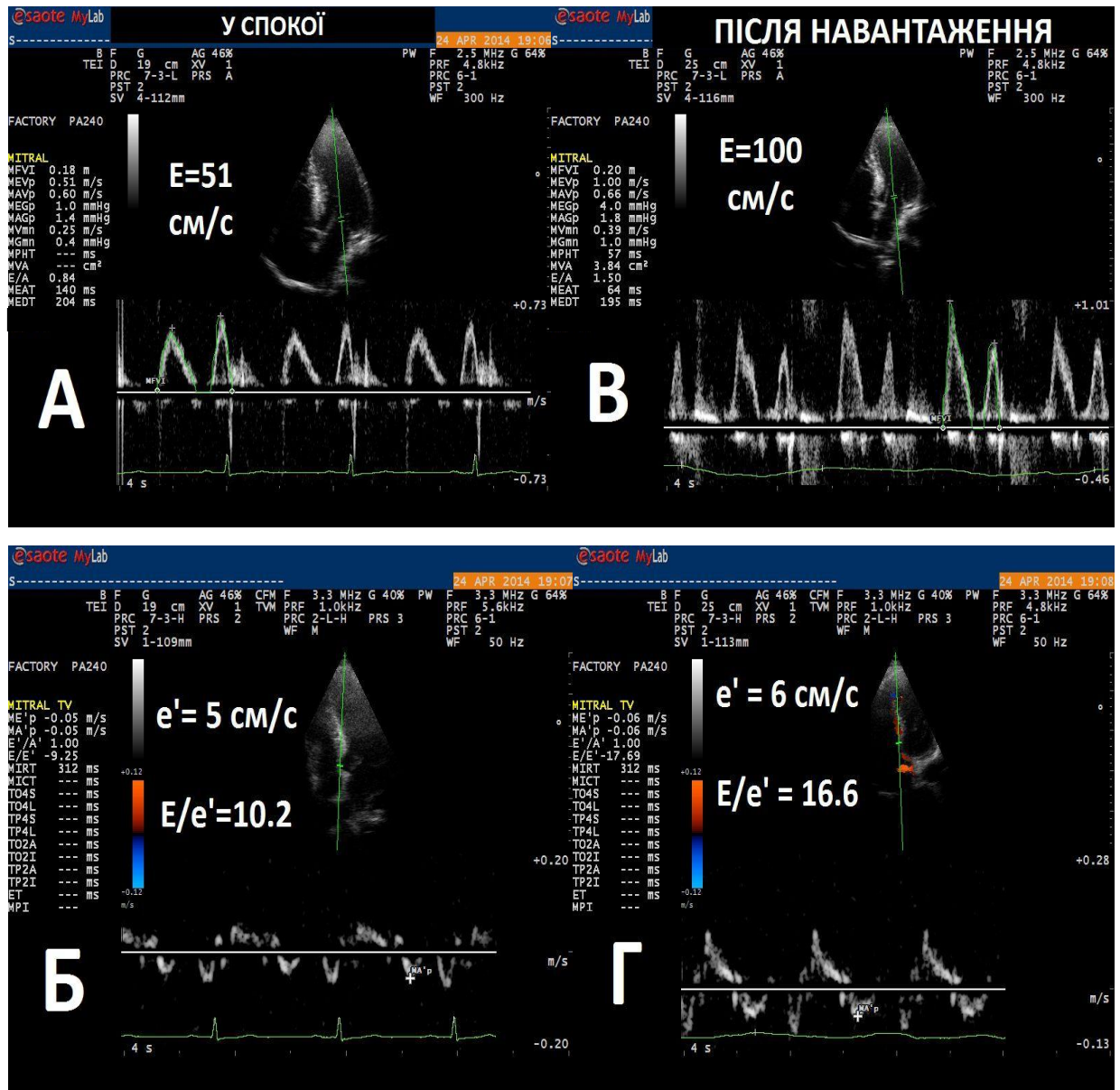


Рис. 3.8. Ознаки порушення діастолічної функції ЛШ за даними стрес-ЕхоКГ із визначенням діастолічної функції ЛШ. Ехограми трансмітрального потоку в імпульснохвильовому режимі (А, В) та руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапану в режимі тканинного доплера (Б,Г) до та після навантаження.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено позитивний зв'язок постнавантажувального E/e' із віком ( $r=+0,16$ ;  $p<0,05$ ), ІММЛШ

( $r=+0,27$ ;  $p<0,05$ ), середньодобовим САТ ( $r=+0,2$ ;  $p<0,05$ ), а також негативний зв'язок із МЕТ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ).

За результатами логістичного регресійного аналізу факторами, що впливають на постнавантажувальний  $E/e'$ , стали вік та толерантність до фізичного навантаження. Серед ехокардіографічних маркерів предиктивну цінність виявили ІММЛШ, лінійний передньо-задній діастолічний розмір ЛП та співвідношення  $E/e'$  у стані спокою. Серед маркерів кардіального ремоделювання фактором впливу на тиск наповнення ЛШ на фоні фізичного навантаження визначений рівень карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу, що вважається маркером міокардіального фіброзу. Серед параметрів вуглеводного обміну предиктивне значення щодо постнавантажувального  $E/e'$  мав глікований гемоглобін. Для визначення незалежних предикторів підвищення  $E/e'$  у відповідь на фізичне навантаження проведений багатофакторний регресійний аналіз. За його результатами такими факторами стали ІММЛШ,  $E/e'$  спокою та глікований гемоглобін (табл. 3.18).

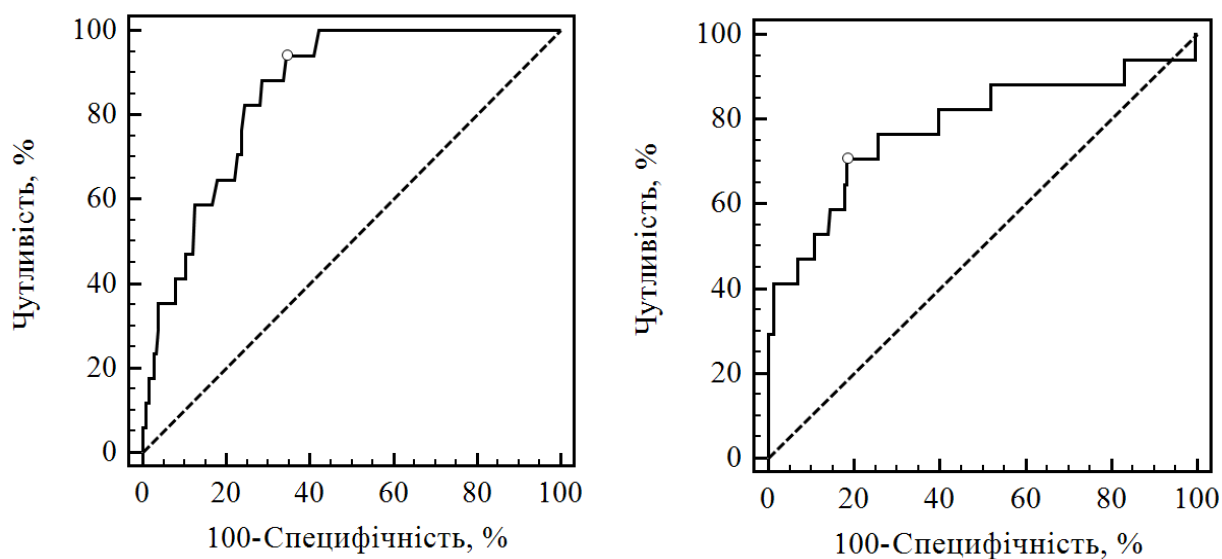
Таблиця 3.18

**Предиктори підвищення показника  $E/e'>13$  у відповідь на фізичне навантаження у хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози**

Параметр	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	ВШ (ДІ)	p	ВШ (ДІ)	p
Вік, роки	1,07 (1,008-1,14)	<0,05	1,05 (0,94-1,18)	>0,05
МЕТ, од.	0,68 (0,54-0,57)	<0,01	0,99 (0,66-1,48)	>0,05
ЛП, см	3,99 (1,47-10,8)	<0,01	1,32 (0,29-6,01)	>0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	1,03 (1,02-1,05)	<0,001	1,03 (1,01-1,04)	<0,01
$E/e'$ спокою, од	1,89 (1,44-2,47)	<0,001	1,41 (1,004-1,99)	<0,05
РІСР, нг/мл	1,003 (1,001-1,006)	<0,01	1,002 (0,99-1,005)	>0,05
НьА1 <sub>c</sub> , %	1,86 (1,24-2,79)	<0,01	1,67 (1,04-2,7)	<0,05

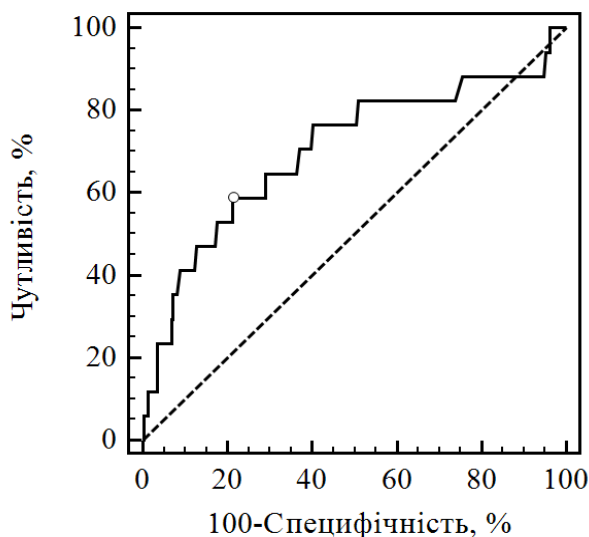
Примітка. Дані представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) та їх довірчих інтервалів (ДІ).

За допомогою ROC-аналізу були встановлені критичні значення незалежних предикторів підвищення  $E/e'$  після тредміл-тесту (рис.3.9). Для ІММЛШ це значення становило  $>138 \text{ г/м}^2$  (площа під кривою-0,85; ДІ=0,8-0,89;  $p<0,0001$ ) із чутливістю 94 % та специфічністю 65 %, а для  $E/e'$  спокою  $>8$  (площа під кривою – 0,78; ДІ=0,72-0,8;  $p=0,0001$ ), з чутливістю 71 % та специфічністю 82%. Для глікованого гемоглобіну патологічним значенням визначено  $> 5,93 \%$  із чутливістю 59 % та специфічністю 79 % (площа під кривою-0,7; ДІ=0,64-0,76;  $p=0,01$ ).



Індекс маси міокарда лівого шлуночка

$E/e'$  спокою



Глікований гемоглобін

Рис. 3.9. ROC-криві оцінки ІММЛШ,  $E/e'$  спокою та глікованого гемоглобіну як предикторів підвищення  $E/e'$  на фізичне навантаження.

Отже, аналіз структурно-функціональних показників ЛШ визначив прогресивне збільшення лінійних розмірів ЛП та частки пацієнтів з гіпертрофією при прогресуванні глікемічних порушень від нормоглікемії до ЦД 2 типу. У чоловіків з гіпертензією та діабетом спостерігається тенденція до формування концентричної гіпертрофії як найбільш несприятливого типу геометрії ЛШ, що відмічається у 50 % пацієнтів. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ прогресивно зростає при ускладненні порушень метаболізму глюкози та визначається у 76 % пацієнтів із коморбідною патологією. У пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу спостерігається більша частота виявлення другого типу діастолічної дисфункції у порівнянні до хворих з нормоглікемією та переддіабетичними станами. Показники діастолічної функції ЛШ, що визначаються тканинною доплерографією, переважають за інформативністю параметри імпульсно-хвильової доплерографії. Зокрема, швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана в період раннього наповнення ЛШ мала статистично значущий тренд до зниження при ускладненні порушень вуглеводного обміну. У пацієнтів з поєднанням ГХ та ЦД 2 типу визначаються ознаки підвищеного тиску наповнення ЛШ за співвідношенням  $E/e'$ .

Переважаюча частина пацієнтів з ГХ має нормальні значення показника  $E/e'$  (менше 8) у стані спокою. У частки хворих може відбуватися патологічне збільшення  $E/e'$  (більше 13) під впливом фізичного навантаження. Розповсюдженість патологічного підвищення показника  $E/e'$  після фізичного навантаження в когорті чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози становить 6,3 %. Незалежними предикторами збільшення величини  $E/e'$  після фізичного навантаження є індекс маси міокарда лівого шлуночка  $>138 \text{ г/м}^2$ ,  $E/e'$  спокою  $>8$  та рівень глікованого гемоглобіну  $>5,93$  %. Чоловікам з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, що мають гіпертрофію лівого шлуночка помірного та вираженого ступеня, показник  $E/e'$  спокою у «сірій зоні» (від 8 до 13) та підвищенням



глікованого гемоглобіну більше 5,93 % доцільно проводити стрес-ЕхоКГ з дозованим фізичним навантаженням та визначенням тиску наповнення ЛШ за  $E/e'$  з метою виділення групи високого ризику щодо розвитку серцевої недостатності.

3.3. Діагностична цінність біохімічних маркерів кардіального ремоделювання у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози

*Маркери фіброзу та перебудови екстрацелюлярного матрикса.* Одним з маркерів ремоделювання екстрацелюлярного матрикса є карбоксі-термінальний фрагмент проколагену I типу (PICP). Проаналізовано концентрацію маркеру у 220 пацієнтів основної когорти. PICP був достовірно вищим у хворих на ГХ порівняно із нормотензивними практично здоровими чоловіками (рис. 3.10). Його медіана в групі контролю склала 93,2 (64,7-133) нг/мл, а у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози – 132,3 (81,3-216,8) нг/мл ( $p < 0,01$ ).

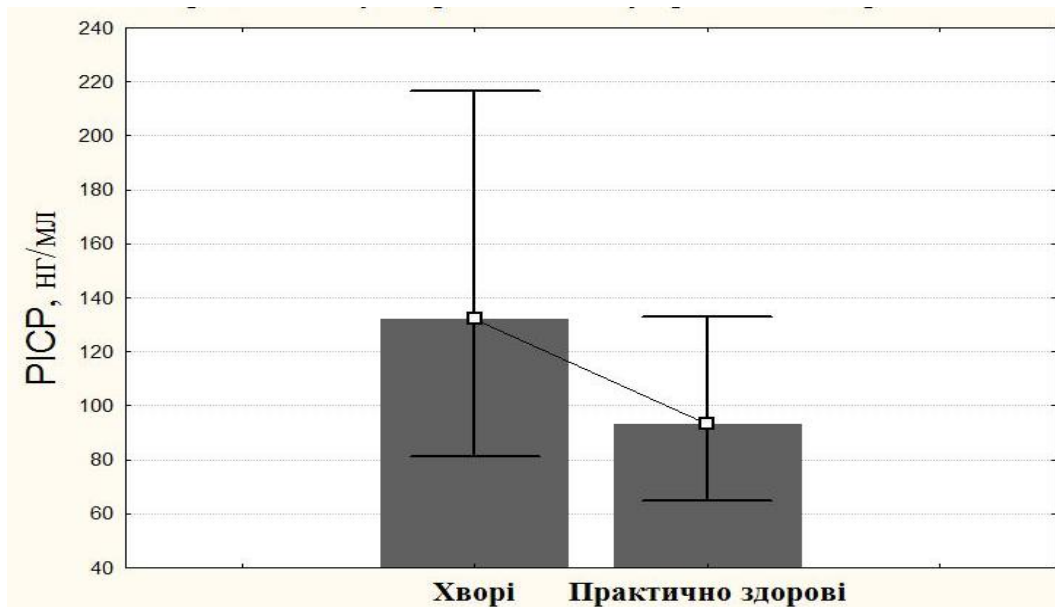


Рис. 3.10. Плазмова концентрація PICP у чоловіків з ГХ та практично здорових чоловіків (медіана та міжквартильний розмах).

У хворих без порушень вуглеводного обміну концентрація маркера дорівнювала 116,3 (79,5-171,6) нг/мл. У чоловіків з ІР рівень РІСР склав 137,6 (86,5-253,8) нг/мл. За наявності порушеної глікемії натще медіана пептиду сягала 131,4 (93,4-220,9) нг/мл. В умовах поєднання ГХ із ЦД 2 типу концентрація РІСР складала 134,7 (55,6-353,9) нг/мл. Не зафіксовано статистично значущих відмінностей за рівнем РІСР між пацієнтами з різними типами порушень вуглеводного обміну (рис. 3.11).

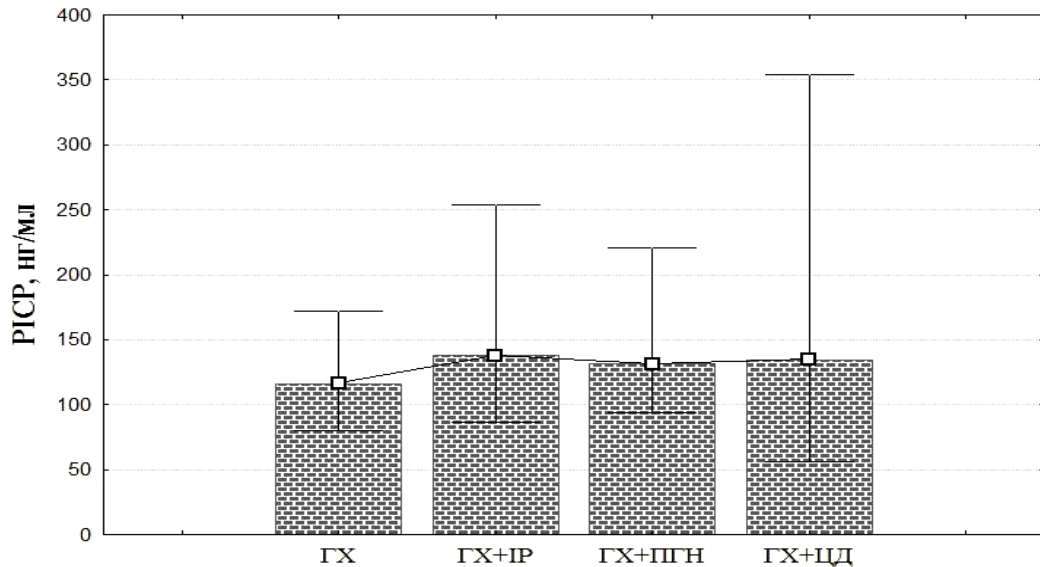


Рис. 3.11. Плазмова концентрація РІСР у чоловіків з ГХ в залежності від типу порушення вуглеводного обміну (медіана та міжквартильний розмах).

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба; ГХ+ІР – гіпертонічна хвороба та інсулінорезистентність; ГХ+ПГН – гіпертонічна хвороба та порушена глікемія натще; ГХ + ЦД – гіпертонічна хвороба та ЦД 2 типу.

Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією РІСР та параметрами ДМАТ. Зокрема, не виявлено достовірних відмінностей за рівнями маркера в залежності від варіабельності, ранкової динаміки та добового профілю АТ, індексів навантаження підвищеним АТ протягом доби.

Статистично значущих відмінностей між хворими з гіпертрофією ЛШ та без неї не виявлено. У пацієнтів з нормальним ІММЛШ концентрація РІСР складала 141,1 (100,7-239,7) нг/мл, а у хворих з патологічними значеннями

ІММЛШ – 125,9 (79,5-191,5) нг/мл. Тип геометрії ЛШ також не вплинув на концентрацію P1CP. У хворих з нормальною геометрією ЛШ медіана маркеру дорівнювала 144,3 (107,8-298,6) нг/мл. У чоловіків з концентричним ремоделюванням ЛШ концентрація P1CP складала 118,7 (90,8-171,6) нг/мл. За наявності ексцентричної гіпертрофії ЛШ значення пептиду дорівнювало 118,4 (41,7-172,3) нг/мл. У пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ визначали значення на рівні 128,4 (86,4-245,2) нг/мл.

Наявність діастолічної дисфункції ЛШ також не призводила до статистично значущих змін концентрації P1CP. У чоловіків з нормальними параметрами діастолі ЛШ рівень маркеру становив 139,7 (85,2-223,4) нг/мл, а у хворих з порушеною діастолічною функцією – 125,5 (79,5-195) нг/мл.

Окремо проаналізовано залежність P1CP від тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження. Для хворих із значеннями постнавантажувального  $E/e' < 13$  концентрація маркеру дорівнювала 128,4 (80,7-192,3) нг/мл. У пацієнтів із патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ ( $E/e' \geq 13$ ) рівень P1CP був вищим в 2 рази та сягав 263 (102-650) нг/мл ( $p < 0,05$ ). Такі результати навантажувальної проби свідчать про наявність прихованої серцевої недостатності (рис. 3.12).

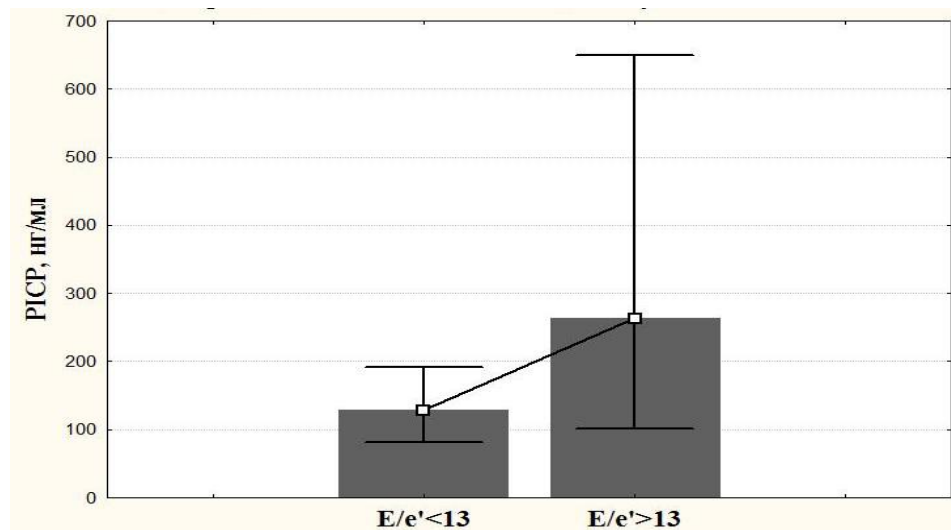


Рис. 3.12. Плазмова концентрація P1CP у чоловіків з ГХ із нормальним ( $E/e' < 13$ ) та патологічним тиском ( $E/e' \geq 13$ ) наповнення ЛШ (медіана та міжквартильний розмах).

Для визначення предиктивного значення PСP щодо діагностики прихованої доклінічної серцевої недостатності використаний ROC-аналіз (рис. 3.13). Встановлено, що оптимальною точкою розподілу щодо виявлення цього патологічного стану є концентрація PСP, що перевищує 170,2 нг/мл (площа під кривою  $0,68 \pm 0,08$ ; 95 % довірчий інтервал  $0,61-0,74$ ; чутливість 68,7 %; специфічність 69,6 %;  $p < 0,05$ ).

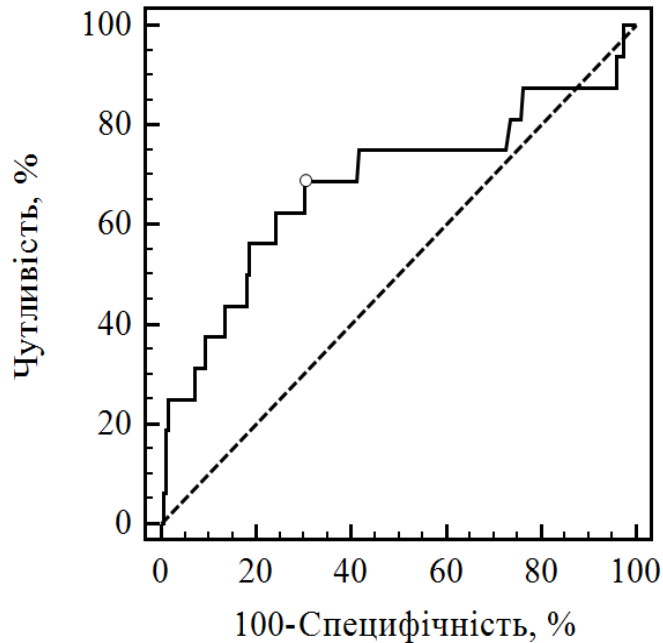


Рис. 3.13. ROC-крива для PСP в якості предиктора прихованої серцевої недостатності у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Аналіз впливу показників проби із дозованим фізичним навантаженням на плазмові концентрації PСP визначив наступні особливості. Не виявлено достовірних відмінностей за рівнями пептиду в залежності від реакції АТ на фізичне навантаження. У чоловіків із фізіологічним підйомом АТ під час тредміл-тесту маркер дорівнював 140,8 (93,2-209,4) нг/мл, а у осіб з надмірним підйомом складав 128,4 (78,7-239,7) нг/мл. Не встановлено впливу толерантності до фізичного навантаження на рівень PСP. У пацієнтів з низькою толерантністю (менше 6 МЕТ) концентрація пептиду складала 136,2 (86,9-280,9) нг/мл, а у хворих з адекватною толерантністю – 131,7 (80,7-209,4) нг/мл. Також не виявлено статистично значущих відмінностей за PСP

між пацієнтами з наявністю індукованих фізичним навантаженням порушень ритму серця та без них. У хворих з аритміями рівень маркера становив 122,8 (78,4-183,7) нг/мл, а у обстежених без аритмій – 139,7 (93,2-272,2) нг/мл. В той же час, визначено достовірні відмінності між пацієнтами з прогностично несприятливою ранньою індукцією порушень ритму та хворими із маніфестацією аритмій на пізніх ступенях тредміл-тесту. У пацієнтів з ранніми аритміями P1СР становив 114 (64-179) нг/мл порівняно з 70 (57-132) у хворих з пізніми індукованими аритміями ( $p < 0,05$ ).

Формування міокардіального фіброзу може впливати, насамперед, на поздовжню скоротливість ЛШ. Вона обумовлена станом субендокардіальних волокон, що мають переважно поздовжню орієнтацію. Проаналізовано концентрацію P1СР як маркеру фіброзу у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози зі збереженою або зниженою поздовжньою деформацією ЛШ. Визначено, що у пацієнтів з патологічною редукцією глобального поздовжнього стрейну ЛШ (менше -13,5 %) рівень P1СР склав 194,1 (104,5-440,2) нг/мл. У хворих зі збереженим поздовжнім компонентом деформації концентрація маркера становила 116,3 (78,7-182,3) нг/мл. Відмінності були статистично значущими ( $p < 0,05$ ). За допомогою ROC-аналізу визначено критичне значення P1СР в якості предиктора патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ (рис. 3.14). Це значення становило понад 106,4 нг/мл (площа під кривою – 0,65; чутливість – 71 %; специфічність – 63 %; ДІ=0,58-0,72;  $p < 0,001$ ).

Таким чином, у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози реєструється достовірне збільшення рівня P1СР порівняно із нормотензивними практично здоровими чоловіками. Наявність гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ у гіпертензивних чоловіків не впливає на плазмові концентрації С-термінального фрагменту проколагену I типу. Рівень P1СР вище 170,2 нг/мл має прогностичну цінність щодо виявлення пацієнтів з патологічним підйомом тиску наповнення ЛШ на фоні фізичного навантаження, що розглядається проявом прихованої серцевої недостатності.

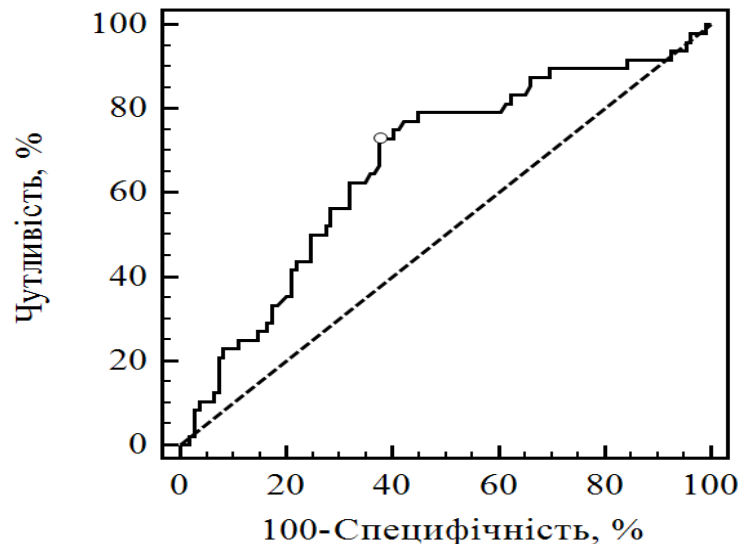


Рис. 3.14. ROC-крива для P1CP в якості предиктора патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

У пацієнтів з індукцією порушень ритму серця на ранніх ступнях тредміл-тесту визначаються достовірно вищі концентрації P1CP. Маркер фіброзу міокарда ЛШ P1CP має прогностичне значення щодо поздовжнього компоненту деформації ЛШ. Значення маркеру більше 106,4 нг/мл достовірно підвищує вірогідність патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ.

Серед протеолітичних ферментів, що беруть участь у деградації колагену, важливу роль грають катепсини – цистеїнові протеїнази лізосомального походження. Окремі катепсини можуть вивільнятися у інтерстиціальний простір, де проявляють колагенолітичні та еластинолітичні властивості. Активність катепсинів контролюється їх природніми інгібіторами, а саме цистатинами. Порушення балансу між ними призводить до структурної перебудови екстрацелюлярного матриксу та розвитку міокардіального фіброзу.

Визначення цистатину С було проведено всім учасникам основної групи, а також практично здоровим чоловікам (рис. 3.15). У хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози рівень маркеру склав

0,89 (0,78-0,98) мг/л, а в групі контролю – 0,8 (0,71-0,95) мг/л ( $p < 0,05$ ). Не визначено відмінностей за концентрацією цистатину С між пацієнтами з різними типами порушень вуглеводного обміну. У чоловіків з ГХ в стані нормоглікемії рівень маркера складав 0,89 (0,82-1,01) мг/л. У хворих з ІР його концентрація сягала 0,88 (0,76-0,97) мг/л. У пацієнтів з порушеною глікемією натще медіана дорівнювала 0,88 (0,79-1,02) мг/л. При поєднанні ГХ із ЦД 2 типу концентрація цистатина С становила 0,92 (0,76-0,98) мг/л.

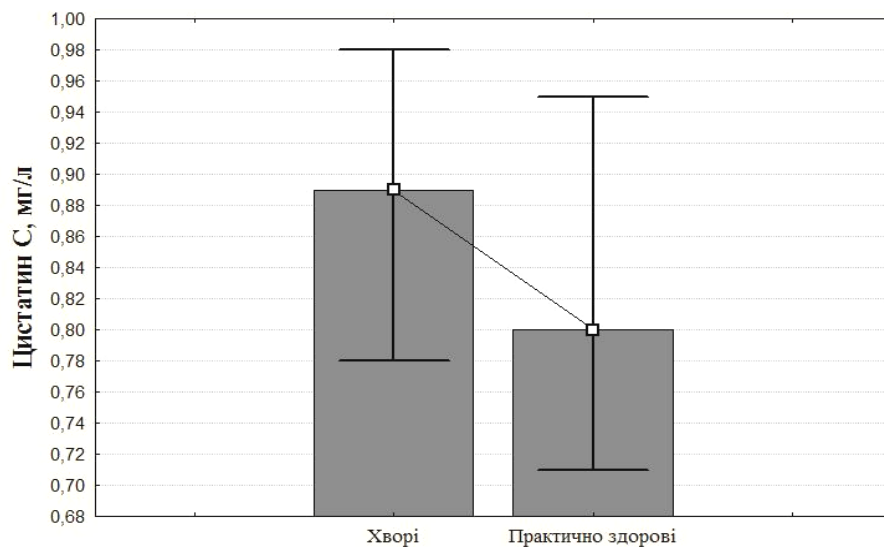


Рис. 3.15. Плазмова концентрація цистатину С у чоловіків з ГХ та практично здорових чоловіків (медіана та міжквартильний розмах).

Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією цистатину С та параметрами ДМАТ. Не виявлено достовірних відмінностей за рівнем маркера у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози в залежності від варіабельності, ранкової динаміки та добового профілю АТ.

Проаналізовано основні характеристики структурно-функціонального стану серця в залежності від концентрації маркера. Для цього пацієнтів розподілено на чотири групи в залежності від рівня цистатину С. Хворі із найнижчими концентраціями маркера ( $< 0,78$  мг/л) утворили групу першого квартилю, чоловіки із значенням у діапазоні 0,78-0,89 мг/л увійшли до

другого квартілю, до третього квартілю були віднесені особи із рівнем від 0,9 до 0,99 мг/л, а до четвертого – із значенням більше 0,99 мг/л (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

## Стан міокарда ЛШ в залежності від рівня цистатину С

Показник, од. виміру	Перший квартіль (<0,78 мг/л)	Другий квартіль, (0,78-0,89 мг/л)	Третій квартіль (0,9-0,99 мг/л)	Четвертий квартіль (>0,99 мг/л)	p
Лінійний розмір ЛП, см	4,17±0,54	4,18±0,42	4,38±0,55	4,41±0,56	<0,05
КДР, см	5,24±0,48	5,17±0,46	5,13±0,52	5,16±0,51	>0,05
ТМШП, см	1,12 (0,99; 1,31)	1,19 (1,04; 1,3)	1,18 (1,05; 1,37)	1,24 (1,09; 1,41)	<0,05
ТЗСЛШ, см	1,03 (0,89; 1,2)	1,01 (0,9; 1,18)	1,11 (0,97; 1,21)	1,13 (0,94; 1,29)	<0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	129 (103; 147)	124 (103; 148)	125 (108; 150)	135 (112; 160)	>0,05
ВТС	0,42 (0,37; 0,46)	0,41 (0,36; 0,47)	0,43 (0,38; 0,49)	0,45 (0,37; 0,52)	<0,05
Фракція викиду ЛШ, %	72 (66; 77)	71 (65; 75)	69 (64; 74)	68 (64; 75)	>0,05
E, м/с	0,62±0,14	0,59±0,14	0,58±0,13	0,56±0,14	<0,05
A, м/с	0,62 (0,56; 0,68)	0,59 (0,55; 0,68)	0,62 (0,53; 0,74)	0,64 (0,55; 0,73)	>0,05
E/A	1,03 (0,85; 1,18)	0,96 (0,74; 1,2)	0,85 (0,73; 1,1)	0,92 (0,67; 1,07)	<0,01
DT, мс	189 (172; 212)	194 (164; 228)	191 (172; 236)	188 (174; 238)	>0,05
IVRT, мс	87 (74; 102)	88 (73; 99)	89 (76; 102)	89 (78; 104)	>0,05
e' септ., см/с	8,4 (6,9; 10,2)	7,55 (6,15; 9,3)	7 (5,9; 9,5)	6,7 (5,4; 8,4)	<0,001
e' лат., см/с	11,1 (9,7; 12,8)	10,4 (8,8; 13,6)	10 (8,3; 12,3)	9,4 (6,8; 11,3)	<0,001
E/e' септ. спокою	7,3 (6,4; 8,3)	7,6 (6,3; 8,3)	7,6 (6,3; 9)	8,4 (6,4; 9,7)	>0,05
E/e' лат. спокою	5,6 (4,8; 6,6)	5,2 (4,7; 6,1)	5,4 (4,6; 6,7)	6,1 (5,2; 7,3)	<0,05

Примітка. Значення p для тренду за даними теста Джонкхієра-Терпстра.



Зростання концентрації цистатину С асоціювалося зі збільшенням розміру лівого передсердя та товщини стінок ЛШ, схильністю до концентричної геометрії ремоделювання. При цьому не визначено відмінностей за рівнем маркеру між пацієнтами з гіпертрофією ЛШ та без неї. У хворих з нормальним ІММЛШ цистатин С складав 0,87 (0,77-0,98) мг/л у порівнянні з 0,9 (0,79-0,99) мг/л у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ. Була визначена тенденція до більш високих рівней маркеру у пацієнтів з концентричною геометрією ЛШ ( $p=0,07$ ). Зокрема, у хворих з нормальною геометрією ЛШ цистатин С дорівнював 0,86 (0,77-0,93) мг/л. При концентричному ремоделюванні маркер становив 0,96 (0,82-1,01) мг/л. За наявності ексцентричної гіпертрофії ЛШ медіана цистатину С складала 0,88 (0,78-0,97) мг/л. У чоловіків з концентричною гіпертрофією ЛШ визначали концентрації на рівні 0,91 (0,81-1,02) мг/л.

Медіана цистатину С була вищою у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ – 0,91 (0,82-1,02) мг/л порівняно з 0,85 (0,77-0,95) мг/л ( $p<0,01$ ) у пацієнтів з нормальними показниками діастолі (рис. 3.16).

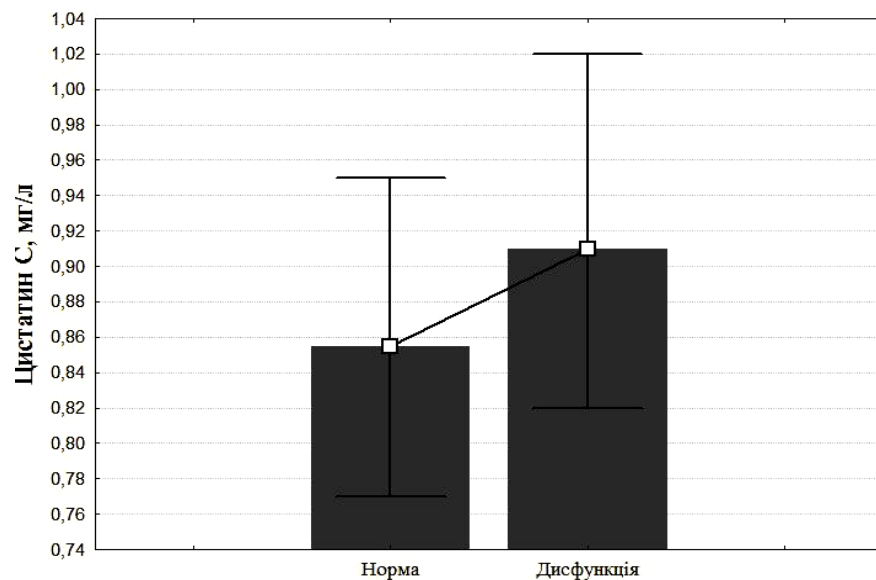


Рис. 3.16. Плазмова концентрація цистатину С у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози в залежності від діастолічної функції ЛШ (медіана та міжквартильний розмах).

Проаналізовано рівні цистатину С у хворих з ГХ в залежності від результату діастолічного стрес-тесту. У пацієнтів з підвищенням постнавантажувального  $E/e' > 13$  концентрація маркера дорівнювала 0,93 (0,85-1,14) мг/л. У пацієнтів із нормальним тиском наповнення ЛШ цистатин С становив 0,89 (0,78-0,98) мг/л. Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між цистатином С та лінійним розміром ЛП ( $r=+0,18$ ;  $p<0,01$ ), товщиною міжшлуночкової перегородки ( $r=+0,2$ ;  $p<0,001$ ) та задньої стінки ЛШ ( $r=+0,2$ ;  $p<0,001$ ). Негативну кореляцію мали рання діастолічна швидкість руху медіальної ( $r=-0,23$ ;  $p<0,001$ ) та латеральної ( $r=-0,26$ ;  $p<0,01$ ) частини фіброзного кільця мітрального клапану.

Вивчено залежність концентрації цистатину С від показників проби із дозованим фізичним навантаженням на тредмілі. Не встановлено достовірних відмінностей за рівнем маркера між пацієнтами з різною реакцією АТ на навантаження. Медіана цистатину С у хворих з фізіологічним підйомом АТ складала 0,89 (0,8-0,99) мг/л, а у пацієнтів з патологічною реакцією АТ – 0,88 (0,78-0,98) мг/л. В той же час, у пацієнтів з низькою толерантністю до фізичного навантаження визначалися достовірно вищі концентрації маркера ( $p<0,05$ ). Медіана у цих пацієнтів дорівнювала 0,93 (0,86-1,02) мг/л, а у хворих зі збереженою толерантністю – 0,88 (0,77-0,98) мг/л. Збільшення рівня цистатину С встановлено також у хворих з наявністю індукованих фізичним навантаженням аритмій ( $p<0,01$ ). В цій когорті пацієнтів концентрація маркера складала 0,91 (0,82-1,01) мг/л, тоді як у чоловіків без аритмій – 0,86 (0,75-0,95) мг/л. Визначено негативну кореляцію між цистатином С та МЕТ ( $r=-0,16$ ;  $p<0,01$ ).

Порушення деформаційних властивостей міокарда ЛШ було більш вираженим у пацієнтів з високими рівнями цистатину С (табл. 3.20). Особливо це стосувалося поздовжнього та циркулярного компоненту деформації. Спостерігали достовірне зниження показників глобального поздовжнього стрейну та раннього діастолічного стрейн реїту ЛШ. Циркулярна деформація погіршувалася на рівні базальних сегментів ЛШ.

Кореляційний аналіз визначив негативну асоціацію між цистатином С та глобальним поздовжнім стрейном ( $r=-0,18$ ;  $p<0,05$ ), раннім діастолічним стрейн рейтом ( $r=-0,17$ ;  $p<0,05$ ), базальним циркулярним стрейном ( $r=-0,19$ ;  $p<0,05$ ) та стрейн рейтом ЛШ ( $r=-0,17$ ;  $p<0,05$ ).

Таблиця 3.20

**Деформаційні властивості міокарда ЛШ в залежності від рівня цистатину С**

Показник, од. виміру	Перший кварталь <0,78 мг/л	Другий кварталь, 0,78-0,89 мг/л	Третій кварталь 0,9-0,99 мг/л	Четвертий кварталь >0,99 мг/л	p
1	2	3	4	5	6
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16,6±2,15	-15,6±1,91	-16,3±2,43	-14,9±2,55	<0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,95 (0,88; 1,03)	0,92 (0,84; 1,04)	0,96 (0,87; 1,08)	0,92 (0,78; 0,98)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,93 (0,85; 1,16)	0,86 (0,7; 1)	0,92 (0,73; 1,13)	0,83 (0,64; 1,03)	<0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-19,9±4,25	-18,8±4,53	-18,4±3,79	-17,2±4,3	<0,01
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,4 (1,19; 1,61)	1,24 (1,08; 1,47)	1,31 (1,13; 1,48)	1,16 (1,04; 1,41)	<0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	23,3 (18,1; 31,9)	24,3 (18,5; 31,9)	26,2 (19,4; 31,7)	25,9 (14,3; 33)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	2,03 (1,7; 2,23)	1,93 (1,56; 2,25)	1,85 (1,65; 2,08)	1,8 (1,47; 2,22)	>0,05

Продовж. табл. 3.20

1	2	3	4	5	6
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, %	-28,2 (-22,9;-33,3)	-27,8 (-24,5;-34,2)	-29,3 (-23,1;-34,7)	-26,9 (-23,6;-31,5)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, с <sup>-1</sup>	1,65 (1,37; 2,1)	1,81 (1,44; 2,18)	1,75 (1,45; 2,25)	1,66 (1,36; 1,98)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, %	22,1 (17,3; 30,4)	24,9 (18,9; 32,7)	22,5 (18,3; 30,3)	22,8 (14,5; 29,7)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, с <sup>-1</sup>	1,56 (1,33; 1,85)	1,58 (1,18; 1,99)	1,4 (1,2; 1,68)	1,56 (1,29; 1,79)	>0,05

Примітка. Значення р для тренду за даними теста Джонкхієра-Терпстра.

У пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози зі зниженим глобальним поздовжнім стрейном ЛШ визначалися достовірно вищі концентрації цистатину С ( $p < 0,05$ ). У хворих з порушенням поздовжнього компоненту деформації медіана цистатину С дорівнювала 0,9 (0,81-1,02) мг/л. У хворих з відносно збереженим глобальним поздовжнім стрейном ЛШ концентрація маркеру складала 0,86 (0,76-0,95) мг/л. Отже, у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози фіксуються достовірно вищі концентрації цистатину С, ніж у практично здорових співставних за віком чоловіків. Високі концентрації маркеру С асоціюються із збільшенням товщини стінок, розміру ЛП та концентричною геометрією ЛШ. Елевація цистатину С реєструється при порушенні показників діастолічної функції та деформаційних властивостей міокарда ЛШ. Підвищення концентрації цистатину С асоціюється зі зниженням толерантності до фізичного навантаження, а також схильністю до індукції порушень ритму серця під час проведення тредміл-тесту.

*Маркер гіпертрофії.* Проаналізовано рівень маркера у 220 пацієнтів основної групи. Концентрація маркера в когорті хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози була достовірно вищою, ніж у практично здорових осіб (рис. 3.17).

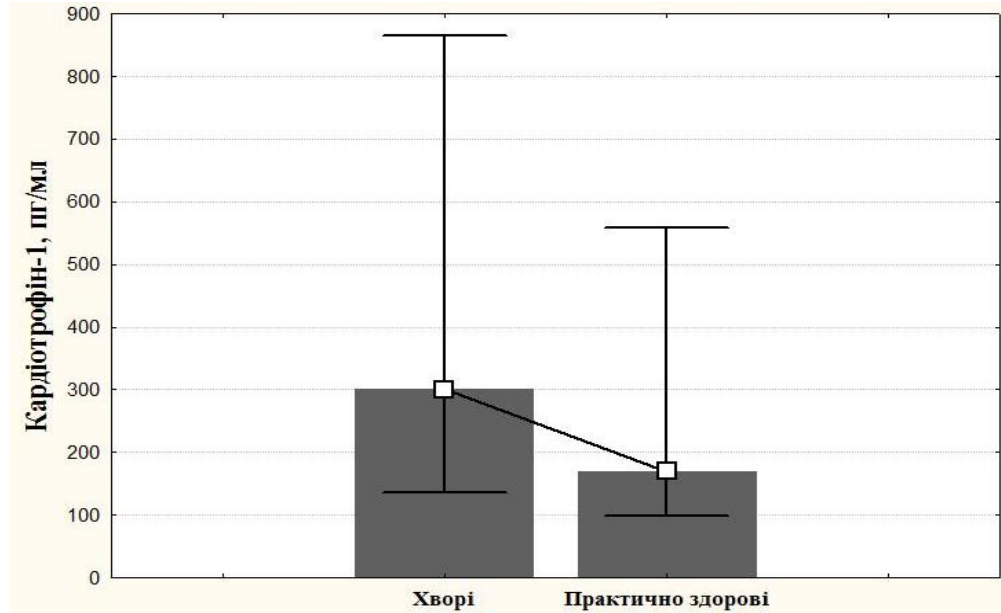


Рис. 3.17. Плазмова концентрація картіотрофіна-1 С у хворих з ГХ та порушеннями метаболізму та у практично здорових чоловіків (медіана та міжквартильний розмах).

Рівень КТ-1 становив 169,8 (98,7-558,3) пг/мл у нормотензивних чоловіків, а у хворих основної групи склав 300,2 (135-863,9) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Проаналізовано експресію КТ-1 у хворих з ГХ в залежності від стану вуглеводного обміну. При визначенні КТ-1 у хворих зафіксовано прогресивне підвищення концентрації маркера в залежності від важкості порушення метаболізму глюкози (рис. 3.18). Так, найнижчий рівень КТ-1 був у хворих без порушень вуглеводного обміну – 198,1 (106,5-329,4) пг/мл. У пацієнтів з ІР медіана маркера дорівнювала 327,2 (151,5-872,7) пг/мл. У чоловіків з порушеною глікемією натще КТ-1 становив 355,8 (126-776,3) пг/мл. Найвищі концентрації були зареєстровані у хворих з ГХ та ЦД 2 типу – 538,5 (173,4-1153,4) пг/мл ( $p < 0,01$  для тренда).

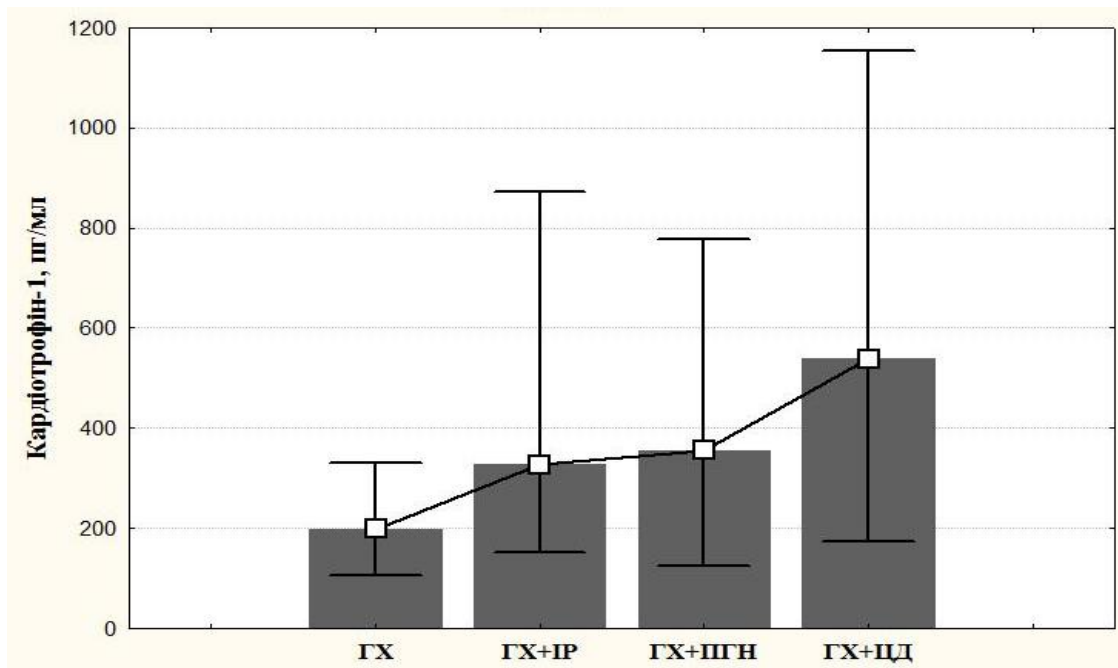


Рис. 3.18. Плазмова концентрація КТ-1 у чоловіків з ГХ в залежності від типу порушення вуглеводного обміну (медіана та міжквартильний розмах).

Примітка. ГХ – гіпертонічна хвороба; ГХ+ІР – гіпертонічна хвороба та інсулінорезистентність; ГХ+ПГН – гіпертонічна хвороба та порушена глікемія натще; ГХ + ЦД – гіпертонічна хвороба та ЦД 2 типу.

При проведенні кореляційного аналізу встановлені позитивні зв'язки між КТ-1 та віком ( $r=+0,17$ ;  $p<0,01$ ), глюкозою ( $r=+0,17$ ;  $p<0,05$ ), індексом НОМА ( $r=+0,16$ ;  $p<0,01$ ) та глікованим гемоглобіном ( $r=+0,17$ ;  $p<0,01$ ). Не встановлено взаємозв'язку між концентрацією КТ-1 із параметрами ДМАТ.

Наявність гіпертрофії ЛШ значно не впливала на концентрацію КТ-1. У хворих з нормальним ІММЛШ рівень КТ-1 становив 339,2 (127,3-862,7) пг/мл. У чоловіків з ехокардіографічними ознаками гіпертрофії ЛШ концентрація маркера складала 292,5 (137,7-865,1) пг/мл. З іншого боку, КТ-1 є раннім маркером ураження міокарда, елевація якого відбувається ще до формування гіпертрофії ЛШ. Його концентрації у пацієнтів з нормальним ІММЛШ є достовірно вищими порівняно з нормотензивними практично здоровими чоловіками аналогічного віку. Також

не визначено вірогідного впливу типу геометрії ЛШ на плазмові рівні КТ-1. У хворих із нормальною геометрією ЛШ маркер дорівнював 351,3 (127,3-886,4) пг/мл. За наявності концентричного ремоделювання КТ-1 становив 277,7 (163,2-650,2) пг/мл. У пацієнтів, що мали ексцентричну гіпертрофію ЛШ, визначали концентрації на рівні 317,5 (118,2-993,6) пг/мл. При фенотипі концентричної гіпертрофії ЛШ медіана та міжквартильний розмах маркеру дорівнювали 284,6 (169,8-725,6) пг/мл.

