

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ОНИЩУК ТЕТЯНА ПЕТРІВНА

УДК 616.12-008.331.1-053.84/.86:577.112/.175.5

**РОЛЬ СТАТЕВО-ВІКОВИХ ТА НЕЙРОГОРМОНАЛЬНИХ ФАКТОРІВ –
ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ В ФОРМУВАННІ КЛІНІЧНОГО
ПРОФІЛЮ І СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ**

14.01.11– кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Іванов Валерій Павлович,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Ягенський Андрій Володимирович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри сімейної медицини факультету
післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор
Ярема Надія Іванівна,
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
професор кафедри внутрішньої медицини № 1

Захист відбудеться 17 грудня 2020 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий «__» листопада 2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших захворювань, яке призводить до високої інвалідизації та зумовлює велику кількість різних серцево-судинних ускладнень, в тому числі і фатальних. Натомість частота АГ-асоційованих ускладнень в українській популяції, у порівнянні з країнами Євросоюзу, є найвищою і продовжує прогресивно зростати (Гандзюк В.А. та ін., 2017). У зв'язку з цим вивчення різних аспектів цієї проблеми представляє величезну теоретичну і практичну значимість для охорони здоров'я України.

Останнім часом основна увага дослідників зосереджена на органних наслідках АГ, а саме структурно-функціональних змінах серця і судин, які обумовлюють подальший перебіг захворювання і, що дуже важливо, прогноз цих пацієнтів. Сьогодні не піддається сумніву той факт, що характер ураження серця і судин при АГ зумовлений різними нейрогуморальними чинниками, які мають генетичну детермінацію і володіють профіброгенними ефектами та, певним чином, сприяють структурній перебудові серця і судин. Серед останніх слід виділити галектин-3 і альдостерон (Болотських Г.В. та ін., 2014; Целуйко В.Й., 2015; Щукин Ю.В. та ін., 2015; Ahmad T., 2012; Motiwala S.R. et al., 2013; Martinez-Martinez E. et al., 2015).

Галектин-3 – білок із групи галектинів, який експресується значною кількістю клітин та бере участь у різних біологічних процесах, таких як ріст та проліферація клітин, апоптоз, ендогенне запалення, фіброз та інші (Целуйко В.Й. та ін., 2015; Shah R.V. et al., 2010; R.A. de Boer. et al., 2012; Kramer F., 2013). Експериментально доведено, що експресія галектину-3 тісно пов'язана з фіброзом міокарда і накопиченням колагену I типу, а підвищений рівень чинника, як правило, асоціюється з прогресуючою міокардіальною дисфункцією (Болотських Г.В. та ін., 2014; Ahmad T., 2012). Інші дослідження демонструють, що галектин-3 тісно пов'язаний з ангіотензин-альдостероновим нейрогуморальним ланцюгом, однак патогенетичні механізми, які індукують експресію генів і продукцію галектину-3 у пацієнтів із АГ, на сьогодні не з'ясовані. Крім того, не з'ясованими лишаються його взаємовідносини з багатьма нейрогуморальними чинниками, такими як альдостерон, ендотелін, натрійуретичний пептид та інші (Calvier L. et al., 2013).

З іншого боку, низкою досліджень показана роль альдостерону в активації процесів фіброзування і розвитку структурного ремоделювання серця і судин (Щукин Ю.В. та ін., 2015; Martinez-Martinez E. et al., 2015). На сьогоднішній день доведено, що підвищення концентрації нейрогормону може викликати: ендотеліальну дисфункцію, запальні зміни і зниження еластичності судин, посилення агрегації тромбоцитів, гіперліпідемію, послаблення чутливості барорецепторів, посилення утворення колагену в органах і тканинах, гіпертрофію і діастолічну дисфункцію міокарда, зниження варіабельності серцевого ритму, активацію фактора росту пухлин- β_1 , інсулінорезистентність (Беловол А.Н. та ін., 2012; Gröbler M.R. et al., 2020). Всі ці зміни, безперечно,

сприяють прогресуванню кардіоваскулярних і ниркових порушень та суттєво збільшують ризик різних серцево-судинних ускладнень. Крім того слід врахувати і факт наявності прямої залежності між рівнем альдостерону і ризиком виникнення АГ та розвитком її резистентності до антигіпертензивного лікування (Vasan R.S. et al., 2004; Lieb W. et al., 2009).

Отже, враховуючи велику кількість досліджень, які доводять провідну роль галектину-3 і альдостерону в розвитку і прогресуванні структурного ремоделювання серцево-судинної системи, а також їхній вплив на прогноз пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями, нам уявляється перспективним вивчення ролі цих нейрогормонів у прогнозуванні характеру ураження серця і судин при АГ. Останнє відкриває перспективу для удосконалення прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ, а також для подальших наукових розробок щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними й структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції» (№ державної реєстрації 0114U007197). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

Мета дослідження. Удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових та нейрогуморальних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

Завдання дослідження:

1. Визначити градації (відносно низьких (ВН), відносно помірних (ВП), відносно високих (ВВ) рівнів галектину-3 і альдостерону в плазмі пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статеві-вікових і клінічних факторів та визначити кореляційний взаємозв'язок між рівнем нейрогормонів у цих пацієнтів.
2. Провести оцінку стану офісного АТ і ЧСС та особливостей показників добового моніторування АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статеві-вікових факторів та рівня галектину-3 і альдостерону в плазмі.
3. З'ясувати характер структурно-функціонального стану міокарда і сонних артерій у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статеві-вікових факторів та рівня галектину-3 і альдостерону в плазмі.
4. Визначити асоціації різних клініко-інструментальних факторів з рівнем галектину-3 і альдостерону в плазмі та з'ясувати клінічний профіль

пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від рівня нейрогормонів.

5. Розробити шкалу прогнозування підвищення рівнів галектину-3 і альдостерону в плазмі пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку за допомогою різних клініко-інструментальних факторів.

6. Обґрунтувати доцільність стратифікації перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку в залежності від рівня галектину-3 і альдостерону в плазмі.

Об'єкт дослідження – ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку.

Предмет дослідження – показники добового моніторування АТ (ДМАТ), структурно-функціональний стан серця і сонних артерій; вміст галектину-3 і альдостерону в плазмі; нейрогуморальний профіль АГ; прогнозування і стратифікація перебігу АГ.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження з метою верифікації ГХ, виявлення супутньої патології і визначення показів та протипоказів до включення хворих у дослідження; антропометричні вимірювання: вага, зріст; лабораторні методики з визначенням ліпідного спектру крові, глюкози крові, креатиніну; імуноферментні методи з визначенням вмісту галектину-3 і альдостерону в плазмі; електрокардіографія (ЕКГ) в 12 відведеннях; ДМАТ; ехокардіографія (ЕхоКГ) в М-, В-, Д-режимах; методи статистичної обробки матеріалу.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі запропоновано вирішення наукової задачі щодо удосконалення прогнозування перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку. Доведена асоціація рівнів нейрогормонів – галектину-3 і альдостерону з наявністю ГХ і ступенем АГ, дисліпідемією, наявністю і сумарною кількістю факторів ризику та ІМТ. Виявлена додаткова асоціація рівня галектину-3 з віком пацієнтів і тривалістю гіпертензивного анамнезу. Вперше продемонстрований значимий кореляційний зв'язок ($R=0,64$; $p<0,0000$) між плазмовим вмістом галектину-3 і альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії і відсутність такого зв'язку в здорових осіб ($R=-0,28$; $p=0,16$).

З'ясовано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку чоловіча стать і вік асоційовані з більш важкими порушеннями добової регуляції АТ і структурно-функціонального стану серця. Вперше доведено, що вікові відмінності в характері добового моніторування АТ, насамперед, визначаються в чоловіків, в той час як порушення структурно-функціонального стану серця – у жінок.

Вперше продемонстровано, що у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку галектин-3 відіграє значну роль у розвитку порушень структурно-функціонального стану серця і сонних артерій, в той час як альдостерон – в процесах циркадної регуляції АТ. Вперше визначені клініко-інструментальні чинники, які асоційовані з відносно високим вмістом галектину-3 ($> 2,4$ нг/мл) і альдостерону (> 325 пг/мл) у плазмі для даної популяції хворих. Уперше з'ясований клінічний профіль пацієнтів з різним

рівнем галектину-3 і альдостерону та розроблена прогностична шкала непрямого визначення рівнів цих нейрогормонів у плазмі.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами проведеного дослідження розроблена прогностична бальна шкала визначення рівня ризику ВВ і ВН вмісту галектину-3 і альдостерону в плазмі з використанням простих і доступних клініко-інструментальних показників (при цьому обов'язковими методами обстеження є ЕхоКГ серця і сонних артерій, ДМАТ). Згідно з результатами розробленої шкали є реальна можливість визначати групи пацієнтів з ВВ для даної популяції рівнем галектину-3 ($> 2,4$ нг/мл, 19 і більше балів за шкалою) і альдостерону (> 325 пг/мл, 24 і більше балів за шкалою) і виділяти прогностично несприятливі групи пацієнтів. Такий підхід надає можливість удосконалити стратифікацію перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку, проводити відбір пацієнтів для більш ретельної кардіо- і вазопротекції, що приведе до покращення якості життя і прогнозу перебігу захворювання у цих пацієнтів.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу кардіологічного відділення Комунального підприємства (КП) «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради», амбулаторно-поліклінічного відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради», терапевтичне відділення № 2 КНП «Вінницький обласний клінічний госпіталь ветеранів війни Вінницької обласної ради» та Центру клінічної медицини Університетської клініки Івано-Франківського НМУ.

