

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М.І. ПИРОГОВА

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ОНИЩУК ТЕТЯНА ПЕТРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

**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
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Т.П. Онищук

Науковий керівник:
Іванов Валерій Павлович
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2020

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. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (222 – Медицина). – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – проблема номер один серед усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ) та нозологія, яка, на превеликий жаль, зумовлює значні демографічні втрати населення у розвинених країнах сучасного світу. Кожний третій українець у віці від 40-50-ти років має підвищений АТ, що, в свою чергу, становить близько 30% дорослого населення серед осіб міської популяції. Варто зазначити, що рівень поширеності АГ у осіб, що проживають в селах, дещо вищий та в середньому складає більше 36% (з них – для чоловіків показник поширеності становить 38%, для жінок – понад 35% порівняно із мешканцями міста). Як попередити розвиток, прогнозувати перебіг та поліпшити підхід в лікуванні АГ – це питання, яким дослідники займаються не один десяток років. І варто сказати, що безліч праць присвячено вивченню патогенезу АГ, однак багатофакторність даного захворювання вражає та відкриває все нові та нові патогенетичні механізми даного захворювання.

Останній час основна увага науковців 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.

Дисертацію присвячено вивченню актуальної задачі сучасної кардіології – удосконаленню 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.

Завданнями дослідження було 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; 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; 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; 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; 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; обґрунтувати доцільність стратифікації перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку в залежності від рівня галектину-3 і альдостерону в плазмі.

Об'єктом дослідження була ГХ II стадії у пацієнтів молодого та середнього віку.

Обстежено 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±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 ($p=0,98$).

В якості групи контролю нами було обстежено 27 практично здорових осіб віком від 19 до 56 років (у середньому 42,2±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 ($p=0,11$).

Під час дослідження усім пацієнтам проведено лабораторні (визначення рівня галектину-3 та альдостерону, глюкози, креатиніну, електролітів (Na^{2+} , K^{+}), загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів наднизької щільності (ХС ЛПННЩ).

Інструментальні методи дослідження включали електрокардіографію (ЕКГ) у 12 відведеннях, добове моніторування АТ (ДМАТ), ехокардіографію (ЕхоКГ) у М-, В-, Д- режимах, доплерографію судин шиї з визначенням структурного стану сонних артерій (СА) на підставі оцінки величини товщини інтима-медіа (ТІМ) та статистичні методи.

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 ($R=-0,28$; $p=0,16$).

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.

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).

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.

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.

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 ($r^2 = 0,36$; $p < 0,0000$).

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 – $\text{ЮЛП} > 32 \text{ мл/м}^2 + \text{МСд} > 152 \text{ дин/см}^2$ ($r^2=0,42$; $p<0,0001$).

Отримані дані свідчать, що 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.

Для прогнозування апріорного відносно високого вмісту галектину-3 у плазмі крові ($> 2,4 \text{ нг/мл}$) необхідно набрати 19 і більше балів, в той час як вмісту альдостерону ($> 325 \text{ пг/мл}$) – 24 бали і більше згідно з наведеною шкалою.

Бали відображають прогностичну цінність показників. Найбільш цінними для прогнозування відносно високого вмісту галектину-3 у плазмі крові є ожиріння, ТІМ сонних артерій $> 0,91 \text{ мм}$ і $\text{ЮЛП} > 34 \text{ мл/м}^2$ (ЕхоКГ), в той час як альдостерону – ожиріння, наявність профілю «non-dipper» за САТ (ДМАТ), $\text{ЮЛП} > 32 \text{ мл/м}^2$ (ЕхоКГ) і середньонічна ЧСС > 62 (ДМАТ). У разі відсутності цих ознак, прогнозування відносно високого вмісту галектину-3 і альдостерону в плазмі крові – малоймовірне.

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.

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

ABSTRACT

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. – Qualifying scientific work on the right of manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 14.01.11 «Cardiology» (222 – Medicine) – Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2020; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

Hypertensive disease (HD) is the number one problem among all cardiovascular diseases and nosology, which unfortunately causes significant demographic losses in the developed countries of the modern world. Every third Ukrainian aged 40-50 has high blood pressure, which in turn is about 30% of the adult population among the urban population. It should be noted that the prevalence of hypertension in people living in rural areas is slightly higher, averaging more than 36%, of which for men the prevalence rate is 38%, for women over 35% compared to urban residents.

How to prevent development, Predicting the course and improving the approach to the treatment of hypertension is an issue that researchers have been working on for decades. And it should be said that many works are devoted to the study of the pathogenesis of hypertension, but the multifactorial nature of this disease affects and opens more and more new pathogenetic mechanisms of this disease.

Recently, the main focus of scientists has been on the organ effects of hypertension, namely the structural and functional changes of the heart and blood vessels, which determine the further course of the disease and, very importantly, the prognosis of these patients. Today, there is no doubt that the nature of cardiovascular damage in hypertension is due to various neurohumoral factors that have genetic determination and have profibrogenic effects and, to some extent, contribute to the restructuring of the heart and blood vessels. Among the latter are galectin-3 and aldosterone.

The thesis is devoted to the study of the urgent problem of modern cardiology with regard to improving the prediction of the course of 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.

The objectives of the study were to determine the gradations (relatively low (RL), relatively moderate (RM), relatively high (RH) levels of galectin-3 and aldosterone in the plasma of patients with HD stage II in young and middle age depending on gender-age and clinical factors and determine the correlation between the level of neurohormones in these patients; to assess the state of office blood pressure and heart rate and features of daily blood pressure monitoring in patients with HD stage II in young and middle age depending on gender-age factors and the level of galectin-3 and aldosterone in plasma; to determine the nature of the structural and functional state of the myocardium and carotid arteries in patients with HD stage II in young and middle age, depending on gender-age factors and the level of galectin-3 and aldosterone in plasma; to determine the associations of various clinical and instrumental factors with the level of galectin-3 and aldosterone in plasma and to determine the clinical profile of patients with HD stage II in young and middle age depending on the level of neurohormones; to substantiate the expediency of stratification of the course of HD stage II in young and middle-aged patients depending on the level of galectin-3 and aldosterone in plasma.

The object of the study was stage II arterial hypertension in young and middle-aged patients.

160 patients with stage II hypertensive disease (HD) aged 19 to 60 years (average 44.5 ± 0.9) have been examined. Among the examined 47.5% were young patients (up to 45 years, mean age – 34.3 ± 0.8) and 52.5% middle-aged (from 45 to 60 years, mean age – 53.7 ± 0.5) according to the classification of the World Health Organization (2012). In addition, the study deliberately included the same number of women and men (80 patients each) who did not differ in mean age ($p=0.98$).

Relatively healthy individuals ($n=27$) aged 19 to 56 (average 42.2 ± 1.6) years have been examined as a control group in which significant somatic pathology was excluded with the help of clinical and instrumental data. This group included 16 (59.3%) men and 11 (40.7%) women ($p=0.17$). Statistically undefined authenticity difference in the average

age in the study and control groups of patients ($p=0,11$).

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 methods included 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 is proved 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 galectin-3: hypertensive history > 4 years ($r^2=0.19$; $p=0.002$); plasma aldosterone levels > 298 pg/ml ($r^2=0.62$; $p<0.00000$); presence of metabolic association - body mass index > 30 kg/m² + dyslipidemia ($r^2=0.63$; $p<0.00000$); presence of hemodynamic association - concentric left ventricular hypertrophy + E/e 'among > 7.2 + left atrial volume index > 34 ml/m² ($r^2=0.34$; $p=0.00002$) and thickness of the intima-media of the carotid artery > 0.91 mm ($r^2=0.36$; $p<0.0000$).

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 ($r^2=0,42$; $p<0,0001$).

The data show that in patients with stage II hypertension of young and middle age, in order to predict the severity of hypertension and determine its neurohumoral variant, it is recommended to use a scale based on simple and accessible criteria that could be used by general practitioners – family medicine.

Mandatory instrumental examinations – cardiac and carotid echocardiography, daily blood pressure monitoring, as well as determination of aldosterone and galectin-3 content in blood plasma are recommended for such patients. In cases where routine plasma screening of galectin-3 and aldosterone is not possible, clinical and instrumental criteria should be considered.

In patients with stage II hypertension of young and middle age, males and females, to predict the priori RH 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 ml/m² (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.

In the case of confirmation (by laboratory methods) of relatively high levels of galectin-3 and/or aldosterone in blood plasma should be considered a more severe course of stage II hypertension, and the patient should be classified as at high risk of cardiovascular complications, with objective grounds for consideration of early appointment of mineralocorticoid receptor antagonists.

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

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. О니щук 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.
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.
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.
7. Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.
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.
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.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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»; 2019 Бер 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;2019, с. 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»;2019 Квіт 11; Івано-Франківськ. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;2019,с.69-70.

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; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с.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»; 2019 Квіт 18-19; Вінниця. Вінниця: ВНМУ імені М.І.Пирогова;с.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»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня» 2019. с.39-40.

15. Онищук ТП. Тривалість та вплив гіпертензивного анамнезу на рівні галектину-3 і альдостерону у хворих із АГ. Матеріали XXII науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ імені М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини». 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: конференц-зала готельного комплексу «ПОДІЛЛЯ».

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; 2019 Вер 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019; с.12.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ В ФОРМУВАННІ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, СТАТЕВО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1 Структурне ремоделювання серцево–судинної системи в хворих на гіпертонічну хворобу: статеві–вікові особливості.....	28
1.2 Патофізіологічні ефекти галектину-3 та його роль у розвитку структурного ремоделювання серцево–судинної системи.....	31
1.3 Патофізіологічні ефекти альдостерону та його роль у розвитку структурного ремоделювання серцево–судинної системи.....	39
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ.....	46
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	46
2.2 Характеристика методів дослідження.....	57
2.3 Статистичний аналіз отриманих результатів.....	64
РОЗДІЛ 3. ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК.....	65
3.1 Плазмовий рівень галектину-3 в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від різних клінічних характеристик.....	65
3.2 Плазмовий рівень альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від різних клінічних характеристик.....	74
3.3 Зв'язок плазмового рівня галектину-3 і альдостерону та залежність їх рівнів від різних клінічних характеристик у пацієнтів з ГХ	

II стадії молодого і середнього віку.....	82
РОЗДІЛ 4. ДОБОВЕ МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА І СОННИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТЕВО-ВІКОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК.....	91
4.1 Добове моніторування артеріального тиску в пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статевих-вікових характеристик.....	91
4.2 Структурно-функціональний стан лівого шлуночка і сонних артерій в пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статевих-вікових характеристик.....	101
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА І СОННИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЛАЗМОВОГО РІВНЯ ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ.....	116
5.1 Показники ДМАТ у пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 і альдостерону.....	116
5.2 Структурно-функціональний стан міокарда і сонних артерій у пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 і альдостерону.....	129
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНИЙ ОБРАЗ ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ В ПЛАЗМІ (РЕЗУЛЬТАТИ ЛІНІЙНОГО РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ).....	143
6.1 Клінічний образ хворих на ГХ II стадії молодого і середнього	

віку при різних плазмових рівнях галектину-3.....	144
6.2 Клінічний образ хворих на ГХ II стадії молодого і середнього віку при різних плазмових рівнях галектину-3.....	149
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	157
ВИСНОВКИ.....	180
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	182
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	184
ДОДАТКИ.....	209

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

A	— максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення
АГ	— артеріальна гіпертензія
АТ	— артеріальний тиск
іАПФ	— інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ВВ	— відносно високий
ВВ	— відносно високий
ВДАТ	— варіабельність діастолічного артеріального тиску
ВН	— відносно низький
ВООЗ	— Всесвітня організація охорони здоров'я
ВП	— відносно помірний
ВСАТ	— варіабельність систолічного артеріального тиску
ВТМ	— відносна товщина міокарда
ГЛШ	— гіпертрофія лівого шлуночка
ГХ	— гіпертонічна хвороба
ДА	— діаметр аорти
ДАТ	— діастолічний артеріальний тиск
Е	— максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення
е'	— рання діастолічна швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана
Е/е' середнє	— тиск наповнення лівого шлуночка
ЕГ	— ексцентрична гіпертрофія
ЕКГ	— електрокардіографія
ЕхоКГ	— ехокардіографія
ІЛП	— індекс лівого передсердя
ІММЛШ	— індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	— індекс маси тіла
ІНТ	— індекс нічного тиску
ІОЛП	— індекс об'єму лівого передсердя

ІХС	— ішемічна хвороба серця
КГ	— концентрична гіпертрофія
КДР	— кінцево—діастолічний розмір
КР	— концентричне ремоделювання
КСР	— кінцево—сistolічний розмір
ЛП	— ліве передсердя
ЛШ	— лівий шлуночок
МКР	— мінералокортикоїдні рецептори
ММЛШ	— маса міокарда лівого шлуночка
МСд	— діастолічний міокардіальний стрес
МСс	— систолічний міокардіальний стрес
НГ	— нормальна геометрія
ОЛП	— об'єм лівого передсердя
ПАТ	— пульсовий артеріальний тиск
ПП	— праве передсердя
ПШ	— правий шлуночок
РААС	— ренін—ангіотензин—альдостеронова система
САС	— симпато—адrenalова система
САТ	— систолічний артеріальний тиск
СерАТден	— середньоденний артеріальний тиск
СерАТдоб	— середній добовий артеріальний тиск
СерАТніч	— середньонічний артеріальний тиск
ТЗСЛШ	— товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІМ	— товщина інтима-медіа сонних артерій
ТМК	— трасмітральний кровотік
ТМШП	— товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	— фракція викиду
ФР	— фактори ризику
ХСН	— хронічна серцева недостатність

ЦІ	– циркадний індекс
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЧССден	– середньоденна частота серцевих скорочень
ЧССдоб	– середньодобова частота серцевих скорочень
ЧССніч	– середньонічна частота серцевих скорочень
ШРП	– швидкість раннього підйому
D	– пікова швидкість антероградного діастолічного потоку в легеневих венах
DT	– час сповільнення раннього діастолічного потоку
IVRT	– час ізоволюметричного розслаблення міокарда
NT-roBNP peptide)	– N-термінальний фрагмент прогормону мозкового натрійуретичного пептиду (N-terminal of the prohormone brain natriuretic)

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших захворювань, яке призводить до високої інвалідизації та розвитку великої кількості 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 [1]. 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 [2, 3, 4, 5, 6, 7].

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 [8, 9; 10, 11]. Експериментально доведено, що експресія галектину-3 тісно пов'язана з фіброзом міокарда і накопиченням колагену І типу, а підвищений рівень чинника, як правило, асоціюється з прогресуючою міокардіальною дисфункцією [3, 4]. 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 [12].

З іншого боку, низкою досліджень показана роль альдостерону в активації процесів фіброзування і розвитку структурного ремоделювання серця і судин [6, 7].

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 [13, 14]. 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 [15, 16].

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 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

методику з визначенням ліпідного спектру крові, глюкози крові, креатиніну; імуноферментні методи з визначенням рівня 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 моніторингу 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.

Впровадження результатів роботи в практику. 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 рекомендації 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 дослідження. 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» (усна доповідь, 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.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ В ФОРМУВАННІ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, СТАТЕВО-ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ

1.1 Структурне ремоделювання серцево–судинної системи в хворих на гіпертонічну хворобу: статеві–вікові особливості

Тісний взаємозв'язок між підвищеним артеріальним тиском (АТ) та ризиком виникнення будь-яких несприятливих кардіо- чи цереброваскулярних хвороб підтверджується значною кількістю проведених епідеміологічних, клінічних та експериментальних досліджень [17-20]. Високі цифри систолічного та діастолічного АТ у пацієнта зумовлюють в 3,5 рази більшу ймовірність виникнення інсульту, в 4 рази – серцевої недостатності (СН) та в 2 рази – гострого коронарного синдрому [21]. Саме артеріальна гіпертензія (АГ) є на сьогоднішній день провідним фактором, який спричиняє високу інвалідизацію та розвиток різних серцево–судинних ускладнень (передусім, порушення мозкового кровообігу та інфаркт міокарда) [1, 22]. На превеликий жаль, нерідко ці ускладнення носять фатальний і незворотній характер.

Глобальна поширеність АГ у 2015 році, згідно з аналізом 1479 популяційних вимірювань АТ за участю 19,1 млн. людей становить 1,13 млрд. осіб [17, 21, 23], причому найбільша поширеність у понад 150 млн. в Центральній та Східній Європі. Кожний третій українець у віці від 40-50-ти років має підвищений АТ, що, в свою чергу, становить близько 30% дорослого населення серед осіб міської популяції. Варто зазначити, що рівень поширеності АГ у осіб, що проживають в селах, дещо вищий, та, в середньому, складає більше 36% (з них для чоловіків показник поширеності становить 38%, для жінок – понад 35% порівняно із мешканцями міста) [24].

Дані, які були отримані експертами ВООЗ у 2012 році при проведенні аналізу, що стосувався захворюваності та поширеності АГ в світі показали, що на сьогодні 1 млрд. людей страждає АГ [25, 26], а у 30–40% загальної популяції реєструється підвищений АТ [27]. Найбільша проблема АГ полягає в тому, що основний масив хворих (близько 60%) – це особи працездатного віку, які в більшості не здогадуються або/і не інформовані про наслідки свого захворювання і не приймають відповідного лікування. Згідно з проведеним ВООЗ аналізом структури АГ по рівню АТ, у більшій половині (близько 50%) реєстрували АГ 1 ступеню, у 30% випадків – АГ 2 ступеню та у решти 20% обстежуваних – АГ 3 ступеню [28].

Слід зазначити, що діагностована АГ та її перебіг тісно корелює із факторами ризику, такими як вік, стать, обтяжена серцево–судинна спадковість, надмірна вага тіла та ожиріння, дисліпідемія, тютюнопаління та гіподинамія. Деякі з цих факторів ризику піддаються модифікації за рахунок зміни стилю та способу життя, а такі, як вік, стать та спадковість не можуть бути скориговані [29], що обов'язково варто враховувати при діагностиці та лікуванні таких пацієнтів.

Показник поширеності зростає з віком із 13% випадків у віці від 18 до 25 років до майже 70% зареєстрованих гіпертоніків у віці від 55–64 років. Та найбільш часто АГ зустрічається у віковій групі ≥ 60 років, досягаючи 60% і більше, що безсумнівно підкреслює збільшення поширеності АГ за рахунок старіння населення [22, 30]. Поруч з цим частота АГ-асоційованих ускладнень, таких як мозковий інсульт та інфаркт міокарда в українській популяції, порівняно із країнами Євросоюзу, є найвищою і продовжує прогресивно зростати [31, 32]. З цього приводу АГ виведена у розряд першочергових проблем практичної охорони здоров'я, а пошук та вивчення різноманітних аспектів цієї нозології має значну практичну значимість та важливе медико–соціальне значення.

Основний наслідок, який зумовлює АГ в організмі людини – ураження органів-мішеней, серед яких найбільшу увагу звертають на себе структурно-функціональні зміни серця та судин [33]. Саме останні, більшою мірою, ніж інші ураження, обумовлюють подальший перебіг захворювання і, що вкрай важливо, прогноз таких пацієнтів.

Ремоделювання міокарда – термін, який використовується в медицині з 80-х років минулого століття та був започаткований для відображення структурно-геометричної перебудови серця у хворих, котрі перенесли гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [34, 35, 36]. Дещо пізніше термін почав використовуватись і у пацієнтів з АГ.

Кардіоремоделюючі процеси є невід'ємним компонентом при АГ. В основі даних процесів лежить структурна реорганізація компонентів стінки лівого шлуночка (ЛШ), що супроводжується гіпертрофією кардіоміоцитів, проліферацією фібробластів і фіброзу інтерстиціального матриксу, активацією процесів апоптозу та некрозу клітин [37, 38, 39], тобто порушення як клітинного складу міокарда, так і інтерстиціального матриксу [33, 40]. Донедавна вважали, що перебудова структури міокарда ЛШ, яка проявляється у вигляді збільшення його маси (ММЛШ), об'єму та зміни його форми є адаптивною відповіддю на підвищений АТ в умовах патології. Однак унаслідок тривалого впливу підвищеного АТ ці процеси з адаптивних набувають дезадаптивного напрямку [29, 33, 41].

Значна кількість літературних наукових джерел наголошує на тому, що структурне ремоделювання серця створює плацдарм для розвитку міокардіальної дисфункції і різних порушень серцевого ритму (характерним є розвиток як шлуночкових, так і надшлуночкових аритмій). Дані наслідки, в свою чергу, значно ускладнюють перебіг захворювання та прогноз [37, 42, 43, 44].

Окрім структурної реорганізації серця, увага науковців привернута і до змін судин в першу чергу крупних артерій, таких як сонні артерії, що уможлиблює їхню діагностику в щоденній практиці лікаря. Саме системне ураження судин призводить до погіршення кровообігу в органах–мішенях з подальшим порушенням їх функцій [45, 46, 47].

Крім того, структурне ремоделювання судин при АГ асоційоване з проблемою раннього старіння судин (Early Vascular Aging = EVA-синдром) – ключовим синдромом у формуванні несприятливого прогностичного профілю хворих із АГ [48]. Старіння судин є фізіологічним процесом, коли зміни в судинах відповідають віку людини і є інволюційними. Натомість, передчасне прискорення патологічних змін в судинній стінці, яке не відповідає можливим фізіологічним змінам,

розглядається сьогодні як феномен раннього старіння судин. Такий феномен доведений при наявності таких факторів ризику як АГ, тютюнопаління, дисліпідемія, цукровий діабет, генетичні фактори та інші [48, 49]. Так, наявність дисліпідемії в поєднанні з АГ призводить до збільшення віку судини приблизно на 6, тютюнопаління – на 2, а наявність цукрового діабету – в середньому на 5 років. Зворотною стороною цієї проблеми є те, що виникнення структурного ремоделювання судин сприяє підвищенню та утриманню високого рівня АТ та досить часто призводить до трансформації АГ в резистентну форму. Виходячи з цього стає зрозумілим, чому у хворих із АГ і феноменом раннього старіння судин спостерігаються певні проблеми з досягненням цільового рівня АТ.

1.2 Патофізіологічні ефекти галектину–3 та його роль у розвитку структурного ремоделювання серцево–судинної системи

Галектин–3 – відносно новий біологічний маркер, білок за походженням, який сприяє активації та прискоренню процесів фіброзування. У свою чергу, дані властивості зумовлюють враження та структурну перебудову органів та систем.

Галектин-3 належить до сімейства β -галактозид зв'язуючих білків–лектинів, що вперше були описані та виділені в 1976 році [50, 51]. На сьогодні відомо 15 представників даного сімейства (ізоформи), які знаходять в організмі як безхребетних так і ссавців. В людському організмі ідентифіковано 11 типів з відомих 15.

Класифікація галектинів здійснюється у залежності від структури специфічного домену CRD (carbohydrate–recognition domain), що здатен розпізнавати вуглеводи. Виділяють (рис.1) [52]:

1. Прототипні галектини. Вони містять один CRD та можуть утворювати нековалентні гомодимери. До них відносять галектин–1, 2, 5, 7, 10-11 і 13-15.
2. Тандемні повтори двох CRD, які між собою схожі однак відрізняються будовою домену і зв'язуються між собою за допомогою неконсервативного лінкеру. До них належать: галектин–4, 6, 8-9 та 12 [53, 54].

3. Химерний тип, представляє єдиний та унікальний представник – галектин-3 (молекулярною масою 32-35 кДа).

Будова галектину-3 особлива тим, що має два функціональних N- та C-термінальні домени [52, 55]. Довгий та гнучкий N-кінцевий домен, складається з 100 – 150 амінокислотних залишків, а також містить декілька гомологічних повторів (приблизно від 7-14) Pro–Gly–Ala–Tyr–Pro–Gly. У зв'язку з тим, що N-кінцевий домен, більш ніж на 30% має спорідненість із колагеном $\alpha 1$ (II) бичачого хряща, його називають «колагеноподібним» [56]. Частина N-кінцевого домену ніби «зшивається» з C-термінальним доменом (близько 135 амінокислотних залишків), який, в основному, володіє властивістю безпосередньо впливати на активність лектину. Однак в тандемі, ці два домени, однаково відповідають за активність галектину-3 [52, 57, 58]. Також варто сказати про те, що галектин-3 єдиний представник β -галактозидів, який здатний до пентамеризації, що проявляється у можливості його, так би мовити «склеювати» декілька клітин [59].