Діастолічна дисфункція ЛШ не призводила до статистично значущих змін рівня КТ-1. У пацієнтів з її наявністю медіана маркера складала 306 (132,5-886,4) пг/мл. У хворих із нормальними параметри діастолі КТ-1 дорівнював 292,2 (137,7-851,7) пг/мл. Не визначено залежності КТ-1 від тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження. У пацієнтів із нормальними значеннями постнавантажувального  $E/e'$  ( $<13$ ) концентрація маркеру складала 310,6 (137,7-872,7) пг/мл. У хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, що мали патологічне підвищенням тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження ( $E/e' \geq 13$ ), рівень маркеру становив 282,2 (67,6-813,1) пг/мл.

Досліджено концентрації КТ-1 у зв'язку з параметрами функціонального стану пацієнтів, реакції АТ на фізичне навантаження та наявністю індукованих порушень ритму серця. У пацієнтів з низькою толерантністю до фізичного навантаження ( $<6$  MET) була визначена тенденція до збільшення рівня КТ-1, медіана та міжквартильний розмах сягали 425,2 (127,3-1139,7) пг/мл проти 300,2 (137,7-851,7) пг/мл у хворих з нормальним функціональним станом. Гіпертензивна реакція АТ на фізичне навантаження не асоціювалася з елевацією КТ-1. У таких пацієнтів маркер становив 296,3 (119,5-897,6) пг/мл порівняно з 310,6 (167,1-851,7) у чоловіків з фізіологічним підйомом АТ під час тредміл-тесту. Наявність індукованих порушень ритму серця також не впливала на концентрацію КТ-1. У хворих з аритміями він дорівнював 296,3 (137,7-851,7) пг/мл, а у пацієнтів без них – 349 (137,7-872,7) пг/мл.

Зміна деформаційних властивостей міокарда також не відображалася на рівні КТ-1. Була визначена тільки тенденція до елевації маркера у хворих з патологічно редукованим глобальним поздовжнім стрейном ЛШ. У цих пацієнтів концентрація КТ-1 становила 559,5 (119,5-910,8) пг/мл порівняно з 283,4 (151,5-721,3) пг/мл у хворих зі збереженим поздовжнім компонентом деформації ЛШ.

Отже, маркер гіпертрофії КТ-1 є інформативним показником ураження міокарда в умовах поєднання ГХ із порушеннями метаболізму глюкози. Прогресування глікемічного континууму від нормоглікемії до ЦД 2 типу асоціюється зі збільшенням плазмової концентрації маркера. Параметри вуглеводного обміну впливають на рівні КТ-1. Маркер відображує ранні етапи структурної перебудови міокарда, а його елевація відбувається ще до формування гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ.

*Маркер апоптозу.* Аннексин V є представником ланки протеїнів, що беруть участь в транспорті кальцію в кардіоміоцитах. При дослідженні концентрації аннексину V у всіх пацієнтів основної групи та учасників групи контролю статистично значущих відмінностей не визначено. Зокрема, у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози рівень аннексину V складав 1,08 (0,67-1,34) нг/мл. У практично здорових чоловіків концентрація становила 0,87 (0,64-1,34) нг/мл. Окремо проаналізовано рівні аннексину V в залежності від стану вуглеводного обміну. У пацієнтів з ГХ у стані нормоглікемії концентрація маркера дорівнювала 0,95 (0,66-1,36) нг/мл. У хворих з ІР рівень аннексину V становив 1,2 (0,67-1,36) нг/мл. Медіана маркера при порушеній глікемії натще склала 1,04 (0,7-1,32) нг/мл. У пацієнтів з поєднанням ГХ із ЦД 2 типу концентрація дорівнювала 0,91 (0,72-1,19) нг/мл. Достовірних відмінностей між групи з різним типом порушення метаболізму глюкози не визначено.

Гіпертрофія ЛШ не призводила до елевації маркера. У пацієнтів з її наявністю медіана аннексину V склала 1,12 (0,67-1,37) нг/мл, а у хворих з нормальним ІММЛШ – 1,04 (0,65-1,3) нг/мл. Тип геометрії ЛШ також не



впливав на концентрацію маркеру. У хворих з нормальною геометрією ЛШ рівень аннексину V склав 1,05 (0,67-1,3) нг/мл, при концентричному ремоделюванні – 1,05 (0,63-1,31) нг/мл, за наявності ексцентричної гіпертрофії – 0,98 (0,63-1,34) нг/мл, а при концентричній гіпертрофії ЛШ – 1,18 (0,73-1,38) нг/мл. Рівень маркеру у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ становив 1,09 (0,7-1,37) нг/мл, а у хворих з нормальними параметрами діастолі – 1,08 (0,63-1,33) нг/мл. Медіана аннексину V у чоловіків з патологічним підйомом тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження дорівнювала 0,97 (0,49-1,51) нг/мл, а у осіб з нормальним результатом діастолічного стрес-тесту – 1,09 (0,67-1,34) нг/мл.

Вивчення залежності концентрації аннексину V від показників навантажувальної проби визначило наступні особливості. У пацієнтів з гіпертензивною реакцією АТ на навантаження медіана маркеру склала 1,09 (0,68-1,34) нг/мл порівняно з 1,09 (0,6-1,32) нг/мл у хворих з адекватним підйомом АТ. При зниженні толерантності до фізичного навантаження концентрація аннексину V складала 1,13 (0,65-1,38) нг/мл, а у пацієнтів з нормальним функціональним станом – 1,08 (0,67-1,34) нг/мл. У хворих з індукованими фізичним навантаженням порушеннями ритму серця рівень маркеру становив 1,07 (0,6-1,34) нг/мл, а у пацієнтів без аритмій – 1,11 (0,73-1,34) нг/мл.

Проаналізовано залежність концентрацій аннексину V від деформаційних властивостей міокарда. У пацієнтів зі зниженим глобальним поздовжнім стрейном ЛШ рівень маркеру склав 0,89 (0,55-1,27) нг/мл, а у хворих з відносно збереженим поздовжнім компонентом деформації – 1,18 (0,71-1,34) нг/мл. Отже, маркер апоптозу кардіоміоцитів аннексин V не продемонстрував достатньої діагностичної цінності при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози, а його концентрації не залежали від стану ЛШ та функціонального стану пацієнтів.

Таким чином, визначення циркулюючих біологічних маркерів ремоделювання міокарда може бути доцільним діагностичним інструментом

в оцінці важкості ураження органів-мішеней та прогнозуванні перебігу ГХ з порушеннями метаболізму глюкози. Використання маркера фіброзу міокарда P13P має прогностичну цінність щодо виявлення пацієнтів з ознаками доклінічної серцевої недостатності. Високі концентрації цистатину С дозволяють прогнозувати у хворих наявність порушень діастолічної функції та деформаційних властивостей ЛШ, а також знижену толерантність до фізичного навантаження. Регулятор процесу гіпертрофії КТ-1 є раннім маркером ураження міокарда ЛШ, а також є чутливим до змін глікемічного статусу. Це свідчить про перспективність його використання саме у цій категорії хворих.

3.4. Особливості добового профілю артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози

Добове моніторування артеріального тиску за діючими рекомендаціями Європейського Товариства кардіологів 2013 року вважається додатковим методом обстеження пацієнтів з ГХ. В останні роки відзначається чіткий тренд більш широкого застосування методу, перелік показань до його проведення постійно розширюється. Потенційним фактором, що може обумовлювати необхідність у ДМАТ, є наявність у пацієнта з ГХ порушень метаболізму глюкози.

Аналіз динаміки АТ протягом доби виявив наступні особливості у чоловіків з ГХ та різним глікемічним статусом. Медіана та міжквартильний розмах середньодобового САТ та ДАТ у пацієнтів в стані нормоглікемії склали 141 (134-54) / 91 (84-96) мм рт. ст. У чоловіків, що мали ІР, ці показники склали 138 (130-147) / 86 (81-92) мм рт. ст. Середньодобові цифри АТ у пацієнтів з ГХ та порушеною глікемією натще дорівнювали 135 (130-155) / 87(80-96) мм рт. ст. Найвищі показники були виявлені у осіб з поєднанням ГХ та ЦД 2 типу. Середньодобові САТ та ДАТ у них склали 148 (141-158) / 90 (81-101) мм рт. ст. Відмінності між групами були

достовірними ( $p < 0,01$  для САТ;  $p < 0,05$  для ДАТ). Середньодобовий пульсовий АТ дорівнював 53 (52-59) мм рт.ст. у пацієнтів з ГХ та нормоглікемією, 52 (46-56) мм рт.ст. – у чоловіків з ІР, 53 (47-58) мм рт.ст. у осіб з порушеною глікемією натще, а найвищі значення фіксували у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу – 59 (51-63) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Підвищення пульсового АТ є незалежним фактором ризику у пацієнтів з ГХ, що свідчить про наявність патологічної судинної жорсткості. Середньодобовий середній АТ у пацієнтів з нормоглікемією був рівним 107 (101-114) мм рт.ст., у хворих з ІР – 104 (98-109) мм рт. ст., у чоловіків з порушеною глікемією натще – 106 (96-116) мм рт.ст., а у хворих з ГХ та ЦД 2 типу – 110 (101-119) мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Середньодобовий пульс був співставним у всіх групах спостереження.

Протягом денного періоду медіана та міжквартильний розмах САТ та ДАТ у пацієнтів з ГХ у стані нормоглікемії складала 144 (139-157) / 94 (86-102) мм рт.ст. У хворих з наявністю ІР середні цифри дорівнювали 143 (134-152) / 89 (84-95) мм рт.ст. У чоловіків з порушеною глікемією натще визначали наступні цифри - 139 (132-157) / 92 (83-100) мм рт.ст. Середньоденні САТ та ДАТ у хворих з поєднанням діабету та гіпертензії складала 150 (145-161) / 93 (84-102) мм рт.ст. Показники АТ в останній когорті були достовірно вищими ( $p < 0,01$  для САТ;  $p < 0,05$  для ДАТ).

В нічний період медіана та міжквартильний розмах САТ та ДАТ гіпертензивних чоловіків з нормоглікемією дорівнювали 129 (117-137) / 77 (70-84) мм рт. ст. У пацієнтів з ІР ці показники складала 123 (117-132) / 73 (68-80) мм рт. ст. За наявності порушеної глікемії натще середньонічні цифри САТ та ДАТ були рівними 122 (116-139) / 74 (65-85) мм рт.ст. Найвищі значення САТ та ДАТ визначалися у хворих з ГХ та ЦД 2 типу – 133 (124-146) / 76 (73-89) мм рт. ст. Відмінності були достовірними для САТ ( $p < 0,01$ ), а для ДАТ була виявлена тенденція до більш високих цифр у хворих з коморбідним перебігом гіпертензії та ЦД 2 типу.

За даними офісного вимірювання АТ не було зафіксовано відмінностей між групами. Медіана та міжквартильний розмах САТ та ДАТ у чоловіків з ГХ складала 149 (137-162) / 98 (89-107) мм рт. ст., у пацієнтів з ІР – 144 (134-159) / 94 (87-103) мм рт. ст., у пацієнтів з порушеною глікемією натще – 144 (134-163) / 95 (87-106) мм рт. ст., у чоловіків з ГХ та ЦД 2 типу – 149 (142-160) / 96 (90-106). Отже, ДМАТ має переваги над клінічним вимірюванням у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, оскільки дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг захворювання, особливо у пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу. Це може безпосередньо вплинути на стратегію антигіпертензивної терапії в цій когорті хворих.

Доповненням аналізу середніх цифр АТ протягом доби є індекси часу та площі гіпертензії, які свідчать про тривалість навантаження підвищеним АТ. Індекс часу САТ, що відображує процент вимірювань, які перевищують референтні значення, був рівним 75 (54-95) % у чоловіків з ГХ в стані нормоглікемії. Цей показник складав 65 (40-83) % у пацієнтів з ГХ та ІР. Індекс часу САТ при порушенні глікемії натще дорівнював 63 (36-91) %, а у хворих з ГХ та ЦД 2 типу – 86 (67-96) %, що було достовірно вище, ніж в інших когортах ( $p < 0,01$ ). Індекс часу ДАТ у чоловіків з ГХ при нормоглікемії складав 78 (56-90) %, при ІР – 66 (42-80) %, при порушенні глікемії натще – 66 (36-84) %, а при ЦД 2 типу – 84 (44-94) % ( $p < 0,01$ ). Недоліком індексу часу є ефект «насичення», що робить його малоінформативним при значному підвищенні АТ протягом доби. Цього обмеження не має індекс площі гіпертензії, який складав для САТ 256 (143-477) у пацієнтів з нормоглікемією, 208 (96-354) – у чоловіків з ІР, 149 (97-578) у осіб з порушеною глікемією натще та 404 (258-630) у хворих на ГХ на тлі ЦД 2 типу ( $p < 0,01$ ). Індекс площі ДАТ при нормоглікемії був рівним 231 (112-375), при ІР – 164 (81-252), при порушенні глікемії натще – 164 (61-355), а при поєднанні гіпертензії та діабету – 228 (105-427) ( $p < 0,05$ ). Отже, пацієнти з наявністю ГХ на фоні ЦД 2 типу мали найвищі значення індексів

навантаження підвищеним АТ, що свідчить про більш тяжкий перебіг гіпертензії у пацієнтів з коморбідною патологією.

Одним з прогностично інформативних параметрів ДМАТ є варіабельність. Цей параметр характеризує флуктуацію цифр АТ та розраховується окремо для САТ і ДАТ у денний та нічний період. Денна варіабельність САТ у пацієнтів з нормоглікемією складала 13 (11-15) мм рт.ст, при ІР – 13 (11-16) мм рт.ст., при порушенні глікемії натще – 12 (10-14) мм рт.ст., а при поєднанні гіпертензії з діабетом – 13 (11-15) мм рт.ст. Варіабельність ДАТ протягом денного періоду дорівнювала 10 (8-12) мм рт. ст. у чоловіків з ГХ у стані нормоглікемії, у пацієнтів з ІР – 10 (8-11) мм рт. ст., при порушенні глікемії натще – 10 (8-11) мм рт.ст., а у хворих з ГХ та ЦД 2 типу – 10 (9-11) мм рт. ст. Нічна варіабельність САТ у чоловіків в стані нормоглікемії була рівною 11 (9-13) мм рт. ст., у осіб з ІР – 11 (8-13) мм рт. ст., у пацієнтів з порушеною глікемією натще – 11 (10-13) мм рт. ст., при наявності ГХ із супутнім ЦД 2 типу – 11 (10-14) мм рт.ст. Варіабельність ДАТ вночі складала 9 (7-10) мм рт. ст. у пацієнтів з ГХ та нормоглікемією, за наявності у хворих стану ІР – 9 (7-10) мм рт. ст., при порушенні глікемії натще – 9 (7-11) мм рт.ст., при наявності поєднання ГХ та ЦД 2 типу – 10 (8-12) мм рт.ст. Отже, не виявлено відмінностей між хворими з різним глікемічним статусом за таким параметром, як варіабельність АТ.

Проаналізовано поширеність феномену надмірного підйому АТ вранці у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Так, патологічна ранкова динаміка САТ спостерігалася у 32 % пацієнтів з ГХ та нормоглікемією, у 31 % хворих з ІР, у 22,5 % чоловіків з порушенням глікемії натще та у 30 % осіб з поєднанням гіпертензії та діабету. Патологічний підйом ДАТ реєструвався в цілому частіше в обстеженій когорті. При цьому він визначався у 44 % хворих в стані нормоглікемії, у 47 % осіб з ІР, у 40 % пацієнтів з порушеною глікемією натще, у 52 % клінічних випадків ГХ на фоні ЦД 2 типу. Наведені результати вказують на

високу поширеність патологічної ранкової динаміки АТ у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози без статистично значущих відмінностей між хворими в залежності від глікемічного статусу.

До важливих показників ДМАТ належить циркадний профіль. На його основі визначали чотири фенотипи пацієнтів: «діпер», «овер-діпер», «нон-діпер», «найт-пікер». Поширеність цих фенотипів у пацієнтів з ГХ та різним глікемічним статусом представлена на рис. 3.19.

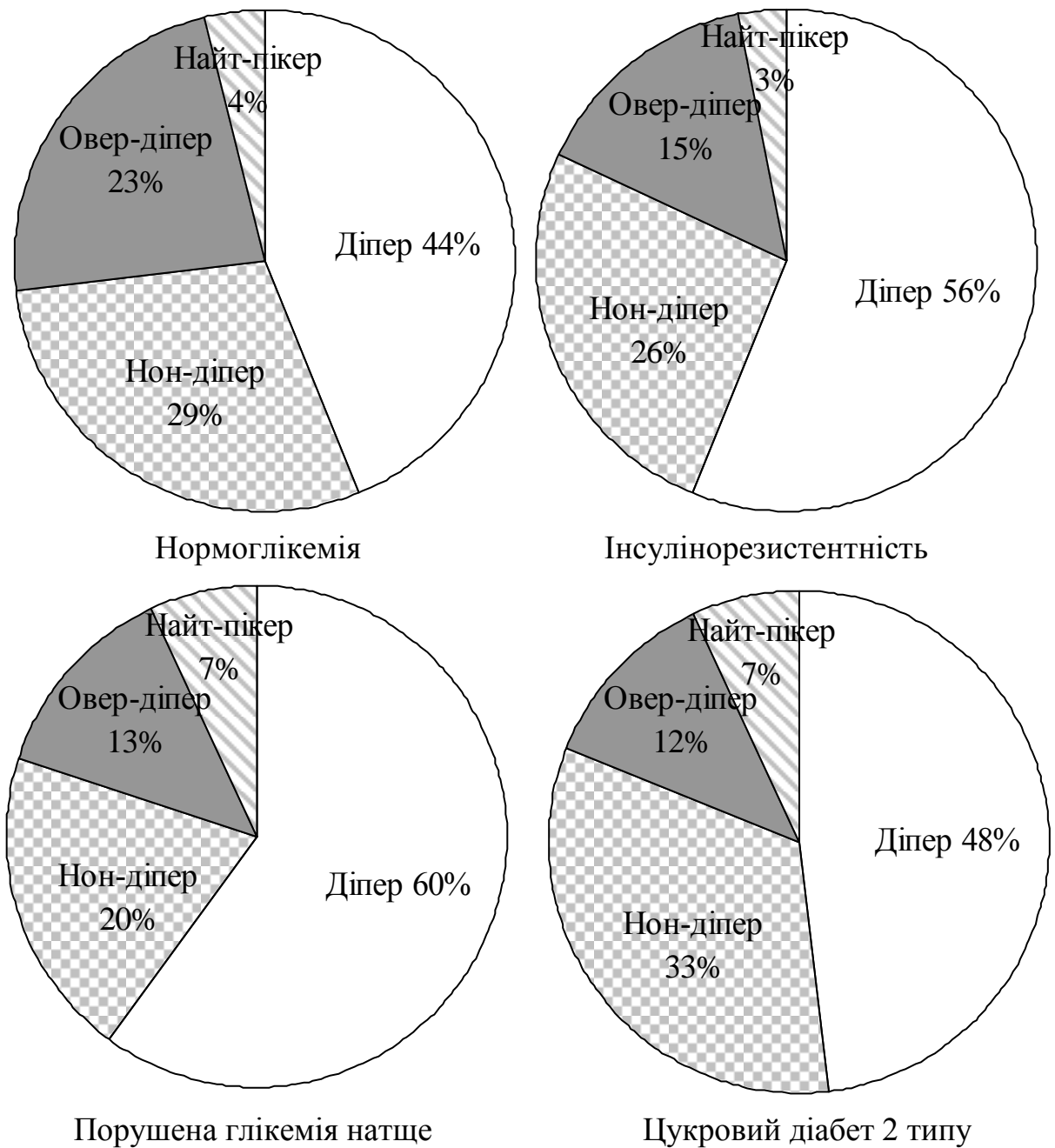


Рис. 3.19. Поширеність фенотипів циркадного профілю АТ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Порівняльний аналіз пацієнтів із різним глікемічним статусом за поширеністю основних типів добового профілю АТ не виявив достовірних відмінностей між ними. Проте, визначалася тенденція до недостатнього зниження АТ вночі у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу. 40 % хворих цієї когорти мали профіль «нон-діпер» або «найт-пікер».

Таким чином, основними особливостями добового профілю АТ при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози є достовірно вищі середні цифри САТ та ДАТ у денний та нічний період, збільшення пульсового та середнього АТ у хворих із супутнім ЦД 2 типу. Також у цій когорті хворих фіксуються високі індекси навантаження АТ протягом доби. При цьому за рівнями офісного АТ хворі із різним глікемічним статусом є співставними. Це може призводити до недооцінки важкості перебігу гіпертензії, тому всім пацієнтам з ГХ та супутнім ЦД 2 типу доцільно проводити ДМАТ.

3.5. Оцінка реакції артеріального тиску, функціонального стану та електричної гетерогенності міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та різними типами порушення метаболізму глюкози за результатами проби з дозованим фізичним навантаженням

Пробу з дозованим фізичним навантаженням на тредмілі виконали всі учасники основної когорти дослідження. У 11 (3,9%) пацієнтів проба була визнана неінформативною через неспроможність досягти 85 % від максимальної за віком ЧСС. До аналізу відібрано 269 (96,1%) пацієнтів, які досягли критеріїв припинення тесту. Характер проби у всіх пацієнтів був визначений як «негативний» по відношенню до проявів ішемії. При порівняльному аналізі результатів тредміл-тесту між практично здоровими особами та чоловіками з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози були виявлені наступні особливості. Рівень САТ перед початком проби у хворих складав 146 (135-159) мм рт.ст., а у практично здорових чоловіків – 133 (112-139) мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Піковий САТ дорівнював у пацієнтів з ГХ

209 (188-226) мм рт.ст., а у практично здорових осіб – 176 (166-188) мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Висхідний ДАТ у чоловіків з ГХ складав 96 (88-104) мм рт.ст. проти 85 (76-89) мм рт.ст. у здорових чоловіків ( $p < 0,001$ ). ДАТ на максимальному ступені навантаження дорівнював 91 (80-102) мм рт.ст. у хворих та 78 (72-87) мм рт.ст. у практично здорових осіб ( $p < 0,001$ ). Статистично значущих відмінностей за рівнями висхідного та пікового САТ між пацієнтами з різними типами порушення метаболізму глюкози не визначено. Приріст АТ на різних ступенях проби відбувався у фізіологічних межах у 41 % пацієнтів. У 59 % чоловіків з ГХ реакцію АТ на навантаження визначили як гіпертензивну. Достовірних відмінностей за цим параметром між пацієнтами з різними типами вуглеводних порушень не виявлено. Гіпертензивна реакція на навантаження реєструвалася у 62 % хворих з нормоглікемією, у 58 % чоловіків з ІР, у 55 % обстежених з гіперглікемією натще та у 61 % осіб з ГХ та ЦД 2 типу.

ЧСС на початку проби складала 75 (67-83) уд/хв у пацієнтів основної когорти та 70 (64-80) уд/хв у практично здорових чоловіків. ЧСС на максимумі навантаження була достовірно нижчою у хворих та сягала 144 (136-151) уд/хв проти 153 (146-161) уд/хв у здорових осіб ( $p < 0,001$ ). Статистично значущої різниці за стартовою та максимальною ЧСС між пацієнтами з різними типами порушення метаболізму глюкози зафіксовано не було. Одним з показників відновлювального періоду є швидкість зниження ЧСС на першій хвилині після припинення навантаження. Він відображує функціональний стан пацієнтів, рівень їх фізичної підготовки та адекватність вегетативної регуляції ритму серця. У пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози відбувалося зниження на 23 (16-30) уд/хв, а у практично здорових чоловіків – на 26 (23-35) уд/хв ( $p < 0,01$ ). При цьому виявлені достовірні відмінності між пацієнтами з різними типами дисглікемії. У хворих з нормоглікемією медіана та міжквартильний розмах зниження ЧСС на першій хвилині відновлювального періоду склали 25 (15-30) уд/хв, у чоловіків з ІР – 24 (19-30) уд/хв, у осіб з



порушеною глікемією натще – 20 (15-25) уд/хв, а у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу – 19 (12-25) уд/хв ( $p < 0,05$ ). Отже, прогресивне ускладнення порушень вуглеводного обміну асоціюється з погіршенням функціонального стану пацієнтів з ГХ. Недостатнє зниження ЧСС у відновлювальному періоді у хворих із ГХ та ЦД 2 типу може також відображати порушення вегетативної регуляції серця.

Оцінка толерантності до фізичного навантаження у хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози виявила наступні особливості. Загальна тривалість проби була достовірно меншою у хворих основної групи та склала 7,5 (5,8-9,2) хвилини у порівнянні з 9,2 (7,6-10,5) хвилинами у практично здорових чоловіків ( $p < 0,001$ ). Рівень фізичного навантаження, якого досягли пацієнти, відповідав 9,2 (7,1-10,3) MET, а у практично здорових чоловіків дорівнював 10,3 (9,3-12,5) MET ( $p < 0,001$ ). Знижену толерантність до фізичного навантаження визначали як неспроможність досягти рівня навантаження більше 6 MET. Такий показник мали 11 % учасників з нормоглікемією, 9 % хворих з IP, 13 % чоловіків з порушеною глікемією натще та 27 % пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу ( $p < 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ). Отже, пацієнти з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози демонструють знижену толерантність до фізичного навантаження у порівнянні з практично здоровими особами. Найбільша частка хворих з низькою толерантністю до фізичного навантаження відзначається серед осіб з ГХ та ЦД 2 типу.

Однією з ознак патологічного ремоделювання міокарда ЛШ при ГХ з порушеннями метаболізму глюкози є збільшення електричної гетерогенності та нестабільності, що стає передумовою до виникнення передсердних та шлуночкових аритмій. Фізичне навантаження є одним з тригерів аритмогенезу. Нами проаналізовано поширеність та структуру порушень ритму серця, що були індуковані під час тредміл-тесту, у пацієнтів основної групи. Порушення ритму серця були індуковані у 130 чоловіків (48,3%). В структурі аритмій найчастіше реєструвалися суправентрикулярні екстрасистоли (37,7%), шлуночкові екстрасистоли (36,9%) або їх поєднання

(23,1%). У двох пацієнтів відзначали виникнення пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії. У одного пацієнта був індукований епізод нестійкої шлуночкової тахікардії. При цьому в жодному випадку не було зафіксовано клінічних та електрокардіографічних ознак ішемії, а також епізодів стійкої шлуночкової тахікардії. Аритмії реєструвалися у 54 % чоловіків з ГХ та нормоглікемією, у 45 % хворих з ІР, у 55 % пацієнтів з порушеною глікемією натще та у 39 % осіб з ЦД 2 типу. Достовірних відмінностей за частотою виникнення порушень ритму серця у хворих з різним глікемічним статусом не виявлено.

Порівняльна характеристика пацієнтів залежно від наявності індукованих порушень ритму серця визначила наступні особливості. Хворі з аритміями виявилися старшими за віком в середньому на 4 роки ( $p < 0,001$ ). Пацієнти з аритміями мали більший на 11 % ІММЛШ та на 10 % - ТІМ сонних артерій ( $p < 0,05$ ). ШКФ була нижчою на 6 % ( $p < 0,01$ ). Швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана у ранню діастолу були нижчими у пацієнтів з індукованими порушеннями ритму серця на 15 % та на 9 % відповідно ( $p < 0,01$ ). Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ була достовірно вищою серед осіб з аритміями ( $p < 0,05$ ). У хворих з порушеннями ритму серця вона фіксувалася у 77 (59%) учасників. У пацієнтів без аритмій порушення наповнення ЛШ визначалося у 62 (42%) чоловіків. ЧСС на максимумі навантаження була меншою у чоловіків з порушеннями ритму на 5 % ( $p < 0,001$ ). В цій когорті пацієнтів також відзначали достовірно вищі рівня маркера кардіального ремоделювання цистатину С на 6 % ( $p < 0,01$ ). Не було встановлено достовірних відмінностей між пацієнтами за віком, індексом маси тіла, тривалістю хвороби, прихильністю до куріння, показниками ДМАТ та толерантністю до фізичного навантаження (табл. 3.21).

**Порівняльна характеристика пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози в залежності від наявності індукованих порушень ритму серця**

Показник, од. виміру	Пацієнти без аритмій (n=139)	Пацієнти з аритміями (n=130)	p
Вік, роки	49 (43; 54)	53 (48; 59)	<0,001
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,8 (26,5;32,4)	29,7 (26,5;32,2)	>0,05
Тривалість хвороби, роки	5 (3; 10)	5 (3; 10)	>0,05
Куріння, кількість пацієнтів (%)	56 (41)	54 (42)	>0,05
ШКФ, мл/хв	98 (88; 113)	92 (81; 105)	<0,01
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	141 (131; 151)	139 (132; 149)	>0,05
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	89 (82; 94)	86 (82; 93)	>0,05
Середньодобовий пульс, уд/хв	76 (70; 82)	75 (66; 81)	>0,05
Максимальна ЧСС, уд/хв	148 (139; 153)	141 (134; 148)	<0,001
МЕТ	9,2 (7,1; 10,7)	9,1 (7; 10,2)	>0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	121 (103; 146)	134 (112; 158)	<0,05
e' септ., см/с	8,2 (6,5; 9,8)	7 (5,9; 9)	<0,01
e' лат., см/с	11 (9,2; 13)	10 (8; 12)	<0,01
E/e' середній спокою	6,5 (5,7; 7,5)	6,6 (5,6; 8)	>0,05
Діастолічна дисфункція ЛШ, кількість пацієнтів (%)	62 (44 %)	77 (59 %)	<0,05
Середня ТІМ сонних артерій, мм	0,84 (0,76; 1)	0,92 (0,8; 1,04)	<0,05
Цистатин С, мг/л	0,86 (0,76; 0,95)	0,91(0,82;1,01)	<0,01

Наступним етапом дослідження був аналіз розподілу аритмій по ступеням тредміл-тесту. Виявилось, що майже половина (46,1%) індукованих аритмій була зареєстрована протягом першого етапу проби з фізичним

навантаженням. Найчастіше фіксували поєднання передсердних та шлуночкових екстрасистол. На другому та третьому ступені тредміл-тесту поширеність аритмій виявилася приблизно однаковою – 23,8 % та 22,3 % відповідно. На другому етапі найчастіше фіксували шлуночкові екстрасистоли. Суправентрикулярні аритмії переважали на третьому ступені. На останньому етапі навантажувальної проби зафіксовано всього 7,7 % аритмій із переважанням передсердних екстрасистол (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

**Частота реєстрації індукованих порушень ритму серця в залежності від ступеня навантажувальної проби (кількість пацієнтів, %)**

Ступінь проби	Передсердні порушення ритму	Шлуночкові порушення ритму	Передсердні та шлуночкові аритмії	Всього
I	18 (30%)	20 (33,3%)	22 (36,7%)	60 (46,2%)
II	12 (38,7%)	14 (45,2%)	5 (16,1 %)	31 (23,8%)
III	14 (48,3%)	12 (41,4%)	3 (10,3%)	29 (22,3%)
IV	7 (70%)	3 (30%)	0	10 (7,7%)

Припускається, що поява аритмій вже на перших етапах проби може бути несприятливим прогностичним фактором. Було проведено порівняльний аналіз основних клініко-інструментальних характеристик пацієнтів в залежності від часу індукції аритмії. Медіана часу до виникнення навантажувальних аритмій в обстеженій когорті склала 379 секунд. Відповідно до медіани ми поділили пацієнтів на дві групи – з умовно ранньою (n=97) та пізньою (n=33) маніфестацією порушень ритму серця. Хворі з аритміями, індукованими до 379 с, були старшими за віком в середньому на 5 років ( $p < 0,001$ ). Вони мали триваліший анамнез захворювання в середньому на 1 рік ( $p < 0,05$ ). Пацієнти з порушеннями ритму мали більшу товщину інтима-медіального комплексу сонних артерій на 8 % ( $p < 0,01$ ) та нижчу толерантність до фізичного навантаження на 22 %

( $p < 0,001$ ). У них фіксували достовірно менші значення ШКФ на 9 % ( $p < 0,05$ ), середньодобового пульсу – на 6 % ( $p < 0,01$ ) та пікової навантажувальної ЧСС – на 5 % ( $p < 0,001$ ). Також у них відзначали вищу на 39 % ( $p < 0,05$ ) концентрацію маркера кардіального фіброзу – карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

**Порівняльна характеристика пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози в залежності від часу виникнення аритмій**

Показник, од. виміру	Індукція аритмій до 379 сек (n=97)	Індукція аритмій після 379 сек (n=33)	p
Вік, роки	55 (49-60)	50 (42-53)	<0,001
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29 (25,9-32,4)	29,9 (26,8-32)	>0,05
Тривалість хвороби, роки	6 (4-10)	5 (2-7)	<0,05
Куріння, кількість пацієнтів (%)	38 (39)	16 (48)	>0,05
ШКФ, мл/хв	91 (82-102)	100 (86-113)	<0,05
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	140 (132-150)	138 (132-147)	>0,05
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	86 (81-93)	87 (82-93)	>0,05
Середньодобовий пульс, уд/хв	74 (65-80)	79 (72-84)	<0,01
Максимальна ЧСС, уд/хв	139 (131-146)	146 (142-153)	<0,001
МЕТ	8 (7-10)	10,2 (9,8-11,2)	<0,001
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	137 (112-165)	124 (113-145)	>0,05
e' септ., см/с	7 (5,5-8,6)	7,8 (6,4-10)	>0,05
e' лат., см/с	9,3 (7,8-11,6)	10,9 (9,6-12,4)	>0,05
E/e' середній спокою	6,7 (5,7-8)	6,4 (5,3-8)	>0,05
Діастолічна дисфункція ЛШ, кількість пацієнтів (%)	61 (63 %)	16 (48 %)	>0,05
Середня ТІМ сонних артерій, мм	0,94 (0,81-1,1)	0,87 (0,78-0,93)	<0,01
PCP, нг/мл	114 (64-179)	70 (57-132)	<0,05

Нами були встановлені предиктори виникнення порушень ритму серця на ранніх етапах проби (табл. 3.24.)

Таблиця 3.24

**Предиктори порушень ритму серця у хворих на гіпертонічну хворобу за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса**

Фактор	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	ВР (ДІ)	р	ВР (ДІ)	р
Вік > 50 років	2,28 (1,56-3,32)	<0,001	1,64 (1,07-2,52)	<0,05
ШКФ < 95 мл/(хв.*1,73 м <sup>2</sup> )	1,64 (1,16-2,33)	<0,01	1,38 (0,95-2)	>0,05
Висока добова варіабельність АТ	1,58 (1,12-2,24)	<0,05	1,33 (0,91-1,93)	>0,05
Нічна гіпертензія	1,68 (1,14-2,47)	<0,01	1,28 (0,86-1,92)	>0,05
Толерантність до фізичного навантаження < 6 МЕТ	3,07 (1,89-4,97)	<0,001	2,08 (1,24-3,51)	<0,01
Індекс ММЛШ > 134 г/м <sup>2</sup>	1,8 (1,27-2,54)	<0,01	1,42 (0,93-2,16)	>0,05
e' септ. < 7,4 см/с	1,95 (1,37-2,78)	<0,001	1,24 (0,71-2,15)	>0,05
Концентрична гіпертрофія ЛШ	1,46 (1,03-2,08)	<0,05	1,04 (0,69-1,56)	>0,05
Діастолічна дисфункція ЛШ	1,77 (1,25-2,51)	<0,01	0,87 (0,5-1,49)	>0,05
ТІМ > 0,84 мм	1,9 (1,31-2,75)	<0,001	1,23 (0,82-1,87)	>0,05
Цистатин С > 0,88 мг/л	1,79 (1,26-2,56)	<0,01	1,67 (1,14-2,42)	<0,01

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

В результаті однофакторного регресійного аналізу виявлено 11 факторів ризику ранніх індукованих аритмій. Незалежними серед них стали вік понад 50 років, низька толерантність до фізичного навантаження (менше 6 MET) та значення цистатину С більше 0,88 мг/л.

Також був визначений розподіл аритмій за часом їх виникнення в залежності від типу порушення вуглеводного обміну. Рання індукція порушень ритму серця відзначалася в 69 % пацієнтів з нормоглікемією, у 72 % хворих з IP та у 76 % обстежених із порушеною глікемією натще. При поєднанні ГХ із ЦД 2 типу індукція аритмій під впливом фізичного навантаження в 100 % випадків відбувалася виключно на ранніх ступенях тредміл-тесту ( $p < 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Таким чином, у 60 % пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози відзначається гіпертензивна реакція при проведенні тредміл-тесту. Вона асоціюється із достовірним зниженням толерантності до фізичного навантаження, особливо в когорті із супутнім ЦД 2 типу. У хворих із діабетом також фіксується недостатньо адекватне зниження ЧСС у відновлювальному періоді, що є ознакою порушення вегетативної регуляції ритму серця. Фізичне навантаження є тригером порушень ритму серця, що визначаються майже у половині пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Найчастішими аритміями є суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, а також їх поєднання. Пацієнти з індукованими порушеннями ритму серця є старшими за віком, мають значну поширеність діастолічної дисфункції ЛШ та більш тяжке ураження органів-мішеней. В цій когорті пацієнтів також відзначається достовірно вищий рівень маркера кардіального ремоделювання цистатину С. Збільшення віку хворих та стажу гіпертензії, низька толерантність до фізичного навантаження, наявність міокардіального фіброзу, каротидного атеросклерозу та зниження ШКФ асоціюються з маніфестацією аритмій вже на ранніх ступенях тредміл-тесту. Незалежними предикторами ранньої індукції аритмій під час тредміл-тесту є вік більше 50

років, толерантність до фізичного навантаження на рівні менше 6 MET, а також концентрація цистатину С більше 0,88 мг/л.

Результати розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Колесник М. Ю. Виявлення ознак підвищення тиску наповнення лівого шлуночка за допомогою стрес-ехокардіографії з дозованим фізичним навантаженням у чоловіків з неускладненою артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Серце і судини. – 2014. – № 3. – С. 44–52.
2. Колесник М. Ю. Стан діастолічної функції лівого шлуночка в стані спокою та після фізичного навантаження в чоловіків з артеріальною гіпертензією та порушеннями метаболізму глюкози / М. Ю. Колесник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – № 3 (49). – С. 91–97.
3. Kolesnyk M. Y. Speckle tracking echocardiography in hypertensive males with glucose metabolism disorders / M. Y. Kolesnyk // Запорозж. мед. журн. – 2014. – Vol. 6 (87). – P. 4–10.
4. Колесник М. Ю. Кардіотрофін-1 - новий маркер ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії з порушення метаболізму глюкози (клініко-експериментальне дослідження) / М. Ю. Колесник // Одеський мед. журн. – 2014. – № 6 (146). – С. 65–72.
5. Колесник М. Ю. Вплив інсулінорезистентності на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у чоловіків з неускладненою артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Буковинський мед. вісник. – 2014. – № 4 (72). – С. 55–60.
6. Колесник М. Ю. Вплив постнавантаження та типу геометрії лівого шлуночка на показники деформації міокарда у чоловіків з артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Вісник наук. досліджень. – 2014. – № 4 (77). – С. 51–55.
7. Колесник М. Ю. Деформація міокарда лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії: зв'язок з параметрами добового моніторингу артеріального тиску / М. Ю. Колесник // Світ медицини і біології. – 2015. – № 1 (48). – С. 35–39.



8. Колесник М. Ю. Інформативність С-термінального фрагмента проколагена І типу у виявленні прихованої серцевої недостатності у чоловіків з артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XX (1). – С. 35–41.
9. Колесник М. Ю. Цистатин С як маркер ремоделювання міокарда в чоловіків з артеріальною гіпертензією без хронічної хвороби нирок / М. Ю. Колесник // Серце і судини. – 2015. – № 3. – С. 73–80.
10. Дзяк Г. В. Досвід використання спекл-трекінг ехокардіографії для оцінки структурно-функціонального стану серця / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 4. – С. 15–21.
11. Дзяк Г. В. Двовимірний спекл-трекінг ехокардіографія - нова технологія дослідження кінетики та деформації міокарда. Методологія та референтні значення / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Медичні перспективи. – 2012. – Т. XVII, № 2. – С. 22–27.
12. Дзяк Г. В. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертензией и разной степенью гипертрофии левого желудочка / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Кардиология. – 2014. – № 6 (54). – С. 9–14.
13. Колесник М. Ю. Предикторы возникновения нарушений ритма сердца у больных артериальной гипертензией во время проб с физической нагрузкой / М. Ю. Колесник, М. В. Соколова // Georgian Medical News. – 2014. – № 2 (227). – С. 37–42.
14. Колесник М. Ю. Предиктори порушень ритму серця, що індуковані на ранніх етапах тредміл-тесту, у чоловіків з артеріальною гіпертензією / М. Ю. Колесник, М. В. Соколова // Патологія. – 2014. – № 2. – С. 45–51.
15. Пат. № 94009 Україна, МПК (2014.01) А61В 8/00. Спосіб діагностики ураження міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу без ознак гіпертрофії лівого шлуночка / Колесник М. Ю. ; заявник і

патентовласник Запорізь. держ. мед. ун-т. – № u201404810 ; заявл. 05.05.14 ; опубл. 27.10.14, Бюл. № 20.

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

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

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

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

20. Колесник М. Ю. Використання діастолічної стрес-ехокардіографії із фізичним навантаженням у хворих на гіпертонічну хворобу з інсулінорезистентністю / М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток № 1 : матеріали XIII Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 26-28 вер. 2012 р.). – С. 64.

21. Колесник М. Ю. Воспроизводимость показателей спекл-трекинг эхокардиографии при обследовании практически здоровых лиц / М. Ю.

Колесник // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (3-5 окт., 2012 г.). – М., 2012. – С. 218.

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

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

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

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

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

27. Колесник М. Ю. Параметри деформації міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням / М.

Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток № 4 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2014 р.). – С. 55.

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

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

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

31. Дзяк Г. В. Рання діагностика структурно-функціональних змін серця у хворих на гіпертонічну хворобу методом спекл-трекінг ехокардіографії / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток № 1 : матеріали XIII Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 26-28 вер. 2012 р.). – С. 18.

32. Kolesnyk M. Y. Relationship between biochemical markers of cardiac remodelling and postexercise elevation of left ventricular filling pressure in arterial hypertension / M. Y. Kolesnyk, G. V. Dzyak // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (suppl. 1). – P. 197.

33. Left ventricular myocardial deformation in arterial hypertension with different types of glucose metabolism disorders / M. Y. Kolesnyk, G. V. Dzyak, Y. Y. Riznyk, O. V. Kovalyova // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16 (suppl. 2). – P. 61–62.

**РОЗДІЛ 4**  
**МЕХАНІЗМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО**  
**РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА НА МОДЕЛІ**  
**ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ**  
**ГЛЮКОЗИ**

4.1. Особливості структурного ремоделювання та патоморфологічних змін міокарда лівого шлуночка у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним цукровим діабетом

При морфологічному дослідженні міокарда ЛШ спонтанно гіпертензивних щурів було виявлено, що їх міофібрили розташовані під прямим кутом одна до одної. Це свідчило про порушення просторової орієнтації саркомера. У щурів зі спонтанною гіпертензією спостерігали меншу площу ядер кардіоміоцитів з паралельним зниженням в них концентрації РНК. Також відзначалося достовірне зниження ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта та щільності ядер порівняно з нормотензивними тваринами, що свідчило про формування патологічної гіпертрофії (табл. 4.1).

У спонтанно гіпертензивних тварин з експериментальним ЦД площа ядер кардіоміоцитів збільшувалася в порівнянні з інтактними тваринами лінії Вістар та щурами лінії SHR без ЦД. Проте, у цій групі відзначали найменшу щільність ядер на  $1 \text{ мм}^2$  тканини міокарда. Вміст РНК в цитоплазмі був меншим у гіпертензивних тварин з ЦД, що відображує порушення процесів біосинтезу в міокарді. Таким чином, в умовах експериментального ЦД фіксується пригнічення білоксинтезуючої функції кардіоміоцитів. Це може бути результатом енергодефіцитного стану.

**Морфометричні характеристики міокарда щурів, (M±m)**

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
Площа ядра кардіоміоцита, мкм <sup>2</sup>	12,59±0,08	11,34±0,09*‡	13,02±0,16*§
Концентрація РНК в ядрах кардіоміоцитів, Оог	0,231±0,001	0,186±0,001*	0,184±0,001*
Концентрація РНК в цитоплазмі кардіоміоцитів, Оог	0,0888±0,0008	0,0892±0,0005*‡	0,0855±0,0005*§
Щільність ядер, мм <sup>-2</sup>	4818±55	2842±38*‡	2566±48*§
Ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт	0,0603±0,0007	0,0318±0,0004*	0,0333±0,0007*

Примітки:

1. Проаналізовано не менш 300 ділянок міокарда із загальною кількістю вимірювань не менше 15000;
2. \* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар;
3. § - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR без ЦД;
4. ‡ - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR із ЦД.

Для дослідження формування гіпертрофії ЛШ проаналізовано рівень експресії КТ-1. Цей ліганд є потужним індуктором гіпертрофії та регулятором вуглеводного обміну одночасно. Площа флюоресценції до кардіотрофіну-1 була на 5 % вищою у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД та на 27 % у щурів з гіпертензією та експериментальним ЦД по відношенню до нормотензивних тварин ( $p < 0,05$ ). Інтенсивність флюоресценції КТ-1 підвищувалась на 22 % у інтактних щурів лінії SHR та на 170% у щурів SHR з ЦД при порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ). Питомий вміст протеїну збільшувався на 18 % в другій експериментальній групі та на 315% в третій групі порівняно із нормотензивними щурами ( $p < 0,05$ ). Наявність ЦД у гіпертензивних щурів збільшувала площу флюоресценції до

кардіотрофіну-1 на 28 %, її інтенсивність – на 121 %, а питомий вміст – на 166 % по відношенню до спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2; рис. 4.1, 4.2).

Таблиця 4.2

**Показники експресії кардіотрофіну-1 та аннексину V в міокарді щурів, (M±m)**

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
<b>Кардіотрофін-1</b>			
Площа флюоресценції до кардіотрофіну-1, %	11,9±0,17	12,5±0,17*‡	15,1±0,21*§
Інтенсивність флюоресценції кардіотрофіну-1, O <sub>IF</sub>	0,139±0,003	0,17±0,006*‡	0,376±0,017*§
Питомий вміст кардіотрофіну-1, O <sub>IF</sub> /мм <sup>2</sup>	17502±530	20712±810‡	55132±2327*§
<b>Аннексин V</b>			
Площа флюоресценції до аннексину V, %	13,9±0,16	15,5±0,14*‡	17,9±0,09*§
Інтенсивність флюоресценції аннексину V, O <sub>IF</sub>	0,126±0,004	0,15±0,005*	0,15±0,006*
Питомий вміст аннексину V, O <sub>IF</sub> /мм <sup>2</sup>	21348±662	22859±727	23581±919

Примітки:

1. Проаналізовано не менш 100 ділянок міокарду із загальною кількістю вимірювань не менше 80000.
2. \* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар;
3. § - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR без ЦД;
4. ‡ - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR із ЦД.

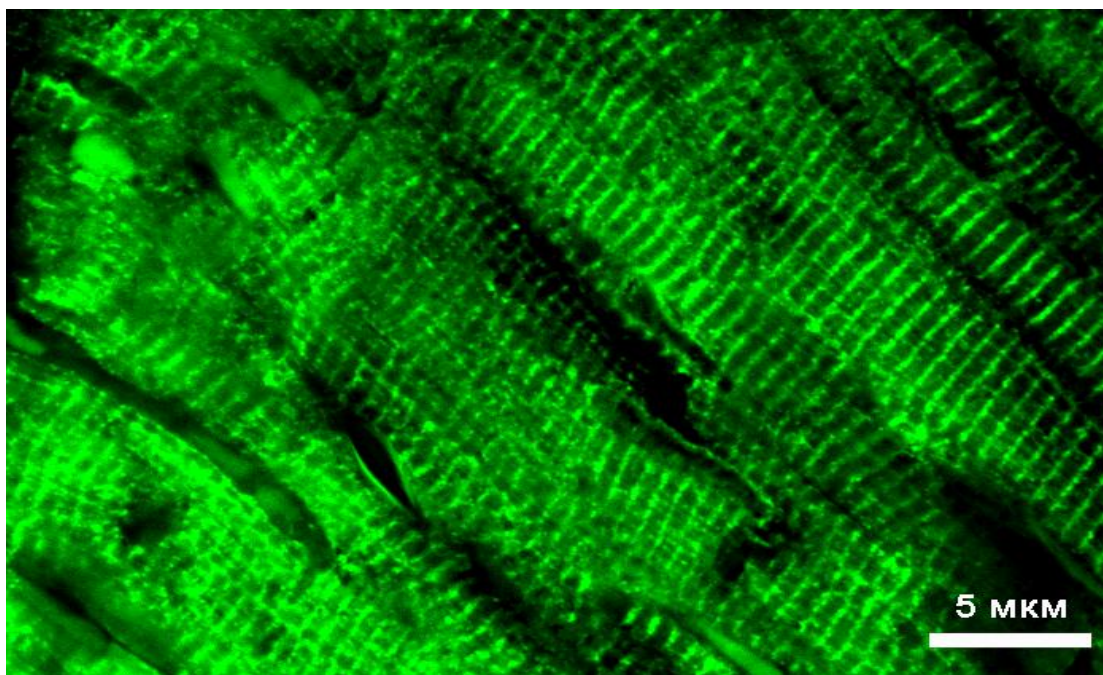


Рис. 4.1. Міокард щура лінії SHR із ЦД з поздовжнім розташуванням волокон. Реакція непрямой імунофлуоресценції з кролячими поліклональними антитілами до кардіотрофіну-1 щура. Об'єктив зі збільшенням 63х.

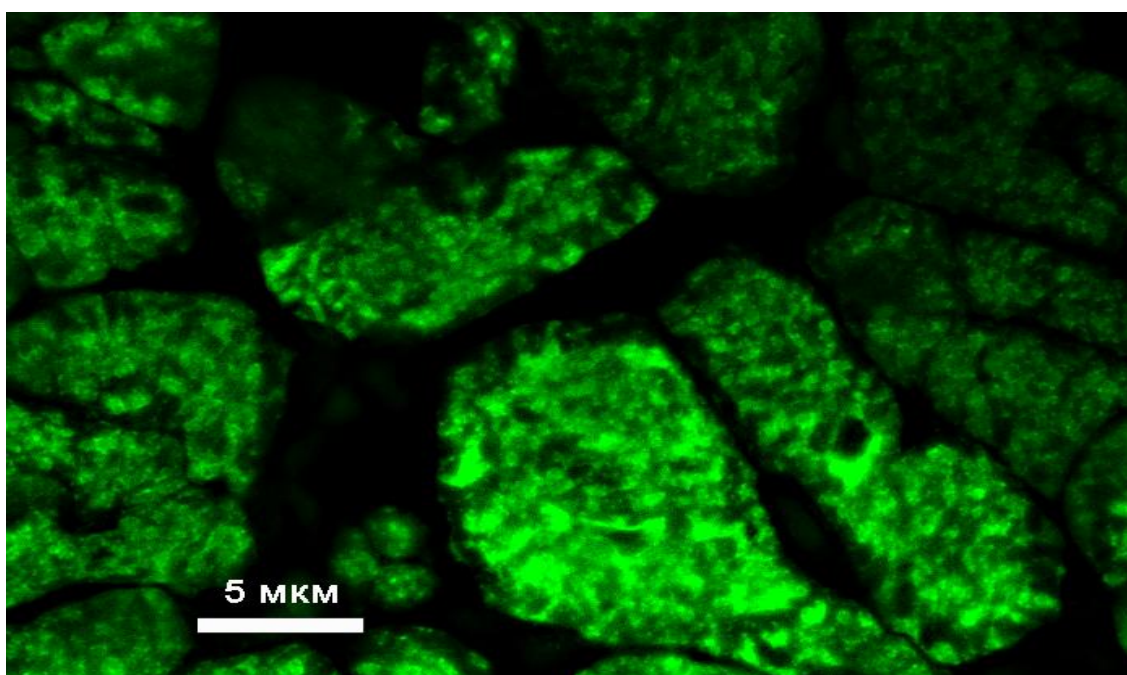


Рис 4.2. Міокард щура лінії SHR із ЦД з поперечним розташуванням волокон. Реакція непрямой імунофлуоресценції з кролячими поліклональними антитілами до кардіотрофіну-1 щура. Об'єктив зі збільшенням 63х.