Теоретичні положення використовуються у навчальному процесі на кафедрах внутрішньої медицини № 3, терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини а також пропедевтики внутрішньої медицини Івано-Франківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана дисертанткою на базі КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради. Дисертантом особисто обґрунтовано актуальність вибраної проблеми і вибраний науковий напрямок дослідження, сформульовано мету, завдання дослідження та запланований обсяг дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, написаний огляд літератури. Особисто проведено клінічне обстеження хворих із використанням загально-клінічних, інструментальних та імуноферментних методів обстеження. Мета, завдання дослідження, аналіз отриманих даних, формулювання висновків та розроблення практичних рекомендацій дисертації проведено спільно з науковим керівником. Дисертантом саморуч створено базу даних, здійснено статистичну обробку, проаналізовано та узагальнено отримані результати, написаний текст дисертації, оформлені рисунки та таблиці, додатки та список літератури. Автором підготовані матеріали, що були опубліковані за темою дослідження. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було, конфлікти

інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на 88 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (постерна доповідь, 28-30 березня 2019 р., м. Івано-Франківськ, Україна), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування у клініці внутрішніх хвороб» (25 квітня 2019 р., м. Вінниця, Україна), XXIII Міжнародному медичному конгресі молодих вчених (постерна доповідь, 15-17 квітня 2019 р., м. Тернопіль, Україна), XVI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку» (усна доповідь, 18-19 квітня 2019 р., м. Вінниця, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів», (постерна доповідь, 11 квітня 2019 р., м. Івано-Франківськ, Україна), XXII науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (постерна доповідь, 18 вересня 2019 р., м. Вінниця, Україна), XX Національному конгресі кардіологів України (25-27 вересня 2019 р., м. Київ).

Апробація дисертації проведена 30 червня 2020 року на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, № 3, внутрішньої медицини медичного факультету № 2, кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 9 статей (7 у фахових наукових виданнях України, 2 статті у закордонних періодичних виданнях, 1 з яких входить до міжнародної наукометричної бази даних SCOPUS) та 7 тез у матеріалах конгресів, наукових та науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 243 сторінках друкованого тексту, з яких 156 сторінок займає основний зміст. Робота ілюстрована 48 таблицями та 53 рисунками, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (229 найменувань – 96 кирилицею, 133 латиницею) та додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено за протоколом одномоментного клінічного та виконане на кафедрі терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Набір матеріалу здійснювався на базі КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної

ради у період з січня 2016 по квітень 2017 року. Відповідно до мети та завдань був розроблений дизайн дослідження, визначений обсяг клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Для реалізації поставленої мети було проведене комплексне обстеження 160 пацієнтів з ГХ II стадії віком від 19 до 60 (у середньому $44,5 \pm 0,9$) років. Серед обстежених 47,5% склали пацієнти молодого (до 45 років, середній вік – $34,3 \pm 0,8$) і 52,5% – середнього віку (від 45 до 60 років, середній вік – $53,7 \pm 0,5$) за класифікацією ВООЗ (2012). Крім того в проведене дослідження свідомо була включена однакова кількість жінок і чоловіків (по 80 пацієнтів), які не розрізнялись за середнім віком ($p=0,98$).

У якості групи контролю нами було обстежено 27 практично здорових осіб віком від 19 до 56 років (у середньому $42,2 \pm 1,6$), у яких за допомогою клінічних й інструментальних даних була виключена суттєва соматична патологія. До цієї групи увійшло 16 (59,3%) чоловіків і 11 (40,7%) жінок ($p=0,17$). Статистично не визначено достовірності в різниці середнього віку в основній і контрольній групах хворих ($p=0,11$).

Критеріями включення в дослідження слугували: 1) верифікована ГХ II стадії (1-3 ступенів), згідно Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року та клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESH) (2013 р., 2018 р.); 2) вік пацієнтів від 18 до 60 років і 3) інформаційна згода хворого приймати участь у дослідженні.

Критеріями невключення пацієнтів у дослідження розглядали: 1) ГХ I або III стадії згідно існуючих рекомендацій (2013 р., 2018 р.); 2) вторинну АГ; 3) вік молодше 18 і старше 60 років; 4) захворювання ендокринної системи (цукровий діабет, патологія щитоподібної залози та інші); 5) супутні захворювання дихальної системи, шлунково-кишкового тракту і нирок, які супроводжуються порушеннями функції органів і потребують активного лікування і 6) зловживання алкоголем та важкі невropsихічні розлади.

Гіпертензивний анамнез у загальній вибірці хворих коливався від 2 до 14 і в середньому склав $7,9 \pm 0,3$ років. У 21,9% обстежених його тривалість не перевищила 5, у 48,8% – склала від 5 до 10 і у 29,3% – більше 10 років. АГ 1 ступеня реєстрували в 20,6%, 2 – в 50,0% і 3 – в 29,4% обстежених. Спостерігається, що майже у половини обстежених тривалість АГ склала від 5 до 10 (у середньому 7) років.

У якості найбільш частого фактора серцево-судинного ризику виступила дисліпідемія, яка реєструвалась в 74,4% обстежених. Такі фактори ризику (ФР) як тютюнопаління, ожиріння і обтяжена спадковість були визначені в 36,3%, 43,1% і 42,5% відповідно. У 10,6% пацієнтів основні ФР були відсутні, у 23,1% визначали лише один, у 33,1% – два, у 25,6% – три і у 7,6% випадків – чотири ФР. Звертає увагу той факт, що більша частина пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку мали 2 і більше ФР. Окрім того було з'ясовано, що чоловіча стать, вік пацієнтів і ступінь підвищення АТ, певним чином, асоційовані з сумарною кількістю ФР.

Загальноклінічне обстеження включало детальне опитування, аналіз медичної документації, повне фізикальне обстеження з антропометричними вимірами, з розрахунком індексу маси тіла та вимірюванням АТ згідно наказу № 384 від 24.05.12.

Лабораторні методи діагностики включали: визначення рівня глюкози, креатиніну, електролітів (Na^{2+} , K^{+}), ЗХ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПННЩ.

Рівень альдостерону визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) методом ELISA з використанням реактивів IBL International GmbH (Канада). Забір крові для визначення гормону проводили натще, о 8:00, в положенні лежачи (після 10-ти хвилинного відпочинку) із кубітальної вени у кількості 5 мл у вакуумну пробірку із активатором згортання крові.

Рівень галектину-3 в сироватці крові визначали за допомогою методу твердофазного ІФА з використанням набору реактивів Human Galectin-3 Platinum Elisa (Bender MedSystems GmbH, Австрія) та напіваавтоматичного апарату для проведення ІФА – TECAN.

Аналіз антигіпертензивної терапії показав, що 47 (29,4%) обстежених з різних причин не приймали жодного антигіпертензивного препарату (у всіх цих пацієнтів реєстрували легку АГ і відсутність симптоматики), 63 (39,4%) – застосовували антигіпертензивні препарати епізодично при підвищенні АТ і появі симптоматики або «курсами» по 2-5 місяців і лише 50 (31,2%) – використовували постійну (щоденну) антигіпертензивну терапію: 6 (12,0%) – іАПФ; 8 (16,0%) – сартани; 15 (30,0%) – іАПФ + діуретик, 11 (22,0%) – сартан + діуретик і 10 (20,0%) – іАПФ + амлодипін відповідно. Проведений аналіз свідчив, про те, що лише третина включених у дослідження пацієнтів застосовувала регламентовану постійну антигіпертензивну терапію.

Стандартне інструментальне обстеження включало ЕКГ та ЕхоКГ. ЕхоКГ проводилась на ультразвуковому діагностичному сканері «HI VISION AVINS» («HITACHI», Японія) у положенні хворого на спині або на лівому боці. Дослідження було виконано в одномірному (М-), двомірному (В-), Д- (доплерівському) режимах сканування згідно рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації. Вимірювання лінійних розмірів серця здійснювали в М- та В-режимах, протягом декількох серцевих циклів. За допомогою ЕхоКГ у Д-режимі з кольоровим картуванням проводили вимірювання швидкостей раннього (V_e) та пізнього трансмітральних потоків (V_a) (м/с), їх співвідношення (V_e/V_a), час сповільнення раннього наповнення ЛШ в діастолу (DT) та час ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT) (мс).