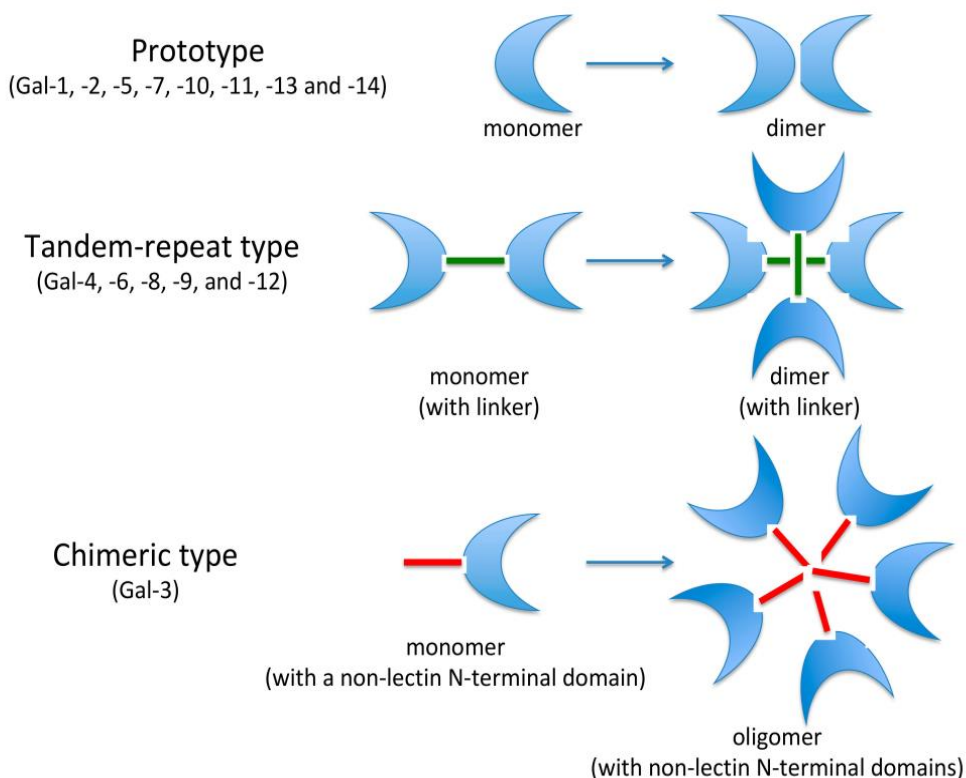


Рисунок 1 – Структурна схема будови лектинів [52].

Експресія галектину-3 відбувається майже всіма клітинами. Це і епітеліальні клітини тонкого та товстого кишківника, клітини рогівки і кон'юнктиви, клітини нирок, легень, молочних залоз, підшлункової залози а також клітинами, які приймають участь в імунній відповіді – нейтрофіли, базофіли, моноцити, макрофаги, клітини Лангерганса. Проте, основними "донорами" галектину-3 виступають фібробласти міокарда та макрофаги [60].

Основне місце синтезу галектинів – цитоплазма. Проте з літератури відомо, що синтез відбувається і в ядрі, і в клітинній мембрані, що характеризує це сімейство як багатофункціональні молекули та вказує на роль галектинів як клітинних регуляторів за нормальних умов та за умов патології. Завдяки таким особливостям локалізації виділяють дві функції білків-лектинів:

1. внутрішньоклітинна;
2. позаклітинна.

Позаклітинна функція проявляється у здатності галектинів впливати на міграцію, адгезію, ріст та гибель клітин, завдяки зв'язуванню вуглеводного домену з рецепторами на поверхні клітин [61, 62, 63]. Внутрішньоклітинна функція полягає у впливі на транскрипцію та фактор сплайсингу пре-мРНК [50, 57, 64, 65], а також виступає в ролі індуктора апоптозу [10, 66]. Згідно з вище сказаним, можна зробити висновок про те, що галектин-3 приймає участь у розвитку та перебігу багатьох біологічних процесів.

При нормальному функціонуванні органів та систем в мінімальній кількості галектин-3 знаходять в легенях, нирках, серці, печінці, підшлунковій залозі, матці та яєчниках. Однак в умовах патології, його рівень значно зростає [67, 68].

Підвищені рівні галектину-3 реєструють при таких станах, як хронічні запалення, злоякісна та доброякісна трансформація клітин організму, більшості серцево-судинних захворювань, а саме: ішемічній хворобі серця, АГ, фібриляції передсердь, вадах серця, гострій та хронічній серцевій недостатності, кардіоміопатії, бронхіальній астмі, захворюваннях нирок та цукровому діабеті [69-76].

Також відомо про експресію галектину-3 в ендометрії вагітних мишей на ранніх термінах, у порівнянні з невагітними гризунами, при чому своєї

максимальної концентрації галектин-3 досягає на 2-4 та 6-8 день вагітності. Згідно з проведеним дослідженням, підвищені рівні галектину-3 впливають на кількість імплантованих ембріонів, що свідчить на користь того, що участь галектину-3 в ембріональній імплантації також далеко не остання [77]. Саме тому детальне вивчення цієї молекули є доволі цікавим та перспективним з тієї точки зору, наскільки багатогранні властивості та функції цього пептиду.

Останні роки ознаменувались появою значної кількості робіт, присвячених вивченню ролі галектину-3 як ключового регулятора, який відображає наявність та процеси розвитку запалення, фіброзу та ремоделювання [10, 78-81].

Підвищені рівні галектину-3 реєструють при ряді фіброзних станів. Наприклад, фіброз на фоні різних захворювань печінки [82, 83] виникає через те, що галектин-3 впливає на активацію міофібробластів здійснюючи посередній вплив на трансформуючий β -фактор росту (TGF- β).

Концентрацію галектину-3 у пацієнтів із ідіопатичним фіброзом легень та інтерстиційною пневмонією досліджували вчені з Японії [84]. Вимірюючи рівень галектину-3 у рідині, яка була отримана за допомогою бронхо-альвеолярного лаважу визначали експресію галектину-3 в альвеолярних макрофагах, яка була значно вищою, порівняно з групою контролю даного кола обстежуваних осіб. Експресія галектину-3 була індукована альфа-фактором некрозу пухлин (TNF-альфа) та гамма-інтерфероном (ІФН- γ). В свою чергу галектин-3 стимулював активність фібробласту NIH-3T3 і зумовлював процеси колагеноутворення *in vitro*.

Однак, багато уваги дослідників привернуто саме до фіброзу міокарда. Це процес, який являє собою досить складний механізм змін, що виникає на фоні хронічних запальних реакцій, які запускають процеси структурної перебудови міокарда [61, 88-87]. У здоровому організмі без ознак захворювання, запалення має завершуватись процесами регенерації тканини, однак в умовах хвороб, хронічне запалення зумовлює виникнення фіброзних змін [88]. При цьому патогенетичні механізми, які виступають в ролі індукторів експресії генів і відповідають за продукцію галектину-3 у пацієнтів із АГ, на сьогодні до кінця не з'ясовані.

Основна біологічна властивість галектину-3 полягає в тому, щоб активувати фібробласти і запустити механізми синтезу колагену I та III типу екстрацелюлярного матриксу. Відомо два варіанти накопичення колагену при фіброзі міокарда:

1. Вогнищевий фіброз, який характеризується заміною кардіоміоцитів, які «загинули» і утворення на тому місці рубців. По-іншому називають замісний фіброз з перевагою утворення колагену I типу над колагеном III типу.

2. Дифузний фіброз або реактивний фіброз. Являє собою процес, який вражає інтерстицій та екстрацелюлярний матрикс і несуттєво чинить вплив на самі кардіоміоцити. При дифузному фіброзі переважають процеси утворення колагену III типу над колагеном I типу [89, 90].

Дані кількісні та якісні зміни міокарда створюють підґрунтя для виникнення серцевої недостатності. Передумовою таких змін є погіршення еластичних властивостей міокарда з розвитком діастолічної дисфункції [91, 92], внаслідок цього – порушення скоротливої функції міокарда та розвиток систолічної дисфункції [93], злоякісних аритмій серця [61, 94] та погіршення коронарного кровотоку [95].

На сьогодні встановлена прогностична роль галектину-3 у хворих із гострою та хронічною серцевою недостатністю та вплив чинника на ефективність лікування, частоту госпіталізацій та виникнення несприятливих кардіальних подій [87, 88, 96-98].

Результати клінічного дослідження PROTECT свідчать, що підвищені рівні галектину-3 є предиктором несприятливого прогнозу у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Окрім того, дослідники припускають, що прогностична цінність галектину-3 підвищується при проведенні моніторингу рівня показника упродовж тривалого часу [5]. У рамках клінічного дослідження Shweta Motiwala at al. показано, що у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і рівнем галектину-3 > 20 нг/мл, у порівнянні з рівнем < 20 нг/мл упродовж 3-х місяців відзначали збільшення частоти різних серцево-судинних подій і незапланованих госпіталізації з приводу гострої декомпенсації майже на 50%. А також було встановлено, що не лише високий рівень галектину-3, а і його зростання в динаміці

асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій і незапланованих госпіталізацій.

Результати дослідження CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) переконують в тому, що низький рівень галектину-3 (< 19 нг/мл) певним чином обумовлює високу ефективність розувастатину і може вважатись маркером високої ефективності статинотерапії в хворих із серцевою недостатністю [99].

У крупних клінічних дослідженнях, таких як COACH та HF-ACTION, які були представлені у вересні 2009 році на зборах Американської спілки з серцевої недостатності йшлося про те, що однакове використання двох біомаркерів, а саме попередника мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) NT-proBNP та галектину-3 дозволить краще спрогнозувати перебіг серцевої недостатності, ніж лише одиничне скринінгове використання NT-proBNP [100, 101]. А збільшення галектинової концентрації тісно корелює із вищим функціональним класом, згідно з Нью-Йоркською класифікацією (NYHA), рівнем систолічного АТ та впливає на рівень креатиніну в сироватці.

Дослідження турецьких колег стосувалось визначення концентрації галектину-3 на моделі хворих із первинною АГ. У дослідження було включено 112 осіб, серед яких було сформовано 3 групи. В першу групу увійшло 37 пацієнтів із есенціальною АГ і наявними ознаками гіпертрофії ЛШ за даними ехокардіографії. У другу групу – 38 пацієнтів з АГ без ознак гіпертрофії ЛШ і в третю – 38 практично здорових осіб. У процесі дослідження було встановлено, що плазмові концентрації галектину-3 були достовірно вищими в групах, де була АГ з/без гіпертрофії ЛШ порівнянно з групою практично здорових осіб. Натомість максимальний рівень галектину-3 був визначений саме в пацієнтів із АГ і діагностованою гіпертрофією ЛШ [102]. Також було відмічено, що у двох групах, де в анамнезі була АГ, реєстрували позитивну кореляцію рівня галектину-3 з рівнями САТ та ДАТ, збільшенням товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки лівого шлуночка та індексом маси міокарда лівого шлуночка. Дослідники прийшли до

висновку, що галектин-3 можна розглядати в якості раннього прогностичного біомаркеру ремоделювання серця у хворих з АГ.

Експериментальні дані останніх років ілюструють роль галектину-3 в якості медіатора альдостерон-індукованого васкулярного фіброзу та його вплив на серцево-судинну дисфункцію [13]. Встановлено дозозалежне наростання експресії галектину-3 в культурі гладком'язових клітин судин щурів у відповідь на введення альдостерону. Більше того, виявлений підвищений рівень експресії аортального галектину-3 і колагену I типу у диких мишей у відповідь на введення альдостерону. Показано, що у мишей з інактивованим геном галектину-3 подібні зміни не спостерігались [13, 103].

Martinez-Martinez E, Calvier L at al. здійснювали експеримент на моделі дорослих гіпертензивних щурів із штучно створеним гіперальдостеронізмом. Гіпертензивні щури, упродовж 3-х тижнів, отримували альдостерон у комбінації з модифікуючим цитрус-пектином (інгібітором галектину-3). У гризунів, що отримували альдостерон, спостерігали гіпертрофію міокарда та дисфункцію нирок. Проте за рахунок фармакологічного введення інгібітора галектину-3 ці процеси були призупинені. Натомість у нормотензивних мишей, альдостерон не змінював рівень АТ, однак збільшував серцеву і ниркову галектин-3 експресію, фіброз і ренальну епітеліально-мезенхімальну трансформацію. Концентрація галектину-3 у мишей-нокаутів була резистентною до ефектів альдостерону [6]. На моделі фібробластів людини, експресія галектину-3 опосередковується через мінералокортикоїдні рецептори альдостерону, через що, гіпотетично, галектин-3 може виступати маркером, який пов'язує процеси запалення та фіброзу у випадках високих рівнів альдостерону на фоні АГ.

У процесі експериментального дослідження Тайванських вчених, які досліджували секрецію галектину-3, спричинену альдостероном в моделях *in vivo* та *in vitro*, був встановлений позитивний зв'язок між рівнем альдостерону і показниками, які характеризують ремоделювання міокарда, а також плазмовим рівнем галектину-3 [104]. Yen-Hung Lin та спів. виявили, що альдостерон індукував секрецію галектину-3 через мінералокортикоїдні рецептори по PI3K/Akt–

сигнальному шляху. Крім того, ця індукція посилювала експресію факторів, які сприяють фіброзу самими фібробластами, а рівні сироваткового галектину-3 через введення альдостерону у мишей на 7-й та 14-й день були значно вищі. Продовжуючи своє клінічне дослідження *in vivo*, дослідники вивчали характер зв'язку між альдостероном та галектином-3 у двох групах пацієнтів. Стосувалось це тих, що мали в анамнезі альдостерон–продукуючу аденому наднирників (група 1) та есенціальну гіпертензію (група 2). Пацієнти із першої групи мали значно вищий плазмовий рівень галектину-3, ніж пацієнти із другої. Пацієнтам із аденомою через рік була проведена операція з приводу видалення наднирника (адреналектомія). Автори відмічають суттєве зменшення плазмової концентрації галектину-3 і стверджують, що альдостерон може виступати в якості індуктора секреції галектину-3.

Російський вчений І.І. Іонін вивчав плазмові рівні галектину-3 та альдостерону у пацієнтів із фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом [105]. В основній групі обстежуваних, порівняно із контрольною групою, рівень галектину-3 був достовірно більшим та залежав від кількості компонентів метаболічного синдрому. Згідно з результатами досліджень, вчений встановив, що концентрація галектину-3 була достовірно більшою у осіб із метаболічним синдромом, що ускладнився аритмією, ніж у практично здорових та осіб без аритмії. Автор довів, що вищі плазмові рівні як галектину-3 так і альдостерону сприяли більшій ймовірності виникнення такого порушення ритму як фібриляція передсердь у хворих із метаболічним синдромом за рахунок, насамперед, об'ємів лівого передсердя. У свою чергу в пацієнтів з персистуючою в порівнянні з пароксизмальною фібриляцією передсердь, спостерігали достовірно вищі рівні як альдостерону (242,5 проти 166,3 пг/мл відповідно, $p=0,001$), так і галектину-3 (1,02 проти 0,54 нг/мл відповідно, $p=0,03$).

Окрім того, в літературі є дані про те, що плазмові концентрації галектину-3 залежать від факторів ризику серцево–судинних подій [106]. Такі підтвердження знаходимо у роботі українських науковців. В.О. Ружанська та співавт. у своєму дослідженні оцінювали рівні галектину-3 в плазмі чоловіків 40-60 років, що

проживали на території Подільського регіону. Було встановлено, що збільшення рівня галектину-3 асоціювали з наявністю АГ і гіпертрофією міокарда ЛШ, наявністю алеля С гена AT1R, а також при наявності ожиріння (ІМТ був ≥ 30 кг/м²) [107].

Під час проспективного когортного дослідження PREVEND (The Prevention of REnal and Vascular ENd-stage Disease) у Нідерландах тривалістю більше 10-ти років за участю більше 8,5 тис. людей (середній вік 49 ± 12 лет; 49% жіноча стать) проводили серійне вимірювання плазмової концентрації галектину-3 серед осіб некавказької популяції із серцевою недостатністю. Метою дослідження була оцінка можливостей та інформативності рівнів галектину-3 для прогнозування серцево-судинних подій. Було показано, що рівень галектину-3 тісно корелював із встановленими факторами ризику: підвищеним АТ, дисліпідемією, рівнем холестерину, діабетом, тютюнопалінням, величиною ІМТ і віком. Поступове зростання плазмової концентрації галектину-3 на 1,5 нг/мл спостерігали у осіб жіночої статі у віці від 35-70 років, в порівнянні із чоловіками [8, 96, 108].

Отже, розуміння механізмів, які ініціюють і створюють умови для розвитку і прогресування процесів фіброзування/ремоделювання міокарда і судин є доволі актуальним і практично важливим. З цієї позиції вивчення нових біомаркерів, таких як галектин-3 є вельми перспективним, оскільки відкриває можливості прогнозування перебігу АГ, з однієї сторони, і вихід на нові фармакологічні мішені – з іншої.

1.3 Патофізіологічні ефекти альдостерону та його роль у розвитку структурного-ремоделювання серцево-судинної системи

Ключовими патофізіологічними елементами у розвитку більшості серцево-судинних захворювань є гіперактивація двох нейрогуморальних систем організму: симпато-адреналової (САС), яка проявляє свої ефекти за рахунок збільшення синтезу катехоламінів (адреналіну та норадреналіну) та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС), яка продукує потужні вазопресорні чинники (ангіотензин

II та альдостерон) і пригнічує ефекти вазодилататорів (оксид азоту та брадикініну). Разом із САС та РААС важлива роль належить генетичній схильності, яка на 30-40% зумовлює виникнення АГ та на 50% – додаткові фактори ризику [106].

Роль РААС в організмі доволі визначальна. Тривала гіперактивація РААС сприяє виникненню та впливає на клінічний перебіг атеросклерозу, ІХС, АГ та серцевої недостатності. Всі вищевказані процеси РААС опосередковує як на клітинному, так і на тканинному рівнях організації [109-113].

Основні складові РААС: ренін, ангіотензин I, який за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) перетворюється в ангіотензин II. Останній в свою чергу стимулює виділення корою наднирників гормону альдостерону, за допомогою ферменту альдостеронсинтетази (CYP11B2) [114].

Достатньо тривалий час основний вклад у патогенезі підвищеного АТ приписували ангіотензину II [115]. Натомість на сьогодні встановлено, що подвійна блокада препаратами, які здійснюють вплив на активність РААС – інгібітори АПФ (іАПФ) та блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) не завжди дає позитивні та очікувані результати. У цьому контексті необхідно враховувати і інші патогенетичні ланки, які можуть реалізовувати підвищення АТ. Насамперед це стосується альдостерону, який у більшій мірі активується під впливом ангіотензину II [14].

Альдостерон, як зазначалось вище, має гормональне походження і є мінералокортикоїдом. Йому належить фундаментальна роль у підтриманні водно–сольового обміну, затримці натрію та води і екскреції калію. А це в результаті призводить до підйому АТ та збільшення об'єму циркулюючої крові [116, 117]. На збільшення секреції альдостерону корою наднирників впливають:

1. Тривала активація РАСС.
2. Підвищений синтез ангіотензину II. Цей ефект сприяє виникненню так званого замкненого «порочного» кола. Збільшення ангіотензину II підвищує концентрацію альдостерону через вплив на екскрецію мРНК АПФ [118], що в свою чергу зумовлює підвищене утворення ангіотензину II [119, 120] і так по замкненому колу.

3. Підвищений рівень калію на 0,1 ммоль/л підвищує рівень плазмової концентрації альдостерону на 35% [121].

4. Збільшення рівня адренкортикотропного гормону (АКТГ).

5. Порушення деградації альдостерону печінкою [120, 122, 123].

На сьогоднішній день доведено, що підвищення концентрації альдостерону може сприяти виникненню ендотеліальної дисфункції, запальних змін і зниженню еластичності судин, посиленню агрегації тромбоцитів, гіперліпідемії, послабленню чутливості барорецепторів, посиленню утворення колагену в органах і тканинах, зумовленню гіпертрофії і діастолічної дисфункції міокарда, зниженню варіабельності серцевого ритму, активації фактору росту пухлин- β_1 , порушенню толерантності до глюкози, інсулінорезистентності [14, 124-128]. Всі ці зміни, безперечно, сприяють прогресуванню кардіоваскулярних і ниркових порушень, а також 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 [126, 129].

Ядерні мінералокортикоїдні рецептори, через які альдостерон здійснює свій вплив [130, 131] знаходяться в епітеліальних клітинах ниркового епітелію, товстого кишківника, прямої кишки, слинних та потових залоз [132]. Ці ефекти отримали назву епітеліальних оскільки опосередковані через епітеліальні клітини. Окрім класичних (епітеліальних) ефектів, альдостерон має неепітеліальні (неядерні, некласичні), які реалізуються через мінералокортикоїдні рецептори кардіоміоцитів, фібробластів, ендотеліоцитів гладком'язових клітин судин і імунної системи, легень, головного мозку та жирової тканини [116, 133-137]. Тропність клітин та тканин організму до мінералокортикоїдних рецепторів як епітеліальних, так і неепітеліальних, пов'язана із можливістю саме цих клітин та систем транспортувати іони Na^+ .

Крім того, низкою експериментальних та клінічних досліджень показана роль альдостерону в активації процесів фіброзування і розвитку структурного ремоделювання серця і судин [6, 138-140].

При інфузії солі альдостерону у піддослідних щурів із ГХ, виявляли фіброз міокарда [141] при тривалому спостереженні. Судинне запалення, яке характеризувалось інфільтрацією моноцитів/макрофагів та призводило до вогнищевих ішемічно-некротичних змін є пусковим чинником та передумовою виникнення альдостерон-індукуючого фіброзу міокарда в гризунів. Щури, які протягом 4 тижнів отримували високосольову дієту та альдостерон мали важку АГ і високий рівень САТ. Ослаблював ці ефекти – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів. Автори встановили, що протидіяти цим змінам можна було за допомогою двох дій: проведенням операції з метою видалення наднирників або шляхом введення препаратів, що блокують мінералокортикоїдні рецептори – еплеренону [6, 142].

В дечому схожі результати отримані науковцями із Бостона. У дослідженні проводили порівняння ефективності застосування високосольової дієти та використання K^+ -вмісних добавок, у порівнянні із застосування антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренону та вживання низькосольової дієти у самців щурів Wistar. У результаті лікування фармакологічним інгібітором альдостерону – еплереноном та дотримання низькосольової дієти, спостерігали більшу ефективність для запобігання виникнення та прогресування альдостерон-опосередкованого серцево-судинного фіброзу [143].

Науковці з університету Індіани (США) досліджували вплив підвищеної експресії гена ферменту альдостерон-синтази (CYP11B2). Для цього за допомогою генної інженерії були створені трансгенні миші, які володіли геном CYP11B2. Терміном від 1 до 3 місяців трансгенні та миші дикого типу отримували високосольову (4% NaCl) та дієту із низьким вмістом солі. Дослідження демонструє, що надлишкова експресія гену CYP11B2 у мишей призводила до більшої концентрації альдостерону в трансгенних мишей, а при введенні 4% NaCl спостерігали підвищений рівень АТ у порівнянні з гризунами дикого типу (сistolічний АТ: $137 \pm 12,6$ мм рт. ст. проти $101 \pm 9,1$ мм рт. ст; діастолічний АТ: $113 \pm 19,5$ мм рт. ст. проти $80 \pm 8,3$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Лікування таких мишей фадразолом, який є інгібітором CYP11B2 знижував АТ [114, 144].

Певна кількість робіт демонструє вплив альдостерону на розвиток гіпертрофії ЛШ у пацієнтів із АГ. Встановлено, що рівень альдостерону в крові корелює із ІММЛШ [145].

Гіпертензивний ефект («класичний ефект») – єдиний та достатньо зрозумілий на сьогодні ефект дії альдостерону, який впливає на розвиток гіпертрофії ЛШ. Внаслідок гіперпродукції альдостерону корою наднирників, виникає затримка іонів Na^+ і збільшення об'єму циркулюючої крові, яке і чинить дію на серцево–судинну систему у вигляді підйому АТ, перевантаження ЛШ та збільшення його маси [146]. Вчені дійшли до висновку, що рівень альдостерону прямо пропорційний змінам серця, тобто чим більший рівень гормону в крові, тим більш важчою є гіпертрофія ЛШ [109].

Однак, попри свій «класичний» гіпертензивний ефект, проведені дослідження демонструють, що у обстежуваних осіб із помірною та м'якою АГ альдостерон призводив до розвитку гіпертрофії ЛШ і його рівень був достовірно більший у цих пацієнтів, ніж у пацієнтів без гіпертрофії незалежно від цифр АТ [147, 148]. Такий ефект альдостерону можна пояснити за рахунок дії із рецепторами, які відповідають за барорефлекторну чутливість. Гормон зменшує їхню чутливість та контроль за перепадами АТ та, таким чином, посилює активність симпатичної нервової системи і дотично впливає на виникнення гіпертрофії ЛШ [146, 149]. Такий ж ефект збільшеної концентрації альдостерону здатний індукувати процеси, які зумовлюють ремоделювання судин [150].