Іншим аспектом ремоделювання міокарда при гіпертензії з порушеннями метаболізму глюкози є ініціація процесів апоптозу кардіоміоцитів. Для оцінки апоптозу вивчали експресію аннексину V. Під час апоптозу клітини вивільняють фосфатиділсерін на зовнішню мембрану. Аннексин V з високою афінністю зв'язує фосфатиділсерін, що дозволяє використовувати маркер в якості високоспецифічного агента для визначення апоптичних клітин. Площа флюоресценції до аннексину V у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД була збільшеною на 11 %, а у щурів з ЦД – на 29 % по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ). Інтенсивність флюоресценції аннексину V була вищою на 19 % в обох групах гіпертензивних щурів порівняно із нормотензивними тваринами ( $p < 0,05$ ). Питомий вміст маркера був співставним у всіх експериментальних групах ( $p > 0,05$ ). Проте, за наявності ЦД у гіпертензивних тварин площа флюоресценції до аннексину V збільшувалася на 15,5 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3).

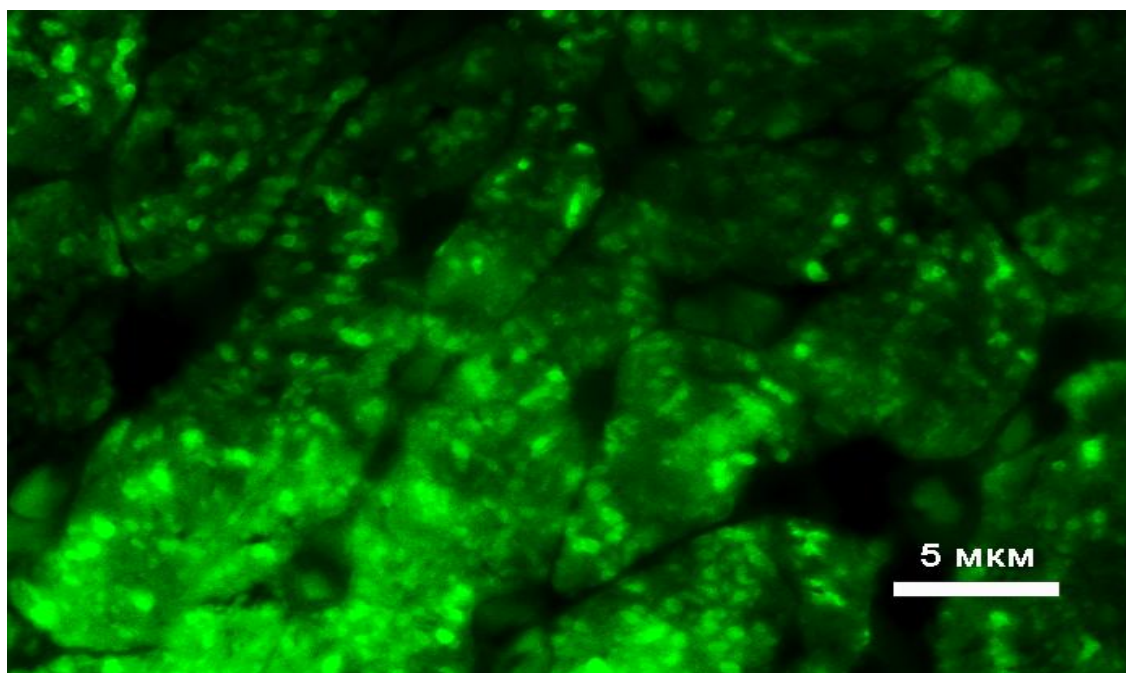


Рис 4.3. Міокард щура лінії SHR із ЦД з поперечним розташуванням волокон. Реакція непрямой імунофлюоресценції з кролячими поліклональними антитілами до аннексину V щура. Об'єктив зі збільшенням 63х.

Принциповою відмінною ознакою фізіологічної гіпертрофії ЛШ від патологічної є структурні зміни інтерстиціального матрикса, що полягають у накопиченні колагену I та III типу та формуванні міокардіального фіброзу. Проте, міокардіальна жорсткість та еластичність регулюється не тільки вмістом колагену, але й залежить від властивостей тайтину – білку саркомеру кардіоміоцитів. Нами зафіксовано достовірне збільшення площі, інтенсивності флюоресценції, питомого вмісту тайтину в міокарді щурів лінії SHR без ЦД порівняно з нормотензивними тваринами (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Показники експресії тайтину та колагену I типу в міокарді щурів,  
(M±m)**

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
<b>Тайтин</b>			
Площа флюоресценції до тайтину, %	14,4±0,23	17,8±0,13*‡	14,7±0,14 <sup>§</sup>
Інтенсивність флюоресценції тайтину, O <sub>IF</sub>	0,19±0,01	0,24±0,008*‡	0,21±0,01 <sup>§</sup>
Питомий вміст тайтину, O <sub>IF</sub> /мм <sup>2</sup>	27879±1389	42620±1425*‡	31128±1338 <sup>§</sup>
<b>Колаген I типа</b>			
Площа флюоресценції до колагену I типа, %	0,8±0,06	1,08±0,05*	1,12±0,05*
Інтенсивність флюоресценції колагену I типа, O <sub>IF</sub>	0,34±0,02	0,45±0,01*‡	1,1±0,01* <sup>§</sup>
Питомий вміст колагену I типа, O <sub>IF</sub> /мм <sup>2</sup>	2461±261	5050±326*‡	12468±638* <sup>§</sup>
Тайтин/колагеновий коефіцієнт	11,3±0,6	8,4±0,54*‡	2,5±0,21* <sup>§</sup>

Примітки:

- \* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар;
- § - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR без ЦД;
- ‡ - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR із ЦД.

Площа флюоресценції до тайтину збільшилася на 23,6 %, інтенсивність – на 26,3 %, а питомий вміст – на 52,9 % ( $p < 0,05$ ). В той же час у щурів SHR із експериментальним ЦД показники експресії тайтину були співставними із тваринами лінії Wistar ( $p > 0,05$ ). Питомий вміст тайтину у щурів із ЦД був на 27 % нижчим, ніж у інтактних щурів із спонтанною гіпертензією ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.4).

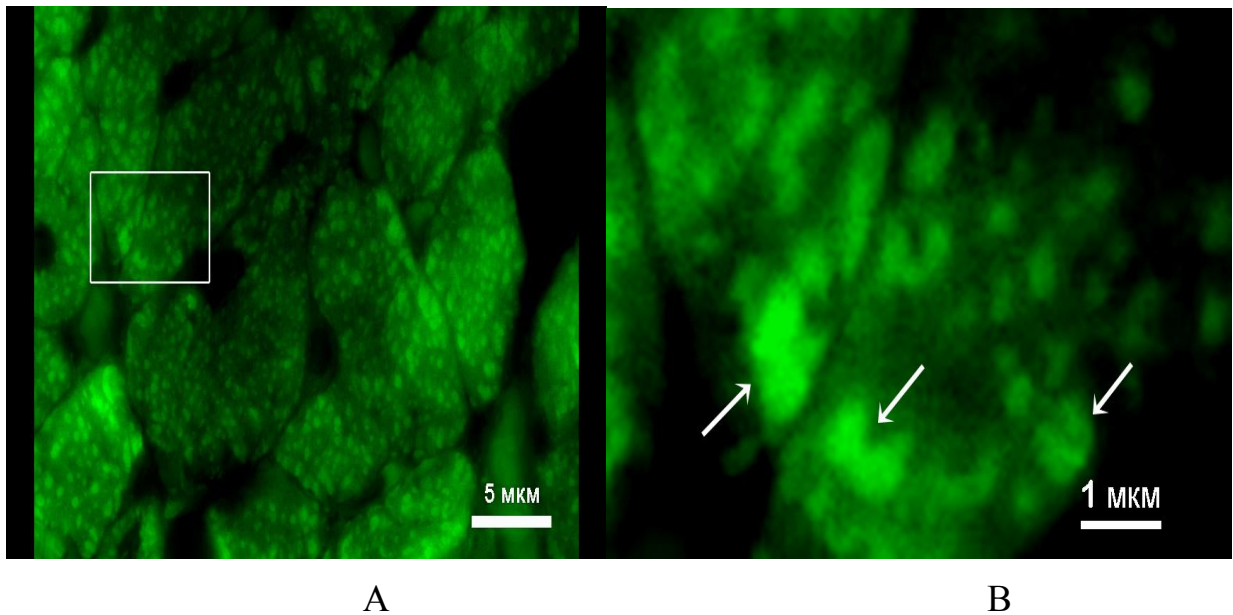


Рис. 4.4. Міокард щура лінії SHR. Реакція непрямой імунофлюоресценції з мишиними моноклональними антитілами

При дослідженні міокардіального фіброзу було зареєстровано, що площа флюоресценції колагену I типу була на 35 % вищою у щурів зі спонтанною гіпертензією без ЦД та на 40% у щурів з ЦД порівняно з нормотензивними тваринами ( $p < 0,05$ ). Інтенсивність флюоресценції збільшувалась на 32 % у щурів без ЦД та на 223 % у тварин з експериментальним ЦД ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.5). Питомий вміст колагену I типу збільшувався в 2 рази в другій групі та у 5 разів в третій експериментальній групі по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ). Індукція ЦД гіпертензивних щурам збільшувала інтенсивність флюоресценції колагену на 144 %, а питомий вміст – на 147 % ( $p < 0,05$ ).

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

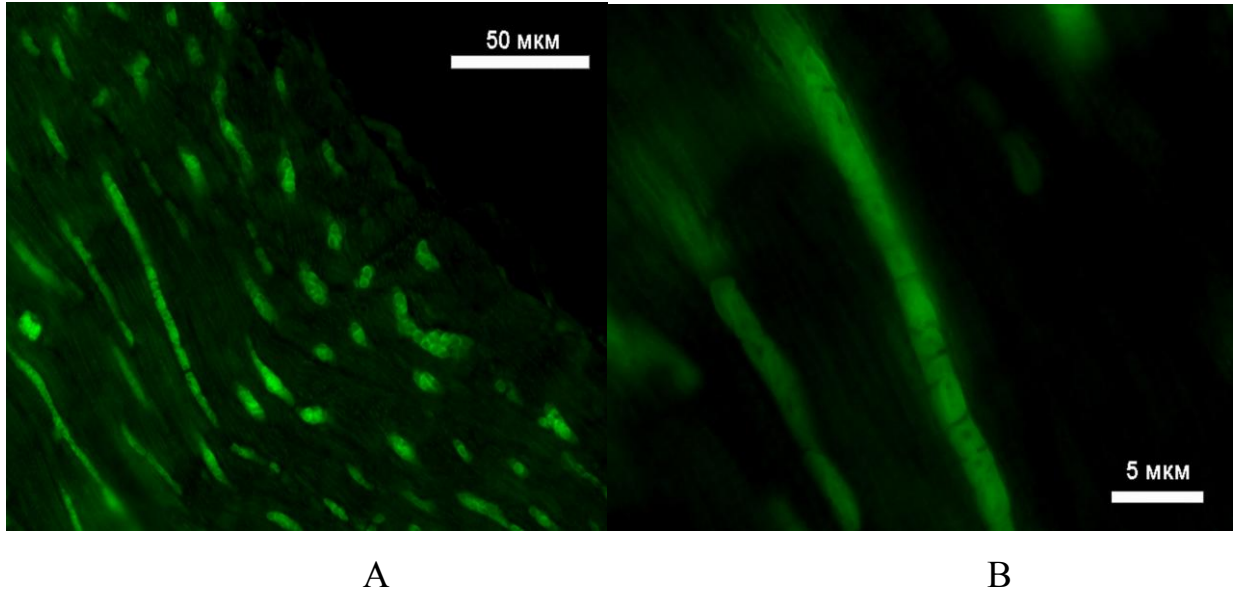


Рис. 4.5. Міокард щура лінії SHR. Реакція непрямой імуофлюоресценції з мишиними моноклональними антитілами до колагену. Об'єкти з збільшенням 20х (А) та 63х (В).

У щурів з гіпертензією та ЦД має місце більш виражений міокардіальний фіброз без компенсаторних змін загального вмісту тайтину. Взаємовідносини між колагеном та тайтином грають велику роль у визначенні міокардіальної жорсткості. Вважається, що тайтином контролюється розтягнення міофібрил у фізіологічних межах, а колаген перешкоджає надмірному розтягуванню міокарда. Запропоновано коефіцієнт співвідношення між питомим вмістом тайтину та колагену I типу, який засвідчив найбільшу схильність до прогресування фібротичних змін в третій експериментальній групі. У нормотензивних щурів Wistar коефіцієнт склав  $11,3 \pm 0,6$ , у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД -  $8,4 \pm 0,54$ , а у гіпертензивних щурів із ЦД -  $2,5 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ). Значення цього показника у щурів з гіпертонією та ЦД вказують на формування поступового дисбалансу

у вмісті протеїнів міокарду, що обумовлюють його пружно-еластичні властивості, у бік збільшення міокардіальної жорсткості. Це стає підґрунтям для порушення, передусім, діастолічної функції ЛШ.

Таким чином, морфологічні зміни кардіоміоцитів у гіпертензивних щурів з експериментальним цукровим діабетом характеризуються зниженням кількості ядер на одиницю площі та нижчим ядерно-цитоплазматичним коефіцієнтом порівняно з інтактними гіпертензивними тваринами. У спонтанно гіпертензивних щурів з цукровим діабетом реєструється зниження біосинтезу РНК в ядрі і цитоплазмі кардіоміоцитів порівняно з гіпертензивними щурами без діабету. Порушення метаболізму глюкози у спонтанно гіпертензивних щурів асоціюється з надлишковим накопиченням колагену I типу без компенсаторного збільшення питомого вмісту тайтину в міокарді порівняно з тваринами з гіпертензією без діабету. При експериментальному цукровому діабеті у спонтанно гіпертензивних щурів відзначається достовірне збільшення питомого вмісту регулятора гіпертрофії кардіоміоцитів кардіотрофіна-1 та незначне підвищення інтенсивності апоптозу кардіоміоцитів порівняно з інтактними гіпертензивними щурами.

4.2. Стан мітохондріальної функції та енергетичного обміну кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним цукровим діабетом

Одним з патогенетичних механізмів порушення регуляції АТ розглядається енергодефіцит. Як відомо, ключовими продуцентами енергії в клітинах є мітохондрії, які утворюють АТФ шляхом окисного фосфорилування. У зв'язку з цим нами було досліджено особливості функціонування мітохондрій у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальною гіперглікемією. Для вивчення енергопродукуючої функції нами проаналізовано вміст аденілових нуклеотидів та лактату в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів. Концентрація АТФ у щурів зі

спонтанною гіпертензією без ЦД знижувалася на 23 %, а у щурів з гіпертензією та ЦД на 40,9 % порівняно з нормотензивними тваринами ( $p < 0,05$ ). За наявності експериментальної гіперглікемії у гіпертензивних щурів вміст АТФ був нижчим на 23 % ( $p < 0,05$ ), що свідчило про більшу вираженість енергетичного дефіциту. Концентрація АДФ була вищою на 45,5 % у щурів другої групи та на 33,3 % у тварин третьої групи порівняно до щурів першої групи ( $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей у вмісті АДФ між експериментальними тваринами другої та третьої групи виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Встановлено статистично значуще підвищення АМФ у гіпертензивних щурів без ЦД на 33,3 % та на 92,3 % у спонтанно гіпертензивних щурів з ЦД порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Концентрація АМФ за наявності ЦД збільшувалася у щурів з гіпертензією на 44,2 % ( $p < 0,05$ ). Вміст лактату достовірно не відрізнявся у щурів лінії SHR без ЦД по відношенню до контролю, а у щурів з ЦД знижувався на 28,3 % ( $p < 0,05$ ). Дефіцит лактату, що розглядається як альтернативний енергетичний субстрат, може бути відображенням вторинної мітохондріальної дисфункції, що поглиблюється в умовах гіпертензії та гіперглікемії (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Вміст лактату та аденолових нуклеотидів в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів, (M±m)**

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
АТФ, мкмоль/ г тканини	2,369±0,118	1,816±0,066* ‡	1,399±0,044*§
АДФ, мкмоль/ г тканини	0,55±0,016	0,8±0,04*	0,733±0,058*
АМФ, мкмоль/ г тканини	0,207±0,02	0,276±0,015* ‡	0,398±0,028*§
Лактат, мкмоль/г тканини	4,076±0,177	3,904±0,097‡	2,921±0,383*§

Примітки:

- \* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар;
- § - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR без ЦД;
- ‡ - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR із ЦД.



При поглибленому аналізі вмісту макроергічних з'єднань визначені статистично значущі відмінності енергетичного заряду, що відображує ступінь наповнення високоенергетичними зв'язками системи АТФ-АДФ-АМФ. У щурів зі спонтанною гіпертензією без ЦД реєстрували зниження енергетичного заряду на 14,9 %, а у гіпертензивних щурів з ЦД на 13,9 % порівняно з нормотензивними тваринами ( $p < 0,05$ ). Показник енергетичного потенціалу, що свідчить про зміни в активності дихального ланцюга мітохондрій, знизився на 58,3 % у інтактних гіпертензивних щурів та на 53,2 % відносно контролю ( $p < 0,05$ ). Індекс фосфорилування, що характеризує співвідношення між АТФ та пулом АДФ-АМФ, був меншим на 57,4 % у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД та на 60 % у щурів з експериментальним ЦД ( $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей у значеннях енергетичного заряду та потенціалу, індексу фосфорилування між другою та третьою експериментальними групами не виявлено ( $p > 0,05$ ). Показник термодинамічного контролю дихання, що відображує залежність активності дихального ланцюга мітохондрій від процесу фосфорилування, знизився на 30,9 % у щурів зі спонтанною гіпертензією та ЦД ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Показники енергетичного метаболізму в мітохондріальній фракції  
кардіоміоцитів щурів, (M±m)**

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
Енергетичний заряд	3,242±0,13	2,76±0,05*	2,792±0,043*
Енергетичний потенціал	4,307±0,408	1,795±0,136*	2,014±0,277*
Індекс фосфорилування	3,127±0,129	1,332±0,1*	1,252±0,087*
Термодинамічний контроль дихання	2,8±0,256	2,94±0,16‡	1,934±0,267*§

Примітки:

- \* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар;
- § - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR без ЦД;
- ‡ - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR із ЦД.

Регулятором нормального функціонування мітохондрій вважається МП. За нашими даними інтенсивність кальцій-індукованого відкриття МП була найвищою у щурів зі спонтанною гіпертензією та експериментальним ЦД та складала  $0,348 \pm 0,01$  (рис. 4.6). У гіпертензивних щурів без ЦД цей показник був нижчим у 2,38 рази та складав  $0,146 \pm 0,012$  ( $p < 0,05$ ). У нормотензивних тварин лінії Вістар інтенсивність відкриття МП дорівнювала  $0,018 \pm 0,001$  ( $p < 0,05$ ). Цей показник був меншим у 8,1 рази значення у щурів з гіпертензією без ЦД та у 19,3 рази у щурів з гіпертензією та експериментальним ЦД ( $p < 0,05$ ).

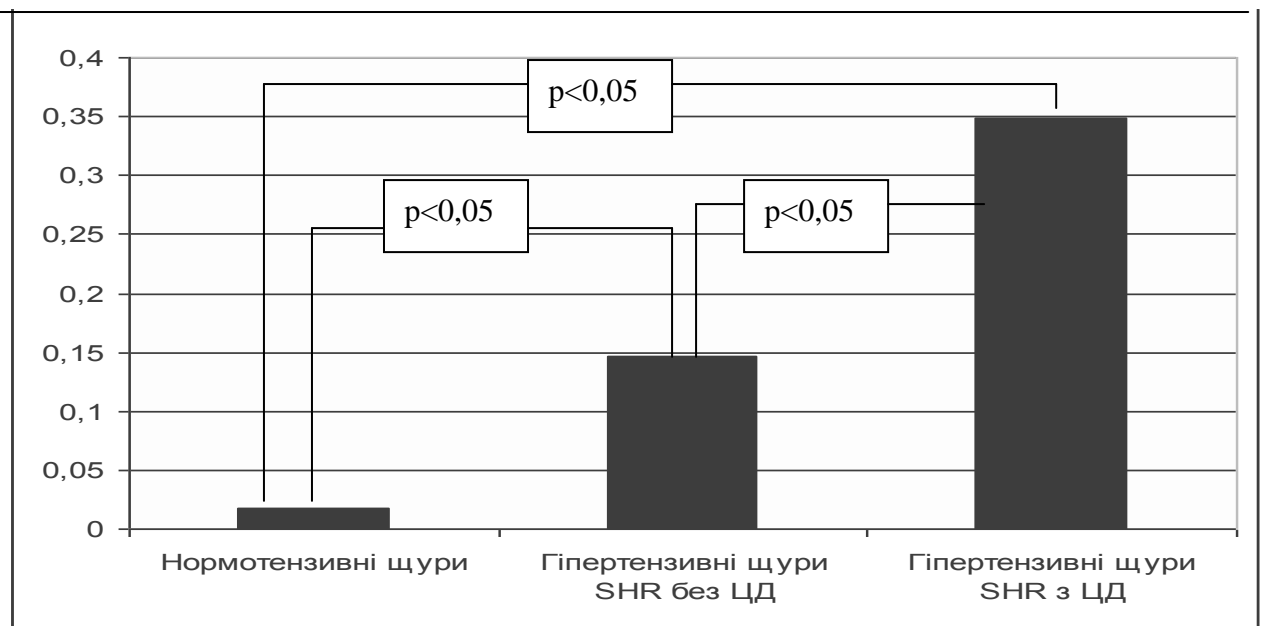


Рис. 4.6. Інтенсивність відкриття мітохондріальної пори ( $\Delta$ ) кардіоміоцитів щурів.

Результатом системної мітохондріальної дисфункції є інтенсивна генерація активних форм кисню, що веде до пошкодження білків мітохондрій та інших клітинних компонентів. Слід зазначити, що у спонтанно гіпертензивних щурів підвищується прооксидантний потенціал мітохондрій кардіоміоцитів. Вміст продуктів спонтанної окисної модифікації мітохондріальних білків (ОМБ) був достовірно вищим у всіх експериментальних групах порівняно з контролем (табл. 4.6).



**Показники окислювального пошкодження білків в  
мітохондріальній фракції кардіоміоцитів щурів, (M±m)**

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
<b>Спонтанна окислювальна модифікація білків</b>			
Альдегідфенілгідрозони, ооп/г	6,863±0,4	22,844±2,337*	28,849±1,035*
Кетонфенілгідрозони, ооп/г	5,511±0,533	17,577±2,115* ‡	25,547± 0,706*§
<b>Стимульована окислювальна модифікація білків</b>			
Альдегідфенілгідрозони, ооп/г	10,266±0,847	29,819±3,008* ‡	20,312±1,244*§
Кетонфенілгідрозони, ооп/г	6,288±0,588	16,898±1,288*	16,789±0,895*

Примітки:

- \* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар;
- § - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR без ЦД;
- ‡ - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR із ЦД.

Рівень альдегідфенілгідрозонів був у 3,3 рази вищим у щурів з гіпертензією без ЦД та у 4,2 рази – у спонтанно гіпертензивних щурів з гіперглікемією ( $p < 0,05$ ). Вміст кетонфенілгідрозонів був більшим у 3,19 рази у тварин другої групи та в 4,63 рази в третій групі по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ). Також у спонтанно гіпертензивних щурів було виявлено збільшення маркерів стимульованої ОМБ. У щурів з гіпертензією без ЦД рівень альдегідфенілгідрозонів був збільшеним у 2,9 рази, а щурів з гіпертензією та ЦД – у 2 рази ( $p < 0,05$ ). Концентрація кетонфенілгідрозонів була підвищеною у 2,7 рази у експериментальних тварин другої групи та у 2,67 рази в третій групі порівняно з нормотензивними щурами ( $p < 0,05$ ). Показники стимульованої окислювальної модифікації білків у гіпертензивних щурів не відрізнялися в залежності від ЦД ( $p > 0,05$ ).

Підвищення маркерів стимульованої ОМБ свідчить про виснаження антиоксидантних резервів в мітохондріях. В мітохондріях міокарда

спонтанно гіпертензивних щурів з цукровим діабетом більш висока інтенсивність стимульованої окислювальної модифікації білків обумовлена порушенням реакцій пентозофосфатного шунта та дефіцитом НАДФН, необхідного для нормального функціонування глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи.

Таким чином, в умовах експериментальної гіперглікемії у щурів зі спонтанною гіпертензією формується виражений енергодефіцит, який виникає внаслідок системної мітохондріальної дисфункції. Остання полягає у зниженні продукції АТФ та лактату в мітохондріях кардіоміоцитів, порушенні процесу окисного фосфорилування, підвищенні прооксидантного потенціалу та збільшенні проникності МП.

#### 4.3. Стан системи оксиду азоту в кардіоміоцитах спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним цукровим діабетом

Нами вивчено вміст нітритів та конституціональної NO-синтази в цитоплазмі та мітохондріях кардіоміоцитів щурів (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

#### Показники системи оксиду азоту в цитозольній та мітохондріальній фракціях кардіоміоцитів щурів, (M±m)

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
Цитозольна фракція			
Нітрити, мкмоль/г тканини	12,233±0,786	7,762±0,678*	6,358±0,8*
NOS, мкмоль НАДФ/хв/г білка	9,748±0,756	5,155±0,64*	5,485±0,31*
Мітохондріальна фракція			
Нітрити, мкмоль/г тканини	16,338±1,061	6,203±0,952*	6,745±0,497*
NOS, кмоль НАДФ/хв/г білка	4,369±0,264	1,876±0,079*	2,427±0,201*

Примітка.\* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар.

Концентрація нітритів була зниженою на 36,5 % в цитозольній фракції та на 62 % в мітохондріальній фракції кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів без гіперглікемії ( $p < 0,05$ ). За наявності ЦД у щурів з гіпертензією нітрити знижувалися на 48 % в цитозольній фракції та на 58,7 % в мітохондріальній фракції по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ). У спонтанно гіпертензивних щурів без діабету визначено дефіцит конституціональної NO-синтази, що полягав у зниженні її рівня на 47 % в цитозольній фракції та на 57,1 % – в мітохондріальній порівняно з нормотензивними щурами ( $p < 0,05$ ). У щурів з гіпертензією та ЦД концентрація NO-синтази була меншою на 43,7 % та 44 %, відповідно в цитозольній та мітохондріальній фракціях кардіоміоцитів ( $p < 0,05$ ). Нами не зафіксовано статистично значущих відмінностей між другою та третьою експериментальними групами за вмістом нітритів та конституціональної NO-синтази ( $p > 0,05$ ).

У якості маркера оксидативного стресу вивчено концентрацію нітротирозину в тканині міокарда (рис 4.7).

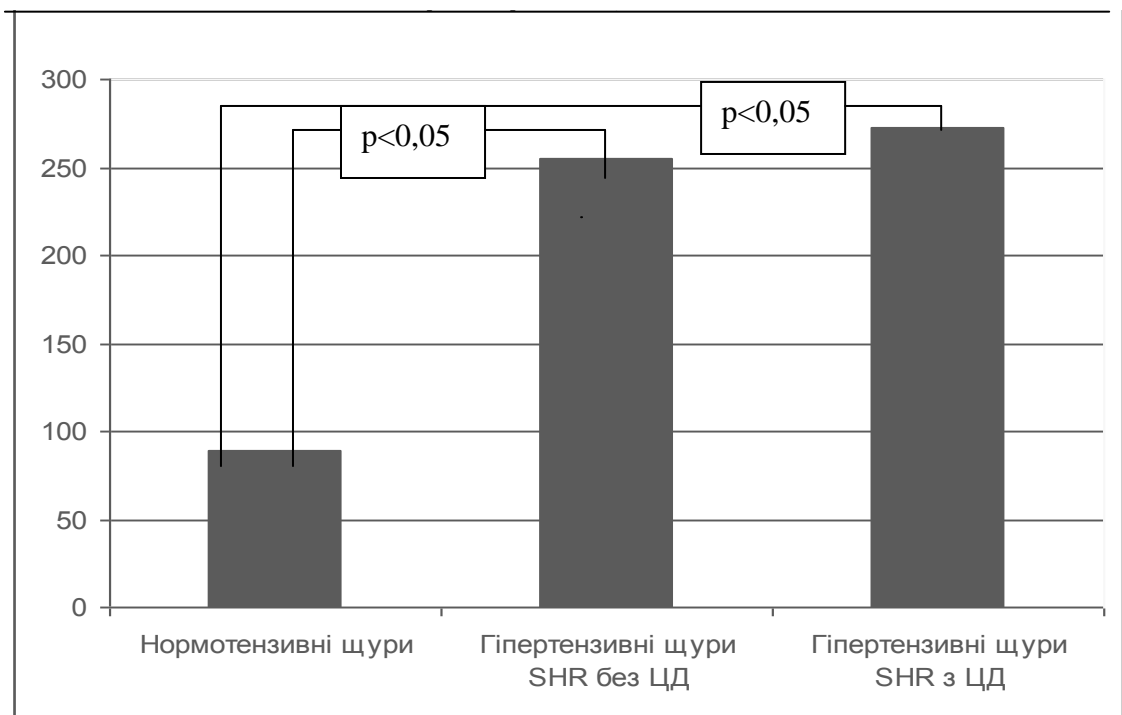


Рис. 4.7. Рівень нітротирозину (нмоль/г) у фрагментах тканини міокарда щурів.

Його рівень у нормотензивних тварин склав  $89 \pm 28,27$  нмоль/г, а у спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД -  $255,263 \pm 0,03$  нмоль/г ( $p < 0,05$ ). Найбільш високі значення нітротирозину були в групі щурів лінії SHR з ЦД –  $272,712 \pm 3,51$  нмоль/г, що було в 3,1 рази більше в порівнянні з нормотензивними тваринами ( $p < 0,05$ ).

Факторами, що протидіють патологічному впливу цитотоксичних дериватів оксиду азоту, є антиоксидантна система клітини, зокрема, тіол-дисульфідна. Активними компонентами цієї системи є глутатіонредуктаза (ГР) та відновлені тіоли, вміст яких було досліджено в цитозольній та мітохондріальній фракціях кардіоміоцитів щурів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Показники тіол-дисульфідної системи в цитозольній та мітохондріальній фракціях кардіоміоцитів щурів, (M±m)**

Показник, од. виміру	Щури лінії Вістар	Щури лінії SHR без ЦД	Щури лінії SHR із ЦД
<b>Цитозольна фракція</b>			
Глутатіонредуктаза, мкмоль/хв/г білку	$12,14 \pm 0,76$	$3,586 \pm 0,401^*$	$3,92 \pm 0,28^*$
Відновлені тіоли, ммоль/г білку	$283,24 \pm 14,34$	$184,9 \pm 6,8^{*\ddagger}$	$140,52 \pm 9,66^{*\S}$
<b>Мітохондріальна фракція</b>			
Глутатіонредуктаза, мкмоль/хв/г білку	$4,96 \pm 0,35$	$1,78 \pm 0,21^*$	$1,578 \pm 0,289^*$
Відновлені тіоли, ммоль/г білку	$419,92 \pm 26,14$	$173,9 \pm 7,74^*$	$150,58 \pm 12,66^*$

Примітки:

- \* - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії Вістар;
- § - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR без ЦД;
- ‡ - різниця вірогідна по відношенню до щурів лінії SHR із ЦД.

ГР в цитозольній фракції була нижчою на 70 % у спонтанно гіпертензивних щурів без діабету та на 68 % у щурів із ЦД по відношенню до контролю ( $p < 0,05$ ). В мітохондріальній фракції кардіоміоцитів цей показник був зниженим на 64 % та на 68 %, відповідно ( $p < 0,05$ ). Вміст

відновлених тіолів був нижчим на 35 % в мітохондріальній фракції спонтанно гіпертензивних щурів без ЦД та на 50 % у щурів з гіпертензією та гіперглікемією порівняно із нормотензивними тваринами ( $p < 0,05$ ). В мітохондріальній фракції їх вміст був нижчим на 59 % та на 64 %, відповідно ( $p < 0,05$ ). Між другою та третьою експериментальними групами достовірної відмінності за рівнем ГР не було, тоді як концентрація відновлених тіолів була нижчою в цитозольній фракції щурів із гіпертензією та ЦД на 24 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним ЦД фіксується дефіцит стабільних продуктів NO та зниження активності ендотеліальної NO-синтази в порівнянні з нормотензивними тваринами. В мітохондріях кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів відзначається активація оксидативного нітрузуючого стресу з утворенням цитотоксичних дериватів оксиду азоту. В той же час виявляється зниження активності тіол-дисульфідної системи в цитозолі і мітохондріях кардіоміоцитів, що бере участь у зниженні токсичності продуктів оксиду азоту. Значне виснаження антиоксидантних систем кардіоміоцитів реєструється у спонтанно гіпертензивних щурів з експериментальним ЦД.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях:

1. Колесник М. Ю. Нарушения в системе оксида азота кардиомиоцитов у крыс со спонтанной гипертензией на фоне экспериментальной гипергликемии и атеросклероза / М. Ю. Колесник // Таврический медико-биологич. вестник. – 2012. – Т. 15, № 3 (ч. 1). – С. 154–158.
2. Колесник М. Ю. Морфологические изменения кардиомиоцитов при развитии митохондриальной дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс на фоне экспериментального сахарного диабета / М. Ю. Колесник // Морфология. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 44–48.
3. Колесник М. Ю. Особенности экспрессии регуляторного белка тайина и коллагена I типа в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с

експериментальним сахарним діабетом / М. Ю. Колесник // Патологія. – 2013. – № 2. – С. 31–36.

4. Колесник М. Ю. Роль кардіотрофіна-1 і аннексина V в ремоделюванні міокарда спонтанно гіпертензивних крыс з експериментальним сахарним діабетом / М. Ю. Колесник // Морфологія. – 2013. – № 3. – С. 60–64.

5. Особливості функціонування мітохондрій міокарда у крыс со спонтанною гіпертензією (SHR) на фоні експериментального сахарного діабета і атеросклероза / М. Ю. Колесник, И.Ф. Беленичев, Г. В. Дзяк, И. С. Чекман // Запорож. мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 26–31.

6. Колесник Ю. М. Маркери ремоделювання міокарда щурів при артеріальній гіпертензії та експериментальному цукровому діабеті: роль мітохондріальної дисфункції / Ю. М. Колесник, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов // Фізіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 18–27.

7. Kolesnyk Y. M. Pathological remodeling of myocardium in spontaneous hypertensive rats with experimental diabetes mellitus: role of mitochondrial dysfunction / Y. M. Kolesnyk, M. Y. Kolesnyk, A. V. Abramov // Int. J. of Physiol. and Pathophysiol. – 2015. – Vol. 6 (2). – P. 139–150.

8. Пат. № 102235 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб діагностики патологічного ремоделювання міокарда у дрібних гризунів / Колесник Ю. М., Колесник М. Ю., Абрамов А. В., Ганчева О. В., Федотова М. І. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u 2015 03154 ; заявл. 06.04.15 ; опубл. 26.10.15, Бюл. № 20.

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

10. Патогенетическая роль митохондриальной дисфункции в ремоделюванні міокарда у крыс со спонтанною гіпертензією /

Ю. М. Колесник, М. Ю. Колесник, А. В. Абрамов, Н. Ю. Самойленко // Матеріали VI пленуму наук. товариства патофізіологів України та наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології», м. Вінниця, 23-25 вер. 2014 р. – Вінниця, 2014. – С. 30–32.

11. Сучасні аспекти оцінки ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії з цукровим діабетом (клініко-експериментальне дослідження / Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, А. В. Абрамов, М. Ю. Колесник // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького держ. мед. ун-ту, м. Запоріжжя, 28-29 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 54–55.

**РОЗДІЛ 5**

**ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ  
ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ  
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ТА  
ДЕФОРМАЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО  
ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ, МАРКЕРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ  
МІОКАРДА У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА  
ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ**

5.1. Результати лікування хворих з гіпертонічною хворобою та порушеннями метаболізму глюкози під впливом фіксованої комбінації периндоприла та амлодипіна

Фіксовану комбінацію периндоприла з амлодипіном отримували 108 хворих на ГХ із порушеннями метаболізму глюкози. Протягом терміну спостереження оцінку ефективності лікування проводили на 1-му та 3-му місяці шляхом офісного вимірювання та аналізу щоденника самоконтролю АТ пацієнтів. При необхідності здійснювали корекцію терапії. На кінець періоду спостереження 47 (43 %) пацієнтів отримували комбінацію периндоприла у дозі 5 мг та амлодипіна у дозі 5 мг. У 6 пацієнтів (6 %) було підвищено дозу амлодипіна до 10 мг. 32 хворих (30 %) отримували комбінацію в складі 10 мг периндоприла та 10 мг амлодипіна. У 23 пацієнтів першої групи (21 %) через недостатню ефективність терапії до максимальної дози фіксованої комбінації був додатково призначений індапамід в дозі 1,5 мг. Розподіл хворих першої групи за призначеною терапією на 6-му місяці спостереження представлено на рис. 5.1.



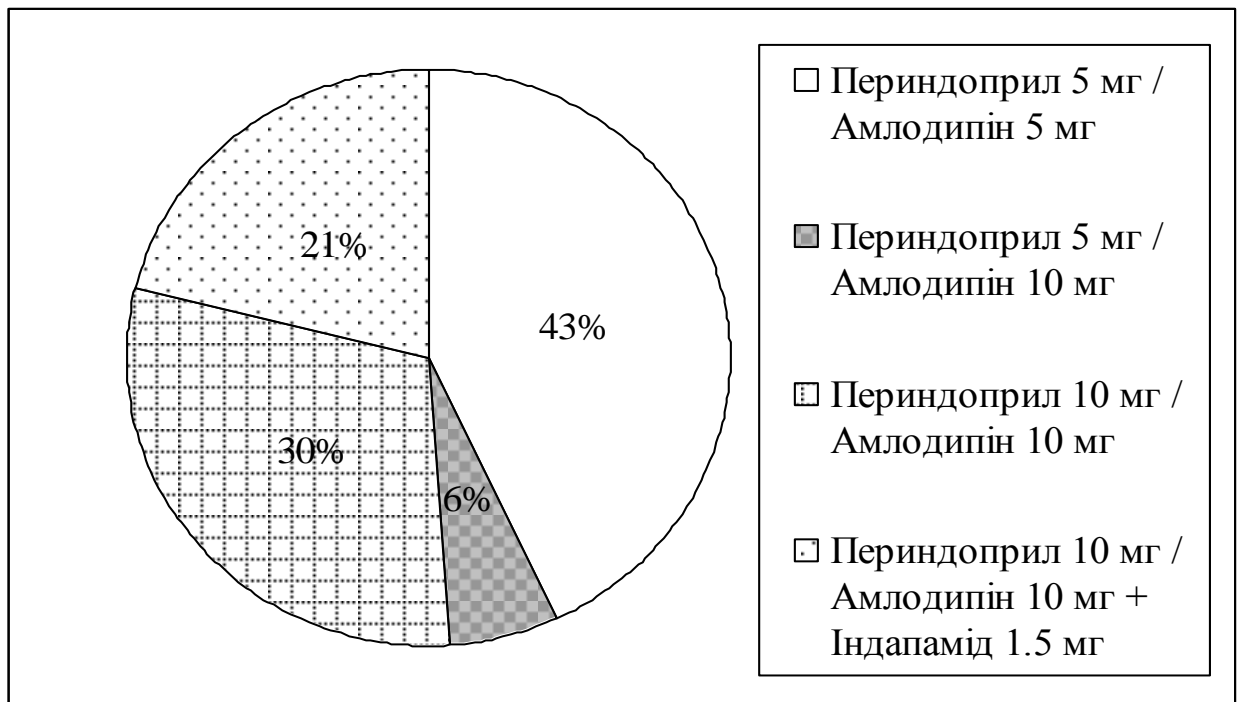


Рис. 5.1. Розподіл пацієнтів (в процентах) першої групи спостереження за призначеною антигіпертензивної терапією.

На початку дослідження суб'єктивні скарги на погіршення самопочуття мали 78 (72 %) хворих першої групи. Решта пацієнтів мала асимптомний перебіг захворювання. Найчастіше пацієнтів турбував головний біль – у 61 (56 %) клінічному випадку. 24 (22 %) чоловіка скаржилися на головокружіння. Відчуття «шуму в голові» та «дзвону у вухах» мали 19 осіб (18 %). У 22 (20%) пацієнтів були скарги на кардіалгії при підйомі АТ.

Прискорене серцебиття турбувало 12 (11 %) чоловіків, а у 13 (12 %) хворих спостерігалася задишка при помірному фізичному навантаженні. «Мерехтіння мушок» перед очима було у 4 (4 %) пацієнтів. Через 6 місяців лікування переважна частина пацієнтів спостерігала покращення самопочуття. Скарги на головний біль залишалися тільки у 31 (29 %) пацієнта. Отже, фіксована комбінація периндоприла та амлодипіна здійснювала достовірний позитивний вплив на вираженість симптомів захворювання ( $p < 0,001$ ). Всі пацієнти добре переносили призначену терапію. Побічні ефекти були зафіксовані у 9 (8 %) учасників дослідження. У трьох

пацієнтів був помірний сухий кашель, а ще три чоловіки скаржилися на появу набряків нижніх кінцівок. У трьох хворих були скарги на прискорене серцебиття. Після зниження дози препаратів вказана симптоматика регресувала. Потреби у відміні препаратів не виникало.

Динаміка показників офісного та добового АТ мала наступні особливості. Цільовий рівень АТ вдалося досягнути у 75 (69 %) обстежених за даними офісного вимірювання АТ та у 54 (50 %) хворих за результатами ДМАТ. При цьому встановлено позитивну динаміку переважної більшості параметрів ДМАТ під впливом проведеної терапії. Так, спостерігали достовірне зниження середніх цифр САТ та ДАТ за добу, денний та нічний період, зменшення денної варіабельності САТ та ДАТ, а також нормалізацію показників ранкової динаміки АТ (табл. 5.1).

*Таблиця 5.1*

**Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску під впливом лікування периндоприлом з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
1	2	3	4
Офісний САТ, мм рт.ст.	153 (141; 165)	135 (125; 142)	<0,001
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	98 (90; 107)	86 (80; 94)	<0,001
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	143 (136; 155)	131 (123; 138)	<0,001
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	89 (83; 95)	80 (75; 84)	<0,001
Середньодобовий пульсовий АТ, мм рт.ст.	55 (48; 62)	50 (44; 57)	<0,001
Середньодобовий середній АТ, мм рт.ст.	107 (101; 114)	97 (92; 102)	<0,001
Середньодобовий пульс, уд/хв.	76 (65; 81)	74 (66; 79)	>0,05
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	147 (141; 159)	134 (126; 141)	<0,001
Середньоденний ДАТ, мм рт.ст.	93 (85; 99)	82 (78; 87)	<0,001
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	129 (120; 139)	119 (111; 127)	<0,001
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	76 (70; 83)	70 (65; 76)	<0,001

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4
Індекс часу САТ, %	77 (55; 92)	40,5 (19; 65)	<0,001
Індекс часу ДАТ, %	71 (51; 88)	39 (23; 60)	<0,001
Денна варіабельність САТ, мм рт. ст.	13 (11; 16)	12 (10; 15)	<0,001
Денна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	10 (8; 11)	9 (8; 11)	<0,05
Нічна варіабельність АТ, мм рт. ст.	11 (9; 13)	11 (9; 13)	>0,05
Нічна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9 (7; 11)	9 (7; 10)	>0,05
Ранковий підйом САТ, мм рт.ст.	50 (40; 61)	43 (32; 52)	<0,001
Ранковий підйом ДАТ, мм рт.ст.	36 (30; 43)	32 (24; 39)	<0,001
Добовий індекс САТ, %	12 (8; 17)	10 (8; 14)	>0,05
Добовий індекс ДАТ, %	16 (10; 22)	16 (11; 20)	>0,05

Кількість пацієнтів з патологічною варіабельністю АТ недостовірно знизилася з 51 (47 %) до 38 (35 %) осіб. Надмірний ранковий підйом САТ на початку дослідження відзначався у 32 (30 %) хворих, а в кінці спостереження – у 16 (15 %) осіб ( $p < 0,05$ ). Патологічна ранкова динаміка ДАТ до призначення терапії зафіксована у 46 (43 %) обстежених, а після терапії – у 25 (23 %) осіб ( $p < 0,01$ ).

Пацієнти з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози мають високу поширеність феномену нічної гіпертензії. Комбінація периндоприла та амлодипіна продемонструвала високу ефективність щодо зниження АТ вночі. Кількість пацієнтів з нічною гіпертензією на початку дослідження зменшилася з 81 (75 %) до 38 (35 %) через 6 місяців лікування ( $p < 0,0001$ ). Проте, незважаючи на позитивну динаміку цифр АТ, терапія не вплинула на добовий індекс АТ. Розподіл пацієнтів за профілями АТ визначив, що на

початку дослідження тип «діпер» мали 47 (44 %) обстежених, тип «овер-діпер» - 24 (22 %) пацієнта, тип «нон-діпер» був у 30 (28 %) чоловіків, а тип «найт-пікер» спостерігався в 7 (6 %) учасників. Через 6 місяців лікування статистично значущих змін не зафіксовано. Була визначена тенденція до збільшення кількості хворих із профілем «діпер» до 68 (63 %), а також зниження частки пацієнтів з профілем «овер-діпер» до 5 (5 %) осіб. Проте, кількість пацієнтів із несприятливими профілями «нон-діпер» та «найт-пікер» майже не змінилася та фіксувалася у 28 (26 %) та 7 (6 %) хворих відповідно. Це свідчить про значне порушення циркадної регуляції АТ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Важливим критерієм безпечності терапії в когорті хворих з порушеннями вуглеводного обміну є метаболічна нейтральність антигіпертензивних засобів. Динаміка основних біохімічних показників, а також параметрів метаболізму глюкози засвідчила, що комбінація периндоприла та амлодипіна не призводила до збільшення рівня глікемії, базального інсуліну, індексу НОМА та глікованого гемоглобіну (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка біохімічних показників та маркерів вуглеводного обміну під впливом лікування периндоприлом з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
Креатинін, мкмоль/л	80 (74; 88)	74 (67; 86)	<0,01
ШКФ за MDRD, мл/хв	93 (82; 105)	99 (88; 115)	<0,001
Калій, мкмоль/л	4,3 (4; 4,5)	4,3 (4,1; 4,5)	>0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	365 (312; 430)	344 (279; 396)	<0,001
С-реактивний протеїн, мг/л	1,3 (0,9; 2,3)	1,2 (0,5; 2,5)	>0,05
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,4 (4,8; 6,1)	5,6 (5; 6,2)	>0,05
Інсулін, мкМЕ/мл	15,4 (11,6; 20,5)	16,6 (12,3; 20,6)	>0,05
Індекс НОМА, ум.од.	3,5 (2,6; 5,2)	4 (3,1; 5,5)	>0,05
Глікований гемоглобін, %	5 (4,5; 5,8)	5,5 (4,6; 6,2)	>0,05

Зафіксовано позитивний достовірний вплив на стан ниркової функції, що полягав у зниженні рівня креатиніну на 7 % ( $p < 0,01$ ) та підвищенні ШКФ на 6 % ( $< 0,001$ ). Встановлено позитивний метаболічний ефект комбінації у вигляді зниження рівня сечової кислоти на 6 % ( $p < 0,001$ ).

За результатами стандартної ехокардіоскопії виявлено достовірні зміни структурно-функціонального стану серця (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Динаміка структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка під впливом лікування периндоприлом з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
Лінійний розмір ЛП, см	4,3 (3,9; 4,7)	4,3 (4; 4,7)	>0,05
Індекс об'єму ЛП, мл/м <sup>2</sup>	27,7 (23,3; 35)	28 (22,3; 33,6)	>0,05
КДР, см	5,2 (4,9; 5,6)	5,3 (4,8; 5,6)	>0,05
КСР, см	3,2 (2,9; 3,5)	3,1 (2,7; 3,5)	>0,05
ТМШП, см	1,22 (1,05; 1,38)	1,17 (1,04; 1,31)	<0,01
ТЗСЛШ, см	1,07 (0,9; 1,23)	1 (0,9; 1,15)	<0,001
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	138 (105; 164)	125 (104; 149)	<0,001
Наявність гіпертрофії ЛШ, кількість пацієнтів (%)	76 (70 %)	62 (57 %)	<0,01
ВТС ЛШ	0,42 (0,37; 0,49)	0,41 (0,35; 0,47)	<0,05
ФВ ЛШ, %	68 (63; 73)	71 (66; 75)	<0,05

У пацієнтів, що приймали фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну, зафіксовано достовірне зменшення товщини міжшлуночкової перегородки на 4 % ( $p < 0,01$ ), задньої стінки – на 7 % ( $p < 0,001$ ), а також ІММЛШ – на 9 % ( $p < 0,001$ ). Кінцево-систолічний розмір ЛШ виявив тенденцію до зменшення на межі статистичної значущості. Фракція викиду ЛШ достовірно збільшилася на 4 % ( $p < 0,05$ ). Кількість пацієнтів, що мала ехокардіографічні критерії гіпертрофії ЛШ, знизилася з 76 (70 %) до

62 (57 %) осіб ( $\chi^2=9,47$ ;  $p<0,01$ ). Отже, фіксована комбінація периндоприла та амлодипіна продемонструвала органопротективні властивості по відношенню до міокарда ЛШ.

Проаналізовано динаміку діастолічної функції ЛШ як у стані спокою, так і під впливом фізичного навантаження (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Динаміка параметрів діастолічної функції лівого шлуночка під впливом лікування периндоприлом з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
E, м/с	0,58 (0,49; 0,69)	0,62 (0,56; 0,7)	<0,001
A, м/с	0,61 (0,54; 0,69)	0,61 (0,55; 0,7)	>0,05
E/A	0,96 (0,74; 1,17)	1,03 (0,87; 1,18)	<0,01
DT, мс	197 (174; 247)	189 (168; 225)	<0,01
IVRT, мс	89 (75; 106)	85 (72; 98)	<0,05
e' септ., см/с	7 (5,9; 9)	8,1 (6,9; 9,6)	<0,001
e' лат., см/с	10 (8; 12,1)	11 (10; 12,8)	<0,001
E/e' септ. спокою	7,7 (6,6; 9,5)	7,7 (6,6; 9,2)	>0,05
E/e' лат. спокою	5,8 (4,9; 6,9)	5,6 (4,9; 6,6)	>0,05
E/e' середній спокою	6,8 (5,8; 8,1)	6,6 (5,9; 8)	>0,05
E/e' септ. постнавантажувальний	8,2 (6,6; 9,6)	8,2 (6,9; 9,9)	>0,05
E/e' лат. постнавантажувальний	6,2 (5,1; 7,9)	6,1 (5,2; 7,3)	>0,05
E/e' сер. постнавантажувальний	7,3 (6; 8,7)	7,2 (6,3; 8,5)	>0,05
DT після навантаження, мс	180 (151; 213)	173 (151; 199)	>0,05
Діастолічна дисфункція ЛШ, кількість пацієнтів (%)	60 (55 %)	33 (30%)	<0,001
Пацієнти із постнавантажувальним E/e'>13, кількість (%)	11 (10,2%)	4 (3,7%)	<0,001

Швидкість трансмітрального потоку в ранню діастолу збільшилася на 7 % ( $p < 0,001$ ), а співвідношення E/A – на 7 % ( $p < 0,01$ ). Зафіксовано скорочення часу ізоволюметричного розслаблення на 4 % ( $p < 0,05$ ) та сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ на 4 % ( $p < 0,01$ ). Швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапану достовірно збільшилися на 16 % та 10 % відповідно ( $p < 0,001$ ).

Частка пацієнтів, що мала діастолічну дисфункцію на початку дослідження, знизилася майже в два рази ( $p < 0,001$ ). При цьому у 36 (33%) пацієнтів групи був визначений перший тип порушення, а у 24 (22%) хворих – другий тип. Після проведення терапії перший тип визначався у 19 (17%) хворих, а другий – у 14 (13%) чоловіків. Кількість пацієнтів, що мали патологічний результат діастолічного стрес-тесту, достовірно зменшилася ( $p < 0,001$ ). Отже, встановлено позитивний вплив комбінації периндоприла та амлодипіна на стан діастолічної функції як у спокої, так і на фоні фізичного навантаження (рис. 5.2).

