МОЗ України

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

|  |  |
| --- | --- |
|  | На правах рукопису |

**Лозинський Сергій Едуардович**

Гриф

Прим. № \_\_\_\_

УДК 616.12-008.331.1-037-084(477.44)

**Прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у мешканців Поділля шляхом розвитку концепції гіпертензивного серця, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину-ІІ першого типу**

**14.01.11 – кардіологія**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Науковий консультант  Жебель Вадим Миколайович,  доктор медичних наук, професор |

Вінниця – 2017

ЗМІСТ

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**...................................................5

**ВСТУП**...........................................................................................................7

**РОЗДІЛ 1.** Огляд літератури.....................................................................16

1.1. Артеріальна гіпертензія та гіпертензивне серце при гіпертонічній хворобі: взаємозв’язки та закономірності формування і прогресування........18

1.2. Генетичні фактори формування артеріальної гіпертензії та гіпертензивного серця. Роль поліморфізму гена АТР1......................................25

1.3. Методи діагностики гіпертензивного серця......................................31

1.4. Аналіз пульсової хвилі як метод стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу. Зв’язок параметрів пульсової хвилі з іншими методами дослідження...........................................................................................................37

1.5. Основні тенденції сучасної фармакотерапії ГХ у контексті концепції гіпертензивного серця.........................................................................42

1.6. Фармакогенетичні аспекти антигіпертензивної терапії..................47

1.7. Роль спадкового анамнезу в діагностиці гіпертонічної хвороби....52

**РОЗДІЛ 2.** Характеристика контингентів обстежених та методів дослідження...........................................................................................................57

2.1. Дизайн дослідження............................................................................57

2.2.Характеристика контингентів обстежених першого етапу дослідження...........................................................................................................59

2.3.Характеристика контингентів обстежених другого етапу дослідження...........................................................................................................63

2.4.Ехокардіографія....................................................................................66

2.5. Аналіз пульсової хвилі........................................................................67

2.6. Методика оцінки динаміки УЗД параметрів.....................................70

2.7. Добовий моніторинг артеріального тиску та ЕКГ............................78

2.8. Дослідження поліморфізму гена ангіотензинових рецепторів першого типу (АТР1).............................................................................................79

2.9. Статистичні методи обробки отриманих даних...............................80

**РОЗДІЛ 3.** Стан серцево-судинної системи у хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Поділля.................................................................................81

3.1. Вікові аспекти формування органічних та функціональних змін у нормотензивних та гіпертензивних мешканців Поділля за даними ехокардіографії......................................................................................................81

3.2. Роль апланаційної тонометрії для стратифікації ризику пацієнтів різних вікових груп. Обґрунтування впровадження нового показника – індексу віку судин.................................................................................................89

3.3. Прогнозування адекватної маси лівого шлуночка в осіб з нормальним АТ та у хворих на гіпертонічну хворобу.....................................105

3.4. Роль різних методів оцінки артеріального тиску для прогнозування адекватної маси лівого шлуночка та формування гіпертрофії......................111

3.5. Діагностична цінність ЕКГ критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка у порівнянні з даними ехокардіографії................................................................121

**РОЗДІЛ 4.** Прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби та гіпертензивного серця....................129

4.1. Комплексна оцінка стану здоров’я та ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ мешканців Подільського регіону..................................................................................................................129

4.2. Порівняльна характеристика АТ на основі різних методів його оцінки. Місце самооцінки «звичного» АТ серед методів вимірювання АТ та її значення для прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка ............................137

4.3. Структурно-функціональні зміни лівого шлуночка при тривалому спостереженні хворих на гіпертонічну хворобу...............................................145

4.4. Віддалені наслідки ГХ у мешканців Поділля. Асоціації зі структурно-функціональними порушеннями серцево-судинної системи.................................................................................................................149

4.5. Прогностичне значення показника неадекватності маси лівого шлуночка..............................................................................................................159

**РОЗДІЛ 5.** Роль генетичних факторів у формуванні фенотипу гіпертонічної хвороби та ефективності її лікування........................................166

5.1 Поліморфізм АТР1 як предиктор формування гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка..............................................................................167

5.2. Прогнозування ефективності антигіпертензивної терапії у хворих Подільського регіону з урахуванням ролі поліморфізму АТР1......................176

**РОЗДІЛ 6.** Порівняльний аналіз ефективності антигіпертензивної терапії з використанням інгібітору АПФ раміприлу та антагоніста ангіотензинових рецепторів олмесартану........................................................183

**РОЗДІЛ 7.** Аналіз та узагальнення результатів дослідження.............200

**ВИСНОВКИ** ............................................................................................230

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**.........................................................232

# **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**...........................................233

**Перелік умовних скорочень**

А – швидкість діастолічного потоку у фазу систоли передсердь

А1166С – поліморфний ген рецептора ангіотензину-ІІ першого типу

AIx – індекс аугментації

AIx75 – індекс аугментації, стандартизований для частоти серцевих скорочень 75 за 1 хвилину

E – швидкість раннього діастолічного потоку

Е’ – швидкість руху мітрального кільця у фазу ранньої діастоли

TE – тривалість фази ранньої діастоли

TA – тривалість систоли передсердь

DT – тривалість періоду децелерації ранньої діастолічної фази

АГ – артеріальна гіпертензія

АГТ – антигіпертензивна терапія

АПФ – ангіотензин перетворюючий фермент

АТР1 – рецептори ангіотензину-ІІ першого типу

ВТС – відносна товщина стінок

ГБХ – гіпертензія білого халату

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ГХТ – гідрохлортіазид

ДАТ\_акт – середній рівень діастолічного АТ в активний період доби

ДАТ\_пас – середній рівень діастолічного АТ в пасивний період доби

ДІ – діурнарний індекс

ЕКГ - електрокардіограма

ЕхоКГ - ехокардіографія

ІВС – індекс віку судин

ІГ\_САТ\_акт

ІГ\_САТ\_пас

іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка

КСР – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка

ЛП – діаметр лівого передсердя

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

ПХ – прихована (маскована) гіпертензія

САТ\_акт – середній рівень систолічного АТ в активний час доби

САТ\_пас – середній рівень систолічного АТ в пасивний час доби

СД\_ДАТ – середній добовий діастолічний артеріальний тиск

СД\_САТ – середній добовий артеріальний тиск

СНЗ\_ДАТ – ступінь нічного зниження діастолічного артеріального тиску

СНЗ\_САТ– ступінь нічного зниження систолічного артеріального тиску

ІГ\_ДАТ\_акт– індекс гіпертензії діастолічного тиску в активний період доби

ІГ\_ДАТ\_пас – індекс гіпертензії діастолічного тиску у пасивний період доби

ТмМШП – товщина міокарда міжшлуночкової перетинки

ТмЗСЛШ – товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночка

ФВ – фракція викиду

ЦДАТ – центральний діастолічний артеріальний тиск

ЦКСАТ – центральний кінцевий систолічний артеріальний тиск

ЦСАТ – центральний систолічний артеріальний тиск

ЦПХ – центральна пульсова хвиля

ШРПХ – швидкість розповсюдження пульсової хвилі

**Вступ**

**Актуальність теми.** Гіпертонічна хвороба посідає одне з перших місць у світі у структурі захворюваності населення розвинених країн. Сучасний аналіз показує, що у загальній популяції поширеність АГ складає від 20 до 45% . Очікується, що у 2025 році в світі кількість хворих на АГ зросте на 60% за чверть століття і сягне 1,56 млрд. осіб. За даними NHANES, представленими у звітах цієї організації з 2007 по 2010 роки, у США – країні з найбільшими у світі витратами на охорону здоров’я, – у 50% гіпертензивних пацієнтів цільові рівні АТ не досягаються. Фахівці зазначають, що головними причинами цього є лікарська інерція та низька відданість лікуванню, а головною запорукою покращення існуючого стану речей може стати спрощення режиму дозування за рахунок фіксованих комбінацій [127].

В Україні становище цієї проблеми має загрозливий характер: за даними епідеміологічних досліджень 33% населення страждає на артеріальну гіпертензію. Її тяжкі наслідки, в першу чергу, інсульти та інфаркти, стають причинами інвалідності та смерті значної кількості українців. Після прийняття Програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні значно збільшилось виявлення хворих з АГ, проте залишається незмінно низькою частка тих, хто ефективно лікується (8% у сільській місцевості та 14% у жителів міст, за даними 2010 року) [18]. Згідно даних за 2009-2013рр., намітилась тенденція до стабілізації ситуації, первинна захворюваність на всі форми гіпертонічної хвороби знизилась на 6,8%, хоча при цьому загальна поширеність зросла на 7,9%. За даними офіційної статистики, у 2016 році в Україні поширеність гіпертонічної хвороби дорівнювала 47,3% серед чоловіків та 46,3% – серед жінок [20] . У 27% з тих, хто звертається до закладів охорони здоров’я, реєструють АГ[7]. Тому покращення діагностики та оптимізація лікування хворих на гіпертонічну хворобу залишається однією з провідних задач кардіології.

До теперішнього часу в переважній більшості випадків встановити причини підвищення тиску не вдається. Велика кількість уже відомих патогенетичних механізмів гіпертензії дають підстави вважати дану патологію поліетіологічною. Оскільки практично всі відомі механізми регуляції АТ знаходяться під генетичним контролем, на сучасному етапі домінує теорія АГ як полігенної патології з численними механізмами регуляції АТ. У цих умовах прогнозування перебігу АГ і, зокрема, ГХ, є складним завданням.

Найбільш потужною системою підтримання рівноваги в організмі є ренін-ангіотензин-альдостеронова система. Тому саме генам, відповідальним за окремі компоненти цієї системи, надається особливого значення [190]. Одним з таких компонентів являється рецептор до ангіотензину, який контролюється відповідним геном. До теперішнього часу існують суперечності щодо можливої ролі поліморфізму цього гена у виникненні гіпертонічної хвороби та формуванні окремих її проявів, у т.ч., так званого «гіпертензивного серця».

Відомо, що причинами активних зусиль, спрямованих на нормалізацію АТ при гіпертензії, є зв’язок останньої з ураженням судин органів-мішеней: серця, головного мозку, нирок, сітківки. Тому останнім часом відбулося зміщення акцентів у лікуванні артеріальних гіпертензій з суто антигіпертензивної терапії – до органопротективної, такої, що зменшує ймовірність найпоширеніших серцево-судинних подій. Отже, розробка відносно нової концепції гіпертензивного серця, яка інтегрує в собі, окрім загальновідомої гіпертрофії лівого шлуночка, інші асоційовані з гіпертензією патологічні прояви: зміни судин серця, у т.ч., мікроциркуляторного русла, та фіброз, стала одним з пріоритетів сучасної кардіології.

По мірі набуття нових знань про формування змін, характерних для гіпертензивного серця, стає все більш очевидно, що мінливість патологічних ознак у окремих індивідуумів великою мірою залежить від генетичної основи. Враховуючи наукові докази генетичного контролю АТ та асоційованих з ним патологічних процесів у серці, вирішення цієї проблеми, швидше всього, буде полягати в площині вивчення взаємозв’язків контролюючих генів та продуктів реалізації генетичної програми на різних рівнях організації: від біологічно активних речовин до органів та систем всього людського організму.

Одним з добре відомих механізмів регуляції АТ є ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), у функціонування якої значний внесок робить ген рецептора ангіотензину-ІІ типу 1 (АТР1). Тому прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики ГХ з урахуванням структури цього гена є актуальним завданням сучасної кардіології.

Аналіз досліджень, у яких раніше вивчали цю проблему, вказує на суттєві коливання розподілу різних варіантів структури гена АТР1, або, іншими словами, поліморфізму гена АТР1 в залежності від географічного регіону. Тому дослідження, проведене у подільській популяції може доповнити існуючі нині відомості про значення поліморфізму гена АТР1.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є частиною наукової роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова 0116U005376 «Прогнозування перебігу та ефективності лікування серцево-судинних захворювань з урахуванням регуляторної ролі генів та активності біомаркерів, що приймають участь в формуванні фенотипу хвороби».

**Мета дослідження.** Удосконалити прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби у мешканців Поділля шляхом розвитку концепції гіпертензивного серця з урахуванням поліморфізму гена ангіотензинових рецепторів першого типу (A1166C).

**Завдання дослідження:**

1. Виділити найбільш вагомі фактори, що визначають масу міокарда ЛШ в осіб з нормальним АТ та хворих на АГ. Розробити методи індивідуального прогнозування маси міокарда лівого шлуночка на основі даних ехокардіографії та артеріального тиску, визначеного методами офісного АТ, добового моніторування АТ, самостійного денного моніторування та апланаційної тонометрії.
2. Визначити відмінності вікової динаміки, що відрізняють хворих на ГХ від нормотензивних осіб, використовуючи методи ехокардіографії, апланаційної тонометрії, добового моніторування АТ.
3. Провести аналіз перебігу гіпертонічної хвороби та ефективності її лікування у мешканців Поділля в реальних умовах, визначивши, зокрема асоціації між гіпертрофією лівого шлуночка та частотою виникнення інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровотоку.
4. Встановити прогностичну роль показника неадекватності маси лівого шлуночка значенням артеріального тиску як фактору ризику інфаркту міокарда та інсульту, а також визначити можливості використання самостійної оцінки рівня власного АТ хворим для прогнозування величини належної маси міокарда лівого шлуночка.
5. Провести пошук можливих відмінностей структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка у хворих на ГХ, що успадкували захворювання від батька, або матері, або обох батьків.
6. Оцінити відмінності маси міокарда лівого шлуночка серед носіїв різних варіантів поліморфізму гена АТР1, як поміж нормотензивних осіб, так і поміж хворих на ГХ,
7. Базуючись на концепції гіпертензивного серця з урахуванням поліморфізму гена А1166С визначити шляхи оптимізації лікування гіпертонічної хвороби на основі препаратів групи інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину.

*Об’єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба в мешканців Подільського регіону України.

*Предмет дослідження:* параметри ехокардіографії, стан гемодинаміки та гіпертензивне ремоделювання міокарда, особливості успадкування гіпертонічної хвороби, генетичний поліморфізм рецептора А1166С, добовий профіль артеріального тиску, параметри центральної аортальної хвилі, вплив лікування на рівень АТ та вищезазначені процеси та параметри.

**Методи дослідження:**

1. Загальне клінічне обстеження
2. Ретроспективне опитування щодо перебігу ГХ, супутньої патології та спадковості із самостійною оцінкою «звичного» рівня АТ
3. Дослідження поліморфізму гена АТР1 методом полімеразної ланцюгової реакції
4. Ехокардіографія
5. Стандартна 12-канальна електрокардіографія
6. Офісне вимірювання АТ
7. Добове моніторування АТ
8. Апланаційна тонометрія периферичних артерій

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в розробці концепції гіпертензивного серця встановлена залежність між добутком КДР × САТ та ММЛШ, на основі чого розроблені формули розрахунку індивідуальних значень іММЛШ, адекватних існуючому рівню АТ (адекватного іММЛШ).

Доповнено наукові дані відносно прогностичного значення неадекватної рівню АТ ММЛШ для виникнення інфаркту міокарда при гіпертонічній хворобі, яка не супроводжується гіпертрофією ЛШ. Показано різну інформативність кількісного ЕКГ-критерію Rautaharju у чоловіків та жінок Подільського регіону для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка.

Уперше показана висока відтворюваність показників іММЛШ, обчислених за алгоритмом Rautaharju, що дозволяє використовувати ЕКГ для тривалого динамічного спостереження за пацієнтами з гіпертензивним серцем.

Отримала подальший розвиток гіпотеза про існування феномену материнської компоненти успадкування гіпертонічної хвороби. Зокрема, в популяції Подільського регіону України встановлена роль жінок, хворих на ГХ, як пріоритетних кондукторів захворювання.

Уперше продемонстроване значення самооцінки хворим власного АТ для прогнозування маси міокарда лівого шлуночка. Це дозволяє індивідуалізувати антигіпертензивну терапію і підвищити ефективність лікування у мешканців Поділля.

Створена медична модель типового хворого на ГХ мешканця Поділля. Виявлені основні фактори негативної самооцінки перебігу ГХ жителями Поділля – задишка та часті гіпертонічні кризи. Встановлено, що ГЛШ у хворих на ГХ мешканців Поділля асоціюється з 4-кратним підвищенням ризику інфаркту міокарда у хворих на ГХ впродовж 5 років. Отримані дані щодо ролі поліморфізму АТР1 у формуванні АГ та ГЛШ при ГХ у мешканців Поділля. Зокрема, присутність алелі С асоціюється з більшими значеннями САТ, ДАТ та іММЛШ.

Встановлена різна роль ефективної та неефективної антигіпертензивної терапії у протидії процесам гіпертензивного ремоделювання серця при гіпертонічній хворобі. Показано, що ефективна АГТ у хворих на ГХ мешканців Поділля зменшує у 4 рази ризик виникнення гострого порушення мозкового кровотоку у 5-річний термін та асоціюється зі зменшенням іММЛШ.

Розроблено підходи диференційованого застосування інгібіторів АПФ та антагоністів АТР1 в залежності від будови гена АТР1. Зокрема, показана асоціація присутності алеля С у структурі гена АТР1 з кращими результатами антигіпертензивної терапії, як з точки зору досягнення цільових значень АТ, так і з огляду на зменшення іММЛШ. Виявлені відмінності антигіпертензивного та антиремоделювального ефектів інгібітору АПФ раміприлу та антагоніста АТР1 олмесартану, пов’язані з поліморфізмом АТР1 у хворих на ГХ. Наукова новизна підтверджена 3 державними патентами на корисну модель.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано для прогнозування виникнення серцево-судинних ускладнень, особливо в осіб з нормальною масою лівого шлуночка, обчислювати коефіцієнт адекватності маси міокарда лівого шлуночка.

Розроблені рекомендації щодо диференційованого гендерного підходу до використання ЕКГ-методу Rautaharju для кількісного визначення маси міокарда лівого шлуночка. Вони дозволяють покращити діагностику гіпертрофії лівого шлуночка та спостереження за її динамікою сімейним лікарям, терапевтам, кардіологам.

Впроваджено в практику новий спосіб визначення жорсткості судин за допомогою «Індексу Віку Судин»», який спрощує інтерпретацію даних апланаційної тонометрії периферичних артерій, таким чином покращує діагностику гіпертонічної хвороби лікарями кардіологами.

Запропоновано спосіб диференційованого застосування інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину у мешканців Поділля, носіїв поліморфних генів ангіотензинових рецепторів, що сприяє оптимізації лікування хворих на гіпертонічної хвороби у мешканців Поділля.

**Впровадження отриманих результатів.** Отримані результати впроваджено в практику консультативного диспансерного та терапевтичного відділень Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення, Військово-медичного центру Центрального Регіону, м. Вінниця, КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради, Закарпатського обласного кардіологічного диспансеру, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру, Центрального військового клінічного санаторію «Хмільник», вони використовуються у навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно обґрунтував актуальність цього дослідження, сформулював його мету і завдання, провів аналіз результатів клінічних, ехокардіографічних досліджень, добового моніторингу АТ, апланаційної тонометрії та ЕКГ, здійснював спостереження за всіма хворими, яким проводилось лікування у рамках дослідження. Статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, наукової новизни і практичної значимості отриманих результатів, а також підготовка публікацій, написання та остаточне оформлення всіх розділів дисертаційної роботи були зроблені здобувачем самостійно.

Здобувач в дисертаційній роботі не використовував ідеї та/або розробки, які належать співавторам, разом з якими були опубліковані наукові праці.

**Апробація результатів дисертації**. Результати дисертаційної роботи представлені та обговорені на таких наукових форумах: науково практичній конференції з міжнародною участю «Нові напрямки в діагностиці, лікуванні і профілактиці артеріальної гіпертензії та її ускладнень» (Харків, 19-20 листопада 2002 р.), на XV з’їзді терапевтів України (Київ, 21-23 квітня 2004), у програмі обласної конференції «Чорнобиль-біль України» (Вінниця, 26 квітня 2006 р.), Всеукраїнської науково-практичної конференції «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини» (Тернопіль, 19-20 жовтня 2006 р.), школи-семінару «Сучасні методи діагностики і лікування поліорганної патології у хворих з серцево-судинними захворюваннями» (Київ, 19 травня 2010 р.), науково-практичної конференції «Серце, судини, цукровий діабет: діагностика і лікування» (Київ, 12-13 квітня 2011), симпозіумі з міжнародною участю «Коморбідні стани в кардіології та функціональна діагностика серцево-судинної системи» (Київ, 1 березня 2013 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 стаття: 6 статей у виданнях, що входять до наукометричних баз даних та 15 у виданнях, рекомендованих МОН України. З них опубліковано одноосібно 9 статей та 12 у співавторстві. Оформлено 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір (комп’ютерну програму) та 2 державні патенти на корисну модель. Результати роботи представлені у 5 тезах доповідей.

**Розділ 1**

**Огляд літератури**

Про артеріальну гіпертензію можна говорити як про неінфекційну епідемію, що охопила у ХХ-ХХІ ст. країни всієї планети. Приблизно третина всього дорослого населення світу страждає від підвищеного артеріального тиску. Артеріальна гіпертензія, і в першу чергу, гіпертонічна хвороба посідає перше місце за внеском у смертність від серцево-судинних захворювань і формує основу для розвитку інших захворювань системи кровообігу та ускладнень, які є найбільш частою причиною смерті.

За результатами досліджень учених Міжнародного товариства з вивчення артеріальної гіпертензії, близько 54% всіх інсультів, 47% випадків ішемічної хвороби серця і 25% інших серцево-судинних захворювань зумовлені наявністю артеріальної гіпертензії. У поєднанні з такими поширеними факторами ризику, як дисліпідемія, надлишкова маса тіла, куріння і гіподинамія, АГ є причиною не менше 70–75% усіх інсультів і 80–90% випадків ішемічної хвороби серця.

АГ найбільш поширена у старших вікових групах, і більшість «гіпертоніків» – люди похилого віку. В епідеміологічному дослідженні, результати якого опубліковані в журналі «The Lancet», показано, що з кожним десятиліттям життя поширеність АГ збільшується приблизно на 10%, досягаючи максимуму (75%) в осіб віком понад 70 років. При поєднанні АГ та ІХС, яке спостерігають більш ніж у 60% пацієнтів, значно зростає ризик таких небезпечних для життя ускладнень, як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність. У 2008 р. в Україні зареєстровано всього 6 648 820 осіб пенсійного віку з ГХ (всі форми). Цей показник становить 59867,6 на 100 000 населення. Серед населення працездатного віку хворіють 5 021 591 (17 924,4 на 100 000 населення). Таким чином, у молодому віці поширеність АГ нижча, але чим раніше вона розвивається, тим суттєвіше впливає на тривалість життя, зменшуючи його. Відомо, що очікувана тривалість життя чоловіка, у якого у віці 35 років рівень артеріального тиску становить 120/80 мм рт. ст., – 76 років, у той час як при рівні артеріального тиску 150/100 мм рт. ст. – лише 55 років (за відсутності лікування) [10].

Враховуючи поширеність АГ, вплив на працездатність і якість життя пацієнтів, проведення адекватної антигіпертензивної терапії розглядають як пріоритетний напрямок первинної профілактики серцево-судинних ускладнень. За прогнозом спеціалістів, кількість хворих на АГ буде постійно збільшуватися і до 2025 р. у розвинених країнах досягне 413 млн., а в тих, що розвиваються, – 1,56 млрд. осіб [129].

Завдяки реалізації в Україні Державної програми боротьби із гіпертензіями вдалося досягти позитивної динаміки. Зростання показника поширеності АГ свідчить про краще виявлення цього захворювання. На цьому тлі намітилась тенденція до зниження кількості випадків інсульту і смерті від нього.

Відомо, що в окремих категоріях населення ризик серцево-судинних захворювань збільшується удвічі з кожним підвищенням рівня артеріального тиску на 20/10 мм рт. ст. (починаючи з 115/75 мм рт. ст.). Тож життєво важливим для профілактики інсультів і серцевих нападів є раннє виявлення і лікування АГ. Нажаль, серед міських мешканців лише 63% хворих на АГ (60% чоловіків і 68% жінок) знають про свій діагноз, а приймають антигіпертензивні засоби всього 38% хворих (27% чоловіків і 54% жінок). При цьому лікування є ефективним лише у 14%. Серед сільського населення обізнаність про наявність АГ досягає 68% (у тому числі 56% чоловіків і 87% жінок), охоплені медикаментозним лікуванням 38% (у тому числі 23% чоловіків і 56% жінок), а от ефективність лікування становить лише 8% [7]. Отже, для досягнення адекватного контролю над ситуацією необхідні подальші зусилля, велика частина яких спрямована на вчасну діагностику як самої гіпертензії, так і її наслідків.

**1.1. Артеріальна гіпертензія та гіпертензивне серце при гіпертонічній хворобі: взаємозв’язки та закономірності формування і прогресування**

Натепер розкриті численні механізми, що сприяють розвитку артеріальної гіпертензії, добре відомі патологоанатомічні зміни, що мають місце у хворих з високим АТ. Хоча при гіпертонічній хворобі можуть бути найрізноманітніші ураження, найбільших змін зазнають судини, в першу чергу ті, що локалізовані у так званих «органах-мішенях», що може призводити до таких порушень функції цих органів, які унеможливлюють звичну життєдіяльність людини і часто стають причиною її інвалідності та смерті. Саме ураження цих органів-мішеней у переважної більшості хворих визначає фенотип гіпертонічної хвороби.

Одним з найвідоміших елементів цього фенотипу є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). У сучасній науковій літературі майже однаково часто можна зустріти два терміни, подібні за значенням: «гіпертрофія лівого шлуночка» та «гіпертензивне серце» (hypertensive heart disease). На думку деяких дослідників, термін «гіпертензивне серце» більш точно відображає сутність процесів, що відбуваються у міокарді хворого на АГ, адже збільшення маси міокарда, тобто, його гіпертрофія є лише одним з багатьох процесів, що мають місце. Тому гіпертензивне серце – це нова парадигма змін у серці під дією підвищеного тиску [80]. Таку точку зору підтримують наступні факти.

Хоча вважають, що ГЛШ при гіпертензії є процесом проліферації саркомерів, внаслідок зростання напруження у міокарді [167], зміни відбуваються не тільки у скорочувальному міокарді. Більш правильно було-б охарактеризувати цей процес як гіпертензивне ремоделювання серця. Концепція ремоделювання спочатку була створена для описання анатомічних змін лівого шлуночка, що з’являються після інфаркту міокарда [163], але сьогодні під ремоделюванням міокарда розуміють різні зміни кардіоміоцитів, що, в свою чергу, змінюють структуру та функцію міокарда і з’являються у відповідь на інфаркт міокарда, перевантаження об’ємом чи тиском, при кардіоміопатіях, інфекціях та інтоксикаціях. Зокрема, гіпертензивне ремоделювання міокарда включає зростання апоптозу кардіоміоцитів, інтерстиціального та периваскулярного фіброзу, мікроциркуляторні зміни [81]*.*

Одним з механізмів втрати скорочувальної маси міокарда і його функції служить апоптоз. Спостерігається асоціація між активацією апоптозу та зменшенням кількості кардіоміоцитів при СН [111]*.* Каспаза-3 розщеплює білки серцевих міофібрил, що веде до порушення взаємодії «сила-кальцій» та АТФ-азної активності міофібрил. Крім того, вивільнення з мітохондрій цитохрому С під час апоптозу може порушувати окисне фосфорилювання та продукцію АТФ, що веде до нестачі енергії і порушення функції [156].

Міокардіальний фіброз, зв’язаний зі зростанням акумуляції волокон колагену І та ІІІ типу, також є ключовою ознакою гіпертрофічного ремоделювання міокарда. На теперішній час встановлено декілька механізмів, причетних до утворення надлишку колагену при ГЛШ [63]. Спочатку прискорюється синтез проколагену фібробластами, фібробластоподібними клітинами та міофібробластами. Далі активізується перетворення позаклітинного проколагену у фібрилярний колаген. Крім того, відбувається прискорення зборки фібрилярного білку і поперечне зв’язування для утворення волокон колагену. Накопиченню колагену сприяє, також, зменшення його деградації матріксними металопротеїназами.

Фіброз може сприяти зростанню ризику серцевих подій у пацієнтів з ГЛШ. Це реалізується декількома шляхами. По-перше, зв’язок між фіброзом та диcфункцією/недостатністю ЛШ вказує на роль фіброзу у формуванні серцевої недостатності [224]. Спочатку акумуляція волокон колагену веде до порушення показників релаксації, діастолічної функції та пасивної жорсткості, таким чином впливаючи на формування діастолічної дисфункції. Подальше накопичення фіброзної тканини супроводжується змінами просторової орієнтації волокон колагену, прогресуючим порушенням діастолічного наповнення та порушенням передачі скорочення і, в результаті, порушенням систолічної функції. По-друге, при ГЛШ порушується коронарний резерв, що може бути пов’язано з різними факторами, включаючи періваскулярний фіброз [184]. Доказом цього є зворотна кореляція кількості періваскулярного колагену з коронарним резервом у гіпертензивних пацієнтів. Оскільки встановлено, що у пацієнтів з аритміями значення маси лівого шлуночка (МЛШ) та кількості міокардіального колагену більші, ніж у пацієнтів без аритмій, хоча фракція викиду та частота стенозованих коронарних артерій приблизно однакова в обох групах, логічно вважати, що фіброз, може індукувати аномалії проведення і сприяти локальним аритміям «рі-ентрі». Крім того, оскільки встановлена ключова роль ектопічних фокусів у легеневих венах як тригерів виникнення фібриляції передсердь, ремоделювання та фіброз у передсердях вважається основним механізмом персистенції фібриляції.

Гіпертензивна ГЛШ характеризується різними структурними пошкодженнями дрібних інтраміокардіальних судин [101]. З одного боку, гіперплазія, гіпертрофія та порушення просторової орієнтації гладеньком’язових клітин, сприяючи розповсюдженню середньої оболонки в просвіт судини, викликають зростання відношення товщини медіального шару до просвіту та зменшенню максимальної поперечної площі інтраміокардіальних артерій. З іншого боку, щільність судин при ГЛШ відносно низька. Вважають, що це є результатом капілярного розрідження (наприклад, коли судин не вистачає або вони не перфузують) та неадекватного росту судин (порушення ангіогенезу) у відповідь на зростання м’язової маси. Ці мікроциркуляторні пошкодження разом зі зростаючим тонусом артеріол та ендотеліальною диcфункцією також обмежують коронарний резерв у гіпертензивних пацієнтів з ГЛШ.

Отже, зміни, що відбуваються у міокарді хворих на гіпертонічну хворобу, торкаються не тільки кардіоміоцитів, а практично всіх елементів серцевої стінки і полягають вони значно глибше, ніж вважали раніше. Тому прийшов час змінити парадигму гіпертрофії лівого шлуночка на парадигму гіпертензивного серця. Тим більше, що зазначені вище зміни спостерігаються в обох шлуночках, міжшлуночковій перетинці та передсердях хворих з гіпертонічною хворобою [81]. Використання даної термінології, на нашу думку, дозволяє розширити погляд на проблему гіпертензивного серця від вузького аспекту гіпертрофії лівого шлуночка до більш широкого поняття, яке включає порушення експресії генів, активацію апоптозу, зростання жорсткості, зміни міокардіальної мікроциркуляції.

Відомо, що ГЛШ – часта знахідка при артеріальних гіпертензіях (АГ) і її наявність у хворих з артеріальною гіпертензією значно погіршує прогноз захворювання [176]. Так, за даними Kannel W.B. et al. ГЛШ, діагностована методом ЕКГ, серед хворих з АТ більше 160/95 зустрічається у 10 разів частіше, ніж у нормотензивних пацієнтів [128]. Проте, хоча наявність зв’язку ГЛШ з АГ не викликає сумнівів [6], характер зв’язку залишається не до кінця зрозумілим. Наприклад, у хворих з аортальним стенозом характер гіпертрофії відрізняється від хворих з АГ: у них відносна товщина стінок ЛШ виявилась достовірно більшою, ніж при гіпертензії [154]. Отже, гемодинамічний фактор при АГ непрямо пов’язаний з ГЛШ. Це змушує дослідників шукати інші фактори впливу на міокард.

Добре відомо, що ожиріння є фактором ризику гіпертензії. Механізми реалізації цього ризику, можливо, полягають у модуляції взаємовідносин рівня АТ та МЛШ. Так, дослідники з ПАР повідомили, що згідно результатів їх дослідження нахил лінії регресії між рівнем САТ та ростовим індексом МЛШ суттєво залежав від ожиріння [207]. Іншими дослідниками було встановлено, що вже у підлітковому віці маса міокарда та рівень АТ є достовірно вищими у підлітків з ожирінням, ніж у їхніх однолітків без ожиріння, навіть після поправки на зріст [119]. Досліджуючи хворих з різними порушеннями толерантності до вуглеводів Kuch B. et al. встановили, що ІМТ та маса жиру у жінок з явними серцево-судинними захворюваннями, корелювали з масою міокарда та поширеністю концентричної ГЛШ, тоді як у чоловіків такого зв’язку встановити не вдалося [186]. Як виявилося, не тільки наявність ожиріння, але й його тривалість впливають на масу міокарда. Ybarra J. et al. показали, що 54% варіабельності товщини міжшлунчкової перетинки залежить від таких факторів, як тривалість ожиріння, стать, гіпертензія та інсулінорезистентність [232].

Варто зазначити, що у більшості публікацій, присвячених встановленню факторів, що визначають масу лівого шлуночка, АТ та ожиріння позиціонуються як найпотужніші складові прогнозу. Водночас, навіть ці фактори в окремих групах хворих мають різне значення. Отже, напевне, розвиток ГЛШ визначається не тільки рівнем АТ та ожирінням, але й іншими факторами.

Одним з можливих напрямків встановлення цих додаткових факторів є дослідження специфічних категорій хворих, таких, як пацієнти з хронічною хворобою нирок, цукровим діабетом, тиреотоксикозом, тощо. Наприклад, в одному дослідженні було показано, що маса міокарда нормотензивних гіперпаратіреоїдних хворих виявилась достовірно вищою ніж у групі здорових осіб [68], що вказує на значення паратіреоїдного гормону у формуванні ГЛШ. Повідомляється, також, про менш відомі фактори, що можуть впливати на МЛШ. Зокрема, у роботі Manunta P. et al. указується на достовірний зв’язок рівню оубаїн-подібного фактору та МЛШ [141].

Фактори соціального характеру теж можуть впливати на МЛШ. Наприклад, Baker B. et al. вивчали вплив подружнього статусу на динаміку МЛШ та добового рівню АТ у подружніх пар з помірною гіпертензією. По завершені дослідження, яке тривало 3 роки, було зроблено висновок, що характер подружніх стосунків, який оцінювали за допомогою анкетування, мав достовірний вплив на рівень діастолічного тиску та масу лівого шлуночка [204].

Згідно деяких робіт, не виключено, що ГЛШ може виникати не внаслідок гіпертензії, а одночасно з нею і навіть передувати останній. Зокрема, встановлено, що у тварин з генетично детермінованою АГ ремоделювання серця і судин може випереджати виникнення АГ. Такі дані, спочатку отримані на експериментальних моделях тварин, пізніше були підтверджені результатами клінічних досліджень.

У роботі De Simone G. et al. було показано, що маса ЛШ може бути предиктором виникнення АГ [84], а японські дослідники, обстежуючи нормотензивних чоловіків виявили, що зростання маси міокарда на 20г/м2 асоціюється зі зростанням САТ – на 5мм рт.ст., а ДАТ – на 4 мм рт.ст. впродовж наступних 6-8 років [140]. Згодом Izzo R. et al. було показано, що ГЛШ є незалежним фактором прогнозу неконтрольованої гіпертензії. Обстеживши 4693 хворих з АГ, вони дійшли висновку, що зі зростанням іММЛШ на кожні 5 г/м2 - ризик неконтрольованої гіпертензії збільшується на 5% [122]. Таким чином, є серйозні підстави вважати, що гіпертрофія лівого шлуночка, принаймні у частини хворих на ГХ, є не простим наслідком підвищеного тиску, а самостійним проявом захворювання, який, можливо, має свою генетичну основу.

Останніми роками відбулися суттєві зміни поглядів не тільки на виникнення, але й на регрес гіпертрофії. Раніше беззаперечно вважалося, що регрес гіпертрофії лівого шлуночка, який, як правило, відбувається під впливом активного медикаментозного лікування, покращує прогноз хворого. Така думка, головним чином, базується на результатах численних досліджень, що демонстрували вищий ризик у хворих з ГЛШ у порівнянні з тими, у кого була нормальна ММЛШ. Тому вплив регресу ГЛШ на подальший прогноз був вивчений недостатньо. Існували публікації, що непрямо свідчили на користь стратегії регресу ГЛШ. Наприклад, Gerstenblith G., Schulman S. P. показали, що на тлі регресу маси міокарда під дією антигіпертензивної терапії покращилось діастолічне наповнення лівого шлуночка [105]. Водночас прямих доказів покращення прогнозу внаслідок регресу ГЛШ не було.

У 2009 році Yasuno S. et al. оприлюднили результати спостереження за 1447 пацієнтами, яке тривало близько 3 років. На основі показника динаміки маси лівого шлуночка за перший рік спостереження було виділено 4 групи хворих: без гіпертрофії, з прогресуванням ГЛШ, з персистуючою ГЛШ та з регресом ГЛШ. Виявилось, що найнижчий ризик несприятливих подій був у хворих, які не мали ГЛШ. При цьому серед інших груп, у т.ч., пацієнтів з регресом ГЛШ, відмінність у ризику виявилась несуттєвою [231].

Нещодавно були представлені результати кумулятивного мета-аналізу, що включили дані 2-річного проспективного дослідження MAVI та ще 6 схожих досліджень із загальною кількістю 2954 обстежених. Вивчався вплив регресу маси лівого шлуночка на прогноз. Виявилося, що ризик небажаних подій у хворих з регресом ГЛШ був на 56% вищим ніж у хворих з нормальною масою ЛШ, що вказує на важливість, в першу чергу, попередження ГЛШ. Водночас, у хворих з персистуючою ГЛШ ризик виявився у двічі вищим (тобто, ще на 50% вище, ніж у хворих з регресом ГЛШ), що підтверджує необхідність досягнення регресу ГЛШ у випадку її наявності [205].

З початком використання добового моніторування АТ (ДМАТ) було встановлено, що рівень тиску, визначений цим методом, краще корелює з виразністю ГЛШ, ніж офісне вимірювання АТ [167]. Проте, при проведенні ДМАТ різними дослідниками визначались різні предиктори ГЛШ. Це і ранішній підйом АТ [150], і недостатній рівень зниження АТ [219] і зниження варіабельності АТ [178]. Інші автори заперечували існування деяких предикторів. Так, Drayer et al. у своїх дослідженнях не виявили прогностичного значення варіабельності АТ [82]. Існують свідчення того, що рівень нічного тиску має важливе значення для формування ГЛШ. Китайські дослідники виявили, що у гіпертензивних пацієнтів з ГЛШ середній рівень нічного систолічного тиску та співвідношення між нічним та денним САТ був достовірно вищим, ніж у групі хворих без ГЛШ [237]. В ході дослідження ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy) у хворих з недостатнім нічним зниженням АТ маса лівого шлуночка була достовірно більшою за тих, в кого було адекватне зниження. Слід зазначити, що обидві групи не мали відмінностей за статтю, віком, САТ, дисліпідемією та серцево-судинним анамнезом [158]. Отже, про зв’язок між нічним навантаженням тиском та масою лівого шлуночка існує дедалі більше аргументованих свідчень.

Відсутність однозначних закономірностей формування ГЛШ вказує на те, що формування гіпертензивного серця залежить від численних механізмів, роль яких відрізняється в різних індивідуумів. Надалі, переважання тих або інших механізмів формування гіпертензивного серця явно вказує на головуючу роль спадковості, а, отже генетичного контролю. Інакше кажучи, один той самий прояв – гіпертрофія лівого шлуночка, може бути як результатом реалізації генетичної програми, так і виникати відносно незалежно від гіпертензії, або формуватись внаслідок надмірного навантаження тиском. В останньому випадку, коли причинно-наслідковий зв’язок між гіпертензією та гіпертрофією дійсно існує, можливі два варіанта відповіді на гемодинамічне навантаження: адекватна рівню АТ гіпертрофія лівого шлуночка та неадекватна (надлишкова) ГЛШ. Можливо, саме тому існує велика варіабельність маси лівого шлуночка у осіб з однаковим рівнем артеріального тиску.

**1.2. Генетичні фактори формування артеріальної гіпертензії та гіпертензивного серця. Роль поліморфізму гена АТР1**

Оскільки структурні зміни міокарда знаходяться під генетичним контролем, їх можна уявити як послідовність експресії певних генів, що виражається у змінах активності локальних або циркулюючих молекул, які, в свою чергу, або стимулюють, або інгібують механізми ремоделювання. Нещодавні клінічні та експериментальні дані показали, що специфічні генетичні фактори такі, як варіанти гену АТР1 [201], локальне запалення при періваскулярній акумуляції макрофагів [38], фізико-хімічні фактори (наприклад, надмірне надходження речовин з активним киснем) [153], фактори оточуючого середовища (надлишок натрію в дієті) [218], можуть сприяти дисбалансу між про-ремоделювальними та контр-ремоделювальними молекулами.

Згідно сучасних поглядів, гіпертонічна хвороба є полігенним захворюванням. На даний час, за даними інтернет-ресурсу, присвяченого кандидатним генам гіпертензії (<http://cmbi.bjmu.edu.cn/genome/candidates/candidates.html>), налічується не менше 150 таких генів і цей перелік щороку розширюється. Більшість з цих генів, можуть бути відповідальними як за підвищення АТ, так і за формування гіпертензивного серця (ГС). Для пошуку нових кандидатних генів використовують декілька основних стратегій. Перша – це пошук генів, від яких залежать відомі патофізіологічні механізми регуляції АТ. Друга – виділення генів, відповідальних за виникнення АГ у родинах з рідкісними формами АГ, що успадковуються за Менделівським типом. Третій підхід – це повне сканування геному.

Альтернативний підхід, що усуває хоча б деякі складнощі вивчення АГ у людей, полягає у вивченні окремих спільних для людини та деяких тварин фенотипів АГ шляхом експериментального схрещування гіпертензивних та контрольних тварин, зокрема, щурів. Він передбачає, що АГ – це кількісний показник, що знаходиться під контролем багатьох генів. Визначення цих генів може проводитись шляхом картування так званих кількісних локусів (КЛ). Фенотипи можна зв’язати з КЛ за допомогою маркерів мікрооточення – коротких повторів ДНК, які відносно легко порахувати. Далі КЛ можна оцінити за допомогою логарифму відношення шансів (ЛВШ), яке має дорівнювати 3, щоб вважатись значимим. Логарифм відношення шансів, що дорівнює 3, відповідає 1000 кратному збільшенню шансів зв’язку. Тобто, певний кількісний результат, наприклад, підвищення АТ, у 1000 разів легше пояснити, приймаючи гіпотезу про наявність зв’язку фенотипу з КЛ, ніж відкидаючи її. Ще далі можна піти, замінюючи ділянки з донорської хромосоми хворої тварини на хромосому здорового реципієнта. Завдяки таким підходам вдалося виділити численні гени, які пов’язані з різними ознаками гіпертонічної хвороби, у т.ч., гіпертрофією лівого шлуночка, судинної стінки та власне самою АГ. Проте через етичні проблеми, дослідження АГ у людини можуть використовувати лише два основні підходи: це аналіз асоціацій та аналіз зв’язків.

Пошук асоціацій заснований на порівнянні частот певної алелі в уражених та неуражених осіб. Цей підхід у значній мірі залежить від підбору гіпертензивних та здорових людей з однаковою генетичною основою [136]. З огляду на це, найбільш перспективними виглядають дослідження, проведені у сіблінгів та близнюків. У 1999 році в рамках однієї з гілок дослідження MONICA проводили порівняння розмірів лівого шлуночка у 319 сіблінгів, які мали діагностовану ГЛШ, та 636 осіб, спеціально підібраних за статтю, віком, масою тіла, зростом, рівнем АТ та місцем проживання. Виявилось, що попре однаковий розмір порожнини ЛШ в обох групах, у сіблінгів спостерігалася більша товщина стінок серця [100].

У своєму дослідженні Swan L. et al. обстежили 51 пару монозиготних та 43 пари дизиготних здорових близнюків. Було встановлено, що після поправки на вік, стать, рівень АТ та вагу, не менше 50% варіабельності маси ЛШ було детерміновано генетично [30]. Отже, можна зробити висновок, що фактор спадковості є одним з визначальних у формуванні ГЛШ.

Як відмічають Е.В.Шляхто та А.О.Конради, серед генів, структурний поліморфізм яких обговорюється як фактор розвитку гіпертрофії міокарда і судинної стінки, на першому місці стоять гени білків ренін-ангіотензинової системи [34]. Тому саме вони представляють найбільшу цікавість як модулятори гіпертензивного ремоделювання.

Одним з таких генів є ген рецепторів першого типу до ангіотезину-ІІ (АТР1). Жваве обговорення можливої участі гена АТР1 у розвитку типового фенотипу гіпертонічної хвороби, включно з такими фундаментальними її ознаками як артеріальна гіпертензія та гіпертрофія міокарда, почалося з 1994 року, коли Bonnardeaux A. et al. [52] опублікували результати дослідження, в якому повідомляли, що частота виявлення алелі С поліморфної ділянки 1166 гена АТР1 серед гіпертензивних пацієнтів була достовірно більшою, ніж у нормотензивних осіб (0,36 проти 0,28, p<0,01). Проте у своїй роботі автори відмічали, що проведене ними дослідження сібсів не підтвердило значення поліморфізму АТР1 як генетичного фактору ризику [52].

Слід зазначити, що існує значна міжрегіональна варіабельність поліморфізму А1166С. Наприклад, серед мешканців Іспанії виявлялася значно більша, ніж у африканців, поширеність мутантного генотипу СС. Так, за даними Redon J. et al. 10,2% обстежених мали генотип СС [174], в той час, як серед нігерійців осіб з таким генотипом взагалі не було [49], а серед єгиптян носії СС генотипу зустрічались всього у 5% [47]. Згідно з даними, отриманими у мешканців Поділля, близько 20% населення має генотип СС [2]. Отже, наш регіон характеризується високою поширеністю так званого мутантного генотипу.

Було проведено досить багато досліджень щодо впливу поліморфізму АТР1 на його функціональну активність. Ці дослідження носили як клінічний, так і експериментальний характер (з використанням лабораторних тварин). Дані виявились суперечливими.

На лабораторних мишах було проведено дослідження, під час якого вдалося вивести лінію мишей, що мали не 2, як у звичайних мишей, а 3 та 4 копії гену АТР1. Виявилось, що миші з 4 копіями гену АТР1 мали менш виразну відповідь на А-ІІ. У мишей-самців рівень АТ, виміряного в спокої не залежав від кількості генів АТР1, в той час як у самиць простежувався достовірний зв’язок між кількістю генів АТР1 та АТ [210].

У клінічному дослідженні [80] було виявлено підвищену чутливість до А-ІІ у осіб, що мали алель С, хоча реакція на великі дози А-ІІ не відрізнялась, що, на думку дослідників, може бути додатковим фактором формування гіпертензії у носіїв C алеля. Виявлена несприятлива асоціація генотипу СС з оксидативним стресом. Наприклад, у осіб з СС генотипом у порівнянні з АА генотипом Vicy A.C. et al. [66] спостерігали в 5 разів вищий рівень карбоніл-протеїнів та майже вдвічі вищий рівень металопротеїнази –­ маркерів оксидативної модифікації протеїнів. Отже, складається враження, що генотип СС асоціюється з більшим ризиком серцево-судинних подій.

На цьому фоні контрастно виглядають результати інших дослідників. Так, Molsten A. et al. [149] виявили значно вищий ризик інсультів у хворих з генотипом AA. Дослідження Jacobi J. et al. не виявили різниці ані у рівні АТ, ані у будові лівого шлуночка між групами з різними варіантами поліморфізму А1166С [1]. Дослідники з Нігерії повідомили про вкрай малу поширеність алелі С (менше 1%) та відсутність впливу поліморфізму на рівень АТ [49]. El-Banawy et al. вивчали поширеність та роль А1166С поліморфізму серед хворих, що находяться на гемодіалізі та здорових мешканців Єгипту. За їхніми даними, у здорових єгиптян поширеність алелі С достовірно частіше зустрічалась серед пацієнтів, що знаходились на гемодіалізі. При цьому відмінностей у рівні тиску між власниками різних генотипів вони не відмітили [47].

Представлені вище результати отримані в ході невеликих досліджень. На їх фоні виділяється мета-аналіз китайських дослідників, що включав значно більшу кількість обстежуваних: у відібраних 30 дослідженнях взяли участь 6045 осіб основних груп та 5556 осіб груп контролю. Jia-Li Wang et al. встановили, що генотип АТР1 впливає на формування гіпертензії у китайській популяції [91]. Важливо, що хоча у цей мета-аналіз включались китайці різних етнічних груп, висновки у переважній більшості досліджень мали спільну спрямованість щодо ролі гена рецептора АТР1.

В Україні перші публікації щодо ролі поліморфізму АТР1 у виникненні серцево-судинних захворювань були виконані у популяції мешканців Полтави. І.П. Кайдашев та співавт. показали зменшення частоти генотипу АА у хворих на ГХ в 4 рази порівняно зі здоровими особами, а також асоціацію генотипу СС з раннім виникненням ГХ [8].

У роботі Тихонової С.А. повідомляється, що у мешканців Одещини - носіїв алеля С рівень АТ був вищим, ніж у носіїв алеля А, хоча при цьому різниці у структурних параметрах серцево-судинної системи не встановлено [30].

Дзяк Г.В. та співавт. вивчали вплив поліморфізму на перебіг ГХ у жителів Дніпропетровського регіону. Згідно результатів їхнього дослідження було встановлено асоціацію з більш тяжким перебігом ГХ у носіїв С алелі з точки зору добового профілю АТ та структурних порушень серця, якщо одночасно ці особи були носіями D-алеля гена іАПФ. Самостійного ж значення гена АТР1 не встановлено [5].

Співробітники кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ проводили дослідження щодо ролі А1166С поліморфізму в субпопуляції Поділля. Згідно результатів Гефтер Ю.О., у чоловіків Поділля, хворих на ГХ, розповсюдженість генотипу СС у 4 рази більша за здорових осіб, що збігається з даними дослідників з Полтави [95]. Це супроводжувалось більш виразною ГЛШ та вазоконстрикторною реакцією судин, ніж у носіїв інших варіантів гена АТР1.

У роботі Сакович О.О. показане більш часте виникнення СН у жінок постменопаузального віку, які є носіями алелі С [25].

Жебель В.М. та співавт. визначили, що у носіїв генотипу АА ймовірність розвитку захворювання на ГХ складає 33 %, для осіб із генотипом АС — 60 %, із генотипом СС — 79 %, а, отже, носійство алеля С та генотипів АС і СС визначає вірогідно більший ризик захворюваності на ГХ [2].

Результати аналізу літературних джерел дозволяють вважати, що А1166С поліморфізм гена АТР1 має певне значення з точки зору виникнення фенотипу гіпертонічної хвороби. При цьому, біологічне значення окремих варіантів поліморфізму, мабуть, суттєво залежить від регіональних особливостей геному в цілому, що, в свою чергу, визначається місцевістю, де проживає певна популяція. Тому саме регіональні дослідження дозволять максимально точно врахувати фактор поліморфізму АТР1 у комплексі діагностичних та лікувальних заходів.

**1.3. Методи діагностики гіпертензивного серця**

Встановлення діагнозу «гіпертензивне серце» суттєво змінює прогноз та лікувальну стратегію у хворого з АГ. Дослідження останніх років, які показали, що не тільки у тих хворих, які мають тенденцію до стійкої гіпертрофії, але й у тих, в кого вдається зменшити масу лівого шлуночка, у порівнянні з хворими без ГЛШ ризик виникнення серцево-судинних подій є достовірно вищим [205,231]. Тому діагностичні методи, в ідеалі, повинні давати можливість не тільки виявляти сформовану ГЛШ, але й вчасно виявляти найперші ознаки її формування. Аналіз існуючої на теперішній час інформації дозволяє сподіватись, що така діагностика – справа недалекого майбутнього і далі буде розглянуто методи, здатні на молекулярному рівні визначати порушення структури серця.

Проте нині провідним методом діагностики структурно-функціональних порушень залишається ехокардіографія. Як відмічає Harald Becher, вона була і залишається першим за значимістю методом візуалізації при всіх видах патології серця [21]. За даними Фремінгемського дослідження, поширеність ГЛШ за ЕКГ-критеріями становить лише 2,1%. Застосування ж ЕхоКГ дозволяє виявити ГЛШ у чоловіків – від 8% у групі до 30 років до 33% серед осіб, старших за 70 років. У жінок ці показники становлять, відповідно, – від 5 до 49%.

Стандарти встановлення ГЛШ за даними ЕхоКГ набувають певних змін. Це стосується як методів для обчислення величини маси лівого шлуночка так і межових значень, що відділяють норму від патології. Найчастіше значення маси лівого шлуночка отримують за допомогою формул для М-режиму, які базуються на даних кінцевого діастолічного розміру та товщини стінок лівого шлуночка. Найцитованішою у наукових публікаціях є формула Penn Convention [78]. Також широко використовують формулу ASE - (American Society of Echocardiography) [134]. Прості розрахунки, виконані Ковалева О.Н. та співавт. показали, що формула Penn Convention більш чутлива до збільшення товщини стінок та КДР, отже, ймовірність виявлення ГЛШ за формулою ASE нижча, ніж при використанні Penn Convention.

Методичні аспекти вимірювання структур серця здатні суттєво впливати на величину маси лівого шлуночка. Зокрема, різне врахування лінії розподілу між порожниною та стінкою серця (по верхньому краю, чи по нижньому краю) може визначати суттєву розбіжність у кінцевому результаті. За даними Foppa M. et al. використання методики вимірювання Penn Convention у порівнянні з ASE Convention може при оцінці того самого зображення призводити до розбіжності у 15% у чоловіків та 18% у жінок [104].

Важливим моментом для висновку про наявність в особи ГЛШ є індексація значень маси міокарда. Основною метою індексації є мінімізація помилкових висновків внаслідок значної варіабельності антропометричних характеристик обстежуваних таких, як зріст, маса тіла, стать, вік і т.д. Тому були запропоновані 2 основних способи індексації: по відношенню до площі поверхні тіла та до росту. Але намагання досягти мінімальної розбіжності між даними ехокардіографії та морфологічним еталоном у специфічних групах хворих призвело до значної кількості модифікацій індексування. Аналіз літературних джерел показує, що найчастіше науковцями та практичними лікарями використовується індексації до площі поверхні тіла (ППТ), розрахованої за формулою De Bois. У пацієнтів з ожирінням для індексації часто використовують зріст або зріст2,7. Існують і більш екзотичні способи індексації: ППТ1,5, зріст2,13, зріст3,0. Як справедливо відмічає Ковалева О.Н. та співавт., це «привносить елемент розгубленості в роботу учених та різко знижує взаєморозуміння практичних лікарів» [9].

Але не тільки індексація значень маси міокарда впливає на прийняття рішення про наявність ГЛШ. Адже в ході різних популяційних досліджень були отримані різні межові рівні норми і патології, тому існує безліч нормативів, що базуються на певних формулах розрахунку, індексації, залежності від статі та контингентах обстежених. Отже, виявлення гіпертрофії ехокардіографічним методом має велику залежність від того, якими методами його діагностики користується дослідник чи лікар.

Останнім часом намітилась тенденція до стандартизації діагностичних підходів. Згідно рекомендацій Європейської спілки ехокардіографістів (2007) пропонується вимірювання маси лівого шлуночка проводити за алгоритмом ASE з використанням рекомендацій ASE Convention, а у якості верхньої межи норми використовувати значення 95 г/м2 для жінок та 115 г/м2 для чоловіків [134].

При визначенні у обстежуваного гіпертрофії ЛШ треба враховувати, також іще одну обставину. Відомо, що швидкість прогресування ГЛШ, її виразність і, можливо, прогностичне значення суттєво залежать від етіологічного фактору. Тому для визначення гіпертрофії міокарда у хворих з АГ є всі підстави вважати рівень АТ та викликаного ним гемодинамічного навантаження визначальним фактором при встановленні діагнозу гіпертрофії ЛШ. Це підштовхнуло окремих дослідників до розробки індивідуальних нормативів і створення поняття «неадекватної маси лівого шлуночка» (inappropriate LV mass). Найвідоміший алгоритм обчислення неадекватної маси лівого шлуночка був запропонований наприкінці 90-х років [45]. За даними дослідників неадекватність МЛШ, встановлена згідно запропонованої авторами формули, була більшим фактором ризику, ніж традиційно визначена ГЛШ. Тому цей спосіб неодноразово використовувався при проведенні великих досліджень, таких як, LIFE, MAVI.

Але саме по собі виявлення ГЛШ не вичерпує можливості ЕхоКГ. Адже ті функціональні порушення, які відбуваються у гіпертрофованому міокарді і які складають сутність поняття гіпертензивного серця, також можна вивчати за допомогою ультразвукових методів дослідження. Зокрема, можна визначати стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. Діастолічна дисфункція, як прояв гіпертензивного серця, привертає увагу дослідників гіпертензивного серця, оскільки відомо, що більшість пацієнтів з АГ мають діастолічну дисфункцію [133]. За деякими даними, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою діастолічні порушення можуть з’являтись навіть за відсутності структурних аномалій міокарда. Наприклад, у гіпертензивних хворих без ознак гіпертрофії міокарда була виявлена асоціація між порушенням діастолічного наповнення та субнормальним метаболізмом високоенергетичних фосфатів [180]. Таким чином, рання діагностика діастолічних порушень дає можливість вчасно запобігти формуванню структурних змін, в першу чергу – ГЛШ, яка значно збільшує ризик виникнення серцево-судинних подій.