Не можливо не відмітити про важливість альдостерону у патофізіології серцевої недостатності, яка є кінцевою точкою будь-якого захворювання серця.

Велике подвійне клінічне дослідження RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) включало 1663 пацієнти із ознаками важкої серцевої недостатності (NYHA клас III або IV) та фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ) ≤ 35 %. Базисне лікування включало застосування іАПФ, петльові діуретики та в переважній більшості обстежуваних – дігосин. Методом сліпого відбору частина пацієнтів (n=822) отримувала спіронолактон у дозі 25 мг/добу, решта (n=841) отримували плацебо. В результаті проведеного дослідження було виявлено, що блокада МКР сприяє

зниженню випадків смертності на 30% (відносний ризик смерті: 0,70; інтервал 95%, 0,60–0,82; $p < 0,001$) у порівнянні із групою, яка отримувала плацебо. Зниження випадків смертності у групі спіронолактону було обумовлено більш низьким рівнем ймовірності розвитку раптової серцевої смерті від прогресуючої серцевої недостатності [151].

У іншому великому дослідженні EPHESUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) визначали вплив антагоніста МКР на виживання та частоту госпіталізації серед осіб із застійною серцевою недостатністю після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) та $\text{ФВ} \leq 40\%$. Базове медикаментозне лікування включало застосування блоакторів АПФ або БРА II (близько 90% випадків) та БАБ (у 85% випадків обстежуваних). До попередньої комбінації додавали антагоніста МКР, яким був обраний еплеренон у 3-14 дні після ІМ. Порівнюючи із спіронолактоном, еплеренон володіє більшою специфічністю до МКР та має менше побічних дій у вигляді гіненкомастії в осіб чоловічої статі. Дослідники рандомізували понад 6,5 тис. осіб. Ефект від призначення еплеренону настав вже через 3 місяці після призначення, а показник смертності зменшився на 15% з подальшим зниження серцево–судинної смертності та госпіталізації порівняно із групою плацебо [152].

Як бачимо з попередніх проведених масштабних досліджень, до них також можна віднести EMPHASIS-HF, вплив на альдостерон за рахунок блокади його МКР є, так би мовити, кардіоберігаючими процесами, а світові рекомендації з ХСН наголошують на важливості застосування антагоністів МКР у пацієнтів із ХСН II–IV класів, згідно з Нью–Йоркською класифікацією і зниженою ФВ ЛШ через те, що лише застосування блокаторів РААС, як зазначалось вище, не дає очікуваний результат [153]. Із огляду на це перспективним є подальше поглиблене вивчення альдостерону в плані «терапевтичної мішені», на яку доцільно впливати з метою зменшення його впливу на процеси кардіоределювання.

Із огляду на вище сказане, наведені дані літературних джерел про два нейрогормони, таких як галектин-3 та альдостерон, спонукає нас до продовження наукових пошуків та проведення подальших досліджень, які стосуватимуться

удосконалення прогнозування перебігу ГХ на основі вивчення особливостей впливу цих гормонів на серцево-судинну систему. На сьогодні доволі перспективним є розробка прогностичних заходів, які покращуватимуть раннє виявлення хворих із АГ, а вивчення можливих патогенетичних основ, на які можливо буде здійснювати вплив медикаментозно, доволі актуально не лише з академічної точки зору, але і з наукової.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Проведене дослідження базується на комплексному обстеженні 160 хворих з ГХ II стадії віком від 19 до 60 років (у середньому $44,5 \pm 0,9$, медіана – 46 і інтерквартильний розмах – 37 і 55). Крім того, обстежено 27 практично здорових осіб віком від 19 до 56 років (у середньому $42,2 \pm 1,6$, медіана – 44 і інтерквартильний розмах – 35 і 52), які склали групу контролю. Статистично не визначено достовірності в різниці середнього віку в основній і контрольній групах хворих ($t=1,25$; $p=0,11$).

Дослідження проведено за протоколом одномоментного клінічного дослідження на базі КНП «Хмельницький обласний серцево–судинний центр» Хмельницької обласної ради» в період з січня 2016 по квітень 2017 року відповідно до основних положень Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986., Директиви ЄЕС №609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Усі хворі підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення хворих у дослідження:

- 1) верифікована ГХ II стадії (1-3 ступенів) згідно Наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 року та клінічних рекомендації з АГ Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESH) (2013 р., 2018 р.);
- 2) вік пацієнтів від 18 до 60 років;

3) інформаційна згода хворого приймати участь у дослідженні.

Критерії невиключення пацієнтів у дослідження:

1) ГХ I або III стадії згідно з існуючими рекомендаціями (2013 р., 2018 р.);

2) вторинна 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;

б) зловживання алкоголем та важкі невропсихічні розлади.

Аналіз загальної вибірки свідчив, що серед обстежених в 76 (47,5%) випадках реєстрували пацієнтів молодого (до 45 років, середній вік – $34,3 \pm 0,8$) і в 84 (52,5%) – середнього віку (від 45 до 60 років, середній вік – $53,7 \pm 0,5$) за класифікацією ВООЗ (2012). Різниця між часткою хворих молодого і середнього віку не виявила статистичної достовірності ($\chi^2=0,80$; $p=0,37$).

Доцільно зазначити, що в проведене дослідження була включена однакова кількість жінок і чоловіків (по 80 пацієнтів). Середній вік чоловіків і жінок був практично однаковим і складав $44,5 \pm 1,2$ і $45,4 \pm 1,4$ років відповідно, що свідчило про вікову однорідність чоловіків і жінок у основній групі хворих ($t=0,02$; $p=0,98$).

Такі ж тенденції визначали і в контрольній групі. Так, до цієї групи увійшло 16 (59,3%) чоловіків і 11 (40,7%) жінок ($\chi^2=1,85$; $p=0,17$), середнього віку – $42,8 \pm 2,0$ і $41,4 \pm 2,6$ років відповідно ($t=0,43$; $p=0,34$). Порівняння % чоловіків і жінок та їхнього середнього віку між основною і контрольною групами не виявило достовірних розбіжностей ($p>0,20$). Отже, слід було констатувати той факт, що статеві і вікова структура основної і контрольної груп була статистично однорідною, а групи були рандомізовані за статтю і віком.

Характеристика ГХ в обстеженій вибірці хворих. У всіх пацієнтів, включених до дослідження діагностували II стадію ГХ, яку визначали (у всіх без виключення випадків) на підставі наявності гіпертрофії ЛШ за даними ЕхоКГ-

дослідження (ІММЛШ > 95 г/м² для жінок і > 115 г/м² для чоловіків відповідно) (ESC/ESH, 2013,2018). Слід зауважити, що нами не виявлено інших уражень органів-мішеней в обстеженій групі хворих (насамперед, наявності атеросклеротичних бляшок в басейні сонної артерії і зниження швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв). Останній факт ми пояснювали відносно невисоким віком обстежених пацієнтів ($42,2 \pm 1,6$ років).

Гіпертензивний анамнез у загальній вибірці хворих коливався від 2 до 14 і в середньому склав $7,9 \pm 0,3$ років (медіана – 7 і інтерквартильний розмах – 5 і 11). Згідно з виділеною градацією гіпертензивного анамнезу (< 5 , 5-10 і > 10 років), обстежені були розподілені наступним чином (рис. 2.1): у 35 (21,9%) тривалість гіпертензивного анамнезу склала до 5 років (у середньому $2,8 \pm 0,1$), у 78 (48,8%) – від 5 до 10 років (у середньому $7,3 \pm 0,2$) і у 47 (29,3%) – більше 10 років (в середньому $12,8 \pm 0,2$). Спостерігається, що майже у половини обстежених тривалість АГ склала від 5 до 10 (у середньому 7) років.

Аналіз гіпертензивного анамнезу в залежності від статі (рис. 2.2) свідчив, що в чоловіків ($n=80$) середня тривалість АГ склала $8,1 \pm 0,4$ років (медіана – 7 і інтерквартильний розмах 5 і 12). У 16 (20,0%) з них вона не перевищила 5 років (у середньому $2,8 \pm 0,2$), у 42 (52,5%) коливалась в межах від 5 до 10 (у середньому $7,4 \pm 0,2$) і у 22 (27,5%) була більшою 10 років (у середньому $13,1 \pm 0,2$). Практично однаковою виглядала ситуація і в жіночій групі ($n=80$). Так, у них середня тривалість АГ склала $7,8 \pm 0,4$ років (медіана – 7 і інтерквартильний розмах – 5 і 11). У 19 (23,8%) жінок тривалість АГ була меншою 5 років (у середньому $2,8 \pm 0,2$), у 36 (45,0%) знаходилась в діапазоні 5-10 (у середньому $7,2 \pm 0,3$) і у 25 (31,2%) була більшою 10 років (у середньому $12,5 \pm 0,2$). Різниця в величині середньої тривалості АГ у чоловіків і жінок не виявляла статистичної достовірності ($t=0,47$; $p=0,64$).

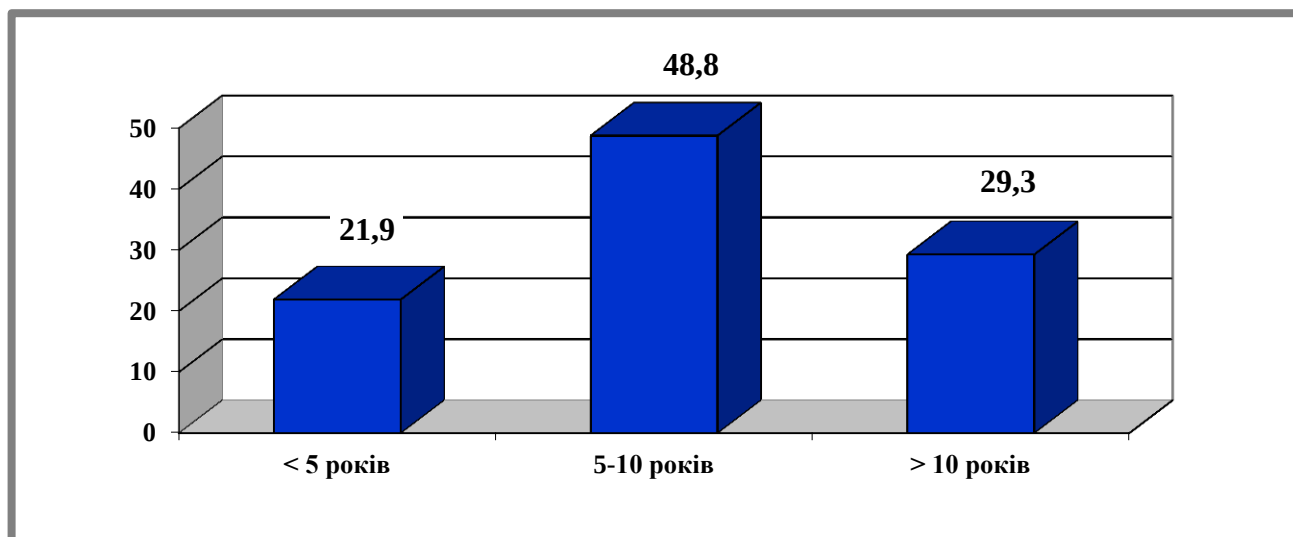


Рисунок 2.1 – Тривалість гіпертензивного анамнезу в загальній вибірці хворих (у %)

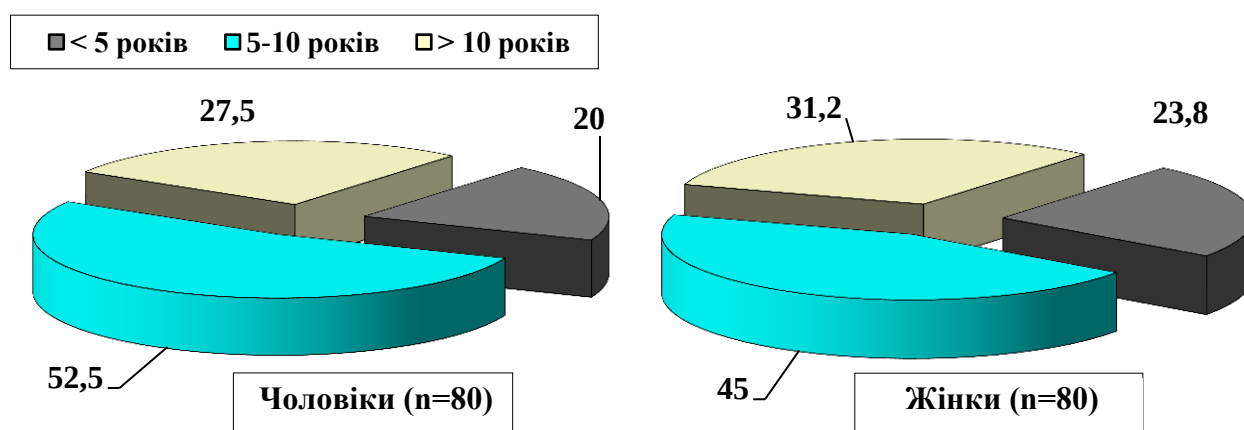


Рисунок 2.2 – Тривалість гіпертензивного анамнезу в залежності від статі пацієнтів (у %)

Аналіз тривалості ГХ у залежності від віку (рис. 2.3) свідчив, що в пацієнтів молодого віку (до 45 років) середня тривалість гіпертензивного анамнезу склала $7,0 \pm 0,4$ роки (медіана – 7 і інтерквартильний розмах – 4 і 9). У 20 (26,3%) хворих тривалість ГХ склала до 5 років (у середньому $2,9 \pm 0,2$), у 43 (56,6%) – 5-10 (у середньому $7,1 \pm 0,2$) і в 13 (17,1%) – більше 10 років (у середньому $12,7 \pm 0,3$).

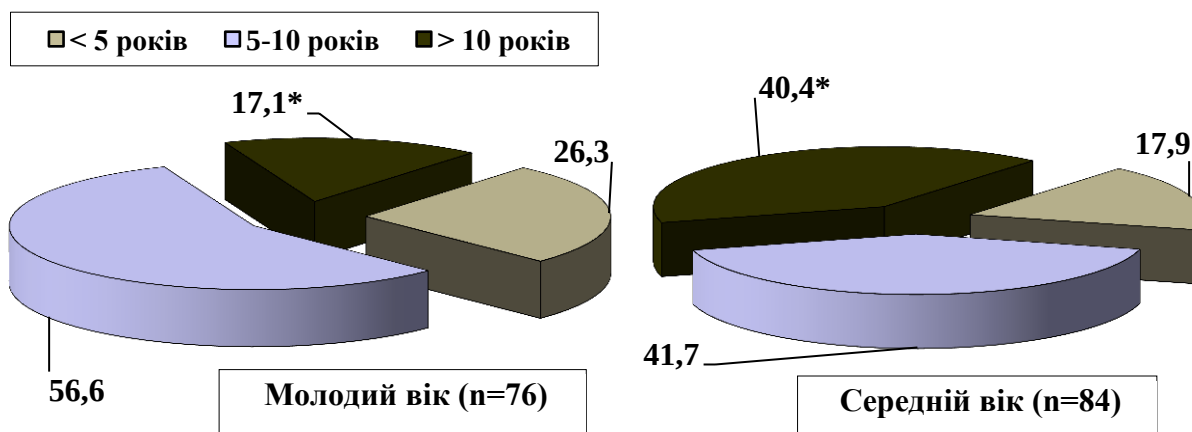


Рисунок 2.3 – Тривалість гіпертензивного анамнезу в залежності від віку хворих у (%)

Примітка. Знаком "*" позначена достовірна різниця % між групами за критерієм χ^2 ($p=0,001$).

Закономірно, що в пацієнтів середнього віку тривалість гіпертензивного анамнезу була достовірно вищою у порівнянні з молодими пацієнтами ($8,8 \pm 0,4$ проти $7,0 \pm 0,4$ роки, $p=0,0009$). Окрім того, в групі середнього віку спостерігали суттєве збільшення % пацієнтів з анамнезом АГ більше 10 (40,7% проти 17,1%, $p=0,001$) і тенденцію до достовірності у зменшенні % хворих з анамнезом від 5 до 10 років (41,7% проти 56,6%, $p=0,06$).

Виділення ступеня АГ проводили за рівнем офісного АТ (у розрахунок бралось вимірювання АТ на 1-му візиті), згідно з рекомендаціями. Так, для АГ 1 ступеня характерним був рівень САТ в межах 140-159 і діастолічного АТ (ДАТ) – 90-99 мм рт. ст. відповідно, для 2 – САТ – 160-179 і ДАТ – 100-109 мм рт. ст. та для 3 ступеня – САТ ≥ 180 і ДАТ ≥ 110 мм рт. ст. відповідно. Спостерігалось, що АГ 1 ступеня (середній САТ – $150,7 \pm 1,5$ і ДАТ – $93,2 \pm 1,3$ мм рт. ст.) реєстрували в 33 (20,6%), 2 (середній САТ – $164,0 \pm 1,0$ і ДАТ – $101,2 \pm 0,9$ мм рт. ст.) – в 80 (50,0%) і 3 ступінь (середній САТ – $183,5 \pm 1,6$ і ДАТ – $110,6 \pm 1,2$ мм рт. ст.) – в 47 (29,4%) обстежених. Звертає увагу, що серед обстежених дещо переважали хворі з АГ 2 ступеня (хворі з помірною АГ).

Результати розподілу на ступені АГ у різних групах хворих (табл. 2.1)

свідчили про відсутність достовірних розбіжностей у пацієнтів різної статі. Дещо частіше в цих групах, як і в загальній вибірці, визначали АГ 2 ступеня (50,0% і 50,9% відповідно). У свою чергу в пацієнтів молодого, в порівнянні з середнім віком, реєстрували достовірно вищий відсоток АГ 1 (34,2% проти 8,3%, $p < 0,0001$) і менший – АГ 3 ступеня (21,1% проти 36,9%, $p = 0,03$).

Таблиця 2.1 – Розподіл на ступені артеріальної гіпертензії в різних групах хворих

Групи хворих	Ступінь АГ		
	1 ступінь	2 ступінь	3 ступінь
Чоловіки (n=80)	16 (20,0%)	40 (50,0%)	24 (30,0%)
Жінки (n=80)	17 (21,3%)	40 (50,9%)	23 (28,8%)
P	НД	НД	НД
Молодий вік (n=76)	26 (34,2%)	34 (44,7%)	16 (21,1%)
Середній вік (n=84)	7 (8,3%)	46 (54,8%)	31 (36,9%)
P	<0,0001	НД	0,03
Гіпертензивний анамнез			
< 5 років (n=35)	8 (22,9%)	20 (57,1%)	7 (20,0%)
5-10 років (n=78)	18 (23,1%)	39 (50,0%)	21 (26,9%)
> 10 років (n=47)	7 (14,9%)	21 (44,7%)	19 (40,4%)
P	НД	НД	P_{<5 - >10} = 0,049

Примітка. Достовірність різниці % між групами розрахована за критерієм χ^2 .

Варто зазначити, що в пацієнтів з гіпертензивним анамнезом менше 5, на відміну від хворих з анамнезом більше 10 років, реєстрували менший % випадків з АГ 3 ступеня (20,0% проти 40,4%, $p = 0,049$). Останнє демонструє певну асоціацію між рівнем офісного АТ і тривалістю ГХ.

Серед основних факторів ризику (ФР) за ESC (2013 р., 2018 р.) нами були проаналізовані чотири: 1-й – тютюнопаління (оцінювали факт тютюнопаління за останні 2 роки незалежно від кількості сигарет за добу), 2-й – наявність ожиріння (у разі $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), 3-й – наявність дисліпідемії (у разі рівня загального холестерину (ЗХ) $> 5 \text{ ммоль/л}$ або/і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $> 3 \text{ ммоль/л}$ або/і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,0 \text{ ммоль/л}$ у чоловіків і $< 1,2 \text{ ммоль/л}$ у жінок або/і рівня тригліцеридів

(ТГ) $> 1,7$ ммоль/л) і 4-й – наявність серцево-судинних захворювань у сімейному анамнезі (у разі наявності серцево-судинних захворювань до 55 років у чоловіків і до 65 років у жінок).

Проведений аналіз у загальній групі (рис. 2.4) свідчив, що найбільш частим ФР виявилась дисліпідемія, яка реєструвалась нами в 119 (74,4%) обстежених. Всі інші ФР зустрічались однаково часто – тютюнопаління в 58 (36,3%), ожиріння – в 69 (43,1%) і обтяжена спадковість по серцево-судинним захворюванням – в 68 (42,5%) випадках.

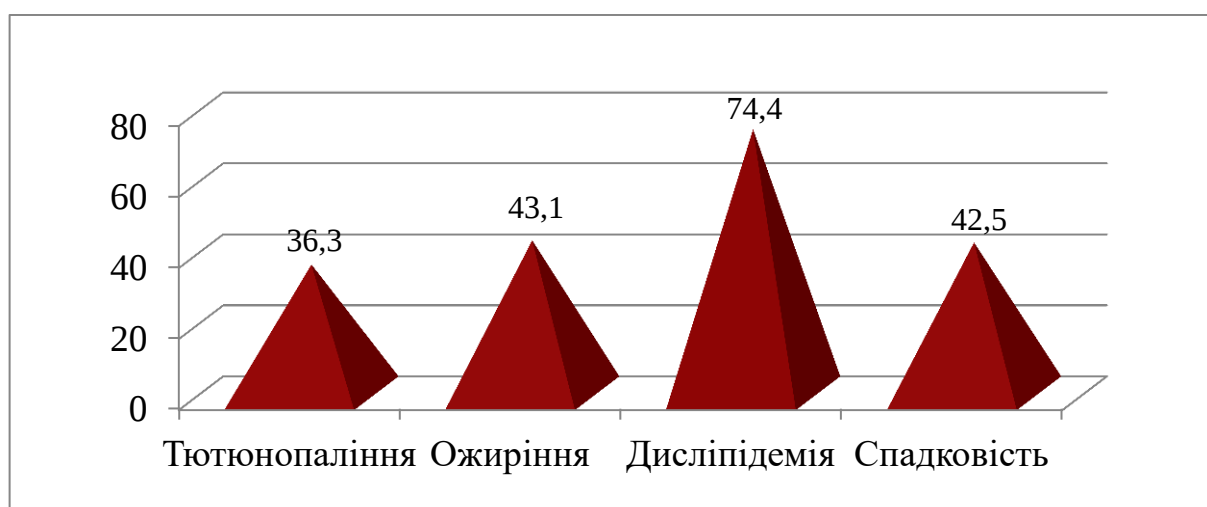


Рисунок 2.4 – Розподіл основних факторів ризику в загальній групі хворих (у %)

Результати аналізу основних ФР в різних групах хворих (табл. додатку Б.2.1) свідчили, що в групі чоловіків, на відміну від жінок, достовірно частіше реєстрували такий ФР як тютюнопаління (87,9% проти 12,1%, $p < 0,0001$). Отримані дані виглядали абсолютно логічно, оскільки тютюнопаління як ФР серцево-судинних захворювань/ускладнень за даними більшості популяційних досліджень суттєво частіше зустрічається саме серед осіб чоловічої статі.

Доречно зауважити, що в пацієнтів середнього віку, у порівнянні з молодими хворими, суттєво частіше реєстрували випадки ожиріння (71,0% проти 29,0%, $p < 0,0001$), дисліпідемії (58,0% проти 42,0%, $p = 0,01$) і обтяженої спадковості по серцево-судинним захворюванням (61,8% проти 38,2%, $p = 0,006$). Інтерес викликав і

той факт, що в групі хворих з анамнезом АГ від 5 до 10 років достовірно частіше, ніж у інших групах реєстрували всі без виключення ФР. Натомість випадки ожиріння достовірно частіше реєстрували також у пацієнтів з тривалістю АГ більше 10 у порівнянні з хворими з анамнезом до 5 років (33,3% проти 14,5%, $p=0,009$).

При аналізі в групах з різним ступенем АГ було визначено, що в пацієнтів з АГ 2 і 3 у порівнянні з хворими з АГ 1 ступеня, виявляється суттєво вищий % всіх проаналізованих ФР. Натомість абсолютно нелогічним виглядав факт достовірного збільшення частоти реєстрації дисліпідемії і обтяженої серцево-судинної спадковості в групі з АГ 2 ступеню, у порівнянні з АГ 3 ступеня (52,1% проти 33,6% і 57,4% проти 27,9% відповідно, $p<0,005$). Можливо, цей факт слід пояснити переважанням у нашому дослідженні пацієнтів з АГ 2 ступеня. Отже, отримані дані демонстрували факт певної асоціації віку пацієнтів і важкості АГ з частотою реєстрації основних ФР, меншою мірою ця закономірність була притаманна тривалості гіпертензивного анамнезу.