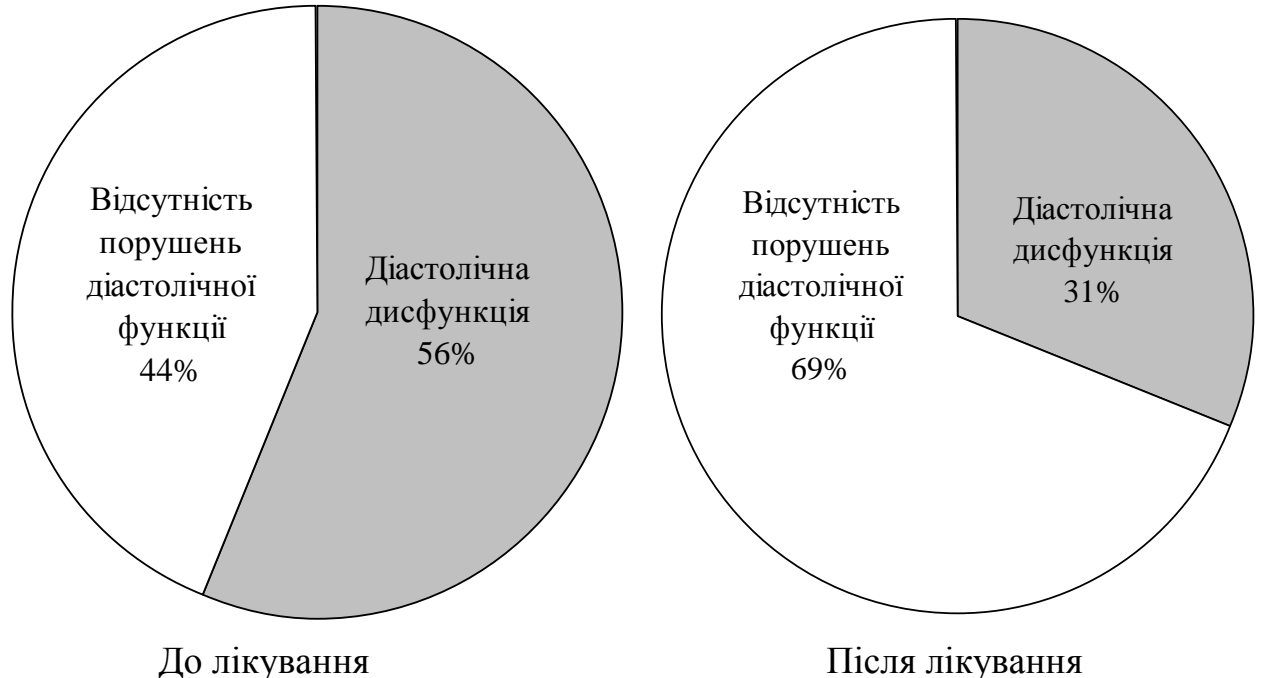


Рис. 5.2. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози до та після терапії комбінацією периндоприла та амлодипіна.

Вивчено динаміку показників деформації міокарда ЛШ на фоні проведеної терапії (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Динаміка показників деформації міокарда лівого шлуночка  
під впливом лікування периндоприлом з амлодипіном**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16,1±2,48	-16,2±2,2	>0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,95 (0,88; 1,05)	0,95 (0,85; 1,02)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,92 (0,77; 1,15)	0,95 (0,78; 1,16)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,69±0,2	0,67±0,17	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-18,6±3,98	-19,7±4,65	<0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,26 (1,13; 1,47)	1,35 (1,17; 1,61)	<0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	25,2 (18,2; 32,1)	23,6 (17,7; 34,7)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	2,04 (1,65; 2,28)	2,07 (1,79; 2,39)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,89 (3,79; 6,24)	4,6 (3,58; 5,84)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-28,3 (-24,3; -35,1)	-29,2 (-24,6; -33,7)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,75 (1,43; 2,13)	1,77 (1,49; 2,1)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,8 (18,3; 34,9)	25,8 (19,2; 35,9)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,53 (1,18; 1,85)	1,61 (1,3; 1,92)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	6,3 (4,35; 8,58)	5,9 (4,29; 7,72)	>0,05
Твіст, (°)	11,4 (9,2; 14)	11,5 (9,4; 14)	>0,05

Аналіз проведений у 78 (72,2%) із 108 хворих першої групи у зв'язку з високими вимогами до якості ультразвукового зображення. Використання



комбінації периндоприла та амлодипіна асоціювалося із статистично значущим збільшенням циркулярного стрейну та стрейн рейту базальних сегментів ЛШ на 7 % ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін систолічних та діастолічних параметрів поздовжнього компоненту деформації не виявлено. Значущої динаміки радіальної деформації та параметрів ротації ЛШ не зафіксовано.

При повторній пробі з дозованим фізичним навантаженням на тредмлі виявлено наступні результати. Розподіл пацієнтів за реакцією АТ на фізичне навантаження представлено на рис. 5.3.

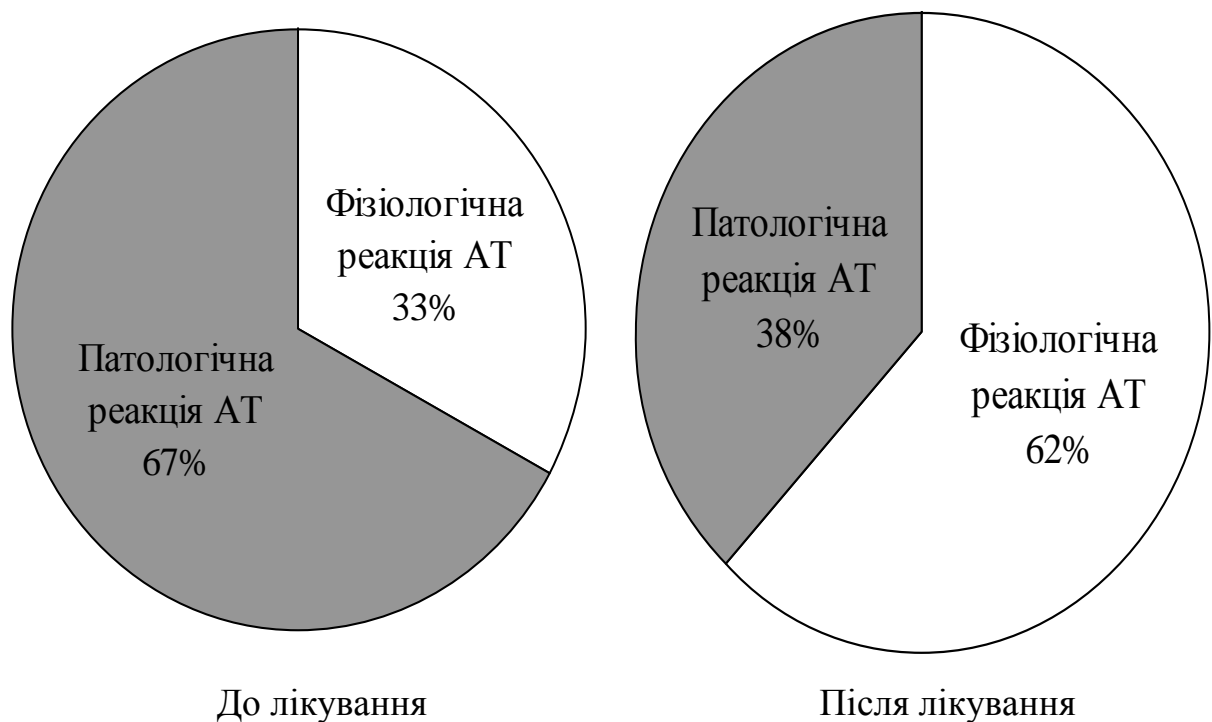


Рис. 5.3. Реакція АТ на пробу з дозованим фізичним навантаженням у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози до та після терапії комбінацією периндоприла та амлодипіна.

Кількість пацієнтів, у яких реакція АТ розцінювалася як гіпертензивна, зменшилася з 72 (67 %) до 41 (38 %) особи ( $p < 0,001$ ). Максимальний САТ під час проби до лікування дорівнював 214 (195-230) мм рт.ст, а після нього – 199 (177-216) мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Максимальний ДАТ на початку складав 94 (83-103) мм рт.ст., а після лікування – 88 (78-93) мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Пікова ЧСС при першому тредмлі-тесті становила 142 (134-150) уд/хв, а при

повторному – 143 (132-138) уд/хв. Ступінь зниження ЧСС на першій хвилині відновлювального періоду достовірно не змінилася. Вона склала 24 (19-30) ударів за першу хвилину відновлення на початку дослідження та 24 (18-30) - після лікування.

Максимальний подвійний добуток до призначення терапії складав 269 (237-303) ум.од., а після лікування – 250 (223-277) ум. од. ( $p < 0,01$ ). Зниження цього параметру, що є похідною від САТ та ЧСС, відбулося за рахунок нормалізації АТ. Вказані зміни гемодинаміки позитивно вплинули на толерантність до фізичного навантаження пацієнтів. Зокрема, на початку дослідження хворі виконували пробу, досягаючи рівня навантаження 8,4 (7-10) МЕТ. Через 6 місяців їх функціональний стан покращився до рівня 10 (7,8-10,5) МЕТ ( $p < 0,001$ ). Загальна тривалість проби збільшилася з 6,9 (5,5-8,8) хвилин до 8,2 (6,6-9,4) хвилин ( $p < 0,001$ ). Кількість хворих, у яких була низька толерантність до фізичного навантаження, зменшилася з 16 (15 %) до 8 (7 %) осіб під впливом проведеної терапії ( $p < 0,001$ ).

Поширеність індукованих навантаженням порушень ритму серця достовірно не змінилася. Так, при проведенні першого тредміл-тесту аритмії виявилися у 54 (50 %) пацієнтів, а при повторній пробі – у 53 (49 %) пацієнтів.

Отже, використання комбінованої терапії периндоприлом та амлодипіном покращило функціональний стан та нормалізувало реакцію АТ на фізичне навантаження у переважної кількості хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Антигіпертензивна терапія не вплинула на поширеність індукованих навантаженням порушень ритму серця.

Динаміка маркерів ремоделювання міокарда ЛШ відбувалася наступним чином. Рівень карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу (маркер фіброзу) достовірно знизився з 109 (61-170) нг/мл до 66 (33-151) нг/мл ( $p < 0,01$ ) на фоні лікування (рис. 5.4).

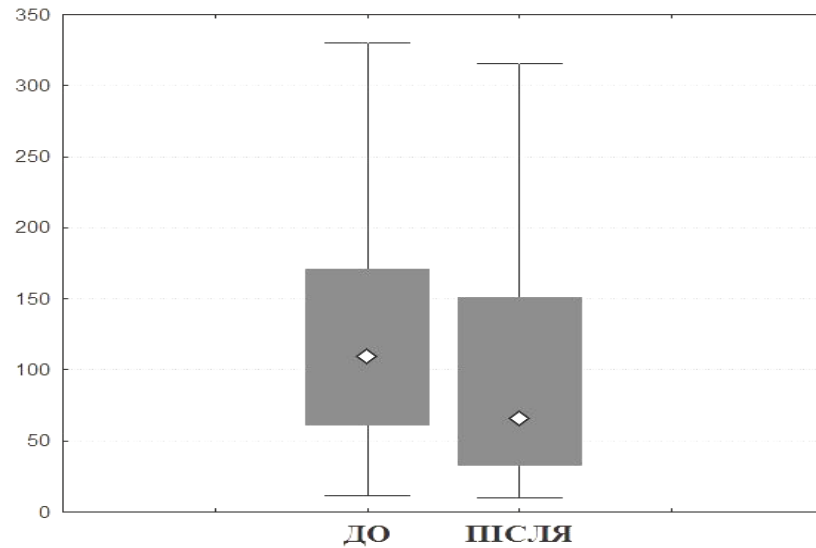


Рис. 5.4. Динаміка карбокси-термінального фрагменту проколагену І типу (нг/мл) на фоні терапії комбінацією периндоприла та амлодипіна.

Концентрація регулятора ремоделювання екстрацелюлярного матрикса міокарда цистатину С достовірно не змінилася (рис. 5.5). Вона становила 0,86 (0,76-0,93) мг/л на початку дослідження, а після шестимісячного терміну лікування дорівнювала 0,83 (0,74-0,92) мг/л.

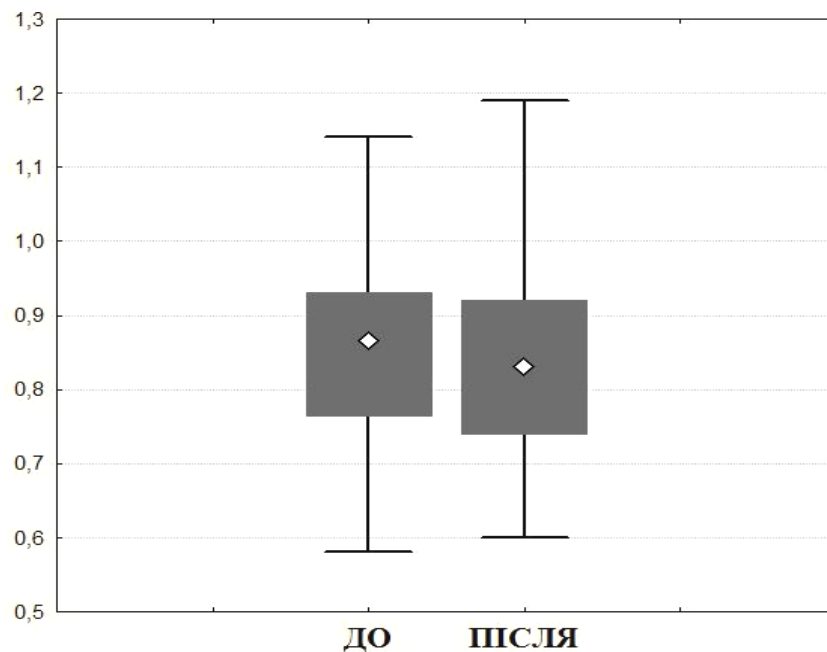


Рис. 5.5. Динаміка цистатину С (мг/л) на фоні терапії комбінацією периндоприла та амлодипіна.

Маркер гіпертрофії міокарда кардіотрофін-1 продемонстрував тенденцію до збільшення, але вона не досягла рівня статистичної значущості (рис. 5.6). Концентрація до призначення терапії становила 287 (110-793) пг/мл, а після проведеного лікування склала 438 (212-1040) пг/мл.

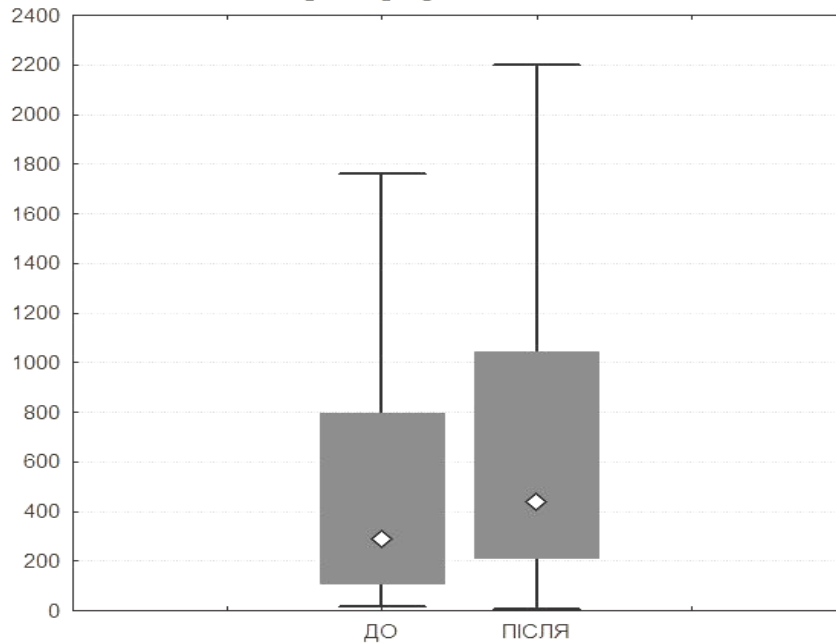


Рис. 5.6. Динаміка кардіотрофіна-1 (пг/мл) на фоні терапії комбінацією периндоприла та амлодипіна.

Рівень аннексину V на фоні шестимісячної терапії комбінацією периндоприла та амлодипіна достовірно не змінився (рис. 5.7).

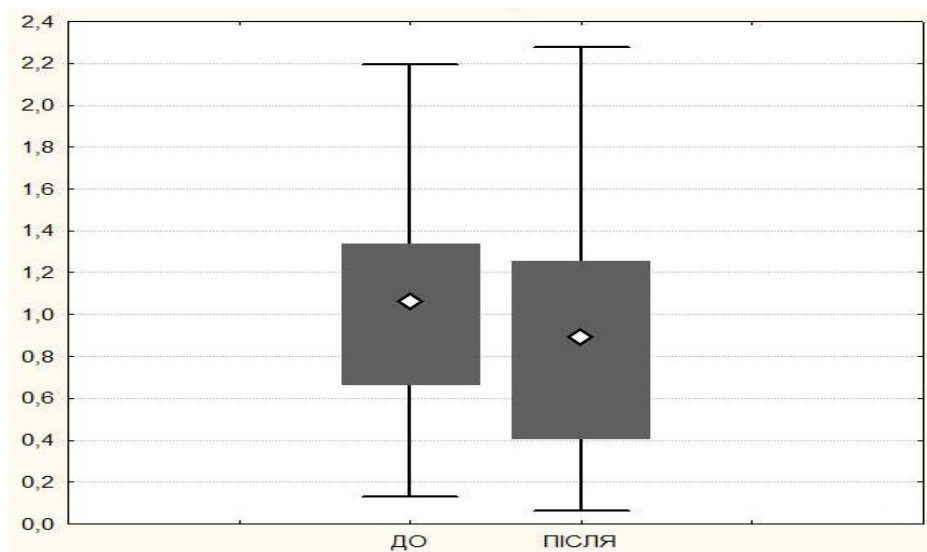


Рис. 5.7. Динаміка аннексину V (нг/мл) на фоні терапії комбінацією периндоприла та амлодипіна.

Концентрація на початку дослідження дорівнювала 0,87 (0,6-1,25) нг/мл, а в кінці терміну спостереження 1,08 (0,53-1,28) нг/мл.

Таким чином, терапія комбінацією інгібітору АПФ периндоприла та антагоністу кальцію амлодипіна протягом шести місяців у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози характеризується доброю переносимістю та високим профілем безпеки. Комбінація покращує самопочуття пацієнтів, достовірно знижуючи кількість скарг. Вона призводить до нормалізації цифр АТ у 70 % пацієнтів, а також має позитивний вплив на денну варіабельність та ранкову динаміку АТ. Комбінація демонструє метаболічну нейтральність та не порушує параметри вуглеводного обміну, достовірно підвищує ШКФ та знижує рівень сечової кислоти. Терапія фіксованою комбінацією периндоприла та амлодипіна призводить до достовірного регресу гіпертрофії ЛШ та знижує поширеність діастолічної дисфункції. Її використання позитивно впливає на циркулярний компонент деформації ЛШ, а саме збільшує рівень циркулярного стрейну та стрейн рейту базальних сегментів ЛШ. Вказані зміни асоціюються із покращенням функціонального стану пацієнтів, а також нормалізацією реакції АТ на фізичне навантаження за даними тредміл-тесту. Комбінація периндоприла та амлодипіна впливає на вираженість міокардіального фіброзу, що підтверджується достовірним зниженням карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу.

5.2. Результати лікування хворих з гіпертонічною хворобою та порушеннями метаболізму глюкози під впливом комбінації лозартана та амлодипіна

Комбанація антагоніста рецепторів до ангіотензину-II лозартана у стартовій дозі 50 мг та антагоніста кальція амлодипіна 5 мг була призначена 30 хворим. За період спостереження проводилася корекція терапії на 1-му та 3-му місяці. Зокрема, підвищення дози лозартану до 100 мг та амлодипіну до 10 мг було здійснено 19 (45 %) пацієнтам другої групи. П'яти хворим (17 %)

було додано індапамід у дозі 1,5 мг. Решта пацієнтів отримували стартову терапію без підвищення доз препаратів. Розподіл хворих другої групи за призначеною терапією на момент фінального візиту представлено на рис. 5.8.

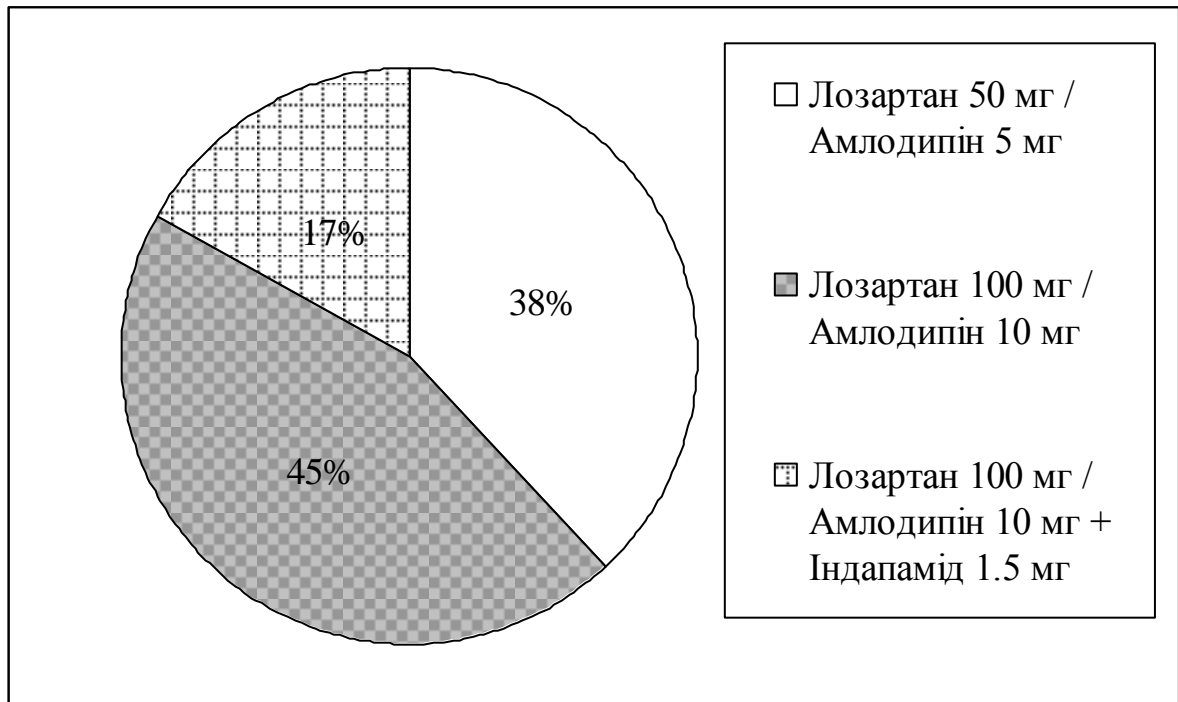


Рис. 5.8. Розподіл пацієнтів (в процентах) другої групи спостереження за призначеною антигіпертензивною терапією.

Аналіз скарг на першому візиті визначив, що суб'єктивне погіршення свого самопочуття відмічали 18 (60 %) пацієнтів, а у 12 (40 %) чоловіків хвороба мала асимптомний перебіг. 14 (47 %) хворих скаржилися на головний біль, переважно при підйомі АТ. Найчастіше локалізація болю була дифузного характеру, рідше – у потиличній ділянці. У 4 (13%) учасників другої групи відмічали наявність кардіалгій. Прискорене серцебиття турбувало 3 (10 %) осіб. Така ж кількість хворих відмічала наявність «дзвону та шуму» в голові. 3 (10 %) чоловіка скаржилися на головокружіння при підйомі АТ. У двох (7 %) пацієнтів при опитуванні виявили скаргу на задишку при помірному фізичному навантаженні. У одного (3%) пацієнта клінічна картина захворювання проявлялася наявністю «мерехтіння мушок» перед очима. Терапія комбінацією лозартану та амлодипіна мала добру переносимість. Тільки у двох пацієнтів (6,6 %) були скарги на незначні

набряки нижніх кінцівок на фоні терапії. Потреби у відміні препаратів не виникало. Через 6 місяців спостереження при повторному візиті кількість пацієнтів, які мали скарги на погіршення самопочуття, зменшилася з 18 (60 %) до 7 (23 %) осіб ( $p < 0,01$ ). При цьому 5 (17 %) чоловіків відмітили зменшення кількості нападів головного болю, а також їх інтенсивності. Тільки 2 (7 %) хворих не відзначали суттєвих змін в своєму самопочутті.

Терапія комбінацією лозартану та периндоприла призводила до статистично значущого зниження цифр офісного та добового АТ. Цільовий рівень АТ за даними офісного вимірювання вдалося досягти у 17 (55 %) учасників другої групи, а за даними ДМАТ – у 14 (45 %) хворих. Визначали зниження середньодобових, середньоденних та середньонічних цифр САТ та ДАТ. Комбінація зменшувала значення середньодобового пульсового та середнього АТ. Середньодобовий пульс достовірно не змінився. Було зафіксовано зниження показників індексу часу САТ та ДАТ, що свідчать про зменшення навантаження підвищеним АТ протягом доби. Зафіксована тенденція до зменшення денної варіабельності САТ, а також ранкового підйому САТ та ДАТ. В той же час, не визначено впливу проведеної терапії на варіабельність ДАТ, а також варіабельність САТ у нічний період. Добовий індекс САТ достовірно знизився, а цей же показник для ДАТ не мав суттєвих змін (табл. 5.6). Процент пацієнтів, що мали патологічну варіабельність АТ протягом доби, достовірно не змінився. Вона відзначалася у 12 (40 %) пацієнтів як на початку, так в кінці терміну спостереження. Надмірний ранковий підйом САТ зафіксовано у 10 (33 %) хворих до призначення терапії, а після лікування відмічався у 5 (17 %) учасників другої групи. Патологічну ранкову динаміку ДАТ мали 17 (57 %) хворих на початку дослідження та 9 (30 %) пацієнтів в кінці терміну спостереження. Феномен нічної гіпертензії при першому обстеженні виявлений у 19 (63 %) чоловіків, а після лікування – у 15 (50 %) осіб.

**Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску  
під впливом лікування лозартаном з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
1	2	3	4
Офісний САТ, мм рт.ст.	144 (137; 163)	134 (123; 47)	<0,001
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	103 (90; 109)	92 (82; 100)	<0,001
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	141 (135; 155)	132 (125; 149)	<0,001
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	91 (84; 102)	84 (78; 92)	<0,001
Середньодобовий пульсовий АТ, мм рт.ст.	54 (49; 59)	51 (48; 56)	<0,05
Середньодобовий середній АТ, мм рт.ст.	109 (101; 120)	100 (94; 110)	<0,001
Середньодобовий пульс, уд/хв.	74 (68; 79)	76 (70; 79)	>0,05
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	146 (140; 158)	135 (129; 152)	<0,001
Середньоденний ДАТ, мм рт.ст.	94 (88; 104)	86 (81; 96)	<0,001
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	130 (117; 140)	118 (112; 137)	<0,05
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	76 (69; 85)	70 (65; 81)	<0,05
Індекс часу САТ, %	79 (58; 88)	53 (32; 89)	<0,01
Індекс часу ДАТ, %	81 (57; 91)	58 (29; 81)	<0,01
Денна варіабельність САТ, мм рт. ст.	13 (11; 15)	12 (10; 13)	>0,05
Денна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9 (8; 11)	9 (7; 10)	>0,05
Нічна варіабельність САТ, мм рт. ст.	12 (11; 13)	12 (11; 14)	>0,05
Нічна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9 (8; 10)	9 (8; 12)	>0,05
Ранковий підйом САТ, мм рт.ст.	51 (42; 60)	45 (35; 53)	>0,05
Ранковий підйом ДАТ, мм рт.ст.	40 (33; 46)	35 (30; 39)	>0,05
Добовий індекс САТ, %	15 (10; 17)	11 (9; 14)	<0,05
Добовий індекс ДАТ, %	18 (14; 22)	18 (12; 21)	>0,05



Розподіл пацієнтів за типом нічного зниження АТ на початку дослідження мав наступні особливості. Тип «діпер» визначався у 22 (73%) учасників, тип «нон-діпер» – у 5 (17%) чоловіків, «овер-діпер» – у 2 (7%) осіб, а у 1 (3%) пацієнта зафіксовано тип «найт-пікер». Проведена терапія значно не вплинула на циркадну регуляцію АТ. Так, тип «діпер» після лікування мали 18 (60 %) хворих, тип «нон-діпер» – 8 (26 %) учасників, тип «овер-діпер» – 2 (7 %) осіб, тип «найт-пікер» – 2 (7%) пацієнта.

Отже, комбінація лозартана та амлодипіна призводила до достовірного зниження АТ як за даними офісного вимірювання, так і ДМАТ. В той же час, не визначено її впливу на такі додаткові прогностично значущі параметри, як варіабельність, ранкова динаміка та циркадний профіль АТ.

Використання комбінації лозартана та амлодипіна не виявило негативного впливу на стан вуглеводного обміну у хворих з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози (табл. 5.7).

*Таблиця 5.7*

**Динаміка біохімічних показників та маркерів вуглеводного обміну під впливом лікування лозартаном з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
Креатинін, мкмоль/л	74 (68; 93)	83 (69; 92)	>0,05
ШКФ за MDRD, мл/хв	102 (77; 114)	87 (80; 109)	>0,05
Калій, мкмоль/л	4,4 (4,2; 4,7)	4,3 (4,1; 4,5)	>0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	358 (303; 417)	347 (291; 385)	>0,05
С-реактивний протеїн, мг/л	1,3 (0,9; 3,4)	1,3 (1,1; 1,9)	>0,05
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,5 (5,1; 6,1)	5,8 (5,5; 6,1)	>0,05
Інсулін, мкМЕ/мл	14,6 (9,7; 25,1)	11,1 (8,8; 20,1)	>0,05
Індекс НОМА, ум.од.	3,5 (2,2; 5,8)	2,9 (2,3; 5)	>0,05
Глікований гемоглобін, %	5,5 (5; 6,3)	4,9 (4,6; 5,8)	>0,05

Визначалася тенденція до зниження рівня базальної інсулінемії після проведеної терапії на межі статистичної значущості. Це свідчить про

безпеку використання комбінації у пацієнтів як з наявним ЦД 2 типу, так і переддіабетичними станами. Терапія не призводила до достовірних змін маркера системного запалення С-реактивного протеїну, а також рівня креатиніну, ШКФ, калію та сечової кислоти.

Структурно-функціональний стан ЛШ за результатами стандартної трансторакальної ехокардіоскопії змінився наступним чином (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Динаміка структурно-функціонального стану міокарда  
лівого шлуночка під впливом  
лікування лозартаном з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
Лінійний розмір ЛП, см	4,3 (4; 4,8)	4,2 (4; 4,6)	>0,05
Індекс об'єму ЛП, мл/м <sup>2</sup>	26 (22,8; 30,3)	24,2 (21,5; 27)	>0,05
КДР, см	5,1 (4,9; 5,3)	5,1 (4,9; 5,6)	>0,05
КСР, см	3,1 (2,7; 3,5)	3,1 (2,7; 3,3)	>0,05
ТМШП, см	1,16 (1; 1,33)	1,14 (1,06; 1,34)	>0,05
ТЗСЛШ, см	1,16 (0,97; 1,24)	1,03 (0,93; 1,17)	<0,01
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	124 (106; 155)	129 (113; 152)	>0,05
Наявність гіпертрофії ЛШ, кількість пацієнтів (%)	19 (63 %)	18 (60 %)	>0,05
ВТС ЛШ	0,45 (0,38; 0,49)	0,39 (0,35; 0,44)	<0,05
ФВ ЛШ, %	69 (64; 75)	71 (68; 75)	<0,05

Так, використання комбінації лозартана та амлодипіна асоціювалося із статистично значущим зменшенням товщини задньої стінки ЛШ на 11 % (p<0,01). Терапія призводила до зменшення ступеню концентричності ЛШ. Це проявилось у статистично значущому зменшенні відносної товщини стінок ЛШ на 13 % (p<0,05). Фракція викиду ЛШ достовірно збільшилася на фоні лікування на 3 % (p<0,05). Визначена тенденція на межі статистичної значущості до зменшення лінійного розміру, а також індексу об'єму ЛП.

Кількість пацієнтів із ознаками гіпертрофії ЛШ на початку дослідження становила 19 (63 %) осіб, а в кінці – 18 (60 %) хворих. Суттєвої динаміки лінійних розмірів ЛШ та ІММЛШ не виявлено. Таким чином, комбінація лозартана та амлодипіна має вплив на процес зворотнього ремоделювання ЛШ при лікуванні пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Динаміка показників діастолічної функції ЛШ у пацієнтів другої групи спостереження відбувалася наступним чином. Єдиним показником, який достовірно змінився протягом шести місяців лікування, був час сповільнення раннього діастолічного потоку. Цей параметр статистично значуще збільшився у стані спокої, а після дозованого фізичного навантаження зменшився. Частка пацієнтів, що мала ознаки діастолічної дисфункції ЛШ, суттєво не змінилася (рис. 5.9). На початку дослідження вона складала 12 (41 %) пацієнтів, а після терапії знизилася на до 11 (38 %) хворих.

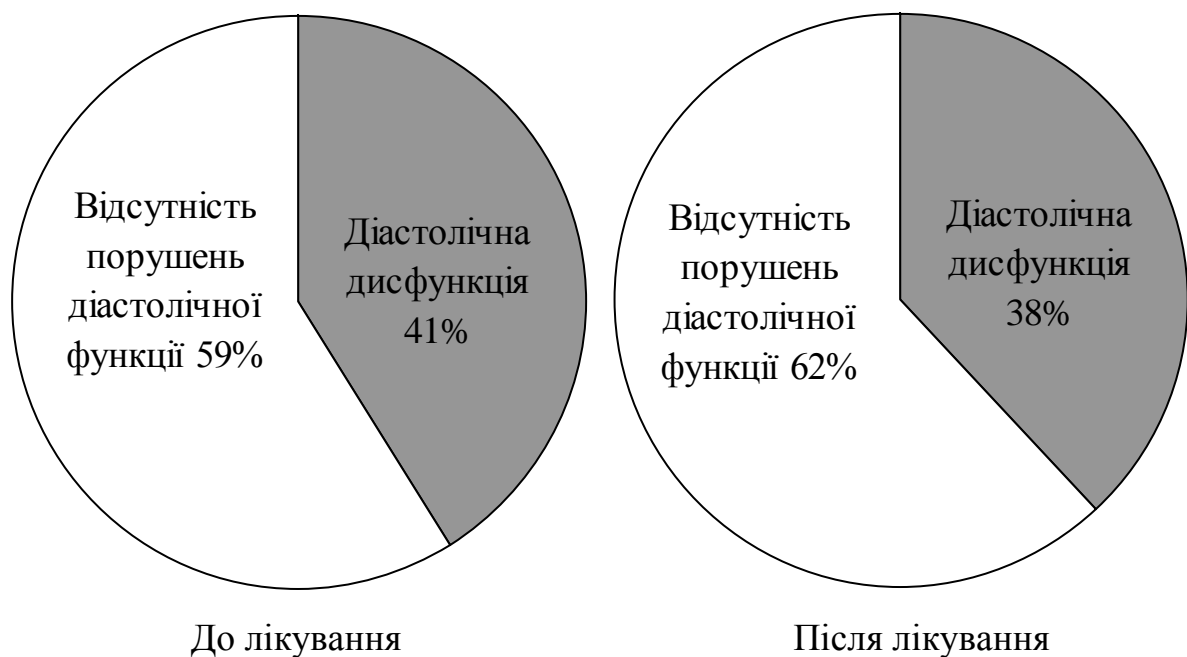


Рис. 5.9. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози до та після терапії комбінацією лозартана та амлодипіна.

Достовірних змін показників діастолічної функції, визначених методом тканинної доплерографії, не виявлено. Встановлено підвищення часу

сповільнення раннього діастолічного потоку в стані спокою на 15 % ( $p < 0,01$ ). Після фізичного навантаження цей показник знизився на 4 % ( $p < 0,05$ ). Співвідношення  $E/e'$ , яке є неінвазивним маркером тиску наповнення ЛШ, не змінилося як у спокої, так і після фізичного навантаження (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Динаміка параметрів діастолічної функції лівого шлуночка  
під впливом лікування лозартаном з амлодипіном, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
E, м/с	0,65 (0,54; 0,78)	0,65 (0,55; 0,7)	>0,05
A, м/с	0,61 (0,58; 0,7)	0,63 (0,56; 0,72)	>0,05
E/A	0,93 (0,79; 1,21)	0,98 (0,8; 1,1)	>0,05
DT, мс	172 (161; 188)	197 (184; 210)	<0,01
IVRT, мс	87 (74; 100)	89 (74; 102)	>0,05
e' септ., см/с	8,3 (6,1; 9,8)	7,8 (6,2; 9)	>0,05
e' лат., см/с	11,3 (9,2; 15,2)	11,5 (9,5; 12,9)	>0,05
E/e' септ. спокою	8,3 (6,7; 9,4)	8,1 (6,6; 9,1)	>0,05
E/e' лат. спокою	5,3 (4,6; 7,2)	5,1 (4,6; 6,1)	>0,05
E/e' середній спокою	6,8 (5,8; 8)	6,6 (5,7; 7,5)	>0,05
E/e' септ. постнавантажувальний	8,4 (6,8; 9,6)	8,1 (7,4; 10,4)	>0,05
E/e' лат. постнавантажувальний	6,1 (5; 7,1)	6,4 (5,6; 7,6)	>0,05
E/e' сер. постнавантажувальний	7 (5,9; 8,2)	7,4 (6,5; 8,8)	>0,05
DT після навантаження, мс	174 (156; 225)	167 (157; 182)	<0,05

Терапія комбінацією лозартану та амлодипіна не призвела до статистично значущих змін показників деформації міокарда. Аналіз був проведений у 22 (73 %) із 30 обстежених через високі вимоги до якості візуалізації. За означений термін спостереження не виявлено достовірних змін систолічних та діастолічних показників поздовжньої, циркулярної та

радіальної деформації міокарда ЛШ. Показника базальної, апікальної ротації, а також твісту ЛШ також залишилися незмінними (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Динаміка показників деформації міокарда лівого шлуночка  
під впливом лікування лозартаном з амлодипіном**

Показник, од. виміру	До лікування	Після лікування	p
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-15,3±2,78	-15,1±2,8	>0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,94 (0,78; 1,02)	0,9 (0,77; 0,98)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,82 (0,66; 1,11)	0,88 (0,66; 1,13)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,64±0,17	0,66±0,17	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-17,3±4,04	-18,4±4,67	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,17 (1,03; 1,48)	1,29 (1,11; 1,42)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	24,6 (15,1; 31,6)	25,9 (23,9; 32,8)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,82 (1,69; 2,07)	2,06 (1,8; 2,4)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,3 (3,17; 5,6)	4,6 (3,7; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-30,3 (-22,5; -33,1)	-28,6 (-24; -33,1)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,76 (1,36; 2,3)	1,63 (1,43; 1,98)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	21,4 (19,3; 29,7)	21,5 (16,2; 30)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,43 (1,29; 1,68)	1,44 (1,26; 1,88)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,2 (3,8; 8,33)	6,1 (3,59; 8,12)	>0,05
Твіст, (°)	10,8 (8,8; 12,9)	11 (7,65; 14)	>0,05

Проаналізовано результати повторної проби з дозованим фізичним навантаженням після проведеного лікування. Кількість пацієнтів із

гіпертензивною реакцією АТ на навантаження знизилася з 16 (53 %) до 10 (33 %) осіб, хоча зміни не досягли рівня статистичної значущості. САТ на максимумі тредміл-тесту до лікування складав 213 (192-239) мм рт.ст., а після терапії – 198 (176-213) мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Піковий ДАТ сягав 90 (81-100) мм рт.ст. на початку дослідження, а після лікування – 82 (75-94) мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Пікова ЧСС становила 142 (139-148) уд/хв при першому тредміл-тесті, а через 6 місяців – 144 (139-148) уд/хв. Швидкість відновлення ЧСС після припинення проби достовірно не змінилася за термін спостереження. На початку дослідження ЧСС знижувалася на 25 (16-30) уд/хв протягом першої хвилини відновлювального періоду, а через 6 місяців – на 26 (20-32) уд/хв. Максимальний подвійний добуток знизився з 282 (253-310) ум. од. до 240 (228-281) ум. од. ( $p < 0,001$ ). Проте, зменшення проявів гіпертензивної реакції під час проведення тредміл-тесту не асоціювалося зі змінами толерантності до фізичного навантаження. До призначення терапії пацієнти виконували навантаження на рівні 8,7 (7,1-10,2) МЕТ, а після лікування в еквіваленті 8,8 (7,3-10,3) МЕТ. Загальна тривалість проби достовірно не змінилася. Вона складала 7,6 (5,9-8,6) хв на початку спостереження та 7,6 (6,2-9,3) хв в кінці спостереження. Порушення ритму серця, що були індуковані фізичним навантаженням, мали 11 (37 %) пацієнтів, а після терапії вони реєструвалися у 9 (30 %) хворих. Достовірних змін за поширеністю аритмій на фоні терапії комбінації лозартана з амлодипіном не визначено.

Вивчено динаміку маркерів ремоделювання міокарда (карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу, цистастину С, кардіотрофіну-1 та аннексину V. під впливом комбінації лозартана та амлодипіна. Рівень маркера фіброзу - карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу достовірно не змінився за означений термін спостереження (рис. 5.10). До призначення терапії його концентрація дорівнювала 65 (60-155) нг/мл, а після лікування становила 66 (63-71) нг/мл.

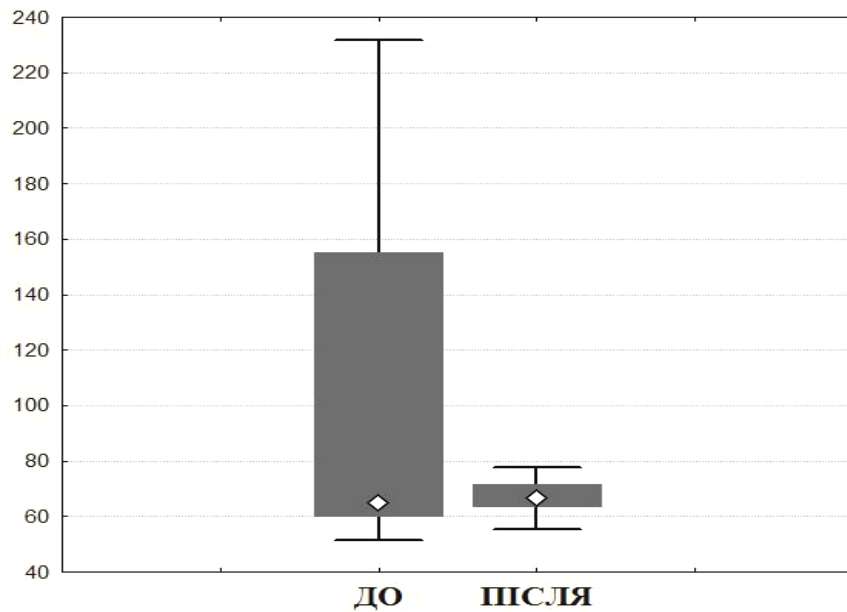


Рис. 5.10. Динаміка карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу (нг/мл) на фоні терапії комбінацією лозартана та амлодипіна.

Цистатин С мав статистично значущу динаміку за період спостереження (рис. 5.11). Зафіксовано зниження його концентрації з 0,95 (0,91-1,04) мг/л до 0,87 (0,72-0,97) мг/л ( $p < 0,01$ ).

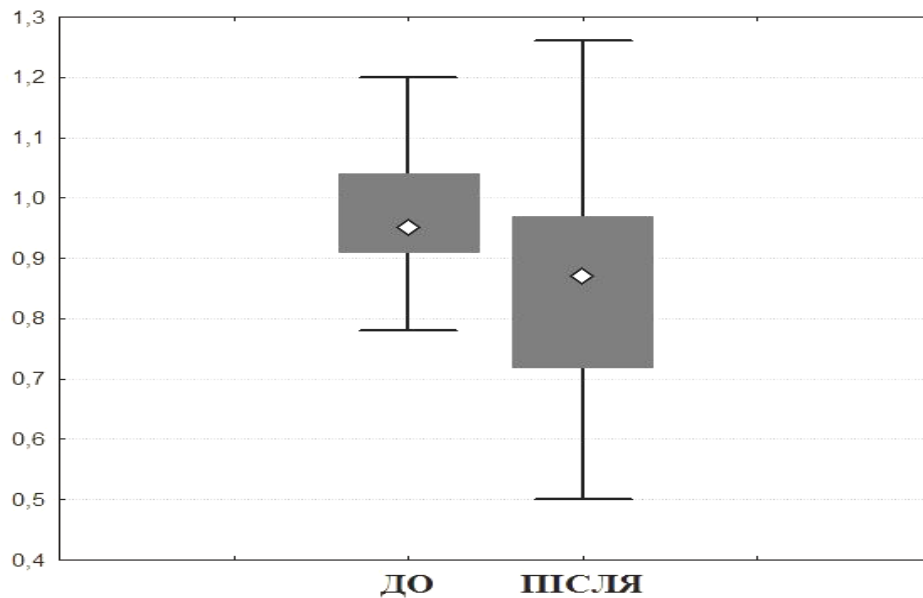


Рис. 5.11. Динаміка цистатину С (мг/л) на фоні терапії комбінацією лозартана та амлодипіна.

Визначено тенденцію до зниження маркера гіпертрофії міокарда кардіотрофіна-1 під впливом терапії комбінацією лозартана та амлодипіна

(рис. 5.12). До призначення лікування його рівень становив 225 (129-351) пг/мл, а після нього – 131 (111-207) пг/мл.

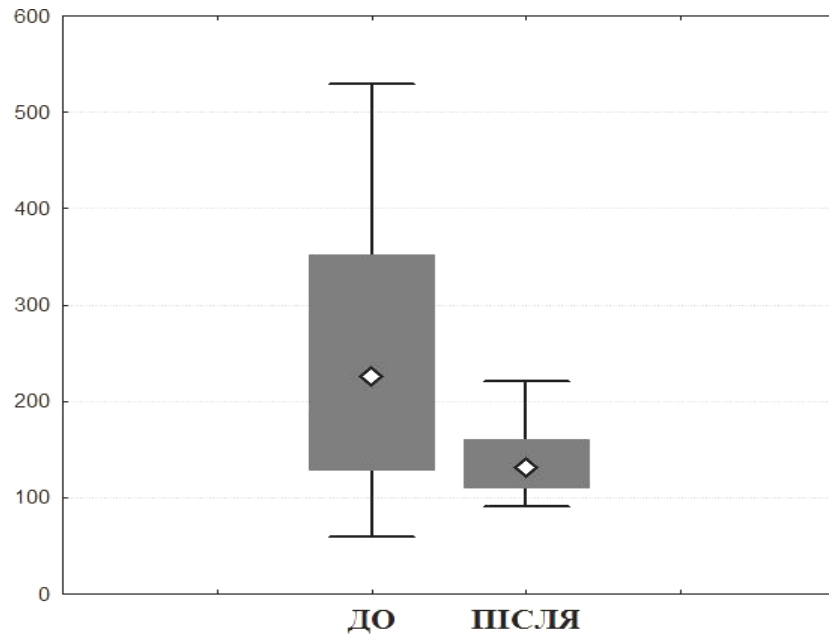


Рис. 5.12. Динаміка кардіотрофіна-1 (пг/мл) на фоні терапії комбінацією лозартана та амлодипіна.

Маркер апоптозу кардіоміоцитів аннексин V достовірно знизився через 6 місяців лікування (рис. 5.13). Висхідна концентрація склала 1,2 (0,69-1,27) нг/мл, а під впливом терапії знизився до 0,4 (0,33-0,52) нг/мл ( $p < 0,001$ ).

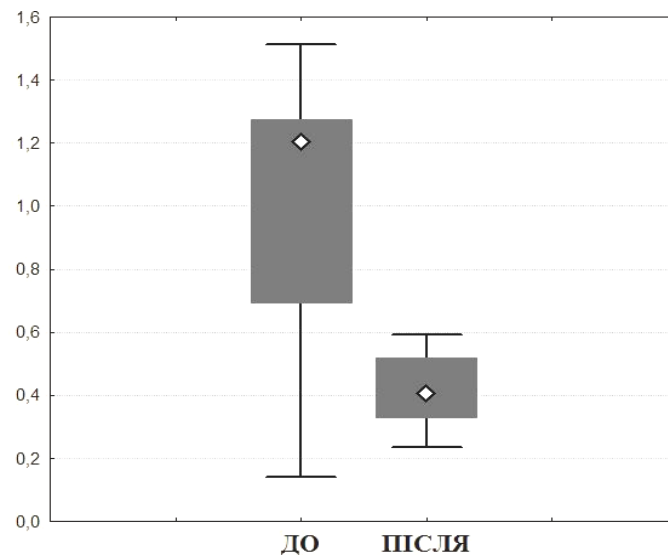


Рис. 5.13. Динаміка аннексина V (нг/мл) на фоні терапії комбінацією лозартана та амлодипіна.



Таким чином, використання комбінації лозартана та амлодипіна протягом шести місяців у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози характеризується доброю толерантністю та призводить до достовірного зниження цифр офісного та добового АТ із досягненням цільових рівней у 55 % хворих. Дана терапевтична стратегія не впливає на варіабельність, ранкову динаміку та циркадний профіль АТ. Комбінація є метаболічно нейтральною, не погіршує параметри вуглеводного обміну, демонструє тенденцію до зниження рівня базальної інсулінемії. Терапія лозартаном із амлодипіном асоціюється з достовірним зменшенням товщини задньої стінки ЛШ та підвищенням ФВ. Комбінація зменшує відносну товщину стінок ЛШ, що свідчить про позитивний вплив на процес ремоделювання міокарда в умовах коморбідної патології. Не встановлено впливу лозартану з амлодипіном на параметри діастолічної функції та деформації міокарда ЛШ. Комбінація нормалізує реакцію АТ під час проведення проби з дозованим фізичним навантаження, проте, не впливає на функціональний стан пацієнтів. Терапія лозартаном з амлодипіном асоціюється із статистично значущим зменшенням рівней маркера апоптозу кардіоміоцитів аннексину V та ремоделювання позаклітинного матрикса цистатину С. Шестимісячна терапія комбінацією лозартана з амлодипіном не впливає на плазмову концентрацію регулятора гіпертрофії кардіоміоцитів кардіотрофіну-1 та маркера фіброзу карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу у чоловіків з неускладненою ГХ в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози.

5.3. Порівняльна характеристика ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом з амлодипіном та лозартаном з амлодипіном

Проведено порівняльну характеристику результатів лікування пацієнтів першої групи, що приймали комбінацію периндоприла з амлодипіном, та

хворих другої групи, яким призначали терапію лозартана з амлодипіном. Досягнення цільового рівня АТ за даними офісного вимірювання зафіксовано у 69 % учасників першої групи та у 55 % хворих другої групи ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ). За результатами добового моніторингу нормалізація АТ відмічалася у 50 % чоловіків на терапії периндоприлом з амлодипіном та у 45 % чоловіків на комбінації лозартана з амлодипіном ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ). Частота додаткового призначення індапаміда в обох групах була співставною – у 21 % хворих першої та у 17 % хворих другої групи ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ). Переносимість терапії в обох групах була співставною. Побічні дії препаратів виникали у 9 (8%) пацієнтів першої групи та 2 (7%) хворих другої групи ( $p > 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ). Порівняльна характеристика результатів офісного вимірювання АТ та добового моніторингу після проведеної терапії визначила наступні особливості. Пацієнти у групах була співставними за переважною кількістю параметрів, проте відзначалася менша ефективність комбінації лозартана та амлодипіна щодо цифр ДАТ як за даними офісного, так і добового вимірювання. Була також відзначена тенденція на межі статистичної значущості щодо більш високих значень середньодобового середнього АТ у пацієнтів другої групи. Не встановлено достовірних відмінностей між групами за варіабельністю, ранковою динамікою та циркадним профілем АТ після лікування. Підвищена варіабельність АТ спостерігалася у 35 % учасників першої групи та у 40 % пацієнтів другої групи спостереження. Патологічна ранкова динаміка САТ визначалася після лікування у 15 % чоловіків першої групи та 17 % осіб другої групи. Надмірний підйом ДАТ вранці зафіксовано у 23 % пацієнтів на терапії периндоприлом з амлодипіном та у 30 % хворих, що отримували комбінацію лозартана з амлодипіном. Нічна гіпертензія через 6 місяців залишалася у 35 % учасників першої та у 50 % пацієнтів другої групи. Не було відмінностей за розподілами циркадного профілю АТ за результатам лікування (табл. 5.11).