Доплерографія трансмітрального кровотоку (ТМК) на теперішній час є стандартним інструментом, який вперше дозволив відмовитися від катетеризації серця для оцінки діастолічної функції. Амплітудно-часові характеристики ТМК суттєво змінюються внаслідок зростання кінцевого діастолічного тиску у лівому шлуночку, що дозволяє визначати діастолічні порушення. Але оскільки параметри ТМК залежать, також, від інших факторів, наприклад, віку, фізичного стану особи, змінами ЧСС, перед- та постнавантаження [43], точність діагнозу, що базується лише на даних доплерографії ТМК невисока. Тому дослідження ТМК бажано доповнити або даними доплерографії легеневих вен, або тканинною доплерографією мітрального кільця. Тканинна доплерографія дозволяє виміряти швидкість руху мітрального кільця, що є відображенням скорочення та розтягнення міокардіальних волокон у повздовжньому напрямку [83, 192]. А оскільки, як показали дослідження деяких науковців, рух мітрального кільця менш вразливий до змін переднавантаження у порівнянні з потоком крові [88], тканинна доплерографія має перевагу у діагностиці діастолічної дисфункції. За даними досліджень, в ході яких визначали методом катетеризації кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку з одночасним виконанням тканинної доплерографії, було визначено, що найкраще корелює з даними катетеризації показник E/Ea – співвідношення між швидкостями ТМК та мітрального кільця у фазу пасивної діастоли. Згідно рекомендацій, про наявність у пацієнта діастолічної дисфункції свідчать значення Е/Еа>10, а на відсутність діастолічних порушень вказують значення E/Ea<8 [112]. На даний час проведення доплерографії ТМК, доповнене тканинною доплерографією мітрального кільця, є стандартом визначення діастолічної функції.

Протягом останніх десятиліть ультразвукові методи діагностики являються «золотим стандартом» об’єктивізації змін МЛШ, як основного маркера гіпертензивного серця. Дійсно, ультразвуковим технологіям притаманні досить висока точність, відтворюваність та неінвазивність. Спеціальні новітні технології (наприклад, точковий трекінг для оцінки напруження міокарда ЛШ) можуть бути корисними для виявлення ремоделювання міокарда, особливо, фіброзу [60].

Разом з тим, ультразвукові методи дослідження не позбавлені суттєвих недоліків. Ці недоліки можна розділити на технічні та технологічні. До найбільш проблемних технічних недоліків слід віднести незадовільну візуалізацію. За даними останніх популяційних досліджень, де у якості основного методу використовувалась ультразвукова діагностика, кількість пацієнтів із задовільною візуалізацією не перевищувала 85% [184]. За даними дослідження PICXEL, 2/3 всіх причин невключення у дослідження були пов’язані з розбіжностями оцінки тих самих даних ЕхоКГ різними дослідниками, а ще 1/3 – з поганою ехогенністю. Можна сподіватись, що з часом ці недоліки вдасться подолати, але основний технологічний недолік – низька розрізнювальна здатність ультразвукових хвиль, яка не дозволяє досліджувати окремі клітини, їх компоненти, активні молекули, змушує шукати інші технології.

Тривалий час досліджувати мікроскопічні об’єкти серцевої стінки можна було лише при патоморфологічному дослідженні. Але протягом останніх років з’явились технології неінвазивної діагностики з можливостями патоморфологічного дослідження. З огляду на ремоделювання міокарда, молекулярна візуалізація швидко прогресує, дозволяючи проводити візуалізацію та моніторування апоптозу, використовуючи 99mTc-мічений анексін А5, який зв’язується з кардіоміоцитами, що піддаються апоптозу [221] та синтезу колагену, використовуючи 99mTc-мічені пептиди, що зв’язуються з активованими фібробластами. Технологія заснована на відомій властивості фібробластів активувати ангіотензинові рецептори та деякі білки-інтегрини. Мічені радіоізотопом пептиди зв’язуються з активованими інтегринами, більшість з яких зосереджена у ділянці фіброзу, і виявляються за допомогою мікро- однофотонної комп’ютерної томографії. Використовуючи такий підхід вдалося візуалізувати ділянки інфаркту з практично повним підтвердженням результатами аутопсії у експериментальних мишей [216].

Останніми роками погляди клініцистів повернулись знову до ЕКГ діагностики. Цей метод приваблює своєю простотою, практично 100% здатністю до відтворення і співставлення результатів у часі, що робить ЕКГ методом вибору при проведенні багатьох клінічних досліджень. Але невисока точність щодо ознак ГЛШ значно обмежує сферу використання ЕКГ у діагностиці гіпертензивного серця. Здолати вказані недоліки частково вдалося за допомогою використання сучасних методів обробки ЕКГ. Ці методи, як правило, використовують автоматизоване вимірювання амплітудно-часових параметрів елементів кардіограми та обчислення за певними рівняннями регресії. Це дозволило не тільки визначати наявність ГЛШ, але й кількісно оцінювати іММЛШ з більшою точністю, ніж раніше [169]. Відомо декілька алгоритмів кількісної оцінки ММЛШ за результатами ЕКГ: регресійна модель Rautaharju, рівняння de Vries, логістична регресія Wolf, логістична регресія Casale-Devereux. Порівнюючи зазначені методи оцінки ГЛШ зі звичними так званими «якісними» методами, такими як індекс Sokolow-Lion, індекс Lewis, Мінесотський Код 3.1 та ін. було встановлено більшу інформативність кількісних методів, особливо тих, що використовують як амплітудні, так і часові параметри. Також, згідно досліджень Hsieh B.P. et al., розрахований за рівнянням регресії Rautaharju іММЛШ показав непогану предиктивну цінність щодо ризику фатальних і нефатальних подій [169].

Хоча принципи магнітно-резонансної томографії були розроблені досить давно, тривалий час візуалізація серця представляла проблему внаслідок виразної рухливості серцевих структур. Прогрес технології обробки зображення привів до появи томографів нового покоління, здатних відтворювати серцеві структури у режимі, що наближається до реального часу. Тому зараз магнітно-резонансне дослідження серця, або серцевий магнітний резонанс (СМР) є «золотим стандартом» кількісної оцінки ГЛШ. Відхилення в оцінці МЛШ становлять близько 8 г (довірчий інтервал ≈ 15г) [155], що дозволяє виявляти найменші зміни. Проте суттєвим недоліком є висока вартість, яка, за даними W. Nadour et al. становить 1200 доларів США [155]. Хоча у подальшому можна очікувати зменшення вартості СМР, тривалий час ультразвукові технології залишатимуться основним методом візуалізації серця.

**1.4. Аналіз пульсової хвилі як метод стратифікації ризику у хворих на гіпертонічну хворобу. Зв’язок параметрів пульсової хвилі з іншими методами дослідження**

Серед методів вивчення серцево-судинної системи, що отримали стрімкий розвиток протягом останніх років, слід окремо відзначити аналіз центральної пульсової хвилі (ЦПХ). Хоча вивчення ЦПХ для оцінки стану серцево-судинної системи було запропоноване ще наприкінці XIX сторіччя, широке розповсюдження методики Короткова для вимірювання АТ привело до того, що аналіз ЦПХ став використовуватись доволі рідко. Однак протягом останніх двадцяти років цей метод переживає справжній ренесанс. Значення, що надається параметрам ЦПХ, сильно зросло у зв'язку з результатами ряду робіт, що показали найважливішу роль аугментаційного індексу (AIx) і швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) для прогнозування результатів при таких станах, як артеріальна гіпертензія, ІХС, цукровий діабет, серцева недостатність. Зокрема, було продемонстровано, що нормалізація саме центрального, а не периферичного, брахіального, АТ що традиційно визначається, асоціюється з поліпшенням прогнозу при використанні антигіпертензивних засобів [226]. Широкому розповсюдженню методу оцінки ЦПВ сприяв технічний прогрес, що дозволив неінвазивно визначати значення параметрів ЦПХ, близькі до одержуваних при катетеризації. Визнання ролі параметрів ЦПХ знайшло своє відображення в рекомендаціях Європейської товариства кардіологів та Європейського товариства з вивчення гіпертензії [92].

Стрімке зростання ролі аналізу пульсової хвилі L.Stoner et al. пояснюють тим, що завдяки йому можна оцінити одночасно стан ендотеліальної функції та жорсткість судин. Якщо перша вказує на функціональну спроможність судин, то друга – на структурні характеристики. Разом же вони створюють взаємодоповнюючий індикатор серцево-судинного ризику [198].

Аналіз форми систолічної частини пульсової хвилі може застосовуватися для пояснення того факту, що в пацієнтів віком менше 50 років має більше прогностичне значення ДАТ, а у пацієнтів більш старшого віку — САТ та ПАТ. Зокрема, у молодих пацієнтів з АГ підвищення ДАТ обумовлене збільшенням тонусу артерій м’язового типу та артеріол, що призводить до більш раннього відбивання пульсової хвилі та збільшення індексу приросту. У пацієнтів більш старшого віку зміни кривої більшою мірою пов’язані із віковими змінами в стінках судин, а не зі змінами їх м’язового тонусу.  У ході дослідженні ASCOT було проведене піддослідження CAFE (The Conduit Artery Function Evaluation study), яке показало, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією зниження індексу аугментації та центрального аортального тиску асоціюється зі зменшенням ризику виникнення комбінованої кінцевої точки та ураження нирок [202].

L.Stoner et al., аналізуючи існуючі на теперішній час системи та обладнання для неінвазивного аналізу ЦПХ, з’ясували, що в основному використовуються апланаційно-тонометричний, осцилометричний та фотоплетизмографічний методи. Серед них апланаційна тонометрія вважається «золотим стандартом», а обладнання на основі цього методи є найпоширенішим у світі [198].

Найважливішими характеристиками пульсової хвилі вважають тиск аугментації та час появи відбитої пульсової хвилі. Хоча амплітуда аугментаційної хвилі, залежить від жорсткості артерій, тим не менше, вона не являється еквівалентом швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ). Було показано, що вплив деяких лікарських засобів на аугментаційний індекс (АІх) – найуживаніший еквівалент аугментаційного тиску – може відбуватись незалежно від ШРПХ [130].

Встановлено, що вік і АТ мають найбільший вплив на показники аортальної жорсткості, що дозволило розробити рівняння регресії, які досить точно прогнозують величини швидкості розповсюдження пульсової хвилі та індексу аугментації. Для встановлення референтних величин ШРПХ та індексу аугментації у країнах Європи було проведено ряд масштабних досліджень. В одному з них, виконаному у рамках багаторічного популяційного дослідження мешканців Копенгагена, були визначені вікові референтні значення AIx для здорових осіб та тих, що мають фактори ризику, зокрема, АГ [54]. В іншому, проведеному у різних центрах Західної та Центральної Європи, досліджувались референтні величини ШРПХ [64]. Нажаль, репрезентативність отриманих референтних значень в українській популяції не перевірялась і тому потребує додаткового вивчення, оскільки відома роль етнічних відмінностей для показників центральної пульсової хвилі [95] та швидкості пульсової хвилі [94].

Активно вивчається фізіологічний зміст аугментації. У цьому зв’язку представляє інтерес дослідження, проведене Sharman J.E. et al., які встановили, що AIx майже на 80% залежить від тривалості фази викиду. При цьому заміна тривалості серцевого викиду на ЧСС приводила до зменшення інформативності моделі. Іншими найпотужнішими складовими були зріст та середній АТ [187].

Існують докази того, що зростання відбитої аортальної хвилі негативно впливає на пост-навантаження шлуночків та коронарну перфузію. Цей вплив був продемонстрований у низці досліджень [59,170,58]. Більше того, було показано, що зростання амплітуди відбитої хвилі являється незалежним фактором серцево-судинного ризику та смертності [222,225,223].

У відношенні ШРПХ також існують докази, що її зростання асоціюється з більшим ризиком смертності у пацієнтів з малою ФВ [160].

Встановлено паралелі між результатами аналізу пульсової хвилі та показниками серцево-судинної системи, отриманими за допомогою ехокардіографії та інших методів дослідження. Наприклад, зростання артеріальної жорсткості супроводжується погіршенням діастолічного наповнення як у чоловіків, так і у жінок, хоча у жінок ця тенденція була більш виразною [57]. Аналізуючи параметри жорсткості артерій в залежності від присутності гіпертрофії лівого шлуночка Hashimoto J. et al. дійшли висновку, що аугментаційний індекс радіальної артерії був достовірно вищим у пацієнтів з ГЛШ. Навіть після поправки на вік, середній АТ, стать та ЧСС ризик ГЛШ зростав у 1,83 рази при зростанні AIx на кожні 10% [110]. Інші дослідники виявили прямий зв’язок між ШРПХ та ММЛШ (r2=0,245; p=0,02). В той самий час, ними не було встановлено зв’язку між ММЛШ та АІх. Цю розбіжність результатів автори роботи пов’язують з різними критеріями включення пацієнтів, оскільки до свого дослідження вони залучали тільки пацієнтів з медикаментозно контрольованою гіпертензією [171]. Нещодавно оприлюднені Wykrętowicz M. et al. результати обстеження 119 нормотензивних осіб вказують на відсутність кореляції між АІх та ММЛШ [229].

Проводилися, також, дослідження щодо ролі показників артеріальної жорсткості у виникненні судинної патології мозку. Henskens L.H.G. et al. встановили що зростання ШРПХ асоціюється зі збільшенням об’єму зон гіперінтенсивності білої речовини мозку та наявністю лакунарних інфарктів, що виявляються під час нейровізуалізації [118].

Цікаві результати щодо значення аналізу пульсової хвилі для ведення хворих з АГ були отримані Sharman J.E. et al.. В ході їхнього дослідження впродовж року на кожному наступному візиті лікування переглядалось: в одній групі хворих – на основі даних офісного вимірювання АТ, а в іншій, крім того, – на основі даних апланаційної тонометрії. В результаті в експериментальній групі вдалося суттєво зменшити дози антигіпертензивних препаратів, а у 16% випадків – взагалі відмовитися від їх використання. При цьому суттєвих відмінностей у ММЛШ, результатах добового моніторування АТ чи артеріальної жорсткості у порівнянні з групою стандартної лікувальної стратегії, що базувалася на вимірюванні офісного АТ та майже незмінному, агресивному зниженні АТ, виявити не вдалося [188].

Існує суперечлива інформація щодо асоціації поліморфізму гена АТР1 з параметрами центральної пульсової хвилі. Одна з публікацій повідомляє про можливість залежності між ШРПХ та поліморфізмом гену АТР1. Зокрема, Gardier S. et al., 2004 встановили, що ШРПХ була тим вищою, чим більшою була кількість алелів А [41]. В іншому досліджені, виконаному Benetos A. et al., 1996, автори отримали результати протилежного змісту. Зокрема, вказується на більшу ШРПХ у носіїв алеля С, ніж у власників генотипу АА. Іншою цікавою знахідкою стало те, що у носіїв алеля С у порівнянні з носіями генотипу АА ШРПХ під впливом іАПФ периндоприлу зменшувалась у більшій мірі, ніж під впливом антагоніста кальцію нітрендипіну [121]. Пізніше проведене дослідження [62] не встановило ніяких асоціацій поліморфізму АТР1 з показниками гемодинаміки, у т.ч., з ШРПХ. Втім, ці дані були отримані у хворих на ЦД2, крім того, розподілення варіантів поліморфізму не в повній мірі відповідало рівнянню Харді-Вайнберга. Цікаво, що всі три згадані роботи проводились у Європі, а роботи [121, 62] – навіть у тій самій країні, у Франції. Отже, однозначної думки щодо можливості впливу поліморфної будови гена АТР1 на параметри центральної пульсової хвилі на теперішній час не існує, хоча, як зазначають Vingerhoed N.M. et al., позитивний вплив антагоністів АТР1 на жорсткість артерій вказує, що у реалізації цього ефекту будова рецепторів ангіотензину повинна відігравати важливу роль [220].

Таким чином, аналіз існуючих на теперішній час літературних джерел показує, що незважаючи на тривалі дослідження, фізіологічний та патофізіологічний зміст параметрів пульсової хвилі ще далекий від розуміння, а фактори, що здатні визначати зміни цих параметрів, зокрема, компоненти РААС, тільки починають встановлюватись.

**1.5. Основні тенденції сучасної фармакотерапії ГХ у контексті концепції гіпертензивного серця.**

З моменту встановлення чіткої залежності між підвищенням АТ та виникненням низки серцево-судинних ускладнень, інвалідизацією і смертністю, зниження АТ є наріжним каменем лікування всіх АГ, у т.ч., гіпертонічної хвороби. Разом з тим, метою сучасного лікування є не просте зниження АТ, а досягнення максимального зменшення загального ризику, серцево-судинної захворюваності та смертності [28]. При лікуванні АГ слід робити оцінку індивідуальних факторів ризику. Якщо поширеність ГЛШ, найвідомішого прояву гіпертензивного серця, серед хворих з ГХ становить, за даними Koren M.J., Devereux R. B., Casale P. N.,1991 31% серед чоловіків та 20% серед жінок, то разом з такими проявами, як фіброз, порушення мікроциркуляції та ангіогенезу поширеність гіпертензивного серця має бути значно більшою. Отже, не менше третини всіх хворих на ГХ потребують урахування гіпертензивного серця у якості індивідуального фактору ризику при плануванні лікувальних заходів. Крім того, як вказують Diez J., Frohlich E.D. (2010), «численні клінічні дослідження показали, що ефективне довготривале антигіпертензивне лікування супроводжується зниженням маси лівого шлуночка і це супроводжується зниженням ризику. Проте у жодному великому дослідженні чи мета-аналізі не продемонстровано зниження ризику від зниження тиску як такого». Отже, питання про те, що більш важливе, зниження АТ чи регрес ГЛШ, залишається відкритим. Тому сучасне антигіпертензивне лікування у світлі нинішніх знань повинно у рівній мірі відповідати як задачам зниження АТ, так і зменшення ГЛШ.

Починаючи з кінця 80-х років ХХ ст. почали з’являтись повідомлення про можливість зменшення маси міокарда під впливом антигіпертензивної терапії. Ці публікації, в основному, були відображенням невеликих за кількістю хворих досліджень, які, крім того, суттєво відрізнялись за дизайном. Але вже на початку 90-хх років були опубліковані результати декількох мета-аналізів. J. Cruickshunk et al. (1992) узагальнили результати 104 клінічних досліджень за участю 2107 хворих на ГХ. Вони встановили, що на відміну від хворих, які отримували плацебо, у пацієнтів, які приймали антигіпертензивні препарати ММЛШ зменшувалась, причому в групі хворих з комбінованою антигіпертензивною терапією зменшення ММЛШ наближалося до 20%. У тому ж році Dahlof B. et al. провели мета-аналіз 109 досліджень стосовно впливу лікування на ГЛШ у 2357 хворих на ГХ, з яких 28% раніше не лікувались. З’ясувалося, що в середньому МЛШ зменшилась на 11,9% (95% ДІ від 10,1 до 13,7). Абсолютне зменшення МЛШ було найбільшим у хворих, які лікувались іАПФ (44,7 г). У тих, які лікувались блокаторами β-адренорецепторів (БАБ) - 22,8 г, пролонгованими антагоністами кальцію – 26,9 г, діуретиками – 21,4 г. Отже, антигіпертензивні засоби мають різний вплив на гіпертензивне серце.

В іншому мета-аналізі були включені тільки дані подвійних сліпих досліджень (всього на той час їх було 80 із загальною кількістю 3767 хворих з активним лікуванням та 346 групи плацебо). Було підтверджено, що регрес ГЛШ дійсно статистично значимо (р=0,04) відрізнявся у групах з різним лікуванням. Зокрема, найкращий результат ((-13)% , 95%ДІ від (-8)% до (-18)%) отримали у групі, де у якості активного препарату використовувалися антагоністи АТР1. На 11%, 10% та 8% зменшилась ММЛШ у групах, що відповідно отримували антагоністи кальцію, іАПФ та діуретики. Зменшення ММЛШ простежувалося і у групі БАБ ((-6)%, 95%ДІ (-3%) – (-8%)), але при попарному порівнянні з іншими групами регрес був статистично меншим [38]. Відносно ролі БАБ як препаратів першої лінії у лікуванні ГХ існують дані мета-аналізу 91561 учасників 13 контрольованих рандомізованих досліджень, що БАБ гірше за інші групи препаратів попереджають виникнення інсульту, практично не впливають на перебіг ІХС, але частіше за інші препарати «першої лінії» потребують відміни впродовж лікування [227]. Разом з тим, оскільки не робилося поправки на тривалість лікування, а, крім того, у більшості (75%) хворих препаратом БАБ виступав атенолол, не можна результати цього дослідження визнати незаперечними. Дійсно, в іншому системному огляді вказується, що БАБ профілактували виникнення інсультів (відносний ризик 0,83; 95%ДІ 0,72 – 0,97), але не профілактували прогресування ІХС. Отже, дані відносно місця БАБ у лікуванні ГХ з проявами ГС є суперечливими.

Опублікований пізніше мета-аналіз Fagard R.H. et al. (2009) був проведений з намаганням усунути недоліки, які, були притаманні першій генерації мета-аналізів – обмежена кількість парних порівнянь двох класів медикаментів, а також дуже незначна кількість досліджень ефективності антагоністів АТР1. Крім того, на відміну від попередніх мета-аналізів, які базувалися у значній мірі на даних неконтрольованих і відкритих досліджень, у цей огляд включили результати рандомізованих контрольованих парних порівнянь. За результатами аналізу 78 досліджень, проведених з початку 90-х років до квітня 2009 р., що включили загалом 6001 особу, редукція ММЛШ склала 10,9±0,88%. При порівнянні 5 груп препаратів було встановлено, що регрес ММЛШ був достовірно меншим у групі БАБ, ніж у групі іАПФ, при попарному ж порівнянні БАБ показали гіршу ефективність, ніж антагоністи АТР1. Взагалі, антагоністи АТР1 показали майже достовірну (p=0,06) перевагу над іншими класами препаратів, навіть після виключення з аналізу групи БАБ. В усіх випадках регрес ММЛШ досягався за рахунок товщини стінок, а не за рахунок зменшення розміру порожнини ЛШ, навіть у групі діуретиків, що суперечить даним попередніх мета-аналізів. Крім того, аналіз більш суворо відібраних даних показав, що кожна з груп препаратів мала схожу ефективність з іншими трьома класами препаратів, які штучно статистично об’єднували. При прямому ж порівнянні іАПФ та антагоністів кальцію їхня ефективність була практично однаковою. Виділяючи предиктори регресу ГЛШ, автори вказують на роль таких факторів: попередня антигіпертензивна терапія (майже у 5 разів зменшує ймовірність регресії); наявність ГЛШ на початку спостереження більш, ніж удвічі збільшує ймовірність регресу ГЛШ. Цікаво, що подвійний сліпий дизайн дослідження у 4,5 рази зменшує ймовірність регресу, що непрямо вказує на необхідність жорстких умов для об’єктивної оцінки терапевтичного втручання [97]. Отже, можна сказати, що сучасні дані до деякої міри суперечать попередньо отриманим результатам. Важко сподіватись, що колись будуть подолані всі суперечності мета-аналізів, адже незважаючи на високу статистичну потужність даної методології, недоліком технології мета-аналізу є залежність від розбіжності у дизайні та обмеженості інформації щодо окремих досліджень. Зокрема, у наведеному вище мета-аналізі Fagard R.H. et al. (2009) при загальній кількості обстежених 6001, висновок про значення вихідної ММЛШ зроблений на підставі лише 66 (!) осіб, а динаміка індексу ММЛШ оцінювались за доступними даними 140 осіб. Тому дані оригінальних багатоцентрових проспективних рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень, мабуть, є тим «золотим» стандартом, на який слід у першу чергу орієнтуватись при встановлені істини. Такі дослідження ефективності терапевтичних втручань неодноразово проводились. Одним з перших було дослідження PRESERVE, у якому порівнювали ефективність еналаприлу та ніфедипіну-GITS у 480 хворих з ГХ. Було встановлено, що ефективність обох варіантів лікування була приблизно однаковою, як щодо зниження АТ (22/12 та 21/13 мм рт.ст.), так і щодо зворотного розвитку ГЛШ (15 та 17 г/м2) відповідно. Разом з тим, результати даного дослідження не можуть не викликати запитань, адже таке незначне зменшення ММЛШ (менше 30г/м2), яке можна порівняти з похибкою методу, навряд слід розглядати як переконливий аргумент, особливо, враховуючи невелику кількість обстежених. Одним з найбільших за чисельністю та найкращим за якістю виконання можна вважати дослідження PICXEL (Perindopril/Indapamide in a Double-Blind Controlled Study versus Enalapril in Left Ventricular Hypertrophy), у якому порівнювали ефективність комбінованої терапії периндоприлом/індапамідом з монотерапією еналаприлом. Дослідження включало найбільшу кількість хворих з гіпертензією та ГЛШ (679 осіб). Характерною рисою даної роботи є дуже високий рівень контролю точності величини регресу ГЛШ. Зокрема, результати УЗД дослідження аналізували незалежні експерти центральної лабораторії, які не мали інформації ані про характер лікування, ані про номер візиту (всього їх було 3: на початку, через 24 та 52 тижні спостереження). При такому жорсткому дизайні лише дані 556 осіб вдалося включити в аналіз (81% від початкової кількості). Результати виявились дещо несподіваними. По-перше, привернули увагу дуже малі результати регресу ГЛШ під дією монотерапії іАПФ (3,9%), хоча отримані у попередніх дослідженнях результати складали не менше 10% . Це тим більш несподівано, якщо взяти до уваги, що за умовами протоколу включались лише пацієнти з ГЛШ, а її наявність є визнаним предиктором регресу ГЛШ. По-друге, не простежувалося прямої залежності між гіпотензивним ефектом та регресом ГЛШ, на яку вказували результати виконаних раніше досліджень [41,44]. Навпаки, у групі комбінованої терапії ті, хто гірше відповів на лікування з огляду на АТ, мав регрес ГЛШ більший (11,4%), ніж ті, хто мав більш виразний гіпотензивний ефект – 4,4% . Тобто, результати PICXEL показали перевагу комбінованою терапії не стільки у зменшенні АТ (тут різниця виявилась недостовірною), скільки у зменшенні ММЛШ (13,9% проти 3,9%, p<0,0001) [162].

**1.6. Фармакогенетичні аспекти антигіпертензивної терапії**

Значна кількість існуючих на теперішній час антигіпертензивних препаратів, з однієї сторони – свідчить про розмаїття механізмів підвищення АТ, а з іншої – вказує на необхідність зрозумілих підходів до оптимального індивідуального підбору АГТ. Тому пошук надійних маркерів, які дозволили б прогнозувати антигіпертензивну відповідь у конкретного хворого не припиняються. Деякі з них відомі. Зокрема, афро-американці краще відповідають на лікування діуретиками та антагоністами кальцію, ніж β-антагоністами та антагоністами АПФ. Деякі ознаки, наприклад, вік, стать, розміри тіла, не впливають на ефективність лікування. [213]. Тривалий час вважали, що гіпертензії з низьким рівнем реніну краще лікуються діуретиками, а з високим – β-блокаторами та іАПФ. Проте рівень реніну – маркер, на який спочатку покладалися сподівання, не витримав перевірки часом [42]. Тому зараз нові сподівання покладаються на відносно молоду галузь медицини – фармакогенетику.

Фармакогенетика – це вивчення асоціації варіантів генів щодо їх значення у прогнозуванні ефективності лікування. Велика розповсюдженість гіпертензії, встановлена її асоціація з серцево-судинною захворюваністю та смертністю, велика індивідуальна варіабельність відгуку на лікування роблять антигіпертензивне лікування мішенню фармакогенетичних досліджень. Антигіпертензивна фармакогенетика, а також фармакогеноміка (прикладання фармакогенетики до цілого геному) обіцяють зменшити залежність клініцистів від емпіричного підходу і зробити крок до більш ефективного лікування з одночасним зменшенням як побічних ефектів, так і вартості лікування.

Незважаючи на неодноразові докази того, що приблизно 50% варіабельності АТ пояснюють генетичні фактори, окремі гени, відповідальні за більшість варіабельності АТ у популяції ще не до кінця ідентифіковані. Складність проблеми полягає у тому, що взаємодія алелей у багатьох локусах, а також вплив факторів зовнішнього середовища призводять до численних варіантів експресії генів. Існують докази, що міжіндивідуальна різниця у відповіді на антигіпертензивне лікування також частково знаходиться під генетичним контролем [215]. Оскільки величина відповіді на лікування відповідає нормальному розподіленню, можна очікувати, що на неї впливають численні генетичні фактори. Встановлені різні генетичні варіанти регулюючих АТ рецепторів (таких, як β-адренорецептори, ангіотензинові рецептори) та різні варіанти реакції рецепторів, які асоціюються з різною відповіддю на антигіпертензивну терапію [53,214,239].

На сьогоднішній день нараховується багато публікацій, які повідомляють про фармакогенетичні дослідження антигіпертензивних ліків. Ці дослідження, головним чином, засновані на гіпотезі, що різна відповідь на лікування у популяції залежить від генотипу. Всі вони мали різний дизайн. Зокрема, критерії включення у дослідження Kurland L. et al. [208] вимагали наявності гіпертрофії лівого шлуночка, інших дослідників – ішемічної хвороби серця [135,241], або інфаркту міокарда [238] чи гострого коронарного синдрому [240]. Суттєво відрізнявся період спостереження: від 4 тижнів до більш ніж 10 років у проспективних дослідженнях. Більшість досліджень перевіряє асоціацію одного-двох варіантів одного-двох генів, але в одному з опублікованих досліджень [39] зроблений аналіз 45 поліморфізмів 19 генів. При цьому значна частина генів, які досліджувались, раніше не вивчались у контексті величини антигіпертензивної відповіді, наприклад, гени кальцієвих каналів, прекурсору натрійуретичного пептиду, α-1С субодиниці кальцієвого каналу і т.д.. Проте більшість дослідників зосереджувались на генах β-адренергічних та ангіотензинових рецепторів. Дослідження проводились щодо різних класів препаратів, що зумовлює складність створення загальної картини. Крім того, як відмічають D.K.Arnett, S.A.Claas [56], у публікаціях останніх років кількість оглядів фармакогенетичних досліджень практично дорівнює кількості оригінальних досліджень. У своєму огляді ми вирішили зосередитись лише на тих дослідженнях, де вивчалась роль поліморфізму рецепторів ангіотензину.

Взагалі, роль поліморфізму АТР1 у більшості досліджень вивчається у контексті ефективності груп препаратів, які максимально активні по відношенню до РААС: іАПФ, антагоністи АТР1, β-блокатори. Перші повідомлення, що з’явились наприкінці минулого – початку нинішнього сторіччя, давали обнадійливі результати. Зокрема, Spiering W. et al., 2000 повідомляли, що у осіб з алелем С у положенні 1166 гена АТР1 підвищена чутливість до ангіотензину II [193]. У великому дослідженні група тих самих голландських дослідників, використавши дані 5140 осіб, що приймали різні антигіпертензивні препарати, визначили підвищення приблизно у 5 разів (95% ДІ від 1,8 до 16,1) ризику виникнення цукрового діабету у гіпертензивних пацієнтів, С-гомозиготних у положенні 1166 гена АТР1, які приймали антагоністи АТР1[179]. Frazier L. et al., 2004 виявили зв’язок між поліморфізмом гена АТР1 та відповіддю на діуретичну терапію у темношкірих американок [70]. Але іншим дослідникам не вдалося встановити залежності антигіпертензивної відповіді від генотипу АТР1. У невеликому дослідженні Gluszek J., Jankowska K., 2008 при лікуванні периндоприлом не встановили асоціацій між змінами параметрів ДМАТ та поліморфізмом A1166C [106]. Аналогічні результати були отримані Filigheddu F. et al. у популяції Сардинії під час 4-тижневого лікування фозіноприлом [72]. Іспанські дослідники також не виявили будь-яких предикторів ефективності серед генів РААС, включно з поліморфізмом A1166C, під час лікування телмісартаном [174].

Цікаві результати були отримані van Geel P.P. et al. Вони встановили, що при використанні інгібіторів АПФ, чутливість рецепторів до А-ІІ у носіїв генотипу СС залишається високою [50], що може визначати недостатню ефективність іАПФ у носіїв СС генотипу.

Деякі дослідники схиляються до думки, що поліморфізм АТР1 не має прогностичного значення для ефективності АГТ. Так, Schelleman  H. et al.[183] досліджували, чи впливає поліморфізм C573T АТР1 або I/D поліморфізм гена АПФ на виникнення інфарктів та інсультів при лікуванні β-блокаторами та іАПФ і дійшли висновку про відсутність такої асоціації. Kurland L. et al [132] при проведенні лікування 89 хворих протягом 3 міс. також не виявили суттєвого впливу поліморфізму гена АТР1 на результат лікування. Висновок про відсутність асоціації між поліморфізмом АТР1 та виразністю редукції АТ та мікроальбумінурії зробили J. Redon et al. [174] при більш тривалому (12 міс) спостереженні. В іншому дослідженні [116] лікування гіпертензії, що проводилося інгібіторуми АПФ у групах з алелями А та С не дало будь-якої розбіжності за антигіпертензивним ефектом.

З іншого боку, у дослідженні Milionis H.J. et al., було встановлено асоціацію між генотипом АТР1 і ефективністю лікування. Зокрема, наявність алеля С достовірно покращувала відповідь на антигіпертензивне лікування [117]. Китайські дослідники Jiang Xiao et al. [85] також відмітили асоціацію між АТР1 генотипом та ефективністю лікування низькими дозами гідрохлортіазиду. Разом із тим, рівні достовірності цієї асоціації були дещо нижчими, ніж у інших кандидатних генів. Спроба провести мета-аналіз всіх англомовних джерел інформації стосовно досліджень ефективності антигіпертензивного лікування, де використовувалось генетичне визначення поліморфізму кандидатних генів РААС показала, що результати були суперечливими [146]. На нашу думку, не виключено, що суперечливість даних щодо ролі поліморфізму генів РААС пояснюється відмінностями біологічного значення поліморфізму певних генів у носіїв різних базових геномів.

У згаданих вище публікаціях аналізували переважно антигіпертензивну ефективність лікування, в той час, як процеси ремоделювання серця залишалися поза увагою дослідників. Гіпертрофія лівого шлуночка є невід’ємною частиною гіпертонічної хвороби. Разом з тим, оскільки було встановлено, що ГЛШ є незалежним фактором ризику при ГХ, її логічно представити у ролі самостійної мішені для терапевтичних заходів. Отже, важливо оцінити прогноз лікувальної стратегії не тільки через призму артеріальної гіпертензії, але й у контексті запобігання ГЛШ та її негативним наслідкам. Відомо, що виникнення та прогресування ГЛШ у значній мірі пов’язані з тими самими порушеннями у РААС, що й АГ, отже, є підстави очікувати, що генетичні маркери, зокрема, поліморфізм АТР1 може відігравати роль предиктора формування та зворотного розвитку ГЛШ. На користь цієї думки схиляє дослідження SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol). Авторам не вдалося знайти впливу поліморфізму АТР1 на ефективність лікування гіпертензії, проте було встановлено, що регрес ГЛШ був достовірно більшим у хворих з алелем С, ніж у хворих монозиготних за алелем А. У невеликій кількості публікацій є інформація щодо значення поліморфізму АТР1 у прогнозуванні антиремоделювальної ефективності антигіпертензивного лікування. Зокрема, Diez J. et al., 2003 показали, що жорсткість міокарда, вміст колагену і його обмін у міокарді гіпертензивних носіїв генотипу АА достовірно вищі у порівнянні з гіпертензивними носіями АС/СС генотипу. В той же час у носіїв генотипу АА під дією тривалого лікування (1 рік) лозартаном показники колагенового обміну та жорсткості міокарда зазнавали значно більшого регресу, ніж у носіїв генотипів АС або СС за однакового регресу АТ та маси лівого шлуночка [201]. Kurland L. et al., 2002 повідомили, що виразність регресу гіпертрофії лівого шлуночка на тлі лікування гіпертензивних пацієнтів ірбесартаном асоціювалася з поліморфізмом декількох генів, серед яких був ген АТР1[165]. Курбанова Д.Р. та співавт., 2009 встановили, що в узбецькій популяції результати регресії ГЛШ внаслідок 12-тижневого лікування епросартаном асоціювались, у числі іншого, з генотипом АА АТР1, в той час, як антигіпертензивна ефективність прогнозуванню на основі генотипів не піддавалася [12]. В Україні також проводилися фармакогенетичні дослідження подібного роду. Сидорчук Л.П. та співавт. вивчали роль поліморфізму декількох генів, у т.ч., гена АТР1, у реакції на окремі групи антигіпертензивних препаратів серед мешканців Буковини. Було встановлено, що носії генотипу СС краще відповідають на лікування іАПФ, в той час, як особи з генотипом АА краще реагують на антагоністи АТР1 [27].

Більшість науковців не втрачає оптимізму щодо клінічного потенціалу антигіпертензивної фармакогенетики, але всі вони згодні, що на теперішній час подібні дослідження носять суперечливий характер і тому отриманих даних недостатньо для впровадження у практику [189,103,125,102,146,181,144,132]. Проте у майбутньому ці знання стануть у пригоді клініцистам, дозволивши підлаштувати режим лікування згідно генетичного профілю пацієнта.

Критично оцінюючи існуючі наразі факти треба зазначити, що низка питань залишається практично не вивченими. Зокрема, необхідні докази того, що зниження АТ як такого (per se), може покращувати прогноз. З іншого боку, потребує вивчення, чи може вплив на гіпертензивне ремоделювання розглядатись як пріоритетне завдання терапевтичної стратегії у хворих з гіпертонічною хворобою. Відкритим залишається питання про здатність антиремоделювальних засобів профілактувати формування характерних для гіпертензивного серця змін. На теперішній час невідомі причини відсутності відгуку на антиремоделювальні засоби у окремих індивідів. Насамкінець, попереду вивчення нових антиремоделювальних засобів та їх практичне втілення.

**1.7. Роль спадкового анамнезу в діагностиці гіпертонічної хвороби**

Давно відомо, що спадковість є важливим фактором виникнення і прогресування гіпертонічної хвороби. Обтяжений спадковий анамнез входить у десятку найважливіших факторів ризику АГ, і попре те, що він відноситься до немодифіковуваних факторів ризику, його вивчення важливе, оскільки дозволяє спрогнозувати можливі ризики та вчасно визначити профілактичні заходи.

Проведене наприкінці 70-х років обстеження понад півмільйона американців показало, що наявність хоча б одного з родичів першого ступеня спорідненості, хто мав АГ у віці до 60 років, збільшує ризик мати гіпертензію удвічі [38].

У мешканців Шри-Ланки серед осіб з обтяженим анамнезом ризик гіпертензії був приблизно на третину вищий за тих, в кого анамнез був необтяжений. Зокрема, у дорослих осіб, які мали хворих батьків, ризик був у 1,28 вищий, якщо хворіли дідусі або бабусі – у 1,34 рази, сіблінги – у 1,27 рази вищий [94].

Проведене у рамках проекту MONICA дослідження на базі 3 міст Франції (Лілль, Страсбург, Тулуза) також показало вагоме значення обтяженого анамнезу. Зокрема, у чоловіків коефіцієнт ризику дорівнював 2,09, а у жінок – 2,77, якщо був один хворий родич. У випадку ж двох хворих родичів ризик збільшувався у 5,33 рази для чоловіків та у 7,78 разів для жінок [120]. Дослідники з Японії Tozawa M. et al., 2001 показали, що при наявності одного з найближчих родичів, який страждає на АГ, ризик виникнення АГ збільшується у 2,74 рази, двох – у 4,62, а трьох – у 6,04 рази. При цьому поширеність АГ складає 29,0%, 37,6% та 47,3% відповідно для осіб з одним, двома чи трьома хворими родичами першого ступеня спорідненості, в той час як у осіб з необтяженим анамнезом поширеність АГ становить лише 16,4% [211]. Існують дослідження, що демонструють значення спадковості у практично здорових людей, які мають хворих батьків. Наприклад, Goldstein I.B. et al., 2006 повідомляли, що у здорових чоловіків, які мали обох гіпертензивних батьків, значення добового АТ були вищими, ніж у тих, які не мали обтяженої спадковості чи мали лише одного з батьків, хворого на АГ. Цікаво, що у жінок такої залежності не простежувалось. Крім того, якщо рівень АТ у чоловіків з обтяженим анамнезом був вищим за жінок, які мали хворих батьків, то серед осіб з необтяженим сімейним анамнезом статевої різниці у значеннях АТ не виявлялось [107]. Наразі вивчаються різноманітні фізіологічні механізми, які потенціально можуть бути відповідальними за формування фенотипу ГХ при обтяженій спадковості. Kojima S. et al., 1992 встановили, що у жінок з необтяженим анамнезом зниження АТ внаслідок різкого обмеження споживання солі (менше 3 г/добу) було достовірно меншим, ніж у випадку обтяженого анамнезу. В той самий час, у чоловіків такої різниці не встановлено [37].

Деякі інші стани, зокрема, ожиріння, можуть посилювати роль спадкових факторів. Так, у згаданому вище дослідженні [194] було встановлено, що поєднання ожиріння з обтяженою спадковістю збільшувало ризик гіпертензії у 3-4 рази, тоді як обтяжена спадковість без ожиріння збільшувала ризик лише вдвічі.

В одному з оглядів, до якого увійшли понад 150 досліджень, присвячених ролі обтяженого сімейного анамнезу у формуванні ознак захворювання повідомляється, що існують чіткі докази асоціації з обтяженою спадковістю ранніх морфологічних змін серця, зокрема, більшої товщини стінок та маси лівого шлуночка, а також порушень периферичного опору судин, реактивності на пресорні стимули та фізичні навантаження [151].

Зрозуміло, що виявлення генів, відповідальних за спадкову гіпертензію, дозволить не тільки краще прогнозувати її виникнення, але й встановити у конкретного індивідуума провідні механізми формування ознак захворювання, зокрема, роль РААС та інших гуморальних систем. Такий шлях науки представляється доволі перспективним, хоча існує лише невелика кількість робіт, зроблених у цьому напрямку. Зокрема, Jinmin L. et al., 2013, обстежували відносно невелику групу китайців популяції Хан: 150 здорових осіб, 104 хворих на ГХ з необтяженим анамнезом та 178 хворих з сімейною гіпертензією. Було встановлено, що частота алеля С гена А1166С в осіб зі спадковою гіпертензією зустрічається значно частіше, ніж у здорових суб’єктів. Водночас у хворих на ГХ без спадкового анамнезу відмінності у частоті алелів були недостовірними [126]. Отримані результати дозволяють припустити, що поліморфізм гена А1166С може бути однією з цеглин у генетичних підвалинах спадкової гіпертензії.

Дехто з дослідників звертає увагу на статево-залежні відмінності успадкування АГ. Наприклад, Saito T. et al., 1998 при обстеженні 23 803 осіб з родин 2 316 студентів встановили, що у чоловіків з АГ обтяжений анамнез відмічався у 1,24 рази частіше, ніж у жінок [182]. Американські дослідники, обстеживши афроамериканців, американських греків та американців європейського походження дійшли висновку, що в усіх етнічних групах обтяженість анамнезу щодо гіпертензії по лінії матері зустрічалась значно частіше, ніж по лінії батька [145]. Зокрема, співвідношення матерів/батьків з гіпертензією становило: в афроамериканців – 81,7%/50,0%, в євроамериканців – 65,0%/44,9%, а у американських греків – 84,8%/48,3%. Отже, серед сіблінгів-нащадків гіпертензивних матерів ризик виникнення гіпертензії був вищим, ніж серед нащадків гіпертензивних батьків. Дослідження фінської популяції показало що, ризик виникнення гіпертензії у нащадків гіпертензивної матері був вищим, ніж у нащадків гіпертензивного батька. Зокрема, коефіцієнт ризику для підлітків-школярів попасти у верхній квартиль систолічного та діастолічного тиску у нащадків гіпертензивної матері становив, відповідно, 3,42 та 1,42, а в нащадків гіпертензивного батька – 0,98 та 1,05 [98].

Причини феномену «материнської» гіпертензії на даний час залишаються невідомими. Хоча існують версії про зв’язок цього феномену з як особливостями внутрішньоутробного розвитку, соціально-демографічними аспектами [106], нам здається більш раціональною версія дослідників, що пояснюють його мутаціями мітохондріальної ДНК (мтДНК) [108].

Мітохондрії – органели, які еволюціонували з протобактерій, що існували всередені стародавніх прокаріот приблизно 1,5 млрд. років тому. Вони мають власну ДНК – мтДНК, що успадковується на 99% по лінії матері. Це пояснюється тим, що сперматозоїд містить лише 100 мтДНК, в той час, як у яйцеклітині міститься приблизно 10 000 мтДНК [234].

Існує декілька особливостей мтДНК, що відрізняють успадкування мтДНК від генів ядра клітини. По-перше, мтДНК не містить інтронів, що полегшує вплив мутацій мтДНК на фентоип у порівнянні з генами ядра. По-друге, декілька мітохондріальних кодонів (триплетів, що кодують певну амінокислоту, початок або завершення трансляції) відрізняються за своїм змістом від універсального генетичного коду. Тобто, створюються умови для «помилкової» трансляції ДНК. До того ж, вказується на те, що мутації мтДНК фіксуються в 10 разів частіше, ніж мутації ядерної ДНК [234], а в організмі однієї людини можуть співіснувати декілька алельних форм мтДНК у різних пропорціях. Більше того, можливе співіснування різних алельних форм у межах однієї клітини, що носить назву гетероплазмії. Оскільки мтДНК визначає функціонування мітохондрій, то існує велика варіабельність рівнів речовин, що виробляються цими органелами. Зокрема, це реактивні речовини, що містять активний кисень (O2-,H2O2, OH+), а також фактори активації апоптозу, що містяться у матриксі, такі, як цитохром С.

Викладені вище факти стали теоретичною основою для пошуків, спрямованих на встановлення ролі мтДНК у «материнському» успадкуванні серцево-судинних захворювань, зокрема, гіпертонічної хвороби. Аналіз даних у когорті хворих Фремінгемського дослідження (6421 учасник), проведений Yang Q. et al. (2007) показав, що мітохондріальний вплив визначався у 35,2% випадків (95% ДІ 27-43%), а у багатофакторній моделі впливу на САТ та ДАТ внесок мітохондріального успадкування становив, відповідно, 5% та 4%. Було, також, показано, що у гіпертензивних пацієнтів успадкування по лінії матері зустрічається частіше, ніж по лінії батька [145].

Дослідники з КНР провели сканування геному 306 осіб (153 хворих на ГХ та стільки ж здорових осіб). В результаті було зроблено висновок, що варіанти генів мітохондріальної тРНК можуть мати біологічний вплив на патогенез ГХ у китайців [236].

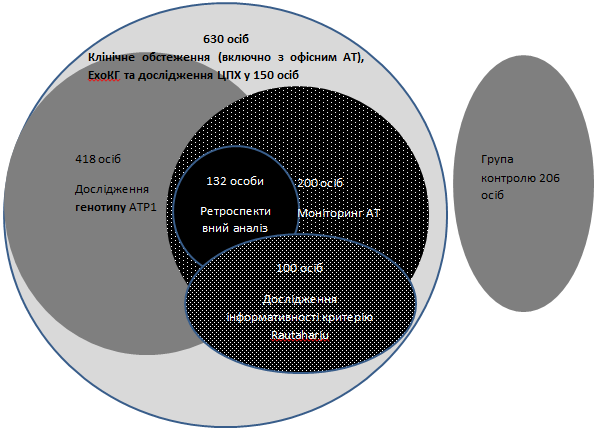
Також слід зазначити, що існування феномену «материнської» гіпертензії, існують публікації, які показують наявність «батьківської» гіпертензії, наприклад, в австралійській популяції [65]. Це вказує на необхідність додаткових популяційних досліджень, а найголовніше, встановлення причини різниці у сімейній агрегації АГ.

**РОЗДІЛ 2**

**клінічна характеристика обстежених осіб та методи дослідження**

**2.1. Дизайн дослідження**

Досягнення основної мети роботи – удосконалення прогнозування та лікування ГХ здійснювалось шляхом розробки концепціїгіпертензивного серця. Виконання дослідження проводилось у два етапи. Графічне представлення дизайну дослідження зроблене на рис. 2.1.



**Рис. 2.1. Дизайн дослідження**

На першому етапі здійснювався пошук асоціацій між параметрами антропометрії, офісного та амбулаторного АТ, структури та функції серця, оцінюваних за даними ехокардіографії. Другий етап мав на меті встановлення закономірностей перебігу ГХ та ефективності стандартної антигіпертензивної терапії у мешканців Поділля. Його завершенням була перевірка на екзаменаційній вибірці раніше отриманих висновків та гіпотез.

Всього у дослідження було включено 836 осіб (630 хворих на ГХ та 206 групи контролю) мешканців Подільського регіону України чоловічої та жіночої статі. Всім цим особам після отримання письмової інформованої згоди проводили загальне клінічне обстеження та ехокардіографію. На основі цього були зроблені висновки стосовно стану серцево-судинної системи у хворих на ГХ різної статі, приналежних до різних вікових періодів життя. Іншим результатом цього етапу стало виявлення асоціативних зв’язків між деякими параметрами ехокардіографії, ДМАТ, аналізу центральної пульсової хвилі (ЦПХ) та поліморфізмом гену рецепторів до ангіотензину (АТР1). Для цього у 418 осіб, хворих на ГХ з числа тих, що пройшли клініко-ехокардіографічне обстеження, був визначений генотип АТР1, у 200 хворих – проведений добовий моніторинг АТ (рис. 2.1). Крім того, у 150 хворих на ГХ та 128 пацієнтів з групи контролю досліджувались параметри центральної пульсової хвилі (ЦПХ). Всі три вище згадані види обстеження (ДМАТ, аналіз ЦПХ та визначення генотипу АТР1) були виконані у 150 хворих на ГХ.

Ще 100 хворим на ГХ, яким виконали ЕхоКГ, провели ЕКГ дослідження з визначенням індексу маси лівого шлуночка методом Rautaharju. Це дозволило визначити можливості методу Rautaharju для кількісної оцінки маси лівого шлуночка та її змін впродовж тривалого терміну спостереження у порівнянні зі стандартною ехокардіографією.

Другий етап передбачав ретроспективний аналіз перебігу та ефективності вторинної профілактики ГХ. Для цього були залучені 132 особи з числа тих, кому проводили ДМАТ та визначення генотипу АТР1. Цей етап завершувався формуванням з числа 418 осіб з визначеним генотипом АТР1 екзаменаційної вибірки, що складалася з 12 ретельно підібраних пар хворих, для порівняння ефективності лікування, що проводилося на основі інгібітору АПФ раміприлу або антагоніста рецепторів АТР1 олмесартану. Ці 24 особи дали додаткову письмову згоду на участь у дослідженні, яке здійснювалось з метою перевірки раніше висунутих гіпотез та положень. Хворі у зв’язаних парах були однакової статі та віку, а значення зросту, маси тіла, офісного та середньодобового АТ, іММЛШ, а також трансмітрального кровотоку мали мінімально можливі відмінності. Основним завданням цього етапу було дослідження асоціації поліморфізму АТР1 з ефективністю лікування інгібіторами АПФ та антагоністами рецепторів ангіотензину. У якості додаткового завдання була перевірка діагностичних можливостей методу Rautaharju щодо оцінки динаміки ММЛШ.

**2.2. Характеристика контингентів обстежених першого етапу дослідження**

Завданням першого етапу був пошук можливих асоціацій між параметрами геометрії серця, ЦПХ, ЕКГ, поліморфною будовою гена АТР1, показниками офісного та добового АТ. Для вирішення цих задач у дослідження послідовно залучалися мешканці Подільського регіону чоловічої та жіночої статі, віком понад 24 роки, які мали артеріальну гіпертензію або нормальний АТ, та зверталися для проведення УЗД серця. Тобто, всі вони були активними відвідувачами кабінету ехокардіографії. У дослідження не включали осіб, які мали:

* вроджені або набуті вади серця,
* системні захворювання сполучної тканини,
* ендокринні захворювання,
* хронічну хворобу нирок,
* вторинні артеріальні гіпертензії,
* кардіопатії, постінфарктні зміни або серцеву недостатність, не пов’язані з АГ,
* хронічне легеневе серце,
* гемодинамічно значущі аритмії (постійну чи часто рецидивну фібриляцію передсердь, атріовентрикулярну чи синоатріальну блокади ІІ-ІІІ ст.)
* Незадовільну УЗД візуалізацію серця
* ЦД 1 типу або декомпенсований/неконтрольований ЦД 2 типу.
* Нестабільну та варіантну стенокардію на момент включення у дослідження.
* Отримували медикаментозну терапію антигіпертензивними препаратами

Приналежність до Подільського регіону встановлювали шляхом опитування. До мешканців Поділля відносили тих, хто проживає на території Поділля і є нащадком не менш ніж 2 поколінь батьків, які також проживали у цій місцевості.

Всього у дослідження увійшло 836 осіб, яких розділили на дві групи: групу хворих на ГХ та групу контролю. Згідно із задумом, спеціального відбору кандидатів на включення не проводили, всі особи, що були включені у перший етап, залучались послідовно протягом року при відповідності критеріям включення-виключення. Такий дизайн наближав отриману вибірку до загальної популяції.

Діагноз гіпертонічної хвороби було встановлено у 630 осіб і вони були включені до основної групи дослідження. Для встановлення діагнозу гіпертонічної хвороби користувались рекомендаціями Української асоціації кардіологів 2008 р. [23]. Група контролю складалася з 206 осіб без ознак гіпертензії та відхилень від норми при проведенні ЕхоКГ. Розподіл обстежених згідно груп спостереження, статі та стадій ГХ наведений у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл обстежуваних згідно статі та стадії гіпертонічної хвороби**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи обстеження | Чоловіки | Жінки |
| Контрольна | 102 (49,5%) | 104 (50,5%) |
| ГХ І | 112 (51,9%) | 104 (48,1%) |

Продовження табл.2.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГХ ІІ | 228 (70,1%) | 97 (29,9%) |
| ГХ ІІІ | 53 (59,6%) | 36(40,4%) |
| ВСЬОГО | 393 (62,3%) | 237 (37,7%) |

Всі отримані дані були перевірені на приналежність до нормального закону розподілення за допомогою тестів Ліллієфорса, Шапіро-Уілка та Колмогорова-Смірнова (табл.2.2).

Таблиця 2.2

**Результати тестів на нормальність розподілу основних параметрів обстежуваних пацієнтів**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | N | Max D | K-S  p | Lilliefors  p | W | p |
| Вік | 836 | 0,059 | p < 0,01 | p < ,01 | 0,98 | <0,001 |
| Зріст | 836 | 0,064 | p < 0,01 | p < ,01 | 0,99 | <0,001 |
| Маса тіла | 836 | 0,055 | p < 0,05 | p < ,01 | 0,98 | <0,001 |
| САТ | 836 | 0,104 | p < 0,01 | p < ,01 | 0,95 | <0,001 |
| ДАТ | 836 | 0,074 | p < 0,01 | p < ,01 | 0,97 | <0,001 |
| КДР | 836 | 0,053 | p < 0,05 | p < ,01 | 0,99 | <0,001 |
| КСР | 836 | 0,068 | p < 0,01 | p < ,01 | 0,97 | <0,001 |
| ТмЗСЛШ | 836 | 0,109 | p < 0,01 | p < ,01 | 0,96 | <0,001 |
| ТмМШП | 836 | 0,105 | p <0 ,01 | p < ,01 | 0,93 | <0,001 |
| іММЛШ(ASE) | 836 | 0,104 | p < 0,01 | p < ,01 | 0,91 | <0,001 |
| ЛП | 836 | 0,052 | p < 0,05 | p < ,01 | 0,98 | <0,001 |

Примітка: Max D – максимальна дисперсія; K-S p – достовірність критерію Колмогорова-Смирнова; Lilliefors p – достовірність за критерієм Лільєфорса; W – критерій Уілка; p – достовірність за критерієм Уілка

Підтвердження нормального закону розподілу показників, що вивчаються, результатами трьох згаданих тестів відкриває можливість використання як параметричних, так і непараметричних статистичних методів аналізу.

Враховуючи відсутність спеціального відбору учасників дослідження та послідовне їх залучення, дані табл. 2.1 демонструють, як змінюється співвідношення чоловіків та жінок у структурі обстежених в залежності від стадії ГХ. У групі контролю це співвідношення дорівнює 0,97, серед хворих з І стадією ГХ – 1,08. Серед хворих з ознаками ІІ та ІІІ стадії чоловіків було значно більше, ніж жінок (у 2,35 та 1,47 рази відповідно). Таким чином, при порівнянні статевого складу випадкових вибірок, які утворюються при послідовному наборі обстежених, частка чоловіків серед хворих на ГХ більша, ніж у групі контролю.

Середній вік обстежених становив 50,6 (11,1) р. Згідно класифікації вікових періодів життя, осіб, віком від 25 до 44 років нараховувалося 207, віком 45-64 роки – 525 і старших за 65 років – 104. Максимальний вік обстежених становив 80 років. Таким чином, найбільш численною віковою категорією обстежених були люди зрілого віку згідно геронтологічної класифікації ВООЗ. Середній вік обстежених контрольної групи був дещо меншим, ніж у підгрупах основної групи (табл.2.3), хоча тестування методом Краскала-Уолеса та медіанним тестом для множинних незалежних вибірок не виявило достовірних відмінностей між групами.