Наступний аналіз (рис. 2.5) продемонстрував, що у 17 (10,6%) обстежених основні ФР були відсутні, у 37 (23,1%) визначали лише один, у 53 (33,1%) – два, у 41 (25,6%) – три і у 12 (7,6%) всі чотири проаналізованих ФР. Отже, варто наголосити, що більша частина пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку мали два і більше ФР.

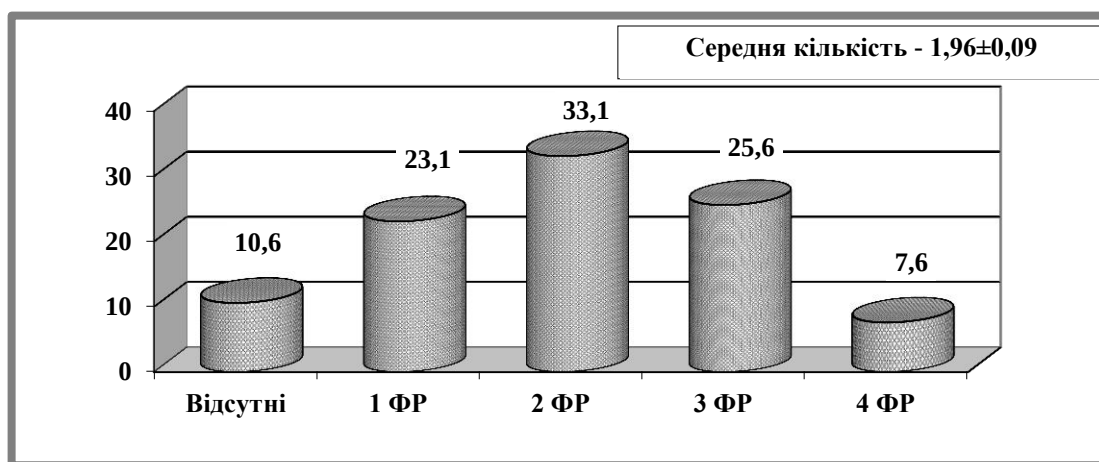


Рисунок 2.5 – Сумарна кількість основних факторів ризику в загальній вибірці хворих (у %)

Аналіз сумарної кількості основних ФР показав (табл. додатку Б.2.2), що в жінок, на відміну від чоловіків, значно частіше спостерігали випадки з відсутністю (70,6% проти 29,4%, $p=0,02$) і випадки з одним ФР (67,6% проти 32,4%, $p=0,003$). У той час як у чоловіків, у порівнянні з жінками, реєстрували суттєве зростання випадків з трьома і чотирма ФР (65,9% проти 34,1% і 83,3% проти 16,3% відповідно, $p<0,005$).

Практично аналогічною виглядала ситуація при аналізі в групах хворих з різним віком. Так, у молодих пацієнтів, на відміну від хворих середнього віку спостерігали суттєве збільшення випадків без жодного і одним ФР (76,5% проти 23,5% і 64,9% проти 35,1% відповідно, $p<0,02$), в той час як у пацієнтів середнього віку – достовірне збільшення випадків з реєстрацією двох і трьох ФР (62,3% проти 37,7% і 65,9% проти 34,1% відповідно, $p<0,02$).

У групі хворих з анамнезом АГ від 5 до 10, на відміну від пацієнтів з анамнезом до 5 років, спостерігали достовірне зростання двох (49,1% проти 20,8%, $p=0,002$), трьох (48,8% проти 22,0%, $p=0,01$) і чотирьох ФР (58,3% проти 8,3%, $p<0,0001$). У той же час у пацієнтів із гіпертензивним анамнезом від 5 до 10 достовірно частіше визначали два ФР в порівнянні з хворими з анамнезом більше 10 років (49,1% проти 30,2%, $p=0,047$).

Аналіз сумарної кількості основних ФР із ступенем АГ свідчив, що в пацієнтів з АГ 1 ступеня частіше реєстрували відсутність будь-яких ФР у порівнянні з хворими з АГ 3 ступеня (47,1% проти 11,8%, $p=0,02$). Крім того, в групі з АГ 1, у порівнянні з АГ 2 і 3 ступенів, достовірно рідше виявляли три (7,3% проти 65,9% і 26,8% відповідно, $p<0,03$) і чотири ФР (0 проти 33,3% і 66,7% відповідно, $p<0,04$). Виходячи з отриманих даних, слід зазначити, що чоловіча стать, вік пацієнтів і важкість АГ певним чином асоційовані з сумарною кількістю основних ФР у пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Наявність і характер ожиріння оцінювали (рис. 2.6) традиційно за величиною ІМТ. У разі величини $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ вагу вважали за нормальну, при ІМТ в межах $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ – як надлишкову, при ІМТ – $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ – як ожиріння 1 ступеня (легке), при ІМТ – $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ – як ожиріння 2 ступеня (помірне) і при $\text{ІМТ} \geq$

40 кг/м² – як ожиріння 3 ступеня (важке).

Спостерігалось, що практично у третини (25,6%) обстежених маса тіла була нормальною (у середньому ІМТ склав 22,3±0,3 кг/м²). У 31,3% обстежених вона була надлишковою (у середньому ІМТ склав 27,2±0,2 кг/м²) і ще у 33,1% – реєстрували ожиріння 1 ступеня (у середньому ІМТ склав 31,8±0,2 кг/м²). Лише в 8,1% і 1,9% пацієнтів діагностували ожиріння 2 (у середньому ІМТ склав 36,5±0,3 кг/м²) і 3 ступеня (у середньому ІМТ склав 43,4±0,8 кг/м²) відповідно.

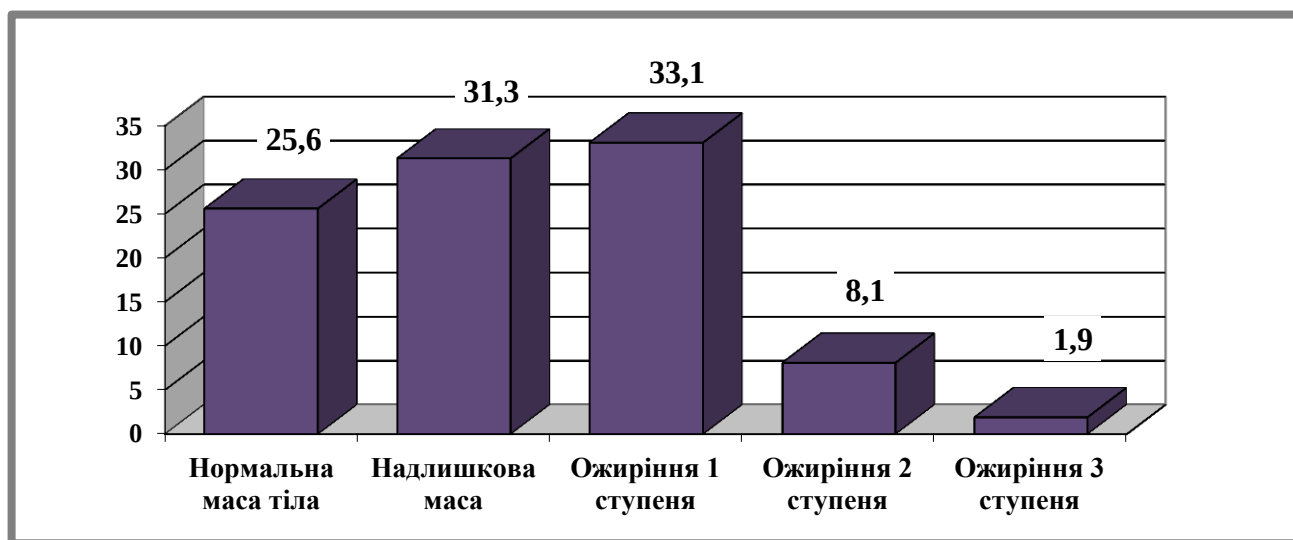


Рисунок 2.6 – Характеристика маси пацієнтів загальної вибірки за величиною індексу маси тіла (у %)

У свою чергу аналіз маси тіла пацієнтів у різних групах (табл. додатку Б.2.3) показав, що при відсутності достовірної різниці в середній величині ІМТ (29,0 і 28,1 кг/м², $p > 0,05$) у групі чоловіків, на відміну від жінок, реєстрували достовірне збільшення випадків з ожирінням 2 ступеня (69,2% проти 30,8%, $p = 0,049$).

У пацієнтів молодого, на відміну від хворих середнього віку, частіше спостерігалась нормальна маса тіла, частка якої складала (70,7% проти 29,3%, $p = 0,0002$) і зменшення середньої величини ІМТ (26,9 проти 28,6 кг/м², $p = 0,01$). У свою чергу в пацієнтів середнього віку реєстрували суттєве зростання випадків з ожирінням 1 ступеня (73,6% проти 26,4%, $p < 0,0001$).

Розподіл у залежності від тривалості гіпертензивного анамнезу показав, що в

пацієнтів з тривалістю анамнезу АГ від 5 до 10 років достовірно частіше ніж в інших групах визначали збільшення випадків з надлишковою масою (50,0% проти 20,0% і 30,0% відповідно, $p<0,05$) і ожирінням 1 ступеня (54,7% проти 15,1% і 30,2% відповідно, $p<0,02$). Натомість в пацієнтів з анамнезом до 5 років спостерігали достовірно меншу середню величину ІМТ, у порівнянні з групами пацієнтів з більш тривалим анамнезом (26,7 проти 28,7 і 29,6 $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідно, $p<0,03$).

Заслуговує уваги, що в пацієнтів з АГ 3 ступеня достовірно рідше визначали нормальну масу тіла, в порівнянні з хворими з АГ 1 і 2 ступеня (14,6% проти 34,1% і 51,2% відповідно, $p<0,05$). У свою чергу в пацієнтів з АГ 1 ступеня суттєво рідше реєстрували випадки з ожирінням 1 (7,5% проти 56,6% і 35,8% відповідно) і 2 ступеня (0 проти 46,2% і 53,8% відповідно, $p<0,04$) і зменшення середньої величини ІМТ (25,6 проти 28,8 і 30,2 $\text{кг}/\text{м}^2$ відповідно, $p<0,003$), у порівнянні з хворими з АГ 2 і 3 ступеня.

Аналіз характеру дисліпідемії (рис. 2.7) у загальній вибірці хворих продемонстрував, що в 109 (68,1%) обстежених спостерігали підвищений рівень ЗХ (у середньому $5,95\pm0,06$ ммоль/л), у 116 (72,5%) – підвищений рівень ХС ЛПНЩ (у середньому $3,80\pm0,05$ ммоль/л), у 27 (16,9%) – рівень ТГ (у середньому $2,49\pm0,15$ ммоль/л) і лише в 2 (1,3%) пацієнтів – низький рівень ХС ЛПВЩ (у середньому $0,91\pm0,01$ ммоль/л).

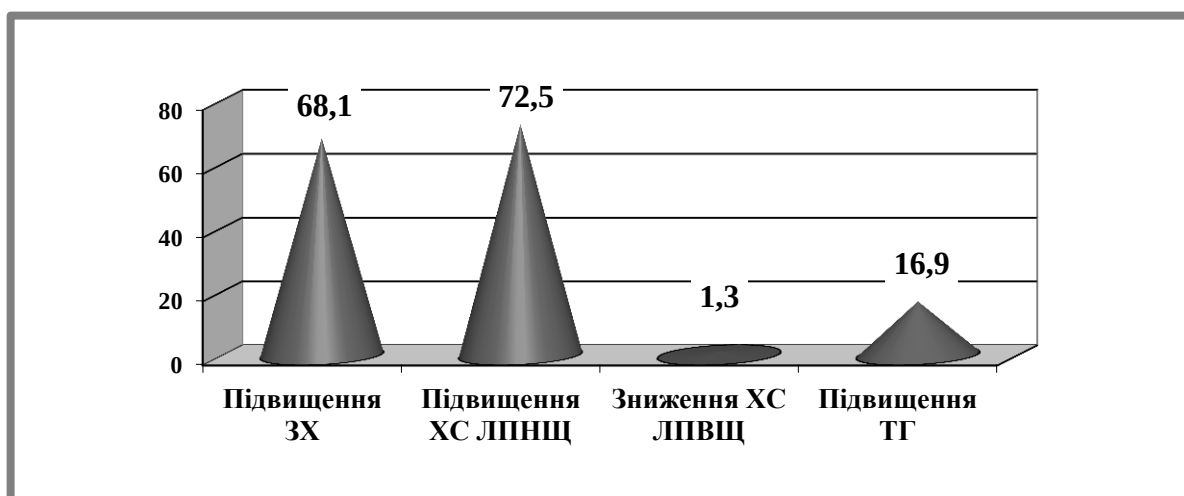


Рисунок 2.7 – Характер дисліпідемії у пацієнтів загальної вибірки (у %)

Отримані дані засвідчили, що в переважної більшості пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку визначаються лабораторні ознаки дисліпідемії, які, насамперед, характеризуються підвищенням рівня ЗХ і ХС ЛПНЩ.

Аналіз антигіпертензивної терапії, яку отримували обстежені нами пацієнти 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%) – БРА; 15 (30,0%) – іАПФ + діуретик, 11 (22,0%) – БРА + діуретик і 10 (20,0%) – іАПФ + амлодипін, відповідно. Отже, проведений аналіз свідчив, що лише третина включених у дослідження пацієнтів застосовувала регламентовану постійну антигіпертензивну терапію.

2.2 Характеристика методів дослідження

Діагноз формулювали згідно з ретельно зібраними скаргами пацієнта, вичерпній анамнестичній інформації, повному фізикальному обстеженні та детально розробленій програмі додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження, що допомогло сформувати клінічні групи обстежуваних осіб.

Шляхом опитування було з'ясовано наступні дані: тривалість гіпертензивного анамнезу, наявність або відсутність факторів серцево–судинного ризику, супутніх захворювань та лікувальний анамнез (застосування антигіпертензивних препаратів).

Оцінку об'єктивного статусу пацієнта проводили за стандартним алгоритмом. Клінічний діагноз встановлювали згідно з Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року і клінічними рекомендаціями з АГ Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESH) (2013 р., 2018 р.). Окрім того, фізикальні методи обстеження включали ряд антропометричних показників, таких як: зріст (м), маса тіла (кг), за допомогою ростоміру та медичних

ваг з наступним розрахунком ІМТ, за допомогою формули Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}$ [154].

Стан офісного АТ і ЧСС були визначені під час 1-го візиту пацієнта (n=160). Вимірювання офісного АТ проводили тричі на руці з більшим рівнем АТ (у разі однакового рівня АТ – на правій руці) з інтервалом у 5 хв [155]. Рівень офісного САТ і ДАТ був розрахований як середнє значення від трьох вимірювань, а варіабельність САТ і ДАТ (ВСАТ і ВДАТ) як різниця між максимальним і мінімальним значеннями відповідно.

Лабораторні методи діагностики включали в себе: визначення рівня глюкози, креатиніну, електролітів (Na^{2+} , K^{+}), ЗХ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПННЩ. Лабораторні дослідження проведені на базі приватної діагностично-медичної лабораторії МедіЛаб⁺ (Ліцензія МОЗ України АД № 063718 від 12.07.2012. Свідоцтво про атестацію № 18-202 «ОЗ» – 15 від 18.12.2015 року) за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора Pentra 400, АЭК-01 за загальноприйнятими методиками.

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. Кров після забору одразу доставляли в лабораторію, де цільну кров центрифугували при 1500 об/хв. – 5 хв при температурі 0°C. Згідно з інструкцією, в планшетні лунки, стінки яких містили адсорбовані антитіла до альдостерону, додавали по 50 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями альдостерону – 0, 15; 50; 200, 500, 1000 пг/мл), контрольних проб та проб плазми крові. Потім додавали по 100 мкл кон'югату (АльдостеронHRP) та інкубували при 18-25°C 1 год. на планшетному шейкері (200 об/хв). Лунки тричі промивали буферним розчином та вносили по 150 мкл хромогену (ТМБ-субстрату), інкубували 20 хв при 18-25°C в темноті на планшетному шейкері (200 об/хв.). Реакцію зупиняли додаючи по 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на напівавтоматичному аналізаторі TECAN. Чутливість – 14 пг/мл, коефіцієнт варіації

< 10%. Контроль якості: в контрольній пробі вміст альдостерону становив – 145,5 пг/мл, що відповідає паспорту до набору (94-157 пг/мл).

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. Методика була наступною: стінки лунок мікроплантшету містили антитіла, специфічні до галектину-3. В лунки вносили по 50 мкл біотинового кон'югату зі зразком та інкубували при 18–25°C 2 години на планшетному шейкері (400 об/хв). Лунки промивали 4 рази, після чого вносили по 100 мкл розбавленого стрептавідинового кон'югату (Стрептавідин-НPR), включаючи «Бланк» знову інкубували при 18–25°C 1 годину на планшетному шейкері (400 об/хв.). Після цього лунки промивали тричі і вносили по 100 мкл Субстратного розчину (ТМБ – субстрат), інкубували 10 хв при 18-25°C в темноті. Реакцію зупиняли додаючи по 100 мкл стоп-розчину (коли стандарт досягав темно-синього кольору) у всі лунки планшету разом із «Бланк». Одразу після внесення стоп-розчину фотометрували при 450 нм разом із напівдиференційним фільтром (630 нм). Згодом на напіваавтоматі ІФА будували калібрувальний графік та отримували результати. Референтне значення вважали від 0,0 до 2,28 нг/мл, середній рівень – 0,54 нг/мл.

ЕКГ-дослідження проводили за загальноприйнятою методикою в стані спокою в 12 стандартних відведеннях. ЕКГ-ознакою ГЛШ слугували:

- індекс Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5}$ або R_{V6}) > 35 мм, де
 - S_{V1} – висота зубця S у відхиленні V_1 ;
 - R_{V5} – висота зубця R у відхиленні V_5 ;
 - R_{V6} – висота зубця R у відхиленні V_6 .
- Корнелльський (Cornell) вольтажний критерій, де
 - $SV_3 + RaVL \geq 2,8$ мВ (28 мм) у чоловіків
 - $SV_3 + RaVL \geq 2,0$ мВ (20 мм) у жінок.

Всім особам, які були включені у дослідження було проведено ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері «HI VISION AVINS» («HITACHI», Японія)

в положенні хворого на спині або на лівому боці. Дослідження було виконано в одновимірному (М-), двовимірному (В-), Д- (доплерівському) режимах сканування згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [156].

Вимірювання лінійних розмірів серця здійснювали в М- та В-режимах, протягом декількох серцевих циклів. Аналізувались наступні показники: діаметр аорти – ДА, (мм); кінцевий систолічний розмір ЛШ– КСР, (мм), відповідно кінцево–сistolічний об'єм – КСО, мл; кінцевий діастолічний розмір ЛШ – КДР, (мм), відповідно кінцево–діастолічний об'єм – КДО, мл; товщина задньої стінки ЛШ (діастола та систола) – ТЗСЛШд, ТЗСЛШсис (мм); товщина міжшлуночкової перегородки (діастола) – ТМШПд, (мм); розміри правого передсердя – ПП, (мм); розміри правого шлуночка – ПШ, (мм); поперечний розмір лівого передсердя – ЛП, (мм); об'єм лівого передсердя – ОЛП, (мм); індекс ЛП – ІЛП; індекс об'єму ЛП – ІОЛП.

Фракція викиду (ФВ) ЛШ визначалась за модифікованим методом Сімпсона і розраховувалась за формулою [157]:

$$\text{ФВ ЛШ} = (\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) / \text{КДО ЛШ} \times 100\%,$$

де КДО і КСО ЛШ – кінцево-діастолічний та кінцево-сistolічний об'єми ЛШ.

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховувалась за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ (г)} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см), ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ (см), ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки (см).

Розрахунок індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) проводили відповідно до методичних рекомендацій Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН (2012) [158] та клінічних настанов Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року [159]. У разі значення ІММЛШ $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і $> 95 \text{ г/м}^2$ – у жінок говорили про ГЛШ. А при наявності ожиріння проводили індексацію до росту в ступені ^{2,7}.

Тип структурно–геометричного ремоделювання ЛШ визначали згідно з принципами А. Ganaу (1992) [159, 160]. До уваги брались такі показники, як ІММЛШ і відносна товщини стінок (ВТС) ЛШ. Розрахунок проводили за формулою:

$$\text{ВТС (\%)} = (\text{ТМШП}_\text{д} + \text{ТЗС}_\text{д}) \times 100 / \text{КДР}, \text{ де}$$

ТМШП_д – товщина міжшлуночкової перегородки діастолічна, ТЗС_д – товщина задньої стінки лівого шлуночка діастолічна, КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка.

Згідно з сучасною класифікацією виділяють:

1. нормальну геометрію ЛШ у випадках коли ІММЛШ – N; ВТС ЛШ $\leq 0,42$;
2. концентричне ремоделювання ЛШ – ІММЛШ – N; ВТС ЛШ $\geq 0,42$;
3. концентричну гіпертрофію ЛШ – ІММЛШ $> N$; ВТС ЛШ $\geq 0,42$;
4. ексцентричну гіпертрофію ЛШ – ІММЛШ $> N$; ВТС ЛШ $< 0,42$.

За допомогою ЕхоКГ у Д-режимі з кольоровим картуванням проводили вимірювання швидкостей раннього (V_e) та пізнього трансмітральних потоків (V_a) (м/с), їхнє співвідношення (V_e/V_a), час сповільнення раннього наповнення ЛШ у діастолу (DT) та час ізовольомічного розслаблення ЛШ (IVRT) (мс). Нормативним значенням вважали E/e' середнє < 8 , патологічним – > 13 . Якщо показник E/e' середнє був у діапазоні 9-13, тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності ГЛШ та/або збільшення індексу об'єму ЛП понад 34 мл/м² [161].

Міокардіальний стрес міокарда (систолічний та діастолічний) (МС_с, МС_д) – який являє собою інтегральний показник величини перед- (в кінці діастолі) та після навантаження (в кінці систолі) ЛШ розраховували за формулою [156]:

$$\text{МС}_\text{с} = \text{САТ} \times \text{КСР} / 4 \times \text{ТЗСЛШ}_\text{сис} \times (1 + \text{ТЗСЛШ}_\text{сис} / \text{КСР ЛШ}),$$

та

$$\text{МС}_\text{д} = \text{ДАТ} \times \text{КДР} / 4 \times \text{ТЗСЛШ}_\text{д} \times (1 + \text{ТЗСЛШ}_\text{д} / \text{КДР ЛШ}),$$

де САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, КСР та КДР – кінцевий систолічний (діастолічний) розмір, ТЗСЛШ_{сис} та ТЗСЛШ_д – товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу та діастолу.

З метою вивчення індивідуального добового ритму АТ пацієнтам було проведено добове моніторування АТ. Перед установкою апарата кожного пацієнта ознайомлювали з метою та завданням дослідження, з режимом вимірювання тиску. Пацієнт вів щоденник, в якому відмічав свій режим дня, емоційне та розумове навантаження, зміни в самопочутті, з обов'язковим зазначенням періоду сну та активності. Згодом результати співставлялись із даними ДМАТ. Перед постановкою монітора пацієнтам було проведене контрольне вимірювання АТ.

При добовому моніторингу АТ манжету накладали на ліве плече пацієнта вище від ліктьового згину на 2 см, а монітор фіксували на поясі. Моніторування АТ виконували апаратом 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.). Після завершення обстеження дані завантажувались на комп'ютер, на якому за допомогою програмного забезпечення до апарату здійснювався аналіз отриманих даних АТ. Результати ДМАТ враховували при наявності не менше 70% вдалих вимірювань АТ протягом доби. При аналізі даних, отриманих під час ДМАТ, найбільш інформативними були такі групи параметрів: середні значення АТ (сistolічного, діастолічного, пульсового) та ЧСС за добу, день та ніч; максимальні та мінімальні значення АТ в різні періоди доби; показники «навантаження тиском» (індекс навантаження тиском (ІНТ) не менше 50%) за добу, день та ніч; добовий індекс (ДІ) – ступінь нічного зниження АТ; ВСАТ, ВДАТ за добу, день, ніч; ранковий підйом АТ (величина і швидкість ранішнього підйому АТ (ШРП)).

Використовували наступні норми показників ДМАТ: середньоденний АТ (денний час – неспання) $\leq 135/85$ мм рт. ст., середньонічний АТ (нічний час – спання) $\leq 120/70$ мм рт. ст., середньодобовий АТ (упродовж 24 год) $\leq 130/80$ мм рт. ст., ЧСС – 60-70 уд./хв.