**Порівняльна характеристика показників добового моніторингу  
артеріального тиску після лікування, Ме (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	Перша група	Друга група	p
Офісний САТ, мм рт.ст.	135 (125; 142)	134 (123; 147)	>0,05
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	86 (80; 94)	92 (82; 100)	<0,05
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	131 (123; 138)	132 (125; 149)	>0,05
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	80 (75; 84)	84 (78; 92)	<0,05
Середньодобовий пульсовий АТ, мм рт.ст.	50 (44; 57)	51 (48; 56)	>0,05
Середньодобовий середній АТ, мм рт.ст.	97 (92; 102)	100 (94; 110)	>0,05
Середньодобовий пульс, уд/хв.	74 (66; 79)	76 (70; 79)	>0,05
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	134 (126; 141)	135 (129; 152)	>0,05
Середньоденний ДАТ, мм рт.ст.	82 (78; 87)	86 (81; 96)	<0,01
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	119 (111; 127)	118 (112; 137)	>0,05
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	70 (65; 76)	70 (65; 81)	>0,05
Індекс часу САТ, %	40,5 (19; 65)	53 (32; 89)	>0,05
Індекс часу ДАТ, %	39 (23; 60)	58 (29; 81)	<0,05
Денна варіабельність САТ, мм рт. ст.	12 (10; 15)	12 (10; 13)	>0,05
Денна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9 (8; 11)	9 (7; 10)	>0,05
Нічна варіабельність САТ, мм рт. ст.	11 (9; 13)	12 (11; 14)	>0,05
Нічна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9 (7; 10)	9 (8; 12)	>0,05
Ранковий підйом САТ, мм рт.ст.	43 (32; 52)	45 (35; 53)	>0,05
Ранковий підйом ДАТ, мм рт.ст.	32 (24; 39)	35 (30; 39)	>0,05
Добовий індекс САТ, %	10 (8; 14)	11 (9; 14)	>0,05
Добовий індекс ДАТ, %	16 (11; 20)	18 (12; 21)	>0,05

Порівняльна характеристика стану вуглеводного обміну та інших біохімічних показників представлена у табл. 5.12. Єдиним показником, що

достовірно відрізнявся після лікування, виявився рівень базальної інсулінемії, що був на 33 % нижчим у пацієнтів на терапії комбінації лозартана та амлодипіна ( $p < 0,05$ ). Була виявлена тенденція до нижчих значень індексу НОМА, глікованого гемоглобіну у пацієнтів другої групи. Не визначено відмінностей за рівнем креатиніну, ШКФ, калію, сечової кислоти та С-реактивного протеїну.

Таблиця 5.12

**Порівняльна характеристика біохімічних показників та маркерів вуглеводного обміну після лікування, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	Перша група	Друга група	p
Креатинін, мкмоль/л	74 (67; 86)	83 (69; 92)	>0,05
ШКФ за MDRD, мл/хв	99 (88; 115)	87 (80; 109)	>0,05
Калій, мкмоль/л	4,3 (4,1; 4,5)	4,3 (4,1; 4,5)	>0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	344 (279; 396)	347 (291; 385)	>0,05
С-реактивний протеїн, мг/л	1,2 (0,5; 2,5)	1,3 (1,1; 1,9)	>0,05
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,6 (5; 6,2)	5,8 (5,5; 6,1)	>0,05
Інсулін, мкМЕ/мл	16,6 (12,3; 20,6)	11,1 (8,8; 20,1)	<0,05
Індекс НОМА, ум.од.	4 (3,1; 5,5)	2,9 (2,3; 5)	>0,05
Глікований гемоглобін, %	5,5 (4,6; 6,2)	4,9 (4,6; 5,8)	>0,05

Структурно-функціональний стан міокарда ЛШ за даними стандартної ехокардіоскопії був співставним у групах після проведеної терапії за переважною кількістю показників (табл. 5.13). Індекс об'єму ЛП був статистично значуще нижчим на 14 % у пацієнтів, що отримували комбінацію лозартана та амлодипіна ( $p < 0,05$ ). Відсоток пацієнтів, що в кінці терміну спостереження мав ехокардіографічні ознаки гіпертрофії ЛШ, був співставним в обох групах динамічного спостереження. Пацієнти були співставними за лінійними розмірами ЛШ, товщиною стінок, ВТС та ФВ ЛШ в обох групах після лікування.

**Порівняльна характеристика структурно-функціонального стану  
міокарда після лікування, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	Перша група	Друга група	p
Лінійний розмір ЛП, см	4,3 (4; 4,7)	4,2 (4; 4,6)	>0,05
Індекс об'єму ЛП, мл/м <sup>2</sup>	28 (22,3; 33,6)	24,2 (21,5; 27)	<0,05
КДР, см	5,3 (4,8; 5,6)	5,1 (4,9; 5,6)	>0,05
КСР, см	3,1 (2,7; 3,5)	3,1 (2,7; 3,3)	>0,05
ТМШП, см	1,17 (1,04; 1,31)	1,14(1,06; 1,34)	>0,05
ТЗСЛШ, см	1(0,9; 1,15)	1,03(0,93; 1,17)	>0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	125 (104; 149)	129 (113; 152)	>0,05
Наявність гіпертрофії ЛШ, кількість пацієнтів (%)	62 (57 %)	18 (60 %)	>0,05
ВТС ЛШ	0,41 (0,35; 0,47)	0,39 (0,35; 0,44)	>0,05
ФВ ЛШ, %	71 (66; 75)	71 (68; 75)	>0,05

Порівняльна характеристика показників діастолічної функції ЛШ у стані спокою та після фізичного навантаження не виявила достовірних відмінностей між групами. Відсоток пацієнтів, у яких визначалася діастолічна дисфункція ЛШ за критеріями Європейської Асоціації Ехокардіографії, був співставним в обох групах. У хворих, що отримували фіксовану комбінацію периндоприла та амлодипіна вона зафіксована у 30 % пацієнтів, а в групі терапії лозартаном з амлодипіном у 38 % учасників. Параметри діастолічної функції ЛШ, що вивчалися під впливом фізичного навантаження виявилися також співставними у хворих в групах динамічного спостереження (табл. 5.14).

**Порівняльна характеристика параметрів діастолічної функції  
лівого шлуночка після лікування, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показник, од. виміру	Перша група	Друга група	p
E, м/с	0,62 (0,56; 0,7)	0,65 (0,55; 0,7)	>0,05
A, м/с	0,61 (0,55; 0,7)	0,63 (0,56; 0,72)	>0,05
E/A	1,03 (0,87; 1,18)	0,98 (0,8; 1,1)	>0,05
DT, мс	189 (168; 225)	197 (184; 210)	>0,05
IVRT, мс	85 (72; 98)	89 (74; 102)	>0,05
e септ., см/с	8,1 (6,9; 9,6)	7,8 (6,2; 9)	>0,05
e лат., см/с	11 (10; 12,8)	11,5 (9,5; 12,9)	>0,05
E/e' септ. спокою	7,7 (6,6; 9,2)	8,1 (6,6; 9,1)	>0,05
E/e' лат. спокою	5,6 (4,9; 6,6)	5,1 (4,6; 6,1)	>0,05
E/e' середній спокою	6,6 (5,9; 8)	6,6 (5,7; 7,5)	>0,05
E/e' септ. постнавантажувальний	8,2 (6,9; 9,9)	8,1 (7,4; 10,4)	>0,05
E/e' лат. постнавантажувальний	6,1 (5,2; 7,3)	6,4 (5,6; 7,6)	>0,05
E/e' сер. постнавантажувальний	7,2 (6,3; 8,5)	7,4 (6,5; 8,8)	>0,05
DT після навантаження, мс	173 (151; 199)	167 (157; 182)	>0,05

Показники деформації міокарда, а також спіралеподібного руху ЛШ після проведеної терапії були співставними в обох групах. Відмічали тенденцію на межі статистичної значущості до більш високих значень глобального поздовжнього стрейну та раннього діастолічного стрейн реїту ЛШ у хворих, що отримували фіксовану комбінацію периндоприла з амлодипіном. Показники циркулярної та радіальної деформації, базальної та апікальної ротації, а також твісту ЛШ достовірно не відрізнялися (табл. 5. 15).

**Порівняльна характеристика показників деформації міокарда  
лівого шлуночка після лікування**

Показник, од. виміру	Перша група	Друга група	p
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, (%)	-16,2±2,2	-15,1±2,8	>0,05
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	0,95 (0,85; 1,02)	0,9 (0,77; 0,98)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, (с <sup>-1</sup> )	0,95 (0,78; 1,16)	0,88 (0,66; 1,13)	>0,05
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у систолу передсердь, (с <sup>-1</sup> )	0,67±0,17	0,66±0,17	>0,05
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-19,7±4,65	-18,4±4,67	>0,05
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,35 (1,17; 1,61)	1,29 (1,11; 1,42)	>0,05
Базальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	23,6 (17,7; 34,7)	25,9 (23,9; 32,8)	>0,05
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	2,07 (1,79; 2,39)	2,06 (1,8; 2,4)	>0,05
Базальна ротація, (°)	4,6 (3,58; 5,84)	4,6 (3,7; 5,9)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, (%)	-29,2 (-24,6; -33,7)	-28,6 (-24; -33,1)	>0,05
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,77 (1,49; 2,1)	1,63 (1,43; 1,98)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, (%)	25,8 (19,2; 35,9)	21,5 (16,2; 30)	>0,05
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, (с <sup>-1</sup> )	1,61 (1,3; 1,92)	1,44 (1,26; 1,88)	>0,05
Апікальна ротація, (°)	5,9 (4,29; 7,72)	6,1 (3,59; 8,12)	>0,05
Твіст, (°)	11,5 (9,4; 14)	11 (7,65; 14)	>0,05

За результатами проби із дозованим фізичним навантаженням проведено порівняльну оцінку ефективності досліджуваних стратегій антигіпертензивної терапії. Не встановлено достовірних відмінностей між групами. Процент хворих першої групи, що мали гіпертензивну реакцію АТ під час тредміл-тесту, дорівнював 38 %, а пацієнтів другої групи – 33 %.

Піковий САТ у пацієнтів першої групи становив 199 (177-216) мм рт.ст., а в другій групі - 198 (176-213) мм рт.ст. Максимальний ДАТ складав 88 (78-93) мм рт. ст. в першій групі та 82 (75-94) мм рт. ст. в другій групі. Пікова ЧСС становила 143 (132-138) уд/хв та 144 (139-148) уд/хв, відповідно. Ступінь зниження ЧСС на першій хвилині відновлювального періоду дорівнювала 24 (18-30) ударів у пацієнтів на терапії периндоприлом з амлодипіном та 26 (20-32) ударів у хворих, що отримували лозартан з амлодипіном. Максимальний подвійний добуток після лікування складав 250 (223-277) ум. од. в першій групі спостереження та 240 (228-281) ум. од. в другій групі. Толерантність до фізичного навантаження у хворих першої групи була еквівалентною 10 (7,8-10,5) MET та 8,8 (7,3-10,3) MET у пацієнтів другої групи. Загальна тривалість проби складала 8,2 (6,6-9,4) хвилини у пацієнтів на терапії периндоприлом з амлодипіном та 7,6 (6,2-9,3) хвилини у хворих на комбінації лозартана та амлодипіна. Аритмії фіксувалися у 30 % хворих в цій групі, тоді як у хворих першої групи вони мали місце у 49 % пацієнтів.

Концентрація маркера міокардіального фіброзу карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу достовірно не відрізнялася у хворих в залежності від проведеної антигіпертензивної терапії (рис. 5.14). У пацієнтів першої групи його рівень становив 66 (33-151) нг/мл, а в другій групі – 66 (63-71) нг/мл.

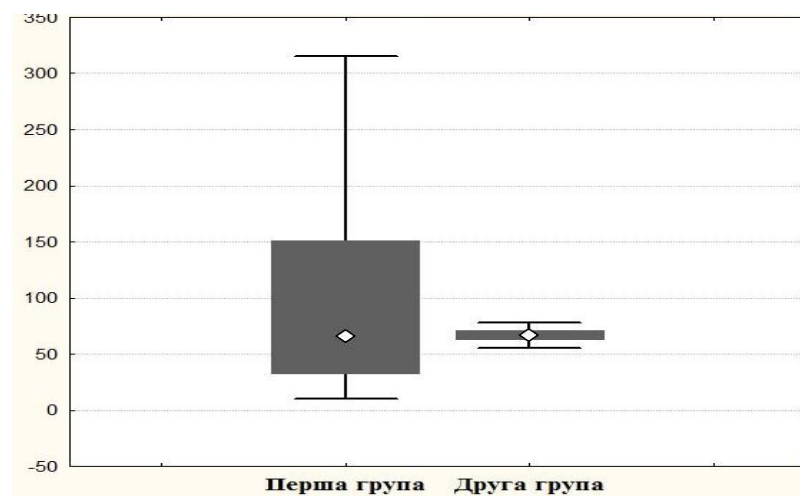


Рис. 5.14. Концентрація карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу (нг/мл) в першій та другій групі після лікування.



Не було виявлено відмінності за рівнем цистатину С між хворими першої та другої групи динамічного спостереження після лікування (рис. 5.15). У пацієнтів на терапії комбінацією периндоприла з амлодипіном він становив 0,83 (0,74-0,92) мг/л, а у чоловіків, що приймали лозартан з амлодипіном, дорівнював 0,87 (0,72-0,97) мг/л.

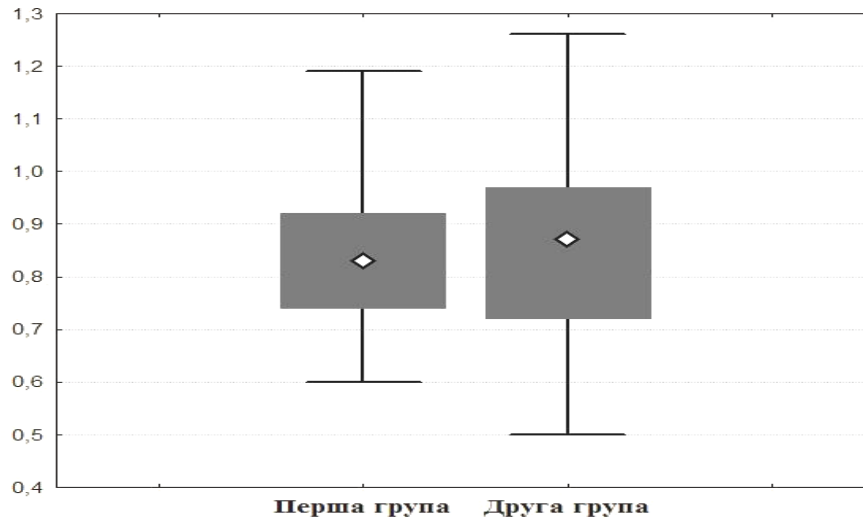


Рис. 5.15. Концентрація цистатина С (мг/л) в першій та другій групі спостереження після лікування.

Маркер гіпертрофії КТ-1 був достовірно вищим після проведеної терапії у пацієнтів першої групи (рис. 5.16). Його рівень становив 438 (212-1040) пг/мл порівняно з 131 (111-207) пг/мл у хворих другої групи ( $p < 0,001$ ).

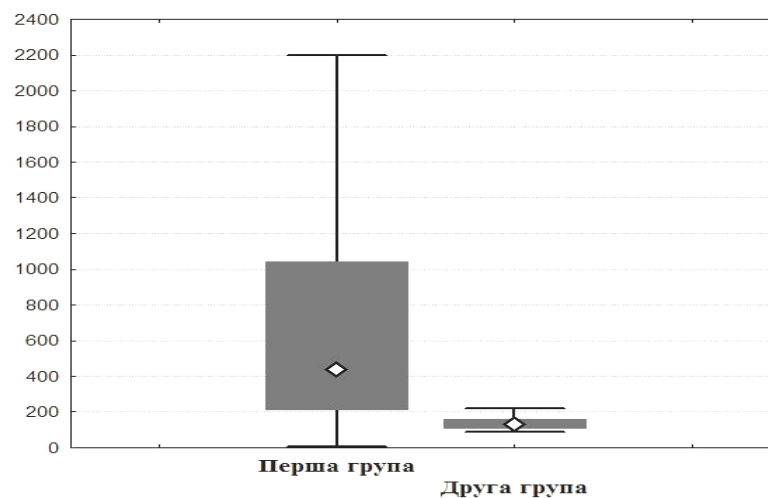


Рис. 5.16. Концентрація кардіотрофіна-1 (пг/мл) в першій та другій групі спостереження після лікування.

Достовірно вищою була концентрація маркера апоптоза кардіоміоцитів аннексину V у пацієнтів, що приймали комбінацію периндоприла з амлодипіном (рис. 5.17). Вона складала 1,08 (0,53-1,28) нг/мл, тоді як у хворих на терапії лозартаном із амлодипіном становила 0,4 (0,33-0,52) нг/мл ( $p < 0,001$ ).

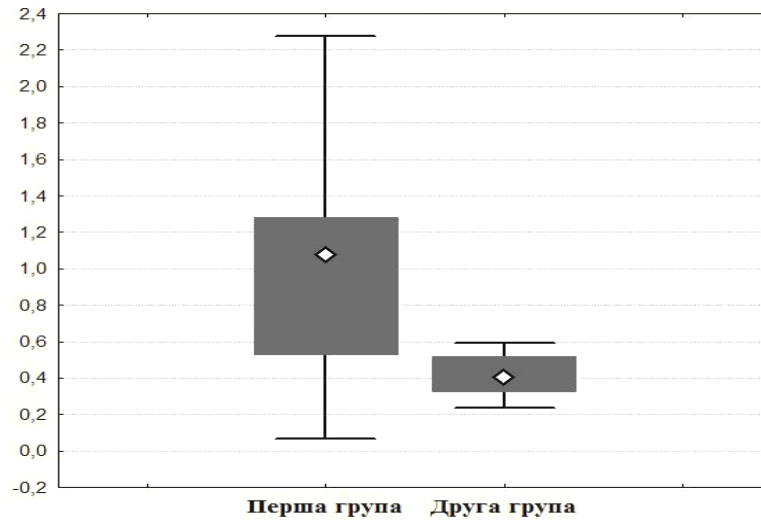


Рис. 5.17. Концентрація аннексина V (нг/мл) в першій та другій групі спостереження після лікування.

Таким чином, комбінація периндоприла з амлодипіном в більшій мірі знижує цифри офісного та середньодобового ДАТ порівняно з комбінацією лозартана з амлодипіном. Обидві стратегії антигіпертензивної терапії не погіршують стан вуглеводного обміну, що дозволяє безпечно їх використовувати у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. На фоні терапії лозартаном з амлодипіном визначаються більш низькі концентрації базальної інсулінемії. Параметри структурно-функціонального стану серця, діастолічної функції, деформації ЛШ, а також толерантності до фізичного навантаження достовірно не відрізнялися в кінці терміну спостереження в залежності від обраної антигіпертензивної терапії. На фоні терапії лозартана з амлодипіном визначалися нижчі концентрації кардіотрофіна-1 та аннексина V порівняно до лікування периндоприлом з амлодипіном.

Дані розділу опубліковані в наступних друкованих працях:

1. Колесник М. Ю. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію / М. Ю. Колесник // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 71–77.
2. Колесник М. Ю. Динаміка біомаркерів кардіального ремоделювання кардіотрофіна-1 та анексіну V в чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії / М. Ю. Колесник // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – № 1 (49). – С. 110–115.
3. Дзяк Г. В. Застосування спекл-трекінг ехокардіографії для оцінки ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу на фоні антигіпертензивної терапії / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Запорозж. мед. журн. – 2012. – № 5. – С. 22–25.
4. Дзяк Г. В. Вплив фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на параметри деформації міокарда лівого шлуночка в чоловіків з артеріальною гіпертензією / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 2. – С. 34–40.
5. Колесник М. Ю. Динаміка деформаційних властивостей міокарда та С-термінального фрагмента проколагену 1 типу під впливом блокаторів ренін-ангіотензинової системи у чоловіків з гіпертонічною хворобою / М. Ю. Колесник // Одеський мед. журн. – 2015. – № 3 (149). – С. 55–62.
6. Пат. № 98016 Україна, МПК (2015.01) А61В 8/00. Спосіб оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу / Колесник М. Ю. ; заявники і патентовласники Запоріз. держ. мед. ун-т, Колесник М. Ю. – № u201412624 ; заявл. 24.11.14 ; опубл. 10.04.15, Бюл. № 7.
7. Колесник М. Ю. Динаміка цистатину С у чоловіків з артеріальною гіпертензією під впливом комбінованої терапії лозартаном та амлодипіном / М. Ю. Колесник // Матеріали ХІХ Міжнар. мед. конгресу

студентів і молодих вчених, м. Тернопіль, 27-29 квіт. 2015 р. – Тернопіль, 2015. – С. 32.

8. Дзяк Г. В. Динаміка деформаційних властивостей міокарда лівого шлуночка та маркерів кардіального фіброзу під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії / Г. В. Дзяк, М. Ю. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2015. – Додаток № 1 : матеріали XVI Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2015 р.). – С. 30.

9. Kolesnyk M. Y. Impact of fixed-dose combination of perindopril/amlodipine on left ventricular myocardial deformation in patients with arterial hypertension / M. Y. Kolesnyk, G. V. Dzyak, Y. V. Didenko // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36 (suppl. 1). – P. 323–324.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіпертонічна хвороба представляє собою найбільш поширене захворювання серцево-судинної системи в світі та Україні. Порушення метаболізму глюкози при ГХ виявляються достовірно частіше, ніж в загальній популяції. За даними популяційних досліджень патологічні зміни глікемічного статусу можуть визначатися у 2/3 пацієнтів із підвищеним АТ [10, 58, 403]. Метаболічні фактори беруть безпосередню участь в патогенезі хвороби, здійснюють негативний вплив на стан органів-мішеней та погіршують прогноз пацієнтів. При поєднанні гіпертензії з ЦД 2 типу смертність збільшується у 2,5 рази порівняно з наявністю однієї з цих хвороб [81]. За стандартами обстеження пацієнтів з ГХ визначення рівня глікемії є обов'язковим компонентом діагностичного алгоритму [3]. До порушень метаболізму глюкози належать ІР, порушена толерантність до вуглеводів, глікемія натще та ЦД 2 типу. Їх еволюцію можна представити у вигляді «глікемічного континууму», на початку якого знаходиться ІР. Цей патологічний стан може визначатися у пацієнтів протягом кількох років та навіть десятиріч при нормальному рівні глікемії. Наступним етапом є формування переддіабету. Це поняття включає в себе порушення глікемії натще та/або патологічні результати глюкозотолерантного тесту. Фінальною ланкою еволюції порушень метаболізму глюкози є формування ЦД 2 типу [9].

Особливістю клінічного перебігу як ГХ, так і порушень метаболізму глюкози, включаючи ЦД 2 типу, є тривалий асимптомний перебіг. У багатьох пацієнтів перше звертання за медичною допомогою відбувається тільки на етапі серцево-судинних ускладнень, таких як мозковий інсульт, інфаркт міокарда або декомпенсація ХСН [2]. При діагностичному обстеженні цих хворих виявляються ознаки ураження органів-мішеней, зокрема серця, судин головного мозку та нижніх кінцівок, нирок. Міокард ЛШ є одним з

центральных органів ураження при поєднанні ГХ із порушеннями метаболізму глюкози [13]. На сьогодні діагностичні алгоритми обстеження пацієнтів не враховують впливу типів порушень вуглеводного обміну. Для оцінки стану міокарда ЛШ при ГХ в клінічній практиці пропонується визначення ознак гіпертрофії електрокардіографічним або ехокардіографічним методом. Проте, формування гіпертрофії є тільки одним з багатьох компонентів ремоделювання серцевого м'язу. Гіпертрофія ЛШ не вважається раннім проявом ураження міокарда та визначається тільки у 40 % пацієнтів за даними ехокардіоскопічного дослідження [284]. Це потребує оптимізації діагностики патологічного ремоделювання серця при поєднанні ГХ із порушеннями метаболізму глюкози. Рекомендації щодо лікувальної тактики також носять загальний характер без урахування клінічних особливостей кожного окремого захворювання, а також негативного впливу однієї хвороби на іншу.

У зв'язку з вищевказаними факторами метою нашого дослідження була оптимізація діагностики ураження міокарда лівого шлуночка при гіпертонічній хворобі в поєднанні з порушеннями метаболізму глюкози та розробка патогенетично обґрунтованої корекції змін структурно-функціонального стану міокарда.

Дослідження включало клінічну та експериментальну частину. Клінічна частина представлена двома етапами.

Перший етап роботи присвячений оптимізації діагностики ураження міокарда та визначенню особливостей структурно-функціонального стану ЛШ у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкозу. Для цього залучено 280 чоловіків. Вони були поділені на чотири групи в залежності від глікемічного статусу. До першої групи увійшло 68 хворих з ГХ у стані нормоглікемії без ІР за індексом НОМА. Друга група була представлена 138 пацієнтами з ГХ та ІР. Третю групи склали 40 хворих із ГХ та порушеною глікемією натще. До четвертої групи входили 34 пацієнта з ГХ та вперше діагностованим ЦД 2 типу. Учасникам дослідження проводили клінічний

огляд, виконували стандартні біохімічні тести з детальною оцінкою показників вуглеводного обміну (глюкоза, інсулін, глікований гемоглобін, індекс НОМА). Інструментальні методи включали ДМАТ, трансторакальну ехокардіографію, спекл-трекінг ехокардіографію для оцінки деформації міокарда, стрес-ехокардіографію із дозованим фізичним навантаженням на тредмілі з оцінкою тиску наповнення ЛШ. Всім пацієнтам визначали концентрацію біологічних маркерів ремоделювання міокарда, а саме карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу (маркер фіброзу), цистатину С (маркер-регулятор позаклітинного матрикса), кардіотрофіна-1 (маркер гіпертрофії) та аннексина V (маркер апоптозу).

Встановлено, що безпосередній вплив на стан міокарда ЛШ мають гемодинамічні фактори, пов'язані зі збільшеним постнавантаженням за рахунок високого АТ. За результатами проведеного дослідження визначено, що при використанні тільки офісного вимірювання АТ статистично значущих відмінностей між хворими з різними варіантами порушень вуглеводного обміну не виявлено. Але при проведенні ДМАТ зафіксовано, що у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу визначаються достовірно вищі цифри САТ та ДАТ як в цілому за добу, так і окремо в денний та нічний період у порівнянні з пацієнтами з нормоглікемією та переддіабетичними станами. У роботі І.В. Ситіної (2012) при порівнянні цифр АТ за даними добового моніторингу також виявлено вищі показники при коморбідній патології, ніж при ізольованій ГХ [404]. Індeksi навантаження АТ, що свідчать про тривалість гіпертензії протягом доби, були вищими у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу. Особливо негативний вплив на стан міокарда та інших органів-мішеней здійснює нічна гіпертензія, що фіксувалася у 85 % осіб з ГХ та ЦД 2 типу в нашому дослідженні. Іншими авторами було визначено, що наявність нічної гіпертензії призводить до збільшення центрального АТ та швидкості розповсюдження пульсової хвилі порівняно з пацієнтами із нормальним АТ вночі [405]. Кількість серцево-судинних ускладнень вдвічі вища, ніж у пацієнтів з нормальним нічним АТ [70]. Це може бути підставою для зміни

стратегії призначення терапії, що знайшло підтвердження у ряді робіт. Зокрема, в іспанському проспективному дослідженні вживання антигіпертензивних засобів на ніч не тільки покращило контроль АТ, але й асоціювалося зі зменшенням кардіоваскулярного ризику на 12 % [406]. В іншій роботі вечірній прийом антигіпертензивних засобів, окрім більш адекватного контролю АТ, призводив до зниження С-реактивного протеїну та збільшення натрійурезу [407].

Оскільки підвищена чутливість до солі поряд із порушенням вегетативної регуляції розглядаються одними з причин нічної гіпертензії, зміна часу вживання препаратів може бути простим та в той ж час ефективним заходом до покращення прогнозу пацієнтів в умовах коморбідної патології [80]. За нашими результатами, при поєднанні ГХ із ЦД 2 типу відзначалися вищі цифри середньодобового пульсового АТ, що є непрямим маркером збільшеної судинної жорсткості. В дослідженні Hoorn Study (2002) визначено позитивний зв'язок між пульсовим АТ та кардіоваскулярною смертністю тільки за наявності у гіпертензивних хворих ЦД 2 типу [408]. Незалежна прогностична роль пульсового АТ була підтверджена в інших дослідженнях [409, 410].

Значення середнього АТ протягом доби були вищими у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу. Визначено тенденцію до більшої поширеності недостатнього зниження АТ у пацієнтів з порушеннями метаболізму глюкози. У 40 % пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу зафіксовані такі несприятливі типи нічного зниження АТ як «нон-діпер» та «найт-пікер». В іншому дослідженні, проведеному в українській популяції, поширеність профілю недостатнього зниження АТ вночі складала 44,5 % у пацієнтів з поєднанням гіпертензії та цукрового діабету 2 типу [411].

Отримані результати вказують на більшу вираженість гемодинамічного навантаження підвищеним АТ на міокард ЛШ при наявності порушень вуглеводного обміну, особливо ЦД 2 типу. Для цих пацієнтів також характерним є висока поширеність нічної гіпертензії та порушення циркадної



регуляції добового профілю АТ. Це вказує на необхідність рутинного проведення ДМАТ у всіх пацієнтів з ГХ, що мають порушення метаболізму глюкози. Визначення АТ тільки за допомогою клінічного вимірювання може призводити до недооцінки важкості перебігу хвороби та помилок при призначенні антигіпертензивної терапії.

За даними стандартної ехокардіографії прогресування «глікемічного континууму» асоціюється зі збільшенням розміру ЛП. Це має прогностичне значення, оскільки пов'язано із ризиком інсульту [270, 271]. За наявності порушень метаболізму глюкози поряд із дилатацією спостерігається зниження контрактильності передсердя, що в фізіологічних умовах забезпечує до 30 % ударного об'єму [412]. Це було підтверджено дослідженням, в якому для оцінки скоротливості ЛП використовували спекл-трекінг ехокардіографію [413]. Вважається, що порушення метаболізму глюкози сприяють прискореному формуванню фіброзу передсердь, що обумовлює його дисфункцію [414]. Іншим негативним аспектом дилатації ЛП є збільшення ризику фібриляції передсердь, що достовірно частіше зустрічається за наявності глікемічних порушень [415].

За результатами нашого дослідження ехокардіографічні ознаки гіпертрофії ЛШ виявлялися достовірно частіше у пацієнтів із ГХ та супутнім ЦД 2 типу ( $\chi^2=14,2$ ;  $p<0,01$ ). У 85 % чоловіків із поєднанням цих захворювань ІММЛШ перевищував референтне значення, яке складає  $115 \text{ г/м}^2$ . Серед чинників, що мають значення у формуванні гіпертрофії, розглядаються гемодинамічні фактори, як нічна гіпертензія та недостатнє зниження АТ вночі [416]. Безпосередню роль в цьому процесі також відіграють гіперінсулінемія та гіперглікемія [269]. Обмеженням ультразвукового дослідження серця є фіксація потовщення стінок ЛШ без можливості визначення, за рахунок яких компонентів це відбулося – накопичення позаклітинного матрикса або власне гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів. Потовщення стінок при порушеннях метаболізму глюкози за даними морфологічних досліджень та магнітно-резонансної томографії

відбуваються переважним чином за рахунок надлишкового фіброзу [417, 418]. Ремоделювання міокарда ЛШ при ГХ на фоні глікемічних порушень формується таким чином, що призводить до збільшення його концентричності. Цей тип геометрії ЛШ визначався у 35 % хворих з нормоглікемією та порушеною глікемією натще, у 34 % осіб з ІР, а за наявності ЦД 2 типу у 50 % хворих ( $\chi^2=20,5$ ;  $p<0,05$ ). В інших дослідженнях також було підтверджено, що глікемічні порушення сприяють формуванню концентричної гіпертрофії [419, 420, 421]. За літературними даними, концентрична гіпертрофія ЛШ є найбільш прогностично несприятливим варіантом ремоделювання [261]. Одним з маркерів концентричності ЛШ є ВТС, що мала тенденцію до збільшення при прогресуванні «глікемічного континууму» за нашими результатами. Цей показник характеризується ранньою інформативністю ще до розвитку гіпертрофії ЛШ. У молодих осіб з ризиком виникнення ГХ та ЦД 2 типу визначаються більші значення ВТС [266]. Існують дані, що цей показник має незалежне прогностичне значення тільки за наявності ЦД 2 типу [267, 268]. За даними Фремінгемського дослідження порушення метаболізму глюкози та ІР впливають на схильність до концентричного типу геометрії ЛШ [269]. Таким чином, головними структурними ознаками патологічного ураження міокарда при ГХ на фоні глікемічних порушень є дилатація ЛП, висока поширеність гіпертрофії ЛШ та концентричного типу його геометрії.

Вказані зміни є підґрунтям до формування діастолічної дисфункції ЛШ. В нашому дослідженні порушення діастолічної функції мали місце у 51 % чоловіків у стані нормоглікемії, у 45 % хворих з ІР, у 55 % обстежених із порушеною глікемією натще та у 76 % пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу ( $\chi^2=11,1$ ;  $p<0,05$ ). Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ зростала при прогресуванні порушень вуглеводного обміну при ГХ. Морфологічною основою до її формування вважають розвиток інтерстиціального та периваскулярного фіброзу [190]. При дослідженні аутопсійного матеріалу міокарда його вираженість у пацієнтів з ЦД є вищою, ніж у хворих з ГХ, а

при коморбідній патології вона є максимальною [422]. Припускається, що формування діастолічної дисфункції в умовах артеріальної гіпертензії відбувається за рахунок переважно порушення релаксації ЛШ [214]. Глікемічні порушення, в свою чергу, призводять до збільшення міокардіальної жорсткості [423]. Важливу роль в цьому процесі відіграє процес глікозування протеїнів інтерстиціального простору, що значно сповільнює їх біодеградацію та призводить до надлишкового фіброзу [424]. Ось чому поєднання цих хвороб критично відображується на показниках діастолічної функції ЛШ. Так, у дослідженні CABL (2010) проводили порівняння показників діастоліки окремо серед хворих з ГХ, ЦД 2 типу, а також при поєднанні цих патологічних станів. Визначили, що кожне із захворювань є предиктором діастолічної дисфункції, а наявність обох хвороб здійснює синергестичний ефект щодо погіршення стану діастоліки [274].

У роботі І. В. Паньківа (2010) серед хворих із коморбідним перебігом ГХ із ЦД 2 типу діастолічні порушення виявляли у 87,7% клінічних випадків [425]. Наявність діастолічної дисфункції в цьому дослідженні залежала від тривалості діабету, рівня АТ та мікроальбумінурії. В той же час, не виявлено взаємозв'язку із тривалістю ГХ, а також рівнями глікованого гемоглобіну та глікемії натще. Іншими авторами продемонстровано, що у пацієнтів з ізольованим ЦД 2 типу діастолічна дисфункція ЛШ виявлялася у 35,5 % пацієнтів [426]. Але при поєднанні діабету із ГХ її поширеність зростала вже до 64 %, а тип ремоделювання ЛШ найчастіше відповідав концентричній гіпертрофії. У дослідженні С. М. Коваля та співавт. (2010) у 81 % пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу зафіксовані порушення діастолічної функції, тоді як при ізольованій ГХ вони визначалися у 38 % хворих [427]. Серед факторів, що впливав на вірогідність розвитку діастолічної дисфункції, найбільш вагомий внесок мало ожиріння. Варто відмітити, що у згаданій роботі та нашому дослідженні показники розслаблення міокарда ЛШ, які визначалися за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії, не виявилися інформативними при проведенні порівняльного аналізу між пацієнтами в

залежності від їх глікемічного статусу. Зокрема, час сповільнення раннього діастолічного потоку DT, час ізоволюметричного розслаблення IVRT, а також співвідношення швидкостей кровоплину під час ранньої та пізньої діастоли E/A виявилися співставними у групах. В той же час, діагностичну цінність продемонстрували показники діастолічної функції, що оцінювалися в тканинному доплерівському режимі. Зокрема, швидкість руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана в період раннього наповнення ЛШ мала статистично значущий тренд до прогресивного зниження при ускладненні порушень вуглеводного обміну. У пацієнтів в стані нормоглікемії вона становила 7,6 (5,9-9,9) см/с, при ІР – 8 (6,6-9,8) см/с, а при порушенні глікемії натще знижувалася до 7,1 (5,4-9,2) см/с. За наявності ЦД 2 типу визначалися найнижчий показник – 6 (5,3-9) см/с ( $p < 0,05$  для тренда). Аналогічна тенденція простежувалася для швидкості руху латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана. У пацієнтів з нормоглікемією без ІР вона складала 10,1 (8,6-13) см/с, за наявності ІР - 10,9 (9-12,7) см/с, при порушеній глікемії натще – 10 (8-12,7) см/с, а при ГХ на фоні ЦД 2 типу дорівнювала 9,3 (6,7-10,5) см/с ( $p < 0,05$  для тренда). За результатами нашого дослідження ІР без дисглікемії не асоціювалася із достовірними змінами швидкості діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана. Це було підтверджено в іншій роботі, де вказані показники виявилися співставними у пацієнтів з патологічними та нормальними значеннями індексу НОМА [428]. Зниження цих параметрів починається на етапі переддіабету, що було визначено нашими даними та підтверджено іншими авторами [429]. Зокрема, у дослідженні С. Catena та співавт. (2013) у хворих з порушеною глікемією натще та патологічним результатом глюкозотолерантного тесту також фіксували зниження діастолічної швидкості руху міокарда за даними тканинного доплерівського дослідження [430]. Автори зробили висновок, що переддіабетичні стани можуть сприяти маніфестації діастолічної серцевої недостатності ще до розвитку у пацієнтів ЦД 2 типу. Отримані результати

підкреслюють важливість рутинного використання методики тканинного доплера для детекції субклінічних змін міокарда у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Діастолічні порушення ЛШ за відсутності ефективного лікування мають тенденцію до прогресування, тому виділяють три типи діастолічної дисфункції. Вони розглядаються ланками одного патологічного процесу, де на початку реєструється тільки порушення релаксації ЛШ, що трансформується у псевдонормальний профіль, а в фіналі наповнення ЛШ відбувається за рестриктивним типом. Перший тип визначався у 35 % хворих з нормоглікемією, у 28 % чоловіків з ознаками ІР, у 37 % пацієнтів з порушеною глікемією натще та у 41 % хворих з ГХ та ЦД 2 типу. Другий тип фіксувався у 16 % нормоглікемічних пацієнтів та у 17 % учасників з ІР. При порушенні глікемії натще псевдонормальний профіль мали 17 % хворих, а при поєднанні ГХ із ЦД 2 типу – 35 % пацієнтів ( $\chi^2=13,2$ ;  $p<0,05$ ). Пацієнтів з рестриктивним типом наповнення ЛШ у дослідженні не виявлено. Отже, коморбідна патологія обумовлює не тільки більшу поширеність діастолічної дисфункції, але й важчий її ступінь при порівнянні з хворими у стані нормоглікемії та переддіабету. Наявність другого типу діастолічної дисфункції при ЦД 2 типу вважають маркером збільшеної жорсткості не тільки міокарда, але й судин. При проведенні сцинтиграфії міокарда у пацієнтів з даним варіантом фіксується дефіцит перфузії навіть за відсутності атеросклеротичного ураження [431]. Одним з факторів, що асоціюється із трансформацією типу наповнення ЛШ від фізіологічного до патологічного, розглядається ступінь вираженості ІР [432]. Інтегральним маркером діастолічної дисфункції ЛШ є кінцевий тиск наповнення ЛШ, збільшення якого свідчить про втрату еластичних властивостей міокарда та патологічну жорсткість. Неінвазивне визначення цього параметру проводиться за співвідношенням швидкості раннього діастолічного наповнення (E) та руху фіброзного кільця мітрального клапана (e') із розрахунком показника E/e'. Встановлено достовірне збільшення тиску наповнення ЛШ при ускладненні

порушень глікемічного статусу у пацієнтів з ГХ. Середній E/e' у стані спокою дорівнював 6,4 (5,6-7,7) у хворих з нормоглікемією, при наявності ІР - 6,5 (5,6-7,7), при порушенні глікемії натще - 6,5 (5,8-8,6), а при ГХ із ЦД 2 типу - 7,5 (6,1-8) ( $p < 0,05$  для тренда). За результатами дослідження ASCOT (2010) показник E/e' виявився єдиним ехокардіографічним показником із незалежним прогностичним значенням при ГХ [275]. Зростання ризику несприятливих подій становило 17 % на кожен одиницю збільшення E/e'. Розподіл пацієнтів дослідження ASCOT на квартилі значень E/e' виявив, що прогноз хворих з групи верхнього квартилю вдвічі несприятливіший, ніж в групі нижнього квартилю. Негативний вплив поєднання гіпертензії та ЦД 2 типу на тиск наповнення ЛШ був підтверджений у дослідженні CABL (2010) [274]. Пацієнти із коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу мали достовірно вищі значення співвідношення E/e' порівняно до пацієнтів з окремо гіпертензією або діабетом. Вплив обох хвороб на E/e' був незалежний від віку, наявності гіпертрофії та типу геометрії ЛШ, частоти серцевих скорочень, а також ФВ ЛШ. Підвищення показника E/e' вказує на високий ризик виникнення серцевої недостатності, або свідчить про її наявність. В американському проспективному дослідженні 7-річне спостереження за 1760 хворими на ЦД 2 типу визначило, що збільшення E/e' на кожен одиницю підвищує ризик серцевої недостатності на 3 %. Загалом, співвідношення E/e' у вказаній роботі довело прогностичне значення щодо серцевої недостатності та загальної смертності незалежно від гіпертензії, ішемічної хвороби серця та інших ехокардіографічних показників [433].

За рекомендаціями Європейського Товариства Кардіологів з артеріальної гіпертензії патологічним вважають значення E/e' більше 13. Проте, в клінічній практиці у хворих з ГХ такі показники зустрічаються достатньо рідко. Припускається, що референтні значення потребують уточнення, оскільки у дослідженні ASCOT кардіоваскулярний ризик починав зростати при значно менших цифрах E/e' [275]. З іншого боку, патологічне підвищення E/e' може відбуватися під час фізичного навантаження. Однією з

ранніх скарг пацієнтів із прихованою серцевою недостатністю є задишка при помірній фізичній роботі. Оскільки збільшення  $E/e'$  асоціюється з ризиком серцевої недостатності, своєчасне виявлення пацієнтів з нормальним  $E/e'$  у спокої та патологічним підвищенням при навантаженні може бути корисним для виокремлення даної когорти. Методологічною основою даної концепції є діастолічна стрес-ехокардіографія, яка була використана в нашому дослідженні. Пацієнтам розраховувався показник  $E/e'$  у спокої, потім виконувалася проба із дозованим фізичним навантаженням на тредмілі, одразу після якої повторно визначали  $E/e'$ . За результатами діастолічного стрес-тесту у 17 пацієнтів (6,3 %) було зареєстровано патологічне підвищення показника  $E/e' \geq 13$ . Ці хворі виявилися старшими за віком на 5 років ( $p < 0,01$ ), мали більший на 35 % ІММЛШ ( $p < 0,001$ ). Середньодобовий САТ у них був вищим на 12 % ( $p < 0,01$ ). Співвідношення  $E/e'$  спокою було більшим на 32 % ( $p < 0,001$ ). Швидкість кровотоку під час систоли передсердь була вищою на 13 % ( $p < 0,05$ ). Рання діастолічна швидкість руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана була меншою на 26 % ( $p < 0,001$ ), а латеральної – на 30 % ( $p < 0,001$ ) порівняно до пацієнтів з нормальним результатом діастолічного стрес-тесту. Нарешті, цих пацієнтів відрізняла нижча на 26 % ( $p < 0,01$ ) толерантність до фізичного навантаження (за показником MET). Кореляційний аналіз визначив позитивний зв'язок постнавантажувального  $E/e'$  із віком ( $r = +0,16$ ;  $p < 0,05$ ), ІММЛШ ( $r = +0,27$ ;  $p < 0,05$ ), середньодобовим САТ ( $r = +0,2$ ;  $p < 0,05$ ), а також негативний зв'язок із MET ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ). При проведенні уніваріантного логістичного регресійного аналізу факторами, що впливають на постнавантажувальний  $E/e'$ , виявилися вік, толерантність до фізичного навантаження, ІММЛШ, розмір ЛП, співвідношення  $E/e'$  у стані спокою, рівень РІСР та глікованого гемоглобіну. Серед них незалежними предикторами стали ІММЛШ (ВШ 1,03; 95 % ДІ 1,01-1,04;  $p < 0,01$ ),  $E/e'$  спокою (ВШ 1,41; 95 % ДІ 1,004-1,99,  $p < 0,05$ ) та глікований гемоглобін (ВШ 1,67; 95 % ДІ 1,04-2,7,  $p < 0,05$ ). За допомогою ROC-аналізу були уточнені критичні значення вищевказаних

факторів. Вірогідність патологічного результату діастолічного стрес-тесту підвищувалася при ІММЛШ більше  $138 \text{ г/м}^2$ , що відповідає для чоловіків гіпертрофії помірною та вираженого ступеню. Для співвідношення  $E/e'$  у стані спокою це значення становило більше 8. Діапазон від 8 до 13 розглядається як «сіра зона», де для висновку щодо тиску наповнення ЛШ потрібні додаткові дослідження. Для глікованого гемоглобіну критичне значення склало 5,93 % та більше, що відповідає наявності переддіабету або ЦД 2 типу.

Отже, отримані результати вказують на доцільність проведення діастолічного стрес-тесту чоловікам із ГХ, які мають гіпертрофію ЛШ помірною та вираженого ступеня, співвідношення  $E/e'$  у «сірій зоні» (від 8 до 13) та наявність переддіабету або діабету ЦД 2 типу, встановленого за рівнем глікованого гемоглобіну. Це дозволить виділити серед когорти пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози групу ризику щодо розвитку ХСН. Прогностичне значення патологічного збільшення  $E/e'$  у відповідь на фізичне навантаження було підтверджено у низці досліджень. Зокрема, елевація  $E/e' > 14,5$  після проби із використанням лежачого ергометра була незалежним предиктором несприятливого прогнозу [34]. Включення співвідношення  $E/e'$  до інших традиційних показників (індекс порушення локальної скоротливості міокарда, толерантність до фізичного навантаження) достовірно збільшувало інформативність проби. В іншій роботі предикторами патологічного результату діастолічного стрес-тесту були визначені вік, гіпертензія та товщина міжшлуночкової перегородки [317]. Це підтверджує важливу роль гіпертрофії ЛШ як фактора ризику серцевої недостатності. Польські дослідники вивчали роль ехокардіографічних параметрів, а також циркулюючих маркерів фіброзу серед хворих із ГХ, що скаржилися на задишку при фізичному навантаженні [434]. Єдиними незалежними предикторами задишки були встановлені постнавантажувальний  $E/e'$  та маркер фіброзу N-термінальний пропептид проколагену III типу. За нашими даними прогностичну цінність в



однофакторному регресійному аналізу виявив інший маркер фіброзу – P1СР. Японські дослідники проводили тредміл-тест особам похилого віку, які мали скаргу на задишку при помірному фізичному навантаженні [316]. У 30 % хворих виявляли підвищення  $E/e' > 15$  за відсутності ознак ішемії. ІМТ, порушена толерантність до вуглеводів, ІММЛШ, індекс об'єму ЛП та  $E/e'$  спокою мали предиктивну цінність щодо реакції  $E/e'$  на фізичне навантаження.

Глікемічні порушення є одними з факторів ризику прогресування діастолічної дисфункції та її трансформації у маніфестну серцеву недостатність зі збереженою ФВ ЛШ. Їх патологічна роль виявляється ще до розвитку ЦД 2 типу, а проби із дозованим фізичним навантаженням дозволяють виявляти латентну діастолічну дисфункцію. Так, у дослідженні С. Е. Cagliyan та співавт. (2015) у осіб з ІР без встановленого серцево-судинного захворювання та факторів кардіоваскулярного ризику співвідношення  $E/e'$  після проведення тредміл-тесту було достовірно вищим, ніж у учасників без ІР за індексом НОМА ( $7,6 \pm 1,8$  проти  $6,7 \pm 0,9$ ;  $p = 0,007$ ) [435]. При цьому визначалося, що за стандартними ехокардіографічними показниками, толерантністю до фізичного навантаження, а також  $E/e'$  у стані спокою обстежені були співставними. Іншими дослідниками визначено, що співвідношення  $E/e'$  після фізичного навантаження у хворих з гіпертензією та метаболічним синдромом було вищим, ніж у пацієнтів без нього [319].

За нашими результатами ризик патологічного підвищення тиску наповнення ЛШ достовірно починав зростати у гіпертензивних пацієнтів вже на етапі переддіабету. В роботі R. А. Mahfouz та співавт. (2014)  $E/e'$  було достовірно вищим у пацієнтів з переддіабетом порівняно до хворих без нього [436]. Автори пов'язували порушення діастолічної функції із затримкою відновлення САТ та ЧСС після припинення навантаження, а також ендотеліальною дисфункцією. Наявність ЦД 2 типу значно погіршує стан діастолічної функції ЛШ на фоні фізичного навантаження. В одному з досліджень серед хворих на ЦД 2 типу із нормальним АТ порушення

діастолічної функції у спокої не виявлені. В той же час, приріст діастолічної швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапану був достовірно меншим порівняно з практично здоровими особами [320, 321]. Ці дані вказують на знижений діастолічний резерв при наявності порушень метаболізму глюкози. Подібні результати були підтверджені у пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу, де фіксували відсутність зростання ранньої діастолічної швидкості за даними тканинної доплерографії на фоні фізичного навантаження [322]. Іншими авторами були вивчені предиктори зниженого діастолічного резерву у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу [437]. Встановлено, що патологічна елевація  $E/e'$  після припинення навантаження зберігається принаймні 10 хвилин. Серед чинників, що обумовлювали підвищення тиску наповнення ЛШ, статистичну значущість мали гіпертензія, неадекватний глікемічний контроль, погіршення ниркової функції, збільшений об'єм ЛП та низькі діастолічні швидкості за даними тканинної доплерографії.

В одному з досліджень визначено прогностичне значення навантажувальних діастолічних показників у хворих на ЦД 2 типу. П'ятирічне спостереження встановило незалежними предикторами несприятливого прогнозу ШКФ, тривалість хвороби та відсутність приросту параметрів розслаблення ЛШ під час проби із навантаженням [323]. Таким чином, діастолічна стрес-ехокардіографія має потенційні можливості удосконалити діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Проте, вона потребує стандартизації проведення та підтвердження прогностичної цінності у багатоцентрових клінічних дослідженнях.

Оцінка систолічної функції ЛШ при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози за стандартною ехокардіографією має певні обмеження. Традиційно вона визначається за розрахунком ФВ ЛШ [260]. У нашому дослідженні цей показник мав нормальні значення у всіх пацієнтів із ГХ та різними типами порушень глікемічного статусу. Зокрема, у хворих в стані нормоглікемії ФВ ЛШ складала 67 (63-74) %, за наявності ІР – 71 (66-77) %, при порушенні

глікемії натше – 69 (64-74) %, а при поєднанні ГХ з ЦД 2 типу – 68 (64-75) %. Визначення систолічної функції тільки за цим показником при ГХ на фоні глікемічних порушень може призвести до хибного висновку, що при даній патології фіксуються виключно діастолічні порушення. Концептуально новим підходом до оцінки структурно-функціонального стану міокарда є спекл-трекінг ехокардіографія. Вона дає змогу розглядати механіку серцевого м'язу з позицій його деформації у трьох вимірах, а також враховує спіралеподібний рух міокарда. Параметри спекл-трекінг ехокардіографії розраховуються як в систолу, так і в діастолу, що дозволяє оцінити всі фази серцевого циклу. Одним з ранніх маркерів ураження міокарда при ГХ з порушеннями метаболізму глюкози в нашому дослідженні визначено зниження поздовжнього компонента деформації. Глобальний поздовжній стрейн був достовірно нижчим на 13 % ( $p < 0,001$ ), а систолічний стрейн рейт – на 9 % ( $p < 0,01$ ) при порівнянні із показниками практично здорових осіб. Ранній діастолічний поздовжній стрейн рейт виявився редукованим на 20 % ( $p < 0,001$ ). Циркулярний стрейн та стрейн рейт базальних сегментів ЛШ був зниженим на 12 % ( $p < 0,05$  та  $p < 0,05$  відповідно). Радіальний стрейн базальних сегментів був нижчим на 18 % ( $p < 0,05$ ), а стрейн рейт – на 9 % ( $p < 0,05$ ). Параметри радіальної та циркулярної деформації апікальних сегментів ЛШ мали співставність із показниками практично здорових осіб. Параметри спіралеподібного руху серця, а саме базальна та апікальна ротація, а також твіст ЛШ не відрізнялися від даних групи контролю.