Таблиця 2.3

**Середні значення (SD) віку у групах обстеження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи обстеження | Чоловіки | Жінки |
| Контрольна | 42,2 (10,3) | 41,3 (9,8) |
| ГХ І | 51,4 (10,8) | 53,8 (11,0) |
| ГХ ІІ | 52,1 (8,9) | 55,4 (8,6) |
| ГХ ІІІ | 58,2 (8,8) | 55,4 (8,4) |

Аналіз даних статевого складу груп з урахуванням того, що більшість обстежених була представлена особами зрілого віку, дозволяє стверджувати, що поширеність ГХ у чоловіків у цей період життя більша, ніж у жінок.

Порівняння антропометричних даних показало, що зріст та маса тіла, як і очікувалось, були достовірно (за критерієм Стьюдента) більшими у чоловіків, ніж у жінок (175,6 проти 163,4 см та 90,6 проти 81,8 кг;). Але у представників однієї статі з різними стадіями ГХ середні значення росту та маси тіла не відрізнялись (табл.2.4).

Таблиця 2.4

**Дані антропометрії груп обстежених**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи обстеження | Зріст(см) (SD) | | Маса тіла(кг) (SD) | |
|  | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки |
| Контрольна | 176,5 (6,6) | 164,1(5,6) | 80,4 (12,3) | 72,4(11,6) |
| ГХ І | 175,0 (6,3) | 162,5 (6,0) | 86,7 (14,3) | 81,0(15,7) |
| ГХ ІІ | 176,0 (6,3) | 163,6 (7,0) | 96,8 (15,8) | 89,3 (17,7) |
| ГХ ІІІ | 174,9 (6,0) | 163,2(6,8) | 94,7 (13,7) | 90,0 (16,7) |

Відсутність значимих відмінностей зросту, маси тіла та віку в групах обстеження дає можливість вільного порівняння параметрів структури та функції серцево-судинної системи.

**2.3. Характеристика контингентів обстежених другого етапу дослідження**

Завданням другого етапу було виявити основні фактори ризику та прогностичні маркери ефективності лікування у хворих на ГХ. За своєю сутністю він представляв собою ретроспективне контрольоване порівняльне дослідження ефективності різних варіантів антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу.

У ньому взяли участь 132 хворих на гіпертонічну хворобу І-ІІІ ст. як чоловічої, так і жіночої статі, віком понад 24 роки, яким не менш, ніж за 12 міс. до моменту включення у дослідження проводили ЕхоКГ. Всі вони були залучені у дослідження з числа тих пацієнтів, яким було визначено генотип АТР1 та був проведений ДМАТ. Вік хворих враховували на момент проведення першого зареєстрованого УЗД серця. Всі хворі, окрім згаданих у розділі 2.1 критеріїв включення повинні були мати:

1. Гіпертонічну хворобу І-ІІІ ст.;
2. Адекватну візуалізацію структур серця під час ЕхоКГ;
3. ФВ>=50%.

Під час включення у другий етап дослідження пацієнти проходили загальне клінічне обстеження, а також відповідали на питання щодо виникнення та перебігу АГ, анамнезу захворювання, супутньої патології, спадкового анамнезу, які пропонувалися їм у вигляді опитувальника. Також аналізували первинну документацію (амбулаторні карти, архівні історії хвороби) для уточнення діагнозу на момент першого УЗД обстеження. У результаті опитування отримували наступні дані:

* Вік, у якому встановлено наявність АГ
* Рівні САТ і ДАТ, найбільш типові для даної особи згідно власних спостережень («робочий» АТ)
* Наявність постійної антигіпертензивної терапії та її тривалість
* Характер медикаментозної антигіпертензивної терапії
* Частоту гіпертонічних кризів
* Зміни стану здоров’я згідно самооцінки у період, що минув з останнього візиту. При цьому обов’язково встановлювали виникнення таких подій, як:
  + Гострі порушення мозкового кровотоку чи транзиторні ішемічні атаки
  + Інфаркт міокарда
  + Фібриляцію передсердь

Крім того, встановлювали найбільш значущі супутні медичні стани та захворювання, наявність найближчих родичів, хворих на ГХ. До таких відносили батьків, дітей, сіблінгів ( братів або сестер). Аналіз даних показав, що у хворих другого етапу частка чоловіків (65,9%) не відрізнялася від хворих на першому етапі (62,3%). Середній вік хворих на першому етапі становив 50,6 (11,1), а на другому – 50,5(8,6) років (p>0,05). Отже, можна вважати, що вибірки обстежених першого та другого етапу належать до однієї генеральної сукупності.

Дослідження завершувалося перевіркою висунутої гіпотези про вплив поліморфної будови гена АТР1 на ефективність використання інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину. Для цього була сформована екзаменаційна вибірка з числа хворих на ГХ, у яких раніше було визначено генотип АТР1. Тому ця вибірка відповідала всім зазначеним раніше критеріям включення – виключення. Щоб звести до мінімуму вплив різних неконтрольованих факторів було створено дві паралельні групи по 12 осіб у кожній. При цьому кожному представнику однієї групи ретельно підбирали представника другої групи за статтю, віком, антропометричними та ехокардіографічними параметрами. Такий дизайн дозволив при незначній кількості обстежених отримати статистично значущі результати. Для контролю за пацієнтами використовували методи визначення структурно-функціональних показників серця за допомогою ЕхоКГ. Крім того, визначення та динамічний контроль ММЛШ паралельно проводили за допомогою методики аналізу ЕКГ Rautaharju. На початку та наприкінці обстеження хворим проводили ДМАТ.

**2.4. Ехокардіографія**

Всім особам, які були включені у дослідження, проводили ехокардіографію (ЕхоКГ) на апараті SIM 5000 plus з використанням вимірювань у B-, M-, PW- та CW- режимів. УЗД-обстеження порожнин ЛШ та ЛП проводили у B- керованому M-режимі. Вимірювали:

* Кінцевий діастолічний розмір ЛШ – КДР,(мм)
* Кінцевий систолічний розмір ЛШ– КСР,(мм)
* Товщину задньої стінки ЛШ – ТЗСЛШ,(мм)
* Товщину міжшлуночкової перегородки – ТМШП,(мм)
* Розрахунок маси ЛШ проводили з використанням формули ASE:

 (2.1)

* Поперечний розмір лівого передсердя – ЛП, (мм)

Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка вважали показник ММЛШ, індексований за площею поверхні тіла. Для чоловіків межовий рівень становив 125 г/м2, для жінок – 110 г/м2. Хоча розрахунок за даною формулою проводили всім особам, включеним у дослідження, тим із них, у кого спостерігалася виразна дилатація порожнини ЛШ додатково обчислювали ММЛШ за алгоритмом «площа-довжина», а при наявності виразного ожиріння ГЛШ діагностували з урахуванням індексу ММЛШ до росту2,7.

Для визначення типу ремоделювання ЛШ розраховували показник відносної товщини стінки (ВТС), взявши за нормальний показник ВТС значення, менші за 0,45. З урахуванням іММЛШ та ВТС визначали тип ремоделювання серця:

* концентричну ГЛШ – при перевищенні межових рівнів іММЛШ (125 г/м2 для чоловіків та 110 г/м2 для жінок) і ВТС понад 0,45
* концентричне ремоделювання – при нормальних показниках іММЛШ та ВТС більше 0,45
* ексцентричну ГЛШ – при нормальних показниках ВТС та збільшенні іММЛШ

Крім згаданих вище параметрів визначали, також, параметри трансмітрального діастолічного кровотоку, зокрема:

* E – швидкість кровотоку підчас пасивного діастолічного наповнення лівого шлуночка
* A – швидкість кровотоку підчас систоли передсердь
* TE – тривалість (мс) фази пасивної діастоли
* TA – тривалість (мс) фази систоли передсердь
* DT – час децелерації (сповільнення) кровотоку у фазі пасивної діастоли.

Для уточнення характеру діастолічних змін у спірних випадках проводили тканинну доплерографію мітрального кільця. Враховуючи відсутність штатного режиму тканинної доплерографії на апараті SIM 5000 plus, ця процедура реалізовувалась таким чином: контрольний об’єм у режимі імпульсної доплерографії встановлювали на мітральному кільці. При цьому шляхом переводу шкали імпульсного доплерографічного режиму на сприйняття найнижчих швидкостей руху та зміщенням базальної лінії створювали умови візуалізації та вимірювання швидкості руху мітрального кільця (Е’ та А’). На присутність діастолічної дисфункції вказувало співвідношення Е/Е’≥10. Відсутність діастолічної дисфункції встановлювали у випадку E/E’<8.

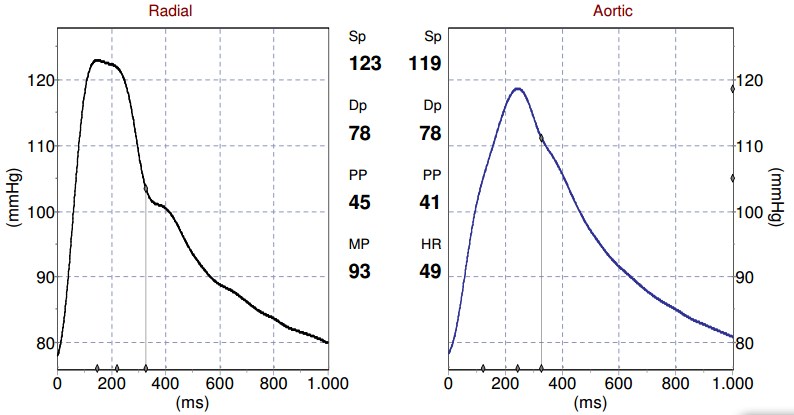
Всі результати ехокардіографії зберігались у базі даних, розробленій у програмному додатку Microsoft Access. Це дозволяло робити швидкий запит за необхідними критеріями та проводити експорт даних до інших програм.

**2.5. Аналіз пульсової хвилі**

У певному спрощенні діяльність серцево-судинної системи можна уявити як рух крові по судинах, що створюється завдяки механічній роботі серця. Кровоносні судини характеризуються наявністю в них значної кількості еластичних волокон, які забезпечують здатність до розтягування, та м’язового шару, що створює жорсткість судинної стінки. Оскільки по мірі просування по судинах від аорти до периферії м’язовий шар судинної стінки стає дедалі товстішим, периферичні артерії володіють значно більшою жорсткістю, ніж центральні артерії та аорта. Податливість аорти зменшує коливання швидкості у периферичних артеріях (ефект Windkessel). Коливання стінки артерій, що виникає в момент систоли, носить назву пульсової хвилі. Остання утворюється не тільки за рахунок ударної хвилі, але й за рахунок хвилі, відбитої від місць біфуркації артерій. Таким чином, тиск в аорті складається з систолічного АТ, створюваного лівим шлуночком, та тиску центральної відбитої хвилі. У випадку підвищеної щільності стінки судин швидкість розповсюдження хвилі вища, і зворотна хвиля повертається у центральні артерії раніше, тим самим збільшуючи систолічний тиск. Це явище приросту пульсової хвилі носить назву аугментації та оцінюється відповідним індексом – індексом аугментації.

Спосіб оцінки жорсткості судинної стінки шляхом аналізу пульсової хвилі нині розглядається як такий, що має прогностичне значення, подібне, або навіть більше, за вимірювання офісного АТ. Технічний та технологічний прогрес створив можливість неінвазивно отримувати практично весь набір даних, притаманних інвазивній процедурі. Нині існують різні моделі комерційних зразків для неінвазивного аналізу пульсової хвилі, серед яких обладнання Spygmocore компанії AtCor Medical (Австралія) користується великим попитом в світі через запатентовану компанією математичну функцію перетворення, що дозволяє дуже точно відтворювати криву аортальної пульсової хвилі на основі пульсації радіальної артерії.

Методика обстеження була такою: за допомогою спеціального датчика отримували зображення пульсової хвилі променевої артерії, яке шляхом запатентованого компанією алгоритму автоматично перетворювалося в криву аортальної пульсової хвилі. Приклад графічного зображення радіальної і центральної пульсових хвиль наведено нижче (Рис.2.1).



**Рис. 2.1. Графіки пульсової хвилі радіальної артерії (ліворуч) і аорти (праворуч), отримані при апланаційій тонометрії на апараті Spygmocor XCEL**

При цьому отримували наступні показники:

AIx (P2/P1) – індекс аугментації, розрахований за формулою:

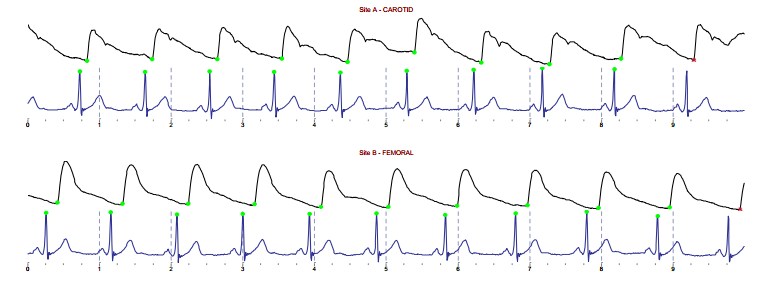
(2.2),

де Pd – кінцевий діастолічний тиск; P1 – кінцевий систолічний тиск; P2 – тиск на висоті аугментаційної хвилі. При розрахунку за наведеною формулою значення AIx завжди є позитивним числом.

AIx (AP/PP) – індекс аугментації, розрахований як співвідношення тиску аугментації і пульсового тиску в кінці систоли шлуночка. Якщо тиск аугментації матиме від'ємне значення, то AIx теж буде негативним числом.

AIx75 – індекс аугментації, розрахований за попередньою формулою, але стандартизований для ЧСС = 75 за хв.

Далі визначали швидкість розповсюдження пульсової хвилі на каротидно-феморальному відрізку аорти, для чого спочатку вимірювали сантиметровою стрічкою відстань між вирізкою грудини і місцями найкращої пульсації сонної і стегнової артерії, а потім, синхронно з ЕКГ, послідовно реєстрували пульсові хвилі в цих точках. Знаючи довжину каротидно-феморальної ділянки артерій і час затримки початку пульсової хвилі стегнової артерії в порівнянні з сонною, розраховували швидкість поширення пульсової хвилі (Рис.2.2).



**Рис. 2.2. Графіки пульсових хвиль на сонній (зверху) і стегновій (знизу) артеріях, отримані при апланаційій тонометрії**

Окрім стандартних параметрів ЦПХ використовували «індекс віку судин» (ІВС), що розраховується за формулою:

(2.3),

де AIx=AIx (P2/P1) (2.2), ШРПХ – швидкість розповсюдження пульсової хвилі, м/с. Даний показник був запропонований, оскільки в процесі роботи було помічено певні складності інтерпретації стандартних показників, таких, як AIx та ШРПХ.

**2.6. Методика оцінки динаміки УЗД параметрів**

Проведення тривалого спостереження за хворими, яке мало місце під час другого етапу дослідження, вимагало мінімізації коливання показників, викликаного погрішностями вимірювання. Такі погрішності називають помилками відтворюваності даних. Згідно результатів спеціальних досліджень, помилки відтворюваності можуть сягати 30%. Тому, окрім дотримання деяких методологічних підходів, викладених нижче, була розроблена методика, яка полягає у математичній обробці даних, здатна звести до мінімуму помилку відтворюваності.

Зміни геометрії серця, що відбуваються протягом певного періоду спостереження, можуть віддзеркалювати не тільки справжні тенденції, а й випадкові коливання параметрів, що не залежать від досліджуваних чи контрольованих процесів. Жорстка стандартизація умов, у яких проводиться ультразвукове дослідження, є запорукою того, що одержувані при динамічному спостереженні дані відображають вплив саме досліджуваних, а не сторонніх факторів.

Найчастішою перешкодою якісному вимірюванню ехокардіографічних параметрів є погана візуалізація. Тому, для підвищення точності оцінки часто виключають з дослідження пацієнтів з поганою візуалізацією. Такий спосіб небездоганний, адже ті самі фактори, що погіршують візуалізацію, наприклад, ожиріння чи емфізема легень, можуть одночасно бути предикторами ризику у певної групи хворих і штучне їх виключення з дослідження може суттєво спотворити отримані висновки.

Іноді для об’єктивізації УЗД динаміки вдаються до оцінки отриманих даних кількома експертами. У значній мірі цей спосіб пов’язаний, знову ж таки, з якістю візуалізації, адже експерти, які аналізують відеозапис дослідження, повинні мати у своєму розпорядженні зображення високої якості. Цей спосіб використовувався, наприклад, у дослідженні PICXEL, що дозволило при відносно невеликій (556) кількості обстежених осіб досягти статистично значимої достовірності змін маси міокарда ЛШ. Однак у практичній діяльності такий метод малопридатний через високі витрати людських та матеріальних ресурсів, а також часу. Разом з тим, лікарю принципово важливо знати, які тенденції має процес ремоделювання у конкретного пацієнта. Щоб вирішити цю задачу треба оптимізувати методику динамічного УЗД спостереження. Для цього необхідно:

1. Встановити показники відтворюваності власних даних УЗД та порівняти їх з відомими літературними джерелами.

2. Знайти спосіб мінімізації помилки відтворюваності даних.

Було використано базу даних результатів повторних УЗД обстежень серця, проведених пацієнтам із встановленим діагнозом гіпертонічної хвороби. До аналізу включали послідовно всіх пацієнтів з ГХ, які до моменту початку дослідження вже мали не менше, ніж одне проведене нами УЗД обстеження, зроблене не раніше, ніж за 6 місяців перед включенням у дослідження, і які відповідали іншим критеріям запланованого дослідження. В результаті, включили 100 хворих на ГХ, серед яких було 66 чоловіків та 34 жінки. Обстежені хворі були віком від 35 до 70 років, середній вік (SD) становив 50(8) років. Всім хворим проводилось загальне клінічне обстеження, діагноз встановлювали згідно Рекомендацій Української асоціації кардіологів (2008). У дослідження включали хворих на ГХ І-ІІІ ст. обох статей з адекватною ультразвуковою візуалізацією серця та без порушень систолічної функції (ФВ>=50%).

Всього було проаналізовано 333 результати ЕхоКГ, проведених у 100 хворих. Кожному пацієнту було зроблено від 2 до 7 послідовних досліджень з інтервалом від 6 до 118 міс, медіана – 19 міс. Медіана загального терміну спостереження становила 55 міс, 25-й процентиль – 30міс., 75-й процентиль – 80 міс. Всіх хворих обстежували на тому самому обладнанні, обстеження проводив той самий оператор. Серед досліджуваних ЕхоКГ параметрів аналізували динаміку КДР, ТмЗСЛШ та ТмМШП, а також динаміку ММЛШ, яку розраховували за формулою ASE (2.1).

Розрізняють наступні помилки відтворюваності даних: дослідницьку, міждослідницьку та помилку «тест-ретест». Перша визначається, коли порівнюють результати вимірювань, зроблених одним дослідником протягом обмеженого, як правило, декількома хвилинами, часу. Друга – коли порівнюють результати, отримані декількома дослідниками у того самого пацієнта в ідентичних умовах. Наприклад, у дослідженні Chahal N.S. et al. [157] аналіз відтворюваності даних УЗД, отриманих двома досвідченими фахівцями показав, що розбіжність оцінки сягає 11,5% – для іММЛШ, 5,8% – для іКДО, 9,9% – для іКСО та 3,7% – для ФВ.

Третій тип помилки («тест–ретест») виникає при повторному вимірюванні певних параметрів у тої самої обстежуваної особи з певним часовим інтервалом. Згідно даних літературних джерел [73,86], помилка «тест-ретест» більша за дві попередні і становить близько 18%. Оскільки у нашому дослідженні найбільше клінічне значення мав саме цей тип помилки, першим кроком стала її кількісна оцінка. У табл.2.5 наведені результати, отримані в умовах відтворюваності даних (при повторних обстеженнях).

Таблиця 2.5

**Результати вимірювань в умовах відтворюваності (при повторних ЕхоКГ обстеженнях), n=100**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Середнє значення | SD | % похибки |
| КДР(мм) | 47,6 | 5,2 | 10,9 |
| ТмЗСЛШ (мм) | 12,2 | 1,7 | 13,9 |
| ТмМШП (мм) | 12,8 | 2,5 | 19,5 |
| ММЛШ (г) | 223 | 64 | 28,7 |

Видно, що найгіршою була відтворюваність даних ММЛШ. Похибка дорівнювала 64г, або 28,7%. Отримані результати узгоджуються з результатами Gottdiener J.S. et al. [109]. При обстеженні 96 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) з інтервалом 6 діб ці дослідники оцінили коливання МЛШ у одного пацієнта, в середньому, у 59 г. Таким чином, можна зробити висновок, що коливання параметрів знаходяться у межах допустимої помилки типу «тест-ретест» для М- та 2D методик.

Зрозуміло, що при тривалому спостереженні, яке мало місце у нашому дослідженні, статистичні «викиди» можуть маскувати справжню динаміку, викликану прогресуванням захворювання, лікуванням та іншими впливами, що цікавлять клініциста. Крім того, на результати будь якого аналізу суттєво впливає нерівномірність інтервалів спостереження. Тому, ми спробували зменшити вплив цих негативних факторів шляхом математичного перетворення даних. Для цього було запропоновано у кожного обстежуваного визначати середній показник (за даними всіх існуючих спостережень) та вираховувати середню динаміку цього показника за 1 рік спостереження. Тобто, ми отримували середній (за всі роки спостереження) середньорічний зсув ММЛШ, який і вважався показником динаміки.

У якості прикладу наведемо дані хворого Ж., що пройшов у період з 2003 по 2010 рік 5 УЗД досліджень (табл.2.6)

Таблиця 2.6

**Результати МЛШ, одержані при повторних обстеженнях хворого Ж.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дата обстеж | Інтервал (міс) | МЛШ (г) | Зміни МЛШ  (г/рік) | Зміни МЛШ (%/рік) |
| 24.01.2003 |  | 388 |  |  |
| 24.11.2004 | 22 | 295 | -50,7 | -13,0 |
| 01.04.2009 | 52 | 251 | -10,1 | -3,4 |
| 12.03.2010 | 11 | 224 | -28,5 | -11,3 |
| 03.11.2010 | 8 | 258 | 52,9 | 23,6 |
|  | **93** | **283** | **-9,1** | **-1,1** |

Можна побачити, що протягом всього терміну спостереження виявлялось зменшення ММЛШ в середньому на 9,1 г (або 1,1%) за рік. Отже, можна вважати, що у даного хворого простежувалась тенденція до зменшення МЛШ. Аналогічно можна розрахувати динаміку будь яких параметрів. Такий підхід, на нашу думку, дозволяє стандартизувати показники динаміки.

Зрозуміло, що середнє значення тим більше наближається до математичного очікування, чим більшою буде кількість спостережень. Проте, з іншого боку, якщо інтервал між дослідженнями буде значно менше за рік, це призведе до зростання середньорічної динаміки, і, як наслідок, до суттєвого спотворення кінцевого результату. Це добре ілюструють дані табл.2.6. Видно, що хоча абсолютні значення ММЛШ, отримані 03.11.2010 відрізнялись від попереднього значення на 34 г, що майже дорівнювало різниці попередньої пари даних (12.03.2010 та 01.04.2009, 27 г), середньорічна динаміка за абсолютним значенням відрізнялась майже вдвічі (28,5 та 52,9 г/рік). Отже, при використанні нашої методики динамічного спостереження пацієнта планові УЗД обстеження доцільно робити не частіше, ніж раз на рік.

Залежність тривалості інтервалів між візитами та величини зсуву маси лівого шлуночка добре ілюструє рис.2.3. Видно, що найбільші коливання припадають на невеликі терміни спостереження (до 20 міс), у подальшому ж швидкість змін знижується, наближаючись до математичного очікування.

**Рис. 2.3. Залежність тривалості інтервалів між візитами та величини зсуву маси лівого шлуночка**

Рис. 2.3 також демонструє, що коливання швидкості змін МЛШ з позначкою «+» та «–» мали досить симетричний характер розподілення відносно лінії регресії, що відображає нормальний закон розподілення величини середньорічної динаміки.

Подібний характер залежності від тривалості вікна спостереження носив розподіл швидкості динаміки КДР, ТмЗСЛШ та ТмМШП. Слід лише відзначити, що вісь регресії КДР була практично горизонтальною, а інших параметрів – мала нахил у бік зменшення, як на рис.2.1, що вказувало на тенденцію до зменшення ММЛШ за рахунок товщини стінок.

Враховуючи це, на наступному етапі був проведений аналіз змін геометрії ЛШ, що відбулися за час спостереження. Для цього скористалися тестом Уілкоксона для зв’язаних змінних. Проте, порівнювались не фактичні значення, отримані при першому та останньому обстеженні, а математично оброблені дані. Зокрема, за кінцеве значення будь-якого параметра ми приймали середнє арифметичне, яке отримали з усіх вимірювань цього параметра. Отже, наприклад, для пацієнта Ж., дані якого представлені у табл. 2.6, кінцевим значенням вважали 283 г. За вихідне ж значення приймали різність кінцевої маси та тої маси, яка була втрачена (або набута) за час спостереження. Для наведеного прикладу це виглядатиме наступним чином:

ММЛШ вих. = (г)

Обґрунтування для проведення такої математичної обробки ми бачимо у наступному. Однократні вимірювання піддаються значним випадковим коливанням. Це стосується в рівній мірі і даних про динаміку параметрів і самих параметрів. Тому, якщо ми вдалися до математичної обробки даних динаміки параметрів, то логічно було врівноважити самі параметри розрахунковими значеннями динаміки цих параметрів.

Дані, представлені у табл.2.7 показують, що всі параметри, отримані після математичної обробки, змінились статистично та клінічно незначуще.

Таблиця 2.7

**Зміни ЕхоКГ параметрів за час спостереження**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Вихідне значення | Кінцеве значення | p |
| КДР (мм)(SD) | 47,1 (7,3) | 47,6 (4,4) | 0,08 |
| ТмЗСЛШ (мм)(SD) | 12,5 (2,9) | 12,2 (1,4) | 0,20 |
| ТмМШП (мм)(SD) | 13,3 (4,0) | 12,9 (2,4) | 0,20 |
| іММЛШ (г/м2)(SD) | 114 (41) | 111 (27) | 0,64 |

Примітка: р – ймовірність помилки першого роду для критерію Уілкоксона

Щоб пересвідчитись у перспективності запропонованої математичної обробки динамічного набору даних ми провели порівняння результатів, отриманих за допомогою математичної обробки та традиційної оцінки динаміки, коли порівнюють два значення певного параметра: на початку та наприкінці спостереження. У якості перевірочного параметру взяли іММЛШ. Такий вибір обґрунтовувався тим, що цей параметр вважається одним з найбільш схильних до впливу випадкових факторів, оскільки при піднесенні у 3 степінь розміру ЛШ, різко збільшується величина помилки. Результати порівняння вихідних та кінцевих величин іММЛШ представлені у табл.2.8.

Таблиця 2.8

**Результати оцінки ММЛШ альтернативними способами**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група спостереження | Традиційний спосіб | | p | n | Математична обробка | | p | n |
| Вихідні знач(SD) | Значення наприкінці (SD) | Вихідні знач (SD) | Значення наприкінці (SD) |
| Всі пацієнти | 114 (31) | 111 (29) | 0,26 | 100 | 114 (41) | 111 (27) | 0,64 | 100 |
| Група з ГЛШ | 145 (21) | 128 (26) | 0,002 | 38 | 154 (30) | 132 (23) | 0,0002 | 39 |
| Група без ГЛШ | 95 (16) | 100 (25) | 0,15 | 62 | 88 (21) | 98 (20) | 0,001 | 61 |

Примітка: р- ймовірність помилки першого роду для критерію Уілкоксона

Можна побачити, що значення іММЛШ для групи спостереження в цілому, отримані традиційним способом та за допомогою математичної обробки практично не відрізнялись. Навіть розподіл за вихідним рівнем ММЛШ на групи (з ГЛШ та без неї) був дуже подібним. На це вказує кількість осіб у групах спостереження. Зокрема, на підставі фактичних даних вихідної ММЛШ ГЛШ виявлялась у 39 хворих, а після математичної обробки даних – у 38. Разом з тим, відмінності після математичної обробки в окремих групах (з ГЛШ та без ГЛШ) виявлялись з вищим рівнем достовірності результатів порівняння. Це вказує на більшу чутливість запропонованого нами способу обробки даних до зсувів, що відбуваються.

Отже, на підставі проведеного дослідження можна зробити декілька висновків. По-перше встановлено, що рівень помилки відтворюваності «тест-ретест» отриманих нами даних знаходиться у межах допустимої помилки типу «тест-ретест» для М- та 2D методик. Спосіб простої математичної обробки, запропонованої нами, дозоляє зменшити ймовірність помилки «тест-ретест». Для коректної математичної обробки інтервал між УЗД обстеженнями не повинен бути меншим за 12 міс. Наведений спосіб досить простий та універсальний для використання у повсякденній практиці, коли необхідно оцінити зсуви за результатами повторних досліджень.

**2.7. Добовий моніторинг артеріального тиску.**

Добовий моніторинг АТ (ДМАТ) нині представляє стандартний інструмент діагностики АГ. Завдяки багаторазовому вимірюванню АТ значно підвищується точність оцінки середньодобових значень та/або середніх значень за певні періоди доби, він дозволяє виявляти такі феномени, як «гіпертензія білого халату» (ГБХ) та прихована гіпертензія (ПГ). ДМАТ є безальтернативним методом оцінки нічних значень АТ і тому являє собою найефективніший метод виявлення порушень циркадних коливань АТ. Висока точність оцінки ефективності антигіпертензивної терапії є ще одним важливим аспектом використання ДМАТ.

ДМАТ проводили приладом ABPM-04 «Meditech». Для оцінки отриманих результатів використовували всі показники, передбачені стандартним програмним забезпеченням до даного приладу. Найбільшу увагу звертали на наступні параметри добового профілю АТ:

* Середньодобовий рівень систолічного та діастолічного АТ – СД\_САТ та СД\_ДАТ
* Середній рівень систолічного АТ в активний та пасивний час доби – САТ\_акт та САТ\_пас
* Середній рівень діастолічного АТ в активний та пасивний час доби – ДАТ\_акт та ДАТ\_пас
* Індекс гіпертензії систолічного АТ в активний та пасивний час доби – ІГ\_САТ\_акт та ІГ\_САТ\_пас
* Індекс гіпертензії діастолічного АТ в активний та пасивний час доби – ІГ\_ДАТ\_акт та ІГ\_ДАТ\_пас
* Ступінь нічного зниження САТ та ДАТ – СНЗ\_САТ та СНЗ\_ДАТ

**2.8. Дослідження поліморфізму гену ангіотензинових рецепторів першого типу (АТР1)**

Поліморфізм гену АТР1 досліджували у хворих на ГХ чоловічої та жіночої статі. Визначення алелів поліморфної ділянки (А1166С) гена АТР1проводилося за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі РНС-2 («Techne», Великобританія). Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів венозної крові обстежуваних методом фенол-хлороформної екстракції. Для забезпечення комплементарної добудови ниток ДНК у конкретному стартовому блоці специфічні ділянки маркували за допомогою праймерів, які представляли собою олігонуклеотидні послідовності. Для цього використовували праймери, синтезовані у НПО «Синтол» (Москва). Ампліфікація складалася з трьох етапів: розплітання подвійної спіралі ДНК (денатурація), приєднання праймерів та комплементарна добудова ниток ДНК. Побудова нових ниток ДНК здійснювалась термостабільною ДНК-полімеразою Taq, виробництва НПО «Біотех». Ампліфікацію проводили за наступною програмою: перший цикл – 94°С/3 хв., 35 циклів – 94°С/1 хв., 65°С/1хв., 72°С/2 хв., останній цикл – 72°С/6 хв. Продукти ампліфікації розділяли за допомогою електрофорезу у 2% агарозному гелі, забарвленому йодистим етидієм. Відомо, що алель С 1166 розщеплюється рестриктазою, утворюючи продукти розміром 114 та 238 п.н., алель А 1166 залишається нерозщепленою. Наявність фрагменту довжиною 352 п.н. після обробки рестриктазою відповідала генотипу АА, двох фрагментів (114 та 238 п.н.) - генотипу СС, трьох (114, 238 та 352 п.н.) – гетерозиготі АС.

**2.9. Статистичні методи обробки отриманих даних**

Всі отримані дані заносились до електронних таблиць і в подальшому піддавались аналізу за допомогою спеціалізованого статистичного додатку “Statistica 8.0”. Спочатку всі числові дані перевіряли на відповідність нормальному закону розподілення. Для цього користувались як графічними методами, так і статистичними критеріями Колмогорова-Смирнова, Шапіро-Уілка, Лільєфорса. Порівняння даних для незалежних множинних виборок проводилось методами Краскела-Уолеса та медіанним тестом. Для порівняння даних у випадку їх відповідності нормальному закону користувались критерієм Стьюдента. Якщо характер даних не відповідав нормальному закону розподілення, то використовувався критерій Вілкоксона для зв’язаних або незв’язаних даних.

Переважна більшість даних представлена у вигляді середніх арифметичних величин та середньоквадратичної дисперсії (SD).

Для підтвердження відповідності частот розподілу варіантів поліморфізму гена АТР1 у досліджуваній вибірці природному розподілу частот користувались рівнянням Харді-Вайнберга.

Аналіз впливу окремих факторів проводився за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізів. Розрахунок співвідношення шансів та ризиків проводився за допомогою чотирьохпольних таблиць з використанням критерію χ2 для оцінки достовірності коефіцієнтів.

**РОЗДІЛ 3**

**Стан серцево-судинної системи у хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Поділля**

**3.1. Вікові аспекти формування органічних та функціональних змін у нормотензивних та гіпертензивних мешканців Поділля за даними ехокардіографії**

Відомо, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) – часта знахідка при артеріальних гіпертензіях. Ще у 1969 році Kanel W.B. et al. [128] відмічали, що ГЛШ, діагностована методом ЕКГ, серед хворих з АТ більше 160/95 мм рт.ст. зустрічається у 10 разів частіше, ніж у нормотензивних пацієнтів. З іншого боку, не у всіх гіпертензивних осіб вдається виявити гіпертрофію міокарда, а виразність гіпертрофії не завжди відповідає рівню АТ. Отже, крім гемодинамічного навантаження, викликаного підвищеним артеріальним тиском, існують інші фактори, які можуть або сприяти, або протидіяти формуванню гіпертрофії міокарда та інших проявів гіпертензивного серця. Виходячи з цього, одним із завдань даної роботи було виявити закономірності формування гіпертрофії лівого шлуночка як основного маркера гіпертензивного серця. При цьому важливо, що хворі на ГХ – це частина загальної популяції, якій притаманні вікові зміни серцево-судинної системи. Приходько В.Ю. (2005) показала, що механізми розвитку старечих та гіпертензивних змін серця у значній мірі подібні [19]. Тому ми намагались визначити, які відмінності вікової динаміки відрізняють доволі велику частину населення, що страждає на ГХ від нормотензивних осіб. Для цього проводилося порівняння стану ультразвукової картини серця у осіб з нормальним АТ та гіпертензією.

Можна очікувати, що ефективна антигіпертензивна терапія (АГТ) здатна впливати на характер структурно-функціональних зв’язків серцево-судинної системи. Тому під час обстеження анамнестично встановлювали факт та тривалість активного лікування гіпертензії, після чого осіб з тривалою ефективною АГТ виключали з подальшого аналізу.

Найбільший інтерес представляв пошук взаємозв’язків структурно-функціональних показників лівих відділів серця між собою, та їх залежність від антропометричних даних, рівня АГ і стадії ГХ. Уже традиційним став підхід до аналізу змін антропометричних та структурно-функціональних змін у залежності від стадії ГХ або рівня АТ. Не заперечуючи такого методичного підходу, варто відзначити, що він не позбавлений певних недоліків. Зокрема, він не дозволяє у повній мірі простежити тенденції (у першу чергу, вікові), властиві гіпертензивним особам. В результаті всі зміни, що спостерігаються у хворих з підвищеним АТ асоціюються виключно з гіпертензією, хоча певна їх частина ймовірно зумовлена віковими закономірностями. Тому нами був запропонований порівняльний аналіз (у групі хворих на ГХ та у контрольній групі), на підставі розподілу обстежених згідно вікових періодів життя. Всіх обстежених контрольної групи розділили на три підгрупи в залежності від віку: до першої підгрупи включили осіб віком від 25 до 44 років, до другої – осіб віком 45 – 64 роки. Третю підгрупу склали нормотензивні особи віком 65 і більше років. При порівнянні результатів обстеження у різних вікових підгрупах групи контролю відмінності були несуттєві, за виключенням самого віку. Крім того, у підгрупі віком понад 64 роки спостерігався статистично достовірно вищий САТ, що може вказувати на формування склеротичних змін.

Виявилося, що у нормотензивних осіб різних вікових груп не було відмінностей у рості, масі тіла та АТ (табл.3.1). У гіпертензивних осіб середня маса тіла в основній групі (90,1 (16,9) кг) була достовірно (p<0,001) більшою, ніж у групі контролю (76,4 (12,6) кг), що підкреслює важливість надлишкової маси тіла у формуванні АГ та ГХ.

Таблиця 3.1

**Антропометричні дані та значення АТ у вікових підгрупах групи контролю**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | n | M | SD | n | M | SD | n |
| Вік, р. | 35,1 | 6,0 | 96 | 51,8\* | 5,6 | 82 | 69,4\*♯ | 6,2 | 28 |
| Зріст, см | 170,2 | 8,4 | 96 | 170,3 | 9,2 | 82 | 167,2 | 9,9 | 28 |
| Маса тіла, кг | 76,7 | 12,5 | 96 | 76,0 | 12,8 | 82 | 73,5 | 13,0 | 28 |
| САТ, мм рт.ст. | 124,2 | 10,4 | 96 | 124,6 | 11,6 | 82 | 135,6\* | 13,2 | 28 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 74,4 | 8,4 | 96 | 76,0 | 10,0 | 82 | 70,3 | 9,2 | 28 |

Примітка: \* - достовірність відмінності від підгрупи 1 за критерієм Стьюдента p<0,05;; ♯ – достовірність відмінності від підгрупи 2 за критерієм Стьюдента p<0,05;

Іншою величиною, яка достовірно зменшилася у підгрупі хворих на ГХ, віком понад 64 роки, був рівень ДАТ (Табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Антропометричні дані та значення АТ у вікових підгрупах основної групи**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | N | M | SD | N | M | SD | n |
| Вік, р. | 38,3 | 5,4 | 95 | 53,7\* | 5,1 | 457 | 70,4\*♯ | 3,6 | 78 |
| Зріст, см | 173,2 | 8,9 | 95 | 170,0 | 8,8 | 457 | 167,6 | 7,9 | 78 |
| Маса тіла, кг | 93,3 | 20,3 | 95 | 90,8 | 16,3 | 457 | 92,1 | 13,0 | 78 |
| САТ, мм рт. ст. | 153,5 | 26,3 | 95 | 155,5 | 26,7 | 457 | 154,3 | 23,0 | 78 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 91,1 | 17,9 | 95 | 89,4 | 14,7 | 457 | 82,2\*♯ | 12,7 | 78 |

Примітка: M – середнє арифметичне значення; SD – середньоквадратичне відхилення; \* - достовірність відмінності від підгрупи 1 за критерієм Стьюдента p<0,05; ♯ – достовірність відмінності від підгрупи 2 за критерієм Стьюдента p<0,05

Відомо, що по мірі збільшення віку АТ, зазвичай, зростає. Але оскільки старіння супроводжується також посиленням склеротичних змін, то в осіб похилого віку можна очікувати більшої розповсюдженості склеротичної гіпертензії. Саме цим можна пояснити таку вікову динаміку САТ та ДАТ у хворих на ГХ.

Вивчення результатів ЕхоКГ обстеження не виявило відмінностей у структурно-функціональних показниках різних вікових підгруп групи контролю (табл.3.3).

Таблиця 3.3

**ЕхоКГ параметри у вікових підгрупах групи контролю**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | n | M | SD | N | M | SD | n |
| КДР, мм | 46,0 | 4,2 | 96 | 45,8 | 4,3 | 82 | 44,8 | 4,6 | 28 |
| ФВ, % | 62,2 | 7,5 | 96 | 61,0 | 7,3 | 82 | 60,0 | 7,8 | 28 |
| ТмЗСЛШ, мм | 9,8 | 0,9 | 96 | 9,8 | 0,8 | 82 | 9,7 | 1,0 | 28 |
| ТмМШП, мм | 8,9 | 1,1 | 96 | 8,9 | 1,3 | 82 | 8,6 | 1,4 | 28 |
| іММЛШ, г/м2 | 78,6 | 12,7 | 96 | 78,4 | 14,6 | 82 | 72,3 | 16,1 | 28 |
| ВТС | 0,41 | 0,05 | 96 | 0,41 | 0,06 | 82 | 0,41 | 0,07 | 28 |
| ЛП, мм | 33,5 | 3,8 | 96 | 34,8 | 3,9 | 82 | 36,2 | 3,9 | 28 |

У той самий час основна та контрольна групи мали певні відмінності ультразвукових показників, як при порівнянні відповідних вікових підгруп, так і груп в цілому. Зокрема, гіпертензивні пацієнти достовірно (p<0,05 за критерієм Стьюдента) відрізнялися більшим КДР (48,6 мм проти 45,9 мм), більшою товщиною стінок, індексом маси ЛШ (106,5 г/м2 проти 78,5 г/м2), та більшим розміром ЛП (38,5 мм проти 34,7 мм). Водночас, між різними віковими підгрупами основної групи, так само, як і в групі контролю, достовірних відмінностей всіх вище згаданих параметрів не відмічалося (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**ЕхоКГ параметри у вікових підгрупах основної групи**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | N | M | SD | N | M | SD | n |
| КДР, мм | 49,3 | 4,7 | 95 | 48,7 | 5,4 | 457 | 46,5 | 5,2 | 78 |
| ФВ, % | 62,2 | 8,7 | 95 | 59,2 | 9,3 | 457 | 60,3 | 8,8 | 78 |
| ТмЗСЛШ, мм | 11,2 | 1,9 | 95 | 11,5 | 1,8 | 457 | 11,5 | 1,9 | 78 |
| ТмМШП, мм | 10,9 | 2,6 | 95 | 11,6 | 2,6 | 457 | 11,6 | 2,4 | 78 |
| іММЛШ, г/м2 | 101,0 | 33,9 | 95 | 108,4 | 30,7 | 457 | 105,7 | 27,8 | 78 |
| ВТС | 0,45 | 0,08 | 95 | 0,48 | 0,10 | 457 | 0,50 | 0,12 | 78 |
| ЛП, мм | 37,0 | 4,8 | 95 | 38,5 | 5,5 | 457 | 38,0 | 5,8 | 78 |

Отримані дані є дещо несподіваними, оскільки існує стале уявлення, що процес гіпертензивного ремоделювання є безперервним та поступовим і можна було б очікувати збільшення з віком товщини стінок та маси міокарда ЛШ, наростання ВТС чи зменшення ФВ. Натомість відмічено, що навіть у хворих наймолодшої підгрупи спостерігаються суттєві зміни структури серця у порівнянні з їхніми нормотензивними однолітками, а відсутність вікової динаміки структурних показників змушує до висновку про початкову визначеність параметрів серця, які мало змінюються з часом. Деякі існуючі літературні дані свідчать на користь такої версії. Наприклад, Litwin M. et al. вказують, що у дітей з гіпертензією, віком від 5 до 18 років, при ультразвуковому обстеженні серця спостерігаються відмінності від їх нормотензивних однолітків [137]. Інше дослідження показало, що навіть у нормотензивних дітей, які є нащадками гіпертензивних батьків, розміри та маса лівого шлуночка більші ніж у їхніх однолітків – нащадків нормотензивних батьків [139]. Спостереження протягом 16 років за дорослими нащадками учасників Фремінгемського дослідження теж не виявило значних змін маси міокарда. Зокрема, у чоловіків, які не мали діабету зміни маси лівого шлуночка за кожні 10 років становили всього (- 0,55%), а у жінок – 2,09% [143]. Тож отримані нами дані узгоджуються з цими результатами.

Крім аналізу вікової динаміки структурних показників серця та систолічної функції, був проведений аналіз вікової динаміки параметрів трансмітрального кровотоку, які, згідно загальновизнаної точки зору, є маркером стану діастолічної функції лівого шлуночка. Було встановлено, що у нормотензивних обстежених більш літньої вікової підгрупи (віком 45 та більше років) достовірно збільшувалась амплітуда А і, як наслідок, достовірно зменшувалось співвідношення Е/А, що добре узгоджується з численними результатами подібних обстежень (табл.3.5).

Таблиця 3.5.

**Параметри трансмітрального кровотоку у вікових підгрупах групи контролю**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | n | M | SD | N | M | SD | N |
| Е, м/с | 0,66 | 0,10 | 96 | 0,65 | 0,14 | 82 | 0,61 | 0,13 | 28 |
| А, м/с | 0,47 | 0,09 | 96 | 0,53\* | 0,07 | 82 | 0,72\*♯ | 0,07 | 28 |
| Е/А | 1,45 | 0,33 | 96 | 1,23\* | 0,23 | 82 | 0,82\*♯ | 0,25 | 28 |

Продовження табл. 3.5

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Те, мс | 225,5 | 44,7 | 96 | 241,0 | 36,3 | 82 | 243,3 | 38,2 | 28 |
| Та, мс | 143,0 | 7,7 | 96 | 132,2 | 12,6 | 82 | 153,4 | 14,2 | 28 |
| DT, мс | 158,5 | 11,4 | 96 | 184,7 | 28,8 | 82 | 189,5 | 24,4 | 28 |

Примітка: \* - достовірність відмінності від підгрупи 1 за критерієм Стьюдента p<0,05; ♯ - достовірність відмінності від підгрупи 2 за критерієм Стьюдента p<0,05;

У хворих на ГХ так само, як і в контрольній групі спостерігалось зменшення співвідношення Е/А, але відбувалось воно за рахунок як зменшення амплітуди Е, так і зростання амплітуди А. У хворих, віком понад 64 роки, крім того, достовірно (по відношенню до інших вікових підгруп) збільшувалась тривалість фази пасивного діастолічного наповнення шлуночка (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

**Параметри трансмітрального кровотоку вікових підгруп основної групи**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | N | M | SD | N | M | SD | N |
| Е, м/с | 0,66 | 0,11 | 95 | 0,58\* | 0,12 | 457 | 0,63 | 0,13 | 78 |
| А, м/с | 0,50 | 0,10 | 95 | 0,57\* | 0,11 | 457 | 0,67\*♯ | 0,14 | 78 |
| Е/А | 1,35 | 0,30 | 95 | 1,05\* | 0,29 | 457 | 0,96\* | 0,26 | 78 |
| Те, мс | 275,2 | 61,9 | 95 | 256,7 | 41,8 | 457 | 294,2 | 56,8 | 78 |
| Та, мс | 148,0 | 29,5 | 95 | 155,3 | 28,8 | 457 | 170,7 | 23,0 | 78 |
| DT, мс | 212,2 | 63,5 | 95 | 178,5 | 34,8 | 457 | 229,8♯ | 48,2 | 78 |

Примітка: \* - достовірність відмінності від підгрупи 1за критерієм Стьюдента p<0,05; ♯ - достовірність відмінності від підгрупи 2 за критерієм Стьюдента p<0,05

Варто зазначити, що у хворих віком 25-44 рр. співвідношення Е/А було дещо меншим, ніж в аналогічній віковій підгрупі контрольної групи (1,35 проти 1,45), хоча значимість відмінності була низькою (p>0,05).

Таким чином, було встановлено, що антропометричні та кардіометричні показники у гіпертензивних пацієнтів відрізняються від нормотензивних осіб: гіпертензивні пацієнти мають достовірно більшу масу тіла, значення ДАТ характеризуються тенденцією до зниження по мірі старіння. Хоча розмір та маса лівого шлуночка у хворих на ГХ достовірно вищі за аналогічні показники групи контролю, вікових змін цих показників при поперечному дизайні дослідження виявити не вдалося. У хворих на ГХ та представників групи контролю зі збільшенням віку відмічено посилення діастолічних порушень, яке було більш виразним у хворих на ГХ. Разом з тим, варто зазначити, що аналіз вікової динаміки на підставі поперечного дослідження різних вікових підгруп не може претендувати на високу надійність. Для цього необхідне тривале спостереження за відповідними групами гіпертензивних хворих. Саме це і стало приводом для проведення другого етапу роботи, який передбачав лонгітудинальний дизайн і детально представлений у Розділі 4.

**3.2. Роль апланаційної тонометрії для стратифікації ризику пацієнтів різних вікових груп. Обґрунтування впровадження нового показника – індексу віку судин**

Сучасний апланаційно-тонометричний метод аналізу пульсової хвилі представляє собою відносно дешевий та технічно нескладний метод дослідження серцево-судинної системи. Згідно з проведеним аналізом літературних джерел, вивчення ЦПХ може розглядатись як суттєве доповнення до поширених методів дослідження АТ таких, як офісне вимірювання, самостійне моніторування чи добове автоматичне моніторування АТ. Таким чином, аналіз центральної пульсової хвилі, виконаний у пацієнтів із нормальним АТ та гіпертензією, може стати досить перспективним для оцінки вікових особливостей та можливих паралелей з іншими методами дослідження серцево-судинної системи.

Перед проведенням дослідження показників ЦПХ на підставі існуючих у публікаціях результатів подібних досліджень була визначена необхідна кількість обстежуваних, виходячи з того, що ми хотіли отримати статистично значущу розбіжність показників ШРПХ у 2 м/с при SD у межах 3,0. В результаті отримали необхідну кількість 47 осіб у групі. Тому було вирішено обстежити у кожній з вікових підгруп групи контролю та основної групи по 50 людей. Старша вікова підгрупа групи контролю, яка складалася з 28 осіб, була обстежена методом апланаційної тонометрії у повному складі. Таким чином, всього було обстежено 128 осіб групи контролю та 150 хворих на ГХ, які не отримували антигіпертензивної терапії. Всім цим особам, також, проводились ЕхоКГ, ДМАТ та визначення генотипу АТР1. Основні клініко-антропометричні параметри обох груп наведені у табл.3.7 та 3.8.

Таблиця 3.7

**Антропометричні дані та значення АТ у вікових підгрупах групи контролю**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | n | M | SD | n | M | SD | N |
| Вік, р. | 33,3 | 6,0 | 50 | 53,6\* | 6,1 | 50 | 69,4\*♯ | 6,2 | 28 |
| Зріст, см | 170,4 | 9,9 | 50 | 170,3 | 10,0 | 50 | 167,2 | 9,9 | 28 |
| Маса тіла, кг | 75,8 | 14,1 | 50 | 76,1 | 13,2 | 50 | 73,5 | 13,0 | 28 |
| САТ, мм рт.ст. | 119,8 | 10,7 | 50 | 127,3 | 10,7 | 50 | 118,5 | 6,4 | 28 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 68,9 | 6,4 | 50 | 75,1 | 9,8 | 50 | 72,0 | 8,5 | 28 |

Примітка: \* - достовірність відмінності від підгрупи 1; ♯ – достовірність відмінності від підгрупи 2

Таблиця 3.8

**Антропометричні дані та значення АТ у вікових підгрупах основної групи**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | N | M | SD | N | M | SD | n |
| Вік, р. | 39,2 | 6,0 | 50 | 54,1\* | 5,3 | 50 | 70,4\*♯ | 5,9 | 50 |
| Зріст, см | 172,9 | 9,4 | 50 | 170,1 | 9,5 | 50 | 165,4 | 9,9 | 50 |
| Вага, кг | 91,3 | 21,3 | 50 | 90,9 | 19,3 | 50 | 81,6\*♯ | 15,0 | 50 |
| САТ, мм рт.ст. | 153,2 | 20,7 | 50 | 154,3 | 20,7 | 50 | 152,1 | 24,6 | 50 |
| ДАТ,мм рт.ст. | 97,3 | 14,6 | 50 | 89,3 | 16,1 | 50 | 80,5 | 9,2 | 50 |

Примітка: M – середнє арифметичне значення; SD – середньоквадратичне відхилення; \* - достовірність відмінності від підгрупи 1; ♯ – достовірність відмінності від підгрупи 2

Представлені дані не мали суттєвих відмінностей за всіма значеннями від тих, що спостерігались в основній та контрольній групі в цілому. Це дозволяє екстраполювати отримані результати на всіх осіб, що увійшли у дослідження.

Таблиця 3.9

**Показники ЦПХ у різних вікових підгруп контрольної групи**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | N | M | SD | N | M | SD | N |
| АIх | 10,0 | 8,2 | 50 | 22,6 | 8,0 | 50 | 35,5# | 12,6 | 28 |
| AIx  (P2/P1) | 121,0 | 17,0 | 50 | 130,8 | 14,9 | 50 | 154,5# | 25,2 | 28 |

Продовження табл. 3.9

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| AIx75 | 3,6 | 8,6 | 50 | 16,8 | 9,0 | 50 | 23,0# | 8,9 | 28 |
| ЦКСАТ, мм рт.ст. | 91,7 | 8,6 | 50 | 105,0 | 10,9 | 50 | 105,5 | 7,7 | 28 |
| ЦСАТ, мм рт.ст. | 94,5 | 7,4 | 50 | 105,7 | 9,7 | 50 | 100,0 | 8,5 | 28 |
| ЦДАТ, мм рт.ст. | 80,0 | 6,7 | 50 | 87,4 | 10,2 | 50 | 81,5 | 10,6 | 28 |
| ШРПХ, м/с | 5,3 | 0,9 | 50 | 7,6 | 1,4 | 50 | 9,1# | 2,4 | 28 |

Примітка: M – середнє арифметичне значення; SD – середньоквадратичне відхилення;  ♯ – достовірність відмінності від підгрупи 45-64рр.

Аналіз даних у групі контролю показав достовірне зростання AIx, а також деяке збільшення ШРПХ в осіб старших вікових груп. При цьому показники ЦСАТ та ЦДАТ змінились недостовірно, отже, AIx більш чутливо реагує на вікові зміни, ніж АТ.

Аналогічним чином параметри ЦПХ були визначені у хворих на ГХ. Загальна тенденція вікової динаміки цих параметрів була подібна до нормотензивних осіб, хоча середні значення були дещо вищими (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Показники ЦПХ у різних вікових підгруп хворих на ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 25-44рр. | | | 45-64рр. | | | 65 та більше рр. | | |
| M | SD | N | M | SD | N | M | SD | N |
| АIх (AP/PP) | 12,3 | 13,2 | 50 | 26,7 | 13,5 | 50 | 26,1# | 13,4 | 50 |
| AIx (P2/P1) | 133,8 | 16,7 | 50 | 134,7 | 22,7 | 50 | 152,7# | 24,8 | 50 |
| AIx75 | 7,8 | 11,8 | 50 | 21 | 12,0 | 50 | 23,2# | 12,1 | 50 |

Продовження табл. 3.10

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЦКСАТ, мм рт.ст. | 132,2 | 22,3 | 50 | 126,1 | 19,2 | 50 | 126,8 | 17,1 | 50 |
| ЦСАТ, мм рт.ст. | 129,8 | 20,2 | 50 | 125,4 | 17,3 | 50 | 123,6 | 17,3 | 50 |
| ЦДАТ, мм рт.ст. | 113,7 | 17,1 | 50 | 102,2 | 15,6 | 50 | 97,7 | 10,4 | 50 |
| ШРПХ, м/с | 7,7 | 1,2 | 50 | 8,6 | 2,5 | 50 | 11,0 | 2,8 | 50 |

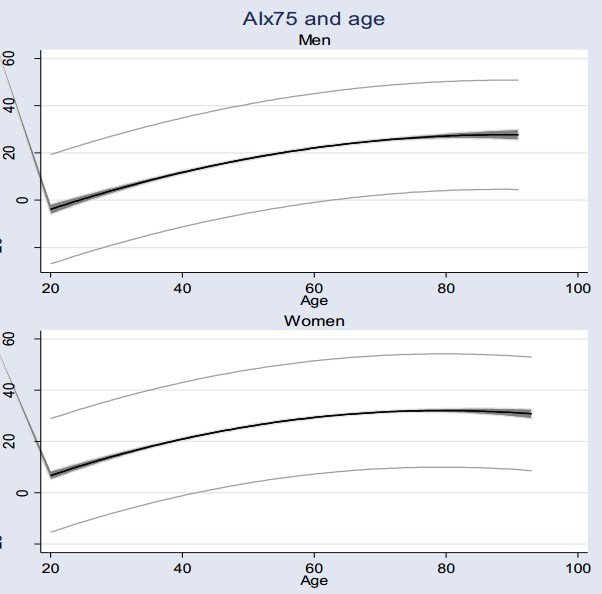
Примітка: M – середнє арифметичне значення; SD – середньоквадратичне відхилення;  ♯ – достовірність відмінності від підгрупи 2

Рис. 3.1 демонструє відмінності у показниках індексу аугментації між відповідними віковими підгрупами групи контролю та групи хворих на ГХ.

**Рис. 3.1. Порівняння AIx75 у різних вікових групах нормотензивних осіб та хворих на ГХ**

Добре видно, що AIx75 у хворих молодшої вікової групи був суттєво більшим ніж у їх нормотензивних однолітків, але у середній та найстаршій віковій підгрупі відмінності були недостовірними.

Відомо, що AIx має асоціації з багатьма відомими факторами ризику, такими як вік, рівень холестерину, тютюнопаління і навіть зі шкалою Heart Score [54]. Разом з тим, вікові зміни аугментації описуються криволінійною залежністю, кут нахилу якої до осі абсцис зменшується по мірі зростання самої аугментації. Цей факт добре ілюструє наступний рисунок.