За співвідношенням денних і нічних рівнів АТ обчислювали ДІ (%) – ступінь нічного зниження САТ і ДАТ як відношення їхнього нічного зниження до середніх денних величин, виражене у відсотках. За добовим індексом визначали профіль АТ, який трактували як «dipper», «non-dipper», «over-dipper», «night-peaker». Профіль

«dipper» констатували при зниженні середніх денних значень артеріального тиску вночі на 10-20%, «non-dipper» – при зниженні $< 10\%$, «over-dipper» – при падінні середніх денних значень АТ $> 20\%$ і «night-peaker» – при зростанні середньодобових значень АТ вночі.

Структурний стан сонних артерій (СА) визначали на підставі оцінки величини ТІМ. Визначення ТІМ проводили на апараті ALOKA SSD-5000 ProSound PHD (Японія). Методом дуплексного сканування лінійним датчиком в В-режимі із частотою від 7 до 13 МГц по правій та лівій передній поверхні шиї, в положенні пацієнта лежачи на спині, проводили ультразвукографічні дослідження загальних сонних (ЗСА), внутрішніх сонних артерій в екстракраніальних сегментах (ВСА) і зовнішніх сонних артерій (ЗвСА). У режимі «online» оцінювався хід сонних артерій, стан просвіту, кількісні та якісні показники кровотоку за даними доплерографії на ділянках, доступних для візуалізації. Вимірювання ТІМ проводили в режимі «offline» на зображеннях досліджуваних артерій. ТІМ визначали на задній, віддаленій від датчика, стінці судини, і розраховували як відстань від межі поділу інтими з просвітом судини до межі між медією та адвентицією. За нормативні ТІМ ЗСА використовували показник $\text{TIM} < 0,9 \text{ мм}$ [159, 162].

Всі результати ЕКГ, ЕхоКГ, ДМАТ, доплерографія сонних артерій зберігались у базі даних, розробленій у програмному додатку Microsoft Excel, що в свою чергу дозволяло робити швидкий запит за необхідними критеріями та проводити експорт даних до інших програм.

Перераховані інструментальні і лабораторні дослідження були проведені в форматі одномоментного когортного дослідження на безмедикаментозному фоні (за 2 доби до проведення ДМАТ і забору біохімічних аналізів відмінялись антигіпертензивні препарати). Перед тим, як включити пацієнта у дослідження, хворий був інформований про специфічність забору біоматеріалу для наукового дослідження та можливі ризики, лише після чого, за згодою обох сторін, пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. У разі підвищення АТ і виникнення симптоматики пацієнтам були рекомендовані препарати короткої дії (каптоприл, ебрантіл, фармодипін) за необхідністю (під час обстеження зафіксовано

лише 7 таких випадків). Після проведеного комплексу необхідних обстежень, пацієнтам настійливо рекомендували прийом антигіпертензивних препаратів.

2.3 Статистичний аналіз отриманих результатів

Статистичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою пакету прикладних програм StatSoft «Statistica» v. 12.0 згідно з рекомендаціями [163].

У разі кількісних величин результати були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25 і 75 перцентилі), у разі відносних величин – у вигляді відсотків (%). Для виділення різних рівнів нейрогормонів були використані значення 25 і 75 перцентилю в обстеженій вибірці. Величину $<$ за значення 25 перцентилю розглядали як відносно низький рівень (ВН), $>$ 75 перцентилю – як відносно високий (ВВ), а значення у межах від 25 до 75 перцентилю – як проміжний (або відносно помірний) (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 [163].

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 коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації) та критерію Фішера. Інформативність, чутливість і специфічність прогнозування визначали за рекомендаціями [163].

РОЗДІЛ 3

ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК

3.1 Плазмовий рівень галектину-3 в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від різних клінічних характеристик

Було виявлено, що плазмовий рівень галектину-3 в основній вибірці хворих (n=160) коливався в межах від 0,35 (мінімальне значення) до 7,84 нг/мл (максимальне значення) відповідно. У середньому величина плазмового рівня нейрогормону склала $2,02 \pm 0,10$, медіана – 2,01 та інтерквартильний розмах – 1,06 (25-й персантиль) і 2,44 нг/мл (75-й персантиль) відповідно.

В групі контролю (n=27) коливання плазмового рівня галектину-3 знаходилося у межах від 0,2 до 2,4 нг/мл, середня величина показника склала – $1,21 \pm 0,14$, медіана – 1,20 і інтерквартильний розмах – 0,60 і 1,80 нг/мл відповідно.

Аналіз плазмового рівня галектину-3 в основній і контрольній групах у залежності від статеві-вікових характеристик (табл. 3.1) показав, що рівень нейрогормону в цілому був достовірно вищим у основній, у порівнянні з контрольною групою (2,01 проти 1,20 нг/мл, $p=0,0005$). Така ж закономірність спостерігалась і при аналізі в групах чоловіків (1,99 проти 1,25 нг/мл, $p=0,02$) і жінок (2,04 проти 1,00 нг/мл, $p=0,02$). При цьому ми не виявили статистичної достовірності ($p>0,60$) при порівнянні рівня галектину-3 між чоловіками і жінками як в основній, так і контрольній групах. Отже, отримані дані свідчили про достовірно вищий рівень галектину-3 у пацієнтів основної групи незалежно від статі і відсутність статевої відмінності в рівні галектину-3 як в основній, так і контрольній групах.

Результати аналізу рівня галектину-3 в основній і контрольній групах у залежності від віку пацієнтів, свідчили про тенденцію до достовірності в групі молодих осіб (1,67 проти 1,10 нг/мл, $p=0,06$) і високу достовірність в осіб

середнього віку (2,33 проти 1,50 нг/мл, $p=0,005$). Крім того, була відмічена достовірна різниця в рівні галектину-3 між пацієнтами середнього і молодого віку (2,33 проти 1,67 нг/мл, $p=0,003$) в основній, при відсутності такої закономірності в групі контролю ($p=0,96$). Отже, отримані дані демонстрували збільшення рівня галектину-3 в основній групі незалежно від віку пацієнтів порівняно з контрольною групою. Натомість залежність рівня гормону від віку пацієнтів визначена лише в основній групі хворих.

Таблиця 3.1 – Плазмовий рівень галектину-3 в основній і контрольній групах у залежності від статеві-вікових характеристик

Статеві-вікові характеристики	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл		P
	Основна група (n=160)	Контрольна група (n=27)	
У цілому	2,01 (1,06; 2,45)	1,20 (0,60; 1,80)	0,0005
Чоловіки	(n=80) 1,99 (1,07; 2,35)	(n=16) 1,25 (0,60; 1,70)	0,02
Жінки	(n=80) 2,04 (1,03; 2,68)	(n=11) 1,00 (0,50; 2,00)	0,02
P чоловіки – жінки	0,63	0,94	
Молодий вік	(n=76) 1,67 (0,89; 2,33)	(n=16) 1,10 (0,55; 1,95)	0,06
Середній вік	(n=84) 2,33 (1,32; 3,03)	(n=11) 1,50 (0,60; 1,80)	0,005
P молодий – середній вік	0,003	0,96	

Примітка. Міжгрупова достовірність величини плазмового рівня галектину-3 розрахована за U-критерієм Манна – Уїтні.

Згідно з результатами аналізу, що був проведений в основній групі хворих, було виділено 3-и плазмових рівня галектину-3: 1-ий рівень – відносно низький (ВН) ($< 1,1$ нг/мл), 2-ий – відносно помірний (ВП) (від 1,1 до 2,4 нг/мл) і 3-ій – відносно високий (ВВ) рівень ($> 2,4$ нг/мл). Так, ВН рівень нейрогормону був визначений нами в 43 (26,9%), ВП – у 72 (45,0%) і ВВ – у 45 (28,1%) пацієнтів відповідно.

Результати розподілу за рівнями галектину-3 у чоловіків і жінок основної

групи (рис. 3.1) свідчили про відсутність достовірних міжгрупових розбіжностей в частоті реєстрації різних рівнів нейрогормону ($p>0,10$). Отримані дані вдруге підтверджували факт (табл. 3.1) відсутності суттєвих статевих відмінностей у характері змін плазмового рівня галектина-3 у пацієнтів основної групи.

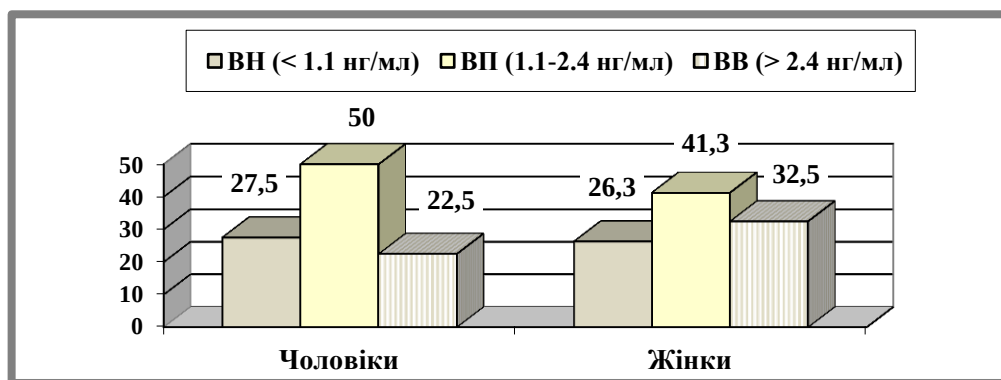


Рисунок 3.1 – Розподіл за рівнем галектину-3 у чоловіків і жінок основної групи (у %)

Примітка. Міжгрупова різниця частот розрахована за критерієм χ^2 , $p>0,10$.

Дещо інша ситуація мала місце при аналізі рівнів галектину-3 в залежності від віку пацієнтів (рис. 3.2). Так, отримані дані демонстрували достовірно вищу частоту реєстрації ВВ рівня нейрогормону ($> 2,4$ нг/мл) у пацієнтів середнього у порівнянні з хворими молодого віку (34,6% проти 21,0%, $p=0,05$). Останнє підтверджувало факт принципових вікових змін у рівні гормону в пацієнтів основної групи.

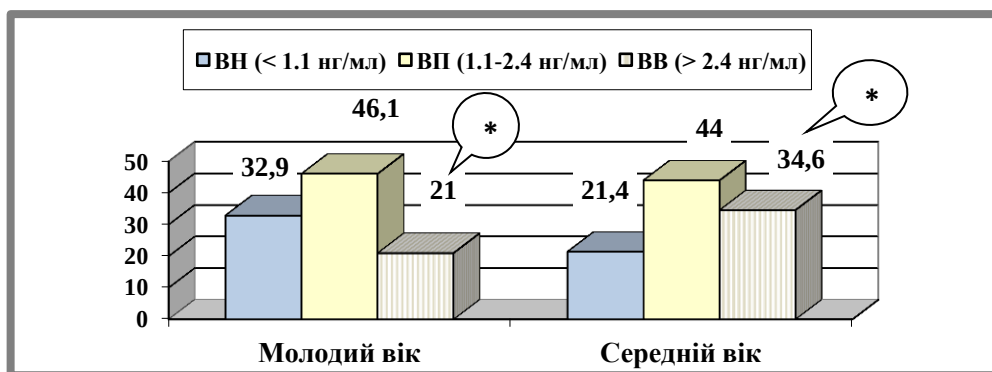


Рисунок 3.2 – Розподіл за рівнем галектину-3 у пацієнтів основної групи в залежності від віку (у %)

Примітка. Міжгрупова різниця частот розрахована за критерієм χ^2 , $p<0,05$ "*"

Результати аналізу в групах хворих з різним ступенем АГ (рис. 3.3) показали, що в пацієнтів з АГ 1 ступеня частіше спостерігали ВН (42,4% проти 22,5% і 23,4% відповідно) і рідше – ВВ рівень галектину-3 (12,1% проти 33,8% і 27,7% відповідно), у порівнянні з хворими з АГ 2 і 3 ступенів. Описана різниця % набувала статистичну достовірність лише між пацієнтами з АГ 1 і 2 ступеня ($p=0,03$ і $0,02$ відповідно). Відсутність статистичної достовірності між пацієнтами з 1 і 3 ступенем АГ можливо було пояснити значно меншою кількістю пацієнтів з 3 ступенем, у порівнянні з 1 ступенем АГ, які увійшли до нашого дослідження. Звертав увагу і той факт, що в пацієнтів з АГ 2 і 3 ступеня характер розподілу за рівнями гормону набував практично однакової направленності.

Порівняння медіан плазмового рівня галектину-3 між хворими з АГ і різним ступенем АГ показав, що пацієнти з АГ 1 мали достовірно менший рівень нейrogормону ніж пацієнти з АГ 2 і 3 ступеня (1,34 проти 2,08 і 2,09 нг/мл, $p<0,05$).

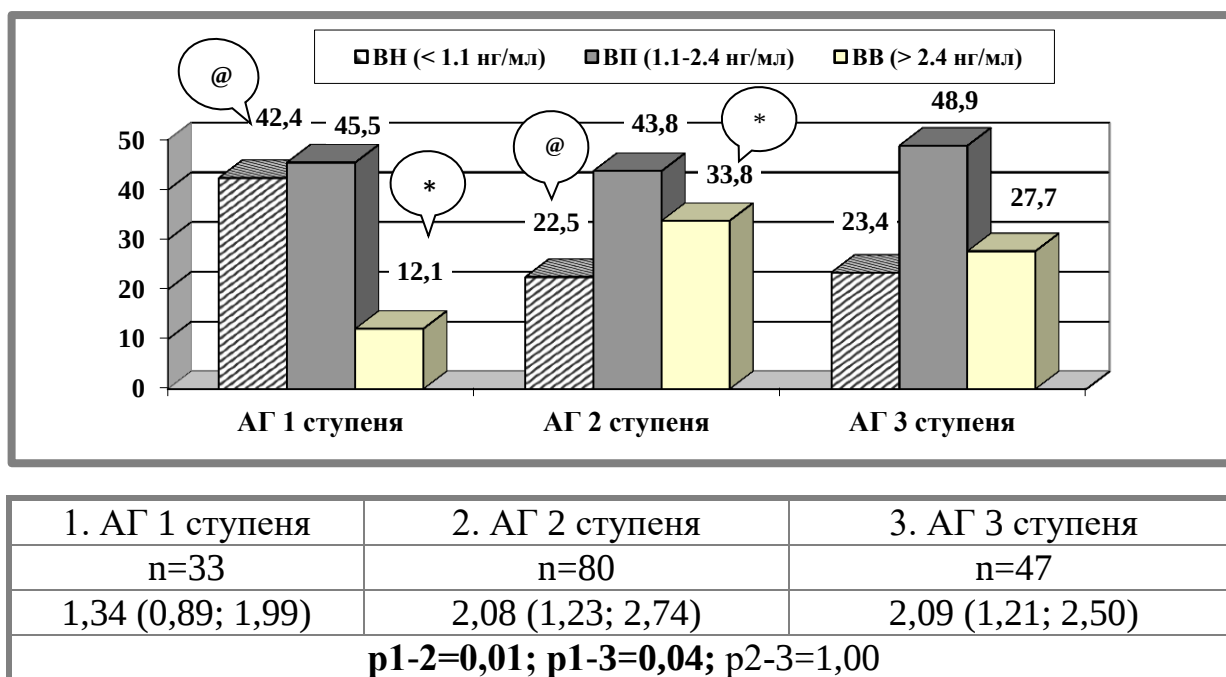


Рисунок 3.3 – Розподіл за рівнем (у %) і медіаною величини рівня галектину-3 (у нг/мл) у залежності від ступеня АГ

Примітки: 1. Міжгрупова різниця частот розрахована за критерієм χ^2 ("*" – $p=0,02$; "@" – $p=0,03$); 2. Міжгрупова різниця абсолютних величин – за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test.

Було виявлено принципові відмінності у характері розподілу рівня галектину-3 і в величині медіани його рівня між пацієнтами з АГ 1 ступеня і хворими з АГ 2 і 3 ступеня при відсутності будь-яких змін між останніми.

Аналогічний наведеному вище аналіз був проведений в групах пацієнтів з різною тривалістю АГ (рис. 3.4). Спостерігалось, що в групі пацієнтів з тривалістю АГ до 5 років суттєво частіше реєстрували випадки з ВН рівнем галектину-3, у порівнянні з хворими з більш тривалим гіпертензивним анамнезом (45,7% проти 19,2% і 25,5%, $p=0,004$ і $0,05$ відповідно). Принципових відмінностей у розподілі різних рівнів нейrogормону між хворими з тривалістю гіпертензивного анамнезу 5-10 і більше 10 років ми не спостерігали.

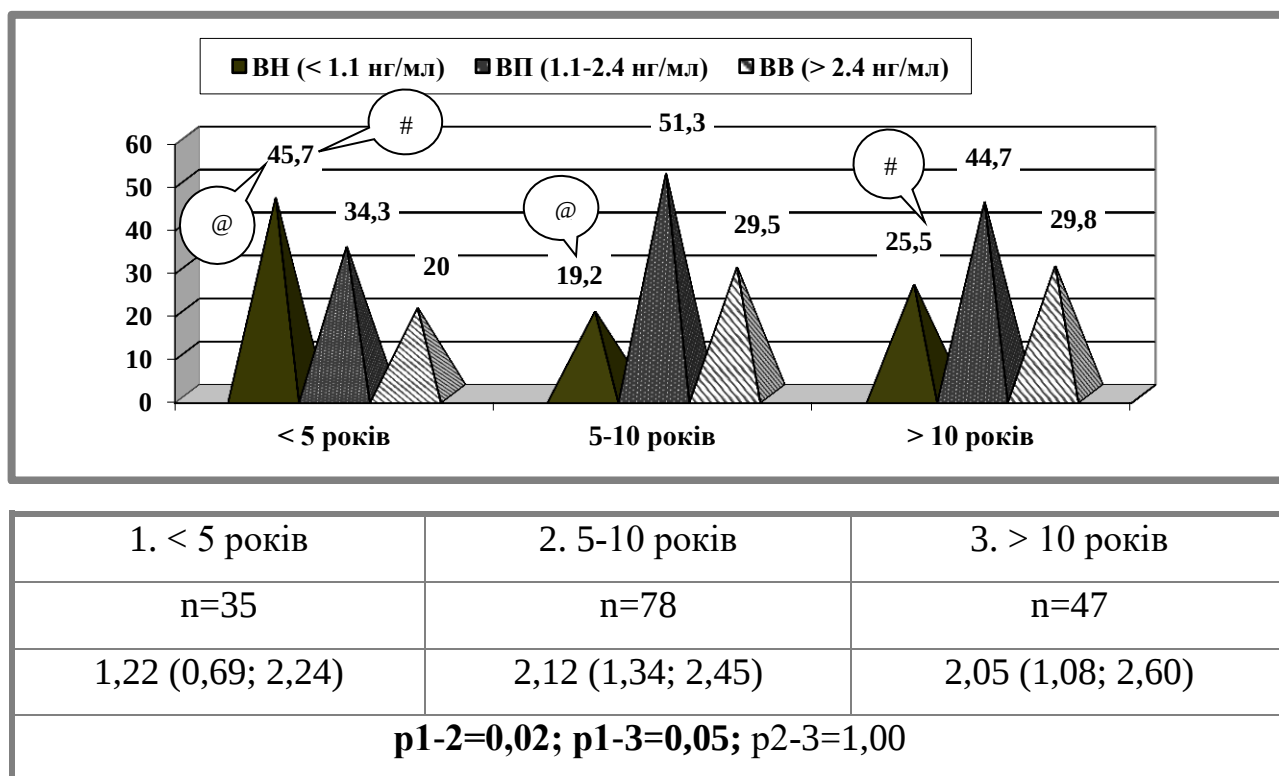


Рисунок 3.4 – Розподіл за рівнем (у %) і медіаною величини рівня галектину-3 (у нг/мл) у залежності від тривалості гіпертензивного анамнезу

Примітки: 1. Міжгрупова різниця частот розрахована за критерієм χ^2 ("#" – $p=0,05$; "@" – $p=0,004$); 2. Міжгрупова різниця абсолютних величин за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test.

У свою чергу, 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 нг/мл, $p < 0,05$).

Отже, проведений аналіз показав наявність принципових відмінностей у характері розподілу рівня галектину-3 і в величині медіани його рівня між пацієнтами з тривалістю гіпертензивного анамнезу до 5 і хворими з анамнезом 5-10 і більше 10 років при відсутності будь-яких змін між останніми групами.

Аналіз плазмового рівня галектину-3, у залежності від наявності загальновизнаних ФР в основній групі хворих (табл. 3.2), продемонстрував достовірні відмінності в пацієнтів з відсутнім/наявним ожирінням і дисліпідемією та їх відсутність в групах тютюнопаління і обтяженої серцево-судинної спадковості. Так, рівень галектину-3 був достовірно вищим в пацієнтів з ожирінням, на відміну від хворих з нормальною масою тіла, (2,57 проти 1,22 нг/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, $p = 0,002$).

Таблиця 3.2 – Плазмовий рівень галектину-3 у залежності від наявності різних факторів ризику

Тютюнопаління		
Так (n=58)	Ні (n=102)	P
2,07 (1,08; 2,50)	1,97 (1,05; 2,42)	0,65
Ожиріння		
Так (n=69)	Ні (n=91)	P
2,57 (2,24; 3,35)	1,22 (0,87; 1,94)	<0,0001
Дисліпідемія		
Так (n=119)	Ні (n=41)	P
2,16 (1,23; 3,01)	1,32 (0,98; 2,03)	0,002
Серцева-судинна спадковість		
Так (n=68)	Ні (n=92)	P
1,99 (1,03; 2,45)	2,04 (1,21; 2,46)	0,68

Примітка. Міжгрупова достовірність величини плазмового рівня галектину-3 розрахована за U-критерієм Манна – Уїтні.

Отже, результати проведеного дослідження свідчили про певну асоціацію між рівнем галектину-3 і такими ФР як ожиріння і дисліпідемія.

У свою чергу, аналіз розподілу за різним рівнем галектину-3 в пацієнтів з нормальною масою і ожирінням (рис. 3.5) продемонстрував, що при наявності ожиріння реєструється достовірне збільшення випадків з ВВ (58,0% проти 4,4%, $p < 0,0001$) і зменшення з ВН рівнем нейrogормону (45,1% проти 2,9%, $p < 0,0001$), у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла. Отримані нами дані вдруге підтверджують суттєво вищий рівень галектину-3 в пацієнтів з ожирінням.

Як продовження цього аналізу ми порівняли медіану величини плазмового рівня галектину-3 при різних значеннях ІМТ (рис. 3.6), які лежать в основі виділення різних типів статури пацієнтів.

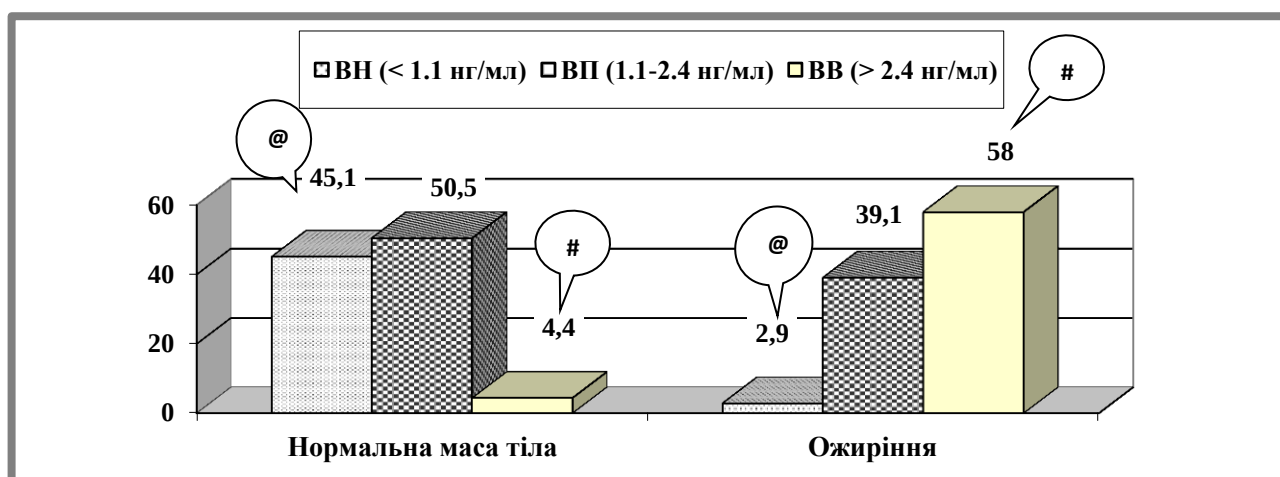


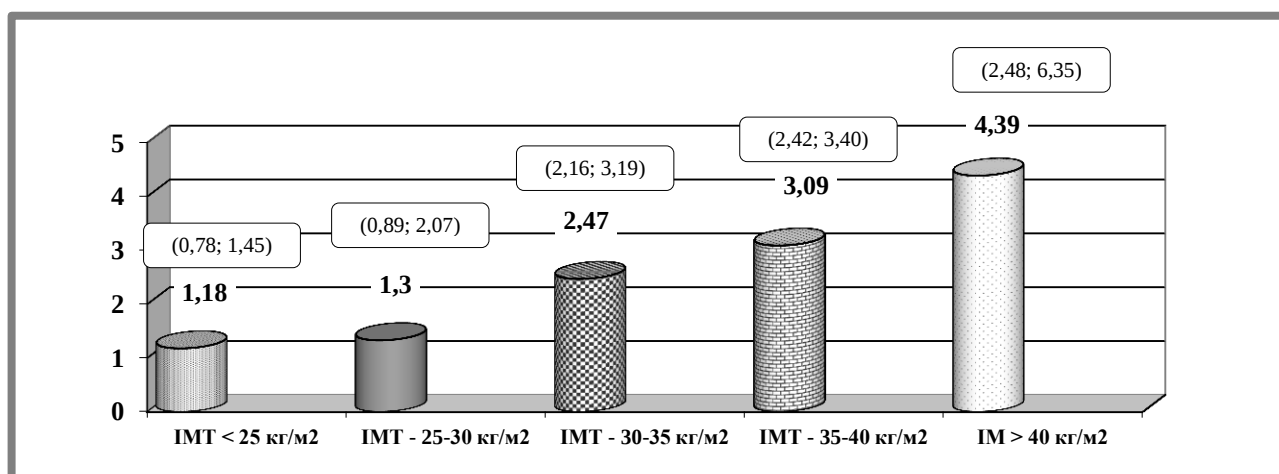
Рисунок 3.5 – Розподіл за рівнем галектину-3 у пацієнтів основної групи в залежності від наявності ожиріння (у %)

Примітка. Міжгрупова різниця відсотків розрахована за критерієм χ^2 ("#" – $p < 0,001$; "@" – $p < 0,001$).