З метою вивчення індивідуального добового ритму АТ пацієнтам було проведено ДМАТ за допомогою апарату АВРМ-04 виробництва фірми «Meditech» (Угорщина). Вимірювання АТ і ЧСС проводили кожні 15 хвилин вдень (з 7 до 22 год.) і кожні 30 хвилин вночі (з 22 до 7 год.).

Структурний стан сонних артерій (СА) визначали на підставі оцінки величини товщини інтима-медіа (ТІМ). Визначення ТІМ проводили на апараті ALOKA SSD-5000 ProSound PHD (Японія).

Статистичний аналіз отриманих даних виконували після створення бази даних в редакторі Microsoft Excel (2007) за допомогою пакету прикладних програм StatSoft «Statistica» v. 12.0 згідно з рекомендаціями (Реброва О.Ю., 2006).

У разі кількісних величин результати були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентилю) й у разі відносних величин у вигляді відсотків (%). Для виділення різних рівнів нейрогормонів були використані значення 25 і 75 процентилю в обстеженій вибірці. Величину < за значення 25 процентилю розглядали як ВН, > 75 процентилю – як ВВ, а значення у межах від 25 до 75 процентилю – як проміжний або ВП рівень гормону відповідно.

Порівняння кількісних величин у групах проводили за допомогою U-критерію Манна-Уїтні і Kruskal-Wallis ANOVA test, відносних величин – за критерієм χ^2 . Вірогідною вважали різницю $p < 0,05$. Асоціативні зв'язки між показниками були визначені за ранговим кореляційним аналізом Спірмена, порогові величини для різних чинників та відношення шансів за рекомендаціями (Реброва О.Ю., 2006).

Для визначення предикторів високого рівня галектину-3 і альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії був використаний метод множинної лінійної покрокової регресії, інформативність прогнозування була оцінена за допомогою коефіцієнта множинної регресії (коефіцієнта детермінації) та критерію Фішера. Інформативність, чутливість і специфічність прогнозування визначали за рекомендаціями (Реброва О.Ю., 2006).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати розподілу різних рівнів галектину-3 у пацієнтів із ГХ II стадії молодого та середнього віку, осіб різної статі показав, що ВН рівень (< 1,1 нг/мл) нейрогормону був визначений нами у 43 (26,9%), ВП (від 1,1 до 2,4 нг/мл) – у 72 (45,0%) і ВВ (> 2,4 нг/мл) – у 45 (28,1%) осіб. Відповідно розподіл різних плазмових рівнів для альдостерону показав, що ВН рівні альдостерону (< 206 пг/мл) ми реєстрували у 40 (25,0%), ВП (від 206 до 325 пг/мл) – у 79 (49,4%) і ВВ (> 325 пг/мл) – у 41 (25,6%) пацієнтів (табл. 1).

У свою чергу, проаналізувавши випадки відповідності рівнів галектину-3 і альдостерону, нами було встановлено, що у 56,9% пацієнтів спостерігали гармонійне поєднання однакових рівнів нейрогормонів: по 15,0% асоціацію ВН і ВВ і 26,9% – ВП рівнів. Такі дані, гіпотетично, можуть вказувати на певний патофізіологічний зв'язок між рівнями нейрогормонів у пацієнтів із маніфестованою ГХ.

При аналізі рівнів галектину-3 і альдостерону в залежності від віку пацієнтів були отримані принципові різні дані нейрогормонів. Насамперед це стосувалось достовірно вищої частоти реєстрації ВВ рівня галектину-3 (> 2,4 нг/мл) у пацієнтів середнього у порівнянні з хворими молодого віку (34,6%

проти 21,0%, $p=0,05$), на відміну від рівня альдостерону, рівень якого не залежав від віку обстежуваних осіб ($p>0,40$).

Проведений аналіз порівняння медіан рівнів нейрогормонів між хворими з АГ II стадії I та II різним ступенем показав, що пацієнти з АГ II стадії I ступеня мали достовірно менші рівні галектину-3 і альдостерону, ніж пацієнти з АГ II стадії II та III ступенів (1,34 проти 2,08 і 2,09 нг/мл, $p<0,05$; 296 і 303 проти 243 пг/мл, відповідно $p=0,04$ і $0,02$).

Таблиця 1 – Розподіл випадків з різним рівнем галектину-3 і альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку

n=160		Альдостерон, пг/мл		
		ВН < 206 пг/мл	ВП 206-325 пг/мл	ВВ > 325 пг/мл
Галектин-3, нг/мл	ВН < 1,1 нг/мл	24 (15,0%)	18 (11,3%)	1 (0,6%)
	ВП 1,1-2,4 нг/мл	14 (8,8%)	43 (26,9%)	16 (10,0%)
	ВВ > 2,4 нг/мл	2 (1,3%)	18 (11,3%)	24 (15,0%)

Аналогічний аналіз був проведений в групах пацієнтів з різною тривалістю АГ та рівнем галектину-3 і альдостерону. Порівняння медіани величини рівня галектину-3 показало достовірно нижче значення показника в групі з гіпертензивним анамнезом до 5 років у порівнянні з анамнезом 5-10 і більше 10 років (1,22 проти 2,12 і 2,05 пг/мл, $p<0,05$). З іншого боку ми не спостерігали достовірних розбіжностей у рівнях альдостерону у групах хворих з різною тривалістю гіпертензивного анамнезу, що демонструвало відсутність залежності рівня гормону від тривалості АГ в пацієнтів молодого і середнього віку.

Аналіз плазмових рівнів галектину-3 і альдостерону в залежності від наявності загальновизнаних ФР в основній групі хворих свідчив про певну асоціацію між рівнями нейрогормонів з такими ФР, як ожиріння і дисліпідемія. Так, рівні галектину-3 та альдостерону були достовірно вищими в пацієнтів із ожирінням, на відміну від хворих з нормальною масою тіла (2,57 проти 1,22 нг/мл, $p<0,0001$; 326 проти 221 пг/мл, $p<0,0001$) і у випадках із дисліпідемією, на відміну від хворих з нормальним рівнем проатерогенних ліпідів (2,16 проти 1,32 нг/мл, $p=0,002$; 303 проти 222 пг/мл, $p=0,003$).

Не менш цікавим, з практичної точки зору, виявився аналіз характеру змін плазмових рівнів галектину-3 і альдостерону та кількістю виявлених загальновідомих ФР. Звертало увагу, що рівень галектину-3 був практично однаковим у разі відсутності і при наявності 1-го будь-якого ФР (1,32 і 1,30 нг/мл відповідно, $p=1,00$), починаючи з 2-ох ФР рівень галектину-3 прогресивно зростає від 2,19 до 2,35 нг/мл. Це отримує статистичну

достовірність з хворими з відсутніми ФР (з 2-ма ФР визначена лише тенденція до достовірності, $p=0,07$) і з групою з 1-им ФР ($p<0,02$).

Результати аналізу рівня альдостерону в залежності від кількості виявлених ФР показали, що в випадках реєстрації від 2 до 4 ФР спостерігався достовірно вищий плазмовий рівень гормону в порівнянні з випадками відсутності або наявності 1 ФР (295, 310 і 338 проти 212 і 232 пг/мл відповідно, $p<0,05$). Крім того достовірна різниця рівня гормону була зафіксована між групою з 4 у порівнянні з 2 ФР (338 проти 295 пг/мл, $p=0,03$).

Результати рангового непараметричного кореляційного аналізу Спірмена між випадками з однаково зміненими рівнями галектину-3 і альдостерону (рис. 1) продемонстрували наявність статистично значимого зв'язку між асоціацією нейрогормонів і наявністю дисліпідемії ($R=0,24$, $p=0,03$), ступенем АГ ($R=0,30$, $p=0,01$), загальною кількістю визначених серцево-судинних ФР ($R=0,45$, $p<0,0001$) і ожирінням (у рівній мірі і його ступенем) ($R=0,72$, $p<0,0001$).

Звертало увагу, що найбільш тісна асоціація підвищених рівнів нейрогормонів була визначена з ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), яке є свідченням наявності метаболічного синдрому в пацієнтів із ГХ. Таким чином, слід було визнати, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку асоціація ВВ рівнів галектину-3 і альдостерону, насамперед, пов'язана з метаболічними порушеннями, серед яких слід виділити ожиріння і дисліпідемію.

Не можливо заперечити того факту, що саме характер метаболічних порушень при ГХ і визначає важкість перебігу захворювання і прогноз цих пацієнтів та може виступати в якості основної фармакологічної мішені для розробки ефективної профілактики серцево-судинних ускладнень.