**Рис. 3.2. Залежність AIx75 від віку у чоловіків та жінок**

Отже, по мірі збільшення віку інформативність індексу аугментації знижується. Для показника ШРПХ вікова динаміка не така виразна, як для AIx, хоча у молодшій групі відмінності ШРПХ були також більш помітними, що демонструє рис.3.3.

**Рис. 3.3. Порівняння швидкості розповсюдження пульсової хвилі у різних вікових групах нормотензивних осіб та хворих на ГХ**

У раніше опублікованих роботах вказувалося на зв’язок показників AIx та ШРПХ з віком [64,54]. Тож отримані нами результати добре узгоджуються з даними літературних джерел. Отже, можна припустити, що AIx та ШРПХ є своєрідними індикаторами віку судин. При чому, згідно головного висновку дослідження ACCT (Anglo-Cardiff Collaborative Trial), AIx є більш інформативним у пацієнтів молодшого віку, а ШРПХ – старшого. Виходячи з цього, було запропоновано використати добуток AIx та ШРПХ у якості інтегральної оцінки ЦПХ – «індексу віку судин» (ІВС). Щоб уникнути негативних значень добутку, значення AIx розраховували за формулою (2.2), а для спрощення інтерпретації отриманих значень – ділили результат на 20. Формула наведена нижче:

(3.1)

При цьому з’ясувалося, що значення ІВС, отримані в групі контролю наближались до календарного віку, а у хворих на ГХ – часто його перевищували. Тому було вирішено провести кореляційний аналіз AIx75, ШРПХ та ІВС з віком, а також показниками периферичного АТ. У табл. 3.11 наведені його результати:

Таблиця 3.11

**Значення коефіцієнтів кореляції AIx75, ШРПХ та ІВС з віком, САТ, ДАТ та АТсер**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Кореляції із AIx75 | | | | | | |
| Показник | Група контролю | p | ГХ | p | Разом | p |
| Вік | 0,71 | 0,02 | 0,15 | 0,37 | 0,45 | 0,002 |
| САТ | 0,46 | 0,25 | 0,03 | 0,8 | 0,30 | 0,04 |
| ДАТ | 0,57 | 0,15 | -0,08 | 0,66 | 0,18 | 0,2 |
| АТ\_сер | 0,57 | 0,08 | -0,03 | 0,8 | 0,25 | 0,09 |
| Кореляції із ШРПХ | | | | | | |
| Показник | Група контролю | p | ГХ | p | Разом | p |
| Вік | 0,85 | 0,0002 | 0,51 | 0,0002 | 0,6 | 0,0001 |
| САТ | 0,37 | 0,29 | 0,34 | 0,05 | 0,46 | 0,002 |
| ДАТ | 0,44 | 0,20 | 0,05 | 0,79 | 0,23 | 0,15 |
| АТ\_сер | 0,45 | 0,20 | 0,18 | 0,30 | 0,35 | 0,02 |
| Кореляції із ІВС | | | | | | |
| Показник | Группа контролю | p | ГХ | p | Разом | p |

Продовження табл. 3.11

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вік | 0,90 | <0,001 | 0,58 | <0,001 | 0,67 | <0,001 |
| САТ | 0,43 | 0,22 | 0,29 | 0,11 | 0,43 | 0,004 |
| ДАТ | 0,51 | 0,13 | -0,001 | 0,97 | 0,19 | 0,21 |
| АТ\_сер | 0,52 | 0,13 | 0,13 | 0,45 | 0,32 | 0,04 |

Хоча всі досліджувані показники демонстрували зв'язок з віком, все ж ІВС перевершував силу і достовірність зв'язків інших параметрів ЦПХ. Особливо сильною (r = 0,90) була кореляція з віком у нормотензивних обстежених. Також була відзначена помірна за силою кореляція всіх трьох показників з САТ та АТ\_сер в узагальненій вибірці, що включала як хворих на ГХ, так і нормотензивних осіб. Не відмічено достовірної кореляції жодного з розглянутих параметрів ЦПХ з ДАТ.

Визначення середніх значень ІВС у хворих на ГХ та осіб контрольної групи показало, що у хворих на ГХ вони були суттєво більшими (табл.3.12)

Таблиця 3.12

**Середні значення ІВС у вікових підгрупах основної та контрольної групи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | Група контролю | ГХ | p |
| 20-44 | 29,3 | 54,7 | <0,001 |
| 45-64 | 57,8 | 69,5 | <0,05 |
| 65 > | 69,8 | 83,5 | <0,05 |

Примітка: p – достовірність відмінності за критерієм Манна-Уїтні

Виходячи з отриманих результатів, є підстави вважати ІВС інформативним критерієм, що може розглядатись як альтернатива таким стандартним показникам, як AIx та ШРПХ. Оскільки чим більший ІВС за календарний вік, тим більш виразними слід вважати зміни судинної стінки, було запропоновано обчислювати показник, умовно названий «зношування судин». Він розраховується за наступною формулою:

, де

ІВС – індекс віку судин (р.), визначений за формулою (2.3);

КВ – календарний вік (р.)

Наведена нижче діаграма демонструє відмінності середніх значень ЗС, що визначались у вікових підгрупах основної та контрольної груп.

**Рис. 3.3. Значення показника зношування судин у різних вікових підгрупах основної та контрольної груп**

Видно, що середні значення ЗС у хворих ГХ молодшої вікової групи суттєво відрізняються від відповідної підгрупи групи контролю. У той же час у середній і старшій вікових підгрупах відмінності статистично незначущі. При цьому показники ЗС в групах в цілому (без урахування віку) розрізнялися статистично значимо: 4,5 (9,2) % у групі контролю і 18,2 (8,3) % - у хворих на ГХ, p = 0,04.

Важливим етапом дослідження була оцінка можливості застосування методів апроксимації значень AIx і ШРПХ, розроблених в результаті досліджень [64,54], в популяції Подільського регіону України.

В результаті ретельного дослідження ШРПХ, проведеного в різних центрах Західної та Центральної Європи, в осіб з різними факторами ризику та у різних вікових групах були отримані рівняння регресії, за якими можна її визначати, маючи лише обмежений набір даних, зокрема, вік, САТ та ДАТ. Для цього були запропоновані наступні рівняння (табл.3.13):

Таблиця 3.13

**Рівняння регресії для обчислення ШРПХ в залежності від віку та середнього АТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вікова категорія | Рівняння регресії | R2 |
| <30 |  | 0,26 |
| 30-39 |  | 0,13 |
| 40-49 |  | 0,23 |
| 50-59 |  | 0,17 |
| 60-69 |  | 0,13 |
| >=70 |  | 0,07 |

Примітка: АТсер – середній артеріальний тиск

Оскільки населення країн СНД не залучалося у ці дослідження, валідність цих рівнянь потребує перевірки. Тому було проведене порівняння даних, отриманих фактично, з розрахунковими значеннями. Як виявилося, отримані обома способами значення сильно між собою корелювали: коефіцієнт парної кореляції дорівнював 0,75 (p<0,0001). Тим не менше, середні значення ШРПХ, отримані розрахунковим методом (10,3(2,5) м/с) достовірно (p=0,005) відрізнялися за критерієм Стьюдента (t= -3,01) від фактичних значень (9,3 (2,6) м/с), що вказує на обмежену цінність розрахункового метода. Пояснити це можна невисокою добротністю моделей (R2), яка наведена авторами (табл.3.13), а також можливими етнічними відмінностями.

Пошук публікацій, присвячених встановленню референтних значень АІх показав, що всі дослідники намагались визначити порогові значення для осіб, які не мали факторів ризику, зокрема, гіпертензії. Тому значення AIx пропонується отримувати в залежності від віку та статі. Для чоловіків та жінок, відповідно, ці рівняння мають такий вигляд [54]:

(3.3)

(3.4)

Нами було проведено порівняння фактично отриманих значень цих параметрів зі значеннями, отриманими розрахунковим шляхом. Порівняння здійснювалося непараметричним методом для зв'язаних вибірок. Рис.3.4 та 3.5 демонструють, що відмінності за обома параметрами між фактичними і розрахунковими значеннями були статистично значущими.

Mean

Mean±SE

Mean±SD

**Фактичне**

**Розрахункове**

5

6

7

8

9

10

11

12

**Рис. 3.4. Порівняння фактичних і розрахункових значень ШРПХ (м/с)**

Mean

Mean±SE

Mean±SD

**Фактичне**

**Розрахункове**

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

**Рис. 3.5. Порівняння фактичних і розрахункових значень AIx75**

Оскільки рівняння регресії і таблиці референтних значень, отримані для осіб без гіпертензії та факторів ризику, дозволяють відокремити в кожному конкретному випадку нормальні значення від патологічних, ми вивчили, наскільки збігаються оцінки, зроблені на підставі трьох величин: AIx75, ШРПХ та ІВС.

Таблиця 3.14

**Кількість та % випадків перевищення норми показників AIx75, ШРПХ та ІВС**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерій | Група контролю | | | ГХ | | |
| 20-44 | 45-64 | 65> | 20-44 | 45-64 | 65> |
| AIx75 | 0 (0%) | 10 (20%) | 6 (21%) | 48 (96%) | 22 (44%) | 29 (58%) |
| ШРПХ | 0 (0%) | 5 (10%) | 3 (11%) | 22 (44%) | 16 (32%) | 21 (42%) |
| ІВС | 0 (0%) | 7 (14%) | 4 (14%) | 46 (92%) | 22 (44%) | 28 (56%) |

Виявилося, що для всіх вікових підгруп, як серед осіб з нормальним АТ, так і серед хворих на ГХ, найменшу чутливість мала ШРПХ. Чутливість показників AIx75 та ІВС була практично однаковою. Той факт, що у молодшої вікової підгрупи групи контролю всі три показники були нормальними, на відміну від хворих з ГХ, дозволяє рекомендувати у цієї вікової групи дослідження ЦПХ як додатковий критерій встановлення діагнозу. Разом з тим, було відзначено, що інтерпретація AIx75 досить складна, оскільки вимагає застосування окремих для чоловіків і жінок алгоритмів отримання нормальних значень на основі віку і зросту. У той же час, як розрахунок, так і інтерпретація ІВС виконується надзвичайно просто. Враховуючи, що чутливість ІВС практично не поступається AIx75, на наш погляд, його використання є більш прийнятним.

Роль офісного АТ для стратифікації ризику хворих із захворюваннями серцево-судинної системи є загальновідомою. Що ж до значень центрального аортального тиску, то, хоча нині з’являється все більше доказів його високої прогностичної значимості, поки що не існує загальновизнаних межових рівнів, подібних до тих, на яких базується сучасна класифікація артеріальної гіпертензії. Тому було поставлене завдання вивчити, як співвідносяться значення артеріального тиску на плечовій артерії зі значеннями в аорті, отриманими за допомогою апланаційної тонометрії. Також планувалося визначити, чи є відмінності у прогностичній значимості периферичного і центрального АТ для осіб, які мають ураження різних органів-мішеней, зокрема, інфаркт міокарда та мозковий інсульт.

Використання методів множинного порівняння ­­­­­­‑ медіанного тесту і тесту Краскала-Уолліса показало, що у вікових підгрупах групи контролю достовірні відмінності спостерігалися тільки в значеннях ЦКСАТ і ЦСАТ (p = 0,008 і p = 0,03 відповідно). Значення ж периферичного САТ і ДАТ, а також ЦДАТ відрізнялися несуттєво (p> 0,05). У групі хворих на ГХ всі значення параметрів периферичного і центрального АТ в різних вікових підгрупах відрізнялися несуттєво.

Для діапазону периферичного САТ від 100 до 210 мм рт.ст. з кроком в 10 мм рт.ст. були визначені відповідні рівні ЦКСАТ і ЦСАТ. Графічна інтерпретація цих даних, зроблена відносно систолічного тиску (Рис. 3.6), показує значну близькість середніх значень ЦКСАТ та ЦСАТ, а також більш плавне наростання центрального CАТ в порівнянні з периферичним.

**Рис. 3.6. Середні значення САТ, ЦКСАТ і ЦСАТ, отримані в учасників дослідження для кожного з інтервалів САТ,**

**шириною 10 мм рт.ст.**

Були визначені орієнтовні рівні ЦСАТ і ЦДАТ, які можна використовувати в якості межових значень, що відокремлюють гіпертензію від нормальних значень. Для цього спочатку був визначений верхній квартиль значень САТ у групі контролю, який склав 131-140 мм рт.ст. Потім для осіб, віднесених до верхнього квартилю, було розраховано середнє значення ЦСАТ і 95% довірчий інтервал середнього значення, верхня межа якого, імовірно, відокремлює нормальні значення від підвищених (гіпертензії). У результаті межею норми було встановлено значення ЦСАТ 115 мм рт.ст.

Той же принцип був використаний для визначення межі нормального ЦДАТ. Були встановлені значення верхнього квартиля ДАТ в групі контролю (77-90 мм рт.ст.), середні значення ЦДАТ і 95% ДІ для осіб, які мають ДАТ в діапазоні верхнього квартилю. Вони склали 86 і 90 мм рт.ст. Таким чином, граничні значення ЦСАТ / ЦДАТ склали 115/90 мм рт.ст.

Виходячи з отриманих нормативів, всі обстежені були двічі ранжовані: спочатку - за значеннями периферичного САТ, потім - за значеннями аортального ЦСАТ. У першому випадку до нормотензивних було віднесено 154 особи: 128 з групи контролю і 26 з числа хворих на ГХ. При розподілі обстежуваних на основі запропонованого нами рівня ЦСАТ до нормотензивних було віднесено 146 осіб (124 з групи контролю і 22 з числа хворих ГХ). Тобто, 4 представника групи контролю були віднесені до числа гіпертензивних, а кількість хворих на ГХ, у яких визначався нормальний АТ, в результаті, стала менше на 6 осіб. Всього ж за значеннями ЦСАТ до гіпертензивних було віднесено на 10 осіб більше, ніж за рівнем брахіального САТ.

Використання у якості критерію діагностики гіпертензії значення ДАТ 90 мм рт.ст. дозволило виділити в групу гіпертензивних 82 людини з усіх 278 обстежених. При тому ж граничному значенні ЦДАТ> = 90 мм рт.ст. кількість осіб з підвищеним тиском була 176. Отже, ЦДАТ є більш чутливим критерієм діагностики гіпертензії, ніж ДАТ.

Одночасне застосування діагностичних рівнів ЦСАТ / ЦДАТ= 115/90 мм рт.ст. виявило гіпертензію у 178 осіб, що на 48 більше, ніж за загальноприйнятими критеріями САТ / ДАТ.

 У ході аналізу даних розглядалася можливість відмінностей АТ в групах хворих, які перенесли різні судинні події, такі як інфаркт міокарда та інсульт. Результати порівняння представлені нижче (табл.3.15).

Таблиця 3.15

**Середні значення центрального та периферичного АТ залежно від перенесеного ураження органів-мішеней**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ІМ  (n=10) | ГПМК  (n=12) | p |
| САТ, мм рт.ст. | 161 (26) | 150 (25) | >0,05 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 91 (14) | 93 (19) | >0,05 |
| ЦКСАТ, мм рт.ст. | 134 (30) | 129 (21) | >0,05 |

Продовження табл. 3.15

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ЦСАТ, мм рт.ст. | 130 (26) | 126 (20) | >0,05 |
| ЦДАТ, мм рт.ст. | 105 (19) | 109 (20) | >0,05 |

Примітка: p - достовірність відмінності згідно критерію Манна-Уїтні

Вони свідчать про відсутність істотних відмінностей між значеннями тиску, як на плечовій артерії, так і в аорті в осіб, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт.

У той же час, при порівнянні груп хворих на ГХ з і без наявності ГЛШ, були виявлені істотні відмінності в параметрах систолічного артеріального тиску як на периферії, так і в аорті (табл.3.16).

Таблиця 3.16

**Значення периферичного і центрального тиску залежно від наявності гіпертрофії лівого шлуночка**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | з ГЛШ | без ГЛШ | p |
| САТ, мм рт.ст. | 164 (23) | 139 (20) | <0,05 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 89 (14) | 81 (15) | >0,05 |
| ЦКСАТ, мм рт.ст. | 135 (18) | 114 (19) | <0,05 |
| ЦСАТ, мм рт.ст. | 133 (19) | 113 (16) | <0,05 |
| ЦДАТ, мм рт.ст. | 105 (14) | 94 (15) | >0,05 |

Примітка: p - достовірність відмінності згідно критерію Манна-Уїтні

Звертає увагу, що значення систолічного артеріального тиску на плечовій артерії і в аорті у хворих з ГЛШ були практично ідентичні тим, що визначались в осіб з інфарктами і інсультами, хоча поєднання ГЛШ і необоротних уражень серця або головного мозку мало місце всього в 32,4% випадків. Це непрямо вказує, з одного боку, на важливу роль ГЛШ як прогностичного фактору судинних подій, а з іншого боку - на зв'язок між рівнем систолічного АТ і ураженнями органів мішеней.

На основі вивчення ролі показників ЦПХ, що можуть бути отримані при проведенні апланаційної тонометрії було встановлено, що більшість з них мають суттєву залежність від віку людини, що значно обмежує цінність отриманих даних у осіб старших вікових груп. Водночас, у осіб молодшої вікової групи (25-44 роки) дослідження таких параметрів, як AIx75 та ШРПХ може стати додатковим аргументом на користь діагнозу гіпертонічної хвороби. Запропонований в ході дослідження новий індекс – індекс віку судин, згідно отриманих даних, має високу інформативність та є більш зручним для практичного використання, ніж існуючі на теперішній час параметри. Також визначені орієнтовні рівні центрального АТ (115/90 мм рт.ст.), які можуть використовуватись для встановлення діагнозу артеріальної гіпертензії на основі даних апланаційної тонометрії. Показано, що гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за даними ехокардіографії, асоціюється з підвищенням як периферичного, так і центрального рівня систолічного АТ.

**3.3. Прогнозування адекватної маси лівого шлуночка в осіб з нормальним АТ та у хворих на гіпертонічну хворобу**

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є найяскравішим симптомом гіпертензивного серця. Останнім часом погляди на роль ГЛШ у перебігу ГХ суттєво змінились. Якщо раніше ГЛШ розглядалася, в основному, як процес адаптації серця до збільшеного навантаження, то пізніше, після проведення першого популяційного дослідження у Фрамінгамі (США) були отримані вагомі докази того, що ГЛШ – незалежний предиктор смерті та виникнення серцево-судинних ускладнень. Це змусило науковців до пошуків тої межі адекватності, коли компенсаторна, адаптивна ГЛШ переростає у патологічну, дезадаптивну. При вирішенні цієї задачі використовувались різні підходи, проте, оскільки на сьогоднішній день зв’язок між рівнем АТ та масою ЛШ не підлягає сумніву, ключовим фактором прогнозування був АТ. Разом з тим, відсутність однозначного прямого зв’язку між цими величинами не дозволяє побудувати сталі рівняння, які були-б у нагоді у будь-якій популяції. Тому розробка подібних алгоритмів триває по сьогоднішній день.

Опубліковані у 2002 році результати дослідження MAVI показали, що неадекватність МЛШ, встановлена згідно запропонованої авторами формули, була більшим фактором ризику, ніж традиційно визначена ГЛШ [96]. Дизайн дослідження MAVI відповідав всім сучасним методологічним вимогам: це було багатоцентрове, проспективне дослідження, з контролем досягнення основних точок впродовж 35 місяців, з централізованим аналізом даних, отриманих у репрезентативній вибірці (1019 осіб). Тому є всі підстави, що його результати можна ектраполювати на нашу вибірку. Проте, розрахунок адекватності ММЛШ за згаданим методом досить складний у порівнянні з запропонованим нами. До того ж, формула, запропонована італійськими науковцями, описує залежність між АТ та ММЛШ лише у гіпертензивних осіб.

У 2006 році нами було встановлено досить сильну кореляцію між ММЛШ та добутком показників САТ та КДР [15], що дозволило розробити власний спосіб прогнозування адекватної маси лівого шлуночка. Тому було висунуто гіпотезу, що запропонований на основі значень САТ та КДР алгоритм має діагностичну цінність, не нижчу за алгоритм, використаний у дослідженні MAVI. У випадку підтвердження цієї гіпотези відкривається можливість оптимізації проспективної оцінки ризику гіпертензії.

Для перевірки цієї гіпотези одночасно обчислювались показники адекватності маси міокарда лівого шлуночка даному АТ обома методами, а потім отримані результати порівнювали. На відміну від згаданого вище дослідження ми включали не тільки гіпертензивних, але й нормотензивних осіб, що дозволяє запропонований нами алгоритм зробити більш універсальним.

Виконання поставлених задач здійснювалось шляхом аналізу результатів комплексного обстеження пацієнтів, що увійшли до першого етапу дослідження: 206 нормотензивних та 630 гіпертензивних осіб, які включались у дослідження згідно критеріїв, наведених у Розділі 2. Послідовний характер набору пацієнтів сприяв максимальній відповідності досліджуваної вибірки реальній популяції Подільського регіону.

Планувалося провести кореляційний аналіз між масою міокарда лівого шлуночка та факторами, що є потенціальними кандидатами на роль предикторів маси міокарда. До них були віднесені вік, зріст, маса тіла, систолічний та діастолічний АТ та КДР, оцінюваний за результатами ЕхоКГ. Оскільки перевірка даних на нормальність розподілення за методами Колмогорова-Смірнова, Лільєфорса та Уілка не виявила відхилень від нормального закону (Розділ 2, табл.2.1), не було перешкод для проведення кореляційного аналізу Пірсона.

Таблиця 3.17

**Результати кореляційного аналізу іМЛШ та кандидатних факторів серед всіх обстежених основної та контрольної груп**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | r | р |
| Вік | 0,14 | <0,001 |
| Зріст | 0,03 | =0,38 |
| Маса тіла | 0,03 | =0,30 |
| САТ | 0,38 | =0,03 |
| ДАТ | 0,11 | =0,002 |
| КДР | 0,45 | =0,72 |
| САТ×КДР | 0,58 | =0,002 |

Примітка: p- достовірність коефіцієнта кореляції

Отримані результати показали, що залежність між іММЛШ та добутком САТ і КДР сильніша за інші досліджувані зв’язки, у т.ч., окремо взяті САТ та КДР. Тому всі інші фактори, крім САТ×КДР були виключені з кореляційного аналізу і в результаті ми одержали наступне рівняння регресії:

(3.5), де

КДР – кінцевий діастолічний розмір, мм

САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.

Рис. 3.7 демонструє залежність між фактичними значеннями іММЛШ, обчисленої за алгоритмом ASE (вісь абсцис) та показником КДР×САТ/100 (вісь ординат).

**Рис. 3.7. Кореляція між фактичними значеннями іММЛШ (вісь абсцис) та показником КДР×САТ/100 (вісь ординат)**

Ця математична модель мала високий рівень достовірності (p<0,001) в цілому, а також за рівнями достовірності як коефіцієнта регресії, так і вільного члена регресії (в обох випадках p<0,001). Розподілення залишків відповідало нормальному закону, що вказувало на виконання умов використання методу [22].

Було зроблено припущення, що фактичні значення іММЛШ можуть вважатись неадекватними даному рівню АТ, якщо вони перевищують верхню межу 95% довірчого інтервалу показника КДР×САТ/100. Розрахунок 95% ДІ для КДР×САТ/100 дозволив вважати неадекватним іММЛШ, який більш ніж на 41% перевищує розрахункове значення цього показника.

Наступним кроком стало проведення аналогічного дослідження окремо серед гіпертензивних осіб (основна група) та нормотензивних (група контролю). При цьому було встановлено, що в обох групах коефіцієнти кореляції були достовірними (p<0,001) та приблизно однаковими за значеннями: у групі контролю – r=0,59, в основній групі – r=0,57. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що у запропонованого показника САТ×КДР/100 є помірна кореляція з іММЛШ як серед нормотензивних, так і серед гіпертензивних осіб, а, отже, ця величина є загальним популяційним індикатором фізіологічно потрібної (адекватної) маси лівого шлуночка.

Порівнюючи вище згадані коефіцієнти кореляції з тими, що були отримані нами раніше [15], було відмічено, що результати обох досліджень є дуже схожими. Зокрема, у попередньому дослідженні між САТ×КДР/100 та іММЛШ у хворих на ГХ встановлена кореляція за силою та достовірністю (r=0,55; p<0,001) майже не відрізнялася від показників кореляції у групі хворих на ГХ (r=0,57; p<0,001). Це доводить, що показник САТ×КДР/100 має стабільну інформативність у різних вибірках популяції Поділля.

Щоб зробити висновок про практичну цінність величини САТ×КДР/100 у відношенні ГЛШ вона повинна була мати не нижчий рівень кореляції з МЛШ, ніж використаний у дослідженні MAVI і визнаний інформативним критерій, який розраховувався за формулою [123]:

(3.6),

де МЛШп – прогнозована МЛШ, УР – ударна робота, яка вираховується за формулою: УР=САТ×УО×0,0144, а стать дорівнює 1 – для чоловіків та 2 – для жінок.

У результаті кореляційного аналізу, аналогічного тому, що був проведений раніше для величини САТ×ДАТ/100, було встановлено, що МЛШп корелює з фактичним іММЛШ приблизно так само, як і запропонований нами показник: r=0,59; p<0,001. Це дозволяє вважати, що в оцінці, зробленій обома методами, немає принципової відмінності. Додатковим підтвердженням коректності такого висновку є те, що між результатами обох методик (формули MAVI та оригінальної) існує високий рівень парної кореляції (r=0,79; p<0,001).

На основі викладеного вище можна зробити висновок, що нами отримані непрямі докази прогностичної інформативності величини САТ×КДР/100 для популяції в цілому, в т.ч., для хворих на ГХ. Разом з тим, варто зазначити, що лише оцінка кінцевих точок, таких як летальність та виникнення серцево-судинних ускладнень може у повній мірі визначити прогностичну цінність цього критерію.

**3.4. Роль різних методів оцінки артеріального тиску для прогнозування адекватної маси лівого шлуночка та формування гіпертрофії**

Не так давно єдиним можливим методом вимірювання АТ був метод Короткова, яким користувались переважно під час візитів хворого до лікаря. Враховуючи відому мінливість АТ, таке становище речей не могло задовольняти лікарів і протягом останніх 40-50 років було створено або кардинально вдосконалено декілька методів контролю за артеріальним тиском. Серед них найпоширенішими є самостійне денне моніторування АТ (САМДМАТ), добове моніторування АТ в амбулаторних умовах за допомогою автоматичних приладів (ДМАТ) та вимірювання центрального тиску на основі аналізу пульсової хвилі дистальних артерій, у т.ч. – методом апланаційної тонометрії.

Поява нових методів вимірювання АТ вимагає дати їм оцінку з огляду на порівняння клінічної та прогностичної значимості цих методів. Оскільки способом вирішення основної мети нашої роботи – вдосконалення методів прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби, – було обрано розвиток концепції гіпертензивного серця, ми розглядали можливості кожного з перелічених методів вимірювання артеріального тиску для прогнозування маси міокарда лівого шлуночка та формування його гіпертрофії.

Для вирішення цих задач всім 836 обстеженим проводилося офісне вимірювання АТ. Крім того, у 200 з 836 пацієнтів провели ДМАТ. Обов’язковим показанням до ДМАТ вважали невизначеність наявності гіпертензії або її ступеня, підозру на «гіпертензію білого халату» або нічну гіпертензію. ДМАТ було проведено 150 хворим з ГХ та 50 особам з нормальним АТ. Всім цим учасникам дослідження було проведено апланаційну тонометрію. Окрім них, апланаційну тонометрію було проведено ще 128 пацієнтам з нормальним АТ. Таким чином, кількість обстежених цим методом становила 278 осіб. Для оцінки можливості самостійного денного моніторування АТ була використана оригінальна методика. Відомо, що окрім гемодинамічних причин на розбіжність даних ДМАТ та САМДМАТ впливають, також, фактор випадковості та методичні помилки при вимірюванні АТ. Щоб їх усунути ми порівнювали значення ДМАТ, отримані в активний період доби, зі значеннями, відібраними з масиву даних ДМАТ у трьох часових точках, які часто використовуються підчас САМДМАТ: о 08.00, 15.00 та 22.00 - АТ1, АТ2, АТ3 відповідно. Такий підхід дозволяє повністю виключити погрішності, пов’язані з вимірюванням АТ різними приладами та у різних умовах. Далі визначали середнє значення цих трьох вимірювань - АТсер. та розбіжність між середніми даними АТ під час активного періоду ДМАТ (ДМАТ акт) та результатами АТ1, АТ2, АТ3 та АТсер.

Спочатку були оцінені основні параметри вибірки: середній вік, статевий склад, зріст, маса тіла, рівень АТ, які мали відповідати результатам обстеження основної групи для того, щоб результати цієї частини дослідження можна було екстраполювати на основну групу. Середній вік дорівнював 47,4 (12,7) років і практично не відрізнявся від віку основної групи – 50,6 (11,1). Значення маси тіла та зросту становили 84,4 (15,1) кг та 171,4 (9,5) см і також наближались до значень цих показників в основній групі: 87,8 (11,3) кг та 174,7 (6,1) см, (в усіх порівняннях p>0,05). Таким чином, був зроблений висновок про те, що обидві вибірки обстежених належать до однієї генеральної сукупності.

Для пошуку зв’язку маси міокарда лівого шлуночка з показниками ДМАТ, детальний перелік яких наведений у Розділі 2, використовувався кореляційний аналіз Спірмена. З його допомогою ми намагались виявити кореляції між показниками ДМАТ та іММЛШ. Як і на першому етапі роботи, у осіб, обстежених за допомогою ДМАТ офісний САТ в комбінації з КДР добре корелював з іММЛШ (r=0,48; p<0,001). Було висунуто гіпотезу, що добуток систолічного АТ, одержаного за певний проміжок доби за допомогою ДМАТ, та КДР може краще корелювати з іММЛШ, ніж добуток офісного САТ та КДР. Значення відповідних коефіцієнтів кореляції представлені у табл.3.8.

Таблиця 3.18

**Показники кореляції добутку САТ, визначеного різними методами, та КДР з іММЛШ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | r | p |
| САТ×КДР/100 | 0,48 | <0,001 |
| СД\_САТ×КДР/100 | 0,47 | <0,001 |
| САТ\_акт×КДР/100 | 0,50 | <0,001 |
| САТ\_пас×КДР/100 | 0,31 | <0,001 |

Видно, що кореляція добутку САТ\_пас×КДР була нижчою за САТ×КДР, а СД\_САТ×КДР та САТ\_акт×КДР – мали приблизно таку саму силу й достовірність кореляції, що й САТ×КДР.

Для того, щоб виявити інші можливі предиктори маси лівого шлуночка, у кореляційний аналіз включили також стандартні параметри ДМАТ (табл.3.19).

Таблиця 3.19

**Показники кореляції параметрів ДМАТ з іММЛШ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | r | p |
| СД\_САТ | 0,28 | 0,014 |
| СД\_ДАТ | 0,24 | 0,13 |
| САТ\_макс | 0,20 | 0,01 |
| САТ\_мін | 0,24 | 0,001 |
| ДАТ\_макс | 0,13 | 0,06 |
| ДАТ\_мін | 0,22 | 0,003 |
| САТ\_акт | 0,21 | 0,06 |
| ДАТ\_акт | 0,04 | 0,73 |
| САТ\_пас | 0,35 | 0,002 |
| ДАТ\_пас | 0,28 | 0,014 |
| ДІсист | -0,34 | 0,002 |
| ДІдіаст | -0,45 | <0,0001 |
| ІГс\_акт | 0,22 | 0,06 |
| ІГс\_пас | 0,32 | 0,004 |
| ІГд\_акт | 0,01 | 0,9 |
| ІГд\_пас | 0,22 | 0,06 |

Видно, що краще за інші показники ДМАТ, з іММЛШ корелює ДІдіаст. (r=-0,45; p<0,0001). Слабшою була кореляція між іММЛШ та ДІсист. Достовірно, проте дуже слабо корелювали з іММЛШ такі показники, як САТ та ДАТ у пасивний період доби. Добре помітно, що найкраще корелюють з іММЛШ показники нічного рівня АТ. Отриманий статистичний результат, на наш погляд, слід інтерпретувати як указівку на вагомий внесок навантаження тиском в нічний період доби у формування ГЛШ. Такий висновок підтверджують публікації, у яких відмічено, що у нон-діперів ММЛШ вища за осіб з нормальним патерном ДМАТ [6]. Йдучи далі, можна припустити, що адекватний контроль нічного АТ є перешкодою зростанню ММЛШ.

Наявність декількох слабких, але достовірних асоціацій ММЛШ з показниками нічного навантаження тиском спонукала нас до спроби покращити рівняння регресії (3.5), отримане на попередньому етапі шляхом введення у це рівняння параметрів ДМАТ, які найбільш тісно зв’язані з іММЛШ. У результаті вдалося встановити, що комбінація показників САТоф, КДР та ДІдіаст дозволяє краще прогнозувати іММЛШ, ніж добуток КДР та САТоф. У першому випадку r=0,64 (p<0,0001), а в другому – r=0,56 (p=0,01). Важливо, що введення додаткового предиктора ДІдіаст. підвищило показник інформативності моделі R2 з 0,31 до 0,41. Сама ж формула у цьому випадку набула такого вигляду:

(3.7), де

САТ – систолічний АТ (офісний, середньодобовий чи середній за активний час доби), мм рт.ст.

КДР – кінцевий діастолічний розмір, мм

ДІдіаст. – діурнарний індекс для ДАТ, %

Таким чином, проведення ДМАТ дозволяє визначати цілу низку показників, які асоціюються з формуванням ММЛШ. Серед них найбільше значення мають показники, що характеризують навантаження тиском у нічний період доби: ДІдіаст, ІГд\_пас та ДАТ\_пас.

Вивчені нами показники ДМАТ достовірно, але слабо корелюють з ММЛШ, що обмежує їх самостійне використання у якості предикторів ММЛШ.

Використовуючи значення КДР, ДІдіаст та САТоф можна покращити прогнозування адекватної ММЛШ у порівнянні з добутком САТ та КДР двох змінних. Встановлено, також, що заміна офісного САТ на значення САТ\_акт або СД\_САТ у формулі прогнозування іММЛШ є цілком можливою без суттєвої зміни інформативності рівняння.

Поява доступних за ціною автоматичних та напівавтоматичних тонометрів дозволила значно спростити процедуру вимірювання АТ. Завдяки цьому самостійне денне моніторування АТ (САМДМАТ) набуло значного поширення, що, з одного боку, дозволило краще стежити за перебігом захворювання, а, з іншого – змусило до пошуків паралелей та відповідності даних САМДМАТ іншим методам вимірювання АТ, в першу чергу, добовому автоматичному моніторуванню АТ (ДМАТ). Хоча набір параметрів, які можна визначити при проведенні ДМАТ значно ширший ніж при САМДМАТ, перевагою останнього є набагато довший (майже необмежений) період спостереження. Отже, ці методики суттєво доповнюють одна одну. Разом з тим, оцінка середніх значень АТ, зроблена за даними обох методів, може суттєво відрізнятись, що в результаті створює проблему при плануванні лікувальних, в першу чергу – медикаментозних заходів. Наприклад, у практичній діяльності часто має місце ситуація, коли після вихідного визначення АТ методом ДМАТ, подальший контроль АТ проводять шляхом САМДМАТ. Тому постає проблема наступності значень, отриманих двома означеними вище методами.

Як показали дані метааналізу, проведеного у 2000 році групою експертів Агенції дослідження якості медичної допомоги США, між значеннями АТ, отриманими різними способами: звичайним способом в лікарні, шляхом САМДМАТ та ДМАТ, – існують достовірні розбіжності. Разом із тим, як відзначається у підсумковій доповіді цієї експертної групи, невелика кількість досліджень, вказує, що рівень денного АТ при ДМАТ та результати САМДМАТ є схожими, але остаточного підтвердження такої думки не отримано. Отже, актуальною є оцінка принципової можливості прямого порівняння результатів ДМАТ та САМДМАТ. Розв’язання цієї задачі дозволить краще планувати антигіпертензивну терапію на основі даних САМДМАТ, при цьому значно зменшивши витрати на діагностичні процедури за рахунок ДМАТ. Крім того, САМДМАТ краще сприймається пацієнтами, ніж ДМАТ. Наприклад, за даними Ю.В. Котовської та Ж.Д.  Кобалави, 25% відсотків пацієнтів відмовляються від проведення повторного ДМАТ, при чому 10% – категорично [11].

У табл.3.12 наведені результати ДМАТ, отримані під час активного періоду доби. Як показав тест Уілкоксона для зв’язаних сукупностей, суттєвих відмінностей між результатами ДМАТ за весь активний період та окремими результатами, отриманими о 08.00 та 15.00 немає, а результати, отримані о 22.00 – значно нижчі за ДМАТакт, причому як для САТ, так і для ДАТ. Проаналізувавши щоденники пацієнтів, які велися під час дослідження, ми дійшли висновку, що причина такої розбіжності полягає у тому, що більшість пацієнтів близько 22.00 год. мали дуже низьку фізичну активність.

Таблиця 3.20

**Значення АТ, отримані під час активного періоду ДМАТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | САТ | ДАТ |
| ДМАТ акт | 146,5±2,4 | 90,0±1,5 |
| АТ1 | 149,3±4,2 | 92,2±2,5 |
| АТ2 | 147,4±4,4 | 90,2±2,7 |
| АТ3 | 137,8±2,8\* | 84,3±2,5\* |
| АТсер | 144,9±2,9 | 88,9±2,0 |

Примітка: \* - достовірність розбіжності <0,05

На наступному етапі ми оцінили силу зв’язків між отриманими результатами методом рангової кореляції Спірмена. Результати кореляційного аналізу представлені у табл. 3.21.

Таблиця 3.21

**Результати кореляційного аналізу Спірмена даних, отриманих під час активного періоду ДМАТ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | САТ | p | ДАТ | p |
| АТ1 | 0,34 | 0,168 | 0,68 | 0,001 |
| АТ2 | 0,58 | 0,008 | 0,61 | 0,005 |
| АТ3 | 0,69 | 0,001 | 0,68 | 0,001 |
| АТсер | 0,61 | 0,005 | 0,81 | <0,001 |

Видно, що між величинами ДМАТ та ранішнім рівнем САТ кореляція була недостовірною. Для решти показників коефіцієнти кореляції були високими та достовірними. Подібні зв’язки виявлялись і в інших роботах. Зокрема, польські дослідники повідомляли, що коефіцієнти кореляції між значеннями САТ, отриманими при САМДМАТ та при проведенні ДМАТ перевищували 0,8, а для значень ДАТ – були вищими за 0,6 [196].

Також ми спробували дати відповідь на питання, наскільки суттєвими можуть бути розбіжності в оцінках АТ за результатами ДМАТакт та АТ, зафіксованого у трьох часових точках. Було встановлено, що розбіжності, які перевищували 10 мм рт.ст., спостерігались у трьох пацієнтів, а найбільша розбіжність між середніми значеннями ДМАТакт та АТсер досягала 15 мм рт.ст. Для більшості ж пацієнтів відмінність в оцінках АТсер та ДМАТакт не перевищувала 5 мм рт.ст. Подальший аналіз показав, що найбільші розбіжності спостерігались у пацієнтів з дуже високою добовою варіабельністю АТ.

Отже, трикратне вимірювання АТ є репрезентативним по відношенню до даних ДМАТакт і результати САМДМАТ шляхом трьохкратного вимірювання АТ о 8.00, 15.00 та 22.00 можна прямо порівнювати з результатами ДМАТакт. Такого порівняння слід уникати у осіб з підвищеною денною варіабельністю АТ. Також не рекомендується порівнювати результати вечірнього вимірювання АТ з ДМАТакт, тому що вони достовірно нижчі за цей показник.

Вище згадувалось, що показник САТ\_акт може з успіхом використовуватись у якості заміни офісного САТ для прогнозування адекватної маси міокарда лівого шлуночка. Можливості для цього у САТсер, визначеного під час трикратного вимірювання АТ виявилися дещо меншими, хоча і достовірними: r=0,37; p=0,03. Невисокий коефіцієнт кореляції вказує на обмеженість передбачувальної цінності моделі, тож для прогнозування адекватних значень іММЛШ метод САМДМАТ поступається ДМАТ і офісному вимірюванню. Можливо, що причиною цьому є спотворення середніх значень САМДМАТ останнім вимірюванням (о 2200). Тому наступним кроком стала перевірка прогностичної цінності значень САТ1 та САТ2. В результаті отримали, що для них коефіцієнти кореляції з іММЛШ були вищими, ніж для САТсер: r=0,46; p=0,002 та r=0,43; p=0,03 відповідно для САТ1 та САТ2. Отже, оцінюючи діагностичні та прогностичні можливості САМДМАТ з триразовим вимірюванням АТ о 8, 15 та 22 годинах можна зробити висновок, що цей метод може бути використаний для оцінки середніх значень АТ в активний період доби у осіб, що не мають високої варіабельності тиску. Стосовно прогнозування адекватної маси лівого шлуночка цей метод поступається ДМАТ, хоча дані денних вимірювань (о 8 та 15 год.) можуть мати певне прогностичне значення. Тому, враховуючи мінімальну собівартість процедури САМДМАТ може бути рекомендований для контролю за АТ у процесі лікування.

Підчас проведення дослідження ЦПХ було продемонстровано, що значення центрального АТ, так само, як і периферичного, асоціюються з наявністю ГЛШ. Також вдалося розробити орієнтовні нормативи ЦСАТ та ЦДАТ для встановлення артеріальної гіпертензії, при чому, як свідчать отримані результати, рівень центрального тиску володіє більшою чутливістю щодо діагностики АГ, ніж периферичного. Тому наступним етапом стала перевірка прогностичної цінності рівнів центрального тиску щодо адекватної маси лівого шлуночка. Як зазначалося вище, аналіз ЦПХ був проведений у 128 хворих групи контролю та 150 пацієнтів, що мали ГХ. Діагностична цінність центрального САТ перевірялась шляхом паралельного аналізу коефіцієнтів кореляції в об’єднаній вибірці з нормо- та гіпертензивних пацієнтів (278 осіб). Згідно з даними кореляційного аналізу, показник САТ × КДР / 100 був пов'язаний з іММЛШ досить сильно і достовірно: r = 0,67; p <0,001. Високим був також коефіцієнт детермінації моделі R2 = 0,53. Після заміни САТ на ЦСАТ параметри кореляції дещо покращились: r = 0,74; p <0,001; R2 = 0,55. Таким чином, використання ЦСАТ має відносно іММЛШ кращу передбачувальну цінність, ніж периферичний САТ. Отже, даний метод дозволяє покращити прогнозування адекватної маси лівого шлуночка як в осіб з нормальним АТ, так і в хворих на ГХ.

Підводячи підсумок дослідження різних методів прогнозування адекватної маси лівого шлуночка можна відзначити, що запропоновані нами рівняння регресії, що базуються на визначенні добутку КДР та САТ продемонстрували хорошу відтворюваність. Показано, що проведення ДМАТ у порівнянні з офісним вимірюванням може сприяти збільшенню інформативності моделі прогнозування адекватної ММЛШ, визначення САТ на основі САМДМАТ можуть розглядатись як рівнозначна альтернатива офісному вимірюванню АТ. Водночас використання значень ЦСАТ дозволяє покращити прогнозування адекватної маси.

**3.5. Діагностична цінність ЕКГ критеріїв гіпертрофії лівого шлуночка у порівнянні з даними ехокардіографії**

Нині існуючі методи діагностики дозволяють визначати гіпертрофію лівого шлуночка з високою точністю. Йдеться, у першу чергу, про ехокардіографію, а також про такі методи, як магнітно-резонансна та багатоспіральна рентгенівська серцева томографія. Порівняльна точність цих методів досліджувалась неодноразово і на даний час існує одностайна думка, що ехокардіографія дуже незначно поступається томографії у точності. Тому, беручи до уваги її невисоку собівартість, ЕхоКГ ще тривалий час залишатиметься «золотим стандартом» діагностики структурних аномалій серця, зокрема, ГЛШ. Саме тому ми обрали цю методику у якості еталонного методу для подальшої роботи. Разом з тим, останнім часом погляди багатьох дослідників знову повернулися до традиційної ЕКГ. Адже, незважаючи на існування інших методів визначення ГЛШ, ЕКГ залишається найпоширенішим, простим та дешевим методом діагностики. У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що ЕКГ діагностика ГЛШ має прогностичне значення щодо серцевої смертності [138, 128, 90]. Крім того, вагомими аргументами на користь ЕКГ-діагностики є практично 100% відтворюваність та можливість використання у будь-яких пацієнтів, у т.ч., з емфіземою, ожирінням, клаустрофобією та іншими супутніми станами, що ускладнюють ультразвукову діагностику або серцеву томографію. Нажаль, найпоширеніші ЕКГ-критерії ГЛШ такі, як індекс Соколова-Лайона, Корнельска статево-специфічна ознака, Корнельський індекс і т.п. не дозволяють кількісно оцінювати ММЛШ, а точність діагностики залишається невисокою. Але протягом останніх десятиліть були розроблені нові методи кількісної оцінки ММЛШ з використанням автоматичної комп’ютеризованої обробки амплітудно-часових характеристик ЕКГ. Одним з таких методів є алгоритм Rautaharju, який дозволяє визначити масу лівого шлуночкав грамах на основі формул, наведених нижче [89]:

Для чоловіків: (3.8)

Для жінок: (3.9)

При розрахунку за даними формулами ГЛШ діагностують для чоловіків – при значенні іММЛШ більше 131 (г/м2), а для жінок – більше 110 (г/м2).У дослідженні Hsieh B.P. et al. [115] серед 16 методів ЕКГ-діагностики ГЛШ, використаних у 19434 пацієнтів, даний критерій показав один з найкращих результатів щодо прогностичної цінності. Згідно наведених вище формул, розрахунок іММЛШ відбувається за участю як амплітудних, так і часових параметрів ЕКГ, що, на думку авторів роботи, сприяє кращій кореляції отриманих результатів з серцево-судинною смертністю. Разом з тим, прямого порівняння результатів наведеної методики з результатами ЕхоКГ чи інших еталонних методів автори не проводили. Тому ми вирішили перевірити працездатність наведеної методики у популяції Поділля. Адже, згідно результатів дослідження Rautaharju алгоритми для представників світло- та темношкірих пацієнтів різняться, тому, не виключено, що діагностична цінність методики в іншій популяції, зокрема, у мешканців Поділля, може бути іншою. До того ж, деякі дослідження продемонстрували відмінності у діагностичній цінності певних ЕКГ критеріїв ГЛШ у різних етнічних групах [79]. Певний інтерес представляло порівняння результативності запропонованої Rautaharju кількісної методики з іншими відомими маркерами ГЛШ, більшість з яких відноситься до вольтажних (амплітудних) критеріїв, зокрема, з критерієм Соколова-Лайона та Корнельським статево-специфічним критерієм. Формули, якими ми користувались для визначення обох критеріїв наведені нижче:

Критерій Соколова-Лайона:

та

Корнельський статево-специфічний критерій:

*(чол.)*

*(жін.)*

Для цієї частини дослідження були залучені 100 хворих на ГХ із загалу 630 хворих, яким проводили комп’ютеризовану ЕКГ з автоматичним обчисленням амплітудних та часових характеристик елементів ЕКГ. Серед пацієнтів було 50 чоловіків та 50 жінок. Всім їм розраховували показники іММЛШ за формулами Rautaharju та згідно ЕхоКГ критерію ASE, а також визначали наявність/відсутність ГЛШ за критеріями Соколова-Лайона та Корнельської статево-специфічної ознаки.

Згідно результатів ЕхоКГ, наявність ГЛШ була виявлена у 32 чоловіків та 29 жінок (64 та 58 % відповідно). Оскільки ГЛШ, визначена за допомогою ЕхоКГ вважалась еталонною, в подальшому саме з нею порівнювали інформативність всіх інших методів. За критерієм Соколова-Лайона ГЛШ була виявлена у 8 пацієнтів чоловічої статі, що мали ГЛШ за даними ЕхоКГ та у 5 жінок з встановленою ГЛШ. З цього випливало, що чутливість методу дорівнювала 25,0% для чоловіків та 17,2% для жінок. При цьому у 2 чоловіків була хибно позитивна відповідь, в жінок такого не спостерігалось. Тобто, специфічність у чоловіків становила 87,5%, а у жінок – 100%. В цілому, діагностична цінність даного критерію склала 48,0% у чоловіків та 52,0% у жінок.

Корнельський статево-специфічний амплітудний критерій дав істинно позитивну відповідь у 4 чоловіків та 16 жінок. Тобто, чутливість метода дорівнювала 12,5% та 55,2% відповідно у чоловіків та жінок. Специфічність складала 96,4% для чоловіків та 62,0% для жінок, оскільки хибно позитивний результат спостерігався у 1 випадку серед чоловіків та у 8 випадках серед жінок. Загальна діагностична цінність дорівнювала 62,0% серед чоловіків та 58,0 % серед жінок.

Можна зробити висновок, що критерій Соколова-Лайона має вкрай низьку діагностичну цінність, адже майже з рівною ймовірністю можна помилитися чи не помилитися при його оцінці. Не набагато кращою є результативність Корнельского вольтажного критерію, яка має трохи більше шансів правильно діагностувати ГЛШ, ніж помилитися у її наявності (в 1,24 рази у чоловіків та в 1,16 разів у жінок). Отже, згадані вольтажні критерії ГЛШ продемонстрували низьку інформативність. Отримані результати у значній мірі співзвучні з результатами відомих нам досліджень, у яких відмічалась висока специфічність, але низька чутливість означених вище вольтажних критеріїв [115, 79].

При кількісній діагностиці ГЛШ у чоловіків за формулою Rautaharju встановили її наявність у 48 осіб з 50 обстежених, що дорівнювало 96 %. При цьому лише у 28 випадках це підтверджувалось даними ЕхоКГ. Таким чином, чутливість методу в чоловіків складала 87,5%. У жінок діагноз ГЛШ згідно формули Rautaharju був встановлений у 29 випадках. При цьому в 21 жінки це мало ехокардіографічне підтвердження, отже чутливість становила 72,4 %. Негативні результати ЕКГ щодо ГЛШ отримали підтвердження у 8 з 28 хворих чоловіків (28,6%) та у 13 з 21 жінки (61,9%). Загальна діагностична цінність методики кількісної ЕКГ оцінки ММЛШ у чоловіків складала 72,0 %, а у жінок – 68,0 %, що перевищує інформативність амплітудних критеріїв і є приблизно однаковою у чоловіків та жінок. Разом з тим, неважко помітити, що дуже низька специфічність критерію у чоловіків (28,6%) ставить під сумнів можливість його використання у чоловіків Поділля. При цьому у жінок як показник чутливості (72,4%), так і специфічності (61,9%) є більш прийнятними для практичного використання цього рівняння.

Оскільки було помічено, що обчислення Корнельського критерію у чоловіків має низьку чутливість при високій специфічності, а критерій Rautaharju – навпаки, низьку специфічність при високій чутливості, ми спробували об’єднати цих два критерії. Але виявилось, що використання двох критеріїв не змогло перевищити інформативність Корнельського критерію. Підсумовуючи викладені факти треба зазначити, що амплітудні критерії демонструють непогану специфічність при низькій чутливості. У той самий час комбінований (амплітудно-часовий) критерій Rautaharju дозволяє з більшою точністю визначати наявність ГЛШ, особливо у жінок.

Значною перевагою критерію Rautaharju перед більшістю інших ЕКГ-критеріїв є те, що він дозволяє не тільки визначити наявність ГЛШ, а кількісно оцінити показник іММЛШ, що робить його зручним інструментом для порівняння результатів ЕКГ та ЕхоКГ. Тому ми перевірили, наскільки відрізняються оцінки іММЛШ, зроблені за допомогою методу Rautaharju від результатів ЕхоКГ. Використовуючи критерій Стьюдента для зв’язаних вибірок ми встановили, що у чоловіків іММЛШ, визначений за ЕКГ критерієм, був значно більшим, ніж за даними УЗД. В той самий час, відмінності у жінок були несуттєвими (табл.3.22).

Таблиця 3.22

**Оцінка показника іММЛШ, зроблена за допомогою ЕКГ-критерію Rautaharju та ЕхоКГ за методом ASE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ЕКГ | ЕхоКГ | P |
| Чоловіки (n=50) | 185,4 (41,5) | 137,8 (28,5) | <0,0001 |
| Жінки (n=50) | 115,6 (34,1) | 113,1 (26,7) | =0,73 |

p – достовірність відмінності за критерієм Стьюдента для зв’язаних вибірок

Таким чином, значення іММЛШ, отримані за допомогою ЕКГ-критерію Rautaharju у жінок Поділля можна у повній мірі порівнювати з ЕхоКГ. У чоловіків дані, отримані за результатами ЕКГ та ЕхоКГ відрізняються. Разом з тим, ЕКГ можна використовувати для оцінки динаміки іММЛШ, адже, за нашими даними, динамічна оцінка іММЛШ показала непогану відтворюваність. Зокрема, нам вдалося оцінити помилку відтворюваності на основі даних повторних ЕКГ (від 2 до 4), зроблених 16 чоловікам та 13 жінкам з числа тих 100 осіб, які взяли участь в дослідженні інформативності ЕКГ. Було встановлено, що серед чоловіків та жінок помилка була приблизно однаковою (табл.3.23).

Таблиця 3.23

**Значення похибки типу «тест-ретест» при оцінці іММЛШ методом Rautaharju**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | іММЛШ (г/м2) | SD | % похибки |
| Чоловіки (n=16) | 182,9 | 11,2 | 6,1 |

Продовження табл. 3.23

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Жінки (n=13) | 116,8 | 10,1 | 8,6 |
| В цілому (n=29) | 159,1 | 10,8 | 6,8 |

За критерієм Стьюдента не було виявлено відмінності у величині похибки між чоловіками та жінками, а порівняння з раніше отриманими нами результатами відтворюваності даних ММЛШ при проведенні ЕхоКГ (Розділ 2) показали, що похибка «тест-ретест» у випадку ЕКГ значно менша, ніж при ЕхоКГ: 6,8% проти 28,7% . Таким чином, застосовуючи кількісний критерій Rautaharju в процесі тривалого спостереження, можна з високою точністю відслідковувати зміни іММЛШ у хворих на ГХ.

Досліджуючи стан серцево-судинної системи у мешканців Подільського регіону було встановлено, що приналежність до певної вікової групи не мала достовірного впливу на масу міокарда лівого шлуночка і тільки наявність артеріальної гіпертензії достовірно асоціювалася з формуванням гіпертрофії лівого шлуночка.

В результаті порівняльного аналізу, зробленого на підставі приналежності до різних вікових груп, встановлено, що динаміка ДАТ у хворих на ГХ характеризується тенденцією до зниження, на відміну від нормотензивних осіб, у яких ця тенденція була недостовірною.

Були розроблені методи прогнозування адекватної маси лівого шлуночка на основі значень КДР та систолічного АТ. Аналіз отриманих даних показав, що в цій моделі без погіршання точності прогнозу на альтернативних засадах можна використовувати значення офісного вимірювання на плечовій артерії, систолічного АТ в аорті, визначеного на основі даних апланаційної тонометрії радіальної артерії, та на основі даних моніторування САТ в активний період доби. Показано, що прогностична здатність моделі стає ще більш високою, якщо додатково використати показник діурнарного індексу САТ. Порівнюючи запропонований метод прогнозування адекватної маси лівого шлуночка з існуючим аналогом встановлена їх тотожність з позиції прогностичної значимості, що дозволяє використовувати запропонований нами метод як більш зручний у практичному використанні.

Установлено, що апланаційна тонометрія є доволі перспективним методом з огляду на можливість ранньої діагностики АГ у осіб молодого віку. Відмічено кращу асоціацію підвищеного центрального АТ з гіпертрофією лівого шлуночка у порівнянні з офісним. Запропонований критерій «індексу віку судин» дозволяє спростити оцінку даних апланаційної тонометрії у клінічній практиці.

Досліджено можливості використання у мешканців Поділля ЕКГ діагностики гіпертрофії лівого шлуночка за формулами Rautaharju. В результаті встановлено, що у жінок точність визначення маси міокарда лівого шлуночка є досить високою, на відміну від чоловіків. Разом із тим, як у чоловіків, так і у жінок даний метод є перспективним для динамічного спостереження за іММЛШ, оскільки з’ясувалося, що відтворюваність даних ЕКГ є значно кращою за ЕхоКГ.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Лозинський С.Е. Дослідження взаємозв’язків артеріального тиску, росту, маси тіла та параметрів ехографічної кардіометрії у здорових осіб та хворих на гіпертонічну хворобу / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель / Український терапевтичний журнал. – 2006. – №2. – С.27-29. Лозинський С.Е., Жебель В.М., Гуменюк А.Ф., Хмелевська Т.А. Про пряме порівняння результатів добового моніторування та самостійного денного моніторування артеріального тиску // Вісник наукових досліджень, 2007.- №1.- С.35-36.
2. Лозинський С.Е. Значення показників добового моніторування артеріального тиску в розвитку гіпертрофії лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії /С.Е. Лозинський, В.М. Жебель, А.Ф. Гуменюк // Медицина транспорту України. – 2008. – №2 (26). – С.26-30.
3. Лозинський С.Е. Використання добового моніторування артеріального тиску для прогнозування адекватної маси лівого шлуночка у нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель, О.Л. Старжинська // Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. - №1(58). – С.103-107.
4. Лозинский С.Э. Роль показателя «индекса возраста сосудов» для интерпретации данных аппланационной тонометрии / С.Э. Лозинский // Кардиология в Беларуси. – 2015. – №2(39). – С.39-49.
5. Lozinsky S.E. Implementation of the "Vascular Age Index" for the interpretation of applanation tonometry / S.E. Lozinsky // Nadtisnienie Tetnicze. – 2015. – Vol.19. – N4. – P. 174-178.
6. Лозинский С.Э. Сравнение информативности электро- и эхокардиографии в диагностике гипертрофии левого желудочка / С.Э. Лозинский, В.Н. Жебель // Кардиология в Беларуси. – 2014. - №2(33). – С.36-41.