Отримані нами дані свідчать про збільшення величини плазмового рівня нейrogормону від пацієнтів з оптимальною масою тіла ($\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$) до пацієнтів з ожирінням 3 ступеня ($\text{ІМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$). Достовірна різниця результатів отримана при порівнянні пацієнтів з оптимальною масою і хворими з ожирінням всіх ступенів (1,18 проти 2,47, 3,09 і 4,39 нг/мл відповідно, $p < 0,04$) і хворих з надлишковою масою

(ІМТ – 25-30 кг/м²) з пацієнтами з ожирінням 1 і 2 ступеня (1,3 проти 2,47 і 3,09 нг/мл відповідно, $p < 0,0001$).

Отже, слід було констатувати принципові відмінності в плазмовому рівні галектину-3 в пацієнтів з оптимальною і надлишковою масою з одного боку і пацієнтами з ожирінням 1-3 ступеня з другого.



	ІМТ – 25-30 кг/м ²	ІМТ -30-35 кг/м ²	ІМТ -35-40 кг/м ²	ІМТ > 40 кг/м ²
ІМТ < 25 кг/м ²	1,00	<0,00001	<0,00001	0,03
ІМТ – 25-30 кг/м ²		<0,00001	<0,00001	0,13
ІМТ -30-35 кг/м ²	<0,00001		1,00	1,00
ІМТ -35-40 кг/м ²	<0,00001	1,00		1,00
ІМТ > 40 кг/м ²	0,03	1,00	1,00	

Рисунок 3.6 – Медіана рівня галектину-3 (у нг/мл) у залежності від величини індексу маси тіла

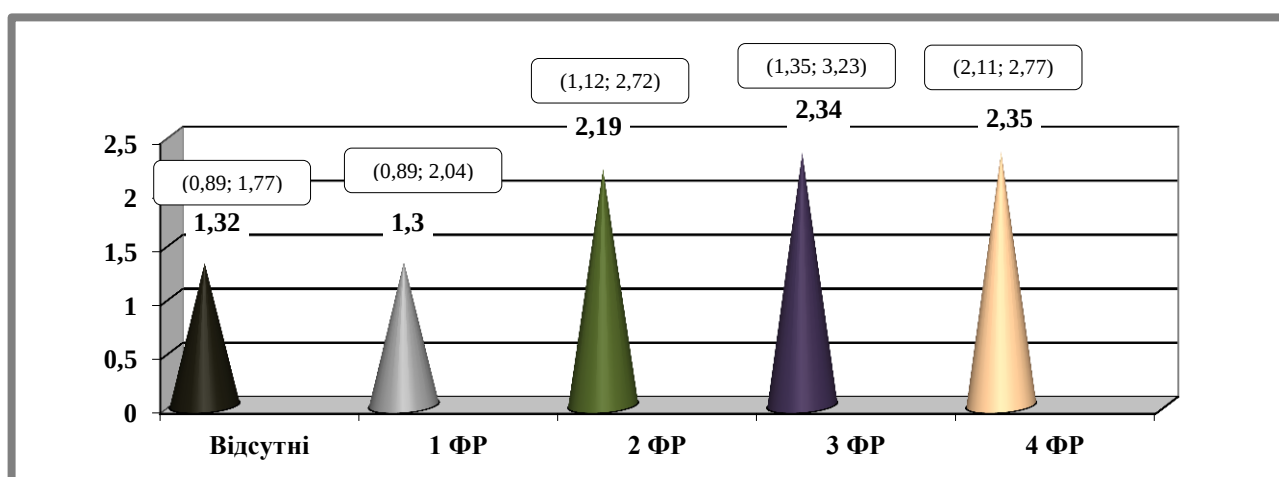
Примітка. Достовірність різниці рівнів галектину-3 розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Не менш цікавим, з практичної точки зору, виявився аналіз характеру змін плазмового рівня галектину-3 з кількістю виявлених загальновідомих ФР (рис. 3.7). Звертало увагу, що рівень нейрогормону був практично однаковим у разі відсутності і при наявності 1-го будь-якого ФР (1,32 і 1,30 нг/мл відповідно, $p = 1,00$). Як свідчать дані рис. 3.7, 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 проведеного аналізу показали суттєві відмінності плазмового рівня галектину-3 в пацієнтів без будь-яких і при наявності 1-го ФР з одного боку і пацієнтами з 2-4 ФР – з другого.

Отже, доведений достовірно вищий плазмовий рівень галектину-3 у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в порівнянні з практично здоровими особами того ж віку (2,01 проти 1,20 нг/мл, $p = 0,0005$). Така закономірність зберігається незалежно від статі і вікового цензу (молодий або середній вік) обстежених.



	1 ФР	2 ФР	3 ФР	4 ФР
Відсутні	1,00	0,07	0,003	0,01
1 ФР		0,01	0,0001	0,003
2 ФР	0,01		1,00	1,00
3 ФР	0,0001	1,00		1,00
4 ФР	0,003	1,00	1,00	

Рисунок 3.7 – Медіана рівня галектину-3 (у нг/мл) у залежності від кількості зареєстрованих факторів ризику

Примітки:

1. ФР – фактори ризику.

2. Достовірність різниці рівнів галектину-3 розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Показана відсутність суттєвих відмінностей у плазмовому рівні галектину-3 у

жінок і чоловіків як в основній, так і контрольній групах хворих.

Продемонстрований факт принципових відмінностей у характері розподілу рівня галектину-3 (ВН, ВП і ВВ) і достовірне збільшення його плазмового рівня: у пацієнтів середнього віку із ГХ II стадії у порівнянні з молодим віком; у хворих з 2 і 3 у порівнянні з 1 ступенем АГ; у випадках тривалості гіпертензивного анамнезу 5-10 і більше 10 у порівнянні з тривалістю анамнезу до 5 років; у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла; у випадках з оптимальною і надлишковою масою тіла в порівнянні з ожирінням 1-3 ступеня; у хворих з дисліпідемією в порівнянні з нормальним рівнем проатерогенних ліпідів; у випадках з відсутнім і одним загальноновизнаним ФР в порівнянні з наявністю 2-4 ФР.

3.2 Плазмовий рівень альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від різних клінічних характеристик

Було виявлено, що плазмовий рівень альдостерону в основній групі хворих (n=160) знаходився у межах від 114,1 (мінімальне) до 841,7 пг/мл (максимальне значення) відповідно. У середньому величина плазмового рівня гормону склала $276,3 \pm 7,0$, медіана показника – 293 і інтерквартильний розмах – 206 (25-й персантіль) і 325 пг/мл (75-й персантіль) відповідно.

У свою чергу, в групі контролю (n=27) коливання плазмового рівня альдостерону відбувалось у межах від 5,2 до 70,1 пг/мл, середня величина показника склала – $33,3 \pm 3,7$, медіана – 32 і інтерквартильний розмах – 18 і 47 пг/мл відповідно.

Аналіз рівня альдостерону в залежності від різних клінічних характеристик проведений нами за принципом, наведеним у розділі 3.1. Так, результати порівняльного аналізу в основній і контрольній групах у залежності від статеві-вікових характеристик (табл. 3.3) показали, що рівень альдостерону був достовірно вищим у основній у порівнянні з контрольною групою (293 проти 32 пг/мл, $p < 0,0001$). Ця закономірність простежувалась і при окремому аналізі в групах: чоловіків (293 проти 40 пг/мл, $p < 0,0001$), жінок (292 проти 26 пг/мл, $p < 0,0001$), осіб молодого (271 проти 35 пг/мл, $p < 0,0001$) і середнього віку (298 проти 28 пг/мл,

$p < 0,0001$). Звертав увагу факт відсутності будь-яких достовірних розбіжностей в рівні альдостерону при окремому аналізі в основній і контрольній групах у залежності від статі і вікового цензу. Отже, слід було констатувати той факт, що рівень альдостерону як у пацієнтів з ГХ II стадії, так і у практично здорових осіб, не залежав від статі і вікового цензу (молодого або середнього віку) обстежених.

Як і при аналізі плазмового рівня галектину-3 (розд. 3.1), в основній групі хворих було виділено 3-и рівня альдостерону: 1-ий – відносно низький (ВН) (< 206 пг/мл), 2-ий – відносно помірний (ВП) (від 206 до 325 пг/мл) і 3-ій – відносно високий (ВВ) (рівень > 325 пг/мл). Так, ВН рівень гормону був визначений нами в 40 (25,0%), ВП – у 79 (49,4%) і ВВ – у 41 (25,6%) пацієнтів відповідно.

Таблиця 3.3 – Плазмовий рівень альдостерону в основній і контрольній групах у залежності від статеві-вікових характеристик

Статеві-вікові характеристики	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл		P
	Основна група (n=160)	Контрольна група (n=27)	
У цілому	293 (206; 325)	32 (18; 47)	<0,0001
Чоловіки	(n=80) 293 (199; 315)	(n=16) 40 (24; 48)	<0,0001
Жінки	(n=80) 292 (214; 330)	(n=11) 26 (10; 38)	<0,0001
P чоловіки – жінки	0,86	0,21	
Молодий вік	(n=76) 271 (201; 327)	(n=16) 35 (19; 47)	<0,0001
Середній вік	(n=84) 298 (224; 323)	(n=11) 28 (9; 47)	<0,0001
P молодий – середній вік	0,34	0,64	

Примітка. Міжгрупову достовірність величини плазмового рівня альдостерону розрахована за U-критерієм Манна – Уїтні.

Результати розподілу різних рівнів альдостерону в чоловіків і жінок основної групи (рис. 3.8) показали відсутність суттєвих відмінностей ($p > 0,02$) у частоті їхньої реєстрації. Останнє переконувало, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і

середнього віку величина плазмового рівня альдостерону не залежала від статі пацієнтів.

Аналогічною виглядала ситуація при аналізі розподілу з різним рівнем альдостерону в пацієнтів різного віку (рис. 3.9), що свідчило про відсутність залежності рівня гормону від віку обстежених.

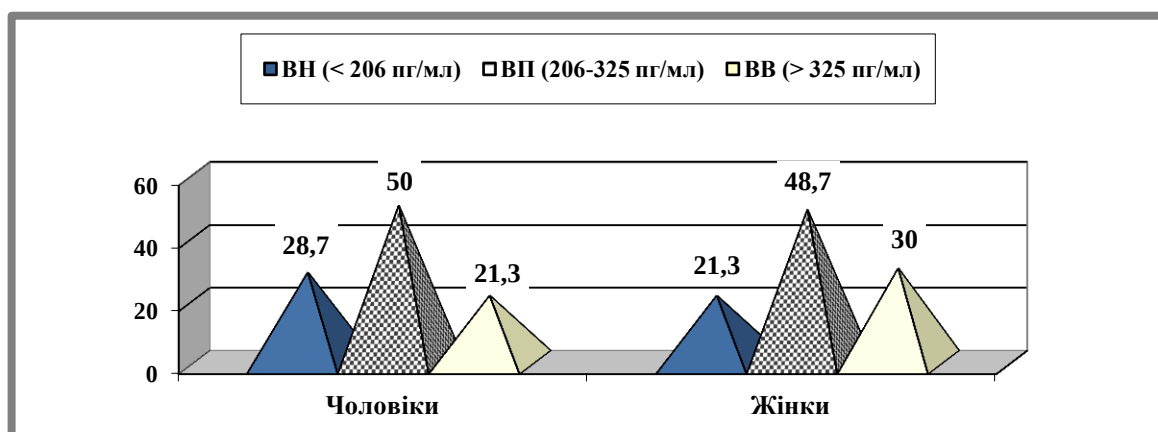


Рисунок 3.8 – Розподіл за рівнем альдостерону в чоловіків і жінок основної групи (у %)

Примітка. Міжгрупова різниця частот розрахована за критерієм χ^2 , $p > 0,20$.

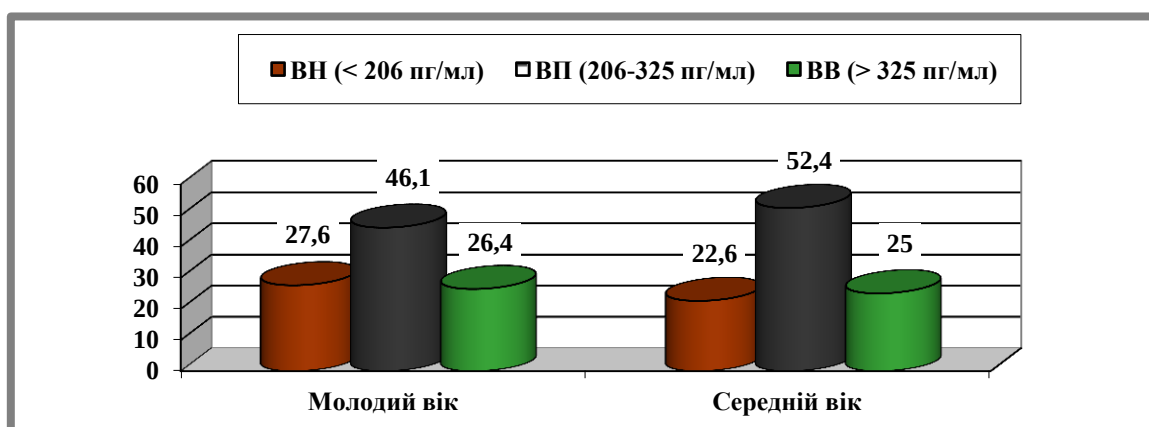


Рисунок 3.9 – Розподіл за рівнем альдостерону в пацієнтів основної групи в залежності від віку (у %)

Примітка. Міжгрупова різниця відсотків розрахована за критерієм χ^2 , $p > 0,40$.

У свою чергу, результати аналізу в залежності від ступеня АГ (рис. 3.10) показали, що в пацієнтів з 2 і 3 ступенів визначалась суттєво вища частота випадків

ВВ рівня альдостерону (> 325 пг/мл) у порівнянні з хворими з 1 ступенем АГ (27,4% і 34,0% проти 9,1%, $p=0,03$ і $0,01$ відповідно). Останній факт підтверджувався результатами порівняння величини плазмового рівня гормону, які свідчили про достовірне збільшення величини показника в пацієнтів з 2 і 3, у порівнянні з хворими з 1 ступенем АГ (296 і 303 проти 243 пг/мл, $p=0,04$ і $0,02$ відповідно).

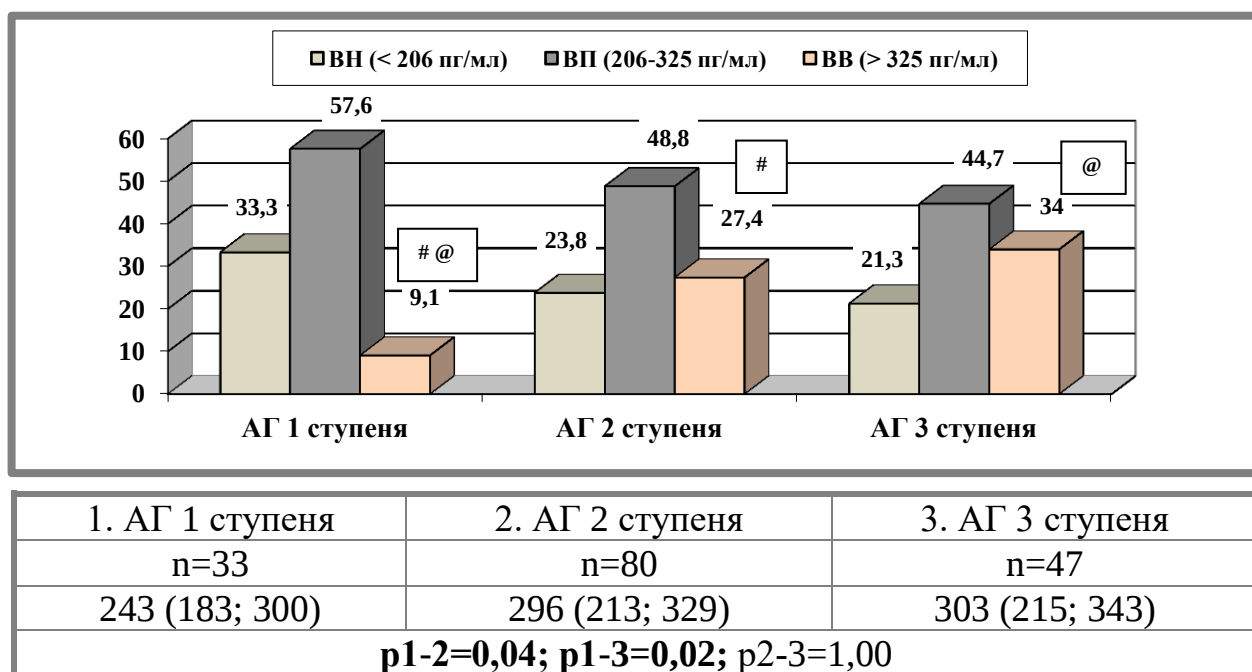


Рисунок 3.10 – Розподіл за рівнем (у %) і медіаною величини рівня альдостерону (у пг/мл) в залежності від ступеня АГ

Примітки: 1. Міжгрупова різниця відсотків розрахована за критерієм χ^2 ("#" – $p=0,03$; "@" – $p=0,01$); 2. Міжгрупова різниця абсолютних величин за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test.

Отже, результати проведеного аналізу демонстрували певну залежність плазмового рівня альдостерону від ступеня АГ. Принципова різниця в рівнях гормону і характері розподілу його різних плазмових рівнів визначена в пацієнтів з АГ 2-3 ступеня у порівнянні з хворими з 1 ступенем АГ. Натомість, нами не були зареєстровані суттєві відмінності в рівні альдостерону в пацієнтів з 2 і 3 ступенем АГ.

З іншого боку ми не спостерігали також достовірних розбіжностей при оцінці результатів у групах хворих з різною тривалістю гіпертензивного анамнезу (рис. 3.11), що демонструвало відсутність залежності рівня гормону від тривалості АГ в пацієнтів молодого і середнього віку.

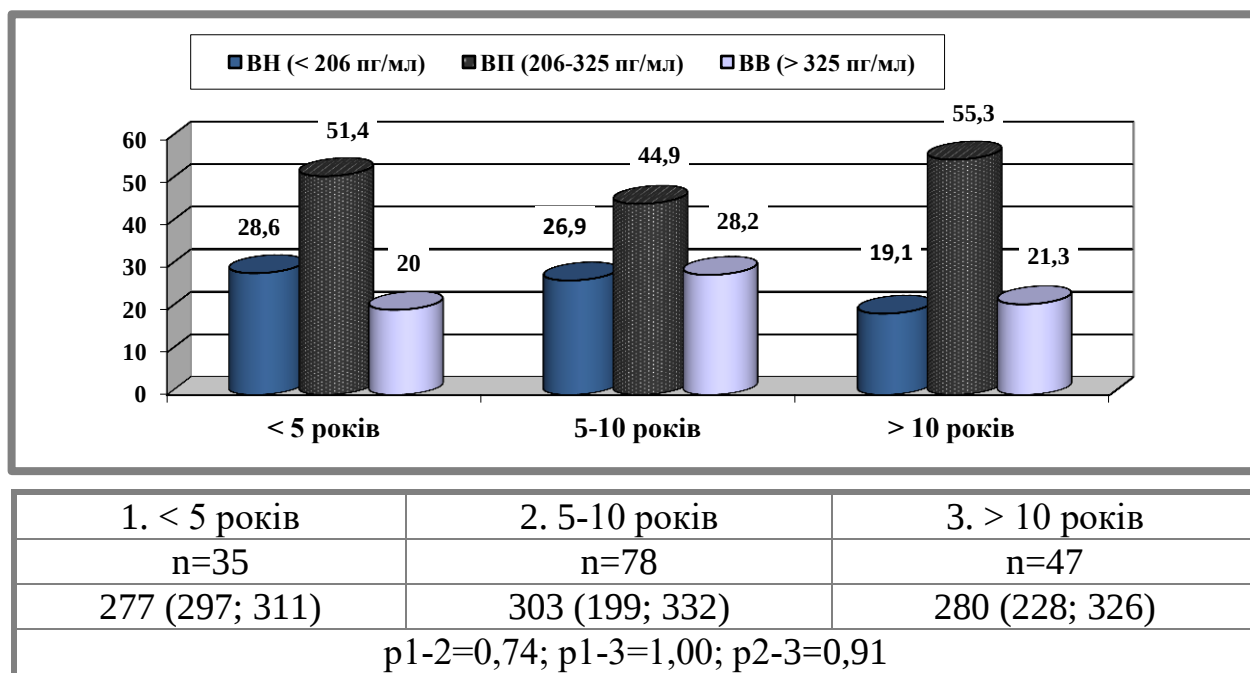


Рис. 3.11 – Розподіл за рівнем (у %) і медіаною величини рівня альдостерону (у пг/мл) в залежності від тривалості гіпертензивного анамнезу

Примітки: 1. Міжгрупова різниця відсотків розрахована за критерієм χ^2 ($p > 0,20$);
2. Міжгрупова різниця абсолютних величин за Kruskal-Wallis ANOVA test & Median test.

Звертав увагу той факт, що при аналізі величини плазмового рівня альдостерону, в залежності від наявності/відсутності різних загальновизнаних ФР (табл. 3.4), нами були виявлені закономірності, аналогічні з попереднім аналізом (табл. 3.2), проведеним для галектину-3.

Так, отримані дані свідчили про достовірно вищий рівень альдостерону в пацієнтів з ожирінням (326 проти 221 пг/мл, $p < 0,0001$) і наявністю біохімічних ознак дисліпідемії (303 проти 222 пг/мл, $p = 0,003$). У свою чергу, нами не виявлено

суттєвих розбіжностей у величині гормону в залежності від тютюнопаління і серцево-судинної спадковості.

Таблиця 3.4 – Плазмовий рівень альдостерону в залежності від наявності різних факторів ризику

Тютюнопаління		
Так (n=58)	Ні (n=102)	P
297 (221; 342)	283 (203; 318)	0,43
Ожиріння		
Так (n=69)	Ні (n=91)	P
326 (306; 355)	221 (187; 277)	<0,0001
Дисліпідемія		
Так (n=119)	Ні (n=41)	P
303 (241; 336)	222 (193; 299)	0,003
Серцева-судинна спадковість		
Так (n=68)	Ні (n=92)	P
277 (194; 332)	297 (219; 324)	0,30

Примітка. Міжгрупова достовірність величини плазмового рівня галектину-3 розрахована за U-критерієм Манна – Уїтні.

Більш детальний аналіз в групі з ожирінням (рис. 3.12) показав принципово різний розподіл рівня альдостерону в порівнянні з хворими з нормальною масою тіла. Спостерігалось, що в пацієнтів із ожирінням реєструвалась значно вища частота випадків з ВВ (53,6% проти 4,4%, $p<0,001$) і значно нижча – з ВН рівнем гормону (2,9% проти 41,8, $p<0,001$).