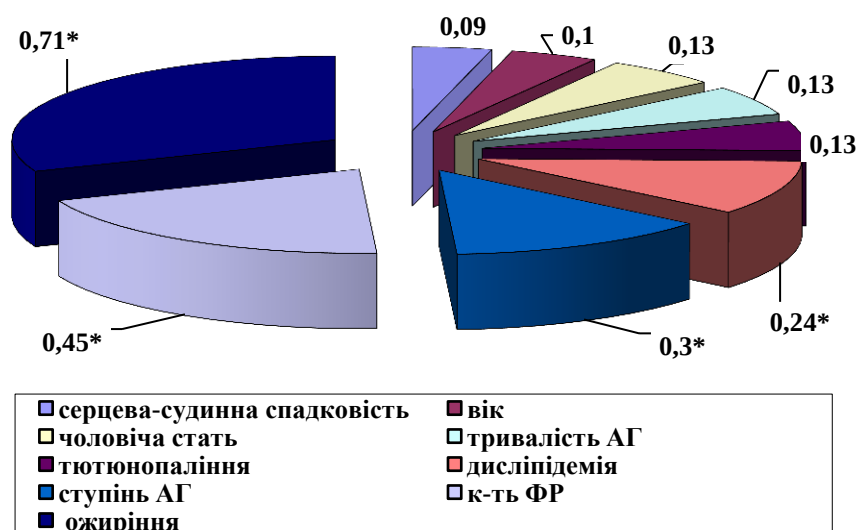


Рисунок 1 - Величина коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена між асоціацією з поєднанням однакових градацій рівнів галектину-3 і альдостерону з різними клінічними характеристиками

Примітка. Коефіцієнти кореляції, позначені «*», виявились статистично достовірними ($p<0,05$).

Аналіз показників ДМАТ, як найбільш інформативна оцінка перебігу АГ, проведений нами в двох напрямках: перший – проаналізовані рівні офісного АТ і ЧСС, які визначені на 1-му візиті пацієнта ($n=160$) і другий – оцінено дані добового моніторування АТ за результатами 24-годинного спостереження ($n=119$). Отримані дані свідчили про принципові статеві-вікові відмінності в показниках офісного АТ і характері добового профілю АТ у пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Було з'ясовано, що на відміну від жінок, у чоловіків, при відсутності суттєвих змін у рівнях офісного АТ, реєструвались більш суттєві порушення показників ДМАТ за рахунок збільшення величини САТ ден (156 проти 149 мм рт. ст., $p=0,03$), Сер АТ ден (117 проти 110 мм рт. ст., $p=0,02$), ВСАТ доб (18 проти 15 мм рт. ст., $p=0,001$), ВСАТ ден (17 проти 13 мм рт. ст., $p=0,005$) і ВДАТ доб (15 проти 12 мм рт. ст., $p=0,02$), тенденція до зростання випадків з профілем «non-dipper» (46,9% проти 38,2%) і «night-peakers» (9,4% проти 3,6%), визначених за динамікою САТ. Натомість у пацієнтів жіночої статі було визначено лише збільшення величини ШРП САТ (10 проти 7 мм рт. ст./год, $p=0,05$).

Крім того, результати дослідження демонстрували, що у пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, визначався суттєво вищий рівень офісного САТ (154 проти 147 мм рт. ст., $p=0,03$), ПАТ (62 проти 56 мм рт. ст., $p=0,04$) і ВСАТ (11 проти 6 мм рт. ст., $p=0,008$) при вимірюванні АТ на 1-му візиті і збільшення величини САТ доб (153 проти 146 мм рт. ст., $p=0,03$), САТ ден (158 проти 150 мм рт. ст., $p=0,01$), Сер АТ доб (112 проти 107 мм рт. ст., $p=0,04$), Сер АТ ден (117 проти 111 мм рт. ст., $p=0,05$), ВСАТ доб (19 проти 15 мм рт. ст., $p=0,04$) і ВСАТ ніч (16 проти 12 мм рт. ст., $p=0,05$), суттєве зростання частоти випадків з патологічним профілем «non-dipper» (44,4% проти 26,8%, $p=0,04$), визначеним за рівнем САТ ($p<0,05$). При цьому вікові зміни в показниках офісного АТ і характері його добової регуляції визначались, насамперед, в осіб чоловічої статі, хворих на ГХ II стадії.

Аналіз даних ЕхоКГ (табл. 2) проведений за наступним сценарієм: були проаналізовані загальновідомі структурно-функціональні ЕхоКГ-параметри, відносні розміри/об'єми ЛП, варіант структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau і діастолічного трансмітрального кровоплину (ДТК). Крім того було проведено визначення структурного стану СА на підставі оцінки величини ТІМ.

У пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку чоловіча стать асоціюється з більш важчими структурно-функціональними порушеннями ЛШ – у порівнянні з жінками, а саме: збільшенням КДР (50 проти 47 мм, $p<0,0001$), ТЗЛШд (11,4 проти 11,0 мм, $p=0,02$), ТМШПд (11,2 проти 11,0 мм, $p=0,006$), ДА (35 проти 33 мм, $p=0,0008$), ПШ (27 проти 25 мм, $p=0,02$), ІММЛШ (124 проти 108 г/м², $p=0,005$), МСд (156 проти 140 дин/см², $p=0,006$), ЛП (38 проти 35 мм, $p<0,0001$), ІЛП (відбувалось лише при перерахунку на зріст в ступені ^{2,7} (9 проти 8 мм/м^{2,7})), ОЛП (69 проти 58 мл, $p<0,0001$), ІОЛП (при перерахуванні як на площу тіла (34 проти 31 мл/м², $p<0,0001$), так і зріст в ступені ^{2,7} (15 проти

14 мл/м^{2,7})), ЛП/ПП (1,20 проти 1,11, $p=0,0002$); зменшенням V_e (0,9 проти 1,00 м/с, $p=0,0006$) і збільшенням DT (180 проти 170 мс, $p<0,0001$); збільшенням ригідного і зменшенням нормального типу ДТК (87,5% проти 71,3% і 12,5% проти 28,7% відповідно, $p=0,01$).

Що виявилось неочікуваним для нас, так це те, що зазначені статеві відмінності в структурно-функціональних показниках набували найбільших масштабів саме в чоловіків молодого віку (у порівнянні з жінками реєстрували збільшення КДР (51 проти 42 мм, $p<0,0001$), ТМШПд (11,1 проти 10,0 мм, $p=0,007$), ПШ (27 проти 23 мм, $p=0,01$), ПП (32 проти 30 мм, $p=0,02$), ЛП (38 проти 34 мм, $p<0,0001$), ІММЛШ (123 проти 88 г/м², $p=0,004$), ІММЛШ (49 проти 40 г/м^{2,7}), МСд (155 проти 123 дин/см², $p=0,005$) і DT (178 проти 170 м/с, $p=0,007$) та зменшення V_e (1,00 проти 1,10 м/с, $p=0,005$), $IVRT$ (74 проти 80 м/с, $p=0,02$).

У той же час статеві відмінності в середньому віці проявлялись лише ознаками гемодинамічного перевантаження ЛП (у порівнянні з жінками, у чоловіків визначали збільшення DA (36 проти 33 мм, $p=0,001$), ЛП (40 проти 36 мм, $p=0,04$), ОЛП (70 проти 58 мл, $p<0,0001$), ІОЛП (34 проти 30 мл/м², $p=0,0003$), ЛП/ПП (1,22 проти 1,12, $p=0,04$) і зменшення випадків з нормальною геометрією (0% проти 14,6%, $p=0,009$) та збільшення випадків концентричного ремоделювання ЛШ (32,6% проти 0%, $p<0,0001$). Таким чином, слід було констатувати той факт, що в пацієнтів з ГХ II стадії статеві відмінності в молодому та середньому віці асоційовані з різними за характером порушеннями структурно-функціонального стану серця.

З іншого боку було з'ясовано, що в пацієнтів з ГХ II стадії середній вік, на відміну від молодого, асоційований з більш важчими структурними і функціональними порушеннями міокарда – збільшення КДР (50 проти 47 мм, $p=0,02$), КСР (33 проти 31 мм, $p=0,04$), ТЗЛШд (11,6 проти 11,0 мм, $p=0,0001$), ТМШПд (11,2 проти 10,3 мм, $p=0,0005$), DA (35 проти 32 мм, $p=0,001$), ПШ (27 проти 25 мм, $p=0,01$), ІММЛШ (124 проти 110 г/м², $p=0,001$), МСс (201 проти 178 дин/см², $p=0,001$), МСд (155 проти 139 дин/см², $p=0,004$), ЛП (38 проти 36 мм, $p=0,01$). Звертає увагу факт наявності достовірних розбіжностей у величинах ІММЛШ (58 проти 45 г/м^{2,7}, $p<0,0001$), ЛП (9 проти 8 мм/м^{2,7}, $p=0,001$) ІОЛП (15 проти 14 мл/м^{2,7}, $p=0,03$), розрахованих на зріст пацієнтів у ступені ^{2,7}, зменшення випадків з концентричним ремоделюванням (14,3% проти 31,6%, $p=0,009$) і збільшення – концентричної гіпертрофії ЛШ (63,1% проти 40,8%, $p=0,005$); зменшення V_e (0,9 проти 1,00 м/с, $p<0,0003$), V_e/V_a (0,91 проти 1,20, $p=0,0003$) і збільшення DT (180 проти 170 м/с, $p<0,0001$) і E/e' серед (7,4 проти 6,7, $p=0,01$); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p<0,05$). Ці дані практично відтворювались в жіночій популяції гіпертоніків і виглядали досить скромно в чоловічій – спостерігали лише зменшення випадків з нормальною геометрією ЛШ (0% проти 18,9%, $p=0,003$); зменшення V_e і збільшення - E/e' серед; збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p<0,05$).