**РОЗДІЛ 4**

**Прогнозування перебігу та ефективності вторинної профілактики гіпертонічної хвороби та гіпертензивного серця**

Гіпертонічна хвороба залишається проблемою, що чекає на своє вирішення, як з точки зору лікування, так і подальшого прогнозу. Адже існуюча статистика стосовно ГХ в Україні невтішна. Згідно даних, опублікованих щодо виконання програми боротьби з гіпертензіями, поширеність АГ в Україні зросла на 9,4% за 5 років. Смертність від ГХ у Вінницькій області становить 4,4 на 100 тис. населення, що більш ніж учетверо перевищує середній рівень по країні (1,0 на 100 тис.). Однією з основних причин такої катастрофічної ситуації є вкрай поганий медикаментозний контроль АГ, адже лише 9,4% чоловіків та 13% жінок адекватно контролюють свій артеріальний тиск [10]. Останні дані за період 2009-2013 року демонструють тенденцію до зменшення первинної захворюваності на ГХ на 7,0%, хоча поширеність ГХ за цей період все одно зросла на 3,3% [77, 99]. Тому пошук шляхів оптимізації діагностики та вдосконалення контролю гіпертензії є актуальним завданням сучасної кардіології.

**4.1. Комплексна оцінка стану здоров’я та ефективності антигіпертензивної терапії хворих на ГХ мешканців Подільського регіону**

Як було зазначено вище, ефективний контроль гіпертензії серед мешканців України досягається у вкрай малої частки тих, хто має у цьому потребу. Не виключено, що існують міжрегіональні особливості характеру антигіпертензивної терапії (АГТ) та її поширеності. Ці особливості можуть спричинятись певними економічними факторами, наприклад, середнім доходом населення, співвідношенням частки сільського та міського населення, певними генетичними розбіжностями, тощо. Тому, розробляючи заходи по боротьбі з АГ і спираючись на досвід світової медицини, треба обов’язково враховувати місцеві особливості. Виходячи з цього було поставлене завдання проаналізувати основні тенденції перебігу ГХ у мешканців Подільського регіону та на основі цього скласти уявлення про типові для даного регіону риси захворювання.

Цей етап роботи представляв собою проспективне дослідження послідовних пацієнтів з числа обстежених на першому етапі дослідження з ретроспективним аналізом даних анамнезу, медичної документації, ехокардіографічного та інших інструментальних обстежень. Всі учасники були мешканцями Подільського регіону, що встановлювалось на основі результатів опитування.

Набір пацієнтів тривав один рік, впродовж якого в дослідження було залучено 132 з 630 раніше обстежених хворих, які самостійно повторно звертались до нашого лікувального закладу. Всі пацієнти були проінформовані про мету дослідження та дали письмову згоду на участь у ньому. На момент включення 98 пацієнтів зі 132 отримували антигіпертензивну терапію, а 34 – не лікувались. Серед них було 45 жінок та 87 чоловіків, що складало, відповідно, 34,1% та 65,9%. Середній вік жінок дорівнював 51,6 (8,8), а чоловіків – 49,4 (8,3) років. Вік пацієнтів у відповідності до стадій ГХ наведений у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Середній вік (SD) пацієнтів, які увійшли до другого етапу дослідження, залежно від стадії гіпертонічної хвороби**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи обстеження | Чоловіки | Жінки |
| ГХ І | 45,4 (7,2) (n=7) | 46,9 (11,0) (n=3) |
| ГХ ІІ | 49,0 (8,3) (n=68) | 51,9 (8,3) (n=36) |
| ГХ ІІІ | 54,7 (7,8) (n=9) | 50,9 (11,4) (n=9) |

Антропометричні показники та середні значення АТ представлені у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Показники зросту, маси тіла, САТ та ДАТ в залежності від статі та стадії ГХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Зріст (см) | | Маса тіла (кг) | | САТ (мм рт.ст.) | | ДАТ (мм рт.ст.) | |
| Чол. | Жін. | Чол. | Жін. | Чол. | Жін. | Чол. | Жін. |
| ГХІ | 178,4 (3,7) | 157,0 (4,3) | 97,3 (9,5) | 70,1 (9,2) | 137,7 (13,8) | 126,4 (11,7) | 87,8 (9,9) | 84,1 (8,9) |
| ГХІІ | 176,3 (4,8) | 162,2 (5,5) | 95,7 (15,1) | 84,3 (12,2) | 152,0 (23,5) | 181,1 (36,8) | 90,5 (15,5) | 95,4 (16,8) |
| ГХІІІ | 177,5 (7,4) | 162,4 (6,2) | 98,9 (14,2) | 84,7 (19,7) | 141,6 (44,7) | 151,0 (13,6) | 83,0 (14,1) | 83,5 (10,6) |

Порівняння даних, представлених у табл. 4.1 та 4.2 з аналогічними параметрами раніше обстежених контингентів не виявили суттєвих відмінностей (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Основні параметри вибірки пацієнтів першого та другого етапів дослідження**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | І етап | ІІ етап | p |
| Зріст | 172,4 (8,2) | 171,6 (8,6) | >0,05 |
| Маса тіла | 90,1 (16,9) | 92,0 (15,4) | >0,05 |
| САТ | 167,4 (25,0) | 158,2 (31,6) | >0,05 |
| ДАТ | 90,6 (15,1) | 90,6 (15,4) | >0,05 |
| КДР | 48,6 (5,0) | 48,0 (4,6) | >0,05 |
| іММЛШ | 108,5 (31,2) | 119,6 (53,8) | >0,05 |
| ЛП | 38,5 (5,6) | 38,4 (6,1) | >0,05 |

Тому був зроблений висновок про те, що дана вибірка є репрезентативною, тобто, отримані дані можна екстраполювати на всіх 630, у т.ч. раніше обстежених пацієнтів. Згідно даних табл. 4.2, основою відібраної групи були хворі з гіпертензією ІІ ступеня, що відносились до ІІ стадії ГХ.

Оскільки добре відома роль ожиріння як фактору ризику самої ГХ та її ускладнень, був зроблений аналіз щодо його поширеності серед обстежених нами хворих. Виявилось, що нормальну масу тіла мали 8 хворих (6,1%), у 52 (39,4%) була надлишкова маса тіла, у 45 (34,1%) – ожиріння І ст., у 21 (15,9%) – ІІ ст., у 6 (4,5%) – ІІІ ст. Тобто, більш, ніж у половини хворих (54,5%) визначалося ожиріння.

У більшості обстежених гіпертонічна хвороба починалась у віці 27-45 рр., на що вказував міжквартильний інтервал. Стаж ГХ становив, у середньому, 12,9 р., 25-75% міжквартильний інтервал – 5-18 рр. Медіана терміну спостереження склала 59,0 міс., 25-й процентиль – 32,9 міс., 75-й процентиль – 84,4 міс. За цей час пацієнтам було проведено від 2 до 8 послідовних УЗД обстежень серця з інтервалами не менше 10 міс. Результати УЗД обстеження цих хворих наведені нижче (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Основні ЕхоКГ параметри пацієнтів, включених до другого етапу дослідження**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Сер. знач. (SD) | 95%ДІ | |
| КДР (мм) | 48,0 (4,6) | 47,2 | 48,7 |
| КСР (мм) | 32,6 (4,6) | 31,8 | 33,4 |
| ТмЗСЛШ (мм) | 12,4 (3,5) | 11,8 | 13,0 |
| ТмМШП (мм) | 12,8 (2,3) | 12,4 | 13,2 |
| іММЛШ (г/м2) | 119,6 (53,8) | 110,4 | 128,9 |
| ФВ (%) | 60 (8) | 58 | 61 |
| ВТС | 0,53 (0,10) | 0,51 | 0,55 |
| ЛП (мм) | 38,4 (6,1) | 37,4 | 39,5 |

За даними цієї таблиці можна зробити висновок, що обстежені пацієнти, в основному, мали нормальні розміри ЛШ, помірну концентричну ГЛШ зі збереженою систолічною функцією та нормальними розмірами ЛП.

На запитання відносно обтяженої спадковості щодо АГ дали відповідь 129 хворих, оскільки 3 не мали відомостей щодо заданого питання. Тому надалі розглядались відповіді 129 пацієнтів (44 жінок та 85 чоловіків). У 30 хворих (14 чоловіків та 16 жінок) анамнез був необтяжений. У 27 випадках АГ визначалась у батька, у 65 – у матері, у 17 випадках анамнез був обтяжений в обох батьків. У 41 хворого на АГ страждали сібси, а у 21 були хворі на АГ діти. Таким чином, можна припустити, що найбільш прогностично несприятливим є обтяжений анамнез по лінії матері. При аналізі ми звернули увагу на те, що у 44 випадках такого анамнезу хворими були чоловіки і у 21 випадках – жінки, тобто ризик для чоловіків здається вищим більш ніж вдвічі. Але, якщо взяти до уваги співвідношення пацієнтів різної статі у групі в цілому, то ризик для чоловіків і жінок, у яких мати хворіє на ГХ, виявляється приблизно однаковим. Зокрема, відношення шансів чоловіків і жінок мати ГХ, якщо їх спадковість обтяжена по лінії матері, становить 1,1, (p=0,66 за критерієм χ2). Аналогічним чином розраховане відношення шансів дорівнює 1,6 (p=0,33 за критерієм χ2) на користь чоловіків, якщо батько даної особи хворіє на ГХ. Якщо ж в обстежуваної особи є сібси, хворі на ГХ, то ризик для жінок мати ГХ збільшується у 1,5 рази (p=0,38 за критерієм χ2) по відношенню до чоловіків. Тобто, можна зробити висновок, що чоловіки та жінки мають однаковий ризик захворіти на ГХ при наявності певного члена родини першого степеню спорідненості, хворого на ГХ. Іншими словами, у рідних брата та сестри, що мають гіпертензивний анамнез по лінії батька або матері, або іншого сібса, ризик захворіти на ГХ, в середньому, однаковий.

З даних літературних джерел відомо [772,3], що особи з обтяженою спадковістю мають більші показники АТ, МЛШ та більш ранній початок АГ, ніж пересічний представник популяції. Тому ми проаналізували, чи мають місце подібні тенденції серед нашої вибірки хворих. В результаті встановили, що за жодним із зазначених показників відмінностей не простежувалось (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Середні значення (SD) основних параметрів перебігу гіпертонічної хвороби в залежності від спадкового анамнезу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Обтяжений анамнез (n=109) | Необтяжений анамнез (n=20) | p |
| Вік початку АГ, р. | 36,6 (12,6) | 33,8 (11,3) | >0,05 |
| САТ, мм рт.ст. | 159,0 (31,2) | 158,9 (23,1) | >0,05 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 89,3 (15,7) | 94,1 (12,8) | >0,05 |
| іММЛШ, г/м2 | 115 (25) | 141 (54) | >0,05 |

Примітка: p – достовірність відмінності за критерієм Стьюдента

Не виключено, що причиною цього був вік обстежених, адже більшість досліджень щодо впливу обтяженої спадковості на АТ та МЛШ проводились у дітей та підлітків. У нашому ж дослідженні обстежені відносились переважно до зрілого віку і, можливо, з віком спадкові фактори нівелюються набутими, тому спадкова схильність простежується гірше.

Оскільки хворих опитували на предмет найбільш значущих медичних проблем чи діагнозів, про які їм було відомо, ми спробували визначити найчастіші з таких медичних станів. Лише 18 (14,0%) хворих відзначили, що ГХ є їхньою єдиною медичною проблемою. Встановлений згідно медичної документації діагноз ІХС мали 19 осіб (14,7%), у т.ч. у 12 був перенесений інфаркт міокарда, а в 3 проведене стентування коронарних артерій. Десять пацієнтів скаржилися на аритмії (екстрасистолії, пароксизмальні тахікардії), а у 2 з них впродовж терміну спостереження розвинулась постійна фібриляція передсердь. У 15 осіб був встановлений діагноз цукрового діабету ІІ типу, 3 хворих мали супутню подагру. У 6 хворих діагноз ГХ поєднувався з ХОЗЛ. Серед захворювань ШКТ найчастіше зустрічалась виразкова хвороба 12-палої кишки (у 10 хворих) та ГЕРХ (у 7 хворих). У 4 жінок була проведена екстирпація матки з приводу виявленої фіброміоми. Дисметаболічні захворювання опорно-рухового апарату, до яких відносили остеохондроз, болі в спині, остеоартрит, мали 15 пацієнтів. Таким чином, у більшості хворих на ГХ має місце супутня патологія, яка може обтяжувати перебіг ГХ та перешкоджати проведенню лікувальних заходів, зокрема, антигіпертензивній терапії (АГТ).

Аналіз ефективності медикаментозного лікування показав, що 34 особи, серед яких 6 жінок та 28 чоловіків, не приймали регулярного лікування, хоча були інформовані про наявність захворювання. Для визначення ефективності АГТ ми використовували 3 градації її успішності:

* 0 – відсутність ефективної АГТ. Її встановлювали, якщо за даними самостійної оцінки пацієнта у нього спостерігався стабільно підвищений АТ, пацієнт не відмічав зменшення рівня АТ впродовж лікування і під час офісного вимірювання АТ у нього реєстрували підвищені значення АТ.
* 1 – неповний ефект АГТ діагностували, якщо згідно самооцінки спостерігалось зниження АТ не менш, ніж на 15% від вихідного рівня, яке, проте не досягало цільового рівня, та/або супроводжувалось підвищеним офісним АТ.
* 2 – повний ефект АГТ – якщо згідно самостійного вимірювання АТ та під час офісного вимірювання його значення не перевищували цільових.

Згідно такої градації, зі 132 хворих, яким провели оцінку ефективності лікування, лікувались неефективно – 22, а взагалі не лікувались – 34 особи. Тобто, 56 (42,4% всіх залучених, з них 24 жінки та 34 чоловіки) не мали адекватного лікування.

Неповну ефективність АГТ спостерігали ще у 56 хворих (17 жінок та 39 чоловіки) (або 42,4%) і лише у 20 осіб (15,2%) АГТ була адекватною. Серед цієї категорії пацієнтів було 6 жінок та 14 чоловіків. Аналіз АГТ, що проводилась, показав, що монотерапія мала місце у 28 пацієнтів, а комбінована АГТ, до складу якої входили основні класи АГТ: інгібітори АПФ, антагоністи АТР1, антагоністи іонів кальцію, діуретики та бета-блокатори – у 70. Комбіновану терапію, яка складалася з 2 препаратів отримували 43 хворих, у 23 хворих використовували терапію трьома, у 4 – чотирма препаратами. Серед тих хворих, у яких було досягнуто цільових рівнів АТ, монотерапія мала місце у 6 випадках, лікування 2 препаратами було ефективним у 2 хворих, а 3-4 препаратами – у 12 хворих. Було встановлено, що вперше зроблені призначення АГТ досягнули повної ефективності у 8 хворих, у 12 – після попереднього лікування іншими препаратами. Взагалі, з 98 хворих, які в той чи інший спосіб лікувалися, призначення підтримуючої АГТ, зроблене вперше, було зареєстровано у 23 випадках, а у 75 – в результаті корекції АГТ, що проводилась раніше. З 23 випадків первинного призначення у 8 хворих воно виявилось ефективним, у 10 – недостатньо ефективним, у 5 – неефективним. В результаті корекції раніше призначеної АГТ повного ефекту було досягнуто у 12 пацієнтів, у 33 ефективність була неповною, а у 30 – відсутня. Тобто, частка повних або часткових невдач корекції лікування становить 84% всіх повторних призначень. Аналіз причин такої великої частки невдач корекції лікування показав, що дуже часто мала місце заміна недостатньо ефективного препарату на інший представник того ж класу, перегляд лікування відбувався рідко, здійснювався він різними лікарями, що зменшувало наступність дій у веденні хворого. Непрямим підтвердження низької ефективності лікування служить той факт, що незважаючи на проведення АГТ у хворих другого етапу дослідження, середні значення АТ в них не мали суттєвих відмінностей від пацієнтів першого етапу, у яких, згідно критеріїв включення лікування не проводилось (табл. 4.3).

За результатами обстеження вибірки хворих можна скласти уявлення про основні риси хворих на ГХ зрілого віку, що мешкають у Подільському регіоні. Більше 60% з них – це чоловіки. Приблизно половина хворих має ожиріння. У переважної більшості є інші супутні захворювання, серед яких найчастіше зустрічаються ІХС, цукровий діабет ІІ типу та захворювання ШКТ. Близько 75% хворих мають обтяжений анамнез щодо АГ серед родичів першого ступеня споріднення. Приблизно чверть хворих, інформованих про своє захворювання, воліють не лікуватись. Серед цих хворих значно переважають чоловіки. Хоча для лікування використовуються доволі сучасні засоби АГТ, досягнення цільового рівня АТ відмічається лише у 15% хворих, що узгоджується із середньостатистичним показником по Україні. Решта лікується або неефективно, або недостатньо ефективно. Нажаль, корекція АГТ не досягає своєї мети у 84% призначень, що, без сумніву, суттєво позначається на прихильності до подальшого лікування.

**4.2. Порівняльна характеристика АТ на основі різних методів його оцінки. Місце самооцінки «звичного» АТ серед методів вимірювання АТ та її значення для прогнозування гіпертрофії лівого шлуночка**

Високий АТ – головний фактор ризику серцево-судинних захворювань. Тому його визначенню і оцінці надається великого значення. У практичній діяльності лікарю досить часто доводиться користуватись не тільки даними стандартизованих методів вимірювання, але й відомостями про АТ, які він отримує від хворого в результаті збирання анамнезу – самооцінкою АТ. Самооцінку АТ іноді називають «звичним тиском», «робочим тиском», таким, що найбільш притаманний конкретній особі. Він, як правило, є результатом вибору пацієнтом значень, що зустрічаються у нього найчастіше. Тобто, вони наближаються до центральної тенденції всіх проведених раніше вимірювань (до медіани, або до середнього значення). Сама ж процедура отримання значень самооцінки є різновидом самостійного денного моніторування артеріального тиску (САМДМАТ), оскільки переважна більшість вимірювань проводиться за межами лікувальних установ, у різні періоди доби, але переважно – у денні години.

Поряд зі значеннями офісного АТ, результати самооцінки АТ є такими, на яких будується початкова стратегія лікування хворого з гіпертензією. При чому нерідко результати самооцінки та офісного вимірювання суттєво різняться і тоді вибір адекватної антигіпертензивної терапії ускладнюється. Тому вивчення прогностичної значимості самооцінки АТ має велику практичну цінність.

Між самооцінкою АТ та самостійним денним моніторуванням АТ є багато відмінностей: моніторування АТ проводиться за певними правилами, зокрема: використовується лише один вимірювальний пристрій, який має бути повірений, самі вимірювання проводяться у фіксовані години, які погоджені з лікуючим лікарем, а значення регулярно реєструються у персональному щоденнику. Ці правила мають забезпечувати належну точність вимірювань, проте, як показали спеціальні дослідження, значення АТ, отримані у перший день моніторування, достовірно вищі за значення у наступні дні. Водночас, середні значення, отримані у перший день моніторування, не відрізняються від середньоденних значень ДМАТ, тоді як у наступні дні моніторування вони є нижчими [197]. Було також показано, що з кожною декадою віку пацієнтів розбіжності між вимірюванням тиску офісним способом, самостійним денним моніторуванням та ДМАТ стають дедалі більшими [44].

При самооцінці АТ часто невідомо, якими пристроями вимірювання тиску користувався пацієнт, з якою частотою проводив вимірювання, скільки значень офісного вимірювання АТ він врахував у сумарний результат. Все це дозволяє ставити кінцевий результат під сумнів. З іншого боку, період самооцінки АТ є майже необмеженим, у той час, як суворі вимоги самостійного денного моніторування привносять незручність у життя пацієнта, і в більшості випадків тривалість повноцінної процедури САМДМАТ обчислюється тижнями, що може знижувати її прогностичну цінність. На це вказують результати дослідження Okhubo T. et al., які продемонстрували зростання прогностичної цінності САМДМАТ по відношенню до інсульту зі збільшенням кількості вимірювань [114]. Виходячи з цього, самооцінка АТ, незважаючи на суттєві недоліки, має одну беззаперечну перевагу над іншими методами дослідження тиску: дуже великий період спостереження.

Залишається невідомим, чи поступається самооцінка АТ у прогностичній значимості іншим методам вимірювання АТ. Тому одним з завдань було визначити відповідність результатів самоспостереження АТ результатам стандартних методів вимірювання, таких, як офісне вимірювання та ДМАТ, а також визначити величину внеску значень АТ, отриманих в результаті самооцінки, у формування маси міокарда лівого шлуночка, оскільки саме вона є покажчиком найчастішого ураження органів-мішеней – гіпертензивного серця. Крім того, планували порівняти роль різних методів вимірювання АТ для прогнозування маси міокарда лівого шлуночка у хворих на ГХ мешканців Подільського регіону.

Для виконання поставлених завдань були проаналізовані результати самооцінки АТ, отримані при анкетуванні, дані офісного вимірювання АТ та ДМАТ у хворих, що увійшли до другого етапу дослідження. Під час опитування хворим пропонували назвати рівень тиску, який у них виявляється найчастіше. Лише 2 зі 132 хворих не змогли дати самооцінку власного АТ. Більшість зі 130 осіб, які зробили самооцінку АТ, оцінювали свій тиск з точністю 10 мм рт.ст. , а 5 пацієнтів назвали результат, з точністю до 5 мм рт.ст. Така інформованість пояснюється великою тривалістю захворювання у залучених пацієнтів. Адже, згідно з результатами аналізу анамнестичних даних, середня тривалість захворювання у вибірці дорівнювала 12,9 років, а 25-75% міжквартильний інтервал знаходився у межах 5-18 років.

Було встановлено, що значення, отримані трьома методами, мали статистично достовірні відмінності (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Значення САТ та ДАТ, отримані в результаті вимірювання різними методами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Офісне вимірювання | Самооцінка | ДМАТ |
| САТ | 158,2 (31,6) | 147,7 (16,6)\* | 141,7 (22,6)\* |
| ДАТ | 90,6 (15,4) | 92,3 (11,1)\* | 87,8 (11,7)\* |

Примітка: \* - достовірність відмінності самооцінки та добового моніторування САТ/ДАТ у порівнянні з офісним методом

Цікаво, що результати самооцінки САТ були достовірно меншими, а ДАТ – достовірно більшими, ніж офісні значення. Найнижчими ж значення САТ та ДАТ виявились при визначенні їх методом ДМАТ. Така відмінність самооцінки від результатів офісного вимірювання та ДМАТ характерна для іншого методу вимірювання – самостійного денного моніторування АТ, з тою різницею, що при САМДМАТ не тільки значення систолічного, але й діастолічного АТ, є нижчими за офісні.

У зв’язку з цим доречно навести результати раніше виконаного нами дослідження, в ході якого порівнювали значення АТ, виміряного перед проведенням ЕхоКГ, з самооцінкою хворого. При цьому кількість осіб, включених у дослідження, була набагато більшою: офісне вимірювання провели 902 хворим, а самооцінку АТ надали ще 1967 хворих. Результати показали, що як і в нинішньому дослідженні значення офісного САТ були значимо вищими, в той час, як значення офісного ДАТ були незначно, але достовірно нижчими за самооцінку [14]. Враховуючи, що контингент хворих з досліджуваної вибірки обстежувався у тих самих умовах, з тих самих показань, що й у згаданому дослідженні, є всі підстави вважати, що самооцінка АТ має свої особливості у порівнянні не тільки з офісним вимірюванням та ДМАТ, але й із самостійним денним моніторуванням.

Відомо, що віднесення хворого до того або іншого ступеня гіпертензії суттєво впливає на визначення кардіоваскулярного ризику і, як наслідок, на стратегію лікування. Тому був проведений порівняльний аналіз стратифікації хворих за рівнем АТ, визначеним різними методами. Якщо у відношенні визначення ступенів гіпертензії на підставі даних офісного АТ існують вичерпні вказівки, сформульовані рекомендаціями Європейської та національної спілки кардіологів, то стосовно інших методів вимірювання АТ, зокрема, САМДМАТ та ДМАТ, ці рекомендації дають лише межові рівні оптимального, нормального та підвищеного тиску, не виділяючи ступені гіпертензії. Тому для стратифікації на підставі значень ДМАТ ми скористались результатами дослідження австрійських науковців, які на підставі проспективного обстеження 736 хворих на ГХ запропонували наступні межові рівні САТ/ДАТ для визначення ступенів гіпертензії: І ступінь - 132/81- 139/87 мм рт.ст., ІІ ступінь - 140/88 – 147/93 мм рт.ст., ІІІ ступінь 148/94 мм рт.ст. і вище [71]. В результаті застосування цих критеріїв до обстежених хворих розподіл відбувся наступним чином (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Стратифікація обстежених хворих за ступенем гіпертензії, проведена на підставі даних офісного АТ та ДМАТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | На основі ОАТ | На основі ДМАТ |
| Норма | 24 (18%) | 23 (17%) |
| І ступінь | 42 (32%) | 38 (29%) |
| ІІ ступінь | 38 (29%) | 38 (29%) |
| ІІІ ступінь | 28 (21%) | 33 (25%) |

Можна побачити, що найбільше розбіжностей існує у групі ІІІ ступеня гіпертензії. Зокрема, на онові ДМАТ таких хворих було виділено 33 (25%), тоді як за стандартними критеріями – лише 28 (21%). При цьому у найбільшій мірі скоротилася частка хворих з І ступенем гіпертензії (з 32% до 29%), а також частка пацієнтів з нормальними значеннями АТ (з 18 до 17%). Втім, за критерієм χ2 відмінності стратифікації вибірки різними методами виявилися несуттєвими (p>0,05). Але найцікавішим виявився порівняльний аналіз оцінок офісних значень та ДМАТ окремо по кожному з хворих (аналіз попарно зв’язаних даних). Виявилось, що стратифікація за ступенем гіпертензії збігалася у 42 хворих (33%), значення ДМАТ були оцінені тяжче за офісний АТ у 62 хворих (47%) та, навпаки, значення офісного АТ були оцінені тяжче за ДМАТ – ще у 28 хворих (21%). Таким чином, розбіжності в оцінці рівнів АТ відмічались у 90 хворих, що складало 68%. Продовжуючи вивчення розбіжностей стратифікації, вдалося встановити, що у 16 осіб (12%) за даними ДМАТ були типові ознаки гіпертензії білого халату, і тому, віднявши ці випадки з числа 28 хворих, у яких значення офісного АТ були вищими за ДМАТ, отримали, що 12 хворих, або 9% були стратифіковані за даними ОАТ тяжче, ніж за ДМАТ.

Ще 9 хворих (7%) мали приховану (масковану) гіпертензію. Таким чином, без урахування феномену маскованої гіпертензії, стратифікація за даними ДМАТ була більш тяжкою у 53 хворих (40%). Отже, можна стверджувати, що існують серйозні розбіжності у стратифікації ризику, зробленій з використанням офісного методу та ДМАТ, причому частіше (40% проти 9%; p<0,0001) дані ДМАТ дозволяють віднести хворого до більш високого ступеня гіпертензії, ніж офісне вимірювання.

Згідно з даними деяких досліджень, поширеність ГБХ становить 15-20% в залежності від контингенту обстежених [173]. Приблизно вдвічі меншою є поширеність протилежного явища – маскованої гіпертензії. Не так давно були оприлюднені дані швейцарського популяційного дослідження поширеності маскованої гіпертензії та ГБХ - SKIPOGH Study. Його результати показали поширеність маскованої гіпертензії та ГБХ, відповідно, 15,8% та 2,6%. Отже, ці явища мають неоднакову поширеність у різних популяціях, тому визначена нами розповсюдженість ГБХ та маскованої гіпертензії (12 та 7% відповідно) знаходиться у межах відомих нам значень [91].

Вплив результатів кожного з методів дослідження на масу лівого шлуночка встановлювали шляхом кореляційного аналізу. Його результати наведені нижче (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Коефіцієнти кореляції між значеннями АТ, отриманими різними методами, та індексом маси лівого шлуночка у хворих на ГХ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | r | p |
| Офісний САТ | 0,36 | <0,001 |
| Офісний ДАТ | 0,35 | <0,001 |
| Самооцінка САТ | 0,41 | <0,001 |
| Самооцінка ДАТ | 0,42 | <0,001 |
| Середньодобовий САТ | 0,40 | =0,02 |
| Середньодобовий ДАТ | 0,13 | >0,05 |

Примітка: p – достовірність коефіцієнта кореляції

Вони показують, що самооцінка АТ краще корелювала зі значеннями іММЛШ, ніж офісне вимірювання. Оскільки раніше було показано, що добуток КДР та офісного САТ має кращі показники кореляції з ММЛШ, ніж кожен з них окремо, ми спробували порівняти коефіцієнти кореляції у випадку використання значень офісного САТ та САТ, отриманого на основі самооцінки.

Таблиця 4.9

**Значення коефіцієнтів кореляції між різними варіантами комбінованих показників та масою міокарда лівого шлуночка**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | r | P |
| Офісний САТ×КДР | 0,63 | <0,001 |
| Офісний ДАТ×КДР | 0,60 | <0,001 |
| Самооцінка САТ×КДР | 0,71 | <0,001 |
| Самооцінка ДАТ×КДР | 0,69 | <0,001 |
| Добовий САТ×КДР | 0,61 | <0,001 |
| Добовий ДАТ×КДР | 0,40 | =0,02 |

Згідно з результатами кореляційного аналізу, самооцінка АТ і в цьому випадку виявилась більш інформативною. Зокрема, найвищий коефіцієнт кореляції (r=0,71; p<0,001) був між іММЛШ та добутком КДР і значенням самооцінки САТ. Тому можна зробити висновок, що прогностична цінність результатів самооцінки АТ по відношенню до ГЛШ не поступається результатам офісного вимірювання.

Взагалі, більшість досліджень показала, що так звані позаофісні методи вимірювання АТ мають кращий зв’язок з кардіоваскулярним ризиком і смертністю, ніж офісне вимірювання. Тому отриманий нами висновок про високу прогностичну значимість самооцінки АТ відповідає такому стану речей, хоча і є дещо несподіваним.

Проведене дослідження показало високу інформованість пацієнтів про рівень власного АТ, що пояснюється доволі великою тривалістю захворювання у обстежуваних осіб, яка, в середньому, дорівнювала 12,9 років. Отримані результати дозволяють стверджувати, що самооцінка АТ у хворих з тривалою історією захворювання є важливим інструментом для визначення лікувальної стратегії пацієнта з гіпертензією, особливо при першому контакті з ним, оскільки значення САТ та ДАТ мають таку прогностичну значимість по відношенню до маси міокарда лівого шлуночка, що не поступається результатам офісного вимірювання АТ. Виконання ж ехокардіографії дозволяє суттєво підвищити інформативність оцінки і визначити адекватну даній самооцінці АТ масу лівого шлуночка. Самооцінка АТ характеризується тим, що діастолічні значення в середньому перевищують значення офісного АТ, тоді як середній ДАТ при «класичному» САМДМАТ нижчий за офісний.

**4.3. Структурно-функціональні зміни лівого шлуночка при тривалому спостереженні хворих на гіпертонічну хворобу**

Комплексний аналіз стану хворих на ГХ мешканців Вінниччини та характеру їх лікування, який виявив значне поширення у них супутніх захворювань, що обтяжують перебіг ГХ та низький рівень прихильності до антигіпертензивного лікування, вказує на необхідність вживання заходів щодо покращення лікування, в першу чергу - медикаментозного. Хоча основною метою лікування залишається досягнення цільових рівнів АТ, дедалі більш переконливо вказується на інші цілі АГТ, зокрема, на гіпертензивне серце. Концепція гіпертензивного серця передбачає запобігання гіпертрофії міокарда, протидію фіброзуванню та іншим ознакам ремоделювання. Тому, хоча антигіпертензивна ефективність лікування хворих Поділля виявилась дуже низькою, тим не менш, слід вивчити вплив такого лікування на гіпертрофію лівого шлуночка – найяскравішу ознаку гіпертензивного серця.

Численна кількість публікацій вказує на можливість не тільки запобігання подальшому прогресуванню ГЛШ, але навіть її регресу, що супроводжується покращенням прогнозу. Проте ці результати були отримані під час тривалого спостереження за хворими з ефективною щодо рівнів АТ АГТ. Можливості ж неадекватної (з точки зору досягнення цільового АТ) терапії практично не вивчені. Тому антиремоделювальні властивості АГТ у хворих Подільського регіону представляють не абиякий інтерес.

Для вирішення цієї проблеми нами були систематизовані результати послідовних УЗД обстежень серця, проведених 132 хворим на ГХ мешканцям Подільського регіону. Оскільки тривалість термінів спостереження та інтервали між окремими спостереженнями були неоднаковими, нами використовувалась методика мінімізації помилки за допомогою математичного перетворення даних, в результаті чого отримували середні значення середньорічних зсувів показників, зокрема, ММЛШ, характерних для даного пацієнта (див. Розділ 2). Всього у 132 хворих було виконано 446 УЗД обстежень з інтервалами не менше 10 міс. Найбільшу цікавість представляла динаміка маси лівого шлуночка, оскільки вона є найважливішим маркером гіпертензивного серця і, до того ж, тісно пов’язана з подальшим прогнозом. Було встановлено, що за час спостереження, який склав в середньому 59,0 міс., 25-й процентиль – 32,9 міс., 75-й процентиль – 84,4 міс., відбулися дуже незначні зміни МЛШ, які дорівнювали в середньому 0,14 (24,0) г/рік або 0,89 (8,11)%/рік. Ці зміни виявилися статистично недостовірними (p>0,05), проте ми взяли до уваги той факт, що більшість з пацієнтів не досягала цільового рівню АТ. Тому був проведений порівняльний аналіз зсувів МЛШ окремо у групі з ефективним лікуванням, яка налічувала 20 осіб, та з неефективним лікуванням, чисельністю 56 осіб. При цьому було встановлено достовірну відмінність цих двох груп за критерієм Стьюдента (табл. 4.10)

Таблиця 4.10

**Динаміка показників МЛШ за час спостереження у групах з різною ефективністю антигіпертензивної терапії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Ефективне лікування (n=20) | Неефективне лікування (n=56) | t | p |
| МЛШ (г/рік) | -15,9 (20,3) | 2,9 (18,6) | 3,63 | <0,001 |
| МЛШ (%/рік) | -6,3 (8,1) | 1,9 (12,2) | 3,36 | =0,003 |

Величини регресу МЛШ, які ми отримали у групі ефективної АГТ, дещо нижчі, ніж отримані іншими авторами. Так, у даних метааналізів Cruickshank J.M. et al. [75] комбіноване антигіпертензивне лікування супроводжувалось зниженням ММЛШ до 20%, за даними Dahlof B. et al. – в середньому на 11,9% [76]. Результати, отримані пізніше у дослідженнях з більш жорстким дизайном, наприклад PICXEL, демонструють інші значення регресу ГЛШ - від 4 до 11% [162], що співзвучно з отриманими нами результатами.

Вважають, що регрес ГЛШ під дією АГТ дозволяє зменшити ризик виникнення низки небажаних явищ, серед яких знаходяться коронарна недостатність та прогресування хронічної СН. Однією з проміжних ланок реалізації ризику є стан діастолічної функцій серця. Вона є раннім індикатором міокардіальної дисфункції і тому вивчення зрушень діастолічної функції є важливим для аналізу перебігу гіпертензивного серця та ефективності лікувальних заходів.

Дослідження діастолічної функції лівого шлуночка впродовж терміну спостереження проводилось на основі показників трансмітрального кровотоку (ТМК) та тканинної доплерографії мітрального кільця. Остання методика використовувалась для розмежування нормального та псевдонормального ТМК. При співвідношенні Е/Еa, що перевищувало 10, діагностували псевдонормальний тип кровотоку, при менших величинах – нормальний. Крім того, оскільки до групи спостереження не включали хворих зі значимою мітральною недостатністю, розмір лівого передсердя (ЛП) служив покажчиком діастолічного навантаження. Аналіз показав, що у 78 хворих характер ТМК відповідав нормальному. У 48 випадках спостерігався ТМК по типу порушеної релаксації, у 6 – по псевдонормального типу. Рестриктивних порушень в жодному випадку не виявили, що, напевне, пов’язано з критеріями відбору, які не передбачали включення хворих з систолічною дисфункцією та виразною СН, у яких найчастіше спостерігають рестриктивні порушення діастоли.

Зміни параметрів ТМК оцінювали шляхом порівняння пар даних (на початку та наприкінці спостереження) методом Уілкоксона. Для правильної кількісної інтерпретації зсувів параметрів використовували дані лише хворих з нормальним ТМК або з порушеннями релаксації, оскільки випадки псевдонормального кровотоку вимагали іншої інтерпретації динаміки і, до того ж, вони були нечисленними. Тому надалі оперували результатами 126 осіб, серед яких було 83 чоловіки та 43 жінки. Вихідні показники та результати обстеження наприкінці спостереження представлені у табл.4.11.

Таблиця 4.11

**Динаміка показників діастолічної функції впродовж періоду спостереження**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | На початку | Міжкварт. інтервал | Наприкінці | Міжкварт. інтервал | р |
| Е (м/с) | 0,62 | 0,58-0,64 | 0,65 | 0,63-0,67 | >0,05 |
| А (м/с) | 0,55 | 0,53-0,57 | 0,54 | 0,44-0,51 | >0,05 |
| Е/А | 1,06 | 1,01-1,09 | 1,09 | 1,08-1,11 | >0,05 |
| ТЕ (мс) | 259 | 238-266 | 264 | 256-270 | >0,05 |
| ТА (мс) | 151 | 134-160 | 175 | 164-178 | >0,05 |
| DT (мс) | 189 | 177-194 | 190 | 181-194 | >0,05 |
| ЛП (мм) | 38,4 | 36,4-39,4 | 41,2 | 40,4-42,2 | =0,05 |

Вони вказують на відсутність суттєвих змін параметрів ТМК. Єдиним параметром, який змінився, був розмір ЛП. Оскільки він збільшився, це можна вважати свідченням погіршення діастолічної функції ЛШ. Як відмічалося раніше, більшість пацієнтів отримували недостатньо ефективну, або зовсім неефективну АГТ. Тому можна припустити, що у пацієнтів з адекватною АГТ буде виявлено позитивні зрушення у стані діастолічної функції. Виходячи з цього, був проведений аналіз динаміки діастолічної функції у цій групі, яка налічувала 20 осіб (6 жінок та 14 чоловіків) (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Динаміка показників діастолічної функції впродовж періоду спостереження групи з ефективною АГТ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | На початку | Міжкварт. інтервал | Наприкінці | Міжкварт. інтервал | р |
| Е | 0,62 | 0,58-0,64 | 0,67 | 0,63-0,72 | >0,05 |
| А | 0,61 | 0,54-0,65 | 0,58 | 0,55-0,63 | >0,05 |

Продовження табл. 4.12

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Е/А | 1,02 | 0,98-1,05 | 1,06 | 1,00-1,12 | >0,05 |
| ТЕ | 265 | 232-275 | 249 | 228-263 | >0,05 |
| ТА | 153 | 131-177 | 160 | 133-182 | >0,05 |
| DT | 184 | 156-202 | 176 | 165-194 | >0,05 |
| ЛП | 39,2 | 37,8-43,1 | 37,8 | 36,9-39,8 | >0,05 |

Як видно, у цій групі також не було помітної динаміки. Заслуговує на увагу лише відсутність зростання розмірів ЛП, яке відмічалось у групі загалом. Остання обставина дозволяє висловити припущення, що ефективна АГТ може до певної міри стримувати діастолічні розлади, які виникають під дією захворювання та вікових змін.

**4.4. Віддалені наслідки ГХ у мешканців Поділля. Асоціації зі структурно-функціональними порушеннями серцево-судинної системи**

Оскільки глибина терміну спостереження за хворими наближалася до 5 років (медіана – 59,0 міс), за цей час вдалося відмітити значну кількість несприятливих подій, що виникали у групі спостереження. Ретроспективний аналіз дозволив встановити виникнення впродовж терміну спостереження таких подій, як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровотоку чи транзиторна ішемічна атака, пароксизмальна чи постійна фібриляція передсердь. Крім того, оцінювали інформацію щодо суб’єктивної самооцінки змін загального стану, наявності симптомів декомпенсації (задишки та набряків), а також частоти гіпертонічних кризів.

Використовували 3 градації динаміки суб’єктивної самооцінки: 1 – відсутність динаміки; 2 – погіршення самопочуття; 3 – покращення самопочуття. Встановили, що 33 пацієнти зі 132 (25%) не відмітили ніяких змін, 74 (56%) відзначили, що їхнє самопочуття погіршилось за час, що минув з першого відвідування нашого лікувального закладу, і лише 25 пацієнтів (19%) відмітили покращення свого стану. За час спостереження гострі чи транзиторні порушення мозкового кровотоку відбулися у 37 пацієнтів (28%) всіх хворих, інфаркти сталися ще у 15 (11%), причому в 4 осіб (3%) виникли обидві події. Серед пацієнтів, що повідомили про погіршення власного стану, ГПМК відбулися у 14, а інфаркт – у 9 осіб. Тобто, лише половина хворих після таких катастроф відмічала суб’єктивне погіршення свого стану. Це поставило питання, з чим же у найбільшій мірі хворі пов’язують погіршення стану?

Одним з найнебезпечніших проявів ГХ з найбурхливішою симптоматикою є гіпертонічний криз (ГК). Для статистичної обробки ми користувались трьома градаціями ГК.

* Дуже часті кризи (щоденні або майже щоденні) – 1;
* Часті кризи (з частотою не менше, ніж раз на тиждень, але не щоденні) – 2;
* Рідкі кризи (з частотою менше разу на тиждень) – 3.

Під кризами розуміли стрімке підвищення АТ більш ніж на 20% від вихідного рівня, що супроводжувалось посиленням існуючої, або появою нової симптоматики з боку органів-мішеней.

На підставі опитування було встановлено, що дуже часті кризи спостерігали 10 хворих, ще 53 – з частотою від 1 разу на тиждень до 1 разу на день, і у 69 кризи бували рідше, ніж раз у тиждень. Всі 10 хворих з дуже частими та 40 з частими кризами відмічали погіршення самопочуття. Тобто, з погіршенням самопочуття асоціювались всі щоденні кризи і ¾ частих ГК.

Дослідження ролі задишки у формуванні негативної самооцінки було також доволі показовим. Для оцінки виразності задишки використовували 3 градації:

* 1 – задишка відсутня чи мінімальна, виникає лише під час надмірних навантажень;
* 2 – помірна задишка, яка виникає при ходьбі на відстань більше 500 м або підйомі на другий поверх;
* 3 – сильна задишка, виникає при менших, ніж у попередньому випадку навантаженнях;

Сильна задишка спостерігалась у 17 хворих, при цьому 16 з них входили до групи хворих з погіршенням загальної самооцінки. З 80 хворих, що відмічали помірну задишку, до згаданої групи увійшли 50 і лише 8 пацієнтів не скаржилися на задишку. Разом з тим, набряки – об’єктивний симптом СН зустрічались у цій групі не так часто, як задишка. Зокрема, ніхто з тих, хто відмічав погіршення самопочуття не мав постійних набряків, хоча серед всіх обстежених 14 хворих мали постійні набряки. Транзиторні набряки зустрічались у 26 осіб, а у решти (92 особи) набряки взагалі не з’являлись. Таким чином, можна припустити, що негативна оцінка динаміки власного стану здоров’я у найбільшій мірі пов’язана із задишкою та частими кризами. Щоб перевірити це припущення нами був проведений дискримінантний аналіз, у коло якого включили такі фактори, як частота кризів, виразність задишки, характер набряків, перенесені ГПМК та інфаркти. В результаті було встановлено, що загальна якість розпізнавання прогнозу (суб’єктивного стану самопочуття) сягала 65,3%, при цьому стосовно поганого прогнозу (погіршення самопочуття) – 87,5%. Після скорочення кола факторів до 2 (частота кризів та виразність задишки) якість розпізнавання поганого прогнозу підвищилась до 94,6%. Достовірність аналізу була висока (p<0,0001), обидва фактори аналізу мали високі рівні достовірності (для частоти кризів p=0,03; для задишки p=0,003). Таким чином, в результаті аналізу було встановлено, що суб’єктивне погіршення стану хворих на ГХ, а, отже і якість їхнього життя, у найбільшій мірі асоціюються з частими кризами та задишкою. При цьому факт перенесеного інсульту чи інфаркту міокарда, або наявність периферичних набряків відіграють значно меншу роль. Це може відігравати не абияку роль для подальшого прогнозу, оскільки наявність в анамнезі перенесених ІМ та ГПМК - найбільш несприятливих факторів прогнозу, – не так турбує хворого, як задишка чи часті кризи. Тому хворі після таких подій не надто активно вдаються до лікування і вторинної профілактики і цим ще більше обтяжують своє становище.

Якість життя є важливою складовою результативності лікування, проте першочерговим завданням АГТ є зменшення ймовірності смерті та незворотних ускладнень. Тому ми вивчили асоціації несприятливих подій, що виникли впродовж дослідження, з іншими обставинами перебігу захворювання з метою встановлення факторів ризику.

Інфаркт міокарда, та гостре порушення мозкового кровотоку були основними сурогатними кінцевими точками у нашому дослідженні, оскільки ретроспективний аналіз не давав можливості оцінити загальну та серцево-судинну смертність. Раніше повідомлялося, що 37 пацієнтів перенесли ГПМК, ще 15 – ІМ і 4 пацієнти – обидва захворювання.

Намагаючись виділити фактори, що сприяють виникненню ГПМК, ми провели порівняння груп, виділених на підставі його наявності або відсутності (табл.4.13), за значеннями потенціально небезпечних факторів.

Таблиця 4.13

**Клінічні та інструментальні параметри у групах хворих, виділених за наявністю ГПМК**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ГПМК  (n=37) | Без ГПМК  (n=95) |
| Вік (р.) | 49 (8) | 50 (9) |
| САТ (мм рт.ст.) | 157 (31) | 158 (21) |
| ДАТ(мм рт.ст.) | 90 (15) | 90 (13) |
| іММЛШ (г/м2) | 130 (27) | 141(30) |
| Середньорічний зсув МЛШ, г | -3,2 (8,7) | 2,2 (25,0) |
| Середньорічний зсув МЛШ, % | -0,4 (3,8) | 1,3 (9,6) |
| Частота ефективної АГТ | 2/37 | 18/95 |

Продовження табл. 4.13

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Частота кризів 1 градації | 6/37 | 5/95 |
| Частота кризів 2 градації | 19/37 | 34/95 |
| Частота кризів 3 градації | 18/37 | 51/95 |
| Частота неадекватної МЛШ (MAVI) | 33/37 | 87/95 |
| Частота неадекватної МЛШ | 17/37 | 61/95 |

Частина цих факторів, таких, як вік, САТ, ДАТ, іММЛШ, середній середньорічний зсув МЛШ відносились до інтервальних даних, що послужило підставою для проведення дискримінантного аналізу з метою виділити найбільш значущі з цих факторів. Для дискримінантного аналізу було обрано методику прямого покрокового аналізу. В результаті першого етапу аналізу були виключені всі фактори, крім іММЛШ та динаміки МЛШ. Коефіцієнти, які ми отримали на кінцевому (другому) кроці аналізу представлені нижче (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

**Коефіцієнти лінійної дискримінантної функції, отримані на завершальному (другому) кроку покрокового дискримінантного аналізу**

|  |  |
| --- | --- |
| Показник | Значення нестандартизованого коефіцієнта чи константи |
| іММЛШ | -0,015 |
| Середній зсув МЛШ | 0,03 |
| Константа | 1,73 |

Оскільки наведені величини коефіцієнтів наближаються до 0, а також через невисокий рівень достовірності лінійної диференціальної функції в цілому (p<0,78), можна зробити висновок, що такі фактори, як вік, офісний САТ, ДАТ, іММЛШ та середньорічний зсув МЛШ не дозволяють передбачити ймовірність виникнення інсульту в 5-річний термін.

Серед потенціальних факторів, що мали номінальний характер значень, ми розглядали такі, як ефективність АГТ, частота неадекватної маси лівого шлуночка та частоту кризів. Частоти цих факторів аналізували у зв’язаних групах (що перенесли ГПМК та не переносили ГПМК впродовж контрольного терміну). Дані цих частот наведені у табл. 4.8. Гіпотезу про відмінність частот перевіряли за допомогою критерію χ2. В результаті отримали, що шанси виникнення інсульту серед тих, хто лікувався ефективно, були у 4,1 рази нижче, ніж у тих, хто лікувався неефективно (χ2=3,80;p=0,05). За фактором дуже частих кризів помітної відмінності між групами не було виявлено: відношення шансів 1,51; χ2=1,15; p=0,28. Фактор неадекватності маси лівого шлуночка, обчислений за методикою MAVI впливав недостовірно (відношення шансів 1,32; χ2=0,18; p=0,67). Встановлення ж неадекватної маси лівого шлуночка запропонованим нами методом збільшувало ймовірність ГПМК у 2,11 разів (χ2=3,67; p=0,05).

У відношенні інфаркту міокарда процедури дискримінантного аналізу, що описані вище для ГПМК, були проведені повторно. Основні характеристики груп, виділених на підставі перенесеного ІМ, наведені у табл. 4.15.

Таблиця 4.15

**Клінічні та інструментальні параметри у групах хворих, виділених за наявністю ІМ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | ІМ  (n=15) | Без ІМ  (n=117) |
| Вік (р.) | 51 (10) | 49 (8) |
| САТ (мм рт.ст.) | 160 (27) | 157 (30) |
| ДАТ(мм рт.ст.) | 90 (22) | 90 (14) |
| іММЛШ (г/м2) | 146 (21) | 138 (31) |
| Середньорічний зсув МЛШ, г | -2,4(12,2) | 1,9 (24) |
| Середньорічний зсув МЛШ, % | -0,3 (4,6) | 1,2 (9) |

Продовження табл. 4.15

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Частота ГЛШ | 10/15 | 37/117 |
| Частота ефективної АГТ | 3/15 | 33/117 |
| Частота кризів 1 градації | 2/15 | 8/117 |
| Частота кризів 2 градації | 5/15 | 48/117 |
| Частота кризів 3 градації | 6/15 | 63/117 |
| Частота неадекватної МЛШ (MAVI) | 12/15 | 79/117 |
| Частота неадекватної МЛШ | 11/15 | 49/117 |

В результаті було встановлено, що показник іММЛШ мав достовірний зв’язок з ймовірністю виникнення ІМ (відсоток правильної класифікації – 89,2%), p<0,021 для лінійної дискримінаційної функції. Решта вище згаданих показників були відкинуті в результаті покрокового аналізу. Тому ми додатково провели однофакторний регресійний аналіз, в результаті чого отримали помірну пряму залежність між іММЛШ та виникненням ІМ (r=0,30; p=0,002). Це, у свою чергу, спонукало до пошуку залежності між виникненням ІМ та ГЛШ. Було встановлено, що серед тих, хто не мав ІМ (117 хворих) ГЛШ зустрічалася у 37, а серед тих, хто переніс ІМ - у 10 з 15 осіб. Отже, ризик перенести ІМ для пацієнтів з ГЛШ був у 4,2 рази вищий, ніж без ГЛШ (χ2=7,12;p=0,008). У той самий час, за фактором ефективності АГТ суттєвого впливу ми не виявили (відношення шансів 0,45; χ2 p=0,50).

Додатково був проведений аналіз впливу на МЛШ таких факторів, як досягнення цільових значень АТ та факт попереднього (перед включенням у дослідження) антигіпертензивного лікування. Для цього використовували процедуру багатофакторного аналізу. Рисунки, що представлені нижче (рис. 4.1 та 4.2), наочно демонструють, що попередня АГТ погіршувала, а досягнення повного контролю АТ достовірно сприяло регресу МЛШ.

**Рис. 4.1. Динаміка МЛШ в залежності від отримання попередньої АГТ**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

**Рис. 4.2. Динаміка МЛШ в залежності від ефективності АГТ**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

Вплив цих факторів був достовірним (p=0,06 для фактору попередньої АГТ та p=0,02 для фактору ефективності АГТ). Цікаво, що не тільки взагалі неефективна, а навіть частково ефективна АГТ практично не впливала на регрес МЛШ (рис. 4.2). Подібні результати відомі з інших джерел. Зокрема, Fagard R.H. et al. на основі проведеного мета-аналізу результатів 75 досліджень вказують на такі детермінанти регресу маси лівого шлуночка, як наявність гіпертрофії міокарда ЛШ, тривалість дослідження та більша виразність зниження АТ. При цьому відмічений менший регрес у дослідженнях з подвійним сліпим дизайном та якщо у дослідження залучали хворих із попередньою АГТ [97]. Отже є підстави вважати, що чим триваліше АГТ, тим менша швидкість регресу ГЛШ.

Виникнення фібриляції передсердь (ФП) ми розглядали як іще одну контрольну точку дослідження, що обумовлено значенням ФП як проміжного механізму виникнення інших, у першу чергу, тромбоемболічних ускладнень ГХ. Відомо і про вагоме значення ФП у розвитку СН, оскільки втрата потужності передсердь та неритмічна робота шлуночків суттєво зменшують пропульсивну здатність серця. Впродовж терміну спостереження за даними ЕКГ та холтерівського моніторування ФП була діагностована у 35 хворих, при чому у 3 з них ФП набула постійного характеру. У решти ФП реєструвалась у вигляді пароксизмів. Серед факторів виникнення ФП, що вивчалися, найбільше потенціальне значення могли мати вік, офісний САТ та ДАТ, іММЛШ, розмір ЛП та його динаміка за час спостереження. Значення цих параметрів наведені у табл. 4.16.

Таблиця 4.16

**Клінічні та інструментальні параметри у групах хворих, виділених за наявністю синусового ритму або різних клінічних форм ФП**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | СР  (n=97) | Парокс. ФП  (n=32) | Постійна ФП  (n=3) |
| Вік (р.) | 47 (8) | 55 (10) | 63 (3) |
| САТ (мм рт.ст.) | 159 (30) | 154 (28) | 157 (4) |
| ДАТ(мм рт.ст.) | 99 (15) | 83(13) | 98 (10) |

Продовження табл. 4.16

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| іММЛШ (г/м2) | 137 (27) | 142 (38) | 152 (32) |
| ЛП (мм) | 38 (4) | 40 (4) | 43 (4) |
| Середньорічний зсув ЛП (мм/р.) | 0,5 (1,7) | 0,7 (1,6) | 1,7 (2,6) |

Примітка: СР – синусовий ритм

Ці фактори були включені до покрокового дискримінантного аналізу, в результаті чого після двох кроків частина факторів була відкинута і до остаточної моделі увійшли 3 фактори: вік, офісний ДАТ та офісний САТ. Вони дозволяли правильно класифікувати 83,9% хворих. Загальна достовірність лінійної дискримінантної функції була достатньою (p<0,02). Оскільки для фактору САТ достовірність коефіцієнту була низькою (p=0,31), то найбільш інформативними можна вважати фактори ДАТ та віку (p=0,03 та p=0,04 відповідно). При цьому у відношенні фактору ДАТ було встановлено, що він зворотно пов’язаний з виникненням пароксизмальної ФП і демонструє нелінійну залежність (рис.4.3): для осіб, у яких виникає пароксизмальна ФП, властиві більш низькі рівні ДАТ, ніж у хворих без пароксизмів ФП, але у пацієнтів з постійною ФП ДАТ закономірно підвищується, що зумовлено зростанням кінцевого діастолічного тиску у лівому шлуночку внаслідок відсутності механічної діяльності передсердь.

**Рис. 4.3. Значення ДАТ у хворих з синусовим ритмом (СР) та різними формами фібриляції передсердь**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

**Рис. 4.4. Вік хворих із синусовим ритмом (СР) та різними формами фібриляції передсердь**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

Така нелінійність робить ДАТ малопридатним фактором прогнозування і тому надійним предиктором виникнення ФП залишається тільки вік хворого (рис.4.4), що узгоджується із загальновідомим фактом зростання ймовірності виникнення ФП з віком.

**4.5. Прогностичне значення показника неадекватності маси лівого шлуночка та обтяженої спадковості**

Раніше повідомлялось, що поряд зі стандартними ехокардіографічними показниками ми визначали адекватність/неадекватність індексу маси лівого шлуночка за розробленою нами формулою. Згідно результатів дослідження MAVI, у якому використовували подібну формулу, було продемонстровано додаткові переваги визначення адекватності маси ЛШ з точки зору виникнення несприятливих подій. Це стало основою для вивчення подібних властивостей нашої формули.

В результаті розрахунку адекватний іММЛШ спостерігали у 54 хворих, а у 78 – неадекватний. Це дозволило сформувати дві підгрупи з метою порівняння частот певних подій та обставин перебігу захворювання (табл 4.17).

Таблиця 4.17

**Основні показники груп з адекватним та неадекватним іММЛШ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Адекватний іММЛШ (SD), n=54 | Неадекватний іММЛШ (SD), n=78 | p (за крит. Стьюдента) |
| Вік, р. | 48,6 (8,5) | 49,7 (8,6) | >0,05 |
| Початок АГ, р. | 35,2 (12,4) | 37,8 (11,7) | >0,05 |
| Стаж АГ, р. | 13,6 (9,3) | 12,3 (9,0) | >0,05 |
| САТ, мм рт.ст. | 171 (35) | 150 (26) | 0,0006 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 94 (15) | 88 (16) | 0,04 |
| ІМТ, кг/м2 | 31,6 (3,8) | 31,3 (4,7) | >0,05 |

За показниками початку АГ, стажу гіпертензії, середнього віку обстежених та ІМТ відмінностей встановлено не було, хоча показники САТ та ДАТ були достовірно вищими (за критерієм Стьюдента) у групі з адекватним іММЛШ.