Сегментарний аналіз поздовжнього компонента деформації визначив негомогенний характер порушень. Статистичне значуще зниження стрейну зафіксовано в базальному та медіальному нижньому, базальному задньобоковому, медіальному передньобоковому, апікальному передньому та боковому сегментах ЛШ. Сегментарна «мозаїчність» порушень деформації визначалася в інших дослідженнях. В роботі М. Ahmed та співавт. (2012) фіксували зниження поздовжнього стрейну в базальних та апікальних сегментах [295]. Причини вибіркового зниження стрейну в певних сегментах

залишаються не до кінця з'ясованими. Серед потенційних факторів розглядаються відмінності в анатомічному співвідношенні волокон та вираженості фіброзу в різних сегментах ЛШ, а також технічні особливості методики дослідження деформації міокарда [296].

Перспективність нових діагностичних методів визначається їх потенціалом у виявленні порушень на ранніх стадіях захворювання. При ГХ актуальним є оцінка стану міокарда у пацієнтів без гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ. Для цього проаналізовано стан деформаційних властивостей міокарда у пацієнтів з нормальним ІММЛШ. Глобальний поздовжній стрейн був меншим на 10 % ( $p < 0,05$ ) при порівнянні до практично здорових чоловіків. Систолічний поздовжній стрейн реїт був нижчим на 9 % ( $p < 0,05$ ). У фазу ранньої діастолі цей показник знижувався на 12 % ( $p < 0,05$ ) порівняно до групи контролю. Циркулярна та радіальна деформація, ротація, твіст ЛШ не мали достовірних відмінностей від показників практично здорових осіб.

Отже, найбільш ранньою ознакою ураження міокарда ЛШ при ГХ з порушенням метаболізму глюкози є зниження глобального поздовжнього стрейну та стрейну реїту в систолу та ранню діастолу. Ці зміни пов'язують із розвитком субендокардіальної дисфункції внаслідок формування фіброзу та мікросудинних порушень [294]. Оскільки поздовжні волокна розташовані переважно в ендокарді, то порушення деформаційних властивостей у цьому напрямі відзначаються вже майже в дебюті захворювання. Отримані результати підтверджуються в низці інших досліджень. Зокрема, В. М. Коваленко та співавт. (2014) визначили, що у хворих без гіпертрофії ЛШ відбувається достовірне зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ без змін інших параметрів деформації [26]. В роботі А. Б. Хадзегової зі співавт. (2011) було виявлено, що спекл-трекінг ехокардіографія є більш чутливим методом діагностики гіпертензивного ураження міокарда, ніж тканинна доплерографія. Глобальний поздовжній стрейн був зниженим у пацієнтів без гіпертрофії ЛШ, в той час як циркулярна та радіальна

деформація не змінювалися, компенсуючи порушення поздовжнього компоненту [293]. В роботі Н. Kouzu та співавт. (2011) спостерігали достовірне збільшення радіальної деформації у пацієнтів з нормальним ІММЛШ, що розцінювали як адаптаційну відповідь на зниження глобального поздовжнього стрейну [291]. Іншими авторами було визначено зниження поздовжнього стрейну ЛШ та раннього діастолічного стрейн рейту у хворих з ГХ без гіпертрофії ЛШ, яке не супроводжувалося достовірними змінами радіальної, циркулярної деформації, а також твісту ЛШ [292]. За даними Н. Pavlouroulos зі співавт. (2009) порушення деформації у поздовжньому напрямі відбувається за рахунок базальних сегментів перегородки та нижньої стінки ЛШ [438]. В іншій роботі серед молодих чоловіків із вперше виявленою гіпертензією та нормальним ІММЛШ зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ із чутливістю в 72,2 % та специфічністю 89,5 % дозволило проводити діагностику гіпертензивного ураження міокарда [290].

Формування гіпертрофії ЛШ асоціюється з порушеннями інших компонентів деформації міокарда. Вираженість цих змін залежить від ступеню гіпертрофії. Її прогресування асоціюється з подальшою редукацією глобального поздовжнього стрейну, що був зниженим на 10 % ( $p < 0,05$ ) у хворих з вираженою гіпертрофією при порівнянні до пацієнтів з помірним ступенем гіпертрофії. Поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастолі був нижчим на 11 % ( $p < 0,05$ ). Циркулярний стрейн базальних сегментів знижувався на 5 % ( $p < 0,05$ ), а радіальний стрейн – на 21 % ( $p < 0,05$ ). Наявність значної гіпертрофії позначалася на динаміці спіралеподібного руху серцевого м'язу. Вона заключалася у достовірному збільшенні апікальної ротації на 37 % ( $p < 0,05$ ) та твісту ЛШ на 17 % ( $p < 0,05$ ). Представляється, що посилення спіралеподібного закручування ЛШ під час систолі може бути компенсаторною реакцією на зниження всіх трьох компонентів деформації міокарда ЛШ у пацієнтів зі значною гіпертрофією.

В роботі М. I. Ahmed зі співавт. (2012) у хворих з резистентною ГХ спостерігали зниження поздовжнього та циркулярного компоненту

деформації при збільшеній апікальній ротації [295]. При порівнянні параметрів ротації у професійних спортсменів, практично здорових осіб та хворих на ГХ фіксували збільшення як базальної, так і апікальної ротації при наявності гіпертензії [296].

Значний вплив на спіралеподібний рух міокарда може здійснювати геометрія ЛШ. В нашій роботі було проаналізовано стан деформаційних та ротаційних властивостей міокарда в залежності від типу ремоделювання ЛШ. Відмічали збільшення базальної ротації на 55 % ( $p < 0,05$ ) та твісту на 43 % ( $p < 0,05$ ) у хворих з концентричним ремоделюванням ЛШ. Припускається, що це може бути одним з компенсаторних механізмів підтримання належного серцевого викиду при даному варіанті геометрії. В іншому дослідженні збільшення твісту ЛШ визначалося у пацієнтів із концентричним ремоделюванням ЛШ, а максимальні значення фіксувалися при концентричній гіпертрофії [439]. Існують дані, що збільшення спіралеподібного закручування міокарда передує розвитку ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [301]. За наявності систолічної дисфункції ЛШ показники ротації та твісту починають знижуватися, а у хворих в термінальному стані спіралеподібний рух серця втрачається майже повністю [440, 441]. Тип геометрії ЛШ також позначається на стані деформації міокарда. У пацієнтів з концентричним варіантом гіпертрофії глобальний поздовжній стрейн був нижчим на 8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з чоловіками із нормальною геометрією ЛШ. Ранній діастолічний поздовжній стрейн рейт був редукованим на 18 % ( $p < 0,05$ ). Отримані дані співпадають з дослідженням В. М. Коваленка та співавт. (2014), в якому у пацієнтів з концентричною гіпертрофією поздовжня глобальна систолічна деформація була на 18,6 % меншою порівняно з такою у пацієнтів з нормальним типом геометрії ЛШ [442]. Вказані зміни також супроводжувалися дилатацією ЛП та порушенням його резервуарної функції. Таким чином, дослідження деформації міокарда підтвердило, що концентрична гіпертрофія є найбільш несприятливим варіантом ремоделювання ЛШ.

Проаналізовано зв'язок стану деформації із параметрами діастолічної функції ЛШ. За її наявності глобальний поздовжній стрейн ЛШ був меншим на 7 % ( $p < 0,001$ ), а стрейн рейт – на 8% ( $p < 0,05$ ). Рання діастолічна швидкість деформації була редукованою на 12 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з хворими із нормальною діастолічною функцією. Визначено позитивну кореляцію між глобальним поздовжнім стрейном із співвідношенням  $E/A$  ( $r = +0,2$ ;  $p < 0,05$ ) та ранньою діастолічною швидкістю руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $r = +0,34$ ;  $p < 0,001$ ). Негативну кореляцію зафіксовано зі співвідношенням  $E/e'$  ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ). Глобальний поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастоліки мав позитивну кореляцію із співвідношенням  $E/A$  ( $r = +0,41$ ;  $p < 0,001$ ) і діастолічною швидкістю руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $r = +0,44$ ;  $p < 0,001$ ). Виявлено негативну кореляцію цього показника з віком ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,01$ ), ІММЛШ ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,01$ ) та співвідношенням  $E/e'$  ( $r = -0,18$ ;  $p < 0,05$ ). Показники циркулярної та радіальної деформації, а також ротації та твісту були співставними. Ці результати можна пояснити тим, що фіброз в більшій мірі охоплює ендокардіальний шар міокарда, де переважно розташовані поздовжні волокна. Y. Mizuguchi та співавт. (2008) продемонстрували, що у хворих зі співвідношенням швидкостей раннього та пізнього діастолічного потоку менше 1 ( $E/A < 1$ ) порушуються як систолічні, так і діастолічні показники поздовжнього компонента деформації [443]. Нами не було знайдено достовірних відмінностей за параметрами деформації та ротації в залежності від типу діастолічної дисфункції. Аналіз деформаційних властивостей міокарда у пацієнтів з нормальним ( $E/e' < 8$ ) та підвищеним ( $E/e' \geq 8$ ) тиском наповнення ЛШ у спокої виявив порушення у поздовжньому компоненті. Глобальний стрейн у цьому напрямі був редукованим на 6 % ( $p < 0,05$ ). Ранній діастолічний стрейн рейт був нижчим на 8 % ( $p < 0,05$ ). Окремо вивчено параметри спекл-трекінг ехокардіографії у пацієнтів, у яких патологічне підвищення тиску наповнення ЛШ відбувалося тільки під впливом фізичного навантаження. У цих осіб визначені порушення всіх

трьох компонентів деформації, що свідчить про більш важке ураження міокарда. Редукція глобального поздовжнього стрейну на 14 % ( $p < 0,01$ ), систолічного стрейн рейту на 17 % ( $p < 0,01$ ) та раннього діастолічного на 37 % ( $p < 0,01$ ) зафіксована у пацієнтів з постнавантажувальним  $E/e' \geq 13$ . Циркулярний стрейн рейт апікальних сегментів був зниженим на 19 % ( $p < 0,04$ ). Порушення радіального компоненту деформації заключалося у зниженні стрейн рейту на рівні базальних сегментів ЛШ на 23 % ( $p < 0,01$ ).

Механіка скорочення та розслаблення серцевого м'язу у значній мірі залежить від умов перед- та постнавантаження. В дослідженні серед здорових волонтерів було доведено, що внутрішньовенне введення фізіологічного розчину в об'ємі 750 мл збільшувало постнавантаження, при цьому фіксували зниження глобального поздовжнього стрейн рейту, а також параметрів циркулярного компоненту деформації [303]. Гіпертензивне ремоделювання міокарда відбувається в умовах підвищеного АТ, безпосередній вплив якого на показники деформації міокарда є недостатньо з'ясованим. Проведено порівняльний аналіз деформаційних та ротаційних властивостей міокарда в залежності від ступеня підвищення АТ, який встановлювали за допомогою добового моніторингу. Виявили, що у чоловіків із третім ступенем гіпертензії глобальний поздовжній стрейн був меншим на 7 % у порівнянні з пацієнтами, які мали перший ступінь ( $p < 0,05$ ). Поздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастолі був нижчим на 14 % у хворих з другим та третім ступенем підвищення АТ ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з важкою гіпертензією також відзначалося порушення радіального компоненту деформації на рівні базальних сегментів ЛШ. Стрейн виявився нижчим на 22 % у порівнянні до хворих з помірною гіпертензією ( $p < 0,05$ ). Також спостерігалася тенденція до збільшення апікальної ротації ЛШ у пацієнтів з третім ступенем підвищення АТ.

Добовий моніторинг є єдиним методом виявлення нічної гіпертензії. Проведено дослідження показників деформації в цій когорті хворих. Визначено, що наявність фенотипу нічної гіпертензії асоціюється з



порушенням всіх трьох компонентів деформації, а також впливає на спіралеподібний рух серця. У пацієнтів з підвищенням АТ вночі фіксували зниження показників поздовжньої деформації, а саме глобального стрейну на 8 % ( $p < 0,001$ ), систолічного стрейн рейту на 6 % ( $p < 0,001$ ) та раннього діастолічного стрейн рейту на 19 % ( $p < 0,001$ ) при порівнянні до пацієнтів з ізольованою денною гіпертензією. Циркулярна деформація змінювалася на рівні базальних сегментів ЛШ. Стрейн був нижчим на 9 % ( $p < 0,01$ ), а стрейн рейт – на 14 % ( $p < 0,01$ ). Радіальний компонент деформації також був порушеним в базальних сегментах. Визначали недостовірну тенденцію до зниження радіального стрейну на 11 %, а стрейн рейту на 10 %. Апікальна ротація ЛШ збільшувалася на 19 % ( $p < 0,05$ ), а твіст – на 16 % ( $p < 0,05$ ) у хворих з нічною гіпертензією, що можна розглядати як компенсаторний механізм на зниження деформаційних властивостей у всіх напрямках.

Отримані результати підтвердили негативний вплив нічного підвищення АТ на стан міокарда ЛШ. Використання добового моніторингу дає важливу додаткову інформацію щодо варіабельності, ранкової динаміки та циркадної регуляції АТ. Порівняльний аналіз параметрів деформації ЛШ у пацієнтів з різними добовими профілями АТ не визначив достовірних змін між пацієнтами, окрім зниження базальної ротації ЛШ на 45 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів із типом «найт-пікер» по відношенню до такої у хворих з типом «діпер». Також не встановлено відмінностей між пацієнтами з нормальною та патологічною варіабельністю АТ. Визначалася тільки тенденція до зниження раннього діастолічного поздовжнього стрейн рейту на 5 % ( $p > 0,05$ ) у хворих зі збільшеною флуктуацією цифр АТ протягом доби. Порівняння пацієнтів з надмірним та фізіологічним підйомом АТ вранці виявило достовірно вищі на 10 % ( $p < 0,05$ ) показники циркулярного стрейна на рівні базальних сегментів та на 13 % ( $p < 0,05$ ) – на рівні апікальних сегментів у пацієнтів з патологічною ранковою динамікою. Циркулярний стрейн рейт верхівки був вищим на 16 % ( $p < 0,05$ ). Радіальний стрейн апікальних сегментів ЛШ був більшим на 13 % ( $p < 0,05$ ) у осіб з патологічним ранковим підйомом АТ.

Нами не зафіксовано кореляційного зв'язку між «офісним» САТ та глобальним повздовжнім стрейном ЛШ, а рівень ДАТ мав з ним негативну кореляцію ( $r=-0,20$ ;  $p<0,01$ ). Встановлено наявність зв'язку між глобальним повздовжнім стрейном ЛШ з низкою параметрів ДМАТ. Визначено негативну кореляцію із середньодобовим САТ ( $r=-0,2$ ;  $p<0,01$ ) та ДАТ ( $r=-0,26$ ;  $p<0,001$ ), а також середнім АТ ( $r=-0,24$ ;  $p<0,01$ ), середньоденним САТ ( $r=-0,17$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,2$ ;  $p<0,01$ ), середньонічним САТ ( $r=-0,23$ ;  $p<0,01$ ) і ДАТ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,001$ ). Негативний зв'язок зареєстровано з індексом часу гіпертензії для САТ ( $r=-0,16$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,23$ ;  $p<0,01$ ). Глобальний повздовжній стрейн рейт у фазу ранньої діастолі мав негативну кореляцію із віком ( $r=-0,26$ ;  $p<0,01$ ), а також з середньодобовим САТ ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) та ДАТ ( $r=-0,32$ ;  $p<0,001$ ). Це підтверджує наявність впливу постнавантаження на деформаційні властивості міокарда, що потрібно враховувати при аналізі.

Отримані результати співпадають з даними експериментальних та клінічних досліджень. Зокрема, при перетисканні аорти лабораторним свинням спочатку фіксували зниження повздовжнього стрейну ЛШ, а при зростанні тиску - ще й радіального стрейна за рахунок підвищення постнавантаження [302]. В. М. Коваленко зі співавт. (2015) продемонстрували, що у пацієнтів з ГХ зниження повздовжньої деформації міокарда ЛШ асоціюється з більшими величинами добового САТ ( $r=-0,4$ ) та індексу площі САТ ( $r=-0,48$ ) [444]. В дослідженні САВЛ (2014) середньодобові САТ та ДАТ виявили незалежну асоціацію із глобальним повздовжнім стрейном ЛШ у багатофакторній моделі, що включала вік, стать, ІМТ, ЦД 2 типу, ІММЛШ та прийом антигіпертензивної терапії [304]. В іншій роботі у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу було підтверджено наявність кореляційного зв'язку між повздовжньою деформацією ЛШ та середньодобовими САТ та ДАТ, середнім АТ, а також денною варіабельністю САТ та ДАТ [445]. В мета-аналізі, який узагальнював дані щодо референтних значень глобального повздовжнього стрейну, не було

визначено залежності від віку, статі, частоти кадрів, особливостей програмного забезпечення різних виробників ультразвукового обладнання на варіативність цього показника. Єдиним фактором, що мав достовірний вплив, був рівень САТ [446].

Аналіз деформаційних властивостей ЛШ в залежності від глікемічного статусу визначив, що прогресування «діабетичного континууму» призводить до погіршення поздовжнього компоненту. Глобальний поздовжній стрейн у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу був на 10 % ( $p < 0,05$ ) нижчим такого у хворих з ГХ без порушень вуглеводного обміну. Ранній діастолічний стрейн рейт у поздовжньому напрямі був редукованим на 16 % ( $p < 0,05$ ) у чоловіків з коморбідним перебігом гіпертензії та діабету. При проведенні кореляційного аналізу визначено наявність негативного зв'язку між раннім діастолічним поздовжнім стрейн рейтом із глюкозою ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ ) та глікованим гемоглобіном ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,001$ ). Варто підкреслити, що наявність переддіабетичних станів не асоціювалася із погіршенням деформації міокарда, що вказує на важливість превентивних заходів, спрямованих на запобігання маніфестації ЦД 2 типу. Раніше W. Dinh та співавт. (2010) продемонстрували, що рівні глобального поздовжнього стрейну ЛШ достовірно не відрізнялися у пацієнтів з гіпертензією в залежності від наявності ІР [428]. В іншій роботі у пацієнтів з ГХ та ожирінням, при якому відзначали ІР, не було знайдено відмінностей за показниками поздовжньої деформації порівняно до пацієнтів з нормальною масою тіла [27]. Проте, існують дані, що тривало персистуюча ІР може погіршувати діастолічні параметри поздовжньої деформації. В одному з досліджень визначили негативний вплив ІР на ранній діастолічний стрейн рейт [447]. Маніфестація ЦД 2 типу у хворих з ГХ призводить до поступового погіршення, передусім, поздовжнього компоненту деформації ЛШ. При цьому важливу роль грає тривалість захворювання. Так, в проспективному спостереженні за пацієнтами з ЦД 2 типу протягом 2,5 років виявлено поступове зниження глобального поздовжнього стрейну та стрейн рейту, а також циркулярного

стрейну ЛШ за означений період [448]. В іншій роботі визначали, що у хворих з ЦД 2 типу поряд з порушенням поздовжньої скоротливості фіксується механічна диссинхронія між протилежними сегментами ЛШ, яку також оцінювали методом спекл-трекінг ехокардіографії [449].

В останніх рекомендаціях з оцінки камер серця у дорослих визначення глобального поздовжнього стрейну (найбільш відтворюваного та дослідженого показника) розглядається як компонент рутинного ехокардіоскопічного дослідження [260]. Проте, його нормативи залежать від конкретних виробників ультразвукового обладнання та на разі потребують уточнення референтних значень для кожної окремої ехокардіографічної лабораторії. За нашими даними патологічною стала величина  $\geq -13,5$  %. Предикторами її зниження за результатами однофакторного регресійного логістичного аналізу стали гіпертрофія та діастолічна дисфункція ЛШ, нічна гіпертензія, третій ступінь підвищення АТ, наявність ЦД 2 типу, рівень глікованого гемоглобіну більше 5,64 % та рівень карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу, що перевищує 106,4 нг/мл. Незалежне прогностичне значення щодо патологічної редукції поздовжньої деформації мали нічна гіпертензія (ВШ=2,51; 95 % ДІ=1,003-6,31;  $p<0,05$ ) та вираженість міокардіального фіброзу (за рівнем карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу; ВШ=4,11; 95 % ДІ=1,86-9,1;  $p<0,001$ ). В іншому дослідженні, проведеному серед 86 хворих з ГХ та ЦД 2 типу було встановлено, що нічна гіпертензія в більшій мірі асоціюється з порушенням глобальної поздовжньої деформації ЛШ, ніж рівень АТ в денний період [450]. Важливу роль також відіграє стан екстрацелюлярного матриксу, що встановлено нашими результатами та підтверджуються іншими дослідниками. Зокрема, в роботі S. Kang зі співавт. (2008) були визначені кореляційні зв'язки між глобальним поздовжнім стрейном, а також твістом ЛШ із рівнем іншого маркера фіброзу – ТІМП-1 [305].

Таким чином, отримані результати дають підставу розглядати спекл-трекінг ехокардіографію інформативним методом оцінки структурно-

функціонального стану серця, що має тісний зв'язок із традиційними параметрами кардіогемодинаміки. Вона дозволяє проводити глибокий аналіз складної механіки серця, а також є чутливою методикою до виявлення ранніх субклінічних порушень міокарда. Особливими перевагами даної технології є її інформативність у пацієнтів без гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ, коли іншими методами не вдається виявити ознаки патологічного ремоделювання серцевого м'язу. Спекл-трекінг ехокардіографія має діагностичну цінність при коморбідній патології, зокрема серед пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД 2 типу, що дозволить оптимізувати діагностичні алгоритми для цієї когорти хворих.

Встановлені результатами дослідження патологічні зміни структурно-функціонального стану серця, а саме формування діастолічної дисфункції, порушення деформаційних та ротаційних властивостей ЛШ є підґрунтям до маніфестації ХСН. Відомо, що одним з ранніх симптомів даного патологічного стану є поступове зниження толерантності до фізичного навантаження. Для об'єктивізації функціонального стану пацієнтів використовуються навантажувальні проби. Вони дають змогу також оцінити наявність ішемічних змін на ЕКГ, реакцію АТ та виявити порушення ритму серця. За даними тредміл-тесту у чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози відзначається достовірне зниження толерантності до фізичного навантаження.

Рівень максимального фізичного навантаження відповідав 9,2 (7,1-10,3) MET у хворих, а у практично здорових чоловіків – 10,3 (9,3-12,5) MET ( $p < 0,001$ ). Частка пацієнтів с низькою толерантністю до фізичного навантаження ( $< 6$  MET) була максимальною серед пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ та ЦД 2 типу. Такий функціональний стан визначався у 27 % пацієнтів. В той же час, низьку толерантність мали 11 % учасників з нормоглікемією, за наявності ІР – 9 % хворих, при порушенні глікемії натще – 13 % обстежених ( $p < 0,05$  за критерієм  $\chi^2$ ). Характерною особливістю для пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу виявлено затримку відновлення

ЧСС після припинення тредміл-тесту. У пацієнтів з нормоглікемією відбувалося зниження ЧСС за першу хвилину відновлювального періоду на 25 (15-30) ударів, у чоловіків з ІР – на 24 (19-30) удари, у хворих з порушеною глікемією натще – на 20 (15-25) ударів, а у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу – на 19 (12-25) ударів ( $p < 0,05$ ). Серед факторів, що обумовлюють зниження толерантності до фізичного навантаження при ГХ із ЦД 2 типу, розглядаються діастолічна дисфункція ЛШ, енергетичний дефіцит, наявність супутнього ожиріння, неадекватний глікемічний контроль [451, 452]. Формування діабетичної автономної кардіальної полінейропатії вважається потенційним фактором, що пояснює затримку відновлення ЧСС [453, 454].

Структурні зміни міокарда ЛШ при ГХ на фоні порушень метаболізму глюкози є субстратом для підвищеної електричної нестабільності міокарда. Відомо, що при збільшенні маси міокарда при ГХ паралельно формується фіброз, порушуються міжклітинні контакти, змінюється проведення електричного імпульсу, виникають умови для re-entry. Наявність ранніх постдеполяризацій та тригерна активність збільшують період реполяризації, тривалість та дисперсію інтервалу QT, що може призвести до розвитку шлуночкових аритмій. Безпосередній вплив мають висока активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової системи [455]. Фізичне навантаження є одним з триггерів аритмогенезу. За результатами тредміл-тесту порушення ритму серця були індуковані у 48,3 % хворих. Найчастіше вони були представлені суправентрикулярними екстрасистолами (37,7 %), шлуночковими екстрасистолами (36,9 %) та їх поєднанням (23,1 %). У двох пацієнтів відзначали виникнення пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії, а у одного хворого – епізод нестійкої шлуночкової тахікардії. При проведенні однофакторного логістичного регресійного аналізу були визначені 11 предикторів аритмогенезу під час фізичного навантаження. До них належали вік більше 50 років, ШКФ  $< 95$  мл/хв\* $1,73$  м<sup>2</sup>, висока добова варіабельність АТ, нічна гіпертензія, низька толерантність до фізичного навантаження ( $< 6$  MET), гіпертрофія ЛШ (ІММЛШ  $> 134$  г/м<sup>2</sup>), рання

діастолічна швидкість руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапану  $<7,4$  см/с, концентричний тип геометрії ЛШ, діастолічна дисфункція ЛШ, товщина інтима-медіального комплексу сонних артерій  $>0,84$  мм та рівень цистатину С  $>0,88$  мг/л. У багатофакторній моделі незалежне значення виявили вік старше 50 років (ВР=1,64; 95 % ДІ= 1,07-2,52;  $p<0,05$ ), низька толерантність до фізичного навантаження (ВР=2,08; 95 % ДІ= 1,24-3,51;  $p<0,01$ ), а також концентрація цистатину С понад 0,88 мг/л (ВР=1,67; 95 % ДІ= 1,14-2,42;  $p<0,01$ ). Низька толерантність до фізичного навантаження, що стала незалежним предиктором індукції порушень ритму, може бути відображенням як прихованої серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду ЛШ, так і малорухомого способу життя пацієнтів. У дослідженні Cardiovascular Health Study (2010) цистатин С був незалежним предиктором раптової серцевої смерті у осіб похилого віку без кардіоваскулярних захворювань [456]. Доведена прогностична роль маркера щодо виникнення фібриляції передсердь [457].

Окремі компоненти багатоскладового процесу ремоделювання ЛШ при ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози можливо оцінити тільки за допомогою морфологічного дослідження. Але практична реалізація цього є складною, враховуючи малодоступність ендоміокардіальної біопсії та потенційні ризики, пов'язані з інвазивним характером даної процедури. Альтернативним варіантом з певними обмеженнями можна вважати дослідження рівня циркулюючих маркерів ремоделювання міокарда. В нашій роботі обрано маркери, що відображують основні патологічні процеси при гіпертензивному ураженні на фоні глікемічних порушень, а саме гіпертрофію, ремоделювання позаклітинного матриксу та активацію апоптозу кардіоміоцитів.

В якості маркера гіпертрофії нами досліджено КТ-1. Його вибір обумовлений тим, що окрім вираженої здатності стимулювати процес гіпертрофії та гіперплазії кардіоміоцитів, він є одним з регуляторів

метаболізму глюкози. Визначено, що прогресування «глікемічного континууму» асоціюється з елевацією КТ-1. У хворих з ГХ в стані нормоглікемії медіана маркера складала 198,1 (106,5-329,4) пг/мл, за наявності ІР – 327,2 (151,5-872,7) пг/мл, при порушенні глікемії натще – 355,8 (126-776,3) пг/мл, а при ЦД 2 типу – 538,5 (173,4-1153,4) пг/мл ( $p < 0,01$  для тренда). Концентрації КТ-1 в когорті пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози були достовірно вищими, ніж у практично здорових чоловіків, співставних за віком ( $p < 0,05$ ). Підвищення КТ-1 в плазмі фіксувалося вже у пацієнтів без ГЛШ, що свідчить про інформативність маркера на ранніх стадіях захворювання. При проведенні кореляційного аналізу визначено позитивну асоціацію між КТ-1 та віком ( $r = +0,17$ ;  $p < 0,01$ ), глюкозою ( $r = +0,17$ ;  $p < 0,05$ ), індексом НОМА ( $r = +0,16$ ;  $p < 0,01$ ) та глікованим гемоглобіном ( $r = +0,17$ ;  $p < 0,01$ ). В інших роботах також відзначали, що елевація КТ-1 є раннім маркером гіпертензивного ураження ще до розвитку гіпертрофії ЛШ [458]. Найвищі концентрації спостерігали у хворих з ознаками недостатності кровообігу на фоні тривалого анамнезу ГХ [328, 329, 332]. Встановлено прогностичне значення вказаного маркера щодо вірогідності розвитку ХСН у пацієнтів з ГХ [326]. Зв'язок КТ-1 із порушеннями метаболізму глюкози визначався в китайському популяційному дослідженні. Підвищення концентрації маркера реєстрували у пацієнтів з порушеною глікемією натще, а при наявності ЦД 2 типу його рівні ставали ще вищими [333]. Маркер мав прямий кореляційний зв'язок із концентрацією глюкози в плазмі. Отже, КТ-1 має інформативність при коморбідному перебігу ГХ із порушеннями метаболізму глюкози, його елевація визначається вже на ранньому етапі ремоделювання міокарда та є прогностичним маркером ХСН.

В якості маркера апоптозу кардіоміоцитів в проведеному дослідженні обрано аннексин V. Він не виявив достатньої інформативності у когорті хворих з ГХ та порушенням метаболізму глюкози. Не визначено достовірних відмінностей між концентраціями аннексину V у пацієнтів та практично



здорових осіб. Не встановлено залежності маркеру від структурно-функціонального стану серця, параметрів глікемічного статусу, ДМАТ, толерантності до фізичного навантаження. Припускається, що даний показник не відображує ранні етапи гіпертензивного ремоделювання міокарда. В одному з досліджень в когорті порівнювали концентрацію маркера у практично здорових осіб, пацієнтів з неускладненою ГХ, а також хворих з ГХ та маніфестною ХСН [357]. Не визначено відмінностей за рівнем аннексину V між контролем та асимптомними гіпертоніками, проте достовірна елевация маркеру відзначалася у хворих з недостатністю кровообігу. Виявлено негативний кореляційний зв'язок з параметрами систолічної функції ЛШ, зокрема із ФВ. Можливо, зростання ролі апоптозу при гіпертензивному ураженні міокарда відбувається на більш пізніх стадіях хвороб.

Для оцінки стану екстрацелюлярного матрикса нами було досліджено два маркера. Один з них – карбокси-термінальний фрагмент проколагену I типу є маркером синтезу колагену. Другий ліганд – цистатин С – бере участь в деградації структурних протеїнів інтерстиціального простору міокарда [186]. У чоловіків з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози визначали достовірно збільшення рівня P1CP порівняно із нормотензивними практично здоровими особами. Його медіана в групі контролю дорівнювала 93,2 (64,7-133) нг/мл, а у хворих – 132,3 (81,3-216,8) нг/мл ( $p < 0,01$ ). В той же час, не визначено істотних відмінностей за концентрацією маркера у хворих з різним глікемічним статусом. Існують дані, що при ЦД 2 типу надлишковий фіброз є результатом не стільки прискореного синтезу колагену, оскільки порушення темпів його біодеградації [190].

Проаналізовано зв'язок маркеру із деформаційними властивостями міокарда. Оскільки фіброз найбільше вражає субендокардіальний шар передбачалося, що порушення мають стосуватися, перш за все, поздовжнього компоненту деформації. Концентрації P1CP були достовірно вищими у хворих з патологічною редукацією глобального поздовжнього стрейну ЛШ.

Використання ROC-аналізу визначило критичне значення P1CP в якості предиктора патологічного зниження глобального поздовжнього стрейну ЛШ, яке склало більше 106,4 нг/мл. Наявність гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ у гіпертензивних чоловіків не впливала на плазмові концентрації С-термінального фрагменту проколагену I типу. Достовірні відмінності були виявлені між пацієнтами із нормальним та патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження. У хворих із значеннями постнавантажувального  $E/e' < 13$  концентрація маркеру дорівнювала 128,4 (80,7-192,3) нг/мл. У пацієнтів із патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ під впливом фізичного навантаження ( $E/e' \geq 13$ ) рівень P1CP становив 263 (102-650) нг/мл ( $p < 0,05$ ). За допомогою ROC-аналізу визначено оптимальне значення P1CP (більше 170,2 нг/мл), яке із чутливістю в 69 % та специфічністю 70% свідчило про вірогідність патологічного результату діастолічного стрес-тесту. Виявлено достовірні відмінності між пацієнтами з прогностично несприятливою ранньою індукцією порушень ритму та хворими із маніфестацією аритмій на пізніх ступенях тредміл-тесту. Це вказує на роль міокардіального фіброзу як субстрату аритмогенезу. У пацієнтів з індукцією порушень ритму серця на ранніх ступнях тредміл-тесту P1CP становив 114 (64-179) нг/мл порівняно з 70 (57-132) у хворих з пізньою індукцією аритмій ( $p < 0,05$ ). Іншими дослідниками було визначено, що маркер має пряму кореляцію з вмістом колагену у фрагментах міокарда хворих з ГХ, отриманих за допомогою ендоміокардіальної біопсії [335]. У дослідженні P. Martos та співавт. (2009) було встановлено, що P1CP має діагностичну цінність у виявленні ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [343]. Критичне значення P1CP щодо діагностики ХСН в цій роботі склало вище 220 нг/мл. Таким чином, маркер синтезу колагену P1CP має зв'язок з деформаційними властивостями міокарда ЛШ, є фактором підвищеного ризику аритмогенезу та демонструє інформативність у виявленні ознак доклінічної серцевої недостатності у пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози.

Концентрація регулятора стану екстрацелюлярного матрикса цистатину С була достовірно вищою у хворих з ГХ та порушеннями глікемічного статусу, ніж в групі контролю. У пацієнтів рівень маркера склав 0,89 (0,78-0,98) мг/л, а у практично здорових чоловіків – 0,8 (0,71-0,95) мг/л ( $p < 0,05$ ). Не відзначено відмінностей за концентрацією цистатину С між хворими в залежності від типу порушень вуглеводного обміну. Елевація рівня маркера асоціювалася з дилатацією ЛП, збільшенням товщини стінок ЛШ, схильністю до концентричної геометрії ремоделювання. Достовірних відмінностей за концентрацією цистатину С в залежності від гіпертрофії ЛШ, а також параметрів ДМАТ не виявлено. В той же час, у пацієнтів з ознаками діастолічної дисфункції ЛШ реєструвалися достовірно вищі рівні маркера. Медіана цистатину С у пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ складала 0,91 (0,82-1,02) мг/л порівняно з 0,85 (0,77-0,95) мг/л у пацієнтів з нормальними показниками діастоли ( $p < 0,01$ ). Виявлено позитивну кореляцію між цистатином С та лінійним розміром ЛП ( $r = +0,18$ ;  $p < 0,01$ ), товщиною міжшлуночкової перегородки ( $r = +0,20$ ;  $p < 0,001$ ) та задньої стінки ЛШ ( $r = +0,20$ ;  $p < 0,001$ ). Негативну кореляцію встановлено із ранньою діастолічною швидкістю руху медіальної ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,001$ ) та латеральної ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,01$ ) частини фіброзного кільця мітрального клапану. Зафіксовано зв'язок між цистатином С та деформаційними властивостями міокарда. У пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози зі зниженим глобальним поздовжнім стрейном ЛШ визначалися достовірно вищі концентрації цистатину С, а саме 0,9 (0,81-1,02) мг/л порівняно з 0,86 (0,76-0,95) мг/л ( $p < 0,05$ ) у осіб зі збереженим поздовжнім компонентом. Відзначалося також зниження параметрів циркулярної деформації ЛШ на рівні базальних сегментів у хворих з високими рівнями цистатину С. Кореляційний аналіз виявив негативний зв'язок між цистатином С та глобальним поздовжнім стрейном ( $r = -0,18$ ;  $p < 0,05$ ), раннім діастолічним поздовжнім стрейн рейтом ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ ), базальним циркулярним стрейном ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ) та стрейн рейтом ЛШ ( $r = -0,17$ ;  $p < 0,05$ ). Елевація

маркера також асоціювалася із погіршенням функціонального стану пацієнтів. Концентрація цистатину С у пацієнтів з низькою толерантністю до фізичного навантаження (<6 MET) складала 0,93 (0,86-1,02) мг/л порівняно з 0,88 (0,77-0,98) мг/л у чоловіків зі збереженою толерантністю ( $p < 0,05$ ). Визначено негативну кореляцію між цистатином С та MET ( $r = -0,16$ ;  $p < 0,01$ ). Збільшення рівня цистатину С було характерним також для хворих з наявністю індукованих фізичним навантаженням аритмій ( $p < 0,01$ ). У цих пацієнтів концентрація маркера складала 0,91 (0,82-1,01) мг/л, тоді як у чоловіків без аритмій – 0,86 (0,75-0,95) мг/л ( $p < 0,01$ ). Переважна частина досліджень щодо цистатина С присвячена його ролі як маркера функції нирок. Проте, результати нашої роботи та дані інших дослідників вказують на його перспективність в оцінці структурно-функціонального стану серця. У Dallas Heart Study (2009) маркер мав позитивну кореляцію із ІММЛШ, концентричним типом геометрії та ВТС ЛШ [362]. Високі рівні цистатину С були асоційовані із чоловічою статтю, наявністю ГХ та вживанням антигіпертензивної терапії. Вірогідність гіпертензії була в два рази вищою в групі четвертого квартилю значень цистатину С порівняно із першим квартилем у осіб без хронічної хвороби нирок за даними реєстру National Health and Nutrition Examination Survey (2011) [364]. Збільшення концентрації цистатину С свідчить про наявність надлишкового міокардіального фіброзу. Маркер продемонстрував прогностичне значення щодо виявлення діастолічної дисфункції ЛШ, а також смертності від усіх причин та госпіталізацій з приводу недостатності кровообігу [366]. У дослідженні Cardiovascular Health Study (2008) цистатин С був незалежним предиктором розвитку ХСН [367]. Таким чином, цистатин С відображує важкість ураження міокарда ЛШ при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози, має асоціацію із діастолічною дисфункцією ЛШ та деформаційними властивостями міокарда. Елевація маркеру вказує на зниження функціонального стану пацієнтів та підвищений ризик аритмогенезу під час проведення навантажувальних проб.

На другому етапі роботи проведена порівняльна характеристика двох стратегій антигіпертензивної терапії в аспекті їх впливу на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ. Перша група пацієнтів динамічного спостереження представлена 108 чоловіками з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, які отримували протягом шести місяців фіксовану комбінацію інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента периндоприла та антагоніста кальцію амлодипіна. До другої групи включено 30 чоловіків, яким призначалася комбінація блокатора рецепторів до ангіотензину-II 1 типу лозартана та антагоніста кальція амлодипіна на протязі шести місяців. Пацієнтам проводили ДМАТ, трансторакальну ехокардіографію, спекл-трекінг ехокардіографію із дослідженням деформації міокарда, а також діастолічну стрес-ехокардіографію із розрахунком тиску наповнення ЛШ. Визначали концентрацію маркерів ремоделювання міокарда ЛШ та показників метаболізму глюкози. Всі дослідження проводилися до призначення терапії та після шестимісячного терміну лікування.

Терапія фіксованою комбінацією периндоприла та амлодипіна асоціювалася із покращенням самопочуття пацієнтів. На початку дослідження суб'єктивні скарги були у 72 % хворих, а після лікування залишалися у 20 % учасників ( $p < 0,001$ ). Терапія характеризувалася високим профілем безпеки, побічні ефекти зафіксовані у 8 % учасників дослідження. Потреби у відміні препаратів не виникало. Цільовий рівень АТ вдалося досягнути у 69 % обстежених за даними офісного вимірювання АТ та у 50 % за результатами ДМАТ. Висока ефективність та добра толерантність даної комбінації відмічалася в інших дослідженнях. У програмі ПЕРФЕКТ (2014) застосування у хворих з неускладненою ГХ фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну дало змогу досягнути цільового рівня офісного АТ у 82,8 % пацієнтів через 6 місяців лікування. Побічні ефекти виникали у 5,5 % учасників [459]. Отримані дані співпадають з думкою інших дослідників. В російському дослідженні ПРОРЫВ (2015) терапія фіксованою комбінацією периндоприла з амлодипіном асоціювалася із досягненням

цільового рівня АТ у 90 % хворих за даними офісного вимірювання та у 63,5 % пацієнтів за результатами домашнього самоконтролю [460]. За даними Ю. А. Карпова та співавт. (2012) нормалізація офісного АТ відзначалася у 80 % учасників протягом трьохмісячної терапії [461]. Побічна дія переважно у вигляді набряків нижніх кінцівок фіксувалася у 10 % хворих. В нашій роботі комбінація позитивно впливала на додаткові параметри добового профілю АТ, а саме ранковий підйом АТ, нічну гіпертензію. Загалом, кількість хворих із підвищенням АТ вночі знизилася з 75 % до 35 % ( $p < 0,05$ ). Подібні результати сприятливого впливу терапії периндоприлом з амлодипіном не тільки щодо офісного, але й середньодобового АТ фіксували в інших роботах [462]. Принциповим моментом для обрання оптимальної лікувальної стратегії для пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну є метаболічна нейтральність антигіпертензивних препаратів. В нашому дослідженні не було визначено негативного впливу комбінації на параметри глікемічного статусу. Існують дані, що терапія периндоприлом з амлодипіном запобігає розвитку нових випадків ЦД 2 типу. У дослідженні ASCOT найбільш впливовими факторами виникнення ЦД 2 типу визначені висхідні рівні глюкози, тригліцеридів, ЛПВП та ІМТ. Найефективнішим протективним фактором виявили терапію комбінацією периндоприлу та амлодипіну, що знижувала ризик нових випадків ЦД 2 типу на 30 % [37, 463].

Одним з результатів нашого дослідження є достовірний вплив комбінації на рівень сечової кислоти, елевация якої при ГХ має самостійне прогностичне значення. Позитивні ефекти визначені також по відношенню до стану нирок у вигляді зниження рівня креатиніну та підвищення ШКФ на фоні проведеного лікування. В іншому дослідженні визначали, що комбінація периндоприла та амлодипіна покращує ниркову гемодинаміку, знижує периферичний опір ниркових артерій та відновлює функцію ендотелію у пацієнтів з ГХ [464]. Вплив терапії на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ полягав у достовірному зменшенні товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки та ІММЛШ. Кількість

пацієнтів з ехокардіографічними ознаками гіпертрофії ЛШ знизилася з 70 % до 57 % ( $p < 0,01$ ). Достовірний регрес гіпертрофії ЛШ був також підтверджений у дослідженні ASCOT (2014) [276].

Нами визначено вплив комбінації на параметри діастолічної функції ЛШ. Швидкість трансмітрального потоку в ранню діастолу, а також співвідношення E/A збільшилися. Зафіксовано скорочення часу ізоволюметричного розслаблення та сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ. Швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапану в ранню діастолу достовірно збільшилися. Отримані результати збігаються з даними субдослідження ASCOT з оцінки впливу комбінації на стан діастолічної функції ЛШ [465]. Через 12 місяців терапії у пацієнтів, які отримували амлодипін та периндоприл, були вищими швидкість раннього діастолічного наповнення за даними імпульснохвильової та тканинної доплерографії, меншим час сповільнення діастолічного потоку. Ефекти терапії не залежали від ступеню зниження АТ та динаміки ІММЛШ. Автори добігли висновку, що терапія периндоприлом та амлодипіном має переваги щодо впливу на діастолічну функцію ЛШ порівняно з комбінацією атенололу з тіазидним діуретиком. За нашими даними, кількість хворих з ехокардіографічними критеріями діастолічної дисфункції ЛШ знизилася з 55 % до 30 % ( $p < 0,001$ ). При цьому нами не визначено динаміки співвідношення E/e' на фоні проведеної терапії. За даними дослідження ASCOT (2014), п'ятирічна терапія амлодипіном та периндоприлом достовірно не змінила співвідношення E/e' [276]. Нами вперше виявлено позитивний вплив комбінації периндоприла та амлодипіна на стан діастолічної функції на фоні фізичного навантаження. Зафіксовано достовірно менше патологічних результатів діастолічного стрес-тесту (значення постнавантажувального E/e'  $\geq 13$ ). Використання саме цієї комбінації може бути патогенетично обґрунтованим для тих хворих з ГХ, що мають ознаки підвищення тиску наповнення ЛШ під час проби з дозованим фізичним навантаженням.

Динаміка показників деформації міокарда під впливом проведеного лікування призводила до достовірного збільшення циркулярного стрейна та стрейн рейта базальних сегментів ЛШ. В той же час, не зафіксовано достовірних змін систолічних та діастолічних параметрів поздовжнього стрейну ЛШ. Також не виявлено динаміки радіального компоненту деформації та параметрів спіралеподібного руху серця. Виявлені зміни деформаційних властивостей міокарда можуть бути обумовлені наступними факторами. Міокард ЛШ складається з циркулярно орієнтованих волокон, розташованих в середньому шарі, та поздовжніх волокон, що знаходяться субендокардіально. Переважають циркулярні міофібрили, тому саме циркулярне скорочення обумовлює ударний об'єм ЛШ [466]. Порушення циркулярної скоротливості при гіпертензивному ураженні серця є реакцією на збільшене внутрішньоміокардіальне напруження, тоді як зниження поздовжньої скоротливості формується внаслідок фіброзу та дефіциту перфузії через розвиток мікроваскулярної дисфункції [467]. При ГХ редукція глобального поздовжнього стрейну є найбільш раннім порушенням, що реєструється ще до розвитку гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ [468]. Циркулярна скоротливість тривалий час залишається збереженою, тому переважна більшість хворих має нормальні значення фракції викиду ЛШ. Y. Mizuguchi та співавт. (2010) визначили, що циркулярний стрейн ЛШ має більшу асоціацію із ФВ ЛШ, ніж всі інші параметри деформації міокарда [292]. Підвищення циркулярного стрейну та стрейн рейту базальних сегментів ЛШ в нашому дослідженні асоціювалося із статистично значущим збільшенням ФВ ЛШ. За даними S. Perlini та співавт. (2001) передумовою до відновлення циркулярної скоротливості є також регрес гіпертрофії ЛШ, що було підтверджено в нашому дослідженні [469]. Відсутність значущої динаміки поздовжньої деформації міокарда ЛШ може бути обумовлена недостатнім терміном терапії. Не виключається, що порушення поздовжнього компоненту деформації міокарда є частково незворотніми.



Аналіз досліджень з впливу антигіпертензивної терапії на стан деформації міокарда виявив, що їх результати носять суперечливий характер. V. Palmieri та співавт. (2009) виявили, що двотижнева монотерапія бісопрололом призводить до зниження поздовжнього стрейну ЛШ та підвищення циркулярного, що сприяло збільшенню ударного об'єму [470]. F. Gosse та співавт. (2011) спостерігали нормалізацію показників глобального поздовжнього стрейну та регрес гіпертрофії ЛШ на фоні прийому інгібіторів АПФ протягом року [471]. В іншій роботі у хворих з важко контрольованою гіпертензією відновлення поздовжнього компоненту деформації відбувалося лише в підгрупі з низькою активністю реніну (об'єм-залежна форма) на фоні комбінованої терапії із включенням квадроприлу, амлодипіну та індапаміду [472]. E. Manov та співавт. (2013) спостерігали збільшення глобального поздовжнього стрейну ЛШ на фоні річної терапії аліскіреном, який додатково призначали до бета-блокаторів, антагоністів кальцію та діуретиків [473]. Вказані зміни не супроводжувалися динамікою показників діастолічної функції ЛШ. В плацебо-контрольованому дослідженні призначення спіронолактону у дозі 25 мг протягом 6 місяців пацієнтам з ГХ та ознаками прихованої серцевої недостатності достовірно підвищувало глобальний поздовжній стрейн та стрейн-рейт [474]. В іншій роботі додавання альдостерону хворим на ГХ із метаболічним синдромом, що приймали до цього інгібітор АПФ або антагоніст до рецепторів ангіотензину-II, призводило до достовірного збільшення глобального поздовжнього стрейну та стрейн рейту вже через півроку терапії [475]. Динаміка показників деформації асоціювалася із регресом гіпертрофії ЛШ. M. Alam та співавт. (2013) досліджували зміни механіки ЛШ під час гіпертонічного кризу та після стабілізації АТ [476]. Відзначали статистично значуще збільшення глобального поздовжнього стрейна та стрейн рейта ЛШ без суттєвої динаміки ФВ ЛШ. Таким чином, у більшості досліджень покращення деформаційних властивостей міокарда асоціювалося із достовірним регресом гіпертрофії ЛШ. Роль відновлення діастолічних порушень виявилася не

стільки однозначною. Представляється, що динаміка показників деформації може залежати від стратегії антигіпертензивної терапії.

Позитивна динаміка змін міокарда ЛШ асоціювалася з покращенням функціонального стану пацієнтів. Зокрема, толерантність до фізичного навантаження збільшилася з 8,4 (7-10) MET до 10 (7,8-10,5) MET ( $p < 0,001$ ). Терапія комбінацією периндоприла з амлодипіном призводила до достовірного зниження максимальних цифр САТ та ДАТ під час тредміл-тесту. Кількість пацієнтів із гіпертензивною реакцією на фізичне навантаження зменшилася з 67 % до 38 % ( $p < 0,001$ ). В той же час, не визначено впливу терапії на поширеність індукованих порушень ритму серця при проведенні повторного тредміл-тесту після лікування.

Після проведення шестимісячної терапії фіксованою комбінацією периндоприла та амлодипіна зафіксовано достовірне зменшення концентрації РСР. Його рівень знизився з 109 (61-170) нг/мл до 66 (33-151) нг/мл ( $p < 0,01$ ). Динаміка цього маркера вивчена вперше. Серед факторів, які сприяли цьому, можна вважати синергізм обраної комбінації. Зокрема, периндоприл відрізняє найбільша здатність попереджати інактивацію брадикініну та найвища афінність до тканинної РААС порівняно з іншими представниками класу [379, 380]. Доведеним є також вплив периндоприлу на ремоделювання екстрацелюлярного матрикса міокарда в експерименті [385]. Достовірної динаміки маркеру гіпертрофії КТ-1, маркеру апоптозу аннексину V та регулятора стану позаклітинного матрикса кардіоміоцитів цистатину С на фоні терапії не виявлено.

У пацієнтів другої групи динамічного спостереження, які приймали комбінацію лозартана та амлодипіна, також фіксували суб'єктивне покращення самопочуття. На початку дослідження скарги виявлялися у 60% хворих, а після проведеної терапії - у 23 % учасників ( $p < 0,001$ ). Побічні ефекти фіксували у 6,6 % чоловіків без необхідності у відміні препаратів. Нормалізація АТ за офісним вимірюванням відзначалася у 55 % хворих, а за критеріями ДМАТ – у 45 % хворих. Визначали зниження середньодобових,

середньоденних та середньонічних цифр САТ та ДАТ. Комбінація зменшувала значення середньодобового пульсового та середнього АТ. Проте, при порівняльному аналізі терапія периндоприлом та амлодипіном здійснювала більш виражений вплив на цифри ДАТ. Не визначено достовірного впливу комбінації лозартана та амлодипіна на такі параметри ДМАТ, як варіабельність, добовий індекс та ранкова динаміка підйому. Іншими авторами було визначено ефективність комбінації не тільки у вигляді нормалізації цифр АТ у переважної більшості пацієнтів, але й в паралельному зниженні прогностично значущої швидкості розповсюдження пульсової хвилі, що є маркером судинної жорсткості [42]. В низці досліджень було виявлено синергізм лозартана та амлодипіна, а також їх високу ефективність у контролі АТ, порівняно з монотерапією кожним з цих препаратів [477, 478]. Не визначено негативного впливу комбінації на стан вуглеводного обміну. Зафіксована тенденція до зниження рівня базальної інсулінемії. При порівняльному аналізі у хворих першої групи (периндоприл+амлодипін) цей показник був достовірно вищим. Ці ефекти вірогідно обумовлені лозартаном, оскільки амлодипін має нейтральний вплив на глікемічний статус. У дослідженні LIFE (2002) частота випадків ЦД 2 типу була достовірно нижчою в групі лозартана, ніж на фоні терапії атенололом при однаковому ступені зниження АТ [479]. Існують дані, що він достовірно підвищує чутливість тканин до інсуліну [480]. Серед потенційних механізмів цього ефекту розглядаються зниження оксидативного стресу та підсилення сигнальних шляхів інсуліну під впливом лозартана [43, 481].