Отже, результати проведеного дослідження демонструють значення

вікового чинника в характері структурно-функціональних порушень у пацієнтів з ГХ II стадії від молодого до середнього віку, що особливо переконливо проявляється в жіночій популяції гіпертоніків.

Крім того проведене дослідження показало, що в 45,6% пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку визначаються ознаки структурного ремоделювання сонних артерій, які характеризуються величиною ТІМ > 0,9 мм, при відсутності ознак атеросклеротичних бляшок в цих басейнах. Величина ТІМ, згідно думки більшості експертів, є одним з найбільш інформативних маркерів наявності ураження органів-мішеней і структурного ураження судин.

Таблиця 2 – Об'єднані дані результатів ЕхоКГ-дослідження в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку в статеві-віковому контексті

Статеві відмінності	Вікові відмінності
У загальній групі (n=160)	У загальній групі (n=160)
1	2
У чоловіків порівнянно з жінками реєстрували: збільшення КДР, ТЗЛШд, ТМШПд, ДА, ПШ, ІММЛШ (г/м^2), МСд, ЛП, ІЛП ($\text{мм/м}^{2,7}$), ОЛП, ІОЛП (мл/м^2 і $\text{мл/м}^{2,7}$) і ЛП/ПП ($p<0,03$); зменшення V_e і збільшення DT ($p<0,0007$); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p=0,01$)	У пацієнтів середнього, у порівнянні з молодим віком спостерігали: збільшення КДР, КСР, ТЗЛШд, ТМШПд, ДА, ПШ, ІММЛШ ($\text{г/м}^{2,7}$), МСс, МСд, ЛП, ІЛП ($\text{мм/м}^{2,7}$) і ІОЛП ($\text{мл/м}^{2,7}$) ($p<0,05$); збільшення – з КГ ЛШ ($p<0,01$) і зменшення випадків з КР ЛШ і збільшення DT і E/e' серед і зменшення V_e , V_e/V_a і ($p<0,02$); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p=0,003$)
У молодих пацієнтів (n=76)	У чоловіків (n=80)
У чоловіків порівнянно з жінками реєстрували: збільшення КДР, ТМШПд, ПШ, ПП, ЛП, ІММЛШ (г/м^2 і в $\text{г/м}^{2,7}$) і МСд ($p<0,03$); зменшення V_e , IVRT і збільшення DT ($p<0,03$); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p<0,05$)	У пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, спостерігали: зменшення випадків з НГ ЛШ ($p=0,003$); зменшення V_e і збільшення - E/e' серед ($p<0,05$); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p<0,05$); У пацієнтів молодого в порівнянні з пацієнтами середнього віку реєстрували: збільшення ДА ($p=0,01$)

Продовження табл. 2

1	2
У пацієнтів середнього віку (n=84)	У жінок (n=80)
У чоловіків у порівнянні з жінками реєстрували: збільшення ДА, ЛП, ОЛП, ІОЛП (мл/м ²) і ЛП/ПП (p<0,05); зменшення випадків з НГ ЛШ і збільшення – з КР ЛШ (p<0,001); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК (p<0,05)	У пацієнтів середнього, в порівнянні з пацієнтами молодого віку, реєстрували: збільшення КДР, ТЗЛШд, ТМШПд, ПШ, ПП, ІММЛШ (г/м ² і г/м ^{2,7}), МСд, ЛП і ІЛП (мм/м ^{2,7}) і ІОЛП (мл/м ^{2,7}) (p<0,04); зменшення випадків з концентричним ремоделюванням і збільшення – з концентричною гіпертрофією ЛШ (p<0,005); зменшення Ve, IVRT, Ve/Va і збільшення - DT і E/e' серед (p<0,05); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК (p<0,05)

Примітка. ДТК – діастолічний трансмітральний кровоплин, НГ – нормальна геометрія, КР – концентричне ремоделювання, КГ – концентрична гіпертрофія.

Аналіз показників офісного вимірювання АТ на 1-му візиті і даних добового моніторування АТ залежно від плазмового рівня галектину-3 і альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку показали однонаправлені ефекти різних рівнів нейрогормонів.

Враховуючи відсутність прямої гіпертензивної дії галектину-3 і прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ним і альдостероном (R=0,64), який має беззаперечні прогіпертензивні ефекти, неможливо було виключити факт впливу на проаналізовані показники саме альдостерону. Саме тому, наведені вище аргументи спонукали нас до проведення повторного аналізу після попереднього вирівнювання груп за величиною альдостерону. Саме такий статистичний підхід надавав можливість говорити про вплив рівня галектину-3 на проаналізовані показники. Слід сказати, що після попереднього аналізу по вирівнюванню величини альдостерону в групах з ВН, ВП і ВВ рівнем галектину-3 нам не вдалось отримати позитивного результату і вивести групи на статистично однакові рівні альдостерону зі збереженням їх репрезентативності (кількість хворих у нових групах склала: n=13, 28 і 17 відповідно). В подальшому, з цього приводу, аналіз по вирівнюванню величини альдостерону був проведений у двох групах галектину-3: перша – з рівнем гормону $\leq 2,0$ нг/мл і друга – $> 2,0$ нг/мл відповідно (величина 2,0 була взята як медіана для плазмового рівня галектину-3 в основній клінічній групі хворих, n=160) при цьому була збережена репрезентативність виділених груп

хворих ($n=48$ і 47 відповідно). При цьому рівень альдостерону в групах після вирівнювання склав 276 (234 ; 308) і 303 (256 ; 311) пг/мл відповідно, $p=0,16$.

Хоча рівень галектину-3 не має доведеного впливу на рівень АТ, для збереження логістики аналізу нами проведений аналогічний аналіз з різним рівнем альдостерону після попереднього вирівнювання величини галектину-3. Як і для рівня галектину-3 були взяті 2 групи: 1-а – з рівнем альдостерону ≤ 290 ($n=40$) і 2-а – з рівнем > 290 пг/мл ($n=47$). Рівень галектину-3 після вирівнювання склав – $1,83$ ($1,47$; $2,20$) і $2,16$ ($1,45$; $2,33$) нг/мл відповідно, $p=0,12$.

Отримані дані свідчили про відсутність певних залежностей рівня галектину-3 з показниками офісного вимірювання і даними 24-годинного моніторингу АТ, що ставить під сумнів прямий патофізіологічний зв'язок галектину-3 з характером циркадної регуляції АТ.

При аналізі альдостерону було отримано, що плазмовий рівень > 290 пг/мл, порівнянно із рівнем < 290 пг/мл, був асоційований з суттєво вищими величинами офісного САТ (158 проти 142 мм рт. ст., $p=0,002$), ДАТ (98 проти 86 мм рт. ст., $p=0,005$), величини ВСАТ (14 проти 4 мм рт. ст., $p=0,0002$), ЧСС (78 проти 64 , $p=0,01$) і співвідношення ЧСС/ПАТ ($1,30$ проти $1,14$, $p=0,04$); збільшенням величин ЧСС ден (78 проти 70 , $p=0,005$) і ЧСС ніч (67 проти 60 , $p=0,02$) при суттєво не зміненому ЦІ ($1,17$ проти $1,16$, $p>0,75$), САТ доб (154 проти 146 мм рт. ст., $p=0,04$), ДАТ ден (98 проти 92 мм рт. ст., $p=0,03$), ДАТ ніч (87 проти 81 мм рт. ст., $p=0,02$), Сер АТ доб (113 проти 105 мм рт. ст., $p=0,03$) і Сер АТ ніч (108 проти 96 мм рт. ст., $p=0,04$), ІНТ ден (43 проти 35 , $p=0,03$), ВСАТ доб (20 проти 14 мм рт. ст., $p=0,04$) і ВСАТ ніч (15 проти 9 мм рт. ст., $p=0,02$), ВДАТ ніч (12 проти 7 мм рт. ст., $p=0,04$), ШРП САТ (12 проти 6 мм рт. ст., $p=0,009$) і ШРП ДАТ (9 проти 4 мм рт. ст., $p=0,04$) та зменшенні величин ДІ САТ (6 проти 13 , $p=0,006$) і ДІ ДАТ (9 проти 16 , $p=0,02$); зменшенням випадків з профілем «dipper» ($63,3\%$ проти $36,6$, $p=0,03$) за змінами САТ і збільшенням – з профілем «non dipper» ($20,0\%$ проти $43,9$, $p=0,03$) та зменшенням – «over dipper» ($16,7\%$ проти $2,4\%$, $p=0,04$), оцінених за змінами ДАТ ($p<0,05$). Останні дані чітко демонструють наявність патофізіологічного зв'язку плазмового рівня альдостерону з рівнем АТ у хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Утримуючи логіку попередніх аналізів, для нас представило великий інтерес вивчення впливу різних рівнів галектину-3 і альдостерону на структурно-функціональний стан міокарда. Так, у ході аналізу був отриманий більш вагомий патофізіологічний вплив плазмового рівня галектину-3, на відміну від альдостерону, на показники структурно-функціонального стану серця, що може передбачати більш важкий перебіг АГ при підвищенні рівня цього чинника.