Подальший аналіз залежності плазмового рівня альдостерону від величини ІМТ (рис. 3.13) показав чіткий зв'язок між цими параметрами. Так, у пацієнтів з оптимальною масою тіла ($ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$) рівень гормону був достовірно нижчим ніж у хворими з надлишковою масою ($ІМТ = 25-30 \text{ кг/м}^2$) і різним ступенем ожиріння ($ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) (202 проти 244, 318, 358 і 401 пг/мл, $p=0,04$, $< 0,0001$, $< 0,0001$ і $0,0006$ відповідно). Крім того, достовірна різниця результатів була також визначена між групою з надлишковою масою тіла і групами з різним ступенем ожиріння (244 проти 318, 358 і 491, $p<0,0001$, $<0,0001$ і $0,001$ відповідно). Однак,

нами не визначена суттєва різниця в рівні альдостерону в пацієнтів з різним ступенем ожиріння.

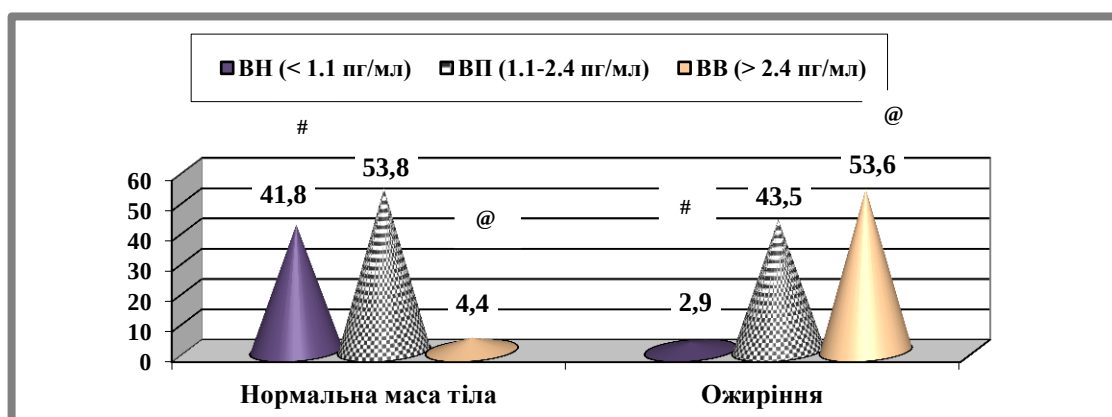
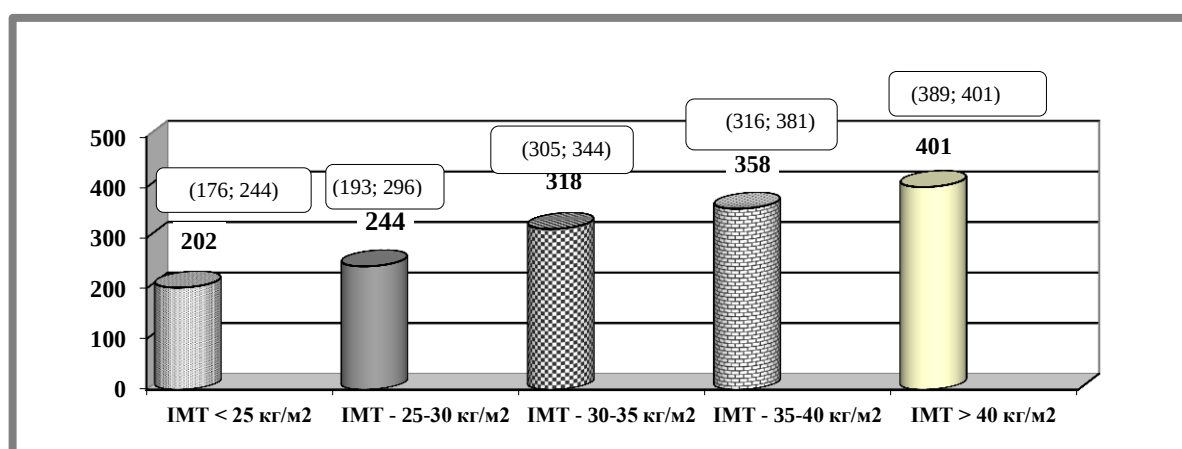


Рисунок 3.12 – Розподіл за рівнем альдостерону в пацієнтів основної групи в залежності від наявності ожиріння (у %)

Примітка. Міжгрупова різниця відсотків розрахована за критерієм χ^2 ("#" – $p < 0,001$; "@" – $p < 0,001$).

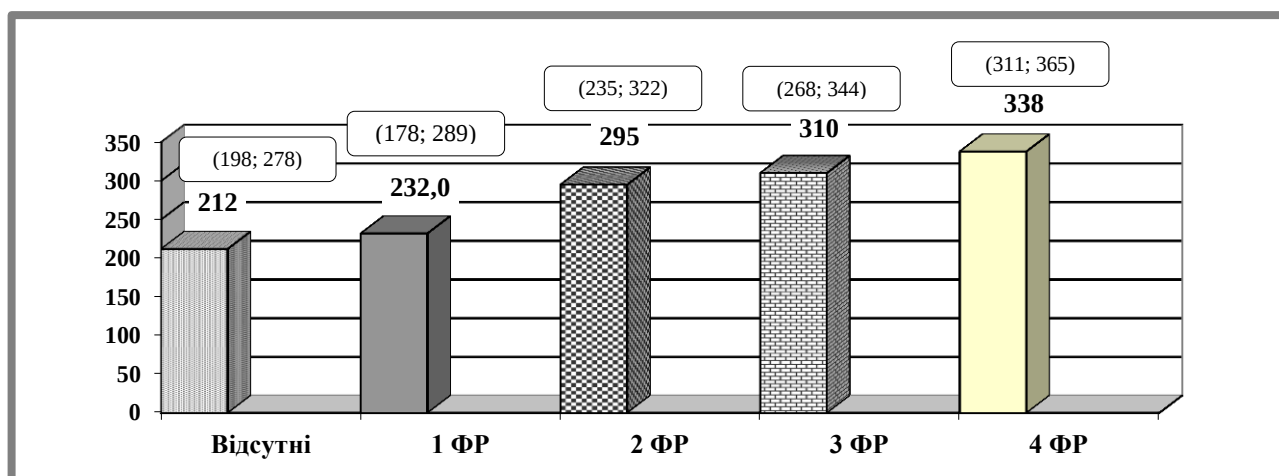


	IMT – 25-30 кг/м ²	IMT – 30-35 кг/м ²	IMT – 35-40 кг/м ²	IMT > 40 кг/м ²
IMT < 25 кг/м ²	0,04	<0,00001	<0,00001	0,0006
IMT – 25-30 кг/м ²		<0,00001	<0,00001	0,01
IMT – 30-35 кг/м ²	<0,00001		0,10	0,74
IMT – 35-40 кг/м ²	<0,00001	0,10		1,00
IMT > 40 кг/м ²	0,01	1,00	1,00	

Рисунок 3.13 – Медіана рівня альдостерону (у пг/мл) у залежності від величини індексу маси тіла

Примітка. Достовірність різниці рівнів альдостерону розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Результати аналізу рівня альдостерону в залежності від кількості виявлених ФР (рис. 3.14) показали, що у випадках реєстрації від 2 до 4 ФР спостерігався достовірно вищий плазмовий рівень гормону в порівнянні з випадками відсутності або наявності одного 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, $p = 0,03$).



	1 ФР	2 ФР	3 ФР	4 ФР
Відсутні	0,75	0,04	0,007	0,003
1 ФР		0,03	0,0002	0,0001
2 ФР	0,03		1,00	0,03
3 ФР	0,0002	1,00		0,81
4 ФР	0,0001	0,03	0,81	

Рисунок 3.14 – Медіана рівня альдостерону (у пг/мл) у залежності від кількості зареєстрованих факторів ризику

Примітки:

1. ФР – фактори ризику.
2. Достовірність різниці рівнів альдостерону розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & Median test.

Таким чином, проведений аналіз виявив зв'язок плазмового рівня альдостерону з наявністю ожиріння незалежно від його ступеня, дисліпідемією і кількістю зареєстрованих ФР.

Отже, нами доведений значно вищий рівень альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в порівнянні з практично здоровими особами того ж віку (293 проти 32 пг/мл, $p < 0,0001$). Ця закономірність з високою долею достовірності зберігається і при окремому аналізі в групах: чоловіків, жінок, осіб молодого і середнього віку.

Показана відсутність залежності рівня альдостерону від статі і віку (молодий і середній вік) як в основній, так і контрольній групах.

Продемонстрований факт принципових відмінностей у характері розподілу рівня альдостерону (ВН, ВП і ВВ рівнів гормону) і достовірне збільшення його плазмового рівня: у пацієнтів з 2 і 3 у порівнянні з 1 ступенем АГ; у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла; у випадках з ожирінням 1-3 ступеня порівняно з оптимальною і надлишковою масою тіла; у хворих з дисліпідемією в порівнянні з нормальним рівнем проатерогенних ліпідів; у випадках з 2-4 ФР, а також у разі 2-х у порівнянні з 4-ма ФР відсутніми і одним ФР у порівнянні.

3.3 Зв'язок плазмового рівня галектину-3 і альдостерону та залежність їх рівнів від різних клінічних характеристик у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку

Для визначення характеру зв'язку між плазмовим рівнем галектину-3 і альдостерону нами використаний ранговий непараметричний кореляційний аналіз Спірмена. Проведений аналіз у групі практично здорових осіб ($n=27$) показав відсутність будь-якого статистично значимого зв'язку між нейрогормонами ($R=-0,28$; $p=0,16$). Спостерігалась лише легка тенденція до формування зворотного зв'язку між цими чинниками (рис. 3.15).

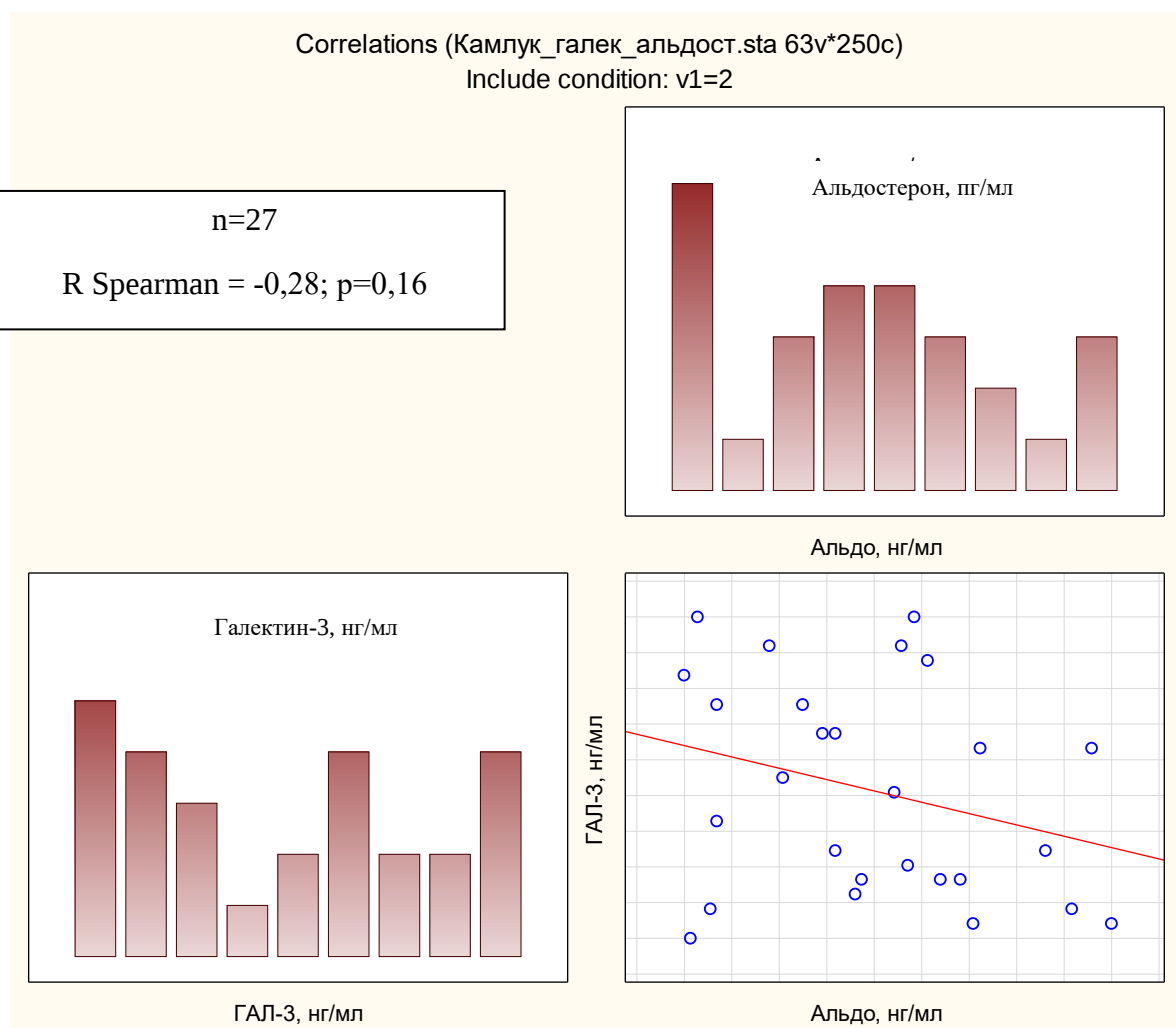


Рисунок 3.15 – Характер розподілу рівня галектину-3 і альдостерону в практично здорових осіб

Отримані нами дані свідчили про відсутність статистично значимого зв'язку плазмового рівня галектину-3 і альдостерону в практично здорових осіб.

Звертає увагу принципова інша картина змін у основній клінічній групі хворих (n=160) (рис. 3.16).

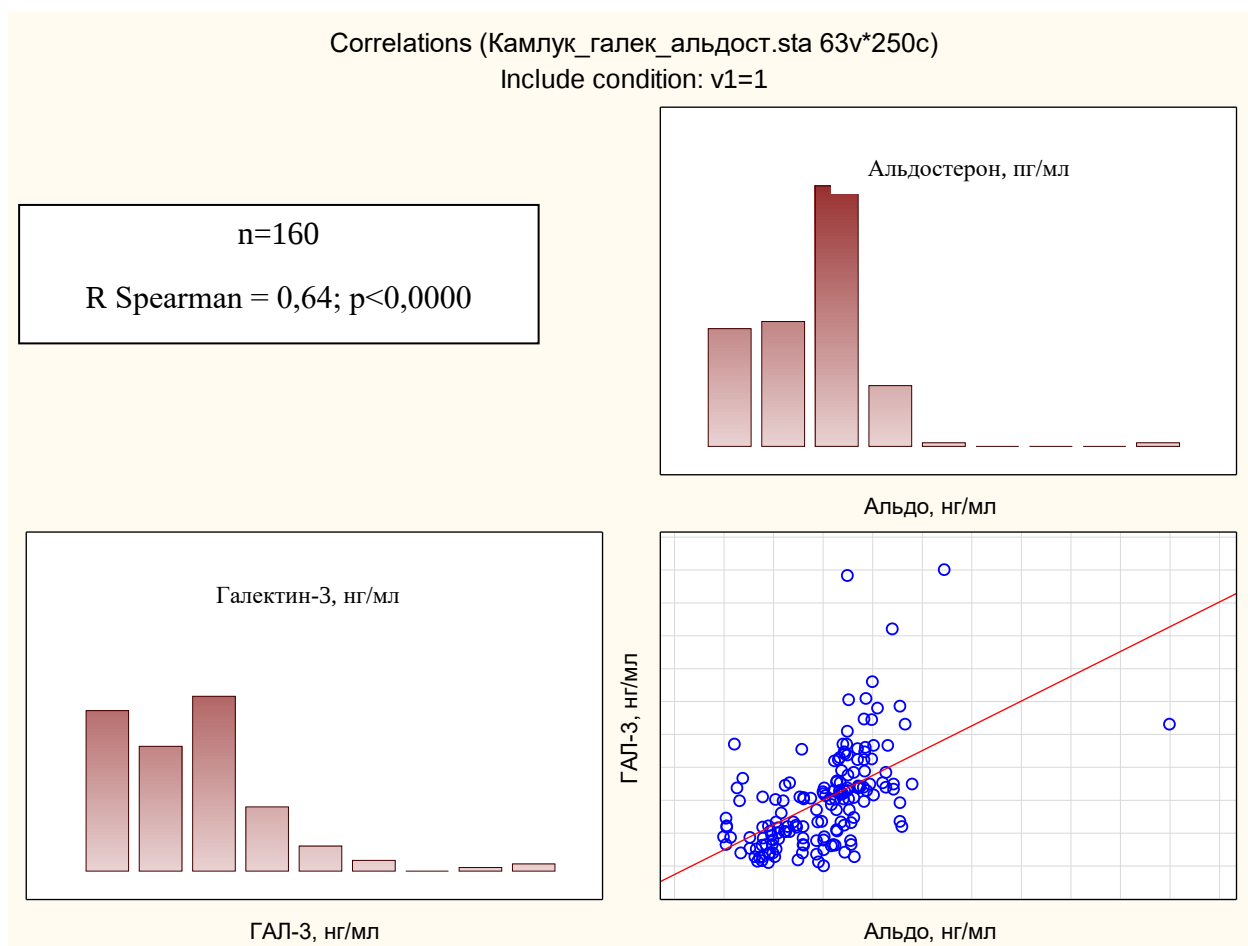


Рисунок 3.16 – Характер розподілу рівня галектину-3 і альдостерону в основній клінічній групі хворих

Так, у пацієнтів з ГХ II стадії молодого та середнього віку рівні галектину-3 і альдостерону виявили зв'язок середньої, ближче до високої сили ($R=0,64$; $p<0,0000$).

У таблиці 3.5 наведений аналіз величини плазмового рівня альдостерону в групах з різним рівнем галектину-3 і навпаки, величини рівня галектину-3 в групах з різним рівнем альдостерону.

Таблиця 3.5 – Величина плазмового рівня галектину-3 і альдостерону при різних градаціях нейрогормонів у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку

	Рівні галектину-3, нг/мл			P
	ВН < 1,1 нг/мл	ВП 1,1-2,4 нг/мл	ВВ > 2,4 нг/мл	
Альдостерон, пг/мл	n=43 218 (176; 276)	n=73 271 (215; 318)	n=44 340 (307; 361)	P1-2=0,0005 P1-3<0,0001 P2-3<0,0001
	Рівні альдостерону, пг/мл			
	ВН < 206 пг/мл	ВП 206-325 пг/мл	ВВ > 325 пг/мл	
Галектин-3, нг/мл	n=40 1,15 (0,68; 1,33)	n=79 1,94 (1,21; 2,32)	n=41 3,02 (2,32; 3,40)	P1-2=0,0001 P1-3<0,0001 P2-3<0,0001

Примітка. Порівняння величин показників між групами проведено за за Kruskal-Wallis ANOVA Median test.

Звертає увагу факт одночасного (паралельного) зростання ($p < 0,001$) плазмового рівня як альдостерону, так і галектину-3 від груп з ВН до груп з ВВ рівнем. Так для змін плазмових рівнів альдостерону це визначалось як 218, 271 і 340 пг/мл відповідно, в свою чергу для галектину-3 – 1,15, 1,94 і 3,02 нг/мл відповідно.

Певний інтерес для нас мав аналіз випадків відповідності рівнів галектину-3 і альдостерону (табл. 3.6). Результати проведеного аналізу свідчили, що 56,9% пацієнтів мали гармонійне поєднання однакових рівнів нейрогормонів: по 15,0% асоціацію ВН і ВВ і 26,9% – ВП рівнів. Останнє вкотре підтверджувало факт наявності певного патофізіологічного зв'язку рівнів галектину-3 і альдостерону в пацієнтів з маніфестованою ГХ.

Таблиця 3.6 – 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%)

Враховуючи, що в вище наведених розділах 3.1-3.2 нами проведений окремий аналіз у групах з різним рівнем галектину-3 і альдостерону, розділ 3.3 був присвячений аналізу в групах, які об'єднували однакові рівні нейрогормонів: ВН (n=24), ВП (n=43) і ВВ (n=24).

У таблиці 3.7 наведений розподіл випадків з поєднанням однакових рівнів галектину-3 і альдостерону в залежності від різних клінічних характеристик хворих. Спостерігається, що статеві-віковий аналіз не виявив статистично достовірних ($p>0,20$) відмінностей. Останнє демонструвало, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку стать і вік суттєво не впливають на характер рівнів проаналізованих нейрогормонів, а тому, можливо, не чинять суттєвого впливу на формування особливостей перебігу АГ. Аналогічна закономірність була отримана і при аналізі тривалості гіпертензивного анамнезу і наявності таких ФР як тютюнопаління і обтяжена серцево-судинна спадковість.

Таблиця 3.7 – Розподіл випадків з однаково зміненим рівнем галектину-3 і альдостерону в залежності від різних клінічних характеристик хворих

Клінічні характеристики	Групи з однаково зміненим рівнем галектину-3 і альдостерону		
	ВН (n=24)	ВП (n=43)	ВВ (n=24)
1	2	3	4
Стать			
Чоловіки (n=44)	13 (29,5%)	22 (50,0%)	9 (20,5%)

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4
Жінки (n=47)	11 (23,4%)	21 (44,7%)	15 (31,9%)
P=0,65	P=0,50	P=0,61	P=0,21
Вік			
Молодий вік (n=47)	14 (29,8%)	21 (44,7%)	12 (25,5%)
Середній вік (n=44)	10 (22,7%)	22 (50,0%)	12 (27,3%)
P=0,65	P=0,44	P=0,61	P=0,85
Ступінь АГ			
1.АГ 1 ступеня (n=20)	8 (40,0%)	11 (55,0%)	1 (5,0%)
2.АГ 2 ступеня (n=49)	11 (22,4%)	22 (44,9%)	16 (32,7%)
3.АГ 3 ступеня (n=22)	5 (22,7%)	10 (45,5%)	7 (31,8%)
P1-2<0,0001	P1-2=0,13	P1-2=0,44	P1-2=0,02
P1-3=0,72	P1-3=0,22	P1-3=0,53	P1-3=0,03
P2-3<0,0001	P2-3=0,97	P2-3=0,96	P2-3=0,94
Тривалість гіпертензивного анамнезу			
1.< 5 років (n=22)	9 (40,9%)	9 (40,9%)	4 (18,2%)
2.5-10 років (n=40)	9 (22,5%)	19 (47,5%)	12 (30,0%)
3.> 10 років (n=29)	6 (20,7%)	15 (51,7%)	8 (27,6%)
P1-2=0,005	P1-2=0,12	P1-2=0,61	P1-2=0,30
P1-3=0,24	P1-3=0,11	P1-3=0,44	P1-3=0,43
P2-3=0,09	P2-3=0,85	P2-3=0,72	P2-3=0,82
Наявність ожиріння			
Ні (n=55)	24 (43,6%)	30 (54,5%)	1 (1,8%)
Так (n=36)	0 (0)	13 (36,1%)	23 (63,9%)
P=0,004	P<0,0001	P=0,08	P<0,0001
Наявність тютюнопаління			
Ні (n=64)	18 (28,1%)	32 (50,0%)	14 (21,9%)
Так (n=27)	6 (22,2%)	11 (40,7%)	10 (37,0%)
P<0,0001	P=0,55	P=0,41	P=0,13
Наявність дисліпідемії			
Ні (n=29)	11 (37,9%)	14 (48,3%)	4 (13,8%)
Так (n=62)	13 (21,0%)	29 (46,8%)	20 (32,3%)
P<0,0001	P=0,08	P=0,89	P=0,06
Наявність серцево-судинної спадковості			
Ні (n=54)	11 (20,4%)	29 (53,7%)	14 (25,9%)
Так (n=37)	13 (35,1%)	14 (37,8%)	10 (27,0%)
P=0,01	P=0,11	P=0,13	P=0,90

Примітка. Міжгрупова різниця відсотків розрахована за критерієм χ^2 .

У свою чергу аналіз у залежності від ступеня АГ свідчив, що випадки з поєднанням ВВ рівнів нейрогормонів суттєво частіше визначались у пацієнтів з ГХ 2 і 3, у порівнянні з 1 ступенем АГ (32,7% і 31,8% проти 5,0%, $p=0,02$ і $0,03$ відповідно). Отже, отримані нами дані демонстрували певний патофізіологічний зв'язок між асоціацією рівнів галектину-3 і альдостерону та важкістю перебігу АГ, що, насамперед, характеризувалось ступенем підвищення АТ.