Використання комбінації лозартана та амлодипіна асоціювалося із статистично значущим зменшенням ступеню концентричності ЛШ та товщини задньої стінки. Достовірно зростала ФВ ЛШ. Проте, динаміки лінійних розмірів ЛШ та ІММЛШ не виявлено. Іншими авторами було визначено, що достовірний регрес ехокардіографічних ознак гіпертрофії у хворих із ГХ та супутнім ЦД 2 типу відбувався лише через 12 місяців терапії [482]. За нашими даними, поширеність діастолічної дисфункції не змінилася

під впливом проведеного лікування. Комбінація лозартана та амлодипіна вплинула на єдиний показник діастолічної функції ЛШ, а саме час сповільнення раннього діастолічного потоку DT, що став достовірно нижчим у спокої та після фізичного навантаження. Подібні результати були визначені у дослідженні J-ELAN (2011), однак в ньому порівнювали ефекти монотерапії лозартана та амлодипіна [483]. Протягом 18-місячного спостереження в групі лозартана виявили скорочення часу сповільнення раннього діастолічного потоку DT, а терапія амлодипіном достовірно знижувала ІММЛШ при однаковому впливі препаратів на рівень АТ. Отримані дані вказують на потенційно більшу ефективність фіксованої комбінації периндоприла та амлодипіна щодо порушень діастолічної функції ЛШ як у спокої, так і під час фізичного навантаження, що може бути враховано при виборі антигіпертензивної стратегії. Нами не встановлено достовірної динаміки показників деформації міокарда на фоні лікування лозартаном та амлодипіном. На разі літературні дані щодо впливу даної комбінації на деформаційні властивості ЛШ відсутні. В одному порівняльному трирічному проспективному дослідженні визначали вплив раміприлу та ірбесартану у пацієнтів з ГХ [484]. Виявлено збільшення глобального поздовжнього стрейна у хворих, які приймали раміприл. В той же час, у пацієнтів із групи ірбесартану динаміка показників деформації міокарда була відсутня. Достовірних відмінностей між раміприлом та ірбесартаном щодо впливу на АТ, ІММЛШ та швидкість пульсової хвилі не встановлено. Проте, висновки щодо переваг певних класів антигіпертензивних препаратів та їх окремих представників над іншими, враховуючи обмежену кількість досліджень з цього питання та відсутність довготривалих спостережень, представляються передчасними.

В нашому дослідженні не виявлено впливу комбінації лозартана та амлодипіна на толерантність до фізичного навантаження, незважаючи на достовірне зниження максимальних цифр САТ, ДАТ, подвійного добутку під час проведення повторного тредміл-тесту. Припускається, що відсутність

відновлення діастолічних порушень та деформаційних властивостей міокарда на фоні даної терапії може бути причиною цього результату. Раніше було встановлено, що прогресуюча діастолічна дисфункція асоціюється із прогресивним зниженням толерантності до фізичного навантаження [318]. У пацієнтів з її наявністю під час навантажувальних тестів фіксуються достовірно нижчі функціональні показники, ніж у осіб з нормальним станом діастолі ЛШ. Наявність зв'язку між толерантністю до фізичного навантаження та станом поздовжньої деформації була встановлена для пацієнтів із серцевою недостатністю, як зі зниженою, так і збереженою ФВ ЛШ [485]. Результати нашої роботи продемонстрували, що комбінація лозартану з амлодипіном здійснює менш виражений вплив на міокардіальний фіброз, ніж терапія периндоприлом з амлодипіном. Рівень P1CP мав недостовірну тенденцію до зниження в групі лозартану з амлодипіном. Можливо, недостатній вплив на міокардіальний фіброз є однією з причин відсутності динаміки показників діастолічної функції ЛШ та деформації міокарда.

Результати досліджень щодо антифібротичних властивостей лозартану та амлодипіна носять суперечливий характер. В одному з них оцінювали динаміку міокардіального фіброзу за результатами морфологічного дослідження та визначення циркулюючого P1CP на фоні річної терапії лозартаном у дозі 50 мг або амлодипіном у дозі 10 мг [350]. У хворих з групи лозартану спостерігали достовірне зниження маркера та об'єму фракції колагену у фрагментах міокарда. В той же час, терапія амлодипіном не впливала на вказані параметри. В роботі М. М. Ciulla та співавт. (2004) не було виявлено динаміки P1CP та деформаційних властивостей міокарда на фоні лозартану, що збігається з результатами нашого дослідження [486]. Проте, використання комбінації лозартану та амлодипіну асоціювалося із достовірним зниженням цистатину С, який бере участь в ремоделюванні позаклітинного матрикса міокарда та є маркером функції нирок. Його концентрація знизилася з 0,95 (0,91-1,04) мг/л до 0,87 (0,72-0,97) мг/л

( $p < 0,01$ ). Аналогічний вплив на плазмові рівні цистатину С було підтверджено для інших представників антагоністів рецепторів до ангіотензину-II – валсартану та олмесартану [370, 371]. Застосування комбінації лозартану та амлодипіну асоціювалося з тенденцією до зниження концентрації маркера гіпертрофії кардіоміоцитів та регулятора метаболізму глюкози КТ-1. Можливо, це пов'язано з недостатнім терміном спостереження. У роботі А. González та співавт. (2005) фіксували зниження КТ-1 у хворих із достовірним регресом гіпертрофії ЛШ через 1 рік лікування. У пацієнтів без динаміки ІММЛШ рівні маркеру навіть зростали [334]. Отримані нами результати вказують на те, що антигіпертензивні засоби можуть по-різному впливати на процес апоптозу кардіоміоцитів. Так, визначено достовірну динаміку аннексину V тільки у хворих, що приймали комбінацію лозартану та амлодипіну. Його рівень знизився з 1,2 (0,69-1,27) нг/мл до 0,4 (0,33-0,52) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Потенційні антиапоптичні властивості лозартану та амлодипіну підтверджуються даними інших досліджень. В одному з них визначали кількість апоптосом та активність каспази-3 у фрагментах міокарда гіпертензивних пацієнтів після річної терапії амлодипіном або лозартаном. Достовірне зниження інтенсивності апоптозу визначено тільки в групі лозартану [487]. В іншому дослідженні культуру кардіоміоцитів щурів стимулювали ангіотензином-II, що викликало активацію апоптозу. Додавання до культури лозартану викликало інактивацію проапоптичних протеїнів bax та bcl-2, що пригнічувало активність процесу [488].

Таким чином, обидві антигіпертензивні комбінації довели високу ефективність при лікуванні пацієнтів з ГХ та порушеннями метаболізму глюкози. Вони демонструють високий профіль безпеки та достовірно покращують самопочуття хворих. Побічні дії реєструються у 6-9% пацієнтів та, як правило, не потребують відміни. Комбінації мають метаболічну нейтральність та не погіршують глікемічний статус хворих. В той же час, існують певні відмінності у впливі кожної комбінації на структурно-

функціональний стан міокарда ЛШ. Зокрема, терапія периндоприлом та амлодипіном більш ефективно контролює рівень ДАТ, викликає регрес гіпертрофії ЛШ, достовірно знижує поширеність діастолічної дисфункції у спокої та на фоні фізичного навантаження. Вона збільшує циркулярний компонент деформації базальних сегментів ЛШ. Позитивна динаміка структурно-функціонального стану серця асоціюється із покращенням толерантності до фізичного навантаження, а також зі зменшенням рівня маркера міокардіального фіброзу, а саме карбокси-термінального фрагменту проколагену I типу. Особливістю терапії лозартаном із амлодипіном є наявність позитивних метаболічних ефектів, а саме зниження гіперінсулінемії. Комбінація достовірно зменшує ступінь концентричності ЛШ, проте має обмежений вплив на стан діастолічної функції ЛШ та його деформаційні властивості. На фоні терапії лозартаном та амлодипіном визначається достовірне зниження концентрації маркера апоптоза кардіоміоцитів аннексину V та маркера-регулятора стана екстрацелюлярного матрикса цистатина С.

Для уточнення механізмів ремоделювання міокарда при ГХ із супутніми порушеннями метаболізму глюкози проведено експеримент на спонтанно гіпертензивних щурах лінії SHR. Тварин було розподілено на три групи. До першої ввійшли нормотензивні щури-самці лінії Вістар, другу групу склали щури-самці лінії, а третя група була представлена щурами лінії SHR із стрептозотоциновим цукровим діабетом. Досліджували фрагменти міокарда ЛШ щурів, в яких аналізували питому чисельність ядер та площу кардіоміоцитів, вміст РНК в ядрах та цитоплазмі. Розраховували ЯЦК як співвідношення ядер до площі цитоплазми кардіоміоцитів. Оцінку міокардіального фіброзу, гіпертрофії та апоптозу як показників ремоделювання міокарду проводили імунофлюоресцентним методом з оцінкою експресії маркерів цих патологічних процесів у фрагментах міокарда. З метою вивчення міокардіального фіброзу досліджували експресію колагена I типу та тайтину – протеїну, що регулює міокардіальну

пружність. Оцінку гіпертрофії проводили за визначенням кардіотрофіну-1. Інтенсивність апоптозу аналізували за експресією аннексину V. В якості інтегрального маркера системної мітохондріальної дисфункції вивчено процес відкриття гігантських МП, виділених з тканини серця експериментальних тварин.

У щурів зі спонтанною гіпертензією без ЦД спостерігали меншу площу ядер кардіоміоцитів та зниження концентрації в них РНК. ЯЦК, щільність ядер порівняно з нормотензивними тваринами були нижчими, що свідчить про формування патологічної гіпертрофії. У тварин з експериментальним ЦД визначали ще більше зниження концентрації РНК в цитоплазмі. Припускається, що порушення біосинтезу протеїнів в цій групі є наслідком енергодефіциту.

Аналіз стану екстрацелюлярного матрикса засвідчив, що вміст колагену I типу був вдвічі вищим у щурів зі спонтанною гіпертензією порівняно з нормотензивними тваринами. У щурів з гіпертензією та експериментальним цукровим діабетом цей показник збільшувався майже в 5 разів. Формування надлишкового фіброзу при діабеті та гіпертензії є багатокомпонентним процесом. Важливу роль відіграє процес глікозування колагену, що робить його стійким до протеолізу [489]. Гіперглікемія безпосередньо підвищує експресію  $\beta$ -трансформуючого фактора росту, ангіотензина-II, а також пригнічує активність ММП, що регулюють стан екстрацелюлярного матриксу [414]. Глюкоза впливає на експресію генів колагену I, III та VI типу кардіальних фібробластів, процес міграції, проліферації та диференціації цих клітин [490]. Результатом цього є збільшення міокардіальної жорсткості, що призводить до порушення діастолічної функції міокарда. Проте, цей процес є результатом координованих адаптаційних змін не тільки позаклітинного матрикса, а й самих кардіоміоцитів. Протягом останніх років активно вивчається роль білка тайтина, що контролює пружність міокарда. За нашими даними, у спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR зареєстровано достовірне



збільшення вмісту даного протеїна порівняно з нормотензивними тваринами. В той же час, при моделюванні цукрового діабету вказані параметри не відрізнялися від показників нормотензивних тварин. При цьому вміст тайтина у щурів з діабетом був нижчим, ніж у щурів зі спонтанною гіпертензією без такого.

Отримані дані збігаються з результатами інших дослідників. М. Ge та співавт. (2009) зафіксували зниження експресії мРНК тайтина у нормотензивних щурів лінії Sprague-Dawley із стрептозотоцин-індукованим діабетом [491]. Координація між колагеном та тайтином у їх впливі на міокардіальну жорсткість є недостатньо вивченою. Нами було запропоновано коефіцієнт співвідношення між вмістом тайтину та колагену I типу. Він засвідчив, що при поєднанні гіпертензії із діабетом фіксується найбільша схильність до прогресування фібротичних змін.

Формування гіпертрофії є першим компенсаторним механізмом адаптації до збільшеного судинного опору при гіпертензії. Одним з ранніх маркерів-регуляторів цього процесу є КТ-1 – представник суперсімейства інтерлейкіна-6. Аналізу вмісту цього маркера у експериментальних тварин визначив найбільшу його експресію у спонтанно гіпертензивних щурів із цукровим діабетом. Високий вміст кардіотрофіна-1 може бути пов'язаним з безпосереднім впливом гіперглікемії [492]. Раніше С. Pemberton та співавт. (2005) виявили, що у щурів лінії SHR тканинна концентрація маркера була на 25 % вище порівняно з нормотензивними тваринами лінії Вістар-Кіото [325].

Іншим патологічним аспектом ремоделювання міокарда при гіпертензії з порушенням вуглеводного обміна є активація апоптозу. В нашій роботі вміст маркера цього процесу аннексину V був достовірно вищим у щурів зі спонтанною гіпертензією та цукровим діабетом. У дослідженні S. Ravassa та співавт. (2000) апоптичний індекс кардіоміоцитів у щурів лінії SHR був у 1,38 рази вище, ніж у нормотензивних тварин лінії Вістар [493].

Таким чином, моделювання у спонтанно гіпертензивних щурів цукрового діабету призводить до більш вираженого фіброзу без паралельного

компенсаторного підвищення тайтину, який регулює пружність. При цьому реєструється також збільшення концентрації маркерів гіпертрофії та апоптозу. Вищеописані патоморфологічні зміни міокарда при поєднанні гіпертензії та цукрового діабету можуть бути результатом енергодефіциту, який виникає внаслідок системної мітохондріальної дисфункції.

За результатами нашого дослідження ступінь кальцій-індукованого відкриття мітохондріальної пори був достовірно вищим у щурів зі спонтанною гіпертензією, ніж у нормотензивних тварин. У осіб з гіпертензією та супутнім цукровим діабетом рівень набухання мітохондрій збільшувався майже вдвічі порівняно з гіпертензивними тваринами. Цей показник вважається інтегральним маркером мітохондріальної дисфункції. За несприятливого метаболічного фону (гіперглікемія, інсулінорезистентність) виникають порушення транспорту глюкози до кардіоміоцитів. Реєструється дефіцит аденілових нуклеотидів та лактату. Мітохондрії є чутливими до змін екстрацелюлярного матриксу міокарда та здійснюють безпосередній вплив на нього.

Важливу роль в регулюванні стану мітохондрій та формуванні міокардіального фіброзу відіграє ангіотензин-II. За даними В. М. Коваленка та співавт. (2012) у щурів зі спонтанною гіпертензією активність ангіотензин-перетворюючого ферменту на 135 % вища, ніж у нормотензивних тварин [372]. Ангіотензин-II є стимулятором надмірного утворення реактивних форм кисню в мітохондріях, що порушує цілісність мембран останніх. Після зв'язування з рецептором ангіотензин-II активує інтегрин-опосередковані механізми реорганізації цитоскелету. Це призводить до зміни розподілу, структури та функціонування мітохондрій [494]. Альтернативним механізмом є активація реактивними формами кисню та ангіотензином – II трансформуючого фактору росту бета, що є потужним індуктором синтезу колагену фібробластами та призводить до його надмірного накопичення в позаклітинному просторі. В умовах порушень метаболізму глюкози в мітохондріях відбувається сповільнення процесу окиснення вільних жирних

кислот, а також акумуляція токсичних продуктів ліпідів в цитоплазмі. Існують дані щодо зв'язку мітохондріальної дисфункції із порушеннями передачі внутрішньоклітинних сигнальних ефектів інсуліну [495]. Активація апоптозу кардіоміоцитів при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози також залежить від стану мітохондрій. Навіть тимчасове зниження вмісту АТФ у клітинах стимулює апоптоз через активацію протеїна p53, формування апоптосом та індукцію системи каспаз. Дефіцит макроергічних сполук, надмірне надходження кальцію зумовлює зниження потенціалу мембрани мітохондрій, відкриття мітохондріальної пори та виходу проапоптичних факторів (цитохром С) в цитозоль. У щурів лінії SHR переважну роль в ініціації каспаз-опосередкованого шляху апоптозу має саме мітохондріальний шлях, що виникає в результаті енергодефіциту [496].

Таким чином, проведені дослідження визначили підходи до оптимізації діагностики патологічного ураження міокарда при ГХ на фоні порушень метаболізму глюкози. Доведено інформативність спекл-трекінг ехокардіографії у діагностиці раннього ураження міокарда, особливо у пацієнтів без гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції. Розроблені показання до проведення діастолічної стрес-ехокардіографії, що дозволить визначати групу ризику щодо розвитку ХСН. Оцінена інформативність циркулюючих маркерів кардіального фіброзу, гіпертрофії та апоптозу в умовах коморбідної патології. Визначені підходи до корекції патологічних змін міокарда із застосування блокаторів РААС. Експериментально визначено провідні механізми ремоделювання серця при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози. Отримані результати дозволять проводити своєчасну діагностику та медикаментозну корекцію ураження міокарда для запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень.

## ВИСНОВКИ

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

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

( $p < 0,05$ ); наявність діастолічної дисфункції ЛШ – зі зниженням глобального поздовжнього стрейну ЛШ на 7 % ( $p < 0,05$ ), стрейн рейту – на 8 % ( $p < 0,05$ ) в систолу та на 12 % в ранню діастолу ( $p < 0,05$ ).

3. Встановлено, що порушення метаболізму глюкози впливають на параметри деформації міокарда ЛШ, про що свідчить достовірне зниження глобального поздовжнього стрейну у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу на 10 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ГХ без порушень вуглеводного обміну. Ранній діастолічний стрейн рейт знижується на 16 % ( $p < 0,05$ ) у чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та цукрового діабету 2 типу.

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

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

6. Циркуючі біологічні маркери (кардіотрофін-1, карбоксі-термінальний фрагмент проколагену I типу, цистатин С) вказують на важкість ураження міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози.

Регулятор процесу гіпертрофії кардіотрофін-1 є раннім маркером ураження міокарда ще до формування гіпертрофії ЛШ, а також має чутливість до змін глікемічного статусу. Елевація рівня маркера фіброзу міокарда карбоксі-термінального фрагмента проколагену 1 типу вище 170,2 нг/мл має прогностичну цінність щодо виявлення доклінічної серцевої недостатності, а його концентрація понад 106,4 нг/мл асоціюється з патологічним зниженням поздовжнього компонента деформації. Високі рівні регулятора стану позаклітинного матриксу цистатину С дозволяють прогнозувати наявність порушень діастолічної функції та деформаційних властивостей ЛШ, а також знижену толерантність до фізичного навантаження.

7. Ремодельовання міокарда ЛШ у чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози відбувається в умовах підвищеного гемодинамічного навантаження. Це підтверджується достовірно вищими середньодобовим САТ на 5 % ( $p < 0,05$ ), індексом навантаження САТ на 15 % ( $p < 0,05$ ) та площею САТ на 58 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ГХ та ЦД 2 типу порівняно із хворими, що мають нормальний глікемічний статус. Характерним є збільшення середньодобового пульсового АТ на 13 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про патологічну судинну жорсткість. Офісне вимірювання АТ не виявляє відмінностей між пацієнтами із ГХ залежно від стану метаболізму глюкози. Ремодельовання міокарда ЛШ при ГХ на тлі порушень метаболізму глюкози впливає на функціональний стан хворих: низька толерантність до фізичного навантаження ( $< 6$  MET) за результатами тредміл-тесту спостерігається у 11 % пацієнтів у стані нормоглікемії, у 9 % хворих за наявності ІР, у 13 % осіб із порушеною глікемією натще та у 27 % пацієнтів із ГХ та ЦД 2 типу ( $\chi^2 = 8,34$ ;  $p < 0,05$ ).

8. Параметри деформації міокарда мають статистично значущі кореляційні зв'язки з показниками ДМАТ, діастолічної функції ЛШ та маркерами вуглеводного обміну. Серед чинників, що обумовлюють стан поздовжньої деформації у хворих із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози, достовірний вплив мають наявність цілодобової гіпертензії,

третього ступеня підвищення АТ, цукрового діабету 2 типу, діастолічної дисфункції ЛШ, концентричний тип гіпертрофії ЛШ, рівень глікованого гемоглобіну та карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу. За даними багатофакторного бінарного логістичного регресійного аналізу незалежними предикторами патологічної редукції глобального поздовжнього стрейну ( $\geq -13,5\%$ ) є цілодобова гіпертензія (ВШ=2,51; 95 % ДІ=1,003-6,31;  $p < 0,05$ ) та рівень карбокси-термінального фрагмента проколагену I типу понад 106,4 нг/мл (ВШ=4,11; 95 % ДІ=1,86-9,1;  $p < 0,001$ ).

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

10. Патологічне ремоделювання міокарда при ГХ із порушеннями метаболізму глюкози відбувається на фоні енергодефіциту, що виникає внаслідок системної мітохондріальної дисфункції. Ступінь кальцій-індукованого відкриття гігантської пори, інтегрального маркера функції мітохондрій, достовірно вищий в 8,1 рази у щурів з гіпертензією без ЦД ( $p < 0,05$ ) та у 19,3 рази у щурів з гіпертензією та експериментальним ЦД ( $p < 0,05$ ) порівняно з нормотензивними щурами. У спонтанно гіпертензивних щурів із експериментальною гіперглікемією відзначається дефіцит АТФ та лактату, стабільних продуктів оксиду азоту та активності ендотеліальної NO-синтази порівняно з нормотензивними тваринами ( $p < 0,05$ ). В мітохондріях кардіоміоцитів спонтанно гіпертензивних щурів відзначається

активація оксидативного нітрозуючого стресу з утворенням цитотоксичних дериватів оксиду азоту на тлі зменшення активності тіол-дисульфідної системи в цитозолі і мітохондріях кардіоміоцитів, що бере участь у зниженні токсичності продуктів оксиду азоту ( $p < 0,05$ ).

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

12. Використання комбінації лозартану та амлодипіна протягом шести місяців у чоловіків із ГХ та порушеннями метаболізму глюкози нормалізує цифри АТ у 55 % хворих, сприяє зниженню рівня базальної інсулінемії і не погіршує глікемічний статус. Терапія лозартаном з амлодипіном зменшує відносну товщину стінок ЛШ на 13 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення ступеня концентричності. Комбінація має обмежений вплив на параметри діастолічної функції, не призводить до змін деформаційних властивостей міокарда, не покращує толерантність до фізичного навантаження. Терапія лозартаном з амлодипіном асоціюється із



статистично значущим зменшенням рівня маркера апоптозу кардіоміоцитів аннексину V в 3 рази ( $p < 0,001$ ) та регулятора стану позаклітинного матрикса цистатину С на 8 % ( $p < 0,01$ ), що свідчить про наявність кардіопротективних властивостей даної комбінації.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виявлення раннього ураження міокарда ЛШ хворим на ГХ чоловікам доцільно проводити спекл-трекінг ехокардіографію із визначенням поздовжньої деформації ЛШ. Значення глобального поздовжнього стрейну  $\geq -13,5$  % слід розцінювати як ознаку патологічного ураження міокарда. За наявності гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ поряд із оцінкою деформаційних властивостей варто додатково досліджувати спіралеподібний рух міокарда.

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

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

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

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

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Bromfield S. High blood pressure: the leading global burden of disease risk factor and the need for worldwide prevention programs / S. Bromfield, P. Muntner // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 134–136.
2. Коваленко В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу : посібник / В.М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К., 2015. – 354 с.
3. 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.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.
4. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / J. Redon, M. H. Olsen, R. S. Cooper [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1424–1431.
5. Modesti P. A. Need for better blood pressure measurement in developing countries to improve prevention of cardiovascular disease / P. A. Modesti, E. Perruolo, G. Parati // *J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 91–98.
6. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия / В. Н. Коваленко, М. Н. Долженко, Е. Г. Несукай [и др.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2015. – № 4. – С. 17–24.
7. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Г. Д. Радченко, Т. Г. Слащева, Ю. М. Сіренко [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2015. – № 4. – С. 34–44.
8. Маньковский Б. Н. Распространенность невыявленного сахарного диабета 2 типа и предиабета в Украине: результаты эпидемиологического исследования "Диапазон" / Б. Н. Маньковский // *Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром.* – 2014. – № 5. – С. 70–75.

9. Коркушко О. В. Предиабетические нарушения углеводного обмена у людей среднего и пожилого возраста с метаболическим синдромом / О. В. Коркушко, В. П. Чижова, В. Б. Шатило // Пробл. старения и долголетия. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 21–31.
10. Impaired glucose metabolism in hypertensive patients with/without the metabolic syndrome / G. P. Carnevale Schianca, G. P. Fra, M. Steffanini [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2014. – Vol. 25 (5). – P. 477–481.
11. Курята А. В. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом и их коррекция L-аргинина аспаратом / А. В. Курята, О. Ю. Сиренко // Therapia = Укр. мед. вісник. – 2015. – № 5. – С. 57–58.
12. Laakso M. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development / M. Laakso, J. Kuusisto // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – Vol. 10 (5). – P. 293–302.
13. Патогенетичні механізми гіпертонічної хвороби на тлі цукрового діабету 2-го типу / С. М. Коваль, Т. Г. Старченко, К. С. Першина [та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 4. – С. 61–65.
14. Zhou M. S. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease / M. S. Zhou, I. H. Schulman, Q. Zeng // Vasc. Med. – 2012. – Vol. 17 (5). – P. 330–341.
15. Kumphune S. Roles of p38-MAPK in insulin resistant heart: evidence from bench to future bedside application / S. Kumphune, S. Chattipakorn, N. Chattipakorn // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19 (32). – P. 5742–5754.
16. Goldberg I. J. Lipid metabolism and toxicity in the heart / I. J. Goldberg, C. M. Trent, P. C. Schulze // Cell. Metab. – 2012. – Vol. 15 (6). – P. 805–812.
17. Akt, FoxO and regulation of apoptosis / X. Zhang, N. Tang, T. J. Hadden [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1813 (11). – P. 1978–1986.
18. Insulin signaling: a possible pathogenesis of cardiac hypertrophy / W. Yu, C. Chen, Y. Fu [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2010. – Vol. 28 (2). – P. 101–105.

19. König A. Diabetes mellitus and myocardial mitochondrial dysfunction: bench to bedside / A. König, C. Bode, H. Bugger // *Heart Fail. Clin.* – 2012. – Vol. 8 (4). – P. 551–561.

20. Cardiac insulin-resistance and decreased mitochondrial energy production precede the development of systolic heart failure after pressure-overload hypertrophy / L. Zhang, J. S. Jaswal, J. R. Ussher [et al.] // *Circulation: Heart Failure.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1039–1048.

21. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / R. V. Shah, S. A. Abbasi, B. Heydari [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61 (16). – P. 1698–1706.

22. Bodiga V. L. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy / V. L. Bodiga, S. R. Eda, S. Bodiga // *Heart Fail. Rev.* – 2014. – Vol. 19 (1). – P. 49–63.

23. Yamazaki K. G. Crosstalk between the renin-angiotensin system and the advanced glycation end product axis in the heart: role of the cardiac fibroblast / K. G. Yamazaki, E. Gonzalez, A. C. Zambon // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2012. – Vol. 5 (6). – P. 805–813.

24. Zhao J. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart / J. Zhao, R. Randive, J. A. Stewart // *World J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 5 (6). – P. 860–867.

25. Дзяк Г. В. Упруго-еластическія свойства артеріальнай стэнкі в залежнасці ад узроста у мужчін з артеріальнай гіпертензіяй / Г. В. Дзяк, Э. Л. Колеснік // *Укр. кардіол. журн.* – 2015. – № 3. – С. 13–19.

26. Взаємозв'язок між структурно-функціональним станом лівих відділів серця і толерантністю до фізичного навантаження в пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, Н. С. Поленова [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2014. – № 4. – С. 26–32.

27. Contribution of obesity to left atrial and left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension: a two-dimensional speckle-tracking

echocardiographic study / H. Miyoshi, Y. Oishi, Y. Mizuguchi [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2014. – Vol. 8 (1). – P. 54–63.

28. Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction / C. Gonçalves, N. Cortez-Dias, A. Nunes [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2014. – Vol. 33 (1). – P. 27–37.

29. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease / A. González, B. López, S. Ravassa [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81 (3). – P. 509–518.

30. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? / P. Collier, C. J. Watson, V. Voon [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (10). – P. 1087–1095.

31. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension / A. Bielecka-Dabrowa, A. Gluba-Brzózka, M. Michalska-Kasiczak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16 (5). – P. 10715–10733.

32. Drazner M. H. The progression of hypertensive heart disease / M. H. Drazner // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 327–334.

33. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction / J. Ho, A. Lyass, D. S. Lee [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 279–286.

34. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise / D. J. Holland, S. B. Prasad, T. H. Marvick [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 149–156.

35. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group / T. Erdei, O. A. Smiseth, P. Marino [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16 (12). – P. 1345–1361.

36. Дроздова І. В. Органопротекція та якість життя хворих на артеріальну гіпертензію при лікуванні квинаприлом / І. В. Дроздова // Медичні перспективи. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 38–48.

37. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-blood pressure lowering arm and the relative influence of antihypertensive medication / A. K. Gupta, B. Dahlof, J. Dobson [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 (5). – P. 982–988.

38. Сіренко Ю. М. Ефективність та безпечність застосування фіксованої комбінації периндоприл + амлодипін у гіпертензивних пацієнтів, які лікуються амбулаторно / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Артеріальна гіпертензія. – 2013. – № 1. – С. 29–38.

39. Амосова К. М. Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 4. – С. 25–33.

40. Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension / L. Ghiadoni // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol. 12 (10). – P. 1633–1642.

41. Свіщенко Є. П. Вплив комбінації лозартану та амлодипіну на добовий профіль артеріального тиску, рівень церебрального кровотоку та функціональний стан нирок у хворих на гіпертонічну хворобу / Є. П. Свіщенко, В. Б. Безродний, О. А. Яринкіна // Укр. мед. вісник. – 2013. – № 9. – С. 73–77.

42. Эффективность и безопасность лозартана и комбинации лозартана и амлодипина в терапии артериальной гипертензии / С. А. Бойцов, Е. В. Базаева, М. М. Лукьянов [и др.] // Клинич. медицина. – 2013. – № 12. – С. 51–57.



43. Losartan reduces insulin resistance by inhibiting oxidative stress and enhancing insulin signaling transduction / Y. Pan, Q. Y. Qiao, L. H. Pan [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2015. – Vol. 123 (3). – P. 170–177.
44. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311 (5). – P. 507–520.
45. Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно політична проблема: посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К., 2014. – 280 с.
46. Сіренко Ю. М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю. М. Сіренко. – Донецьк, 2011. – 304 с.
47. Lind L. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension / L. Lind, C. Berne, H. Lithell // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 12 (1). – P. 1457–1462.
48. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension / N. Lima, F. Abbasi, C. Lamendola [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 22 (1). – P. 106–111.
49. Reaven G. M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences / G. M. Reaven // *J. Clin. Hypertens.* – 2011. – Vol. 13 (4). – P. 238–243.
50. Fasting insulin level is positively associated with incidence of hypertension among American young adults: a 20-year follow-up study / P. Xun, K. Liu, W. Cao [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (7). – P. 1532–1537.
51. Glucose, insulin, and incident hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / G. Levin, B. Kestenbaum, Y. Chen [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 172 (10). – P. 1144–1154.
52. Durward C. M. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III [Електронний ресурс] / С. М. Durward,

T. J. Hartman, S. M. Nickols-Richardson // *J. Obes.* – 2012. – Режим доступа до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/job/2012/460321>.

53. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies / P. Xun, Y. Wu, Q. He [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 98 (6). – P. 1543–1554.

54. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis [Электронный ресурс] / K. B. Gast, N. Tjeerdema, T. Stijnen [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (12). – Режим доступа до журн. : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052036>.

55. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3035–3087.

56. Secular changes in U.S. prediabetes prevalence defined by Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose / K. Bullard, S. Aydah, G. Imperatore [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36. – P. 2286–2293.

57. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study [Электронный ресурс] / A. Mainous, R. Tanner, R. Wake [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4. – Режим доступа до журн. : <http://bmjopen.bmj.com/content/4/6/e005002.full>.

58. Glucose homeostasis in hypertensive subjects / P. Korhonen, P. Aarnio, T. Saaresranta [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51 (4). – P. 945–949.

59. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. 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) // JAMA. – 2001. – Vol. 285 (19). – P. 2486–2497.

60. Impaired fasting glucose in hypertensive patients: prevalence and cross-sectional analysis of associations with cardiovascular disease / K. Tziomalos, M. Spanou, M. Baltatzi [et al.] // Diabetes Technol. Ther. – 2013. – Vol. 15 (6). – P. 475–480.

61. Impaired glucose homeostasis in non-diabetic Greek hypertensives with diabetes family history. Effect of the obesity status / G. P. Vyssoulis, C. I. Liakos, E. A. Karpanou [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2013. – Vol. 7 (4). – P. 294–304.

62. Impaired fasting glucose as an independent risk factor for hypertension among healthy middle-aged Japanese subjects with optimal blood pressure: the Yuport Medical Checkup Centre retrospective cohort study [Электронный ресурс] / M. Morio, M. Inoue, K. Inoue [et al.] // Diabetol. Metab. Syndr. – 2013. – Vol. 5. – Режим доступа до журн. : <http://www.dmsjournal.com/content/5/1/81>.

63. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance do not predict hypertension: a community cohort study / C. J. Lee, N. Lim, H. Kim [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015. – Vol. 28 (4). – P. 493–500.

64. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality / P. Henry, F. Thomas, A. Benetos [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 40 (4). – P. 458–463.

65. Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus / M. Qiu, W. Shen, X. Song [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 65. – P. 525–530.

66. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants / G. Danaei, M. Finucane, Y. Lu [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378 (9785). – P. 31–40.

67. Colosia A. D. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review / A. D. Colosia, R. Palencia, S. Khan // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2013. – Vol. 17 (6). – P. 327–338.

68. Isolated systolic hypertension in a cohort of type 2 diabetic patients / S. Bo, G. Ciccone, G. Grassi [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 14 (3). – P. 157–161.

69. Prevalence and distinguishing features of masked hypertension in type 2 diabetic patients / J. Zhou, C. Liu, P. Shan [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2013. – Vol. 27 (1). – P. 82–86.

70. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients / B. Bouhanick, V. Bongard, J. Amar [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 34 (6). – P. 560–567.

71. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients / A. Sierra, J. Redon, J. R. Banegas [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53 (3). – P. 466–472.

72. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects / S. Nakano, M. Fukuda, F. Hotta [et al.] // *Diabetes.* – 1998. – Vol. 47 (9). – P. 1501–1506.

73. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes / G. Parati, J. Ochoa, P. Salvi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (2). – P. 312–324.

74. Within-visit blood pressure variability is associated with prediabetes and diabetes [Электронный ресурс] / R. Okada, Y. Yasuda, K. Tsushita [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – Режим доступа до журн. : <http://www.nature.com/srep/2015/150115/srep07964/full/srep07964.html> 7964.

75. Association between glycemic control and morning blood pressure surge with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients / K. Yoda, M. Inaba, K. Hamamoto [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37. – P. 644–650.

76. Population-based study on the prevalence and risk factors of orthostatic hypotension in subjects with pre-diabetes and diabetes / J. S. Wu, Y. C. Yang, F. H. Lu [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 69–74.

77. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes / M. Yoshinari, M. Wakisaka, U. Nakamura [et al.] // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24 (10). – P. 1783–1786.

78. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness / J. S. Wu, Y. C. Yang, F. H. Lu [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2008. – Vol. 31 (5). – P. 897–904.

79. Xin W. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies / W. Xin, Z. Lin, S. Mi // *Heart*. – 2014. – Vol. 100 (5). – P. 406–413.

80. Feldstein C. A. Salt intake, hypertension and diabetes mellitus / C. A. Feldstein // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16 (1). – P. 48–51.

81. Hypertension in diabetes: a call to action / N. R. Campbell, L. A. Leiter, P. Laroche [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 25 (5). – P. 299–302.

82. Sowers J. R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update / J. R. Sowers, M. Epstein, E. D. Frohlich // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37 (4). – P. 1053–1059.

83. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 : UK Prospective Diabetes Study Group / R. Turner, R. Holman, I. Stratton [et al.] // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.

84. Zhou M. S. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? [Электронный ресурс] / M. S. Zhou, A. Wang, H. Yu [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2014. – Vol. 6. – Режим доступа до журн. : <http://www.dmsjournal.com/content/6/1/12>.

85. Kang Y. S. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism / Y. S. Kang // *Electrolyte Blood Press.* – 2013. – Vol. 11 (2). – P. 46–52.

86. Kwon H. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance [Электронный ресурс] / H. Kwon, J. E. Pessin // *Front. Endocrinol.* – Lausanne, 2013. – Vol. 4. – Режим доступа до журн. : <http://www.journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2013.00071/full>.

87. Manucha W. Hypertension and insulin resistance: implications of mitochondrial dysfunction [Электронный ресурс] / W. Manucha, B. Ritchie, L. Ferder // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17 (1). – Режим доступа до журн. : <http://www.link.springer.com/article/10.1007%2Fs11906-014-0504-2>.

88. Genetic variants predicting left ventricular hypertrophy in a diabetic population: a Go-DARTS study including meta-analysis [Электронный ресурс] / H. M. Parry, L. A. Donnelly, N. Van Zuydam [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12. – Режим доступа до журн. : <http://www.cardiab.com/content/12/1/109>.

89. Bella J. N. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy / J. N. Bella, H. H. Göring // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 2 (4). – P. 267–278.

90. Genetic loss of insulin receptors worsens cardiac efficiency in diabetes / H. Bugger, C. Riehle, B. Jaishy [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012. – Vol. 52 (5). – P. 1019–1026.

91. Clemmons D. R. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes / D. R. Clemmons // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 41 (2). – P. 425–443.

92. Cardiac energy dependence on glucose increases metabolites related to glutathione and activates metabolic genes controlled by mechanistic target of rapamycin [Электронный ресурс] / J. C. Schisler, T. J. Grevengoed, F. Pascual [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4 (2). – Режим доступа до журн. : <http://www.jaha.ahajournals.org/content/4/2/e001136.full>.

93. Deficiency of cardiac Acyl-CoA synthetase-1 induces diastolic dysfunction, but pathologic hypertrophy is reversed by rapamycin / D. S. Paul,

T. J. Grevengoed, F. Pascual // *Biochim. Biophys Acta.* – 2014. – Vol. 1841 (6). – P. 880–887.

94. Role of mitogen-activated protein kinase pathways in multifactorial adverse cardiac remodeling associated with metabolic syndrome [Электронный ресурс] / M. Asrih, F. Mach, A. Nencioni [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Режим доступа до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/367245>.

95. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 in angiotensin II-induced inflammation and hypertension: regulation of oxidative stress / T. Ebrahimian, M. W. Li, C. A. Lemarié [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57 (2). – P. 245–254.

96. Donath M. Y. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M. Y. Donath, S. E. Shoelson // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11 (2). – P. 98–107.

97. Olefsky J. M. Macrophages, inflammation, and insulin resistance / J. M. Olefsky, C. K. Glass // *Annu. Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 219–246.

98. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency / M. H. Park, D. H. Kim, E. K. Lee [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 37 (12). – P. 1507–1514.

99. Lee J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes / J. Lee // *Arch. Pharm. Res.* – 2013. – Vol. 36 (2). – P. 208–222.

100. Hotamisligil G. S. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // *Science.* – 1993. – Vol. 259 (5091). – P. 87–91.

101. Cardiac hypertrophy-related pathways in obesity / W. K. Chen, Y. L. Yeh, Y. M. Lin [et al.] // *Chin. J. Physiol.* – 2014. – Vol. 57 (3). – P. 111–120.

102. Induction of mitogen-activated protein kinases is proportional to the amount of pressure overload / G. Esposito, C. Perrino, G. G. Schiattarella [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55 (1). – P. 137–143.

103. Ocaranza M. P. Mitogen-activated protein kinases as biomarkers of hypertension or cardiac pressure overload / M. P. Ocaranza, J. E. Jalil // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55 (1). – P. 23–25.

104. Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training / C. Riehle, A. R. Wende, Y. Zhu [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2014. – Vol. 34 (18). – P. 3450–3460.

105. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38 $\alpha$  MAPK during insulin resistance / Y. Qi, Z. Xu, Q. Zhu [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62 (11). – P. 3887–3900.

106. Liu Z. P38 mitogen-activated protein kinase: a critical node linking insulin resistance and cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus / Z. Liu, W. Cao // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. – 2009. – Vol. 9 (1). – P. 38–46.

107. Regulation of the cardiomyocyte transcriptome vs translatoome by endothelin-1 and insulin: translational regulation of 5' terminal oligopyrimidine tract (TOP) mRNAs by insulin [Электронный ресурс] / T. Markou, A. K. Marshall, T. E. Cullingford [et al.] // *BMC Genomics*. – 2010. – Vol. 11. – Режим доступа до журн. : <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/11/343>.

108. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 / J. Scheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2011. – Vol. 1813 (5). – P. 878–888.

109. White U. A. The gp130 receptor cytokine family: regulators of adipocyte development and unction / U. A. White, J. M. Stephens // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17 (4). – P. 340–346.

110. Cardiotrophin-1 is involved in cardiac, vascular, and renal fibrosis and dysfunction / N. López-Andrés, A. Rousseau, R. Akhtar [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 563–573.

111. Ventricular cardiotrophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure / M. Jougasaki, H. Leskinen, A. M. Larsen [et al.] // *Peptides*. – 2003. – Vol. 24 (6). – P. 889–892.



112. Березин А. Е. Кардиотрофин-1 - новый прогностический маркер сердечной недостаточности / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 75–80.

113. Effects and mechanism of organ protection by cardiotrophin-1 / M. B. García-Cenador, J. M. Lopez-Novoa, J. Díez [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20 (2). – P. 246–256.

114. Lopez N. Characterization of the protective effects of cardiotrophin-1 against non-ischemic death stimuli in adult cardiomyocytes / N. Lopez, J. Diez, M. Fortuno // *Cytokine.* – 2005. – Vol. 30 (5). – P. 282–292.

115. Cardiotrophin-1 is a key regulator of glucose and lipid metabolism / M. J. Moreno-Aliaga, N. Pérez-Echarri, B. Marcos-Gómez [et al.] // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 14 (2). – P. 242–253.

116. Update on the pathophysiological activities of the cardiac molecule cardiotrophin-1 in obesity [Электронный ресурс] / M. Asrih, F. Mach, A. Quercioli [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Режим доступа до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/370715>.

117. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome / N. López-Andrés, A. Rousseau, R. Akhtar [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 94 (1). – P. 52–60.

118. 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.

119. Common genetic variation in the human CTF1 locus, encoding cardiotrophin-1, determines insulin sensitivity [Электронный ресурс] / S. Z. Lutz, O. Franck, A. Böhm [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (7). – Режим доступа до журн. : <http://www.journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100391>.

120. Dual effect of the heart-targeting cytokine cardiotrophin-1 on glucose transport in cardiomyocytes / M. Asrih, S. Gardier, I. Papageorgiou [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 56. – P. 106–115.

121. Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference / I. F. Kodde, J. van der Stok, R. T. Smolenski [et al.] // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* – 2007. – Vol. 146 (1). – P. 26–39.

122. Heart 6-phosphofructo-2-kinase activation by insulin requires PKB (protein kinase B), but not SGK3 (serum- and glucocorticoid-induced protein kinase 3) / V. L. Mouton, L. Toussaint, D. Vertommen [et al.] // *Biochem. J.* – 2010. – Vol. 431 (2). – P. 267–275.

123. Bayeva M. Taking diabetes to heart-deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy [Электронный ресурс] / М. Bayeva, K. T. Sawicki, H. Ardehali // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2 (6). – Режим доступа до журн. : <http://jaha.ahajournals.org/content/2/6/e000433.long>.

124. Myocardial insulin resistance, metabolic stress and autophagy in diabetes / K. M. Mellor, J. R. Bell, R. H. Ritchie [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2013. – Vol. 40 (1). – P. 56–61.

125. Mechanisms of subcellular remodeling in heart failure due to diabetes / N. S. Dhalla, N. Takeda, D. Rodriguez-Leyva [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2014. – Vol. 19 (1). – P. 87–99.

126. Montessuit C. Regulation and dysregulation of glucose transport in cardiomyocytes / C. Montessuit, R. Lerch // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1833 (4). – P. 848–856.

127. Mellor K. M. Reactive oxygen species and insulin-resistant cardiomyopathy / K. M. Mellor, R. H. Ritchie, L. M. Delbridge // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2010. – Vol. 37 (2). – P. 222–228.

128. Duncan J. G. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy / J. G. Duncan // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1813 (7). – P. 1351–1359.

129. Stanley W. C. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W. C. Stanley, F. A. Recchia, G. D. Lopaschuk // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85 (3). – P. 1093–1129.

130. Finck B. N. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease / B. N. Finck // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 73 (2). – P. 269–277.

131. PPAR ligands improve impaired metabolic pathways in fetal hearts of diabetic rats / M. Kurtz, E. Capobianco, N. Martinez [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 53. – P. 237–246.

132. Alterations in sarcoplasmic reticulum and mitochondrial functions in diabetic cardiomyopathy / N. S. Dhalla, S. Rangi, S. Zieroth [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2012. – Vol. 17 (3). – P. 115–120.

133. Kim J. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance / J. Kim, Y. Wei, J. Sowers // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 401–414.

134. Bugger H. Mitochondria in the diabetic heart / H. Bugger, E. D. Abel // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 88 (2). – P. 229–240.

135. Galloway C. A. Mitochondrial morphology in metabolic diseases / C. A. Galloway, Y. Yoon // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2013. – Vol. 19 (4). – P. 415–430.

136. Mitochondrial dynamics in diabetes / Y. Yoon, C. A. Galloway, B. S. Jhun [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 14 (3). – P. 439–457.

137. Mitochondrial biogenesis and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) deacetylation by physical activity intact adipocytokine signaling is required / L. Li, R. Pan, R. Li [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60 (1). – P. 157–167.

138. Fernandez-Marcos P. J. Regulation of PGC-1 $\alpha$ , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis / P. J. Fernandez-Marcos, J. Auwerx // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93 (4). – P. 884–890.

139. eNOS knock-out mice have defective mitochondrial beta-oxidation / E. Le Gouill, M. Jimenez, C. Binnert J. [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 2690–2696.

140. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism / R. Vettor, A. Valerio, M. Ragni [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 306 (5). – P. 519–528.

141. The role of nNOS and PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle cells / S. Baldelli, D. L. Barbato, G. Tatulli [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2014. – Vol. 127. – P. 4813–4820.

142. Abel E. D. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart / E. D. Abel, K. M. O'Shea, R. Ramasamy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32 (9). – P. 2068–2076.

143. Stadler K. Peroxynitrite-driven mechanisms in diabetes and insulin resistance - the latest advances / K. Stadler // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 18 (2). – P. 280–290.

144. Calcerrada P. Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications / P. Calcerrada, G. Peluffo, R. Radi // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17 (35). – P. 3905–3932.

145. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107 (9). – P. 1058–1070.

146. Lu S. C. Glutathione synthesis / S. C. Lu // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1830 (5). – P. 3143–3153.

147. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy / X. Shen, S. Zheng, N. S. Metreveli [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55 (3). – P. 798–805.

148. Pun P. B. Pathological significance of mitochondrial glycation [Электронный ресурс] / P. B. Pun, M. P. Murphy // *Int. J. Cell. Biol.* – 2012. – Режим доступа до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/ijcb/2012/843505>.

149. Overexpression of glyoxalase-I reduces hyperglycemia-induced levels of advanced glycation end products and oxidative stress in diabetic rats / O. Brouwers, P. M. Niessen, I. Ferreira [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286 (2). – P. 1374–1380.

150. Glycation of mitochondrial proteins, oxidative stress and aging / A. Naudí, M. Jové, V. Ayala [et al.] // *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* – 2010. – Vol. 45 (3). – P. 156–166.

151. Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways / E. J. Anderson, E. Rodriguez, C. A. Anderson [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 300 (1). – P. 118–124.

152. Functional and pharmacological characteristics of permeability transition in isolated human heart mitochondria [Электронный ресурс] / S. Morota, T. Manolopoulos, A. Eyjolfsson [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (6). – Режим доступа до журн. : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067747>.

153. Gustafsson A. B. Heart mitochondria: gates of life and death / A. B. Gustafsson, R. A. Gottlieb // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 77 (2). – P. 334–343.

154. Dedkova E. N. Calcium signaling in cardiac mitochondria / E. N. Dedkova, L. A. Blatter // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 125–133.

155. Insulin resistance affects the cytoprotective effect of insulin in cardiomyocytes through an impairment of MAPK phosphatase-1 expression / C. Morisco, C. Marrone, V. Trimarco [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 76 (3). – P. 453–464.

156. Javadov S. Crosstalk between mitogen-activated protein kinases and mitochondria in cardiac diseases: therapeutic perspectives / S. Javadov, S. Jang, B. Agostini // *Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 144 (2). – P. 202–225.

157. P38 mitogen-activated protein kinase-dependent transactivation of ErbB receptor family: a novel common mechanism for stress-induced IRS-1 serine phosphorylation and insulin resistance / R. Hemi, Y. Yochananov, E. Barhod [et al.] // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60 (4). – P. 1134–1145.

158. Mullen T. D. Ceramide and apoptosis: exploring the enigmatic connections between sphingolipid metabolism and programmed cell death / T. D. Mullen, L. M. Obeid // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12 (4). – P. 340–363.

159. Myocardial extracellular matrix an ever-changing and diverse entity / M. Rienks, A. P. Papageorgiou, N. G. Frangogiannis [et al.] // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114 (5). – P. 872–888.

160. Горбунов А. А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы / А. А. Горбунов // *Морфология.* – 2007. – № 1 (4). – С. 7–12.

161. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease [Электронный ресурс] / D. Fan, A. Takawale, J. Lee [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2012. – Vol. 5 (1). – Режим доступа до журн. : <http://www.fibrogenesis.com/content/5/1/15>.

162. Zeisberg E. M. Origins of cardiac fibroblasts / E. M. Zeisberg, R. Kalluri // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107 (11). – P. 1304–1312.

163. Lajiness J. D. Origin, development, and differentiation of cardiac fibroblasts / J. D. Lajiness, S. J. Conway // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 2–8.

164. Duffy H. S. Fibroblasts, myofibroblasts, and fibrosis: fact, fiction, and the future / H. S. Duffy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 57 (4). – P. 373–375.

165. Rohr S. Cardiac fibroblasts in cell culture systems: myofibroblasts all along? / S. Rohr // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 57 (4). – P. 389–399.

166. Myocardial fibroblast-matrix interactions and potential therapeutic targets / E. C. Goldsmith, A. D. Bradshaw, M. R. Zile [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – Vol. 70. – P. 92–99.

167. Reversible and irreversible differentiation of cardiac fibroblasts / R. B. Driesen, C. K. Nagaraju, J. Abi-Char [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 101 (3). – P. 411–422.

168. Functional crosstalk between cardiac fibroblasts and adult cardiomyocytes by soluble mediators / J. E. Cartledge, C. Kane, P. Dias [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2015. – Vol. 105 (3). – P. 260–270.

169. De Souza R. R. Aging of myocardial collagen / R. R. de Souza // *Biogerontology*. – 2002. – Vol. 3 (6). – P. 325–335.

170. Collagen content, but not the ratios of collagen type III/I mRNAs, differs among hypertensive, alcoholic, and idiopathic dilated cardiomyopathy / H. N. Soufen, V. M. Salemi, I. M. Aneas [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008. – Vol. 41 (12). – P. 1098–1104.

171. Associations between collagen synthesis and degradation and aortic function in arterial hypertension / D. A. Stakos, D. N. Tziakas, G. K. Chalikias [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23 (5). – P. 488–494.

172. Creemers E. E. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart / E. E. Creemers, Y. M. Pinto // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89 (2). – P. 265–272.

173. Song W. The role of TGF $\beta$ 1 and LRG1 in cardiac remodelling and heart failure / W. Song, X. Wang // *Biophys. Rev.* – 2015. – Vol. 7. – P. 91–104.

174. Lijnen P. Transforming growth factor-beta 1-induced collagen production in cultures of cardiac fibroblasts is the result of the appearance of myofibroblasts / P. Lijnen, V. Petrov // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 24 (6). – P. 333–344.