Продemonстровано, що плазмовий рівень галектину-3 $> 2,0$, на відміну від рівня $\leq 2,0$ нг/мл, супроводжується суттєвим збільшенням КСР (33 проти 31 мм, $p=0,02$), ТЗЛШд ($11,5$ проти $11,0$ мм, $p=0,01$), ТМШПд ($11,2$ проти $10,6$ мм, $p=0,02$), ДА (35 проти 32 мм, $p=0,04$), ПП (33 проти 31 мм, $p=0,003$),

ІММЛШ (55 проти 47 г/м^{2,7}, $p=0,04$), МСс (197 проти 173 дин/см², $p=0,004$), МСд (154 проти 139 дин/см², $p=0,03$), ОЛП (66 проти 61 мл, $p=0,02$), ІЛП (9 проти 7 мм/м^{2,7}, $p=0,04$) і ІОЛП (35 проти 32 мл/м^{2,7}, $p=0,03$), збільшенням випадків з концентричною гіпертрофією (57,4% проти 35,4%, $p=0,03$) і зменшенням (2,1% проти 14,6%, $p=0,03$) з нормальною геометрією ЛШ; збільшенням величин V_a (1,05 проти 0,88 м/с, $p=0,004$), IVRT (84 проти 72 мс, $p=0,006$), DT (182 проти 170 мс, $p=0,01$), E/e' серед (8,5 проти 6,0, $p<0,0001$) і зменшенням – V_e (0,95 проти 1,10 м/с, $p=0,02$) і V_e/V_a (0,90 проти 1,18, $p=0,0006$); збільшенням випадків ригідного (91,5% проти 75,0%, $p=0,03$) і зменшенням нормального типу ДТК (8,5% проти 25,0%, $p=0,03$); збільшенням величини ТІМ (0,95 проти 0,85 мм, $p=0,01$) і частоти випадків з ТІМ > 0,9 мм (51,1% проти 27,1%, $p=0,02$) СА.

З іншого боку нами доведено, що рівень альдостерону > 290 пг/мл, в порівнянні з рівнем ≤ 290 пг/мл, асоціюється лише зі збільшенням величини ІЛП (20 проти 18 мм/м², $p=0,001$) і ІОЛП (35 проти 32 мл/м², $p=0,001$), розрахованих на площу тіла пацієнтів.

Крім того, методом множинної лінійної покрокової регресії було визначено найбільш інформативні (з найбільшою величиною коефіцієнта детермінації) комбінації клініко-інструментальних ознак, які можуть свідчити про певний вплив нейрогормонів на перебіг АГ у пацієнтів із АГ II стадії молодого та середнього віку. Для кожного нейрогормону (альдостерону та галектину-3) був проведений окремий аналіз та було проаналізовано 134 клінічні, інструментальні та лабораторні показники.

Залучаючи до уваги попередні дані стосовно величини коефіцієнтів детермінації для різних груп чинників, слід було допустити, що плазмовий рівень галектину-3 > 2,4 нг/мл супроводжувався, з клінічної точки зору, наявністю метаболічних ФР (насамперед, ожирінням), а з патофізіологічної – гіперактивацією РААС, яка підтверджувалась підвищенням рівня альдостерону > 298 пг/мл у плазмі крові. Із позиції клінічних наслідків рівень галектину > 2,4 нг/мл в плазмі буде характеризуватись більш важчим структурним ремоделюванням серцево-судинної системи в порівнянні з загальною популяцією пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку, а саме наявністю концентричної гіпертрофії з порушенням релаксації міокарда і більш важким гемодинамічним перевантаженням передсердь та структурним ремоделюванням СА. Останнє чітко демонструє більш важчий перебіг ГХ у хворих з вмістом галектину-3 > 2,4 пг/мл у плазмі. Встановлено, що найбільш інформативним інструментальним маркером ВВ рівня галектину-3 в пацієнтів з ГХ молодого і середнього віку – ТІМ > 0,91 мм і ІОЛП > 34 мл/м². Отже, в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку рівень галектину-3 в плазмі слід розглядати в якості нейрогуморального маркера, який асоційований з наявністю метаболічних ФР (насамперед, ожирінням) і більш важким структурно-функціональним ураженням серцево-судинної системи (наявне більш важке структурне ремоделювання судин і гемодинамічне перевантаження серця).

Рівень альдостерону > 325 пг/мл в плазмі пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку буде характеризуватись більш високими цифрами АТ і більш злоякісним профілем циркадної регуляції АТ (неадекватне зниження АТ в нічний час і зростання фонові нічної ЧСС), а можливо і вищим відсотком випадків з резистентною АГ. Останнє у поєднанні з асоціацією (не менше 2) значимих ФР (насамперед, ожирінням) і більш високим рівнем галектину-3 $> 2,7$ нг/мл у плазмі крові буде обумовлювати значно вищий серцево-судинний ризик і значно вищу ймовірність ускладнень у цих пацієнтів порівнянно з загальною популяцією гіпертоніків того ж віку.

Наявність у цих пацієнтів ознак перевантаження ЛП і зростання діастолічного міокардіального стресу можливо розглядати як результат високого АТ, з одного боку, і як ранні прояви прореомодельючого ефекту галектину-3 з іншого.

Отже, в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку рівень альдостерону в плазмі може слугувати нейрогуморальним маркером, який асоційований з більш високим рівнем середнього АТ за добу, метаболічними ФР (насамперед, ожирінням) і більш високим рівнем прореомодельючого нейрогормону галектину-3. Останнє надає всі підстави розглядати цих пацієнтів як групу з більш важким перебігом ГХ, які потребують максимально ефективної кардіо- і вазопротекції (не виключено із застосуванням препаратів, що володіють антиальдостероновими властивостями) з метою підвищення ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено наукове обґрунтування удосконалення прогнозування перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових та нейрогуморальних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

1. Доведена асоціація рівнів нейрогормонів – галектину-3 і альдостерону з наявністю і ступенем АГ, дисліпідемією, наявністю і сумарною кількістю факторів ризику і величиною ІМТ. Виявлена додаткова асоціація рівня галектину-3 з віком пацієнтів і тривалістю гіпертензивного анамнезу. Продемонстрований значимий кореляційний зв'язок ($R=0,64$; $p<0,0000$) між рівнем галектину-3 і альдостерону в пацієнтів із ГХ II стадії і відсутність такого зв'язку в здорових осіб ($R=-0,28$; $p=0,16$).

2. Показано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку чоловіча стать і вік асоційовані з вищими цифрами АТ і більш важкими порушеннями добової регуляції АТ. Більш переконливі статеві відмінності характерні для осіб чоловічої статі, в той час як вікові – для середнього віку.

3. Доведено, що в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку більш високий вміст альдостерону в плазмі крові (> 290 проти ≤ 290 пг/мл) асоційований з суттєво вищими величинами офісного АТ і більш важкими

порушеннями добової регуляції АТ і ЧСС ($p < 0,05$) при відсутності такого зв'язку для галектину-3 ($\leq 2,0$ проти $> 2,0$ нг/мл).

4. З'ясовано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку чоловіча стать і вік асоційовані з більш важкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда. Більш переконливі статеві відмінності були характерні для середнього віку, в той час як вікові – для жінок. Не виявлено асоціацій характеру структурного ремоделювання сонних артерій зі статтю і віком пацієнтів.

5. Продемонстровано, що в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку більш високий вміст галектину-3 у плазмі крові ($> 2,0$ проти $\leq 2,0$ нг/мл) асоційований з більш важкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда; збільшенням величини ТІМ і частоти випадків з ТІМ $> 0,9$ мм сонної артерії ($p < 0,05$). У свою чергу більш високий рівень альдостерону (> 290 проти ≤ 290 пг/мл) виявляв асоціацію лише зі збільшенням індексів розміру/об'єму ЛП.

6. Доведено, що для пацієнтів з ГХ II стадії молодого та середнього віку і відносно високим рівнем галектину-3 характерним буде наступний клінічний профіль: гіпертензивний анамнез > 4 років ($r^2 = 0,19$; $p = 0,002$); вміст альдостерону у плазмі крові > 298 пг/мл ($r^2 = 0,62$; $p < 0,00000$); наявність метаболічної асоціації – ІМТ > 30 кг/м² + дисліпідемія ($r^2 = 0,63$; $p < 0,00000$); наявність гемодинамічної асоціації – КГ + Е/е' серед $> 7,2$ + ІОЛП > 34 мл/м² ($r^2 = 0,34$; $p = 0,00002$) і ТІМ $> 0,91$ мм ($r^2 = 0,36$; $p < 0,0000$).