Далі проаналізували частоту виникнення основних несприятливих подій у кожній з груп (табл.4.18).

Таблиця 4.18

**Виникнення основних подій у групах з адекватним та неадекватним іММЛШ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Подія | | Адекв. іММЛШ  (n=54) | Неадекв. іММЛШ (n=78) | ВШ | χ2 p |
| ІМ | Так | 2 | 13 | 5,2 | =0,02 |
| Ні | 52 | 65 |
| ГПМК/ТІА | Так | 20 | 17 | 3,7 | =0,05 |
| Ні | 34 | 61 |
| ФП | Так | 15 | 20 | 0,89 | =0,78 |
| Ні | 39 | 58 |

Видно, що неадекватний іММЛШ суттєво збільшував ризик інфаркту міокарда (у 5,2 рази) та ГПМК (у 3,7 рази), але недостовірно впливав на виникнення фібриляції передсердь. Цікаво, що у групі пацієнтів з неадекватною масою лівого шлуночка та перенесеним ІМ (13 осіб) «чиста» (без класичної ГЛШ) неадекватність іММЛШ спостерігалась у 7 хворих, тоді як поєднання гіпертрофії та неадекватної маси ЛШ - лише у 6 хворих. Водночас, з 65 хворих з неадекватною ММЛШ без ІМ в анамнезі, поєднання гіпертрофії та неадекватності маси лівого шлуночка спостерігалось у 54, а «чиста» недакватність – у 11 хворих. Це відповідало збільшенню шансів виникнення ІМ у хворих з нормальною масою ЛШ у разі неадекватності у 5,7 разів (χ2=8,3; p=0,004). Тобто, прогностична цінність неадекватності іММЛШ у відношенні виникнення ІМ особлива велика серед гіпертензивних пацієнтів без ознак ГЛШ. У відношенні ГПМК та ФП подібного прогностичного значення не виявлено. Таким чином, нами встановлене додаткове прогностичне значення показника адекватності іММЛШ по відношенню до розвинення ІМ, особливо у категорії хворих на АГ без ознак ГЛШ.

Оскільки можна припустити, що співвідношення МЛШ та АТ знаходяться під генетичним контролем, було зроблено спробу визначити частоти виявлення адекватного та неадекватного іММЛШ серед хворих з найбільш поширеними варіантами обтяженого спадкового анамнезу: по лінії батька, по лінії матері та по лінії сібсів. Оскільки 3 хворих не могли надати відомості щодо спадкового анамнезу, в групі з адекватним іММЛШ було 53, а в групі з надекватним – 76 осіб. У табл. 4.19 представлені результати такого дослідження.

Таблиця 4.19

**Частоти адекватного та неадекватного іММЛШ серед хворих з різним варіантом обтяженого анамнезу**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Варіант обтяж. анамнезу | | Адекв. іММЛШ (n=53) | Неадекв. іММЛШ (n=76) | ВШ | χ2 p |
| Батько | Так | 7 | 19 | 2,70 | =0,10 |
| Ні | 46 | 57 |
| Мати | Так | 19 | 46 | 2,74 | =0,04 |
| Ні | 34 | 30 |
| Брат/сестра | Так | 17 | 25 | 1,04 | =0,9 |
| Ні | 36 | 51 |
| Батько й мати | Так | 3 | 15 | 4,09 | =0,02 |
| Ні | 50 | 61 |

Примітка: ВШ – відношення шансів мати неадекватний іММЛШ при даному варіанті обтяженої спадковості

Виходячи з наведених даних можна зробити висновок, що обтяжений по лінії матері гіпертензивний анамнез збільшує ймовірність неадекватного іММЛШ у 2,74 рази. Для успадкування ГХ по лінії батька результат виявився статистично недостовірним. Також не було достовірного результату при наявності хворого сібса. А от наявність обох гіпертензивних батьків асоціювалася зі статистично достовірним зростанням ризику неадекватної маси лівого шлуночка більш ніж у 4 рази (табл.4.14).

Існує думка, що обтяжена спадковість сприяє більш агресивному перебігу захворювання, що може проявлятись раннім початком, більш високим рівнем АТ, більшою ММЛШ і т.д. Тому ми розділили всіх обстежених згідно обтяженого спадкового анамнезу на 2 групи. В результаті до групи з необтяженою спадковістю (група 1) увійшла 31 особа, а до групи з обтяженою спадковістю (група 2) – 98. Далі ми порівняли параметри, що характеризували перебіг ГХ у цих хворих. Отримані нами результати представлені у табл. 4.20.

Таблиця 4.20

**Середні значення параметрів у групі з необтяженою (Група 1) та обтяженою (Група 2) у відношенні гіпертонічної хвороби спадковістю**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ознака | Група 1 | SD | Група 2 | SD | р |
| Вік (р.) | 48,1 | 7,3 | 49,6 | 8,9 | >0,05 |
| Початок АГ (р.) | 34,2 | 9,9 | 36,5 | 12,5 | >0,05 |
| Стаж захвор. (р.) | 14,2 | 8,1 | 12,9 | 9,5 | >0,05 |
| Тривалість спост. (міс.) | 74,7 | 28,5 | 62,3 | 32,1 | >0,05 |
| ІМТ (кг/м2) | 32,5 | 3,2 | 30,8 | 4,3 | >0,05 |
| САТ оф. (мм рт.ст.) | 157,0 | 22,7 | 159,0 | 31,1 | >0,05 |
| ДАТ оф. (мм рт.ст.) | 92,8 | 12,9 | 89,3 | 15,7 | >0,05 |
| іММЛШ (г/м2) | 129,6 | 28,3 | 114,5 | 25,2 | >0,05 |
| ЛП (мм) | 39,0 | 0,5 | 38,8 | 4,1 | >0,05 |
| Частота кризів | 2,4 | 3,5 | 2,5 | 0,5 | >0,05 |
| Середня кільк. ГПМК в групі | 0,27 | 0,59 | 0,14 | 0,35 | >0,05 |
| Середня кільк. ІМ в групі | 0,14 | 0,45 | 0,11 | 0,32 | >0,05 |

Видно, що жодних достовірних відмінностей між обома групами не було, що дозволило зробити висновок про відсутність впливу обтяженої спадковості на перебіг ГХ, у т.ч., на такий показник як іММЛШ. Водночас, ризик неадекватності іММЛШ у осіб з обтяженою спадковістю був вищим, що може мати певне клінічне значення.

Підводячи підсумок слід зазначити, що за результатами обстеження хворих на ГХ мешканців Поділля було встановлено, що у багатьох з них відмічається обтяження спадкового анамнезу і має місце супутня патологія та додаткові фактори ризику, серед яких перші місця посідають ожиріння, ІХС та ЦД ІІ типу, а також доволі велика поширеність ГЕРХ, що відповідає світовому досвіду.

Перебіг ГХ у жителів Поділля характеризується надзвичайно високим ризиком виникнення порушень мозкового кровотоку, який сягає, за нашими даними, 28% впродовж 5 років. Окрім того, хворі мають ризик виникнення інфаркту міокарда впродовж цього періоду, який становить близько 11%. Якість життя хворих на ГХ, в першу чергу, визначають такі фактори, як частота гіпертонічних кризів та задишка, при цьому хворі менше уваги звертають на перенесені інфаркти та інсульти і навіть на наявність набряків, що може приводити до недооцінки тяжкості захворювання. Таке припущення підтверджується результатами ретроспективного аналізу АГТ, який показав, що не менше, ніж 25% хворих, інформованих про захворювання, впродовж 5 років так і не розпочинають регулярного лікування.

Нами були визначені фактори, що у найбільшій мірі впливають на виникнення таких подій, як ГПМК та ІМ у хворих на ГХ мешканців Подільського регіону. Зокрема, досягнення цільових значень АТ у 4,1 рази зменшує ймовірність виникнення інсульту. З досягненням цільового рівню АТ, також, асоціюється регрес гіпертрофії лівого шлуночка, яка, в свою чергу, у 4,2 рази збільшує ризик інфаркту міокарда, та уповільнення діастолічних розладів. Водночас прямого впливу ефективної АГТ на ризик ІМ не виявлено. Нажаль, як показав аналіз ефективності АГТ, значна частка (65%) вперше зроблених призначень АГТ та ще більша частка корекцій АГТ (84%), виконуваних в умовах реальної медичної практики, не досягають мети – цільових рівнів АТ. При цьому лише 15% хворих лікуються ефективно. Саме у цієї частки пацієнтів спостерігається зменшення МЛШ та уповільнення діастолічних розладів.

Покращити прогнозування ризику ІМ дозволяє запропонований нами показник адекватності іММЛШ. Особливо інформативним він виявився у хворих з нормальними значеннями іММЛШ. Крім того, було встановлено більшу ймовірність неадекватної маси лівого шлуночка в осіб з обтяженою щодо ГХ спадковістю по лінії матері. Для них ризик зростав у 2,74 рази, що можна визначити як феномен материнської компоненти успадкування неадекватної маси лівого шлуночка. Ще більшим (у 4,09 рази) був ризик неадекватної ММЛШ у випадку обтяження спадковості по лінії обох батьків.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Лозинський С.Е. Прогностичне значення адекватності маси лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу / С.Е. Лозинський // Клінічна та Експериментальна Патологія. – 2012. – Т.11. - №4(42). – С.87-91.
2. Лозинський С.Е. Як оцінювати ультразвукову динаміку геометрії серця? / С.Е. Лозинський // Український Радіологічний Журнал. – 2011. – Т.19. №4. – С.401-406.
3. 10. Лозинський С.Е. Феномен материнської компоненти успадкування артеріальної гіпертензії у мешканців Поділля / С.Е. Лозинський // Український Медичний Часопис. – 2013.-№1(93). – С.171-174.
4. Лозинський С.Е. Від гіпертрофії лівого шлуночка до гіпертензивного серця. Зміна парадигми / В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Український Кардіологічний Журнал. – 2011. – №6. – С. 88-93.

**РОЗДІЛ 5**

**Роль генетичних факторів у формуванні фенотипу гіпертонічної хвороби та ефективності її лікування**

Пошук глибинних причин формування основних проявів гіпертонічної хвороби – гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка великою мірою зосереджений на генетичних механізмах. Генетичні дослідження показали, що у переважної більшості хворих немає одного гена, відповідального за виникнення гіпертонічної хвороби. Перелік кандидатних генів формування ГХ, налічує більше 150 і він на теперішній час ще не завершений. Проте генам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у цьому переліку відводиться особливе місце у зв’язку з її загально визнаним вагомим регуляторним впливом. Серед цих генів ген рецепторів ангіотензину-ІІ типу 1 (АТР1) може мати особливе значення, оскільки ці рецептори відповідальні за кінцеві ефекти всієї РААС. АТР1 у людей мають декілька варіантів будови. Найбільш відомим є поліморфізм, пов’язаний із заміною аденіну на цитозин у положенні 1166, так званий А1166С поліморфізм. При всіх можливих комбінаціях алелів можуть утворюватися варіанти АА, АС та СС цього гена. Свого часу Bonardeux et al. [52] була висунута теорія що такий поліморфізм може визначати різну функціональну здатність рецепторів і, як наслідок, впливати на формування кардинальних проявів АГ та на її перебіг. Деякі дослідження підтверджували дану теорію, але приблизно така ж кількість – заперечували. Виявилось, що розповсюдженість різних варіантів поліморфізму гена АТР1 сильно варіює у мешканців різних регіонів і тому для встановлення ролі поліморфізму у даній популяції потрібні регіональні дослідження. Враховуючи це, а також раніше висунуту гіпотезу про генетичну зумовленість ГЛШ у хворих на ГХ, було здійснено дослідження ролі поліморфізму АТР1 у формуванні АГ та ГЛШ у мешканців Подільського регіону.

**5.1. Поліморфізм АТР1 як предиктор формування гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка**

Задачами даного етапу роботи було встановити розповсюдженість окремих варіантів А1166С поліморфізму гена АТР1 у нормотензивних та гіпертензивних осіб Подільського регіону та виявити можливі асоціації поліморфізму зі структурно-функціональними змінами серцево-судинної системи.

Для цього були обстежені 418 нормотензивних та гіпертензивних осіб, які відповідали всім критеріям включення та виключення, викладеним у Розділі 2. Всім їм, окрім методів клінічного та інструментального обстеження, визначали приналежність до одного з варіантів А1166С поліморфізму гена АТР1: АА, АС або СС. Серед обстежених налічувалось 226 (54,1%) чоловіків та 192 жінки (45,9%), що практично відповідало співвідношенню чоловіків та жінок у раніше виконаній частині дослідження: 55,8% та 44,2% відповідно*.* Середній вік обстежених становив 50,7 (7,6) р., і несуттєво (p>0,05) відрізнявся від віку обстежених на попередніх етапах (50,6 (11,1) р.). Зріст у чоловіків, який становив 173,8 (6,3) см та маса тіла – 82,0 (13,0) кг несуттєво відрізнялися від раніше обстежених (175,6 (6,3) см та 90,6 (16,3) кг). Те саме відносилось до жіночої частини обстежених. У них середні значення зросту становили 164,1 (4,9) см проти 163,4 (6,3) см у раніше обстежених. В усіх наведених випадках відмінності між групами були несуттєвими (p>0,05). Лише показники маси тіла жінок, обстежених на поліморфізм АТР1 – 70,9 (9,0) кг були дещо меншими (p<0,05) за отримані для раніше обстежених жінок (81,8 (17,0) кг). Втім, можна вважати, що дана вибірка за статевим складом, віком та антропометричними даними не дуже відрізнялась від іншої частини обстежених. Значення АТ в обстежених на поліморфізм АТР1 становили 144,3 (26,5) та 91,4 (16,8) мм рт.ст. відповідно для САТ та ДАТ, в той час, як у інших обстежених – 148,3 (23,4) та 85,6 (15,2) мм рт.ст.. Розбіжності цих показників виявились несуттєвими (p>0,05). Виходячи з порівняльного аналізу, можна вважати, що як раніше обстежені особи, так і ті, яким провели дослідження поліморфізму АТР1 відносяться до однієї генеральної сукупності, а, отже, результати, отримані у останніх, можна екстраполювати на інших обстежених нами осіб.

Всього було обстежено 183 нормотензивних та 235 гіпертензивних осіб. Результати аналізу розповсюдженості окремих варіантів поліморфізму АТР1 представлені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

**Розповсюдженість варіантів поліморфізму АТР1 серед нормо- та гіпертензивних обстежених**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нормотензивні (n=183) | | | Гіпертензивні (n=235) | | |
| AA | AC | CC | AA | AC | CC |
| 117 (63,9%) | 56  (30,6%) | 10  (5,5%) | 85  (36,2%) | 117 (49,8%) | 33  (14,0%) |

Ген рецептора АТР1 представлений двома алелями, А та С. Тому згідно частот алелів нескладно було перевірити обстежувану вибірку на відповідність рівнянню Харді-Вайнберга. Відомо, що у випадку відповідності цьому рівнянню можна вважати, що дана вибірка наближається до ідеальної популяції, тобто такої, яка складається з безкінечної кількості осіб, повністю панміктичних та на яку не впливають фактори відбору. Згідно з законом Харді-Вайнберга:(5.1), де p та q – частоти алелів, у даному випадку алелів А та С.

Оскільки всього було обстежено 418 осіб, а обстежених з генотипом АА було 202, то частота алеля А складала . Аналогічно розрахована частота алеля С дорівнювала . При таких частотах алелів А та С рівняння Харді-Вайнберга було близьке до 1 (становило 1,02), що вказувало на наближеність обстеженої вибірки до природного розподілу алелів.

Згідно даних, наведених у табл. 5.1 видно, що серед нормотензивних осіб переважає генотип АА, у той час, як серед гіпертензивних – АС. Можна також побачити, що серед гіпертензивних осіб розповсюдженість СС генотипу втричі вища, ніж серед нормотензивних. Водночас цей варіант поліморфізму зустрічається найрідше в обох групах. Отже, можна припустити, що існує асоціація між гіпертензією та поліморфізмом А1166С. Для перевірки цієї гіпотези нами був проведений аналіз відмінностей рівня АТ серед носіїв різних генотипів та алелів. Його результати представлені у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

**Показники САТ та ДАТ у носіїв різних варіантів гена АТР1 та алелів цього гена**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Генотипи | | | Алелі | |
| АА (n=202) | АС (n=173) | СС (n=43) | А (n=202) | С (n=216) |
| САТ, мм рт.ст., (SD) | 133,4 (22,6) | 152,2 (25,5) | 163,5 (25,4) | 133,4 (22,6) | 154,4 (25,8) |
| ДАТ мм рт.ст., (SD) | 84,1 (14,3) | 96,3 (15,8) | 105,8 (15,7) | 84,1 (14,3) | 98,2 (16,2) |

Згідно них, можна простежити достовірну тенденцію до зростання САТ та ДАТ по мірі збільшення кількості алелів С. (рис. 5.1 та 5.2).

**Рис. 5.1. Показники САТ у всіх обстежених носіїв різних варіантів поліморфізму гена А1166С.** **W lambda=0,79, F(4,8)=25,1; p<0,001**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

**Рис. 5.2. Показники ДАТ у всіх обстежених носіїв різних варіантів поліморфізму гена А1166С.** **W lambda=0,79, F(4,8)=25,1; p<0,001**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

Достовірно відрізнялись, також, значення АТ в залежності від носійства алелів А або С. Ці відмінності були характерними як для вибірки в цілому (нормотензивні та гіпертензивні пацієнти), так і окремо для гіпертензивних пацієнтів (рис. 5.3 та 5.4).

**Рис. 5.3. Показники САТ у гіпертензивних пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена А1166С. W lambda=8,84; F(4,39)=9,02; p<0,001**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

**Рис. 5.4. Показники ДАТ у гіпертензивних пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена А1166С. W lambda=8,84; F(4,39)=9,02; p<0,001**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

Це підкреслює загальнопопуляційне значення поліморфізму АТР1 як одного з можливих факторів ризику виникнення гіпертензивного фенотипу. Іншим частим фенотипом ГХ, окрім самої АГ, є гіпертензивне серце, основною ознакою якого є збільшення ММЛШ та поява ГЛШ. Для перевірки гіпотези, що варіант поліморфізму АТР1 може впливати на масу міокарда, ми визначили середні значення іММЛШ для представників окремих видів поліморфізму, як нормотензивних, так і гіпертензивних. Результати обстеження представлені графічно на рис. 5.5.

**Рис. 5.5. Показники іММЛШ у нормотензивних та гіпертензивних осіб з різними варіантами поліморфізму гена АТР1**

Примітка: вертикальні риски позначають стандартні відхилення (SD)

Складається враження, що як у нормотензивних, так і у гіпертензивних суб’єктів іММЛШ зростає послідовно від генотипу АА до АС та СС. Для встановлення достовірності такої залежності ми провели аналіз розбіжностей значень іММЛШ. Шляхом ANOVA Краскала-Уоліса та медіанного тесту, які використовуються у пакеті Statistica для аналізу розбіжностей при порівнянні множинних вибірок, встановлена відсутність достовірної різниці між значеннями іММЛШ як у нормотензивних, так і у гіпертензивних представників різних варіантів гена АТР1. Для того, щоб збільшити кількість представників кожного з варіантів генотипу, ми об’єднали всіх обстежених (нормотензивних та гіпертензивних), розділивши їх лише за ознакою поліморфізму. Але навіть у цьому випадку, згідно непараметричних критеріїв, ми не отримали достовірної відмінності в іММЛШ. Разом з тим, порівняння значень середньої іММЛШ за параметричним критерієм – критерієм Стьюдента виявило достовірність відмінності між представниками генотипу АА та АС (p<0,001) та генотипом СС (p<0,001). Розуміючи, що попарне порівняння у випадку множинних вибірок не є методично вірним прийомом, ми, тим не менш, хочемо звернути увагу на результати такого аналізу, адже методи параметричної статистики володіють кращою чутливістю, ніж непараметричні. Надалі, щоб уникнути методичних помилок статистичного аналізу ми вирішили перевірити залежність іММЛШ від наявності тої чи іншої алелі (А або С), оскільки у цьому випадку немає перешкод для використання параметричної статистики. В результаті було встановлено, що відмінності в іММЛШ достовірні (p<0,001) як в залежності від наявності алелі А, так і від наявності алелі С.

Таблиця 5.3

**Показники іММЛШ в залежності від присутності окремих алелів гена АТР1**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Алель А | | Алель С | |
| Алель А присутня (генотипи АА або АС) | Алелі А немає (генотип СС) | Алель С присутня (генотип АС або СС) | Алелі С немає (генотип АА) |
| 107,0 | 144,2\* | 127,9\* | 92,2 |

Примітка. \* - достовірність відмінності за критерієм Стьюдента p<0,001 між підгрупами

Отримані нами результати вказують на певний внесок фактору поліморфізму гена АТР1 у формування показника іММЛШ. Підтвердженням цього можуть бути і результати факторного аналізу залежності адекватності іММЛШ, розрахованої за запропонованим нами алгоритмом, від генотипу АТР1.

У попередніх розділах було показано, що індекс маси лівого шлуночка, розрахований на основі систолічного АТ та КДР, може служити в якості індивідуального орієнтиру адекватної маси лівого шлуночка. Було показано, що неадекватність маси лівого шлуночка, навіть при нормальних її значеннях, пов’язана з підвищеним ризиком інфаркту міокарда, а обтяжений по лінії матері або обох батьків гіпертензивний анамнез є вагомим фактором ризику неадекватності. Не виключено, що має значення не тільки сам факт неадекватності маси лівого шлуночка, але й кількісна міра її виразності. Тому ми запропонували індекс, що розраховується як співвідношення фактичного та прогнозованого індексу маси лівого шлуночка. При цьому чим більше індекс адекватності за 1, тим більша виразність неадекватності.

Було встановлено, що адекватний іММЛШ, як правило, спостерігався у осіб з генотипом АА. Інші варіанти поліморфізму достовірно частіше супроводжувались неадекватністю іММЛШ (рис. 5.6).

**Рис. 5.6. Показники коефіцієнту адекватності у гіпертензивних пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена А1166С**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

У той же час, аналогічний аналіз, проведений з використанням формули неадекватності ММЛШ, запропонованої De Simone et al., не показав достовірних відмінностей у показниках адекватності серед представників різних генотипів АТР1, хоча і продемонстрував подібну тенденцію (рис. 5.7).

**Рис. 5.7. Показники коефіцієнту адекватності MAVI у гіпертензивних пацієнтів з різними варіантами поліморфізму гена А1166С**

Примітка: вертикальні риски позначають 95% ДІ

Таким чином, нами було встановлено існування асоціації між іММЛШ та генотипом АТР1, що дозволяє вважати ген АТР1 одним з відповідальних не тільки за рівень АТ, але й за структурні параметри міокарда. Разом з тим, залишається невідомим, чи є ця асоціація результатом прямої експресії гена АТР1, чи опосередковується через інші ланки ланцюжка подій. Крім того, встановлено, асоціацію між адекватністю іММЛШ та генотипом АА гена АТР1. Отже, логічно вважати присутність у гені АТР1 алелі С генетичною схильністю до неадекватної ГЛШ. Можна, також, рекомендувати розраховувати коефіцієнт адекватності шляхом ділення фактичної маси лівого шлуночка на належну, що отримана за розробленими рівняннями 3.1 та 3.2. Чим більше цей коефіцієнт наближений до 1, тим більш адекватною для даного АТ є фактична маса міокарда лівого шлуночка. Значення менші одиниці вказують на недостатню компенсацію АТ, а ті, що перевищують одиницю – на патологічну гіпертрофію. Ця знахідка може мати певне практичне значення, оскільки коефіцієнт адекватності дозволить оптимізувати лікувальну тактику.

**5.2. Прогнозування ефективності антигіпертензивної терапії у хворих Подільського регіону з урахуванням ролі поліморфізму АТР1**

Тривалий час зниження АТ розглядалось як єдина задача АГТ. Проте, по мірі накопичення нових знань про вплив гіпертензивного ремоделювання серцево-судинної системи на подальший перебіг і прогноз, дедалі більшу увагу стали приділяти іншим ефектам АГТ, серед яких один з найважливіших – регрес ГЛШ. Тому при проведенні нашого дослідження ми оцінювали АГТ з двох позицій: власне антигіпертензивної ефективності та регресу ГЛШ. Крім того, оцінювали частоту виникнення ускладнень ГХ. Раніше нами повідомлялось, що вивчення таких можливих предикторів ефективності лікування, як вік, у якому виникла АГ, та стаж АГ, всупереч очікуванням, не показало їхнього значення у формуванні ускладнень ГХ чи результатів АГТ. Згідно отриманих даних, з цими ознаками не асоціювались ані рівень АТ, ані регрес ММЛШ. Поряд з тим, було продемонстровано, що показник ГЛШ сильно збільшує ймовірність інфаркту міокарда у групі в цілому, а неадекватний іММЛШ – навіть серед пацієнтів з нормальним іММЛШ. У свою чергу, неадекватність іММЛШ асоціювалась з обтяженою по лінії матері або обох батьків спадковістю та присутністю алелі С у гені АТР1.

Досягнення адекватного контролю АТ асоціювалось з достовірним регресом МЛШ. Ще один фактор, який розглядався нами як потенціальний кандидат на роль предиктора ефективності АГТ, був поліморфізм АТР1. Існуючі наразі літературні дані не дозволяють зробити однозначний висновок щодо його ролі у формуванні та модифікації під дією АГТ гіпертензивного фенотипу. Тому вивчення ролі поліморфізму АТР1 у мешканців Поділля представляє певний інтерес.

Визначення структури гена АТР1 показало, що у 132 осіб, залучених у другий етап дослідження, розподіл варіантів поліморфізму був наступним: 68 осіб (51,5%) мали генотип АА, 58 (43,9%) – генотип АС, а 6 (4,5%)– генотип СС. Тобто, розподіл частот у значній мірі відповідав тому, який отримали у попередній частині дослідження (Розділ 3): найчастіше зустрічався варіант АА, рідше за всіх – варіант СС. Оскільки носіїв генотипу СС було мало, ми прийняли рішення про об’єднання всіх приналежних до алелі С пацієнтів в одну групу. Таким чином, у групі носіїв алелі А (група А) налічувалось 68 осіб, а в групі С (носії алелі С) – 64. Завданням цього етапу дослідження являлось оцінити антигіпертензивну та антиремоделювальну ефективність АГТ у хворих з різними варіантами поліморфізму АТР1. Спочатку були оцінені вихідні дані (перед початком спостереження) у групах А та С. Вони представлені нижче (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Основні параметри у групах А та С перед початком спостереження**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група А  (n=68) | Група С  (n=64) | р |
| Вік, р. | 49,2(5,5) | 50,5(9,7) | >0,05 |
| Частка жінок, % | 34 | 34 | >0,05 |
| ІМТ | 32,5 (6,6) | 30,4 (3,7) | >0,05 |
| іММЛШ | 110,6 (21,4) | 125,0 (27) | >0,05 |
| САТоф. | 159 (42) | 166 (32) | >0,05 |
| ДАТоф. | 90 (18) | 94 (14) | >0,05 |

Оскільки принципових відмінностей антропометричних показників, рівнів АТ та іММЛШ не було, наступним кроком став аналіз характеру терапевтичного втручання та термінів спостереження. Терміни спостереження в обох групах відрізнялись несуттєво (p<0,05) і становили 54(30) міс. у групі А та 55(32) міс. у групі С.

Відомо, що у пацієнтів, які лікувались раніше, ефективність новопризначених антигіпертензивних засобів нижча, ніж у тих, які не лікувались [143]. Тому фактор попередньої АГТ (перед включенням у дослідження) також взяли до уваги. Частка таких хворих у групі А склала 36,7%, а у групі С – 30,6%. Тобто, перед початком лікування хворі обох груп знаходились у приблизно однакових умовах. Аналіз АГТ показав, що комбінована терапія у групі А мала місце у 20 хворих (40,8% випадків), а у групі С – у 28 (57,1%). Не приймали ніяких АГТ або приймали їх лише епізодично 19 хворих (27,9%) групи А та 15 хворих (23,4%) групи С. Таким чином, в обох групах активно лікувались 98 осіб (по 49 у кожній групі). Розподіл згідно фармакологічних груп АГТ представлений у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

**Частота використання окремих фармакологічних груп препаратів у лікуванні хворих з різними генотипами АТР1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи АГТ | Група А  (n=49) | Група С  (n=49) | χ2 | p |
| АК | 16 (32,6%) | 21 (42,8%) | 1,09 | 0,30 |
| іАПФ | 27 (55,1%) | 25 (51,0%) | 0,16 | 0,68 |
| АРА | 18 (36,7%) | 23 (46,9%) | 1,05 | 0,31 |
| ББ | 8 (16,3%) | 6 (12,2%) | 0,33 | 0,56 |
| Діуретики | 20 (40,8%) | 23 (46,9%) | 0,37 | 0,54 |

Примітка: АК – антагоністи кальцію; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину; ББ – бета-адреноблокатори;

Судячи з наведених даних, суттєвих відмінностей у складі та інтенсивності АГТ не було, а отже, не було й перешкод для порівняння результатів лікування. Антигіпертензивну ефективність оцінювали трьома градаціями: відсутність ефекту, неповний ефект та повний ефект. Щодо ГЛШ, то для оцінки її динаміки використовували показник середнього середньорічного зсуву ММЛШ. Крім того, оцінювали динаміку ЛП, оскільки, за попередніми результатами, вона являється непоганим маркером діастолічних порушень. Для підвищення інформативності оцінки АГТ особи, які активно не лікувались, були виключені з аналізу. Антигіпертензивна ефективність лікування представлена у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

**Антигіпертензивна ефективність лікування у групах, приналежних до різних алелей поліморфізму А1166С**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ефективність | Група А  (n=49) | Група С  (n=49) | p |
| Повна | 7 | 13 | 0,06 |
| Неповна | 30 | 26 | 0,46 |
| Відсутня | 12 | 10 | 0,55 |

Складається враження, що загальна ефективність лікування АГ у групах суттєво не відрізняється, хоча за кількістю осіб, що досягли повної антигіпертензивної ефективності результат був кращий (р=0,06) у групі С. Було, також, встановлено, що у 8 з 13 хворих групи С, у яких вдалося досягти цільових значень АТ, у лікуванні використовували антагоністи рецепторів ангіотензину, а у 5 з 7 хворих групи А – інгібітори АПФ. Отже, можна припустити, що хворі з присутністю алелі С краще відповідають на лікування АРА, а особам, які не мають цієї алелі, краще підходять інгібітори АПФ.

Аналіз впливу АГТ на процеси ремоделювання показав, що середні середньорічні зсуви ММЛШ в обох групах були схожими (табл.5.7) та несуттєво відрізнялись від зсувів у групі в цілому – (0,14 (24,0) г/рік або 0,89 (8,11) %).

Таблиця 5.7

**Зсуви показників ММЛШ та ЛП на тлі АГТ (абсолютні величини та відсоток від вихідних значень)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Група А  (n=49) | Група С  (n=49) | р |
| ММЛШ | -4,71 (37,6) | 0,61 (54,1) | >0,05 |
| ММЛШ(%) | 0,86 (12,3) | 0,10 (17,4) | >0,05 |
| ЛП | 0,20 (1,82) | 0,40 (2,87) | >0,05 |
| ЛП% | 0,48 (4,52) | 1,58 (7,63) | >0,05 |

Тобто, суттєвих змін геометрії камер серця у групі не відмічалось. Оскільки раніше отримані результати показали, що лише ефективне зниження АТ супроводжується зменшенням ММЛШ, ми порівняли показники динаміки МЛШ та ЛП серед осіб з ефективним лікуванням, що мають різні алелі гена АТР1. Було встановлено, що в обох групах відмічався регрес МЛШ, який, дорівнював -8,3 (24,5) г/рік у групі А та -18,8 (31,2) г/рік у групі С. Достовірності різниці у регресі ММЛШ між власниками різних генотипів АТР1 не було, хоча, у порівнянні з особами, у яких не відмічалося зниження АТ, регрес був статистично значимим, на що вказувалось у Розділі 4. Іншим доказом антиремоделювального впливу АГТ у пацієнтів з ефективною АГТ стало порівняння частоти спостережень регресу МЛШ. Зокрема, серед 20 пацієнтів, що лікувались ефективно, у 14 (70%) спостерігалися від’ємні значення динаміки МЛШ (регрес), у той час, як серед інших 78 пацієнтів – лише у 31 (40%). Тобто, у хворих, які лікувались ефективно, шанси мати регрес МЛШ були у 3,5 рази вище, ніж у решти пацієнтів (χ2 p=0,015). При цьому з 14 пацієнтів, у яких спостерігався регрес МЛШ, 9 відносились до групи С, а 5 – до групи А, тобто складається враження, що присутність алеля С сприяє регресу МЛШ.

З точки зору динаміки розмірів ЛП результат лікування був несуттєвим в обох групах (табл.4.14). Раніше повідомлялось, що навіть у групі з ефективним лікуванням розміри ЛП суттєво не змінювались. Враховуючи виявлене збільшення розмірів ЛП у групі з неефективним лікуванням отриманий результат можна трактувати як стримування патологічного ремоделювання. Аналіз відносної частоти зменшення розмірів ЛП показав, що воно (зменшення) мало місце у 15 з 20 хворих з ефективним зниженням АТ та у 40 з 78 пацієнтів, які не досягли цільових рівнів АТ. Тобто з достовірністю χ2=3,64; p=0,056 шанси зменшення ЛП були у 2,85 рази вище серед пацієнтів, які лікувались ефективно. При цьому розподіл хворих з тенденцією до зменшення ЛП згідно генотипу був приблизно однаковим: 7 відносились до групи А та 8 – до групи С. Таким чином, отримані результати дозволяють висловити гіпотезу, що особи з С варіантом поліморфізму гена АТР1 краще відповідають на лікування АРА, в той час, як приналежні до алелі А – на лікування іАПФ. Хворі, приналежні до алелі С, у яких вдалося досягти цільових значень АТ дещо краще, ніж носії алелі А відповідають зменшенням ММЛШ. При цьому достовірних відмінностей між носіями різних алелів гена АТР1 за динамікою ЛП не виявлено, хоча обидва варіанти поліморфізму у випадку досягнення оптимального гіпотензивного ефекту демонструють тенденцію до стримування діастолічних розладів.

В ході аналізу залежності ефективності стандартної (призначеної у звичайних амбулаторних умовах) антигіпертензивної терапії від поліморфізму гену А1166С було зроблено припущення про можливість різної відповіді на лікування іАПФ та АРА у осіб з носійством А або С алелі. Зокрема, власники С алелі з точки зору антигіпертензивного на антиремоделювального ефекту краще реагують на АРА, а носії А алелі - на іАПФ.

На основі аналізу антиремоделювального впливу АГТ у носіїв різних алелів гена А1166С було, також, висунуто гіпотезу, що при рівних можливостях антигіпертензивної терапії, регрес МЛШ більш виразний у носіїв алелі С. Ці припущення вимагають додаткової перевірки через невелику кількість пацієнтів, яку вдалося простежити і тому це стало наступним завданням дослідження.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Лозинський С.Е. Роль поліморфізму A1166C гена рецепторів до ангіотензину-ІІ першого типу (АТР1) у виникненні артеріальної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка у мешканців Поділля / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель, О.Л. Старжинська // Сімейна медицина. – 2012. - №5. – С.87-90.

**РОЗДІЛ 6**

**Порівняльний аналіз ефективності варіантів антигіпертензивної терапії на основі інгібітору АПФ раміприлу або антагоніста ангіотензинових рецепторів олмесартану**

У ході дослідження антигіпертензивної та антиремоделювальної ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії при різних варіантах поліморфізму АТР1 було встановлено, що зменшення іММЛШ в процесі лікування асоціювалося з ефективним зниженням АТ. Крім того, отримані результати дозволили висунути припущення про асоціацію антигіпертензивної та антиремоделювальної активності лікування з варіантами поліморфізму гена А1166С. Зокрема, використання АРА у складі комбінованої АГТ давало кращий ефект у випадку присутності алеля С у гені А1166С і навпаки, присутність алеля А асоціювалася з більшою ефективністю іАПФ. Разом з тим, суттєві відмінності у характері та складі АГТ, а також значна кількість неконтрольованих факторів ризику (куріння, дисліпідемія, вихідна ММЛШ та ін.) могли поставити під сумнів існування таких асоціацій.

Це спонукало до проведення дослідження у більш стандартизованих умовах. Зокрема, було запропоновано провести впродовж одного року спостереження за процесом лікування екзаменаційної вибірки, яка складалася з попарно підібраних пацієнтів. При цьому лікування проводили на основі раміприлу або олмесартану. Тобто, за своїм дизайном цей етап відповідав проспективному когортному дослідженню ефективності раміприлу та олмесартану.

Вибір раміприлу та олмесартану в якості базисних антигіпертензивних засобів був зумовлений тим, що згідно опитування пацієнтів, які раніше включались у дослідження, найбільш часто використовувались саме ці діючі речовини.

Серед осіб, яким раніше визначався генотип АТР1, було відібрано 24 хворих, що відповідали критеріям включення у дослідження, наведеним у Розділі 2. Серед них було 18 чоловіків та 6 жінок. Кожному учаснику дослідження було підібрано відповідного пацієнта такої самої статі та віку з максимально наближеними показниками антропометричних даних, рівня АТ, незворотних вражень серцево-судинної системи, цукрового діабету 2 типу, дисліпопротеїнемії. Пацієнти у створених парах, також, повинні були мати подібні ЕхоКГ параметри, такі як іММЛШ, ЛП, ФВ, Е/А, що мало забезпечити однакові вихідні умови перед початком лікування.

Додатковими умовами були вихідний рівень офісних САТ/ДАТ, який не повинен був перевищувати 180/110 мм рт.ст., та відсутність активної АГТ протягом останніх 2 місяців. Обмеження АТ було пов’язане з етичними міркуваннями, оскільки у більшості пацієнтів з дуже високим АТ (понад 180/110 мм рт.ст.) виникає потреба у використанні більш, ніж двох препаратів для адекватного контролю АТ.

Метою цього етапу дослідження була перевірка гіпотези про асоціацію поліморфізму гена А1166С з ефективністю антигіпертензивної терапії на основі інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту раміприлу та антагоніста рецепторів ангіотензину-ІІ олмесартану.

Базуючись на результатах дослідження ефективності лікування ГХ, викладених у попередньому розділі, була висунута гіпотеза Н1, що за наявності алеля С у гені А1166С (генотип АС або СС) кращих результатів можна досягти при використанні АРА, а за його відсутності (генотип АА) перевагу може мати іАПФ. Відповідно, за нульову гіпотезу (Н0) було прийнято відсутність відмінностей між зрушеннями АТ і ММЛШ в процесі лікування груп хворих з різною будовою поліморфного гена А1166С. Як йшлося вище, згідно із цими положеннями, хворі екзаменаційної вибірки були розділені на рівні за чисельністю та попарно зв’язані групи Н1 та Н0. У групі Н1 лікування відповідало висунутій гіпотезі, а у групі Н0 лікування проводилось всупереч висунутій гіпотезі. Тобто, у групі Н1, яка налічувала 6 носіїв алеля С та 6 носіїв алеля А, для лікування носіїв алеля С використовувався АРА (олмесартан), а для носіїв генотипу АА – іАПФ (раміприл). У іншої половини учасників дослідження (група Н0) лікування носіїв генотипу АС або СС проводилося за допомогою раміприлу, а носіїв генотипу АА ­ – за допомогою олмесартану. Такий дизайн дозволяв нівелювати розбіжності груп Н0 та Н1 не лише за вихідними даними пацієнтів, а й за характером медикаментозного впливу, адже цілком можливо, що антигіпертензивний та антиремоделювальний ефект олмесартану та раміприлу можуть суттєво відрізнятись.

В обох групах лікування розпочинали з монотерапії низькими дозами препарату (2,5 мг для раміприлу та 10 мг для олмесартану). На чергових візитах, які проводилися раз на 4 тижні, у випадку недостатньої антигіпертензивної ефективності лікування, проводилася корекція дози. При цьому або збільшували дозу іАПФ чи АРА, або ж додавали інший антигіпертензивний препарат – гідрохлортіазид (ГХТ). Максимальна доза раміприлу у даному дослідженні становила 10 мг, олмесартану – 40 мг та ГХТ – 25мг. Корекція дози завершувалась при досягненні повної ефективності лікування, або максимальних доз препаратів.

Під повною ефективністю лікування розуміли досягнення цільових значень АТ при офісному вимірюванні та самостійному домашньому моніторуванні АТ. Неповною ефективністю вважали стан, при якому згідно самооцінки спостерігалось зниження АТ, яке, проте не досягало цільового рівня, та/або супроводжувалось підвищеним офісним АТ. На відсутність ефекту лікування вказував стабільно підвищений АТ без тенденції до зменшення впродовж лікування, як за даними самостійної оцінки, так і під час офісного вимірювання.

Термін спостереження склав 52 тижні. Алгоритм підбору дозувань препаратів наведений нижче.

**Рис. 6.1. Алгоритм корекції антигіпертензивної терапії**

Згідно наведеної схеми, після початку лікування мінімальними дозами АГТ корекція лікування проводилась максимум у 4 кроки. Таким чином, досягнення стабільного дозування АГТ відбувалось, як правило, впродовж декількох місяців. У подальшому корекція дози не проводилась, що було необхідно для дослідження змін ефективності АГТ. Побічні дії реєстрували впродовж всього дослідження.

Вимірювання офісного АТ проводилось підчас кожного візиту. Перед початком та наприкінці дослідження проводили ЕхоКГ та ЕКГ, що давало можливість оцінити зміни маси, систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка за показниками іММЛШ, ФВ, діаметру ЛП та Е/А. Крім того, всі пацієнти вели щоденники самостійного вимірювання АТ, яке проводилося повіреними тонометрами щоденно перед кожним черговим прийом препаратів. Для стандартизації умов дослідження, всім пацієнтам рекомендували приймати антигіпертензивні препарати між 7 та 10 годинами ранку.

Основні результати обстеження, зробленого перед початком обстеження наведені нижче.

Таблиця 6.1

**Основні параметри когорти перед початком спостереження**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Чоловіки  (N=16) | | Жінки  (N=8) | | Загалом  (N=24) | |
| M | SD | M | SD | M | SD |
| Вік, р. | 49,9 | 7,1 | 52,3 | 3,8 | 50,7 | 6,2 |
| Зріст, см | 178,2 | 3,5 | 160,2 | 5,5 | 172,2 | 9,6 |
| Маса тіла, кг | 96,8 | 12,9 | 87,3 | 20,6 | 93,6 | 16,1 |
| ІМТ, кг/м2 | 30,4 | 3,4 | 34,0 | 7,8 | 31,6 | 5,4 |
| САТ, мм рт.ст. | 159 | 14 | 158 | 14 | 159 | 14 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 95 | 10 | 92 | 8 | 94 | 9 |
| іММЛШ, г/м2 | 139 | 36 | 115 | 17 | 131 | 33 |
| ФВ, % | 60 | 9 | 64 | 5 | 61 | 8 |
| ЛП, мм | 40,4 | 3,1 | 39,0 | 2,5 | 40,0 | 2,9 |
| Е/А | 1,6 | 0,5 | 1,0 | 0,5 | 1,4 | 0,6 |

Серед відібраних хворих шестеро (по 3 у кожній групі) мали ГХ третьої стадії, решта – другої стадії. Третину обстежуваних складали жінки. Таким чином, вихідні антропометричні дані, результати вимірювання АТ та основні ЕхоКГ параметри не відрізнялись від отриманих раніше (Розділ 5, табл.5.5).

Паралельно основним завданням, про які йшлося вище, ми мали на меті перевірити можливості використання ЕКГ-методу Rautaharju як способу динамічного спостереження за змінами маси міокарда лівого шлуночка. Раніше повідомлялося (Розділ 3.4), що критерій Rautaharju показав високу відтворюваність як у чоловіків, так і у жінок, яка перевищила, за нашими даними, відтворюваність ЕхоКГ методу ASE. Тому ЕКГ-критерій Rautaharju був запропонований у якості додаткового методу визначення іММЛШ та його динаміки. У табл. 6.2 наведені значення іММЛШ, визначені ЕКГ- та ЕхоКГ-методом у групах чоловіків та жінок.

Таблиця 6.2

**Параметри іММЛШ (г/м2) (SD), визначені за ЕКГ-методом Rautaharju та ЕхоКГ-методом (рекомендації ASE)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Чоловіки | | p | Жінки | | p |
| ЕКГ | ЕхоКГ | ЕКГ | ЕхоКГ |
| H0 | 182,3 (53,6) | 141,6 (44,2) | <0,001 | 118,2 (29,3) | 114,3 (23,1) | >0,05 |
| H1 | 184,5 (54,5) | 136,3 (29,5) | <0,001 | 113,5 (15,8) | 116,5 (14,5) | >0,05 |
| Разом | 183,4 (54,1) | 138,9 (36,4) | <0,001 | 114,2 (18,2) | 115,4 (14,9) | >0,05 |

Примітка: p – достовірність відмінності за парним критерієм Уілкоксона

Згідно наведених даних, встановлені ЕКГ-методом значення іММЛШ у чоловіків були значно (p<0,001) вищими у порівнянні зі значеннями, отриманими при проведенні ЕхоКГ. У жінок же таких відмінностей не було відмічено в жодній з груп. Подібні закономірності відмічались раніше (Розділ 3.5), тому зроблені висновки щодо більшої інформативності критерію Rautaharju у жінок, ніж у чоловіків, отримали додаткове підтвердження.

У групі Н0 на етапі титрування повної ефективності лікування вдалося досягти у 4 з 12 пацієнтів, у групі Н1 – у 5 з 12. У решти пацієнтів ефективність лікування оцінювалась як неповна, тобто цільові значення АТ не були досягнуті, хоча відмічалося зниження АТ. В жодній з груп не було пацієнтів з неефективним лікуванням.

При оцінці потреби у поступовому збільшенні доз АГТ було встановлено, що у групі Н0 один пацієнт пройшов 2 кроки титрування, 2 пацієнти – 3 кроки і решта (9 осіб) – 4 кроки лікування, отже, в середньому, корекція лікування проводилась у 3,67 кроки.

У групі Н1 один пацієнт зупинився на другому кроці титрування, 7 – на третьому та 4 – на четвертому. Тобто, в середньому, корекція лікування була проведена у 3,25 кроки. При цьому згідно парних критеріїв «знаків» та Вілкоксона достовірних відмінностей між групами у потребі в титруванні не було виявлено.

По завершенні етапу титрування повної ефективності вдалося досягти у 4 пацієнтів групи Н0 та у 5 пацієнтів групи Н1. При цьому в групі Н0 з чотирьох пацієнтів із повною ефективністю АГТ троє отримували раміприл та один – олмесартан. У групі Н1 троє з п’яти таких хворих отримували раміприл та двоє – олмесартан.

Повторний аналіз даних по завершенні всього терміну спостереження (52 тижні) показав, що у групі Н0 повна ефективність лікування зберігалась у 3 пацієнтів, в той час, як у групі Н1 таких осіб стало 6, хоча згідно критерію χ2ця відмінність була недостовірною (p=0,21). Серед хворих групи Н0, які досягли повної ефективності, двоє отримували олмесартан та один – раміприл. У групі Н1 троє отримували раміприл та троє – олмесартан. Таким чином, серед 9 хворих, у яких на момент завершення спостереження відмічалась повна ефективність лікування, 5 отримували олмесартан, хоча на етапі завершення титрування таких було лише 3 з 9. І навпаки, якщо по завершенні титрування 6 з 9 пацієнтів, у яких досягли повної ефективності лікування, приймали раміприл, то наприкінці дослідження їх стало четверо. Тому склалося враження, що з часом ефективність раміприлу дещо зменшилась, а олмесартану – зросла.

Щоб перевірити це припущення був проведений аналіз динаміки офісного САТ та ДАТ впродовж терміну спостереження в залежності від основного антигіпертензивного препарату, який отримували пацієнти. Для цього всіх обстежених розділили на дві групи в залежності від базисного лікування: групу олмесартану (О) та групу раміприлу (Р). На рис.6.2 та 6.3 представлені результати такого аналізу. На першому етапі (після завершення періоду титрування), відмічалося достовірне (p<0,001 для парного критерію Вілкоксона) зниження САТ та ДАТ в обох групах. Подальше лікування незмінними дозами АГТ супроводжувалось деяким посиленням антигіпертензивної дії лікування у групі О і, навпаки, послабленням – у групі Р.

Рис. 6.2. Динаміка САТ у ході дослідження

Примітка: \* - достовірність зниження САТ у порівнянні з вихідним рівнем за критерієм Вілкоксона p<0,001

Рис. 6.3. Динаміка ДАТ у ході дослідження

Примітка: \* - достовірність зниження ДАТ у порівнянні з вихідним рівнем за критерієм Вілкоксона p<0,001

Це підтвердилося аналізом відносних змін САТ та ДАТ. Виявилось, що на етапі титрування антигіпертензивний ефект був достовірно більшим у групі раміприлу, проте на етапі стабільної дози у пацієнтів групи Р відмічалося зменшення антигіпертензивної активності лікування, в той час як у групі олмесартану вона дещо посилилась. Для порівняння користувались критерієм Колмогорова-Смірнова (рис. 6.4-6.5).

Рис. 6.4. Відносні зміни САТ (мм рт.ст.) у групах впродовж лікування

p<0,01

p<0,001

Примітка: p<0,001 - достовірність відмінності між групами О та Р за критерієм Колмогорова-Смірнова

Рис. 6.5. Відносні зміни ДАТ (мм рт.ст.) у групах впродовж лікування

Примітка: p<0,001 - достовірність відмінності між групами О та Р за критерієм Колмогорова-Смірнова

Таким чином було встановлено, що характер антигіпертензивного впливу олмесартану та раміприлу суттєво відрізняються, а, отже, залежність результату лікування від будови поліморфного гена А1166С треба розглядати з урахуванням виду лікування. Тому для вирішення поставленої задачі був використаний 2-факторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Оцінювали вплив фактору лікування (олмесартан чи раміприл) та поліморфності гена А1166С (алель А чи алель С) на відносні зміни САТ/ДАТ в процесі лікування. Оскільки нас цікавив вплив лікування не тільки на рівень АТ, але й на ремоделювання міокарда, до кола залежних факторів були включені, також, ЕхоКГ показники: динаміка ММЛШ, ФВ, ЛП та Е/А. Крім того, динаміка іММЛШ додатково визначалася на основі ЕКГ-методу Rautaharju.

У результаті дисперсійного аналізу було встановлено, що на відносні зміни деяких з показників АТ, структури чи функції міокарда впливав лише один з двох досліджуваних факторів окремо (вид лікування чи алель А1166С), а на деякі – їх комбінація. Цей вплив для низки показників виявився статистично достовірним (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Рівні значності впливу поліморфізму гена А1166С та виду АГТ на досліджувані параметри**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Алель А1166С | Вид АГТ | Алель А1166С та Вид АГТ |
| САТ | 0,14 | 0,08 | 0,005\* |
| ДАТ | 0,003\* | 0,15 | 0,08 |
| ММЛШ | 0,04\* | 0,04\* | 0,002\* |
| ФВ | 0,16 | 0,08 | 0,47 |
| Е/А | 0,86 | 0,59 | 0,22 |
| ЛП | 0,34 | 0,41 | 0,88 |

Примітка: \* - вплив статистично достовірний

Згідно даних табл. 6.3, від досліджуваних факторів поліморфізму гена А1166С та/чи виду АГТ залежали відносні зміни САТ, ДАТ та ММЛШ. Інші досліджувані параметри не залежали ані від поліморфізму гена А1166С, ані від способу лікування. На рис.6.6 графічно представлено залежність результатів лікування у групі раміприлу (іАПФ) та олмесартану (АРА) від поліморфізму гена А1166С.

**Рис. 6.6. Залежність змін САТ, ДАТ та іММЛШ при лікуванні іАПФ раміприлом та АРА олмесартаном від генотипу А1166С із 95% довірчими інтервалами.**

Видно, що іАПФ краще знижували АТ і зменшували ММЛШ у носіїв генотипу АА, а АРА – у носіїв алелі С. Інформативність моделі підтверджувалася достовірними значеннями R2: для змін САТ воно склало 0,51 (p = 0,002), для ДАТ – 0,34 (p = 0,03), для ММЛШ – 0,50 (p = 0,003). Графіки розподілу залишків наближалися до нормального розподілу, що свідчило про правомочність проведення дисперсійного аналізу. При порівнянні змін, що відбулися внаслідок лікування, добре помітно, що залежність відносних змін ММЛШ від будови поліморфного гена А1166С є більш виразною серед хворих, що лікувались АРА олмесартаном, ніж серед тих, кому пропонували приймати іАПФ раміприл.

Додаткову перевірку впливу поліморфізму А1166С та виду лікування на ММЛШ було зроблено в результаті проведення дисперсійного аналізу даних іММЛШ, отриманих ЕКГ-методом Rautaharju. Згідно попередніх результатів (Розділ 3.4) очікувалось, що результати ЕКГ-методу Rautaharju матимуть меншу помилку при повторних обстеженнях (помилка «тест-ретест»), ніж результати ЕхоКГ. На рис. 6.7 наведені відносні зміни іММЛШ, що відбулися в процесі лікування, зареєстровані за допомогою ехокардіографічного та електрокардіографічного методів.

Рис. 6.7. Відносні зміни іММЛШ (г/м2) у групах Н0 та Н1, оцінені різними методами: ЕхоКГ (ASE) та ЕКГ (Rautaharju)

Примітка: \* – достовірність змін у порівнянні з вихідними даними згідно парного критерію Вілкоксона p<0,05

Цікаво, що завдяки меншій дисперсії при визначенні динаміки іММЛШ за методом Rautaharju, на відміну від ЕхоКГ методу ASE, вдалося статистично достовірно (p=0,05) продемонструвати переваги лікування з урахуванням ролі поліморфізму А1166С. Отриманий висновок був також підтверджений та доповнений результатами дисперсійного аналізу. Зокрема, діаграма, наведена на рис.6.8 відображає залежність регресу іММЛШ від будови гена А1166С, визначеного методом Rautaharju.

**Рис. 6.8. Залежність регресу іММЛШ**, **визначеного методом Rautaharju, від поліморфізму гена А1166С**

Вона демонструє що, величина регресу іММЛШ для пацієнтів-власників генотипу АА була достовірно (p=0,002 за критерієм Уілкоксона) більшою, якщо вони отримували лікування з використанням раміприлу. І навпаки, для хворих, у яких була присутня алель С у гені А1166С регрес іММЛШ був достовірно (p<0,0001 за критерієм Уілкоксона) більшим, якщо використовувався олмесартан. З іншого боку, привертає увагу більш виразна залежність величини регресу іММЛШ від поліморфізму гена А1166С у групі олмесартану. Такі ж тенденції виявлялись при дослідженні динаміки ЕхоКГ-методом. Тотожність результатів, отриманих ЕхоКГ- та ЕКГ-методом може розглядатись як додатковий аргумент на користь зроблених висновків. Водночас, менша помилка, отримана при оцінці динаміки іММЛШ ЕКГ-методом Rautaharju доводить значення останнього як точного та простого способу оцінки динаміки показників іММЛШ.

Як відомо, безпечність лікування є не менш важливою, ніж його ефективність. Тому збір та аналіз інформації щодо побічних ефектів АГТ проводився впродовж всього терміну спостереження. Важливо зазначити, що у жодного з наших пацієнтів не реєструвалися серйозні побічні дії. Також не було потреби у відміні лікування через побічні ефекти. Разом із тим, впродовж спостереження виникла низка несерйозних побічних ефектів. Загалом, серед 24 пацієнтів у 12 були відмічені побічні дії. Їх детальний перелік представлений у табл.6.4.

Таблиця 6.4

**Побічні ефекти, зареєстровані впродовж 52 тижневого лікування олмесартаном та раміприлом**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Побічний ефект | Раміприл | Олмесартан |
| Запаморочення | 1 | 2 |
| Сухий кашель | 1 | 0 |
| М’язова слабкість | 2 | 1 |
| Фібриляція передсердь | 1 | 1 |
| Приступ подагри | 0 | 1 |
| Симптоматична гіпотензія | 1 | 0 |
| Діарея | 1 | 0 |
| ВСЬОГО | 7 | 5 |

Безпосередньо з використанням АГТ мали зв’язок 5 побічних дій у групі Раміприлу та 3 у групі Олмесартану. Поодинокі побічні ефекти проходили самостійно, не потребуючи відміни препаратів. Таким чином, за результатами проспективного порівняльного дослідження впливу раміприлу та олмесартану на АТ та структуру і функцію міокарда можна зробити висновок щодо хорошої переносності як іАПФ раміприлу, так і АРА олмесартану.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що поліморфність гену А1166С може розглядатись як один з предикторів ефективності антигіпертензивної терапії. Для ДАТ він виступає як самостійний предиктор, для САТ – тільки як один з компонентів комбінованого фактору, що включає, крім того, вид лікування. Зокрема, при лікуванні іАПФ АТ краще знижується у власників генотипу АА, а при лікуванні АРА – у власників генотипів АС чи СС.