175. Pardali E. TGF $\beta$  signaling and cardiovascular diseases / E. Pardali, P. Ten Dijke // *Int. J. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 195–213.

176. Hua Y. Proteases in cardiometabolic diseases: Pathophysiology, molecular mechanisms and clinical applications / Y. Hua, S. Nair // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852 (2). – P. 195–208.

177. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis / C. Marchesi, F. Dentali, E. Nicolini [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30 (1). – P. 3–16.

178. Spinale F. G. Targeting matrix metalloproteinases in heart disease: lessons from endogenous inhibitors / F. G. Spinale, F. Villarreal // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 90 (1). – P. 7–15.

179. Castro M. M. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations / M. M. Castro, J. E. Tanus-Santos // *Curr. Drug Targets.* – 2013. – Vol. 14 (3). – P. 335–343.

180. B-type natriuretic peptide and extracellular matrix protein interactions in human cardiac fibroblasts / B. K. Huntley, T. Ichiki, S. J. Sangaralingham [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2010. – Vol. 225 (1). – P. 251–255.

181. Insights into the activity, differential expression, mutual regulation, and functions of matrix metalloproteinases and a disintegrin and metalloproteinases in hypertension and cardiac disease / E. Berry, A. M. Bosonea, X. Wang [et al.] // *J. Vasc. Res.* – 2013. – Vol. 50 (1). – P. 52–68.

182. Effect of angiotensin II on primary cardiac fibroblast matrix metalloproteinase activities / L. B. Stacy, Q. Yu, K. Horak [et al.] // *Perfusion.* – 2007. – Vol. 22 (1). – P. 51–55.

183. Angiotensin II differentially induces matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production and disturbs MMP/TIMP balance / H. Yaghooti, M. Firoozrai, S. Fallah [et al.] // *Avicenna J. Med. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 79–85.

184. Essick E. E. Cardiac hypertrophy and fibrosis in the metabolic syndrome: a role for aldosterone and the mineralocorticoid receptor [Электронный ресурс] / E. E. Essick, F. Sam // *Int. J. Hypertens.* – 2011. – Режим доступа до журн. : <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2011/346985>.

185. Leung D. Y. Aldosterone blockade in metabolic syndrome: hitting the target or still missing some links? / D. Y. Leung // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (12). – P. 1250–1252.

186. Díez J. Altered degradation of extracellular matrix in myocardial remodelling: the growing role of cathepsins and cystatins / J. Díez // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 87 (4). – P. 591–592.



187. Cysteinyl cathepsins: multifunctional enzymes in cardiovascular disease / X. Li, Z. Liu, Z. Cheng [et al.] // *Chonnam Med. J.* – 2012. – Vol. 48 (2). – P. 77–85.

188. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure / X. W. Cheng, K. Obata, M. Kuzuya [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 48 (5). – P. 979–987.

189. Ban C. R. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers / C. R. Ban, S. M. Twigg // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4 (3). – P. 575–596.

190. Early changes in serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes / F. Alla, A. Kearney-Schwartz, A. Radauceanu [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 147–153.

191. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension / C. Laviades, N. Varo, J. Fernández [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98 (6). – P. 535–540.

192. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. H. Ahmed, L. L. Clark, W. R. Pennington [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (17). – P. 2089–2096.

193. López B. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases / B. López, A. González, J. Díez // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121 (14). – P. 1645–1654.

194. Diabetes-induced alterations in the extracellular matrix and their impact on myocardial function / B. Law, V. Fowlkes, J. G. Goldsmith [et al.] // *Microsc. Microanal.* – 2012. – Vol. 18 (1). – P. 22–34.

195. Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast differentiation / A. Yuen, C. Laschinger, I. Talior [et al.] // *Matrix Biol.* – 2010. – Vol. 29 (6). – P. 537–548.

196. Type II diabetes promotes a myofibroblast phenotype in cardiac fibroblasts / V. Fowlkes, J. Clark, C. Fix [et al.] // *Life Sci.* – 2013. – Vol. 92 (11). – P. 669–676.

197. Zhang P. Cross talk between cardiac myocytes and fibroblasts: from multiscale investigative approaches to mechanisms and functional consequences / P. Zhang, J. Su, U. Mende // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 303 (12). – P. 1385–1396.

198. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways / D. H. Freed, A. M. Borowiec, T. Angelovska [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 60. – P. 365–375.

199. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure / B. López, A. González, R. Querejeta [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63 (3). – P. 483–489.

200. Капелько В. И. Диастолическая дисфункция / В. И. Капелько // *Кардиология.* – 2011. – № 1. – С. 79–90.

201. Вихлянцев И. М. Новые изоформы тайтина (коннектина) и их функциональная роль в поперечно-полосатых мышцах млекопитающих: факты и предположения / И. М. Вихлянцев, З. А. Подлубная // *Успехи биологич. химии.* – 2013. – Т. 52. – С. 239–280.

202. Titin isoforms, extracellular matrix and global chamber remodeling in experimental dilated cardiomyopathy: functional implications and mechanistic insights / W. A. Jaber, C. Maniu, J. Krysiak [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1 (3). – P. 192–199.

203. Linke W. A. The giant protein titin as an integrator of myocyte signaling pathways / W. A. Linke, M. Krüger // *Physiology (Bethesda).* – 2010. – Vol. 25 (3). – P. 186–198.

204. Shortening of the Elastic Tandem Immunoglobulin Segment of Titin Leads to Diastolic Dysfunction / C. Chung, K. Hutchinson, M. Methawasin [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 19–28.

205. Beckendorf L. Emerging importance of oxidative stress in regulating striated muscle elasticity / L. Beckendorf, W. A. Linke // *J. Muscle Res. Cell Motil.* – 2015. – Vol. 36 (1). – P. 25–36.

206. Steinberg S. F. Oxidative stress and sarcomeric proteins / S. F. Steinberg // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 112 (2). – P. 393–405.

207. Hidalgo C. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease / C. Hidalgo, H. Granzier // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2013. – Vol. 23 (5). – P. 165–171.

208. Thyroid hormone regulates developmental titin isoform transitions via the phosphatidylinositol-3-kinase/AKT pathway / M. Krüger, C. Sachse, W. H. Zimmermann [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 439–447.

209. Titin isoform expression in normal and hypertensive myocardium / C. M. Warren, M. C. Jordan, K. P. Roos [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 59 (1). – P. 86–94.

210. Hamdani N. Myocardial titin and collagen in cardiac diastolic dysfunction: partners in crime / N. Hamdani, W. Paulus // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 5–8.

211. Myocardial titin hypophosphorylation importantly contributes to heart failure with preserved ejection fraction in a rat metabolic risk model / N. Hamdani, C. Franssen, A. Lourenço [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1239–1249.

212. Insulin signaling regulates cardiac titin properties in heart development and diabetic cardiomyopathy / M. Krüger, K. Babicz, M. von Frieling-Salewsky [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 48 (5). – P. 910–916.

213. Dornas W. C. Animal models for the study of arterial hypertension / W. C. Dornas, M. E. Silva // *J. Biosci.* – 2011. – Vol. 36 (4). – P. 731–737.

214. The onset of left ventricular diastolic dysfunction in SHR rats is not related to hypertrophy or hypertension / S. Dupont, J. Maizel, R. Mentaverri [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302 (7). – P. 1524–1532.

215. Recent progress in the genetics of spontaneously hypertensive rats / M. Pravenec, V. Křen, V. Landa [et al.] // *Physiol. Res.* – 2014. – Vol. 63 (suppl. 1). – P. 1–8.

216. Progression of myocardial remodeling and mechanical dysfunction in the spontaneously hypertensive rat / I. J. LeGrice, A. J. Pope, G. B. Sands [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 303 (11). – P. 1353–1365.

217. Impaired ATP turnover and ADP supply depress cardiac mitochondrial respiration and elevate superoxide in nonfailing spontaneously hypertensive rat hearts / A. J. Hickey, C. C. Chai, S. Y. Choong [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 297 (3). – P. 766–774.

218. Compromised mitochondrial remodeling in compensatory hypertrophied myocardium of spontaneously hypertensive rat / Y. Tang, C. Mi, J. Liu [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2014. – Vol. 23 (2). – P. 101–106.

219. Insulin-stimulated cardiac glucose uptake is impaired in spontaneously hypertensive rats: role of early steps of insulin signalling / C. Morisco, G. Condorelli, F. Orzi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18 (4). – P. 465–473.

220. Крысы линии SHR со спонтанной гипертензией как модель изучения метаболических нарушений / Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, А. В. Абрамов [и др.] // *Запорож. мед. журн.* – 2007. – № 1 (40). – С. 5–9.

221. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production / M. A. Potenza, F. L. Marasciulo, D. M. Chieppa [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289 (2). – P. 813–822.

222. Artiñano A. Experimental rat models to study the metabolic syndrome / A. de Artiñano, M. Castro // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 102 (9). – P. 1246–1253.

223. Diabetes Mellitus - Insights and Perspectives / ed. by O. O. Oguntibeju. – InTech, 2013. – 346 p.

224. Reaven G. M. Low-dose streptozotocin-induced diabetes in the spontaneously hypertensive rat / G. M. Reaven, H. Ho // *Metabolism.* – 1991. – Vol. 40 (4). – P. 335–337.

225. Kurtz T. W. Zucker fatty rat as a genetic model of obesity and hypertension / T. W. Kurtz, R. C. Morris, H. A Pershadsingh // *Hypertension*. – 1989. – Vol. 13. – P. 896–901.

226. DePaoli A. M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism / A. M. DePaoli // *J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 223 (1). – P. 71–81.

227. Velez M. Animal models of insulin resistance and heart failure / M. Velez, S. Kohli, H. N. Sabbah // *Heart Fail. Rev.* – 2014. – Vol. 19 (1). – P. 1–13.

228. Myocardial hypertrophy and enhanced left ventricular contractility in Zucker diabetic fatty rats / S. Fredersdorf, C. Thumann, C. Ulucan [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2004. – Vol. 13 (1). – P. 11–19.

229. Subramanian R. Age-dependent changes in blood pressure and arterial reactivity in obese Zucker rats / R. Subramanian, K. M. MacLeod // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 477. – P. 143–152.

230. Ali Q. Chronic AT2 receptor activation increases renal ACE2 activity, attenuates AT1 receptor function and blood pressure in obese Zucker rats / Q. Ali, Y. Wu, T. Hussain // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 931–939.

231. Oxidative stress causes imbalance of renal renin angiotensin system (RAS) components and hypertension in obese Zucker rats [Электронный ресурс] / H. Luo, X. Wang, C. Chen [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4 (2). – Режим доступа до журн. : <http://www.jaha.ahajournals.org/content/4/2/e001559.full>.

232. Gao X. Upregulation of TNF-alpha and receptors contribute to endothelial dysfunction in Zucker diabetic rats / X. Gao, A. Picchi, C. Zhang // *Am. J. Biomed Sci.* – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 1–12.

233. In obese Zucker rats, lipids accumulate in the heart despite normal mitochondrial content, morphology and long-chain fatty acid oxidation / G. P. Holloway, L. A. Snook, R. J. Harris [et al.] // *J. Physiol.* – 2011. – Vol. 589 (1). – P. 169–180.

234. Variability in Zucker diabetic fatty rats: differences in disease progression in hyperglycemic and normoglycemic animals / X. Wang, D. C. DuBois, S. Sukumaran [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 531–541.

235. Baynes J. Cardiac and renal function are progressively impaired with aging in Zucker diabetic fatty type II diabetic rats / J. Baynes, D. B. Murray // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2009. – Vol. 5. – P. 328–334.

236. Inducible nitric oxide synthase depresses cardiac contractile function in Zucker diabetic fatty rats / D. Song, K. H. Kuo, R. Yao [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 579 (1-3). – P. 253–259.

237. High-salt diet enhances insulin signaling and induces insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats / T. Ogihara, T. Asano, K. Ando [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40 (1). – P. 83–89.

238. Shehata M. F. Genetic and dietary salt contributors to insulin resistance in Dahl salt-sensitive rats [Электронный ресурс] / M. F. Shehata // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2008. – Vol. 7 (7). – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2365939>.

239. Age-dependent salt hypertension in dahl rats: fifty years of research / J. Zicha, Z. Dobešová, M. Vokurková [et al.] // *Physiol. Res.* – 2012. – Vol. 61 (1). – P. 35–87.

240. Development of heart failure in chronic hypertensive Dahl rats: focus on heart failure with preserved ejection fraction / S. Klotz, I. Hay, G. Zhang [et al.] // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47 (5). – P. 901–911.

241. Liang B. Prevention of salt induced hypertension and fibrosis by angiotensin converting enzyme inhibitors in Dahl S rats / B. Liang, F. H. Leenen // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 1526. – P. 903–914.

242. High-salt intake suppressed microRNA-133a expression in Dahl SS rat myocardium / T. S. Guo, J. Zhang, J. J. Mu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15 (6). – P. 10794–10805.

243. Role of AIF in cardiac apoptosis in hypertrophic cardiomyocytes from Dahl salt-sensitive rats / S. Choudhury, S. Baes, S. R. Kumar [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 85 (1). – P. 28–37.

244. Characterization of a new animal model of metabolic syndrome: the DahlS.Z-Leprfa/Leprfa rat [Электронный ресурс] / Т. Hattori, Т. Murase, М. Ohtake [et al.] // *Nutr. Diabetes.* – 2011. – Vol. 1. – Режим доступа до журн. : <http://www.nature.com/nutd/journal/v1/n1/abs/nutd20101a.html>.

245. Cardiac remodeling and diastolic dysfunction in DahlS.Z-Leprfa/Leprfa rats: a new animal model of metabolic syndrome / Т. Murase, Т. Hattori, М. Ohtake [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35 (2). – P. 186–193.

246. Premature cardiac senescence in DahlS.Z-Leprfa/Leprfa rats as a new animal model of metabolic syndrome / К. Takahashi, М. Takatsu, Т. Hattori [et al.] // *Nagoya J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 76 (1-2). – P. 35–49.

247. Risk predictionis improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / Т. Sehestedt, J. Jeppesen, Т. W. Hansen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.

248. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts / Т. Sehestedt, J. Jeppesen, Т. W. Hansen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1928–1936.

249. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ amage markers / М. Volpe, А. Battistoni, G. Tocci [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1056–1064.

250. 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.

251. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events / P. M. Okin, R. B. Devereux, S. Jern [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2343–2349.

252. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension / R. H. Fagard, J. A. Staessen, L. Thijs [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 459–464.

253. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE) / P. M. Okin, L. Oikarinen, M. Viitasalo [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1883–1891.

254. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Pt V : Electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology / E. W. Hancock, B. J. Deal, D. M. Mirvis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53 (11). – P. 992–1002.

255. Rautaharju P. M. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the risk of adverse cardiovascular events: a critical appraisal / P. M. Rautaharju, E. Z. Soliman // *J. Electrocardiol.* – 2014. – Vol. 47 (5). – P. 649–654.

256. 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.

257. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk in hypertensives. VIIDA study / J. R. González-Juanatey, L. Cea-Calvo, V. Bertomeu [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2007. – Vol. 60 (2). – P. 148–156.

258. 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. – P. 1307–1314.



259. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? / P. Verdecchia, F. Angeli, P. Achilli [et al.] // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 22 (4). – P. 329–334.

260. 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, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 233–271.

261. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 1–6.

262. Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension / S. D. Pierdomenico, D. Lapenna, A. Bucci [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17 (11). – P. 1035–1039.

263. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M. L. Muiesan, M. Salvetti, C. Monteduro [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 731–738.

264. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study / V. Palmieri, J. N. Bella, D. K. Arnett [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (1). – P. 102–107.

265. Type 2 diabetes is associated with left ventricular concentric remodeling in hypertensive patients / K. Eguchi, K. Kario, S. Hoshida [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 23–29.

266. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults / A. S. Shah, P. R. Khoury, L. M. Dolan [et al.] // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54 (4). – P. 722–730.

267. Differential impact of left ventricular mass and relative wall thickness on cardiovascular prognosis in diabetic and nondiabetic hypertensive subjects / K. Eguchi, J. Ishikawa, S. Hoshida [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154 (1). – P. 9–15.

268. Increased relative wall thickness is a marker of subclinical cardiac target-organ damage in African diabetic atients / P. Chillo, J. Lwakatare, J. Lutale [et al.] // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2012. – Vol. 23 (8). – P. 435–441.

269. Relations of insulin resistance and glycemc abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study / R. S. Velagaleti, P. Gona, M. L. Chuang [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 257–263.

270. Left atrial size in hypertension and stroke / G. Piotrowski, M. Banach, E. Gerdts [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29 (10). – P. 1988–1993.

271. Left atrial enlargement and risk of ischemic stroke in elderly treated hypertensive patients / S. D. Pierdomenico, A. M. Pierdomenico, S. Di Carlo [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27 (9). – P. 1179–1184.

272. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial / E. Gerdts, K. Wachtell, P. Omvik [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49 (2). – P. 311–316.

273. In-treatment reduced left atrial diameter during antihypertensive treatment is associated with reduced new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study / K. Wachtell, E. Gerdts, G. P. Aurigemma [et al.] // *Blood Press.* – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 169–175.

274. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease / C. Russo, Z. Jin, S. Homma [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12 (5). – P. 454–461.

275. Tissue doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A. S. P. Sharp, R. J. Tapp, S. A. Thom [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 747–752.

276. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass. An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes

Trial Substudy / A. J. Barron, A. D. Hughes, A. Sharp [et al.] // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 252–258.

277. N-terminal B-type natriuretic peptide and the association with left ventricular diastolic function in a population at high risk of incident heart failure: results of the SCReening Evaluation of the Evolution of New-Heart Failure Study (SCREEN-HF) / M. McGrady, C. M. Reid, L. Shiel [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (5). – P. 573–580.

278. Association of low-grade albuminuria with adverse cardiac mechanics / D. H. Katz, S. Selvaraj, F. G. Aguilar [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 42–50.

279. Several sources of error in estimation of left ventricular mass with M-mode echocardiography in elderly subjects / C. Barbier, L. Johansson, L. Lind [et al.] // *Ups. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 116 (4). – P. 258–264.

280. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging / A. Pouleur, J. Waroux, A. Pasquet [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 314–329.

281. 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. – P. 137–146.

282. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]) / B. R. Cowan, A. A. Young, C. Anderson [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104 (11). – P. 1484–1489.

283. 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.

284. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies / C. Cuspidi, C. Sala, F. Negri [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26 (6). – P. 343–349.

285. Towards new understanding of the heart structure and function / F. Torrent-Guasp, M. J. Kocica, A. F. Corno [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – Vol. 27 (2). – P. 191–201.

286. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R. M. Lang, L. P. Badano [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 167–205.

287. Мирошник М. Векторний аналіз в ехокардіографії / М. Мирошник. – К. : [Б.В.], 2011. – 91 с.

288. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging / B. H. Amundsen, T. Helle-Valle, T. Edvardsen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (4). – P. 789–793.

289. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study / A. Narayanan, G. Aurigemma, M. Chinali [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2. – P. 382–390.

290. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study / M. Galderisi, V. S. Lomoriello, A. Santoro [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23 (11). – P. 1190–1198.

291. Left ventricular hypertrophy causes different changes in longitudinal, radial, and circumferential mechanics in patients with hypertension / H. Kouzu, S. Yuda, A. Muranaka A. [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. – P. 192–199.

292. Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive

patients with preserved left ventricular pump function / Y. Mizuguchi, Y. Oishi, H. Miyoshi [et al.] // *J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 23–33.

293. Оценка деформации миокарда с помощью технологии speckle tracking у больных с артериальной гипертензией / А. Б. Хадзегова, Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук [и др.] // *Сердце.* – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 118–125.

294. Алехин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М. Н. Алехин. – М. : Видар-М, 2012. – 88 с.

295. Relation of torsion and myocardial strains to left ventricular ejection fraction in hypertension / M. Ahmed, R. V. Desai, K. K. Gaddam [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* – 2012. – Vol. 5. – P. 273–281.

296. Adaptative or maladaptative hypertrophy, different spatial distribution of myocardial contraction / F. Cappelli, L. Toncelli, B. Cappelli [et al.] // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2010. – Vol. 30. – P. 6–12.

297. Leischik R. Intraobserver and interobserver reproducibility for radial, circumferential and longitudinal strain echocardiography / R. Leischik, B. Dworrak, K. Hensel // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2014. – Vol. 8. – P. 102–109.

298. Feigenbaum H. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle / H. Feigenbaum, R. Mastouri, S. Sawada // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76 (7). – P. 1550–1555.

299. Regional and global myocardial function in patients with hypertensive heart disease: a two-dimensional ultrasound speckle tracking study / B. Goebel, O. Gjesdal, D. Kottke [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 991–992.

300. Assessment of left ventricular global twist in essential hypertensive heart by speckle tracking imaging / W. Han, M. Xie, X. Wang [et al.] // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 114–117.

301. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart

failure / J. Wang, D. S. Khoury, Y. Yue [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1283–1289.

302. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study / E. Donal, C. Bergerot, H. Thibault [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 914–921.

303. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects / A. T. Burns, A. La Gerche, J. D'hooge [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11 (3). – P. 283–289.

304. Relationship of office and ambulatory blood pressure with left ventricular global longitudinal strain / F. Sera, Zh. Jin, C. Russo [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130. – A13777.

305. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension / S. J. Kang, H. S. Lim, B. J. Choi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 907–911.

306. Осипов Л. В. Ультразвуковые диагностические приборы / Л. В. Осипов. – М. : ООО ПФК «ИзоМед», 2011. – 316 с.

307. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.

308. Oh J. K. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography / J. K. Oh, S. J. Park, S. F. Nagueh // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (4). – P. 444–455.

309. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography / J. W. Ha, J. K. Oh, P. A. Pellikka [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 63–68.

310. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise /

M. Burgess, C. Jenkins, J. Sharman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1891–1900.

311. Talreja D. R. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic-cardiac catheterization study / D. R. Talreja, R. A. Nishimura, J. K. Oh // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20 (5). – P.477–479.

312. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults / J. W. Ha, F. Lulic, K. R. Bailey [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 114–115.

313. Time course of recovery of left ventricular filling pressure after exercise in healthy subjects / J. W. Ha, E. Y. Choi, D. Choi [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 186–188.

314. The role of exercise echocardiography in the diagnostics of heart failure with normal left ventricular ejection fraction / J. Meluzín, J. Sitar, J. Kristek [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12 (8). – P. 591–602.

315. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 803–869.

316. Takagi T. Diastolic stress echocardiography in Japanese elderly patients: prevalence and features of patients with elevated left ventricular filling pressure after treadmill stress / T. Takagi, J. Yoshikawa // *J. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 9 (1). – P. 17–23.

317. Quantitation of the diastolic stress test: filling pressure vs. diastolic reserve / C. Gibby, D. M. Wiktor, M. Burgess [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – Vol. 14. – P. 223–227.

318. Left ventricular function and exercise capacity / J. Grewal, R. McCully, G. Kane [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 286–294.

319. The effect of metabolic syndrome on myocardial contractile reserve during exercise in non-diabetic hypertensive subjects / T. H. Ha, H. S. Seo, W. J. Choo [et al.] // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. – 2011. – Vol. 19. – P. 176–182.

320. Abnormal left ventricular longitudinal functional reserve in patients with diabetes mellitus: implication for detecting subclinical myocardial dysfunction using exercise tissue Doppler echocardiography / J. W. Ha, H. C. Lee, E. S. Kang [et al.] // *Heart*. – 2007. – Vol. 93 (12). – P. 1571–1576.

321. Left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients: detection and evaluation by tissue doppler imaging / B. F. Zahiti, D. R. Gorani, F. B. Gashi [et al.] // *Acta Inform. Med*. – 2013. – Vol. 21 (2). – P. 120–123.

322. Leung M. Endothelial function and left ventricular diastolic functional reserve in type 2 diabetes mellitus [Электронный ресурс] / M. Leung, V. Phan, D. Y. Leung // *Open Heart*. – 2014. – Vol. 1 (1). – Режим доступа до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189301/?report=classic>.

323. Impact of left ventricular longitudinal diastolic functional reserve on clinical outcome in patients with type 2 diabetes mellitus / S. A. Kim, C. Y. Shim, J. M. Kim [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. 1233–1238.

324. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? / B. López, A. González, J. J. Lasarte [et al.] // *J. Hypertens*. – 2005. – Vol. 23. – P. 625–632.

325. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch / C. J. Pemberton, S. D. Raudsepp, T. G. Yandle [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2005. – Vol. 68. – P. 109–111.

326. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis / K. Song, S. Wang, B. Huang [et al.] // *J. Clin. Hypertens*. – Greenwich, 2014. – Vol. 16 (9). – P. 686–689.

327. Association between cardiotrophin 1 levels and central blood pressure in untreated patients with essential hypertension / E. Gkaliagkousi, E. Gavriilaki, B. Nikolaidou [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2014. – Vol. 27 (5). – P. 651–655.



328. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure / A. González, S. Ravassa, I. Loperena [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2148–2157.

329. Cardiotrophin-1 plasma levels are increased in patients with diastolic heart failure / A. Celik, S. Sahin, F. Koc [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2012. – Vol. 18 (1). – P.25–31.

330. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension / B. López, J. M. Castellano, A. González [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 50. – P. 977–983.

331. Association of cardiotrophin-1 with left ventricular systolic properties in asymptomatic hypertensive patients / S. Ravassa, O. Beloqui, N. Varo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (3). – P. 587–594.

332. Association of plasma cardiotrophin-1 with stage C heart failure in hypertensive patients: potential diagnostic implications / B. López, A. González, R. Querejeta [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27 (2). – P. 418–424.

333. Increased cardiotrophin-1 in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes / H. C. Hung, F. H. Lu, H. Y. Ou [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 169 (3). – P. 33–34.

334. Usefulness of plasma cardiotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients / A. González, B. López, D. Martín-Raymondi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23 (12). – P. 2297–2304.

335. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta, N. Varo, B. López [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1729–1735.

336. The relation between myocardial cyclic variation of integrated backscatter and serum concentrations of procollagen propeptides in hypertensive patients / Y. H. Lin, Y. C. Shiau, R. F. Yen [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2004. – Vol. 30 (7). – P. 885–891.

337. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, B. López [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (9). – P. 1958–1966.

338. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115 (7). – P. 888–895.

339. Comparison of left ventricular hypertrophy, fibrosis and dysfunction according to various disease mechanisms such as hypertension, diabetes mellitus and chronic renal ailure / Y. S. Koh, H. O. Jung, M. W. Park [et al.] // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* – 2009. – Vol. 17 (4). – P. 127–134.

340. Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients / M. Demir, E. Acartürk, T. Inal [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2007. – Vol. 16 (2). – P. 69–74.

341. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction / A. González, B. López, R. Querejeta [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55 (6). – P. 1418–1424.

342. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin. Relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta, B. López, A. González [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1263–1268.

343. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 191–197.

344. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy / C. Jellis, J. Wright, D. Kennedy [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 693–702.

345. Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes / M. Shimizu, K. Umeda, N. Sugihara [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1993. – Vol. 46 (1). – P. 32–36.

346. Serum levels of carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen are an indicator for the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / T. Inukai, Y. Fujiwara, K. Tayama [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 48 (1). – P. 23–28.

347. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus / S. H. Ihm, H. J. Youn, D. I. Shin [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 122 (3). – P. 36–38.

348. The relationship between serum markers of collagen turnover and cardiovascular outcome in the elderly: the Cardiovascular Health Study / E. Barasch, J. S. Gottdiener, G. Aurigemma [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 733–739.

349. Biomarker and imaging responses to spironolactone in subclinical diabetic cardiomyopathy / C. Jellis, J. Wright, D. Kennedy [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 693–702.

350. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients / B. López, R. Querejeta, N. Varo [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (3). – P. 286–291.

351. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure / B. López, A. González, J. Beaumont [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (9). – P. 859–867.

352. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy / A. González, M. A. Fortuño, R. Querejeta [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 59 (3). – P. 549–562.

353. Apoptosis in hypertensive heart disease: a clinical approach / A. González, S. Ravassa, B. López [et al.] // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2006. – Vol. 21 (4). – P. 288–294.

354. Eirin A. Mitochondrial injury and dysfunction in hypertension-induced cardiac damage / A. Eirin, A. Lerman, L. O. Lerman // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (46). – P. 3258–3266.

355. Camors E. Annexins and Ca<sup>2+</sup> handling in the heart / E. Camors, V. Monceau, D. Charlemagne // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 65 (4). – P. 793–802.

356. Expression and localization of the annexins II, V, and VI in myocardium from patients with end-stage heart failure / D. Benevolensky, Y. Belikova, R. Mohammadzadeh [et al.] // *Lab. Invest.* – 2000. – Vol. 80 (2). – P. 123–133.

357. Upregulation of myocardial Annexin A5 in hypertensive heart disease: association with systolic dysfunction / S. Ravassa, A. González, B. López [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28 (22). – P. 2785–2791.

358. Noninvasive detection of programmed cell loss with <sup>99m</sup>Tc-labeled annexin A5 in heart failure / B. L. Kietselaer, C. P. Reutelingsperger, H. H. Boersma [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48 (4). – P. 562–567.

359. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? / J. V. Salgado, F. L. Souza, B. J. Salgado [et al.] // *J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (6). – P. 331–335.

360. Taglieri N. Cystatin C and cardiovascular risk / N. Taglieri, W. Koenig, J. C. Kaski // *Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 55 (11). – P. 1932–1943.

361. Kidney function and thickness of carotid intima-media complex in patients with treated arterial hypertension / A. Skaksa, E. Klimek, B. Wizner [et al.] // *Blood Press.* – 2007. – Vol. 16 (6). – P. 367–374.

362. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study / P. C. Patel, C. R. Ayers, S. A. Murphy [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2 (2). – P. 98–104.

363. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension / M. Prats, R. Font, A. Bardají [et al.] // *Blood. Press.* – 2010. – Vol. 19 (1). – P. 20–25.

364. Shankar A. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease / A. Shankar, S. Teppala // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011. – Vol. 5 (5). – P. 378–384.

365. Cystatin C levels in patients with dipper and nondipper hypertension / S. Ordu, H. Ozhan, R. Alemdar [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2012. – Vol. 60 (4). – P. 676–679.

366. Serum cystatin C as a biomarker of cardiac diastolic dysfunction in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction / K. Nosaka, K. Nakamura, K. Kusano [et al.] // *Congest. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 19 (4). – P. 35–39.

367. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure / A. Moran, R. Katz, N. L. Smith [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 19–26.

368. Exercise electrocardiographic responses and serum cystatin C levels among metabolic syndrome patients without overt diabetes mellitus / A. Tanindi, H. Olgun, A. Tuncel [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2011. – Vol. 7. – P. 59–65.

369. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes / B. Schöttker, C. Herder, H. Müller [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (4). – P. 879–886.

370. Effect of Olmesartan on serum cystatin C levels in the patients with essential hypertension / Y. Кос, E. Mazi, T. Sakaci [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 15 (12). – P. 1389–1394.

371. Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension / S. Watanabe, T. Okura, M. Kurata [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2006. – Vol. 28 (5). – P. 451–461.

372. Артериальная гипертензия и системные метаболические нарушения в патогенезе гипертонической болезни / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева,

В. А. Шумаков, В. В. Братусь // Журн. НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 40–54.

373. Ferrario C. M. An evolving story of angiotensin ii forming pathways in rodents and humans / C. M. Ferrario, S. Ahmad, S. Nagata [et al.] // Clin. Sci. – Lond., 2014. – Vol. 126 (7). – P. 461–469.

374. De Mello W. C. Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal renin-angiotensin systems [Електронний ресурс] / W. C. De Mello, E. D. Frohlich // Front. Endocrinol. – Lausanne, 2014. – Vol. 5. – Режим доступу до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928588/?report=reader>.

375. Antihypertensive therapy in diabetes: the legacy effect and RAAS blockade / M. Volpe, F. Cosentino, G. Tocci [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2011. – Vol. 13 (4). – P. 318–324.

376. Nishiyama A. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system / A. Nishiyama, S. Kim-Mitsuyama // J. Pharmacol. Sci. – 2010. – Vol. 113 (4). – P. 289–291.

377. Периндоприл - засіб першої лінії в лікуванні хворих на цукровий діабет / Ф. А. Звершхановський, О. О. Левицька, О. В. Закернична [та ін.] // Здобутки клінічної і експерим. медицини. – 2006. – № 1. – С. 51–54.

378. Laurent S. Evidence for benefits of perindopril in hypertension and its complications / S. Laurent // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18 (9). – P. 155–162.

379. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE / C. Ceconi, G. Francolini, A. Olivares [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 577. – P. 1–6.

380. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system / R. Ferrari, G. Pasanisi, P. Notarstefano [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18. – P. 142–154.

381. Perindopril regulates beta-agonist-induced cardiac apoptosis / A. S. Gálvez, J. L. Fiedler, M. P. Ocaranza [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 255–261.

382. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies / C. Ceconi, G. Francolini, D. Bastianon [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21 (6). – P. 423–429.

383. Ferrari R. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: insight into perindopril cardiovascular protection / R. Ferrari // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2008. – Vol. 10. – P. G13–G20.

384. Effects of perindopril and hydrochlorothiazide on selected indices of oxidative stress in the blood of elderly patients with essential hypertension / K. Kedziora Kornatowska, J. Czuczejko, K. Szewczyk-Golec [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33 (8). – P. 751–756.

385. Лискова Ю. В. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина / Ю. В. Лискова, С. П. Саликова, А. А. Стадников // *Кардиология.* – 2014. – Т. 54, № 9. – P. 52–56.

386. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients / R. Fogari, A. Zoppi, P. Lazzari [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 616–620.

387. A randomized, double-blind, controlled, parallel-group comparison of perindopril and candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / G. Derosa, A. F. Cicero, L. Ciccarelli [et al.] // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25 (7). – P. 2006–2021.

388. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / С. В. Недогода, А. А. Ледяева, Е. В. Чумачок [и др.] // *Кардиология.* – 2011. – № 11. – С. 38–51.

389. Marre M. Effects of perindopril in hypertensive patients with or without type 2 diabetes mellitus, and with altered insulin sensitivity / M. Marre, A. Leye // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4 (3). – P. 163–173.

390. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multi-centre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.

391. Недогода С. В. Сочетание периндоприла и амлодипина как оптимальная основа для реализации желаемых клинических эффектов в лечении артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации препаратов / С. В. Недогода // *Кардиология.* – 2011. – Т. 52, № 1. – С. 112–120.

392. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / B. Williams, P. S. Lacy, S. M. Thom [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (9). – P. 1213–1225.

393. Association of central aortic pressures indexes with development of diabetes mellitus in essential hypertension / J. Y. Chen, C. H. Chou, Y. L. Lee [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23 (10). – P. 1069–1073.

394. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33 (5). – P. 1122–1127.

395. Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study / J. A. Chirinos, P. Segers, T. C. Gillebert [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (8). – P. 2359–2365.



396. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370 (9590). – P. 829–840.

397. Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.

398. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // *Експерим. та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2003. – № 2 (22). – С. 108–109.

399. Пат. 53327 Україна, МПК (2009) G09B 23/00. Спосіб визначення резистентності бета-клітин панкреатичних острівців підшлункової залози в експерименті / Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Ганчева О. В., Іваненко Т. В.; заявники і патентовласники Запорізь. держ. мед. ун-т, Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Ганчева О. В., Іваненко Т. В. – № u201000744 ; заявл. 26.01.10 ; опубл. 11.10.10, Бюл. № 19.

400. Аكوпова О. В. Индукция открытия митохондриальной поры под действием  $Ca^{2+}$  в миокарде крыс / О. В. Аكوпова, В. Ф. Сагач // *Укр. біохім. журн.* – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 48–55.

401. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. Gutteridge. – 4th ed. – Oxford : University Press, 2007. – 704 p.

402. Лук'янчук В. Д. Стан енергетичного гомеостазу у щурів при застосуванні потенційного церебропротектора - ОК-3 в умовах закритої черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'янчук, А. А. Висоцький, І. І. Сейфуліна // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – № 3 (10). – С. 20–27.

403. Glucose metabolism in patients with essential hypertension / J. García-Puig, L. M. Ruilope, M. Luque [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119 (4). – P. 318–326.

404. Ситіна І. В. Характеристика циркадного ритму артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу / І. В. Ситіна // Клінічна та експерим. патологія. – 2012. – № 2 (40). – С. 137–141.

405. Masked nocturnal hypertension - a novel marker of risk in type 2 diabetes / M. Wijkman, T. Länne, J. Engvall [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52 (7). – P. 1258–1264.

406. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes / R. C. Hermida, D. E. Ayala, A. Mojón [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34 (6). – P. 1270–1276.

407. Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus / N. B. Rossen, S. T. Knudsen, J. Fleischer [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 64 (5). – P. 1080–1087.

408. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study / M. T. Schram, P. J. Kostense, R. A. Van Dijk [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20 (9). – P. 1743–1751.

409. Pulse pressure strongly predicts cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes from the Swedish National Diabetes Register (NDR) / P. M. Nilsson, J. Cederholm, K. Eeg-Olofsson [et al.] // Diabetes Metab. – 2009. – Vol. 35 (6). – P. 439–446.

410. A prognostic role of mean 24-h pulse pressure level for cardiovascular events in type 2 diabetic subjects under 60 years of age / S. Nakano, K. Konishi, K. A. Furuya [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28 (1). – P. 95–100.

411. Кадикова О. І. Типи добових ритмів артеріального тиску в умовах поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу / О. І. Кадикова // Проблеми ендокринної патології. – 2014. – № 2. – С. 36–40.

412. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? / K. K. Kadappu, A. Boyd, S. Eshoo [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 13 (12). – P. 1016–1023.

413. Noninvasive assessment of left atrial phasic function in patients with hypertension and diabetes using two-dimensional speckle tracking and volumetric parameters / Y. Liu, K. Wang, D. Su [et al.] // *Echocardiography*. – 2014. – Vol. 31 (6). – P. 727–735.

414. Asbun J. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy / J. Asbun, F. J. Villarreal // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 693–700.

415. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / R. R. Huxley, A. Alonso, F. L. Lopez [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98 (2). – P. 133–138.

416. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients [Електронний ресурс] / J. S. Felício, J. T. Pacheco, S. R. Ferreira [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 5 (19). – Режим доступу до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1579206>.

417. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction / R. Y. Kwong, H. Sattar, H. Wu [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118 (10). – P. 1011–1020.

418. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features / T. Miki, S. Yuda, H. Kouzu [et al.] // *Heart Fail. Rev.* – 2013. – Vol. 18 (2). – P. 149–166.

419. Аналіз ремоделювання лівого шлуночка у хворих з цукровим діабетом 2-го типу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою / В. С. Вернигородський, Б. М. Маньковський, М. В. Вернигородська [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2004. – № 4. – С. 59–61.

420. Радзішевська Я. К. Ехографічні маркери порушення стану судин і серця у хворих на артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / Я. К. Радзішевська // *Международ. мед. журн.* – 2015. – № 1. – С. 26–31.

421. Фуштей І. М. Ендотеліальна функція та ремоделювання міокарду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / І. М. Фуштей, Е. Ю. Гура // *J. Clin. Exp. Med. Res.* – 2014. – Vol. 2 (4). – P. 482–490.

422. Van Hoeven K. H. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease / K. H. Van Hoeven, S. M. Factor // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82 (3). – P. 848–855.

423. Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload / I. Falcão-Pires, G. Palladini, N. Gonçalves [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 106 (5). – P. 801–814.

424. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy revisited / S. Boudina, E. D. Abel // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 3213–3223.

425. Паньків І. В. Особливості гемодинамічних показників у хворих на артеріальну гіпертонію і цукровий діабет / І. В. Паньків // *Буковинський мед. вісник.* – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 75–79.

426. Королева Е. В. Диастолическая дисфункция и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом 2 типа с коморбидными ожирением и артериальной гипертензией / Е. В. Королева, А. Е. Кратнов, Е. В. Тимганова // *Вестн. совр. клинич. медицины.* – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 20–24.

427. Коваль С. Н. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко // *Укр. терапевт. журн.* – 2010. – № 1. – С. 68–72.

428. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study / W. Dinh, M. Lankisch, W. Nick [et al.] [Електронний ресурс] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – Vol. 9 (63). – Режим доступу до журн. : <http://www.cardiab.com/content/9/1/63>.

429. Longitudinal left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue Doppler and strain/strain rate echocardiography study / K. Ceyhan, H. Kadi, F. Koç [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25 (3). – P. 349–356.

430. Plasma glucose levels and left ventricular diastolic function in nondiabetic hypertensive patients / C. Catena, G. Colussi, F. Martinis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26 (11). – P. 1353–1361.

431. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease / M. K. Poulsen, J. E. Henriksen, J. Dahl [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3 (1). – P. 24–31.

432. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes [Электронный ресурс] / R. Fontes-Carvalho, R. Ladeiras-Lopes, P. Bettencourt [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14 (4). – Режим доступа до журн. : <http://www.cardiab.com/content/14/1/4>.

433. From A. M. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study / A. M. From, C. G. Scott, H. H. Chen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (4). – P. 300–305.

434. Biomarkers and echocardiographic predictors of myocardial dysfunction in patients with hypertension [Электронный ресурс] / A. Bielecka-Dabrowa, M. Michalska-Kasiczak, A. Gluba // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5 (8916). – Режим доступа до журн. : <http://www.nature.com/srep/2015/150309/srep08916/full/srep08916.html>.

435. Cardiac diastolic function is impaired at rest and worsens with exercise in otherwise healthy individuals with insulin resistance / C. E. Cagliyan, S. Kirim, S. Turkmen [et al.] // *Int. Heart J.* – 2015. – Vol. 56 (3). – P. 345–348.

436. Delayed blood pressure recovery ratio and its relation to endothelial function and left ventricular diastolic function in prediabetics / R. A. Mahfouz,

A. Dewedar, W. Elawady [et al.] // *Echocardiography*. – 2014. – Vol. 31 (7). – P. 858–864.

437. Left ventricular diastolic reserve in patients with type 2 diabetes mellitus [Електронний ресурс] / M. Leung, V. Phan, M. Whatmough [et al.] // *Open Heart*. – 2015. – Vol. 2 (1). – Режим доступу до журн. : <http://openheart.bmj.com/content/2/1/e000214.full>.

438. Pavlopoulos H. Regional left ventricular distribution of abnormal segmental relaxation evaluated by strain echocardiography and the incremental value over annular diastolic velocities in hypertensive patients with normal global diastolic function / H. Pavlopoulos, P. Nihoyannopoulos // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10 (5). – P. 654–662.

439. Left ventricular remodeling and torsion dynamics in hypertensive patient / M. Cameli, M. Lisi, F. M. Righini [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2013. – Vol. 29 (1). – P. 79–86.

440. Left ventricular twist and ventricular-arterial coupling in hypertensive patients / H. W. Shin, H. Kim, J. E. Lee [et al.] // *Echocardiography*. – 2014. – Vol. 31 (10). – P. 1274–1282.

441. Cardiac mechanics and ventricular twist by three-dimensional strain analysis in relation to B-type natriuretic peptide as a clinical prognosticator for heart failure patients [Електронний ресурс] / S. N. Chang, Y. H. Lai, C. H. Yen Lee [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (12). – Режим доступу до журн. : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0115260>.

442. Особливості структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з різними типами ремоделювання / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, Є. Ю. Тітов [та ін.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2014. – № 5. – С. 44–49.

443. 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.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21 (10). – P. 1138–1144.

444. Взаємозв'язок між показниками добового моніторингу артеріального тиску та деформацією і швидкістю деформації міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу / В. М. Коваленко, О. Г. Несукай, Є. Ю. Тітов [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 2. – С. 26–33.

445. The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes / A. O. Ciobanu, C. L. Gherghinescu, R. Dulgheru [et al.] // Maedica. – Buchar., 2013. – Vol. 8 (2). – P. 129–136.

446. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis / T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z. B. Popović [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2013. – Vol. 26 (2). – P. 185–191.

447. Early impairment of contractility reserve in patients with insulin resistance in comparison with healthy subjects [Електронний ресурс] / C. Cadeddu, S. Nocco, D. Piano [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 12 (66). – Режим доступу до журн. : <http://www.cardiab.com/content/12/1/66>.

448. Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study / C. J. Roos, A. J. Scholte, A. V. Kharagjitsingh [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 41–47.

449. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study / A. Zoroufian, T. Razmi, M. Taghavi-Shavazi [et al.] // Echocardiography. – 2014. – Vol. 31 (4). – P. 456–463.

450. The influence of dipper/nondipper blood pressure patterns on global left ventricular systolic function in hypertensive diabetic patients: a speckle tracking

study / E. Kalaycıoğlu, T. Gökdeniz, A. Ç Aykan [et al.] // Blood Press. Monit. – 2014. – Vol. 19 (5). – P. 263–270.

451. Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes / Z. Y. Fang, J. Sharman, J. B. Prins [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28 (7). – P. 1643–1648.

452. Reusch J. E. Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment / J. E. Reusch, M. Bridenstine, J. G. Regensteiner // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 77–86.

453. Diagnostic accuracy of heart-rate recovery after exercise in the assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy / J. W. Sacre, C. L. Jellis, J. S. Coombes [et al.] // Diabet. Med. – 2012. – Vol. 29 (9). – P. 312–320.

454. Heart rate recovery in exercise test in diabetic patients with and without microalbuminuria / A. Pourmoghaddas, A. Moghaddasian, M. Garakyaraghi [et al.] // ARYA Atheroscler. – 2013. – Vol. 9 (3). – P. 167–171.

455. Yiu K-H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications / K-H. Yiu, H-F. Tse // J. Hum. Hypertens. – 2008. – Vol. 22. – P. 380–388.

456. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly / R. Deo, N. Sotoodehnia, R. Katz [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2010. – Vol. 3. – P. 159–164.

457. Mountantonakis S. Biomarkers in atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death / S. Mountantonakis, R. Deo // Cardiovasc. Ther. – 2012. – Vol. 30 (2). – P. 74–80.

458. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease / A. González, B. López, S. Ravassa Loperena [et al.] // Endocrine. – 2012. – Vol. 42 (1). – P. 9–17.

459. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, О. І. Рокита [та ін.] // Серце і судини. – 2014. – № 1. – С. 34–44.



460. Сіренко Ю. М. Ефективність та безпечність застосування фіксованої комбінації периндоприл + амлодипін у гіпертензивних пацієнтів, які лікуються амбулаторно / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1 (27). – С. 29–38. ДУБЛЬ № 38

461. Неконтролируемая артериальная гипертония - новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология. – 2012. – № 2. – С. 29–35.

462. Повышение эффективности контроля артериальной гипертензии при применении фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина / О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова, Ю. А. Лутай [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2015. – № 5 (121). – С. 118–122.

463. Mourad J. J. Which patients benefit the most from the perindopril/amlodipine combination / J. J. Mourad // J. Hypertens. – 2011. – Suppl. 1. – P. 23–28.

464. Искандеров Б. Г. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели внутривисочечной гемодинамики и функциональное состояние почек у больных эссенциальной артериальной гипертонией / Б. Г. Искандеров, З. М. Будаговская, О. Н. Сисина // Терапевт. арх. – 2013. – № 5. – С. 78–83.

465. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy / R. J. Tapp, A. Sharp, A. V. Stanton [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55 (17). – P. 1875–1881.

466. Left ventricular chamber and myocardial systolic function reserve in patients with type 1 diabetes mellitus: insight from traditional and doppler tissue imaging echocardiography / V. Palmieri, B. Capaldo, C. J. Russo [et al.] // Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – P. 848–856.

467. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic

Study of Atherosclerosis / E. Y. Choi, B. D. Rosen, V. R. Fernandes [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (30). – P. 2354–2361.

468. Impaired systolic dysfunction of left ventricular longitudinal fibers: a sign of early hypertensive cardiomyopathy / S. N. Koulouris, K. G. Kostopoulos, K. A. Triantafyllou [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2005. – Vol. 28 (6). – P. 282–286.

469. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry / S. Perlini, M. L. Muiesan, C. Cuspidi [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 678–683.

470. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography / V. Palmieri, C. Russo, E. A. Palmieri [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10 (6). – P. 745–752.

471. Impact of malignant arterial hypertension on the heart / P. Gosse, P. Coulon, G. Papaioannou // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29 (4). – P. 798–802.

472. Определение активности ренина плазмы как стратегия выбора и изменения антигипертензивной терапии / О. А. Кравцова, Ю. В. Котовская, Е. А. Павлова [и др.] // *Артериальная гипертензия.* – 2013. – № 5. – С. 29–37.

473. Does aliskiren influence the changes of global longitudinal strain in patients with diastolic dysfunction? / E. Manov, N. Runev, S. Naydenov [et al.] // *J. of USA-China Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10 (5-6). – P. 146–152.

474. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure / P. M. Mottram, B. Haluska, R. Leano [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (5). – P. 558–565.

475. A randomized study of the beneficial effects of aldosterone antagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome / W. Kosmala, M. Przewlocka-Kosmala, H. Szczepanik-Osadnik [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (12). – P. 1239–1249.

476. Usefulness of speckle tracking echocardiography in hypertensive crisis and the effect of medical treatment / M. Alam, L. Zhang, M. Stampehl [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112 (2). – P. 260–265.

477. Evaluation of the dose-response relationship of amlodipine and losartan combination in patients with essential hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, factorial, phase II, multicenter study / C. G. Park, H. J. Youn, S. C. Chae [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2012. – Vol. 12 (1). – P. 35–47.

478. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study / B. K. Hong, C. G. Park, K. S. Kim [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2012. – Vol. 12 (3). – P. 189–195.

479. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / L. H. Lindholm, H. Ibsen, B. Dahlöf [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359 (9311). – P. 1004–1010.

480. Jin H. Angiotensin type-1 receptor blockade with losartan increases insulin sensitivity and improves glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes and nephropathy / H. Jin, Y. Pan // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1943–1949.

481. Improved insulin sensitivity by the angiotensin II-receptor blocker losartan is not explained by adipokines, inflammatory markers, or whole blood viscosity / T. A. Aksnes, I. Seljeflot, P. A. Torjesen [et al.] // *Metabolism.* – 2007. – Vol. 56 (11). – P. 1470–1477.

482. Losartan and amlodipine on myocardial structure and function: a prospective, randomized, clinical trial / R. Fogari, A. Mugellini, M. Destro [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29 (1). – P. 24–31.

483. The effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension (J-ELAN) study / K. Yamamoto, H. Ozaki, K. Takayasu [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34 (3). – P. 325–330.

484. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve longitudinal myocardial deformation to a greater extent than angiotensin receptor blockers in

hypertensives: a 3 year follow-up study / I. Ikonomidis, P. Trivilou, H. Triantafyllidi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (suppl. 1). – P. 378.

485. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction / N. Hasselberg, K. Haugaa, S. Sarvari [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16 (2). – P. 217–224.

486. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial / M. M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (5). – P. 552–557.

487. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II / A. González, B. López, S. Ravassa [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39 (1). – P. 75–80.

488. Synergism of simvastatin with losartan prevents angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis in vitro / J. Xu, X. W. Lü, Y. Huang [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 61 (4). – P. 503–510.

489. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes / D. Aronson // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21 (1). – P. 3–12.

490. Hyperglycemia enhances function and differentiation of adult rat cardiac fibroblasts / P. Shamhart, D. Luther, R. Adapala [et al.] // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 84–90.

491. The effect of gypenosides on cardiac function and expression of cytoskeletal genes of myocardium in diabetic cardiomyopathy rats / M. Ge, S. Ma, L. Tao [et al.] // *Am. J. Chin. Med.* – 2009. – Vol. 37 (6). – P. 1059–1068.

492. Jougasaki M. Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation / M. Jougasaki // *Adv. Clin. Chem.* – 2010. – Vol. 52. – P. 41–76.

493. Mechanisms of increased susceptibility to angiotensin II-induced apoptosis in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats /

S. Ravassa, M. Fortuño, A. González [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 1065–1071.

494. Angiotensin II, mitochondria, cytoskeletal, and extracellular matrix connections: an integrating viewpoint / E. Cavanagh, M. Ferder, F. Inserra [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 550–558.

495. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria / D. Coletta, L. Mandarino // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 301. – P. 749–755.

496. Энергетический дефицит как возможный фактор индукции каспазозависимого апоптоза клеток миокарда левого желудочка при генетически обусловленной и вторичной артериальной гипертензии / М. М. Азова, М. Л. Благоднаров, Е. А. Демуров [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2012. – № 6. – С. 800–802.