7. З'ясовано, що для пацієнтів з ГХ II стадії молодого та середнього віку і відносно високим рівнем альдостерону характерним буде наступний клінічний профіль: вміст галектину-3 у плазмі крові $> 2,7$ нг/мл ($r^2 = 0,62$; $p < 0,00001$); 2 або 3 ступінь АГ ($r^2 = 0,17$; $p = 0,009$); величина нічної ЧСС > 62 ($r^2 = 0,20$; $p = 0,02$); наявність гіпертензивної асоціації – СерАТдоб > 107 мм рт. ст. + ВСАТн > 15 мм рт. ст. + профіль «non-dipper» за САТ ($r^2 = 0,52$; $p < 0,00001$); наявність метаболічної асоціації – ІМТ > 30 кг/м² + не менше 2 інших факторів ризику ($r^2 = 0,43$; $p < 0,0001$) і наявність гемодинамічної асоціації – ІОЛП > 32 мл/м² + МСд > 152 дин/см² ($r^2 = 0,42$; $p < 0,0001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ГХ II стадії молодого і середнього віку з метою прогнозування важкості перебігу АГ і визначення її нейрогуморального варіанту рекомендоване використання шкали з урахуванням простих і доступних критеріїв, які б могли використовувати лікарі загальної практики – сімейної медицини. Таким пацієнтам рекомендовано обов'язкові інструментальні дослідження – ЕхоКГ серця і сонних артерій, добове моніторування АТ, а також визначення вмісту альдостерону та галектину-3 в плазмі крові. У випадках неможливості рутинного скринінгу вмісту галектину-3 та альдостерону в плазмі крові необхідно брати до уваги клінічні та інструментальні критерії, що наведені у таблиці:

Шкала визначення вмісту альдостерону та галектину-3 в плазмі крові в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку

Клінічно-інструментальні чинники	Бали
Розрахунок вмісту галектину-3 в плазмі = набрані бали *0,13 нг/мл (чутливість – 63%, специфічність – 86%)	
Тривалість АГ > 4 роки	3
Ожиріння	9
Дисліпідемія	2
Концентрична гіпертрофія ЛШ (ЕхоКГ)	1
ІОЛП > 34 мл/м ² (ЕхоКГ)	4
Е/е' серед > 7,2	1
ТІМ сонних артерій > 0,91 мм	6
Розрахунок вмісту альдостерону в плазмі = набрані бали *13,6 пг/мл (чутливість – 61%, специфічність – 88%)	
Ступінь АГ ≥ 2	3
Ожиріння	7
Кількість значимих ФР ≥ 2	1
Середньонічна ЧСС > 62 (ДМАТ)	4
Середній АТ за добу > 107 мм рт. ст. (ДМАТ)	3
Середньонічна варіабельність САТ > 15 мм рт. ст. (ДМАТ)	2
Наявність профілю «non-dipper» за САТ (ДМАТ)	6
ІОЛП > 32 мл/м ² (ЕхоКГ)	6

2. Для прогнозування апріорного відносно високого вмісту галектину-3 у плазмі крові (> 2,4 нг/мл) необхідно набрати 19 і більше балів, в той час як вмісту альдостерону (> 325 пг/мл) – 24 бали і більше згідно наведеної шкали.

3. Бали, наведені в таблиці, відображають прогностичну цінність показників. Найбільш цінними для прогнозування відносно високого вмісту галектину-3 у плазмі крові є ожиріння, ТІМ сонних артерій > 0,91 мм і ІОЛП > 34 мл/м² (ЕхоКГ), в той час як альдостерону – ожиріння, наявність профілю «non-dipper» за САТ (ДМАТ), ІОЛП > 32 мл/м² (ЕхоКГ) і середньонічна ЧСС > 62 (ДМАТ). У разі відсутності цих ознак, прогнозування відносно високого вмісту галектину-3 і альдостерону в плазмі крові – малоймовірно.

4. У випадку підтвердження (лабораторним методом) відносно високого вмісту галектину-3 і/або альдостерону в плазмі крові слід передбачати більш важчий перебіг АГ II стадії, а пацієнта слід відносити до групи високого ризику виникнення ускладнень з боку серця і судин, з наявністю об'єктивної підстави для розгляду раннього призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Онищук ТП. Визначення плазмового рівня галектину-3 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії молодого та середнього віку. Буковинський медичний вісник. 2018;22(4):98-106.
2. Онищук ТП. Плазмовий рівень альдостерону в хворих на гіпертонічну хворобу залежно від гендерно-вікових і клінічних характеристик. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;3(77):10-16.
3. Онищук ТП. Особливості показників характеру добової регуляції АТ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії молодого та середнього віку. Art of medicine. 2019;2:81-87.
4. Ivanov V, Onyshchuk T. Clinical characteristics of men and women in young and middle age with arterial hypertension at different galectin-3 plasma levels according to the result of linear regression analysis. EUREKA: Health Sciences. 2019;6:35-41 (*Авторка особисто взяла участь в наборі та обстеженні хворих, статистично опрацювала матеріал, аналізувала отримані результати, підготувала публікацію до друку*).
5. Ivanov V, Onyshchuk T, Vysochanskyi O. Nature of correlations and dependence of plasma concentrations of galectin-3 and aldosterone on different clinical characteristics in male and female patients with arterial hypertension. Georgian Medical News. 2019;297:74-79 (*Особистий внесок: участь в обстеженні хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалів до друку*).
6. Іванов ВП, Онищук ТП. Особливості показників структурного стану сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою залежно від рівня галектину-3 і альдостерону. Art of medicine. 2019;3(11):28-32 (*Авторкою проведено набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз результатів, підготовка публікації до друку*).
7. Ivanov V, Onyshchuk T. Structural and functional state of left ventricular myocardium in patients with stage II hypertension depending on galectin-3 and aldosterone levels. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2019;23(3):425-433 (*Дисертантка провела набір та аналіз даних, обробку результатів, підготовку публікації до друку*).
8. Ivanov V, Onyshchuk T. Gender-and age-specific peculiarities of left heart remodeling in patients with arterial hypertension. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019;7(3):194-207 (*Дисертантка провела аналіз літератури, набір та обстеження хворих, математичну обробку даних та написала текст публікації*).
9. Іванов ВП, Онищук ТП. Динаміка показників добової регуляції артеріального тиску та їх залежність від рівнів галектину-3 та альдостерону в пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(3):37-47 (*Авторка особисто взяла участь в наборі та обстеженні хворих, статистично*

- опрацювала матеріал, аналізувала отримані результати, підготувала публікацію до друку).*
10. Онищук ТП. Особливості показників офісного артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від статі та віку. Тези доповідей 88-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині». Івано-Франківськ. 2019:104.
 11. Іванов ВП, Онищук ТП. Визначення структурного стану сонних артерій на підставі оцінки величини комплексу інтима-медіа в хворих на гіпертонічну хворобу II стадії молодого та середнього віку. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з Міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів». Івано-Франківськ. 2019:69-70 *(Авторка особисто взяла участь в наборі та обстеженні хворих, статистично опрацювала матеріал, аналізувала отримані результати, підготувала публікацію до друку).*
 12. Онищук ТП. Гендерно-вікові особливості плазмових рівнів галектину-3 і альдостерону у хворих на гіпертонічну хворобу. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. Тернопіль. 2019:18.
 13. Онищук ТП. Фактори серцево–судинного ризику та плазмові рівні галектину-3 і альдостерону у хворих на гіпертонічну хворобу. Матеріали XVI міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019». Вінниця. 2019:454-455.
 14. Онищук ТП. Аналіз функціонального стану клапанного апарату серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії різної статі та віку. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб». Вінниця. 2019:39-40.
 15. Онищук ТП. Тривалість та вплив гіпертензивного анамнезу на рівні галектину-3 і альдостерону у хворих із АГ. XXII науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини». Вінниця. 2019.
 16. Іванов ВП, Онищук ТП. Зв'язок плазмових рівнів галектину-3 і альдостерону та їх залежність від різних клінічних характеристик у пацієнтів із ГХ II стадії молодого та середнього віку. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. Український кардіологічний журнал. Київ. 2019:12 *(Дисертанткою проводився набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, підготовка публікації до друку).*

АНОТАЦІЯ

Онищук Т.П. Роль статеві-вікових та нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою молодого і середнього віку. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню актуальної задачі сучасної кардіології, що стосується удосконалення прогнозування перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових та нейрогуморальних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин. Доведено асоціації різних клінічно-інструментальних чинників із вмістом нейрогормонів у плазмі крові і з'ясовані найбільш цінні клінічно-інструментальні показники, які можуть визначати прогноз у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку. Такі показники, як ожиріння, ТІМ сонних артерій $> 0,91$ мм і ІОЛП > 34 мл/м² (ЕхоКГ), свідчать про наявність відносно високого вмісту галектину-3 у плазмі крові. У свою чергу, для відносно високого вмісту альдостерону це ожиріння, профіль «non-dipper» за САД (ДМАТ), ІОЛП > 32 мл/м² (ЕхоКГ) і середньонічна ЧСС > 62 (ДМАТ). У разі визначення відносно високого вмісту галектину-3 і/або альдостерону в плазмі крові слід передбачати більш важкий перебіг АГ, а пацієнта слід відносити до групи високого ризику виникнення ускладнень з боку серця і судин та, можливо, розглянути більш раннє призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, альдостерон, галектин-3, ремоделювання міокарда, добове моніторування артеріального тиску.