У літературі на даний час немає одностайної думки щодо ролі поліморфізму А1166С у виникненні та прогресуванні таких основних проявів ГХ, як рівень АТ, ММЛШ, порушення систолічної та діастолічної функції. При цьому існують лише поодинокі публікації, присвячені ролі поліморфізму АТР1 у прогнозуванні результатів антигіпертензивного лікування. Згідно даних Zhang N. et al. [235] у хворих, що мають алель С значення вихідного ДАТ були достовірно вищими, ніж у власників генотипу АА. В той же час, лікування носіїв алелі С інгібітором АПФ беназеприлом у дозі 10 мг на добу впродовж 16 діб призводило до достовірно більшої антигіпертензивної відповіді в порівнянні з їхніми родичами-носіями генотипу АА. Тобто, авторами відзначається більша функціональна активність рецепторів АТР1 за наявності у генотипі С алелі, що узгоджується з отриманими нами результатами. Проте, на відміну від згаданих обстежених з Китаю [235], власники С алелі, що мешкають на території Поділля демонстрували меншу редукцію АТ, ніж представники генотипу АА. Нещодавно Целуйко В.И. та спіавт. опубліковали результати дослідження ролі поліморфізму гена А1166С в антигіпертензивній активності олмесартану [32]. Виявилось, що у носіїв алеля С зниження показників ДМАТ та центрального тиску в аорті при лікванні олмесартаном було достовірно більшим, ніж у власників алеля А, що узгоджується з отриманими нами даними.

У відношенні динаміки ММЛШ тенденції були паралельні динаміці АТ: при наявності алеля С більший регрес асоціювався з використанням АРА олмесартану, а при генотипі АА – з використаннім раміприлу. При цьому регрес ММЛШ при використанні олмесартану, в цілому, був більш виразним, ніж при використанні раміприлу. Даний висновок відповідає результатам багатьох мета-аналізів та деяких проспективних досліджень, присвячених порівнянню здатності окремих груп препаратів викликати регрес ГЛШ. На сьогоднішній день більшість дослідників вважає, що АРА краще за інші існуючі групи АГТ відповідають таким задачам [38, 97].

Спостереження за процесом лікування дозволило встановити, що тривале лікування супроводжується незначним зменшенням антигіпертензивної активності раміприлу і, навпаки, деяким посиленням дії олмесартану. На сьогоднішній день це явище описане і отримало назву «ефекту вислизання альдостерону». Його розвиток пов’язують з альтернативними ферментними системами, що значно активуються в умовах блокади АПФ [69].

В результаті проведеного проспективного когортного дослідження ми отримали підтвердження гіпотези про можливість додаткового антигіпертензивного на антиремоделювального ефекту іАПФ раміприлу та АРА олмесартану, якщо їх використовувати диференційовано на основі генотипу АТР1. Зокрема, більш доцільно іАПФ рекомендувати особам з алелем А, а АРА – з алелем С у гені А1166С.

Також було підтверджено принципову можливість використання ЕКГ-контролю за змінами маси лівого шлуночка, визначеної за методом Rautaharju, як у чоловіків, так і в жінок. При цьому було доведено високу точність оцінки динаміки ММЛШ, що дозволяє рекомендувати цей метод як в умовах загальної практики, так і при проведенні наукових досліджень.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Лозинский С.Э. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у больных Подольского региона Украины с учетом роли полиморфизма рецепторов ангиотензина АТР1 / С.Э. Лозинский // Кардиология. – 2013. – №11. – С. 49-54.

**Розділ 7**

**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**

Головним напрямком дослідження стала розробка концепції гіпертензивного серця як однієї з основних (поряд з АГ) мішеней для терапевтичного втручання при гіпертонічній хворобі.

Планування роботи розпочали з формулювання критеріїв включення та виключення. Згідно з ними, всі обстежені були мешканцями Поділля, оскільки планувалося проводити генетичні дослідження, а, як відомо, існують міжрегіональні та міжпопуляційні відмінності генотипів, що могло позначитись на отриманих результатах. Критерії включення та виключення з дослідження були розроблені так, щоб порушення діяльності серцево-судинної системи у найбільшій мірі визначались самою ГХ, а не її ускладненнями чи супутніми захворюваннями. Тому всіх пацієнтів, у яких могли бути інші вагомі фактори гемодинамічних порушень (вади серця, великовогнищевий інфаркт чи інші хвороби міокарда, гемодинамічно значимі аритмії і т.д.), у дослідження не включали.

Оскільки згідно геронтологічної класифікації вік 25 років прийнято вважати початком періоду зрілості, вказаний віковий ценз був обраний як один з критеріїв включення у дослідження. Інших вікових чи статевих обмежень для участі у дослідженні не було, що сприяло більш достовірному відображенню картини ГХ.

Дизайн дослідження передбачав два основних етапи: перший – «пошуковий», другий – «дослідницький». Всього в дослідження було залучено 836 осіб.

На першому етапі були обстежені пацієнти з різними стадіями ГХ (630 осіб) та особи без ознак серцево-судинних захворювань (206 осіб), які утворили групу контролю. Метою було встановлення особливостей вікової динаміки показників ехокардіографії у хворих на ГХ у порівнянні з нормотензивними особами.

Другий етап представляв собою ретроспективне дослідження хворих на ГХ, глибиною близько 5 років, з метою відтворення картини перебігу ГХ та її лікування у мешканців Поділля в умовах реальної медичної практики та пошуку можливих шляхів покращення діагностики та лікування АГ та гіпертензивного серця. Він завершувався невеликим за чисельністю (24 особи) когортним проспективним дослідженням, тривалістю один рік, з метою перевірки деяких висновків та гіпотез, зроблених раніше.

Перший етап включав клінічне обстеження значної кількості пацієнтів, яке доповнювалось проведенням інструментальних методів та визначенням генотипу АТР1. Дизайн дослідження передбачав включення послідовно всіх пацієнтів, які відповідали встановленим критеріям і зверталися по медичну допомогу до нашого лікувального закладу – ВОСКДРЗН. На нашу думку, це дозволяло забезпечити у групах обстежених статевий склад, показники антропометрії, вік, АТ та інші складові, які є типовими для хворих на ГХ мешканців Поділля. Серед обстежених було виділено 630 пацієнтів, хворих на ГХ, що відповідали критеріям включення і виключення. Вони склали основну групу. Ще 206 осіб з нормальними значеннями АТ та без ехокардіографічних ознак патології склали групу контролю. Таким чином, у перший етап дослідження було включено 836 осіб. Результати їх обстеження мали дати відповідь на питання про закономірності формування гіпертензивного серця і, зокрема, гіпертрофії лівого шлуночка.

При розробці методики аналізу отриманих даних ми виходили з того, що АГ є незаперечним фактором формування ГЛШ при ГХ. Але, в той же час, добре відомі випадки, коли тривале підвищення АТ не супроводжується ГЛШ. З іншого боку, встановлені гени, які можуть викликати гіпертрофію міокарда незалежно від АТ [136]. Крім того, є наукові докази того, що формування ГЛШ може випереджати виникнення АГ [140]. Отже, виконання певної генетичної програми впродовж життя може як попереджати, так і сприяти зростанню ММЛШ, при чому, ці процеси можуть відбуватись як у людей з нормальним, так і з підвищеним АТ. Саме це послужило основою для розробки такого способу аналізу отриманих даних, який би дозволив оцінити відмінності вікової динаміки нормотензивних та гіпертензивних осіб за показниками рівня систолічного та діастолічного АТ, маси тіла, розмірів та маси лівого шлуночка – параметрів, яким на даному етапі вивчення гіпертонічної хвороби надається ключове значення.

Для реалізації нашого задуму всіх обстежених контрольної та основної групи було розділено на 3 вікові групи згідно геронтологічної класифікації, що дозволяло простежити вікові особливості динаміки певних показників. Нам вдалося встановити, що у всіх вікових групах хворих на ГХ показники маси тіла були достовірно вищими, ніж серед хворих контрольної групи. Цей факт підтверджує загальновизнану роль ожиріння як фактору ризику АГ. Дещо несподіваною виявилась відсутність зростання маси тіла від молодшої вікової групи до старшої. Так само не було помічено вікової динаміки показників іММЛШ, хоча у хворих на ГХ іММЛШ був достовірно більшим, ніж у нормотензивних осіб навіть наймолодшої вікової групи.

На сьогоднішній день накопичено велику кількість даних, отриманих, в основному при обстеженні дітей чи підлітків, які показують, що в осіб з обтяженою у відношенні АГ спадковістю вже у ранньому віці маса тіла і маса міокарда вища, ніж у їх однолітків з необтяженою спадковістю. Отже, можна думати, що при формуванні таких фенотипів гіпертонічної хвороби, як АГ, ожиріння та ГЛШ, між ними існують не причинно-наслідкові зв’язки, а, швидше, асоціації, інтимні механізми яких залишаються невідомими. При цьому рівні маси тіла, АТ та ММЛШ, досягнуті у процесі реалізації генетичної програми, в подальшому майже не змінюються за відсутності активного втручання у процеси метаболізму.

Не зважаючи на велику кількість досліджень процесу гіперетензивного ремоделювання серця, одностайної точки зору в цьому питанні немає. За даними одних дослідників, впродовж життя маса серця здорових осіб залишається незмінною, хоча зменшується розмір порожнини ЛШ і зростає ФВ [142]. У противагу цьому опубліковані дані Lieb W. et al. [143]. Ці дослідники обстежили понад 5 тис. нащадків учасників Фремінгемського дослідження впродовж 16 років, зробивши при цьому по 4 УЗД дослідження серця кожному з учасників. В результаті було встановлено, що як у чоловіків, так і у жінок з факторами ризику (гіпертензія, ожиріння, діабет), вже у молодому віці ММЛШ значно вища, ніж у їхніх однолітків без факторів ризику. Впродовж 16 років було виявлено зростання ММЛШ як у пацієнтів без факторів ризику, так і з ними. При цьому спостерігався парадокс: у пацієнтів з факторами ризику відносний приріст ММЛШ (Δ%) був меншим, ніж у решти обстежених, хоча абсолютні значення приросту (у грамах) були вищими саме у пацієнтів з факторами ризику. Отримані нами дані непрямо підтверджують результати Lieb W. et al.. Адже відмінності антропометричних даних, рівнів АТ та іММЛШ навіть у наймолодших вікових підгрупах нормо- та гіпертензивних пацієнтів, а також відсутність помітної вікової динаміки цих показників вказує, що їх значення є з самого початку визначеними і не піддаються суттєвим коливанням впродовж доволі тривалого відрізку часу.

Невід’ємною частиною ремоделювання серця є зміни діастолічної функції. Одні з найбільш активних розробників концепції гіпертензивного серця, Slama M. et al. відзначають, що діастолічні розлади дуже часто супроводжують гіпертензивне серце. І, хоча інвазивне визначення діастолічного тиску залишається золотим стандартом діагностики, частіше за все для цього використовують ЕхоКГ та доплерографію. Завдяки цим методам та іншим сучасним технологіям – КТ та СМР, було показано, що діастолічні розлади – типове явище при гіпертензії, яке може виникати навіть раніше, ніж ГЛШ. Причинами діастолічної дисфункції вважають ішемію міокарда та фіброз [191]. У нашому дослідженні оцінка діастолічної функції методами ЕхоКГ та доплерографії показала, що як серед хворих на ГХ, так і серед нормотензивних пацієнтів групи контролю, були діастолічні порушення. Це вказує, що процес ремоделювання серця відбувається не тільки у гіпертензивних, але й у нормотензивних осіб. Проте, у гіпертензивних пацієнтів порушення діастоли більш виразні, на що вказують достовірно менше співвідношення Е/А та достовірно довша тривалість фази пасивного діастолічного наповнення шлуночка. Крім того, ці порушення у гіпертензивних пацієнтів виявлялись в усіх вікових групах, в той час, як у нормотензивних – переважно в осіб старшої вікової групи. Якщо вважати, що діастолічні порушення є, в першу чергу, проявом фіброзу – важливої складової ремоделювання, то можна зробити висновок, що у хворих на ГХ обидві складові процесу ремоделювання – гіпертрофія та фіброз міокарду більш виразні, ніж у контрольній групі.

На сьогоднішній день існують переконливі свідчення того, що вже у ранньому віці особи з обтяженою спадковістю щодо АГ мають певні фізичні відмінності від пацієнтів з необтяженим спадковим анамнезом. У них спостерігаються більші значення АТ, маси тіла, маси міокарда, рівня глюкози. Це відкриває можливості доклінічної діагностики підвищеного ризику. Проте, існуючі нині нормативи більшості показників не дозволяють розрізняти настільки незначні порушення. Тому ми пропонуємо поряд із загальновизнаними критеріями ГЛШ використовувати показник, який відображає адекватність маси лівого шлуночка рівню АТ, притаманному тій чи іншій особі. Такий підхід випливає з результатів вищезгаданого дослідження Framingham Offspring Study. У ньому було показано, що збільшена від початку маса лівого шлуночка асоціюється з появою додаткових факторів ризику, як у чоловіків, так і у жінок [143]. В продовження цього, дослідження MAVI показало, що неадекватна ММЛШ асоціюється зі збільшенням частоти несприятливих подій [168].

Нами було встановлено, що комбінований показник САТ×КДР значно краще корелює з МЛШ, ніж кожен з них окремо. Це дало можливість скласти рівняння регресії, за яким можна розрахувати належну величину ММЛШ та, врешті, показник адекватності ММЛШ. При цьому коефіцієнти кореляції між САТ×КДР та ММЛШ в групі контролю (r=0,59) та основній групі (r=0,57), були достовірними (p<0,001) та дуже близькими до отриманих у раніше виконаному дослідженні (r=0,55) [15].

У процесі проведення даного дослідження вдалося показати, що розраховані нами показники належної маси міокарду так само корелювали з фактичними величинами, як ті, що були отримані за допомогою рівняння De Simone et al. у дослідженні MAVI [168]. Більше того, між обома результатами розрахунку належних величин існувала сильна кореляція (r=0,79; p<0,001), а у подальшому було доведено, що неадекватний іММЛШ, визначений згідно запропонованого нами рівняння регресії є додатковим фактором ризику виникнення інфаркту міокарда у гіпертензивних осіб без ГЛШ.

Водночас, ми вдалися до спроби підвищити прогностичне значення добутку КДР та САТ за допомогою використання результатів інших методів вимірювання артеріального тиску, зокрема, ДМАТ, САМДМАТ та апланаційної тонометрії, оскільки існують свідчення, що ці методи мають перевагу в порівнянні з офісним вимірюванням АТ з точки зору предиктивної здатності щодо прогнозу перебігу гіпертензії.

В основі такого погляду лежать численні дослідження, під час яких було встановлено асоціації між деякими параметрами ДМАТ та такими проявами ГХ, як гіпертрофія лівого шлуночка, альбумінурія та судинними порушеннями. Проте, більш уважне вивчення цього питання показує, що у кожному з таких досліджень виявляються предиктори, які не підтверджуються результатами інших досліджень. Зокрема, одні автори вказують на прогностичне значення ранішнього підйому АТ [150], інші – на неадекватне нічне зниження АТ [219]. У деяких роботах були отримані протилежні результати, зокрема, Parati et al. [178] відмітили асоціацію між низькою варіабельністю АТ та несприятливими подіями, а Drayer et al. [82] такої асоціації не знайшли. У нашому дослідженні ми намагались знайти такий предиктор серед показників ДМАТ, який би дозволив підвищити інформативність рівняння регресії, запропонованого нами для обчислення адекватного іММЛШ. Для цього були вивчені асоціації між багатьма показниками ДМАТ та іММЛШ у 200 пацієнтів з нормальним та підвищеним АТ. При цьому було встановлено, що окремі показники дійсно мають достовірну асоціацію з іММЛШ. Проте навіть найвищі рівні кореляції, які демонстрували величини ДАТ\_пас (r=0,32; p<0,001), САТ\_пас (r=0,28; p<0,001) та ІГд\_пас. (r=0,32; p<0,001), виявилися несподівано низькими з огляду на очікування високої предиктивної значимості параметрів ДМАТ. Їх показники кореляції з іММЛШ були значно нижчими, ніж із добутком САТоф.×КДР (r=0,58; p<0,001). Також несподіванкою виявилась вагома роль показників АТ у нічний час доби. Щодо останнього, то можливо, що показники АТ, які реєструються вночі, є відображенням мінімального (впродовж доби) напруження систем регуляції гемодинаміки, що якраз і являється вирішальним з точки зору основного впливу на процеси ремоделювання.

Отже, звичайні показники ДМАТ не мають високої прогностичної цінності щодо значень іММЛШ та, зокрема, розвитку ГЛШ. Проте нам вдалося показати, що комбіновані показники, у яких замість САТоф. використовували інші величини, зокрема, середньодобовий систолічний АТ чи САТ в активний період доби, продемонстрували доволі високу кореляцію з іММЛШ (r=0,47 та r=0,50; p<0,001 відповідно), яка практично не відрізнялась від показників кореляції з САТоф×КДР (r=0,48; p<0,001). Таким чином, нами було встановлено, що заміна значень САТоф. на такі показники ДМАТ як СД\_САТ чи САТ\_акт. є цілком допустимою. Крім того, одержані дані продемонстрували що іММЛШ має достовірні асоціації з параметрами ДМАТ, які характеризують нічне навантаження тиском. До них, зокрема, відносяться ДІдіаст., САТ\_пас., ДАТ\_пас. та ІГд\_пас. Нам вдалося встановити, що після включення ДІдіаст. до раніше запропонованої формули прогнозування адекватної маси лівого шлуночка:

,

інформативність та прогностична цінність формули дещо підвищаться. При цьому рівняння регресії набуде такого вигляду:

Дослідження центрального тиску неінвазивними методами нині позиціонується як певна альтернатива традиційному визначенню АТ методом Короткова. Теоретичним підґрунтям такої точки зору служить те, що тиск в аорті краще, ніж тиск в дистальних артеріях пов’язаний із станом серця, а, отже, з потенціальним ризиком. Такі погляди підтримуються клінічними дослідженнями. Наприклад, дослідження CAFE (The Conduit Artery Function Evaluation Study) показало, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією зниження індексу аугментації та центрального аортального тиску асоціюється зі зменшенням ризику виникнення комбінованої кінцевої точки та ураження нирок [202]. Також вважають, що аналіз пульсової хвилі може бути корисним для виділення вікових особливостей гіпертензії. Зокрема, у молодших пацієнтів, у яких найбільший внесок у підвищення АТ робить спазм судин, спостерігається більш високий тиск аугментації. В старших осіб, навпаки, більше значення має склероз судин, при якому збільшується швидкість пульсової хвилі. Отже, апланаційна тонометрія являється перспективним методом для дослідження вікових аспектів перебігу ГХ.

Всього методом апланаційної тонометрії було обстежено 278 осіб: 128 представників групи контролю та 150 хворих на ГХ. Аналіз цієї вибірки не виявив відмінності від решти обстежених за показниками віку, росту, ваги, систолічного та діастолічного АТ, що дозволяє екстраполювати отримані результати на інших осіб, що увійшли у дослідження.

Було помічено, що показники AIx в обох групах демонстрували тенденцію до зростання із віком. Водночас у молодшій віковій групі AIx був значно вищим, ніж в групі контролю. Цей факт підтверджує раніше висловлену думку, що у молодих осіб, хворих на ГХ, у формуванні гіпертензії на перший план виходять механізми вазоспазму. З іншого боку, це створює можливість для ранньої діагностики захворювання у молодих осіб. Адже відомо, що у багатьох випадках навіть проведення численних додаткових обстежень не дозволяє впевнено установити діагноз у молодого пацієнта. У таких ситуаціях результати апланаційної тонометрії, зокрема, AIx можуть послужити додатковим аргументом. Це тим більше важливо у світлі нещодавно отриманих результатів мета-аналізу, який об’єднав дослідження MAVI та ще 6 подібних досліджень. В ньому було показано, що у групі регресу ГЛШ ризик несприятливих подій в 1,56 разів вищий за пацієнтів з відсутньою ГЛШ, хоча і нижчий за тих у кого такого регресу немає взагалі. У них він був в 1,96 разів вищий за пацієнтів без ГЛШ [205]. Отже, вчасне встановлення діагнозу може запобігти розвитку ГЛШ і тому проведення апланаційної тонометрії у пацієнтів молодого віку з АГ є дуже важливим. Нажаль, у осіб більш старшого віку (понад 45 років) AIx не продемонстрував такого діагностичного значення, як у групи молодих обстежених.

Було встановлено, що показник ШРПХ має схожу з AIx вікову тенденцію: вона зростає по мірі збільшення віку, як у нормотензивних осіб, так і в хворих на ГХ. При цьому в кожній з вікових підгруп значення ШРПХ були достовірно більшими у хворих на ГХ, ніж в групі контролю. Але, нажаль, вікові коливання були настільки великими, що встановити певну універсальну межу норми/патології було практично неможливо.

У 2007 році Європейськім товариством з вивчення гіпертензії та Європейськім товариством кардіологів було запропоновано межовий рівень ШРПХ, який складає 12 м/с. Проте, як справедливо відмічають P.Boutouyrie et al. цей рівень не враховує цілу низку факторів, що суттєво впливають на ШРПХ. Таким чином, існуючі на теперішній час методи інтерпретації даних апланаційної тонометрії не дозволяють швидко скористатись її потенціалом. Хоча існують рівняння регресії та номограми, згідно з якими можна визначити індивідуальну норму показників ШРПХ та AIx, для практичної діяльності вони малопридатні [64]. Це послужило стимулом для створення власної методики оцінки даних апланаційної тонометрії. При цьому ми виходили з того, що обидва параметри (ШРПХ та AIx) є індикаторами вікових змін, тому ми запропонували вираховувати показник добутку цих двох параметрів, а потім для зручності ділити на 20. При цьому значення параметра були дуже близькими до календарного віку. Тому цей показник був умовно названий «Індекс Віку Судин» (ІВС). Виявилося, що у нормотензивних пацієнтів рівень кореляції ІВС з календарним віком людини був надзвичайно високим (r=0,90; p<0,001). Важливо, що у більшості пацієнтів з ГХ ІВС був вищим за їх календарний вік, тому рівень кореляції ІВС з віком в них був нижчим (r=0,58; p<0,001). Важливою перевагою ІВС перед іншими показниками є його надзвичайна простота оцінювання: чим більше ІВС за календарний вік – тим вищий індивідуальний ризик. До того ж ІВС дозволяє наочно пояснити хворому результат апланаційної тонометрії, оскільки на підставі порівняння власного віку з показниками ІВС пацієнт легко усвідомлює власний ризик. Тож визначення ІВС не тільки полегшує лікарю інтерпретацію даних апланаційної тонометрії, але й сприяє кращому комплаєнсу пацієнта.

Враховуючи, з однієї сторони, – важливість даних апланаційної тонометрії для прогнозу хворого, а з іншої – малу поширеність цієї методики в Україні, великого значення набуває можливість обчислення основних показників, зокрема, AIx та ШРПХ за допомогою рівнянь регресії. В Європі проводились масштабні багатоцентрові дослідження, які дозволили створити такі рівняння, але країни СНД в цих дослідженнях участі не брали і тому встановлення можливості їх використання у мешканців України, зокрема, її Подільського регіону можна вважати актуальним завданням.

Нами був проведений порівняльний аналіз фактичних даних параметрів AIx75 та ШРПХ з розрахунковими, в результаті чого було встановлено, що відмінності за обома параметрами між фактичними і розрахунковими значеннями були статистично значущими. В результаті був зроблений висновок, що запропоновані алгоритми для мешканців Поділля мають обмежене значення.

Враховуючи важливу прогностичну роль даних апланаційної тонометрії, про що йшлося раніше, зрозумілий інтерес викликала можливість прогнозування маси міокарда лівого шлуночка на основі даних центрального тиску, оскільки тиск в аорті має більш тісний зв’язок зі структурними параметрами серця, ніж тиск у дистальних артеріях, зокрема, у брахіальній артерії.

Ми спробували у формулі для обчислення адекватної маси лівого шлуночка на основі офісного систолічного тиску та КДР замінити офісний САТ центральним систолічним аортальним тиском (ЦСАТ). Виявилось, що така заміна призвела до зростання коефіцієнту кореляції з 0,67 до 0,74; (p <0,001;). При цьому коефіцієнт детермінації моделі також покращився (R2 = 0,55 проти R2 = 0,53). Це дозволяє стверджувати, що по відношенню до маси міокарда ЛШ прогностична роль ЦСАТ перевищує можливості периферичного тиску.

Нещодавно Bell V. et al. була сформульована гіпотеза, згідно з якою аортальна жорсткість має безпосередній зв’язок з навантаженням на скорочувальний міокард, оскільки на розтягування стінок аорти витрачається частина потужності серцевого викиду. Проведене авторами гіпотези клінічне дослідження з використанням магнітно-резонансної серцевої томографії та апланаційної тонометрії показало, що незалежно від тиску підвищена аортальна жорсткість мала асоціацію з підвищеною масою лівого шлуночка [177]. Отже, отриманий нами результат узгоджується із запропонованою теорією.

Якщо діагностичне та прогностичне значення окремих показників ДМАТ та центральної пульсової хвилі продовжують вивчати, то ЕКГ вважається стандартним методом з цілком доведеною інформативністю. Починаючи з Фремінгемського дослідження і надалі було встановлено, що ГЛШ, діагностована методом ЕКГ є сильним предиктором серцево-судинної смертності. Цей висновок отримав підтвердження у більш пізніх дослідженнях [168]. З появою методів неінвазивної візуалізації серця і, в першу чергу – ЕхоКГ, значення ЕКГ суттєво зменшилось. Але простота, надійність та дешевизна цього методу продовжують приваблювати дослідників. Впродовж останніх десятиліть, окрім найбільш відомих амплітудних критеріїв діагностики ГЛШ, з’явилися методики, що дозволяють визначати ключовий кількісний показник, необхідний для встановлення діагнозу ГЛШ – масу міокарда лівого шлуночка. Серед них можна назвати рівняння De Vries, Wolf, Casale-Devereux, Rautaharju. Останній спосіб привернув нашу увагу тим, що він базується не тільки на амплітудних, але й на часових характеристиках елементів ЕКГ, що, згідно спостережень Hsieh B.P. et al. [115], сприяє підвищенню його інформативності. За висновками згаданих дослідників, цей критерій показав високу прогностичну цінність. Зокрема, встановлена згідно цього критерію ГЛШ супроводжувалась збільшенням ризику у 2,6 – 3,7 рази, в той час, як наявність «вольтажних» критеріїв підвищувала ризик, в середньому, у 1,4 – 2,0 рази. Оскільки нам не відомі вітчизняні роботи, присвячені вивченню інформативності даного критерію в Українській популяції, ми вирішили провести порівняльне дослідження інформативності двох найбільш відомих вольтажних критеріїв (Корнельского та Соколова-Лайона) та критерію Rautaharju, використовуючи у якості еталону іММЛШ, визначений на основі ЕхоКГ вимірювання за допомогою рівняння ASE. Оскільки визначення іММЛШ за методом Rautaharju проводиться за окремими формулами для чоловіків та жінок, набраних пацієнтів розділили згідно статі на 2 рівні групи: по 50 осіб кожну. Групи відповідали всім критеріям включення і значна частина цих пацієнтів входила до інших етапів дослідження, тож можна вважати, що отримані результати є типовими і для решти обстежених.

Аналіз діагностичної цінності вольтажних критеріїв показав їх невисоку чутливість, яка дорівнювала 25% у чоловіків та 17,2% у жінок для критерію Соколова-Лайона. Для іншого вольтажного критерію – Корнельського, чутливість склала 12,5% у чоловіків, хоча у жінок була вищою – 55,2%.

Специфічність вольтажних критеріїв була кращою, ніж чутливість. Відповідно для чоловіків та жінок, для критерію Соколова-Лайона вона становила 87,5% та 100%, а для Корнельського вольтажного критерію – 96,4% та 62%. Порівнюючи отримані дані з літературними джерелами можна дійти висновку про їхню тотожність. Зокрема, Cabezas M. et al. повідомляють про чутливість критерію Соколова-Лайона 22%, а Корнельського – 31% при специфічності 79% та 87% відповідно [74]. У дослідженні Gasperin et al. були отримані дещо вищі значення чутливості та специфічності, які становили 50% та 37% у випадку критерію Соколова-Лайона та 38% та 55% для Корнельського критерію [46], хоча навіть такі значення не можуть задовільнити своєю точністю.

У порівнянні з вище згаданими вольтажними критеріями кількісна оцінка іММЛШ за методом Rautaharju продемонструвала кращі показники чутливості, які сягали, за нашими даними, 87,5% для чоловіків та 72,4% для жінок. Втім, виявилось, що підвищення чутливості критерію негативно позначилось на його специфічності, особливо у чоловіків, у яких специфічність дорівнювала лише 28,6%. Разом з тим, у жінок даний критерій продемонстрував досить високі значення специфічності (61,9%), що ставить його у розряд найбільш інформативних засобів діагностики ГЛШ в амбулаторних умовах. На підтвердження цього свідчив майже повний збіг результатів іММЛШ, отриманих за результатами проведення ЕКГ з даними ЕхоКГ. Це вказує на можливість широкого використання формули Rautaharju для діагностики ГЛШ у жінок.

Нами було також досліджено відтворюваність даних іММЛШ при тривалому спостереженні, в результаті чого встановлено, що помилка при повторних обстеженнях (типу «тест-ретест») при оцінці іММЛШ вищезгаданим ЕКГ методом набагато менша, ніж при проведенні ЕхоКГ. При цьому не спостерігалось відмінностей у величині похибки між чоловіками та жінками. Це відкриває можливість використання ЕКГ для кількісної оцінки змін іММЛШ, адже стандартні вольтажні критерії у цьому плані взагалі не можуть бути корисними. Таким чином, можна рекомендувати ЕКГ контроль іММЛШ за формулою Rautaharju як метод динамічного спостереження за перебігом захворювання як у жінок, так і чоловіків.

Результатом першого етапу дослідження стало встановлення факту того, що навіть у хворих наймолодшої підгрупи (25-44 рр.) простежувались відмінності від їхніх нормотензивних однолітків за показниками маси тіла, маси міокарда та розмірів лівого передсердя. При цьому достовірних вікових відмінностей за цими показниками всередині груп хворих та контролю – не встановлено, що, з одного боку, вказує на початкову визначеність (можливо – генетично детерміновану) цих параметрів, а з іншого – на відносно невелику роль тривалості гемодинамічного навантаження тиском. Було встановлено, що порушення діастолічної функції, які мали тенденцію до прогресування з віком в обох групах, у групі хворих на ГХ були більш виразними, що дозволяє думати про те, що процес фіброзування, з яким пов’язують появу діастолічних порушень як у нормотензивних осіб, так і у хворих на ГХ, в останньому випадку має більшу інтенсивність. В результаті аналізу даних ехокардіографії та різних методів оцінки артеріального тиску було встановлено залежність між добутком систолічного артеріального тиску та КДР з одного боку та масою лівого шлуночка – з іншого. При цьому вдалося з’ясувати, що використання ДМАТ та апланаційної тонометрії дозволяє покращити показники встановленої кореляції, що вказує на важливе прогностичне значення цих методів не тільки з огляду на незворотні ускладнення, але й на такий прояв гіпертензивного серця, як гіпертрофія лівого шлуночка. Отримані результати дозволили запропонувати використання отриманих кореляцій для створення рівнянь регресії, що дозволяють визначати адекватну даному рівню АТ масу лівого шлуночка в окремо взятого хворого. Подальша перевірка показала, що за своєю предиктивною здатністю запропонований метод не поступається алгоритму, описаному De Simone G. et al. при тому, що обчислення за ним значно простіші.

Другий етап нашої роботи мав на меті виявити закономірності та особливості перебігу ГХ у мешканців Поділля, щоб на основі цього, намітити шляхи оптимізації медикаментозного лікування хворих на ГХ жителів Поділля. На нашу думку, вирішенню цієї задачі у найбільшій мірі відповідав ретроспективний дизайн дослідження. Проспективні дослідження, навіть при подвійному сліпому характері їх проведення не позбавлені певної штучності умов, у яких проходить експеримент, що, в результаті, може відображатися на кінцевих результатах. На пацієнта може впливати сам факт участі у дослідженні. Адже існує різниця у взаємостосунках між пацієнтом та лікарем, які встановлюються під час проведення клінічного дослідження та у загальній лікарській практиці. Це тягне за собою кращий комплаєнс в умовах дослідження, а, отже, і кращі результати лікування. Ми ж обрали ретроспективний характер дослідження, щоб уникнути цих впливів.

Була відібрана група пацієнтів, яких залучали у дослідження послідовно при встановлені їх відповідності критеріям включення-виключення впродовж певного часового проміжку (2010-2011 рр.), що сприяло, на нашу думку, більш точній відповідності параметрів набраної вибірки параметрам популяції Подільського регіону. В результаті чисельність вибірки склала 132 особи, серед яких було 45 жінок та 87 чоловіків. Згідно міжквартильної величини, 75% всіх обстежених спостерігались впродовж 32,9 – 84,4 міс., медіана – 59,0 міс. Тобто, тривалість спостереження більшості хворих наближалася до 5 років. У всіх хворих був детально вивчений анамнез з використанням розробленої нами анкети та вивчена медична документація (історії хвороби та амбулаторні картки), що дозволило встановити історію основного захворювання, зміни об’єктивного статусу та суб’єктивної самооцінки пацієнта впродовж періоду спостереження, наявність супутньої патології, характер лікування, що проводилося та вивчити спадковий анамнез. Детальне вивчення цієї інформації доповнювали дані повторних УЗД обстежень серця, вимірювання зросту та маси тіла, офісне вимірювання АТ, проведення ДМАТ, а також дослідження поліморфізму АТР1.

Аналіз даних антропометрії, офісних значень АТ та даних ЕхоКГ не виявив суттєвих відмінностей цих параметрів між вибірками першого та другого етапів (табл. 4.3), що вказує на однорідність всієї когорти пацієнтів, залучених до дослідження.

Результати антропометрії указували на велику поширеність ожиріння, яке встановлювали згідно значень ІМТ>30,0 серед обстежених пацієнтів (54,5%). Виявилось, що це найпоширеніший фактор ризику в мешканців Поділля. Поширеність ожиріння у них виявилась дещо меншою, ніж в аналогічному дослідженні грецької популяції (62,5%) [166], але більшою, ніж у гіпертензивних пацієнтів Африки (32,8%) [233], що демонструє суттєві міжпопуляційні відмінності.

Серед інших факторів ризику найпоширенішими виявились ІХС (14,7%) та цукровий діабет ІІ типу (11,4%). Розповсюдженість ІХС, виявлена в нашому дослідженні, значно менша, ніж за даними офіційної статистики, згідно з якими у 2008 році з 11,7 млн. хворих з АГ 5,3 млн. мали ІХС, що складає приблизно 45,1% [10]. Пояснюючи таку розбіжність ми звертаємо увагу на те, що, згідно критеріїв включення у дослідження, не включались хворі, що мали гемодинамічно значимі порушення ритму, вади клапанів, причиною яких дуже часто є ІХС. Крім того, не включали осіб, що перенесли великовогнищевий інфаркт міокарда. До того ж, ми встановлювали діагноз ІХС тільки при наявності верифікуючих даних таких методів як навантажувальне тестування та коронарографія. Втім, менша кількість випадків ІХС дозволяла краще діагностувати зміни серцево-судинної системи, асоційовані з гіпертонічною хворобою.

Вивчення розповсюдженості супутніх медичних проблем у мешканців Поділля, хворих на ГХ дозволило встановити, що лише 14% вважають ГХ своєю єдиною медичною проблемою, у решти має місце поєднана патологія, що значно ускладнює вибір АГТ і вимагає зводити до мінімуму кількість препаратів, що призначаються. Крім того, зрозуміло, що збільшення кількості препаратів у зв’язку з супутньою патологією значно збільшить ризик ускладнень і, відповідно, знизить прихильність до лікування. Збір інформації щодо характеру медикаментозної АГТ показав, що приблизно 25% всіх хворих не вважають за необхідне лікувати ГХ. При цьому сам факт повторних звернень до медичного закладу з метою цілеспрямованого обстеження серцево-судинної системи явно вказує на інформованість хворих щодо ГХ. Лікування решти хворих у своїй більшості показало свою неефективність з точки зору досягнення цільових значень АТ. Лише у 15% АГТ досягла успіху. Наші дані збігаються з даними, що наводять Коваленко В.М. та Корнацький В.М. Вони вказують, що серед чоловіків ефективне лікування АГ проводиться у 9,4% , а серед жінок – у 13,0% [10]. Американська статистика показує, що 35,1% гіпертензивних пацієнтів досягають мети лікування [212], що значно вище, ніж в Україні і, зокрема, на Вінниччині.

Оскільки наші пацієнти отримували як монотерапію, так і комбіновану терапію, нам удалося встановити, що відсоток невдач монотерапії (65%) був навіть нижчим, ніж комбінованої АГТ (84%). Втім, у даному випадку невелика кількість хворих, що лікувались, а, тим більше, тих, що лікувались ефективно, не дозволяла стверджувати, що монотерапія була ефективніша за комбіновану АГТ.

Розглядаючи гіпертензивне серце як мішень для терапевтичного втручання, ми мали вирішити проблему об’єктивізації динаміки ключового показника – іММЛШ. Відомо, що помилка в оцінці ММЛШ при повторних УЗД обстеженнях з інтервалом у декілька діб може складати до 30%, у той час, як величина можливого регресу ГЛШ, за даними літератури, не перевищує 15%. Тож для отримання достовірного результату необхідні великі об’єми вибірок. Крім того, нерівномірність інтервалів спостереження у ретроспективних дослідженнях, яким був другий етап нашої роботи, представляла додаткову перешкоду. Отже, за відсутності вирішення цієї проблеми не можна було сподіватись на отримання прийнятної оцінки динаміки іММЛШ у невеликій за об’ємом вибірці. Оригінальне вирішення було запропоноване авторами дослідження Framigham Offspring Study. У них також виникла проблема у зв’язку з необхідністю обробляти дані, отримані при 4 послідовних ЕхоКГ, виконаних з нестандартним вікном спостереження та на різному обладнанні. Для зменшення похибки вони використали натуральне логарифмування значень ММЛШ [143]. Ми запропонували іншу математичну обробку, сутність якої полягала в отриманні двох величин: середнього арифметичного значення іММЛШ за всі роки спостереження та показника динаміки ММЛШ, який обчислювався як середній (за всі роки спостереження) середньорічний зсув ММЛШ. Виконане перевірочне дослідження, під час якого намагались у тих самих хворих виявити зсуви ММЛШ традиційним способом – порівнюючи вихідні та кінцеві величини, та способом, запропонованим нами, показав більшу чутливість останнього. Результати цього дослідження були викладені у матеріалах публікації [16]. Тож у подальшому динаміку ММЛШ визначали за запропонованою методикою.

Останніми роками з’явились повідомлення авторів наукових робіт, в яких вказується на можливість досягнення антиремоделювального ефекту АГТ навіть за відсутності контролю за АТ. Серед цих публікацій увагу привертають результати дослідження PICXEL як одного з найбільш аргументованих. Згідно з ними, у групі комбінованої АГТ достовірно більший регрес ГЛШ спостерігався у пацієнтів з менш виразним гіпотензивним ефектом [162]. В огляді P.Pokharel, J.N.Bella наводять приклади суперечливих результатів щодо зв’язку між антигіперетензивним та антиремоделювальним ефектами [164]. Результати нашого дослідження указували на те, що статистично достовірний регрес ММЛШ відмічався лише у пацієнтів з ефективним контролем АТ. Співзвучні з нашими результати дослідження, проведеного Rodilla E. et al.. Як і в нашому дослідженні, вони спостерігали близько року за пацієнтами з ГЛШ, які отримували медикаментозну АГТ. За цей час іММЛШ зменшився зі 137 до 121 г/м (p<0,001), а основним фактором, з яким був пов’язаний регрес МЛШ, був рівень САТ за 24 години. Автори встановили, що у тої третини пацієнтів, які мали найбільше зниження САТ у порівнянні з тою третиною пацієнтів, які мали найменше зниження, регрес ГЛШ був у 4,49 рази (p=0,005) більш ймовірний [175].

Величина регресу, яку ми спостерігали (15,9 г/рік або 6,3%/рік) близька до значень, отриманих в інших дослідженнях: PICXEL – 4-11%, SILVHIA – 0,1 – 23г/м2. Отримані в окремих групах цих досліджень значні показники регресії, швидше за все, відображають короткочасний ефект, оскільки у найбільшому та найтривалішому з відомих нам досліджень – Framigham Offspring Study (тривалість 16 років, 5124 обстежених осіб), фактор лікування, навпаки, був предиктором більш швидкого приросту абсолютних значень ММЛШ як у чоловіків, так і у жінок, хоча відносно вихідних значень ММЛШ цей приріст був меншим, ніж у нормотензивних обстежених без факторів ризику [143]. Такі несподівані, здавалося б, результати на наш погляд просто пояснюються: гіпертрофія найчастіше спостергіається у людей з високим тиском, в них же можна очікувати її прогресування. Саме тому ці люди частіше вживають антигіпертензивні препарати, отже, в загальній популяції (нормо- та гіпертензивних осіб) у тих, хто вживає антигіпертензивні препарати приріст маси ЛШ найбільший.

Діастолічна функція являється непоганим маркером фіброзу міокарда – важливої складової гіпертензивного серця. Тому ми оцінювали її вихідний стан та динаміку впродовж терміну спостереження. Вважають, що порушення діастолічної функції є одним з найбільш ранніх проявів гіпертензивного серця, які можуть передувати не тільки порушенням систолічної функції, але й гіпертрофії міокарда. Наприклад, Palmieri et al. відмічали присутність діастолічних порушень у 33% пацієнтів без ГЛШ [124]. Матова Е.А. та співавт. також повідомляли про виявлені діастолічні порушення серед хворих на ГХ без ознак ГЛШ, хоча, за їхніми даними, десятирічний перебіг захворювання у більшій мірі порушував діастолічну функцію тих хворих, у яких діастолічна дисфункція була встановлена вже на початку спостереження [17]. Отримані нами результати показали присутність діастолічних розладів не у всіх пацієнтів, а лише у 54 зі 132, що склало 40,1%. Відсутність діастолічної дисфункції у частини пацієнтів може пояснюватись комплексом причин, серед яких різними дослідниками визначались вік, стать, ожиріння, наявність ГЛШ. Тому ми провели множинний регресійний аналіз з метою встановити найбільш впливові фактори виникнення діастолічних розладів. Виявилось, що регресія в цілому була достовірною (p<0,001), а серед названих факторів на Е/А статистично достовірно впливали наявність ожиріння (p=0,004) та вік (p=0,03). При цьому коефіцієнт детермінації моделі R2=0,27 був невисоким, що вказує на низьку прогностичну здатність рівняння регресії. З іншої сторони, це дозволяє припустити вплив інших факторів формування діастолічних порушень, які, нажаль, залишилися невідомими. Разом з тим, регресійний аналіз дозволив встановити найвагоміші фактори що впливали на формування діастолічної дисфункції у наших хворих. Це, в першу чергу, ожиріння та вік.

Інший показник діастолічної дисфункції – розмір ЛП, адже за відсутності значимої клапанної регургітації та порушень ритму ліве передсердя чутливо реагує на зростання кінцевого діастолічного тиску у лівому шлуночку. В середньому у групі даний показник не виходив за межі норми (38,4 мм), хоча у частини обстежених спостерігалась дилатація ЛП. Впродовж 5 років спостереження діастолічні розлади стали більш очевидними саме завдяки показнику ЛП, який достовірно збільшився до 41,2 (p=0,05). При цьому параметри ТМК змінились недостовірно, через що визначити погіршення діастолічних розладів не вдалося. Це зайвий раз підкреслює значення розмірів ЛП для оцінки діастолічної дисфункції.

Публікації минулих десятиліть повідомляли як про покращення діастолічної функції під дією АГТ при короткотривалому лікуванні [13], так і про відсутність позитивної динаміки [1]. Нам не вдалося встановити статистично достовірних змін параметрів ТМК, а середній розмір ЛП у наших пацієнтів достовірно збільшився. Отже, покращення діастолічної функції не спостерігалось. Отримані результати співзвучні з результатами інших тривалих спостережень за пацієнтами. Зокрема, у згаданому дослідженні Матової Е.А. та співавт. не вдалося встановити достовірних змін розмірів ЛП, при цьому співвідношення Е/А достовірно зменшилось за 10 років спостереження [17]. Водночас варто відзначити, що у тих наших пацієнтів, в яких було досягнуто цільових значень АТ, ми не встановили статистично значимих змін ЛП. Тобто, наші результати, з одного боку, вказують на принципову можливість активного впливу на діастолічні розлади за допомогою АГТ, а, з іншого, демонструють недостатню ефективність останньої.

Інтерес до ролі, яку відіграє спадковість у перебігу ГХ, був одним з аргументів на користь ретроспективного дизайну роботи, оскільки це дозволяло зв’язати певні риси перебігу захворювання з даними сімейного анамнезу. Хоча на сьогоднішній день доведена роль спадковості у виникненні ГХ, некласичний (неменделівський) тип її успадкування не дозволяє прогнозувати формування певних фенотипів хвороби, зокрема, ремоделювання серця та судин, рівень АТ, ймовірність інсульту і т.д. Причиною такого становища є велика чисельність генів і відповідних їм ланок патогенезу, які, в решті решт, визначають фенотип захворювання у певного індивідуума. Можна припустити, що у локальній популяції кількість генів, що задіяні у виникненні та формуванні ГХ значно менша, ніж кількість всіх можливих генів-прекурсорів. Отже, можуть існувати певні особливості успадкування, що визначають перебіг ГХ серед мешканців локальної спільноти. Тому є ймовірність виявити такі характерні особливості у відносно ізольованій популяції, зокрема, мешканців Поділля, тобто, осіб, які самі проживають на цій території та являються, як мінімум, третім поколінням нащадків мешканців Поділля. Ми визначали успадкування ГХ по лінії матері, батька та сібсів (братів або сестер). Оскільки розповсюдженість ГХ серед жінок та чоловіків (якщо брати до уваги всі вікові групи) приблизно однакова, можна очікувати, що ГХ буде з’являтись з рівною частотою у батьків та матерів обстежуваних хворих. Проте виявилось, що обтяженість анамнезу по лінії батька зустрічалась значно рідше (27 випадків, або 20,9%), ніж по лінії матері (65 випадків зі 129 обстежених, що складає 50,4%). Оцінюючи відношення шансів мати ГХ при тому, або іншому варіанті обтяженого анамнезу нескладно побачити, що ризик у 3,8 разів вищий, якщо в обстеженого є хвора мати, ніж коли є хворий батько (p<0,001 за критерієм χ2). Разом з тим, нам вдалося встановити, що серед дітей хворої на ГХ матері з рівною частотою народжуються діти чоловічої та жіночої статі, які в майбутньому хворітимуть на ГХ (відношення шансів 1,1; p=0,66 за критерієм χ2).

Можна припустити певний біологічний та фізіологічний зміст такого успадкування. Відомо, що жінки фертильного віку рідше хворіють на ГХ, ніж чоловіки, що пов’язують з так званими протективними особливостями жіночого організму. Отже, для того, щоб захворіти на ГХ, процеси дизрегуляції у жінки мають бути більш глибокими, ніж у чоловіка. Виразність дизрегуляції, в свою чергу, може бути пов’язана з більшою кількістю задіяних у патогенезі захворювання кандидатних генів, або з більш виразною аномалією цих генів. Тому при передачі такої спадковості від жінки, ймовірність виникнення фенотипу захворювання буде більшою, ніж при передачі від чоловіка.

Можливе і інше пояснення цього феномену, пов’язане з участю мутацій мітохондріальної ДНК, яка, як відомо, майже повністю успадковується від матері, оскільки гігантська яйцеклітина містить набагато більше мітохондрій, ніж маленький за розмірами сперматозоїд. Найбільш активно цю теорію розвиває група дослідників з США Shwartz F. et al. [148]. Втім, незалежно від механізмів цього феномену, отримані нами дані вказують, що роль кондуктора ГХ в більшій мірі належить жінці, ніж чоловіку. У літературі нам вдалося знайти лише одну публікацію, в якій викладені результати подібного дослідження [145]. В ній показано, що співвідношення матерів/батьків з гіпертензією становило: в афроамериканців – 81,7%/50,0%, в євроамериканців – 65,0%/44,9%, а у американських греків – 84,8%/48,3%. Наші результати (50,4%/20,9%) схожі за тенденцією, проте вказують на меншу роль спадковості (як по лінії матері, так і по лінії батька), ніж в американських етнічних групах. Для пояснення даної закономірності треба взяти до уваги наступні факти. Поширеність АГ суттєво різниться. В окремих ізольованих популяціях людей (індіанці, що мешкають в басейні Амазонки) [26] підвищений АТ не реєструється взагалі. В інших популяціях поширеність гіпертензії, в середньому, вища у країнах з промисловим розвитком, ніж у аграрних. Разом з тим, у сільських регіонах цих країн гіпертензія поширена не менше, тому слід припустити, що поширеність АГ зв’язана не стільки з розвитком промисловості як такої, скільки з міграцією населення, викликаною промисловістю і, в наслідок цього, поширенням мутацій, значна частина з яких може відноситись до мітохондріальної ДНК, оскільки саме вона успадковується тільки від жінки до її нащадків.

Існують роботи, які непрямо підтверджують таку гіпотезу. Встановлено, що мутаціями мітохондріальної ДНК пояснюється від 35 [230] до 55% всіх гіпертензій [17]. Виділені гени, мутації в яких зустрічаються особливо часто та асоціюються з гіпертензією у людини, зокрема: А10398G мутація гена MT-ND3, який кодує НАД-Н дегідрогеназу-3 [18], функціональний поліморфізм G866A гена промоутера роз’єднуючого білку (UCP-2) [36], мутації гена циркулюючого фактору зв’язування-6 [147, 70].

Результати нашого дослідження показали, що за більшістю показників таких як вік початку захворювання, частота кризів, частота виникнення інфарктів та інсультів, САТ, ДАТ, ІМТ, іММЛШ, хворі з обтяженою спадковістю не відрізнялись від пацієнтів з необтяженим анамнезом. Єдиним показником, який достовірно частіше зустрічався серед пацієнтів з обтяженим анамнезом, був показник неадкватної маси лівого шлуночка. В свою чергу, неадекватність маси лівого шлуночка збільшувала ризик виникнення інфаркту міокарда.

Треба відзначити, що параметру адекватності ММЛШ багатьма дослідниками надається роль індивідуального еталону. Відомі різні способи розрахунку належної (адекватної) ММЛШ. Для осіб без АГ у дослідженні MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis), що триває нині, було запропоноване рівняння, яке враховує зріст та масу тіла у якості вихідних параметрів для обчислення [209]. У дослідженні MAVI для розрахунку належної величини ММЛШ у пацієнтів з АГ використовували інший алгоритм, який враховував стать та індивідуальні значення УО та САТ. Алгоритм, запропонований нами, може бути використаний як у нормотензивних, так і у гіпертензивних пацієнтів. Проведення першого етапу дослідження дозволило визначити, що ключовий параметр нашого рівняння – добуток КДР та САТ добре корелює з іММЛШ (r=0,58; p=0,002).

Те, що добуток САТ та КДР має кореляцію з масою лівого шлуночка, було вперше описано нами ще перед початком даної роботи. Отриманий в іншій вибірці дуже подібний коефіцієнт кореляції (r=0,55; p<0,001) [15] вказує на невипадковість цієї залежності. Важливо, що належний іММЛШ мав сильну кореляцію (r=0,79; p<0,001) зі значеннями належної ММЛШ, обчисленої за допомогою рівняння, що використовувалось у дослідженні MAVI. У подальшому нами було встановлено, що у хворих на ГХ, які мають неадекватний іММЛШ, навіть за відсутності ГЛШ, мало місце додаткове обтяження прогнозу, що проявлялося збільшенням ризику виникнення у них ІМ у 5,2 рази.

Серед методів вивчення гіпертензивного серця генетичні дослідження з’явилися не так давно. Проте успіхи генетики зробили цю галузь досліджень однією з найбільш швидко прогресуючих. Серед понад півтори сотні генів, відомих як кандидатні гени гіпертензії, найбільшу увагу прикуто до тих, що визначають роботу систем, відповідальних за підтримання гомеостазу АТ. Йдеться, в першу чергу, про гени ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Поліморфізм – незначні відмінності у будові окремих генів, – часто пов’язують з відмінностями їх функції. Це явище притаманне, у числі інших, генам РААС. Одним з таких генів є ген, відповідальний за формування рецепторів до АТ-ІІ. Серед багатьох варіантів його поліморфізму найбільший інтерес викликає поліморфізм, пов’язаний з заміною аденіну на цитозин у положенні 1166. Починаючи з 1994 року, коли вперше з’явилися наукові свідчення щодо ролі цієї поліморфної ділянки, суперечки навколо її значення у виникненні та перебігу АГ і, зокрема, ГХ не припиняються. Це послужило стимулом до вивчення ролі А1166С поліморфізму серед мешканців Поділля. Слід зазначити, що багатьма дослідниками вказувалось на значну залежність результатів генетичних досліджень від популяції, в якій вони проводяться. Тому результати, отримані в інших регіонах, не можна переносити на популяцію Поділля. Вивчення поліморфізму гена АТР1 в Україні проводилось, за нашими даними, у таких регіонах, як Дніпропетровська область, Одеська, Чернівецька, Полтавська. При порівнянні отриманих нами результатів з даними інших дослідників (українських та закордонних), ми відмітили, що вони до певної міри співпадають. Зокрема, в усіх відомих нам вітчизняних роботах відмічається відносно менша розповсюдженість генотипу СС та алелі С. Так само, як і в інших вітчизняних [17] та зарубіжних дослідженнях [61], нами встановлена більша розповсюдженість генотипу СС та алелі С серед хворих на ГХ, ніж серед пацієнтів контрольної групи.

Існують суперечливі повідомлення щодо асоціації поліморфізму з рівнем АТ. Bonnardeux et al. [52] та деякі інші дослідники (Dansert et al., Spiering et al., Rubatu et al.) указували на асоціацію носійства С алелі з відносним (порівняно з носіями алелі А) підвищенням АТ. Інші автори (Castelano et al. [48] , Kikuya et al. [40]) не відмічали такої асоціації, а деякі дослідники повідомляли про протилежну асоціацію (Stankovic et al. [195]). Отримані нами результати показали наявність достовірної асоціації між поліморфізмом АТР1 та рівнем АТ, яка виражалась у збільшенні середніх значень САТ та ДАТ при носійстві алелі С. Цікаво, що простежувався паралелізм асоціацій поліморфізму з рівнем АТ та іММЛШ. Зокрема, згідно наших результатів, у носіїв алелі С іММЛШ був достовірно більший, ніж у носіїв алелі А. Подібні результати отримували й інші дослідники. Нещодавно Yu Jin et al. повідомили про достовірно більшу (приблизно на 6 г/м2) ММЛШ у носіїв алелі С порівняно з носіями алелі А [61]. Отже, можна зробити висновок, що за частотою окремих видів поліморфізму АТР1 та їх фізіологічним і патогенетичним значенням популяція мешканців Поділля подібна до інших популяцій як у нашій країні, так і за кордоном.

Іще однією цікавою знахідкою стало те, що у хворих носіїв алелі С значно частіше спостерігалася неадекватна маса лівого шлуночка, що можна використати як певний маркер носійства цієї алелі. З іншого боку, як зазначалося вище, неадекватна маса лівого шлуночка супроводжується більш високим ризиком виникнення інфаркту міокарда.

Оскільки процес лікування будь якого захворювання залежить не тільки від виразності ознак захворювання, але й від здатності хворого відповідати на лікування, ми досліджували, як впливає носійство того чи іншого варіанту поліморфізму на результати лікування. При цьому ключовими критеріями ефективності лікування вважали досягнення цільових значень АТ та регрес ММЛШ. Крім того, оцінювали динаміку ЛП, оскільки раніше було показано його високу чутливість до змін діастолічних властивостей ЛШ. В результаті було встановлено, що частка пацієнтів, у яких вдалося досягти цільових значень АТ була достовірно більшою (p<0,06) серед носіїв алелі С, ніж алелі А, хоча частки осіб з неповною чи відсутньою ефективністю лікування відрізнялась несуттєво. В літературі існують різні думки щодо ролі поліморфізму АТР1 у прогнозуванні ефективності лікування. Так, Jerzy Głuszek та Karolina Jankowska не знайшли зв’язку між антигіпертензивною активністю іАПФ та поліморфізмом АТР1 [106]. Сидорчук Л.П. та Амосова К.М. повідомляють про кращу відповідь носіїв СС генотипу на терапію іАПФ, в той час, як носії АА генотипу краще реагували на АРА. Існують повідомлення, що гіпертензивні пацієнти-носії АА генотипу краще відповідають на лікування АРА ірбесартаном з точки зору антигіпертензивного ефекту, а носії СС генотипу демонструють кращий регрес ГЛШ [29].

Згідно з нашими даними, серед носіїв алелі С досягнення цільових значень АТ асоціювалось з використанням АРА, а серед носіїв алелі А – з інгібіторуми АПФ, що до деякої міри суперечить результатам вище вказаних робіт. Водночас, деякі дослідження непрямо свідчать на користь отриманих нами даних. Зокрема, Spiering W. et al. повідомляли, що у осіб з алелем С у положенні 1166 гена АТР1 підвищена чутливість до ангіотензину II [193]. Van Geel P.P. et al. встановили, що при використанні інгібіторів АПФ чутливість рецепторів до А-ІІ у носіїв генотипу СС залишається високою [50], що може визначати недостатню ефективність іАПФ у носіїв СС генотипу. Отже блокада рецепторів до АТ-ІІ повинна бути більш ефективною у таких осіб, ніж зменшення його кількості. Паралельно з досягненням цільових значень АТ ми спостерігали достовірний регрес ММЛШ, на відміну від хворих з частково ефективною або неефективною АГТ, у яких достовірних змін ММЛШ не відмічалось. При чому, згідно наших даних, регрес ММЛШ відмічався частіше серед хворих, які приймали АРА ніж у тих, які використовували іАПФ. Таким чином, існують не тільки паралельні асоціації поліморфізму АТР1 з показниками АТ та ММЛШ, але й паралельна реакція (відповідь) цих показників на АГТ.