АННОТАЦИЯ

Онищук Т.П. Роль половозрастных и нейрогормональных факторов – галектина-3 и альдостерона в формировании клинического профиля и структурного ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью молодого и среднего возраста. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020.

Диссертационная работа посвящена изучению актуальной задачи современной кардиологии, которая касается усовершенствования прогнозирования течения гипертонической болезни (ГБ) II стадии у пациентов молодого и среднего возраста на основании изучения роли половозрастных и нейрогуморальных факторов - галектина-3 и альдостерона в формировании клинического профиля и структурного ремоделирования сердца и сосудов. Доказано ассоциации различных клинко-инструментальных факторов с уровнем нейрогормонов в плазме и выяснены наиболее ценные клинко-инструментальные показатели, которые могут определять прогноз у пациентов с ГБ II стадии молодого и среднего возраста. Такие показатели как, ожирение, ТІМ сонных артерий $> 0,91$ мм и ИОЛП > 34 мл/м² (ЭхоКГ), свидетельствуют

о наличии относительно высокого уровня галектина-3. В свою очередь, для относительно высокого уровня альдостерона это ожирение, профиль «non-dipper» по САД (СМАД), ИОЛП > 32 мл/м² (ЭхоКГ) и средненочная ЧСС > 62 (СМАД).

При определении относительно высокого уровня галектина-3 и/или альдостерона следует предусматривать более тяжелое течение АГ, а пациента следует относить к группе высокого риска возникновения осложнений со стороны сердца и сосудов и, возможно, рассмотреть более раннее назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, альдостерон, галектин-3, ремоделирование миокарда, суточное мониторирование артериального давления.

ANNOTATION

Onyshchuk T.P. The role of gender - age and neurohormonal factors - galectin-3 and aldosterone in the formation of the clinical profile and structural remodeling in young and middle-aged patients with hypertensive disease. – On the rights of the manuscript.

The dissertation for the Candidate degree in Medical Sciences in specialty 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The thesis is devoted to the study of the urgent problem of modern cardiology with regard to improving the prediction of the course of hypertensive disease (HD), stage II, in patients of young and middle age based on the study of the role of age-related and neurohumoral factors - galectin-3 and aldosterone in the formation of the clinical profile and structural remodeling of the heart and vessels.

160 patients with stage II hypertensive disease (HD) aged 19 to 60 years (average 44.5 ± 0.9) have been examined. The study included the same number of women and men (80 patients). The average age of men and women was practically the same and amounted to 44.5 ± 1.2 and 45.4 ± 1.4 years, respectively. Relatively healthy individuals ($n=27$) aged 19 to 56 (average 42.2 ± 1.6) years have been examined as a control group.

In the course of study, all the patients have undergone laboratory tests (determination of the level of galectin-3 and aldosterone, glucose, creatinine, electrolytes (Na^{2+} , K^{+}), total cholesterol, triglycerides, high, low and ultra-low density lipoprotein cholesterol), instrumental tests (electrocardiography (ECG) in 12 leads, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiographic (Echo CG) in M, B-, D modes, the structural state of the carotid arteries (CA) based on the assessment of the thickness of the intima-media (TIM) and statistical studies.

It has been proven that the levels of neurohormones – galectin-3 and aldosterone are associated with the presence of hypertension and the degree of arterial hypertension (AH), dyslipidemia, the presence and total number of risk factors and the value of BMI. An additional association of the galectin-3 level with

the age of the patients and the duration of the hypertensive history has been found. A significant correlation ($R=0.64$; $p<0.0000$) between the level of galectin-3 and aldosterone in patients with stage II hypertensive disease and the absence of such a relationship in healthy individuals ($R=-0.28$; $p=0.16$) has been demonstrated.

It has been shown that in young and middle-aged patients with stage II hypertension, male sex and age are associated with higher BP level and more severe disturbances in daily BP regulation. More convincing gender differences are typical for males, while age differences are typical for middle age.

It has been proven that in young and middle-aged patients with stage II hypertensive disease, a higher aldosterone level (> 290 versus ≤ 290 pg/ml) is associated with significantly higher office blood pressure values and more severe disturbances in the daily regulation of blood pressure and heart rate ($p<0.05$) in the absence of such a connection for galectin-3 (≤ 2.0 versus > 2.0 ng/ml).

It has been found that in young and middle-aged patients with stage II hypertensive disease, male gender and age are associated with more severe disorders of the structural-functional state of the myocardium. More convincing sex differences were characteristic of middle age, while age differences - for women. No associations between the nature of structural remodeling of the carotid arteries and the gender and age of patients have been found.

It has been demonstrated that in young and middle-aged patients with stage II hypertensive disease, a higher level of galectin -3 (≤ 2.0 versus > 2.0 ng/ml) are associated with more severe disorders of the structural-functional state of the myocardium; increase the number of intima-media (TIM) and frequency of TIM > 0.9 mm carotid artery ($p<0.05$). In turn, a higher level of aldosterone (> 290 vs. ≤ 290 pg/ml) showed associations only with an increase in the size / volume indices of the left atrial myocardium.

It has been found that the following clinical profile will characterize young and middle-aged patients with hypertensive disease of the second stage who has relatively high level of aldosterone: galectin-3 level in plasma $> 2,7$ ng/ml ($r^2=0,62$; $p<0,00000$); arterial hypertension of the second or third stage ($r^2=0,17$; $p=0,009$); night heart rate > 62 ($r^2=0,20$; $p=0,02$); presence of a hypertensive association – average daily blood pressure > 107 mmHg + nightly average systolic blood pressure variability > 15 mmHg + «non-dipper» profile for average blood pressure ($r^2=0,52$; $p<0,00001$); presence of a metabolic association – Body Mass Index > 30 kg/m² + at least two other risk factors ($r^2=0,43$; $p<0,0001$) and presence of a hemodynamic association - Left Atrial Volume Index > 32 ml/m² + diastolic myocardial stress > 152 dynamometers/sm² ($r^2=0,42$; $p<0,0001$).

In patients with stage II hypertension of young and middle age, males and females, to predict the prior IV level of galectin-3 (> 2.4 ng/ml), it is necessary to score 19 or more points, while the level of aldosterone (> 325 pg/ml) - 24 points or more according to the given scale.

Scores reflect the prognostic value of indicators. The most valuable for predicting relatively high levels of galectin-3 are obesity, carotid artery Intima Media > 0.91 mm and left atrial volume index > 34 ml/m² (echocardiography), while

aldosterone is obesity, the presence of a non-dipper profile according to average blood pressure (24 hour blood pressure monitoring) $> 32 \text{ ml/m}^2$ (Echocardiography) and nightly average heart rate > 62 (24 hour blood pressure monitoring). When determining the IV level of galectin-3 and/or aldosterone, a more severe course of hypertension should be envisaged, and the patient should be referred to the group of high risk of complications from the heart and blood vessels and, possibly, an earlier indication of mineralocorticoids should be considered.

Key words: hypertensive disease, aldosterone, galectin-3, myocardial remodeling, 24-hour blood pressure monitoring.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВВ	– відносно високий
ВДАТ	– варіабельність діастолічного артеріального тиску
ВН –	– відносно низький
ВП	– відносно помірний
ВСАТ	– варіабельність систолічного артеріального тиску
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДА	– діаметр аорти
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
Е/е' середнє	– тиск наповнення лівого шлуночка
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
іАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІЛП	– індекс лівого передсердя
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІОЛП	– індекс об'єму лівого передсердя
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСР	– кінцево-систолічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
ММЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
МСд	– діастолічний міокардіальний стрес
МСс	– систолічний міокардіальний стрес
ОЛП	– об'єм лівого передсердя
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ПП	– праве передсердя
ПШ	– правий шлуночок
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СерАТден	– середньоденний артеріальний тиск
СерАТдоб	– середній добовий артеріальний тиск
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІМ	– товщина інтима-медіа сонних артерій
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перегородки
ФР	– фактори ризику
ЦІ	– циркадний індекс
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШРП	– швидкість раннього підйому
DT	– час сповільнення раннього діастолічного потоку

Тираж здійснено у друкарні «Символ»
ФОП Сікорська С.В.
29000, м. Хмельницький, вул. Свободи, 14/2

Підписано до друку 05.11.2020 р.
Формат 60×80/16. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9
Тираж 100 прим.