Оскільки нами не було виявлено відмінностей у динаміці розмірів ЛП у групах з різними варіантами лікування (використання АРА чи іАПФ), можна стверджувати, що ефективна АГТ будь яким з цих препаратів здатна попереджати діастолічні розлади. Адже у групах з неефективним лікуванням відмічалася незначна, але достовірна дилатація ЛП, що розглядалося як свідчення прогресування діастолічних розладів.

На основі аналізу отриманих даних був зроблений важливий висновок про наявність асоціацій між величиною зменшення АТ та маси лівого шлуночка – з одного боку, та поліморфізмом А1166С та видом лікування – з іншого. Він може мати певне практичне значення, в першу чергу, для прогнозування результатів лікування. Втім, факт існування такої асоціації вимагав перевірки у більш жорстких умовах, що спонукало до проведення проспективного порівняльного дослідження ефективності лікування інгібітором АПФ – раміприлом та антагоністом рецепторів до ангіотензину – олмесартаном. Планувалося перевірити гіпотезу Н1 про те, що будова гена А1166С впливає на результат лікування іАПФ/АРА. Відповідно, за нульову гіпотезу приймалося, що результати лікування не залежать від поліморфності гена А1166С. Тому необхідно було сформувати 2 максимально подібних групи хворих для реалізації нульової та альтернативної гіпотези (групи Н0 та Н1).

Планування дизайну дослідження випливало з результатів попередніх етапів роботи. Когорта хворих була сформована з осіб, які раніше обстежувались щодо поліморфізму АТР1, але не отримували активної АГТ впродовж останніх 2 місяців. Вибір у якості препаратів порівняння раміприлу та олмесартану диктувався даними попереднього аналізу анамнестичних даних пацієнтів, згідно з якими раміприл та олмесартан найчастіше використовувались нашими пацієнтами. Всього залучили до участі у дослідженні 24 хворих, хоча на етапі формування когорти було обстежено значно більшу кількість хворих. Це було пов’язано з цілеспрямованим відбором зв’язаних пар хворих, які мали відповідати один одному за статтю, віком, антропометричними даними, рівнем АТ, факторами ризику, геометрією та функцією міокарда, а також будовою гена А1166С. Указана кількість хворих (24 особи) була необхідною для формування рівних за чисельністю груп (по 12 осіб), які б включали, у свою чергу, рівні за чисельністю підгрупи (по 6 осіб), сформовані на основі наявності або відсутності алеля С у будові гена А1166С. Розподілення у групи лікування (олмесартаном чи раміприлом) проводилося простим чергуванням препаратів (олмесартан, раміприл, олмесартан, раміприл і т.д.), схеми титрування АГТ були однаковими, термін спостереження склав 52 тижні, період титрування тривав до 16 тижнів. Таким чином, дизайн дослідження у найбільшій мірі відповідав проспективному когортному.

Основними кінцевими точками були зрушення показників АТ та геометрії і функції серця від вихідного рівня, для чого використовували такі методи контролю, як офісне вимірювання АТ, самостійне моніторування АТ, ехо- та електрокардіографію. Отже, у якості кінцевих точок дослідження виступали сурогатні критерії. Втім, враховуючи загальновизнану прогностичну роль зменшення АТ та протидії гіпертензивному ремоделюванню серця, а також поставлену мету, можна ці критерії контролю вважати адекватними. Треба відзначити, що ЕКГ-контроль базувався на раніше зроблених висновках щодо перспективності використання методики кількісної оцінки іММЛШ Rautaharju для динамічного спостереження за хворими (Розділ 3.5). Тому другорядним завданням стала практична перевірка можливості використання методики Rautaharju у якості методу динамічного моніторингу показника іММЛШ. Також під час дослідження ретельно збиралися дані щодо виникнення побічних дій.

В процесі лікування нам вдалося досягти цільових рівнів АТ (як за даними офісного контролю АТ, так і за даними щоденників самостійного моніторування АТ) у 4 хворих групи Н0 та у 5 хворих групи Н1, тобто у 9 з 24 хворих (37,5%). Даний показник можна вважати доволі прийнятним, оскільки за даними статистики у такій країні, як США рівень контролю АТ сягає 35,1% [212]. Не менш важливо й те, що жодний пацієнт не був виключений через відсутність антигіпертензивного ефекту чи появу побічної дії. Відносно останніх, слід зазначити, що як у випадку раміприлу, так і олмесартану, їх тривале використання супроводжувалось нечастими та несерйозними побічними діями. Звичайно, враховуючи невелику кількість учасників дослідження, наші дані про побічні ефекти не могли претендувати на повноцінний аналіз всього спектру побічних дій раміприлу чи олмесартану, але в цілому вони були співзвучні даним літератури. Так, окремі пацієнти скаржились на такі явища, як запаморочення, м’язова слабкість симптоматична гіпотензія, які згідно інструкцій до вказаних препаратів є одними з найчастіших побічних дій. Таким чином, за сумою показників обидва варіанти лікування (на основі раміприлу та на основі олмесартану) можна визнати ефективними та безпечними. Разом з тим, аналіз показав, що використання раміприлу та олмесартану мають свої особливості, які, в решті решт, впливають на кінцевий результат лікування. Зокрема вдалося встановити, що при наявності генотипу АА гена А1166С гіпотензивний та антиремоделювальний ефект лікування раміприлу був кращим, ніж у випадку присутності алеля С. І навпаки, використання олмесартану супроводжувалось більш помітним зниженням АТ та зменшенням маси лівого шлуночка у пацієнтів з генотипом АС чи СС. Вплив поліморфізму гена А1166С, за нашими даними, був більш виразним при використанні олмесартану, ніж раміприлу. Не виключено, що з цим була пов’язана відсутність суттєвих відмінностей у результатах лікування між групами Н0 та Н1.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми – покращення прогнозування перебігу та підвищення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу мешканців Подільського регіону України шляхом подальшого розвитку концепції гіпертензивного серця, використовуючи дослідження спадковості, поліморфної будови гена АТР1, показників ехокардіографії, офісного артеріального тиску, добового моніторування артеріального тиску, апланаційної тонометрії і визначення на їх основі показників адекватної маси міокарда лівого шлуночка, розроблення диференційованих підходів до застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та антагоністів ангіотнезинових рецепторів з урахуванням відмінностей їх впливу на пацієнтів з різним варіантом будови гена АТР1.
2. Як у нормотензивних пацієнтів, так і у хворих на гіпертонічну хворобу маса міокарда лівого шлуночка у найбільшій мірі визначається добутком систолічного артеріального тиску та кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (r=0,58;p=0,002). Методи апланаційної тонометрії та добового моніторування АТ дозволяють, у порівнянні з офісним АТ, підвищити інформативність моделі R2 з 0,32 до 0,41. У пацієнтів з тривалим (5-18 років) стажем гіпертонічної хвороби результати самооцінки АТ підвищують інформативність цієї моделі R2  до 0,50.
3. Хворі на гіпертонічну хворобу кожної з вікових підгруп: 25-44 рр., 45-64 рр. та 65 і більше років, статистично значимо (p<0,05) відрізняються за показниками кінцевого діастолічного розміру, товщини міокарда задньої стінки, мішлуночкової перетинки, індексу маси лівого шлуночка, діаметру лівого передсердя від відповідних їм за віком осіб із нормальним тиском. Водночас не виявлено статистично значимих відмінностей між віковими підгрупами кожної з груп спостереження (p>0,05), що вказує на високу стабільність цих параметрів по відношенню до впливу віку та тривалого навантаження артеріальним тиском.
4. Наявність гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ГХ збільшує ймовірність інфаркту міокарда в 4,2 рази (χ2=7,12; p=0,008). Досягнення цільових значень АТ дозволяє у 4,1 рази зменшити ймовірність інсульту (χ2=3,80; p=0,05). По відношенню до ризику виникнення інфаркту міокарда вплив цього фактору виявився недостовірним, але встановлено асоціацію регресу гіпертрофії лівого шлуночка із досягненням цільового АТ.
5. Неадекватність маси лівого шлуночка рівню артеріального тиску у хворих на ГХ підвищує ризик інфаркту міокарда у 5,2 рази (p=0,02) та мозкового інсульту у 2,1 рази (p=0,05). Особливо високий ризик виникнення інфаркту міокарда у пацієнтів з нормальною, але неадекватною рівню АТ масою лівого шлуночка (більше у 5,7 разів, p=0,004).
6. Обтяження анамнезу за гіпертонічною хворобою по лінії матері збільшує у 2,74 рази (p=0,04) ризик неадекватно великої маси міокарда у порівнянні з хворими, що мають анамнез, обтяжений по лінії батька. Це доводить факт існування так званої материнської компоненти успадкування гіпертонічної хвороби у мешканців Поділля. У пацієнтів, які мають обох батьків хворих на гіпертонічну хворобу, ймовірність неадекватної маси міокарда лівого шлуночка збільшується у 4,09 рази (p=0,02).
7. Присутність алелі С у гені АТР1 , як у нормотензивних осіб, так і у хворих на ГХ, асоціюється із зростанням рівню офісного АТ та з достовірним збільшенням у них індексу маси лівого шлуночка.
8. Антигіпертензивна та антиремоделювальна активність інгібітору АПФ раміприлу вища у хворих на гіпертонічну хворобу носіїв генотипу АА гена АТР1, в той час як у носіїв алелі С кращі результати одержані при використанні антагоніста АТР1 олмесартану. Залежність ефективності лікування від поліморфізму А1166С є більш вираженою при використанні антагоністів ангіотензинових рецепторів, ніж інгібіторів АПФ.

**Практичні рекомендації**

1. З метою прогнозування ризику виникнення інфаркту міокарда і, таким чином, підвищення ефективності заходів вторинної профілактики, у хворих на гіпертонічну хворобу рекомендується розраховувати індивідуальне максимально допустиме значення індексу маси лівого шлуночка за формулою .
2. Для зменшення похибки в оцінці зсувів параметрів ЕхоКГ при повторному вимірюванні параметрів структури та функції серця при тривалому (багаторічному) спостереженні рекомендується визначати показник середньорічної динаміки протягом всього періоду спостереження. Позитивні значення вказують на зростання гіпертрофії, а негативні – на зворотний її розвиток.
3. Для підвищення ефективності лікування хворих на ГХ рекомендується враховувати поліморфізм гена АТР1. Зокрема, при використанні антагоністів АТР1 кращого антигіпертензивного та антиремоделювального ефекту можна очікувати у носіїв алелі С.
4. Для здійснення динамічного спостереження за змінами маси лівого шлуночка рекомендується використовувати ЕКГ метод Rautaharju, оскільки за відтворюваністю та простотою проведення ця методика має перевагу над ехокардіографією. У жінок метод Rautaharju також розглядається як рівнозначна заміна ехокардіографії у випадку неможливості провести останню, оскільки у них оцінка маси міокарда лівого шлуночка за допомогою ЕКГ за своєю точністю не поступається ехокардіографії.
5. Обтяження гіпертензивного анамнезу по лінії обох батьків слід розглядати як додаткове показання для проведення ехокардіографії при скринінгових обстеженнях, оскільки це значно збільшує ймовірність неадекватного індексу маси міокарда лівого шлуночка.

**Список використаних джерел**

1. Визир В.А. Персистенция дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при лечении эналаприлом // В.А. Визир, А.Е. Березин // Серце і судини. – 2005. - №2(10). – С.40-45.
2. Генотип рецептора до ангіотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості / В.М. Жебель, О.Л. Старжинська, Ю.О.Гефтер [та ін.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – №1 (3). – С.24-29.
3. Гефтер Ю.О. Стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від варіанта генотипу рецепторів ангіотензину II 1-го типу та наявності судинних ускладнень / Ю. О. Гефтер, В. М. Жебель // Галиц. лікар. вісн.. - 2006. - 13, № 1. - С. 20-24
4. Гефтер Ю.О. Клініко-діагностичне та патогенетичне значення поліморфізму гена рецептора ангіотензину ІІ першого типу та В-натрійуретичного пептиду у хворих на гіпертонічну хворобу, які перенесли інфаркт міокарда та мозковий інсульт: дис. канд. мед. наук : 14.01.11 / Гефтер Юлія Олександрівна. – К., 2007. – 140 с.
5. Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // УКЖ. – 2008. - №4. – С. – 34-39.
6. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. – Днепропетровск, 2005. - 200с.
7. Дудник С. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози — невтішні / Світлана Дудник // Медична газета України «Ваше Здоров’я» . – 2015. ­– №1-2. – С.18-19.
8. Кайдашев И.П. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа связан с развитием эссенциальной артериальной гипертензии / И.П. Кайдашев, Л.Г. Савченко, М.С. Расин // Матеріали ХV з'їзду терапевтів. — Київ, 2004. — С. 171-172.
9. Ковалева О.Н. Методические подходы к выявлению гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с использованием эхокардиографии / О.Н. Ковалева, А.А. Янкевич, О.А. Нижегородцева, Ю.И. Латогуз // УКЖ. – 2005. - №4. – С.119-125.
10. Коваленко В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // УКЖ. – 2010. - № 6. – С.7-12.
11. Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Артериальная гипертензия, 2004.- Т.10. - №1.
12. Курбанова Д.Р. Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / Д.Р. Курбанова, Н.З. Срожидинова, Н.Б. Турсунова, М.Р. Елисеева // Кардиоваск. терапия и профил. – 2009. - №3. – С.41-46
13. Лечение диастолической дисфункции левого желудочка при артериальной гипертензии: эффективность комбинированной терапии лозартаном и эналаприлом по сравнению с монотерапией лозартаном / А.А. Кастанаян, Н.Ю. Неласов, Н.Н. Старикова [та ін.] // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т.2. - №4. – С.160-163.
14. Лозинський С.Е. Артеріальний тиск і гіпертрофія лівого шлуночка в загальній популяції. Прогностичне значення та взаємозв’язки / С.Е. Лозинський // Сімейна медицина. – 2010. - № 3 (33). – С.71-75.
15. Лозинський С.Е. Дослідження взаємозв’язків артеріального тиску, росту, маси тіла та параметрів ехографічної кардіометрії у здорових осіб та хворих на гіпертонічну хворобу / С.Е. Лозинський, В.М. Жебель // Український терапевтичний журнал. – 2006. – №2. – С.27-29.
16. Лозинський С.Е. Як оцінювати ультразвукову динаміку геометрії серця? / С.Е. Лозинський // Укр. Рад. Журнал. – 2011. – Т.19. – С.401-406.
17. Матова Е.А. Десятилетняя динамика показателей диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Е.А. Матова, С.В. Павленко, Е.П. Свищенко, Л.А. Мищенко // УКЖ. – 2011. - №6. – С.53-58.
18. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І.М. Горбась, О.О. Смирнова, І.П. Кваша, А.П. Дорогой // Артериальная гипертензия. – 2010. - №6(14). – С. 51-67.
19. Приходько В.Ю. Гемодинамічні механізми формування гіпертензивного серця в похилому і старечому віці: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Київ, 2005. – 45с.
20. Проблеми здоров’я і тривалості життя в сучасних умовах / А.П. Дорогой, Т.С. Манойленко, І.Л. Ревенько, Г.М. Дорохіна. – К.: Гордон, 2017. – 300 с.
21. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Элисдэйр Райдинг ; пер. с англ. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2012. – 280с.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / Ю.О. Реброва // Москва: Медиасфера, 2006. – 312с.
23. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. / Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М. [та ін.]. – Київ: «ТОВ Бізнес Поліграф», 2008. – 80 с.
24. Сакович О.О. Успадкування поліморфних генотипів гена рецептора ангіотензину II 1-го типу та фактори ризику розвитку гіпертонічної хвороби у жінок, які проживають у Вінницькій області / О. О. Сакович, В. М. Жебель, А. Ф. Гуменюк // Запорож. мед. журн. - 2011. - 13, № 4. - С. 44-47.
25. Сакович О.О. Поліморфізм рецептора ангіотензину ІІ першого типу та рівні натрійуретичних пептидів у жінок післяменопаузального віку з гіпертонічною хворобою: неускладненою та ускладненою хронічною серцевою недостатністю: дис. канд. мед. наук : 14.01.11 / Сакович Олена Олександрівна. – К., 2012. – 180 с.
26. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко. – Киев, 2002. – 504с.
27. Сидорчук Л.П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // УКЖ. – 2009. - №5 (10). – С.35-51.
28. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 288с.
29. Смирнова М.Д. Молекулярно-генетические аспекты развития, дифференциальной диагностики и возможностей патогенетической терапии гипертрофии левого желудочка при гипертонической болезни и гипертонической кардиомиопатии: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец.14.01.05. – Москва, 2010. – 20 с.
30. Тихонова С.А. Полиморфизм генов рецептора ангиотензина-ІІ 1-го типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни / С.А. Тихонова // УТЖ. – 2008. - №3. – С.61-66.
31. Удовиченко М.М. Вплив ARG389GLY поліморфізму гена B-1 адренорецепторів на показники артеріального тиску у пацієнтів із серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка / М.М. Удовиченко, Ю.С. Рудик // Новости медицины и фармации. – 2014. - №3 (35). – С.41-44.
32. Целуйко В.Й. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина ІІ 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью / В.Й.Целуйко, Т.Р. Брегвадзе, Н.Е. Мищук, З.С. Вашакидзе // УКЖ. – 2013. – №4. – С.21-27.
33. Целуйко В.Й. Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, ангіотензинперетворюючого ферменту та рецептора ангіотензину ІІ типу 1 у хворих на ішемічну хворобу серця з артеріальною гіпертензією / В.Й.Целуйко, Л.М. Яковлева // Артериальная гипертензия. – 2013. - №6 (32). – С.28-33.
34. Шляхто Е.В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни / Е.В.Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 04. – №3.
35. 825T allele of the G-protein [beta]3 subunit gene (GNB3) is associated with impaired left ventricular diastolic filling in essential hypertension //Journal of Hypertension / J. Jacobi, K. Hilgers, M. Schlaich [et al.] // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17(10). – P.1457-1462.
36. A common polymorphism of uncoupling protein 2 gene is associated with hypertension / Q. Ji, H. Ikegami, T. Fujisawa [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol.22. – P.97–102.
37. A gender difference in the association between salt sensitivity and family history of hypertension / S. Kojima, K. Murakami, G. Kimura [et al.] // Am J. Hypertension. – 1992. – Vol.5 (1). – P.1-7.
38. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A.U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 41– 46.
39. A multilocus approach to the antihypertensive pharmacogenetics of hydrochlorothiazid / A.H. Maitland-van der Zee, S.T. Turner, G.L. Schwartz [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol.15. – P.287-293.
40. A/C 1166 gene polymorphism of the Angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama study /M. Kikuya, Sugimoto K., Katsuya T. [et al.] // Hypertension Research. – 2003. – Vol.26(2). – P.141-145.
41. A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor, blood pressure and arterial stiffness in hypertension / S. Gardier, M. Vincent, P. Lantelme [et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol.22 (11). – P. 2135-2142.
42. Age−race subgroup compared with renin profile as predictors of blood pressure response to antihypertensive therapy / R.A. Preston, B.J. Materson, D.J. Reda [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P.1168−1172.
43. Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions / D.W. Kitzman, K.H. Sheikh, P.A. Beere [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 18 (5). – P.1243–1250.
44. Ambulatory and Home Blood Pressure Normality in the Elderly Data From the PAMELA Population / R. Sega, G. Cesana, C. Milesi [et al.] // Hypertension. – 1997. – Vol. 30. – P. 1-6.
45. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high LV mass / V. Palmieri, G. de Simone, M.J. Roman [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 34. – P. 1032–1040.
46. An analysis of electrocardiographic criteria for determining left ventricular hypertrophy / C.A. Gasperin, H. Germiniani, C.R. Facin [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2002. – Vol.78 (1). – P.72-83.
47. Angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism in Egyptian adult hemodialysis patients / H. El-banawy, R. Bedair, A. Mohammed // Alexandria Journal of Medicine. – 2015. – Vol.1. – P.1-7.
48. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism. Relationships with blood pressure and cardiovascular dtructure / M. Castelano, M.L. Muiesan, M. Beschi [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol.28. – P.1076-1080.
49. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in Calabar and Uyo cities, Nigeria / M.E. Kooffreh, C. I. Anumudu, R. Duke [et al.] // Indian J. Hum. Genet. – 2013. – Vol.19(2). – P. 213–218.
50. Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphism Is Associated With an Increased Response to Angiotensin II in Human Arteries / P. P. van Geel, Y.M. Pinto, A. A. Voors [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol.35. – P.717-721.
51. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis / J.L. Wang, L. Xue, P.P. Hao [et al.] // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2010. – Vol.11. – P.127-135.
52. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeimemaitre [et al.] // Hypertension. – 1994. – Vol.24. – P.63—69.
53. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism determines the antiproteinuric and systemic hemodynamic effect of enalapril in patients with proteinuric renal disease. Austrian Study Group of the Effects of Enalapril Treatment in Proteinuric Renal Disease / M. Haas, N. Yilmaz, A. Schmidt [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 1998. – Vol.21. – P.66-69.
54. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device / J.H. Janner, N.S. Godtfredsen, S. Ladelund [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2010. – Vol.23. – N. 2. – P.180-185.
55. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol.39 (1). – P.10-15.
56. Arnett D.K. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment: detailing disciplinary dissonance / D.K. Arnett, S.A. Claas // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol.10(8). – P.1295-1307.
57. Arterial Stiffness and Wave Reflection Sex Differences and Relationship With Left Ventricular Diastolic Function / C. Russo, Zh. Jin, V. Palmieri [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol.60. – P.362-368.
58. Arterial wave reflection and subclinical left venricular systolic dysfunction / C. Russo, Z. Jin, Y. Takei [et al.] // Journal of Hypertension. – 2011. – Vol.29 (3). – P.574-582.
59. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure / G.M. London, J. Blancher, B. Pannier [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol.38 (3). – P.434-438.
60. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging / Z.B. Popovic, D.H. Kwon, M. Mishra [et al.]// J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol.21. – P.299 –1305.
61. Association of left ventricular mass with AGTR1 A1166C polymorphism / Y. Jin, T. Kuznetsova, L. Thijs [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2012. – Vol.25 (4). – P.472-478.
62. Associations of genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system with central aortic and ambulatory blood pressure in type 2 diabetic patients / L.U. Ljungberg, C.J. Östgren, F.H. Nyström, T. Länne // Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System. – 2014. – Vol. 15(1). – P. 61 –68.
63. Berk B.C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B.C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P.568 –575.
64. Boutouyrie P. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values / P. Boutouyrie, S.J. Vermeersch // European Heart Journal. - Vol.31. – N. l9. – P. 2338-2350.
65. Burke V. Family history as a predictor of blood pressure in a longitudinal study of Australian children / V. Burke, M.P. Gracey, L.J. Beilin, R.A.K. Milligan // J Hypertens. – 1998. – Vol.16(3). – P.269–276.
66. Cameron V.A. Angiotensin Type-1 Receptor A1166C Gene Polymorphism Correlates With Oxidative Stress Levels in Human Heart Failure / V. A. Cameron, T. J. Mocatta, A. P. Pilbrow [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol.47. – P.1155-1161.
67. Cardiac and renal hyperplasia in newborn genetically hypertensive rats / S.C. Pang, C. Long, M. Poirier [et al.] // J. Hypertens. – 1986. – Suppl. 4. – P.119–122.
68. Caruso G. Blood pressure and left ventricular mass index in normotensive hyperparathyroid patients versus healthy controls /G. Caruso // Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – Suppl. 2. – P. 208.
69. Chrysant S.G. The antihypertensive effectiveness and safety of dual RAAS blockade with aliskiren and valsartan / S.G. Chrysant // Drugs Today (Barc). – 2010. – Vol.46 (3). – P.151-162.
70. Circulating coupling factor 6 in human hypertension: role of reactive oxygen species / T. Osanai, S. Sasaki, T. Kamada [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 2323–2328.
71. Classification of Blood Pressure Levels by Ambulatory Blood Pressure in Hypertension / A. Bur, H. Herkner, M. Vlcek [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol.40. – P.817-822.
72. Clinical variables, not RAAS polymorphisms, predict blood pressure response to ACE inhibitors in Sardinians / F. Filigheddu, G. Argiolas, E. Bulla [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2008. – Vol.9. – P.1419-1427.
73. Comparison of Interstudy Reproducibility of Cardiovascular Magnetic Resonance with two-dimensional Echocardiography in Normal Subjects and in Patients with Heart Failure or left Ventricular Hypertrophy / F.Grothues, G.C.Smith, J.C.Moon et al. // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P.29-34.
74. Comparison of the sensitivity and specificity of the electrocardiography criteria for left ventricular hypertrophy according to the methods of Romhilt-Estes, Sokolow-Lyon, Cornell and Rodríguez Padial / M. Cabezas, A. Comellas, G. J. Ramon [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 1997. – Vol.50 (1). – P.31-35.
75. Cruickshank J.M. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy / J.M. Cruickshank, J. Lewis, V. Moore, C. Dodd // J. Hum. Hypertens. – 1992. – Vol.6(2). – P.85-90.
76. Dahlöf B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / B. Dahlöf, K. Pennert, L. Hansson // Am. J. Hypertens. – 1992. – Vol.5(2). – P.95-110.
77. Dekkers J.C. Differential influence of family history of hypertension and premature myocardial infarction on systolic blood pressure and left ventricular mass trajectories in youth / J.C. Dekkers, F.A. Treiber, J. Kapuku, H. Snieder // Pediatrics. – 2003. – Vol.111 (6 Pt.1). – P.1387-1393.
78. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method / R.B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. - Vol. 55. - P. 613-618.
79. Diagnostic and prognostic utility of ECG for left ventricular hypertrophy defined by MRI in relationship to ethnicity: the Multy-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / A. Jain, H. Tandri, D. Dalal [et al.] // American Heart Journal. – 2010. – Vol.159(4). – P.652-658.
80. Diez J. A translational approach to hypertensive heart disease / J. Diez, E.D. Frohlich // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P.1-8.
81. Diez J. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease / J. Diez, A. Gonzalez, B. Lopez, R. Querejeta // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2005. Vol. 2. – P. 209–216.
82. Disparate relationship between blood pressure and left ventricular mass in patients with and without left ventricular hypertrophy / J.I.M. Drayer, J.M.  Gardin, D.D. Brewer [et al.] // Hypertension. – 1987. – Vol. 9 (Suppl II). – P.61-64.
83. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures / S.F. Nagueh, K.J. Middleton, H.A. Kopelen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30(6). – P.1527–1533.
84. Echocardiographic left ventricular mass and electrolite intake predict arterial hypertension / G. De Simone, R.B. Devereux, M.J. Poman [et al.] // Ann. Intern. Med. - 1991. – Vol. – 114. P. 202–209.
85. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on blood pressure response to antihypertensive treatment / J. Xiao, Sh. Hai-hui, L. Gang [et al.] // [Chinese Medical Journal. – 2007. – Vol.120. – No. 9. – P.](http://www.cmj.org/Periodical/IssueList.asp?pyear=2007&pissue=9&pvol=120&pjournal=Chinese%20Medical%20Journal) 782-786
86. Effect of tissue harmonic imaging and contrast upon between observer and test–retest reproducibility of left ventricular ejection fraction measurement in patients with heart failure / G.A.Whalley, G.D.Gamble, H.E. Walsh et al. // Eur J Heart Failure. – 2003. – Vol.6. – N.1. – P.85-93 (6)
87. Effects of AGTR1 gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan / S. De Denus, M. Zakrewski-Yakubiak, M.P. Dube [et al.] // Ann. Pharmacother. – 2008. – Vol.42(7). – P.925-932.
88. Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects / G. Pela, G. Regolisti, P. Coghi [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2004. – Vol. 5(4). – P.262–271.
89. Electrocardiographic estimate of left ventricular mass versus radiographic cardiac size and the risk of cardiovascular disease mortality in the epidemiologic follow-up study of the First National Health and Nutrition Examination Survey / P.M. Rautaharju, A.Z. LaCroix, D.D. Savage [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1988. – Vol.62. – P.59- 66.
90. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial / S. Mac Mahon, G. Collins, P. Rautaharju [et al.] Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol.63. – P.202 - 210.
91. Epidemiology of masked and white-coat hypertension: the family-based SKIPOGH study / H. Alwan, M. Pruijm, B. Ponte [et al.] // PLoS ONE . – 2014. – Vol.9 (3). – e92522.
92. ESH/ESC (2013) The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2013. – Vol.34. – P.2159-2219.
93. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function / C.-H. Chen, E. Nevo, B. Fetics [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol.95. – P.1827-1836.
94. Ethnic differences in aortic pulse wave velocity occur in the descending aorta and may be related to vitamin D / M. Rezai, A. Wallace, N. Sattar [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol.58. – P.247-253.
95. Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index / J.A. Chirinos, J.G. Kips, M.J. Roman [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol.57. - P.1108-1116.
96. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] / // Eur. Heart J. – 2006. - Vol.27. – P.2588—2605.
97. Fagard R.H. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment / R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs, S. Wouters // Hypertension. – 2009. – Vol.54. – P.1084-1090.
98. Familial aggregation of blood pressure: a population based family study in eastern Finland / R.M. Fuentes, I-L. Notkola, S. Shemeikka [et al.]// Journal of Hum. Hypertension. – 2000. – Vol.14. – P.441-445.
99. Familial burden of hypertension and its effect on blood pressure levels, insulin resistance and intracellular ions in Greek offspring / I.M. Tziolas, M.I. Pikilidou, Zebekakis P.E. [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2009. – Vol 3(2). – P.141-149.
100. Familial Predisposition of Left Ventricular Hypertrophy / H. Schunkert, U. Brockel, C. Hengstenberg [et al.]// J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – N6. – P. 1685-1691.
101. Feihl F. Hypertension and microvascular remodelling / F. Feihl, L. Liaudet, B.I. Levy, B. Waeber // Cardiovasc. Res. ­– 2008. – Vol. 78. – P.274 –285.
102. Filigheddu F. Pharmacogenomics of essential hypertension: are we going the right way? / F. Filigheddu, C. Troffa, N. Glorioso // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2006. – Vol.4. – P.7-15.
103. Flaa A., Kjeldsen S.E. Are all the hypertensives made equal? / A. Flaa, S.E. Kjeldsen // Herz. – 2006. – Vol.31. – P.323-330.
104. Foppa M., Duncan B. B., EP Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? / M.Foppa, B.B. Duncan, L. EP Rohde // Cardiovascular Ultrasound. – 2005. – Vol.3. – P.17-30.
105. Gerstenblith G. Influence of left ventricular mass regression on cardiac function in hypertensive elderly individuals / G. Gerstenblith, S. P. Schulman // European Journal of Clinical Pharmacology. – 1990. – Vol. 39(1). – P.25-28.
106. Gluszek J. Is there relationship between the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor AT1 and plasma renin activity, insulin resistance and reduction of blood pressure after angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy? / J. Gluszek, K. Jankowska // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2008. – Vol.118. – P.194-200.
107. Goldstein I.B. Ambulatory blood pressure and family history of hypertension in healthy men and women / I.B. Goldstein, D. Shapiro, D. Guthrie // Am. J. Hypertension. – 2006. – Vol.19. – P.486-491.
108. Gong M. Molecular genetics of human hypertension / M. Gong, N. Hubner // Clin. Science. – 2006. – Vol.110. – P.315-326.
109. Gottdiener J.S. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy – test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function / J.S. Gottdiener, S.V. Livengood, P.S. Meyer, G.A. Chase // JACC. – 1995. – Vol.25 (2). – P.424-430.
110. Hashimoto J. Enhanced Radial Late Systolic Pressure Augmentation in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy / J. Hashimoto, D. Watabe, R. Hatanaka // American Journal of Hypertension. – 2006. – Vol.19. – P.27-32.
111. Hill J.A. Cardiac plasticity / J.A. Hill, E.N. Olson // N. Engl. J. Med. –2008. –Vol.358. – P.1370–1380.
112. Ho C. Y. A Clinician’s Guide to Tissue Doppler Imaging / C. Y. Ho, S. D. Solomon // Circulation. – 2006. – Vol.113. – P.396-398.
113. Home-based self-measurement of blood pressure: a proposal using new reference values (the PURAS study) / J.A. Divison, C. Sanchis, L.M. Artigao [et al.] // Blood pressure monit. – 2004. – Vol. 9 (4). – P.211-218 .
114. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study / T. Okhubo, K. Asayama, M. Kikuya [et al.] // J. Hypertension. – 2004. – Vol.22 (6). – P.1099-1104.
115. Hsieh B.P. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy / B.P. Hsieh, M.H. Pham , V.F. Froelicher // Am. Heart J. – 2005. – Vol.150. – P.161-167.
116. Huimin Y. [Adenine/cytosine1166 polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and the antihypertensive response to angiotensin-converting enzyme inhibitors](http://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2009/11000/Adenine_cytosine1166_polymorphism_of_the.18.aspx) / Y. Huimin, L. Shuguang, J. Lijun [et al.] // Journal of Hypertension. – 2009. – Vol. 27(11). – P.2278-2282.
117. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome / H. J. Milionis, M. S. Kostapanos, K. Vakalis [et al.] // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2007. – Vol. 8. – P. 181-189.
118. Increased Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With  
     Silent Cerebral Small-Vessel Disease in  
     Hypertensive Patients / L. H .G. Henskens, A. A. Kroon, R. J. van Oostenbrugge [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol.52. – P.1120-1126.
119. Increased left ventricular mass in obese adolescents / P. Friberg, A. Allansdotter-Jhonsson, A. Ambring [et al.] // Eur Heart J. – 2004. – Vol.25. – P.987-992.
120. Influence of parental history of hypertension on blood pressure / V. Lascaux-Lefebvre, J.B. Ruidavets, D. Arveiler [et al.] // J. Hum. Hypertension. – 1999. – Vol.13. – P.631-636.
121. Influence of the Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism on the Effects of Perindopril and Nitrendipine on Arterial Stiffness in Hypertensive Individuals / A. Benetos, F. Cambien, S. Gautier [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 1081-1084.
122. Initial left-ventricular mass predicts probability of uncontrolled blood pressure in arterial hypertension / R. Izzo, G. de Simone, R.B. Devereux [et al.]// J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29(4). – P.803-808.
123. Interaction between body size and cardiac workload. Influence on left ventricular mass during body growth and adulthood / G. DeSimone, R.B. Devereux, T.R. Kimball [ et al.] // Hypertension. – 1998. – Vol.31. – P.1077-1082.
124. Isolated left ventricular diastolic dysfunction: implications for exercise left ventricular performance in patients without congestive heart failure / V. Palmieri, C. Russo, E.A. Palmieri [et al.] // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 2006. – № 19. – P. 491-498.
125. Israili Z.H. The future of antihypertensive treatment / Z.H. Israili, R. Hernandez-Hernandez, M. Valasco // Am. J. Ther. – 2007. – Vol.14. – P.121-134.

1. [Jinmin L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jinmin%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24145933)., [Jianmin L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jianmin%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24145933)., [Shuqin Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shuqin%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24145933). The polymorphism of angiotensin-receptor gene A1166C in familial hypertension and its distribution in the Han Yellow race of China /  [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jinmin%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24145933). Jinmin, [L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jianmin%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24145933). Jianmin,  [Z](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Shuqin%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24145933). Shuqin [et al.] //[Saudi Med. J.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145933) – 2013. – Vol. 34(10). – Vol.1007-1012.
2. Kalistratos M.S. Arterial hypertension: benefits and limitations of treatment / M.S. Kalistratos, L.E. Poulimenos, A.J Manolis // ESC Council for Cardiology Practice. – 2015. – Vol.13. – No.28 (11).
3. Kannel W.B., Gordon T., Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study / W.B. Kannel, T. Gordon, D. Offutt // Ann. Intern. Med. – 1969. – Vol.71. – P.89 - 105.
4. Kearney P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol.365. – P.217-223.
5. Kelly R.P. Vasoactive drug influence aortic augmentation index independently of pulse wave velocity in healthy men / R.P. Kelly, S.C. Millasseau, J.M. Ritter, P.J. Chowienczyk // Hypertension. – 2001. – Vol.37 (6). – P.1429-1433.
6. Kim B.K., Lim Y., Lee H.T. [et al.] Non-dipper pattern is a determinant of the inappropriateness of left venricular mass in essential hypertension patients / B.K. Kim, Y. Lim, H.T. Lee [et al.] // Korean Circ. J. – 2011. – Vol.41(4). – P.191-197.
7. Kurland L. Using genotyping to predict responses to anti-hypertensive treatment / L. Kurland, L. Lind, H. Melhus // Trends Pharmacol. Sci. – Vol.26. – P.443-447.
8. Lalande S. Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure / S. Lalande, B. D. Johnson // Drugs Today (Barc). – 2008. – Vol. 44(7). – P. 503–513.
9. Lang R. M. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol.7. – P.79-108.
10. Langaee T.Y., Gong Y., Yarandi H.N. et al. Association of *CYP3A5* polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil // Clin. Pharmacol. Ther. - 2007. – Vol.81. – P.386-391.
11. Lee W.K. Genetics of hypertension: from experimental models to clinical applications / W.K. Lee, S. Padmanabhan, A.F. Dominiczak // Journal of Human Hypertension. – 2000. – Vol.14. – P.631-647.
12. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with arterial hypertension / M. Litwin, A. Niemirska, J. Sladowska [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2006. – Vol.21. – N.6. – P.811-819.
13. Left ventricular hypertrophy: effect on survival / J.M. Sullivan, R.V. Vander Zwaag, F. el-Zeky [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 22. – P.508-513.
14. Left ventricular mass and functions in normotensive offsprings of hypertensive parents / S. Jalal, M.A. Rauoof, K.A. Khan [et al.] // JAPI. – 2009. – Vol.57. – P.389-392.
15. Left ventricular mass and subsequent blood pressure changes among middle-aged men in rural and urban Japanese populations / H. Iso, M. Kiyama, M. Doi [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol.89. – N4. – P.1717-1724.
16. Left Ventricular Mass, Stroke Volume and Ouabain-Like Factor in Essential Hypertension / P. Manunta, P. Stella, R. Rivera [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol.34. – P.450-456.
17. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: A cardiac magnetic resonance study / N.P. Nikitin, P.H. Loh, R. De Silva [et al.] // International J. of Card. – 2006. – Vol.108. – N.1. – P.76-83.
18. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the Framingham Offspring Study / Lieb W., Xanthakis V., Sullivan L.M. [et al.] // Circulation. – 2009. - Vol.119. – P.3085-3092.
19. Manunta P. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of hypertension: update and perspectives - the adducin paradigm / P. Manunta, G. Bianchi // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol.17. – P.30-35.
20. Maternal component in the familial aggregation of hypertension / A.L. DeStefano, H. Gavras, N. Heard-Costa, [et al.] // Clin. Genet. 2001. – Vol. 60(1). – P.13-21.
21. Mellen P.B. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment / P.B. Mellen, D.M. Herrington // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P.1311-1325.
22. Mitochondrial coupling factor 6 as a potent endogenous vasoconstrictor / T. Osanai, M. Tanaka, T. Kamada [et al.] // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 1023–1030.
23. Mitochondrial Genome Mutations in Hypertensive Individuals / F.Shwartz, A. Duka, F. Sun [et al.] // American J. of Hypertension. – 2004. – Vol.17. – P.629-635.
24. Möllsten A., Stegmayr B., Wiklund P.G. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system confer increased risk of stroke independently of blood pressure: a nested case-control study / A. Möllsten, B. Stegmayr, P.G. Wiklund // Journal of Hypertension. – 2008. – Vol. 26 (7). – P. 1367-1372.
25. Morning rise in blood pressure is a predictor of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with amlodipine monotherapy / T. Ikeda, T.Gomi, Y. Shibuya [et al.] // Journal of Hypertension . – 2005. – Vol. 23. – Suppl.2. – P. 46.
26. Muldoon M.F. Family history studies in hypertension research. Review of the literature / M.F. Muldoon, D.F. Terrel, C.H. Bunker, Manuck S.B. // Am. J. Hypertens. – 1993. – Vol.6 (1). – P.76-88.
27. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic / L. Frazier, S.T. Turner, G.L. Schwartz [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2004. – Vol.4. – P.17–23.
28. Murdoch C.E. NADPH oxidasedependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodelling and failure / C.E. Murdoch, M. Zhang, A.C. Cavem, A.M. Shah // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 71. – P. 208 –215.
29. Mureddu G.F. Compensatory or inappropriate left ventricular mass in different models of left ventricular pressure overload / G.F. Mureddu, G. Cioffi, C. Stefenelli, G. de Simone // Journal of Hypertension Volume 23, Supplement 2, June 2005, page S12
30. Nadour W., Biederman R.W.W. Is left ventricular hypertrophy important? Does the tool used to detect it matter? / W. Nadour, R.W.W. Biederman // J.Clin. Hypertens. – 2009. – Vol.11. – P.441-447.
31. Narula J. Apoptosis and the systolic dysfunction in congestive heart failure: story of apoptosis interruptus and zombie myocytes / J. Narula, E. Arbustini, Y. Chandrashekhar, M. Schwaiger // Cardiol. Clin. – 2001. –19. – P.113–126.
32. New insight into relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects / N.S. Chahal, T.K. Lim, P. Jain [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.23. – N.6. – P.588-594.
33. Nocturnal Reduction In Blood Pressure (Dipping) And Left Ventricular Hypertrophy / V. Orly, D. Akshay, S. Beverly [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2012. – Vol.14. Suppl. 1. – P. 29.
34. Normal vascular aging differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C.M. McEniery, I.R. Yasmin, Hall [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol.46(9). – P.1753-1760.
35. Opposite Predictive Value of Pulse Pressure and Aortic  
    Pulse Wave Velocity on Heart Failure With Reduced Left  
    Ventricular Ejection Fraction  
    Insights From an Eplerenone Post–Acute Myocardial Infarction Heart  
    Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) Substudy / V. Regnault, J. Lagrange, A. Pizard [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol.63. – P.105-111.
36. Pauca A.L. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform / A.L. Pauca, M.F. O’Rourke, N.D. Kon // Hypertension. – 2001. – Vol.38. – P. 932-937.
37. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study / B. Dahlof , P. Gosse, O. Gueret [et al.] // J. Hypertension. – 2005. – Vol.23(11). – P. 2063-2070.
38. Pfeffer M.A. Ventricular remodeling and reduced survival after myocardial infarction / M.A. Pfeffer, J.M. Pfeffer // Circulation. – 1987. – Vol.75. – P.IV93–IV97.
39. Pokharel P., Bella J.N. Regression of left ventricular hypertrophy: Lessons from clinical trials / P. Pokharel, J.N. Bella // OA Evidence-Based Medicine. – 2013. – Vol.30;1(2):13.
40. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial / L. Kurland, H. Melhus, J. Karlsson [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P.657-663.
41. Prevalence of obesity in Greek hypertensives / A.D. Eustratopopoulos, S.M. Voyaki, H. Lydakis [et al.] // J Hum Hypertension. – 1996. – Vol.10. – Suppl.3. – P.65-70
42. Prisant L.M. Hypertensive heart disease / L.M. Prisant // J. Clin. Hypertens.  2005. – Vol. 7 (4). – P. 231-238.
43. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension. The MAVI study / G. De Simone, P. Verdecchia, S. Pede [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol.40. – P.470-476.
44. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy / P. Bill, M.D. Hsieh, , X. Michael [et al.] // Am. Heart J. – 2005. – N.1. - P.161-165.
45. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage hypercholesterolemic children / S. Riggio, G. Mandraffino, M.A. Sardo [et al.] // Europian Journal of Clinical Investigation. – 2010. – Vol. 40(3). – P.250-257.
46. Rabkin S. W. Correlation of pulse wave velocity with left ventricular mass in patients with hypertension once blood pressure has been normalized / S. W. Rabkin, S. H. Chan // Heart International. – 2012. – Vol.7. – P.27-31.
47. Ranasinghe P. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults / P. Ranasinghe, D. N. Cooray, R. Jayawardena, P. Katulanda // BMC Public Health. – 2015. – Vol. 15. – P.576-585.
48. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals / T.G. Pickering, J.E. Hall, L.J. Appel [et al.] //Circulation. – 2005. – 111. – P.697-716.
49. Redon J. on behalf of POLPRI investigators. Renin–angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients / J. Redon, M. Luque-Otero, M. Martel, F.J. Chaves // Pharmacogenomics J. – 2005. – Vol.5. – P.14–20.
50. Regression of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria changes during antihypertensive treatment /  [E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodilla%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23835910). Rodilla,  [J.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pascual%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23835910). Pascual, J.A. [Costa](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Costa%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23835910)  [et al.]// J. Hypertens. – 2013. – Vol.31(8). – P.1683-1691.
51. Relation of Left Ventricular Mass and Geometry to Morbidity and Mortality in Uncomplicated Essential Hypertension / M.J. Koren, R.B. Devereux, P.N. Casale [et al.] // Annals of Internal Medicine. – Vol. 114. – N.5. – P.345-352.
52. Relations Between Aortic Stiffness and Left Ventricular Structure and Function in Older Participants in the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study / V. Bell, S. Siggurdson, J.J.M. Westenberg [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol.8. – e003039.
53. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension / G. Parati, G. Pomidossi, F. Albini, [et al.] // J. Hypertens. – 1987. – Vol.5. – P.93-98.
54. Renin-angiotensin system polymorphisms and the association between use of angiotensin II receptor blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of diabetes / Ö. Bozkurt, A. De Boer, D.E. Grobbee [et al.] // Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2009. – Vol. 10(2). – P.101-108.
55. Role of left ventricular regional nonuniformity in hypertensive diastolic dysfunction / Y. Nakashima, T. Nii, M. Ikeda, K. Arakawa // J.Am. Coll. Cardiol. - 1993. – Vol.22. – P.790–795.
56. Saavedra J.M. Studies on genes and hypertension: a daunting task / J.M. Saavedra // J. Hypertens. – 2005. – Vol.23. – P.929-932.
57. Saito T. A quantative evaluation of the effects of sex and age on the positivity of family history of hypertension / T. Saito, I. Saito, S. Nanri, T. Furukawa // Journal of Epidemiology. – 1998. – Vol.8 (2). – P.99-105.
58. Schelleman H. Interaction between polymorphisms in the renin-angiotensin-system and angiotensin-converting enzyme inhibitor or β-blocker use and the risk of myocardial infarction and stroke / H. Schelleman, O.H. Klungel, J.C. Witteman [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2008. – Vol.8. – P.400-407.
59. Schirmer H. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population The Tromso Study / H. Schirmer, P. Lunde, K. Rasmussen // European Heart Journal. – 1999. – Vol. 20. – P.429–438.
60. Schwartz F. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals / F. Schwartz, A. Duka, F. Sun // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol.17. – P.629–635.
61. Sex-Specific Determinants of Left Ventricular Mass in Pre-Diabetic and Type 2 Diabetic Subjects. The Augsburg Diabetes Family Study / B. Kuch, W. von Scheidt, W. Peter [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P.946 –952.
62. Sharman J.E. Augmentation index, left ventricular contractility and wave reflection / J.E. Sharman, J.E. Davies, C. Jenkins, T.H. Marwick // Hypertension. – 2009. – Vol.54 (5). - P.1099-1105.
63. Sharman J.E. Randomized Trial of Guiding Hypertension Management  
    Using Central Aortic Blood Pressure Compared With  
    Best-Practice Care  
    Principal Findings of the BP GUIDE Study / J.E. Sharman, T.H. Marwick, D. Gilroy [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol.62. – P.1138-1145.
64. Siest G. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs / G. Siest, E. Jeannesson, S. Visvikis-Siest // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol.381. – P.26-31.
65. Singh M. Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh, A.K. Singh, P. Pandey, S. Chandra, K.A. Singh, I.S. Gambhir // Clinical and experimental hypertension. – 2016. – Vol.38 (3). – P.268-277.
66. Slama M. Diastolic dysfunction in hypertension / M. Slama, D. Susik, J. Varagic, E.D. Frohlich // Cur. Opin. Cardiol. – 2002. – Vol.17(4). – P.368-373.
67. Sohn D.W. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function / D.W. Sohn, I.H. Chai, D.J. Lee [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30(2). – P.474–480.
68. Spiering W. Angiotensin II Sensitivity Is Associated With the Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Polymorphism in Essential Hypertensives on a High Sodium Diet / W. Spiering, A.A. Kroon, M.M. Fuss-Lejeune // Hypertension. – 2000. – Vol.36. – P.411-416.
69. Stamler R. Family (parental) history and prevalence of hypertension. Results of a nationwide screening programm / R. Stamler, J. Stamler, W.F. Riedlinger [et al.] // JAMA. – 1979. – Vol.241(1). – P.43-46
70. Stankovic A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population / A. Stankovic, M. Zivkovic, S. Glisic, D. Alavantich // Clinica Chimica Acta. – 2003. – Vol.327 (1-2). – P.181-185.
71. Stepien M. Evaluation of self-measurement of blood pressure in ambulatory monitoring of hypertension therapy / M. Stepien, A. Stepien, W. Matusewicz // Przeglad Lekarski. – 2002. – Vol.59 (9). – P.756-758.
72. Stergiou G.S. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? / G.S. Stergiou, I.I. Skeva, A.S. Zourbaki, T.D. Mountokalakis // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16(6). – P.725-731.
73. Stoner L. Assessments of Arterial Stiffness and Endothelial Function Using Pulse Wave Analysis / L. Stoner, J.M. Young, S. Freyer // International Journal of Vascular Medicine. – Vol. 2012, Article ID 903107, 9 pages doi:10.1155/2012/903107
74. Sun F. A novel class of tests for the detection of mitochondrial DNA-mutation involvement in diseases / F. Sun, J. Cui, H. Gavras, F. Schwartz // Am. J.Hum. Genet. – 2003. – Vol. 72. – P. 1515–1526.
75. Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients / L. Kurland, H. Melhus, J. Karlsson [et al.] J. Hypertens. – 2001. – Vol.19. – P.1783-1787.
76. The A1166C polymorphism of the AT1 receptor gene is associated with collagen type I synthesis and myocardial stiffness in hypertensives / J. Diez, C. Laviades, J. Orbe [et al.] // J. Hypertens. ‑ 2003. ­– Vol. 21. – P. 2085–2092.
77. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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 (7). – P.1213-1225.
78. The genetic determaination of left venricular mass in healthy adults / L. Swan, D.H. Birnie, S. Padmanabhan [et al.]// Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – N6. – P. 577 – 582.
79. The Influence of Marital Adjustment on 3-Year Left Ventricular Mass and Ambulatory Blood Pressure in Mild Hypertension / B. Baker, M. Paquette, J. P. Szalai [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2000. – Vol. 160(22). – P. 3453-3458.
80. The prognostic legacy of left ventricular hypertrophy: cumulative evidence after the MAVI study / F. Angeli, G. Reboldi, C. Poltronieri [et al.] // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33 (11). – P.2322-2330.
81. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. European Heart Journal. – 2010. – Volume 31(l9). – P. 2338-2350.
82. The relationship between blood pressure and left ventricular mass index depends on an excess adiposity / G.R. Norton, O.H. Majane, E. Libhaber [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol.27. – N9. – P.1873 – 1883.
83. The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial / L. Kurland, P. Hallberg, H. Melhus [et al.]// Am. J. Hypertens. – 2008. – Vol.21. – P.836-839.
84. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / D.A. Bluemke, R.A. Kronmal, J.A. Lima [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.52. – P.2148-2155.
85. Thu H. Le; Hyung-Suk Kim; Andrew M. Allen; Robert F. Spurney; Oliver Smithies; Thomas M. Coffman Physiological Impact of Increased Expression of the AT1 Angiotensin Receptor Hypertension. 2003;42:507-514
86. Tozawa M. Family history of hypertension and blood pressure in screened cohort / M. Tozawa, S. Oshiro, C. Iseki, S. Sesoko [et al.] // Hypertension Research. – 2001. – Vol.24 (2). – P.93-98.
87. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control rates in the United States adults between 1988-1994 and 1999-2004 / J.A. Cutler, P.D. Sorlie, M. Woltz [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol.52. – P.818-827.
88. Turner S.T. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient / S.T. Turner, G.L. Schwartz, A.B. Chapman, E. Boerwinkle // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19. – P.1−11.
89. Turner S.T. C825T polymorphism of the G protein β(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic / S.T. Turner, G.L. Schwartz, A.B. Chapman, E. Boerwinkle // Hypertension. – 2001. – Vol.37. – P.739-743.
90. Turner S.T. Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing antihypertensive response to thiazide diuretic / S.T. Turner, K.R. Bailey, B.L. Fridley [et al.] // Hypertension. – 2008.- Vol*.* 52. – P.359-365.
91. van den Borne S.W., Isobe S., Verjans J.W. et al. Molecular imaging of interstitial alterations in remodeling myocardium after myocardial infarction / S.W. van den Borne, S. Isobe, J.W. Verjans [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.52. – P.2017–2028.
92. Van Den Hoogen J.P.H. Reproducibility of electrocardiographic criteria for left ventriculsr hypertrophy in hypertensive patients in general practice / J.P.H. Van Den Hoogen, W.H. Mol, A. Kowsoleea, J.W. Van Ree // Eur. Heart J. – 1992. – Vol.13 (12). – P.1606-1610.
93. Varagic J. AT1 receptor antagonism attenuates target organ effects of salt excess in SHRs without affecting pressure / J. Varagic, E.D. Frohlich, D. Susic [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P.853–858.
94. Verdecchia P. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, M. Guerrieri [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P.528–536.
95. Vingerhoed N.M. Haemodynamic and pulse wave responses to intravenous infusions of angiotensin II during chronic telmisartan therapy in normal volunteers / N.M. Vingerhoed, R. Gilles, J.B. Howes // Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System. – 2003. – Vol. 4(4). – P. 244 –248.
96. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction / L. Hofstra, I.H. Liem, E.A. Dumont [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P.209 –212.
97. Vlachopoulos C. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse / C. Vlachopoulos, M. O`Rourke // Cur. Probl. Cardiol. – 2000. – Vol.25 (5). – P.303-367.
98. Wang K.L. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study / K.L. Wang, H.M. Cheng, S.H. Sung [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol.55 (3). P.799 – 805.
99. Weber K.T. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors / K.T. Weber, C.G. Brilla, J.S. Janicki // Cardiovasc. Res. – 1993. –Vol. 27. – P. 341–348.
100. Weber T. Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography / T. Weber, M. O`Rourke, E. Lassnig [et al.] // J.Hypertension. – 2010. – Vol.28 (4). – P.797-805.
101. Williams B. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. CAFE Steering Committee and Writing Committee: 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 (7). – P.1213-1225.
102. Wiysonge C.S. Beta-blockers for hypertension / C.S. Wiysonge, H. Bradley, B.M. Mayosi [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 24 (1). – CD002003.
103. Wright G.M. First line drugs for hypertension / G.M. Wright, V.M. Musini // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – Vol.8(3). – CD001841.
104. Wykrętowicz M. Left Ventricular Mass: Correlation with Fatness, Hemodynamics and Renal Morphology / M. Wykrętowicz, K. Katulska, A. Milewska, T. Krauze // Pol. J. Radiol. – 2014. – Vol.79. – P. 426-430
105. Yang Q. Maternal influence on blood pressure suggests involvement of mitochondrial DNA in the pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study / Q. Yang, S.K. Kim, F. Sun, J. Cui // J. Hypertension. – 2007. – Vol.25 (10). – P.2067-2073.
106. Yasuno S. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial / S. Yasuno, K. Ueshima, K. Oba [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27(8). P.1705-1712
107. Ybarra J. The influence of obesity duration on left ventricular mass, volume and function: A pilot study / J. Ybarra, J. H. Romeo, S. Férnandez, J. Sanchez-Hernandez // Health. – 2012. – Vol.4. – No12A. – P.1420-1427.
108. Yekeen L.A. Prevalence of obesity and high level cholesterol in hypertension: analysis of data from the university college hospital, Ibadan / L.A. Yekeen, R.A. Sanusi, A.U. Ketiku // African Journal of Biomedical Research. – 2003. – Vol.6. – P.129-132.
109. Zeviani M. Mitochondrial diseases / M. Zeviani, E. Bonilla, D.C. Devivo, S. Dimauro // Neurol. Clin. – 1989. – Vol. 7. – P.123-156.
110. Zhang N. Effects of angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism on benazepril action in hypertensive patients: A family-based association study / N. Zhang, H. Cui, L. Yang // Arch. Pharm. Res. – 2012. – Vol.35(10). – P.1817-1822.
111. Zhu H. Mitochondrial mutations in essential hypertension / H. Zhu, S. Wang // Genetics and Pathophysiology of Essential Hypertension (ed. by prof. M.Khullar): Pub. InTech., 2012. – P.169-180.
112. Zhu H. Relationship between Nocturnal Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients / H. Zhu, W. Zhang, Y. Shi [et al.] // J. Hypertens. – 2014. – Vol.3. - P.151.
113. β1- and β2-adrenergic receptor gene variation, β-blocker use and risk of myocardial infarction and stroke / R.N. Lemaitre, S.R. Heckbert, N. Sotoodehnia [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2008. – Vol.21. – P.290-296.
114. β1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension / J. Liu, Z.Q. Liu, B.N. Yu [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol.80. – P.23-32.
115. β2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β-blocker therapy after an acute coronary syndrome / D.E. Lanfear, P.G. Jones, S. Marsh [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol.294. – P.1526-1533.
116. β-adrenergic receptor gene polymorphisms and β-blocker treatment outcomes in hypertension / M.A. Pacanowski, Y. Gong, R.M. Cooper-Dehoff [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol.84. – P.715-721.