Звертає увагу той факт, що достовірні відмінності в розподілі різних асоціацій з однаковим рівнем галектину-3 і альдостерону також визначались при аналізі таких ФР як ожиріння і дисліпідемія. У останньому випадку визначали лише тенденцію до достовірності.

Так, поєднання ВН рівня гормонів суттєво частіше реєстрували в пацієнтів з відсутнім ожирінням і «нормальним» ІМТ ($< 30 \text{ кг/м}^2$) (43,6% проти 0%, $p<0,0001$), в той час як ВВ – в пацієнтів з підвищеним ІМТ і ознаками ожиріння (63,9% проти 1,8%, $p<0,0001$). У свою чергу частка пацієнтів з поєднанням ВВ рівнів обох біомаркерів була вищою серед хворих з дисліпідемією, ніж серед тих, що мали нормальний ліпідний спектр (32,3 проти 13,8%). При цьому відмінності були близькими до достовірних ($p=0,06$). Отже, тенденція до достовірності, отримана вище, була підставою для проведення кореляційного аналізу між рівнями (ВН, ВП, ВВ) нейрогормонів (біомаркерів) та наявністю дисліпідемії серед тих, хто мав співпадіння рівнів біомаркерів.

Проведений ранговий непараметричний кореляційний аналіз Спірмена між випадками з однаково зміненим рівнем галектину-3 і альдостерону (рис. 3.17) продемонстрував 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) ($R=0,72$, $p<0,0001$). Виходячи з отриманих даних слід було думати, що у разі нейрогуморальної асоціації підвищеного рівня галектину-3 і альдостерону можливо очікувати більш важкий перебіг ГХ II стадії, який, насамперед, проявляється більш високим ступенем АГ і підвищенням АТ, наявністю таких прогностично небезпечних ФР, як дисліпідемія і ожиріння, а також

збільшенням кількості різних ФР, які визначають серцево-судинний ризик цих пацієнтів.

Резюме. Доведена відсутність статистично значимого зв'язку ($n=27$, $R=-0,28$, $p=0,16$) між рівнем галектину-3 і альдостероном у практично здорових осіб і показана наявність прямого зв'язку середньої сили між рівнем нейрогормонів ($n=160$, $R=0,64$, $p<0,0001$) у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Визначено, що в 56,9% обстежених на ГХ реєструється поєднання однакових градацій рівнів галектину-3 і альдостерону: у 15,0% і 15,0% – ВН і ВВ і в 26,9% – ВП рівнів нейрогормонів відповідно.

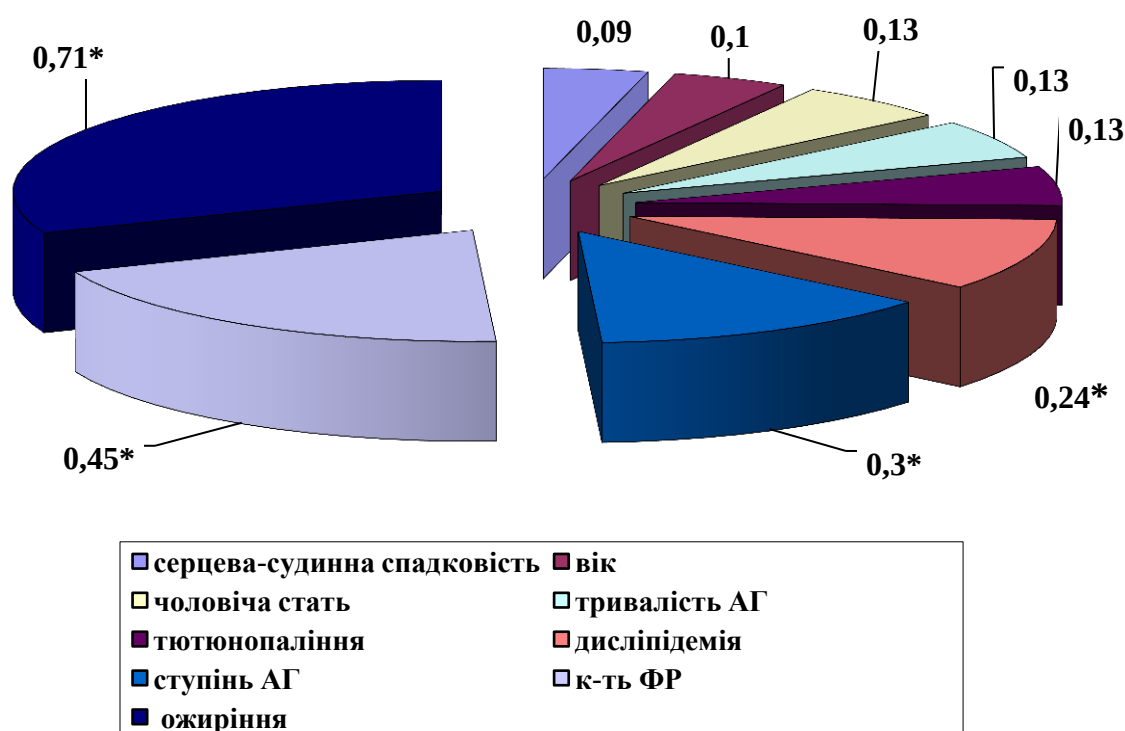


Рисунок 3.17 – Величина коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена між асоціацією з поєднанням однакових градацій рівнів галектину-3 і альдостерону з різними клінічними характеристиками

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

Продемонстрований факт принципових відмінностей у характері розподілу асоціацій з однаковим рівнем галектину-3 і альдостерону:

- у пацієнтів з 2 і 3 у порівнянні з 1 ступенем АГ;
- у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з хворими та нормальною масою тіла;
- у хворих з дисліпідемією в порівнянні з нормальним рівнем проатерогенних ліпідів.

Визначений позитивний кореляційний зв'язок між асоціацією з високим рівнем галектину-3 і альдостерону та наявністю дисліпідемії ($R=0,24$, $p=0,03$), високим ступенем АГ ($R=0,30$, $p=0,01$), збільшенням загальної кількості ФР ($R=0,45$, $p<0,0001$) і ожирінням ($R=0,72$, $p<0,0001$).

Результати власних досліджень, викладені в розділі 3, опубліковані в статтях [164, 165, 166], апробовані на наукових форумах [167, 168, 169, 170, 171].

РОЗДІЛ 4

ДОБОВА РЕГУЛЯЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА І СОННИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАТЕВО-ВІКОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК

4.1 Добовий моніторинг артеріального тиску в пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статевих-вікових характеристик

Аналіз регуляції АТ (розділи 4 і 5) був проведений в двох напрямках, а саме:

1) стан офісного АТ і ЧСС, які визначені на 1-му візиті пацієнта (n=160). Вимірювання офісного АТ проводили тричі на руці з більшим рівнем АТ (у разі однакового рівня АТ – на правій руці) з інтервалом у 5 хв. Рівень офісного САТ і ДАТ був розрахований як середнє значення від трьох вимірювань, а варіабельність САТ і ДАТ (ВСАТ і ВДАТ) як різниця між максимальним і мінімальним значенням відповідно;

2) оцінка добового моніторингу АТ за даними 24-годинного моніторингу (n=119) згідно з загальновідомими рекомендаціями, наведених у розділі 2.2.

Результати оцінки офісних показників АТ і ЧСС у залежності від статі пацієнтів (табл. 4.1), свідчили про відсутність суттєвих розбіжностей між проаналізованими групами. Останнє дозволяло констатувати факт відсутності принципових статевих відмінностей в показниках офісного АТ і ЧСС, виміряних на 1-му візиті, в обстежених нами пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Таблиця 4.1 – Рівень офісного АТ і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статі

Офісні показники	Стать пацієнтів		Р
	Чоловіки (n=80)	Жінки (n=80)	
САТ, мм рт. ст.	150 (140; 162)	150 (142; 160)	0,75
ДАТ, мм рт. ст.	92 (86; 98)	92 (84; 96)	0,65
ПАТ, мм рт.ст.	60 (48; 72)	60 (48; 68)	0,97
ВСАТ, мм рт. ст.	8 (4; 12)	10 (4; 12)	0,93
ВДАТ, мм рт. ст.	2 (2; 4)	4 (2; 6)	0,12
ЧСС за 1 хв	78 (72; 83)	75 (70; 84)	0,34
ЧСС/ПАТ	1,28 (1,10; 1,64)	1,26 (1,07; 1,60)	0,56

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Аналогічний аналіз, проведений у залежності від віку пацієнтів (табл. 4.2) показав, що в хворих з ГХ середнього, на відміну від молодого віку, на 1-му візиті визначається достовірно 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., $p=0,008$). Останнє демонструвало принципові вікові відмінності в показниках офісного АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Таблиця 4.2 – Рівень офісного АТ і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від віку

Офісні показники	Вік пацієнтів		Р
	Молодий (n=76)	Середній (n=84)	
САТ, мм рт. ст.	147 (138; 155)	154 (140; 162)	0,03
ДАТ, мм рт. ст.	92 (86; 96)	92 (86; 98)	0,87
ПАТ, мм рт.ст.	56 (48; 68)	62 (52; 70)	0,04
ВСАТ, мм рт. ст.	6 (2; 8)	11 (6; 14)	0,008
ВДАТ, мм рт. ст.	4 (2; 6)	4 (2; 6)	0,86
ЧСС за 1 хв	74 (68; 80)	78 (72; 84)	0,07
ЧСС/ПАТ	1,30 (1,06; 1,64)	1,28 (1,15; 1,61)	0,56

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

У свою чергу результати аналізу таблиці 4.3 (табл. додатку Б.4.1) підтверджують вікову залежність у рівнях офісного АТ лише в пацієнтів чоловічої статі. Так, у чоловіків середнього, на відміну від молодого віку, на 1-му візиті реєстрували достовірно вищі величини САТ (154 проти 148 мм рт. ст., $p=0,04$), ПАТ (66 проти 56, мм рт. ст., $p=0,02$), ВСАТ (10 проти 8 мм рт. ст., $p=0,03$) і нижчу величину співвідношення ЧСС/ПАТ (1,22 проти 1,28, $p=0,02$) при наявності лише тенденції до подібних змін у пацієнтів жіночої статі. Отже, виходячи з отриманих даних, слід було думати, що вікові відмінності в показниках офісного АТ, які мали місце в пацієнтів різних вікових категорій, були притаманні, насамперед, хворим чоловічої статі.

Безперечно, більшу цікавість для нас мали результати аналізу показників добового моніторування АТ (табл. 4.4-4.6). Так, результати аналізу загальної вибірки в залежності від статі (табл. 4.4) показали, що в чоловіків, спостерігали суттєво вищі величини рівня 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., $p=0,02$), на відміну від жінок. Натомість у пацієнтів жіночої статі було визначене збільшення величини ШРП САТ (10 проти 7 мм рт. ст./год, $p=0,05$). Отримані результати демонстрували переконливі статеві відмінності в показниках добової регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку. Досить очікуваним для нас виявився факт більш важких порушень добового АТ саме у чоловіків у порівнянні з жінками. Схожі дані були отримані в ході найбільшого популяційного дослідження з ДМАТ (PAMELA), яке проводили в Італії. Був встановлений кореляційний зв'язок величини АТ в різних умовах і досліджено, що в середньому, рівень АТ збільшується з віком переважно у осіб чоловічої статі [172].

Таблиця 4.4 – Характер добового профілю АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку у залежності від статі

Показники ДМАТ	Стать пацієнтів		Р
	Жінки (n=64)	Чоловіки (n=55)	
ЧСС ден	76 (72; 80)	73 (68; 79)	0,11
ЧСС ніч	62 (55; 67)	61 (57; 64)	0,49
ЦІ, ум. од.	1,20 (1,11; 1,36)	1,18 (1,11; 1,30)	0,47
САТ доб, мм рт. ст.	147 (140; 158)	148 (143; 158)	0,36
САТ ден, мм рт. ст.	149 (144; 162)	156 (145; 164)	0,03
САТ ніч, мм рт. ст.	141 (132; 152)	140 (132; 149)	0,96
ДАТ доб, мм рт. ст.	89 (82; 92)	90 (83; 95)	0,28
ДАТ ден, мм рт. ст.	93 (85; 98)	96 (86; 99)	0,20
ДАТ ніч, мм рт. ст.	81 (71; 85)	81 (70; 86)	0,90
ПАТ доб, мм рт. ст.	62 (54; 69)	62 (56; 65)	0,83
ПАТ ден, мм рт. ст.	61 (54; 68)	60 (56; 65)	0,73
ПАТ ніч, мм рт. ст.	62 (54; 70)	62 (57; 68)	0,74
СерАТ доб, мм рт. ст.	108 (100; 112)	109 (103; 115)	0,44
СерАТ ден, мм рт. ст.	110 (106; 116)	117 (104; 122)	0,02
СерАТ ніч, мм рт. ст.	100 (92; 105)	100 (91; 107)	0,84
ІНТ доб, %	34 (30; 39)	36 (30; 40)	0,88
ІНТ ден, %	36 (30; 46)	36 (29; 43)	0,98
ІНТ ніч, %	34 (27; 42)	35 (26; 41)	0,86
САТ доб, мм рт. ст.	15 (13; 17)	18 (15; 20)	0,001
ВСАТ ден, мм рт. ст.	13 (11; 16)	17 (14; 20)	0,005
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	13 (11; 16)	15 (12; 18)	0,10
ВДАТ доб, мм рт. ст.	12 (10; 14)	15 (13; 17)	0,02
ВДАТ ден, мм рт. ст.	11 (10; 15)	12 (10; 14)	0,22
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	9 (8; 13)	10 (7; 14)	0,98
ДІ САТ, %	7 (3; 12)	9 (5; 13)	0,17
ДІ ДАТ, %	12 (9; 15)	14 (11; 19)	0,10
ШРП САТ, мм рт. ст./год	10 (7; 13)	7 (5; 10)	0,05
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	7 (4; 9)	7 (5; 9)	0,53

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Результати розподілу циркадних профілів АТ в загальній групі хворих у залежності від статі наведений на рис. 4.1-4.2. Звертає увагу відсутність достовірних статевих відмінностей за частотою реєстрації різних профілів САТ і ДАТ. З іншого боку спостерігається тенденція до зростання частоти реєстрації патологічного

профілю «non-dipper» (46,9% проти 38,2%) і «night-peakers» (9,4% проти 3,6%), визначених за динамікою САТ, в чоловіків у порівнянні з жінками. Певним чином, отримані результати підтверджують думку про більш важкі порушення циркадної регуляції АТ саме в пацієнтів чоловічої статі.

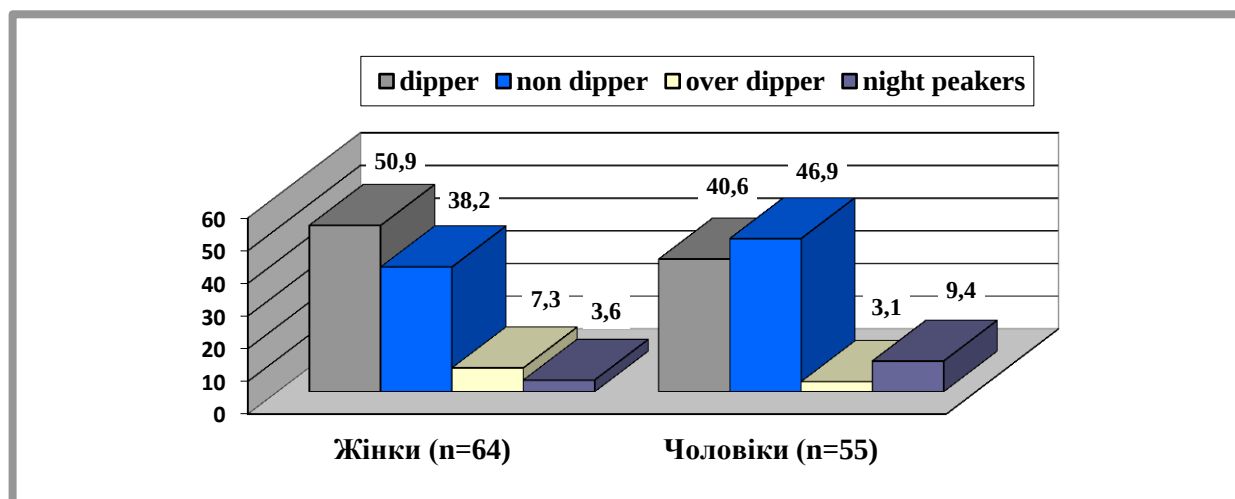


Рисунок 4.1 – Розподіл добового профілю САТ (у %) в хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статі

Примітка. Різниця відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 була не достовірною ($p > 0,20$).

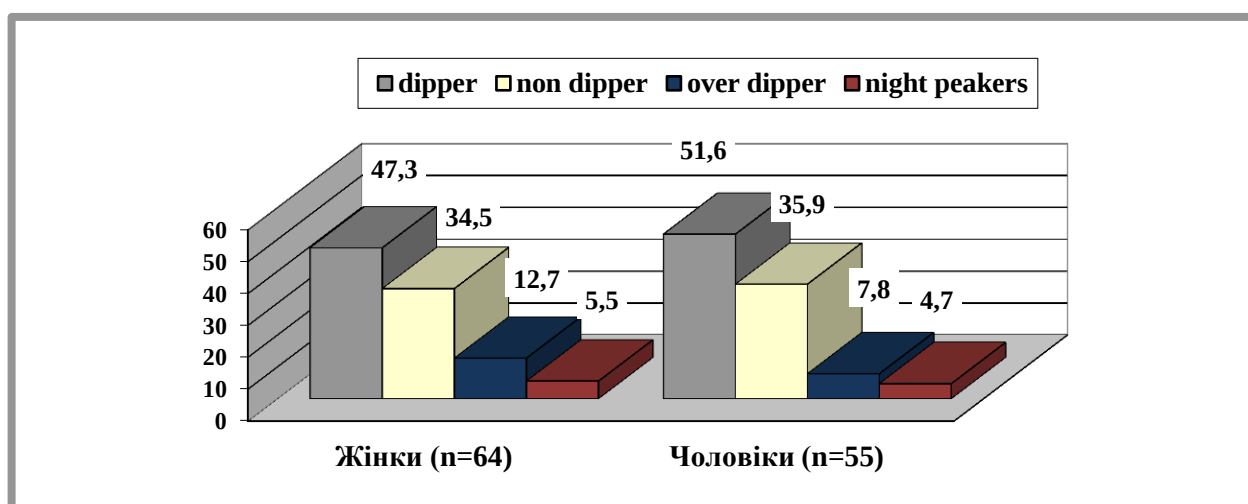


Рисунок 4.2 – Розподіл добового профілю ДАТ (у %) в хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статі

Примітка. Різниця відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 була не достовірною ($p > 0,30$).

Результати аналізу показників ДМАТ у пацієнтів основної групи в залежності від віку (табл. 4.5) свідчили, що в хворих з ГХ II стадії середнього, на відміну від молодого віку, спостерігали суттєве 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., $p=0,05$). Отримані нами дані свідчили про більш важке порушення добової регуляції АТ в пацієнтів з ГХ II стадії середнього на відміну від молодого віку.

Таблиця 4.5 – Характер добового профілю АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від віку

Показники ДМАТ	Вік пацієнтів		Р
	Молодий (n=56)	Середній (n=63)	
1	2	3	4
ЧСС ден	75 (71; 80)	74 (68; 80)	0,36
ЧСС ніч	61 (57; 66)	61 (56; 67)	0,86
ЦІ, ум. од.	1,20 (1,11; 1,36)	1,18 (1,10; 1,29)	0,47
САТ доб, мм рт. ст.	146 (141; 156)	153 (145; 160)	0,03
САТ ден, мм рт. ст.	150 (144; 158)	158 (146; 166)	0,01
САТ ніч, мм рт. ст.	140 (132; 149)	144 (137; 150)	0,22
ДАТ доб, мм рт. ст.	87 (82; 92)	91 (83; 95)	0,16
ДАТ ден, мм рт. ст.	93 (85; 97)	96 (85; 100)	0,27
ДАТ ніч, мм рт. ст.	78 (69; 85)	82 (74; 87)	0,25
ПАТ доб, мм рт. ст.	62 (54; 66)	62 (57; 68)	0,50
ПАТ ден, мм рт. ст.	60 (54; 66)	60 (56; 66)	0,59
ПАТ ніч, мм рт. ст.	60 (55; 70)	63 (56; 68)	0,46
СерАТ доб, мм рт. ст.	107 (100; 111)	112 (104; 116)	0,04
СерАТ ден, мм рт. ст.	111 (106; 116)	117 (105; 121)	0,05
СерАТ ніч, мм рт. ст.	98 (91; 104)	103 (94; 107)	0,18
ІНТ доб, %	34 (30; 38)	37 (30; 41)	0,26
ІНТ ден, %	35 (28; 42)	39 (30; 46)	0,16
ІНТ ніч, %	33 (27; 41)	35 (26; 41)	0,75
ВСАТ доб, мм рт. ст.	15 (14; 18)	19 (15; 21)	0,04
ВСАТ ден, мм рт. ст.	15 (13; 17)	15 (13; 20)	0,46
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	12 (11; 16)	16 (13; 18)	0,05
ВДАТ доб, мм рт. ст.	14 (12; 15)	13 (12; 16)	0,86
ВДАТ ден, мм рт. ст.	12 (10; 15)	12 (10; 15)	0,67

Продовженн табл. 4.5

1	2	3	4
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	10 (8; 13)	9 (8; 13)	0,83
ДІ САТ, %	9 (3; 12)	8 (4; 12)	0,96
ДІ ДАТ, %	14 (10; 20)	15 (10; 18)	0,66
ШРП САТ, мм рт. ст./год	9 (6; 12)	8 (6; 11)	0,17
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	7 (4; 9)	7 (5; 9)	0,83

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

У свою чергу аналіз розподілу частоти реєстрації різних циркадних профілів АТ у пацієнтів з ГХ II стадії у залежності від віку (рис. 4.3-4.4) показав, що в хворих з ГХ середнього, в порівнянні з молодим віком, упродовж доби реєструється суттєве зростання частоти випадків з патологічним профілем «non-dipper» (44,4% проти 26,8%, $p=0,04$) і тенденція до зменшення фізіологічного профілю «dipper» (44,4% проти 58,9%, $p=0,07$), визначених за рівнем САТ. Аналогічна тенденція була отримана і при аналізі частоти реєстрації циркадних профілів за рівнем ДАТ – спостерігалось зростання патологічного профілю «non-dipper» (47,6% проти 35,7%, $p=0,18$) у пацієнтів середнього віку.

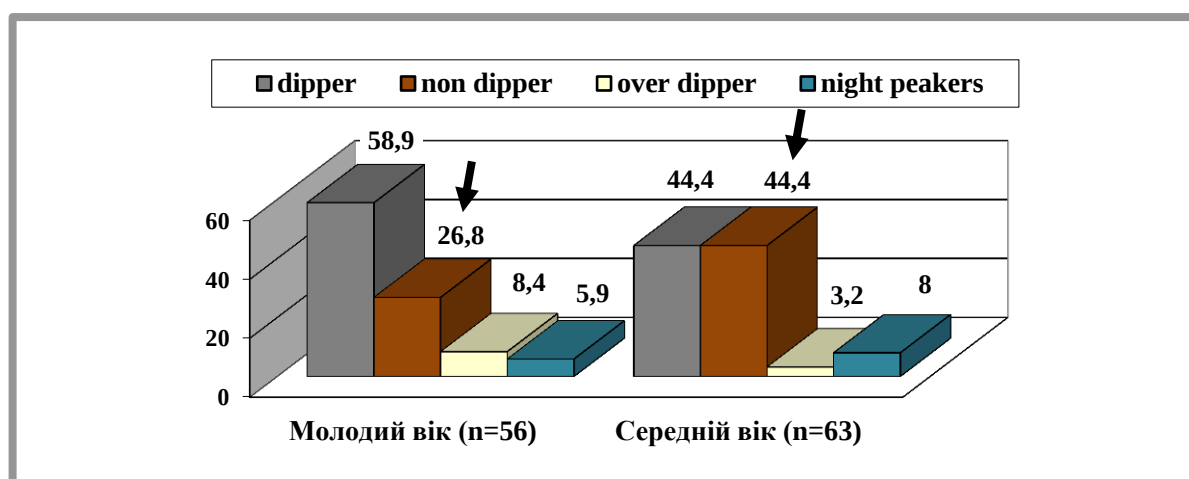


Рисунок 4.3 – Розподіл добового профілю САТ (у %) в хворих з ГХ молодого і середнього віку в залежності від віку

Примітка. Стрілками показана достовірна різниця відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 ($p=0,04$).

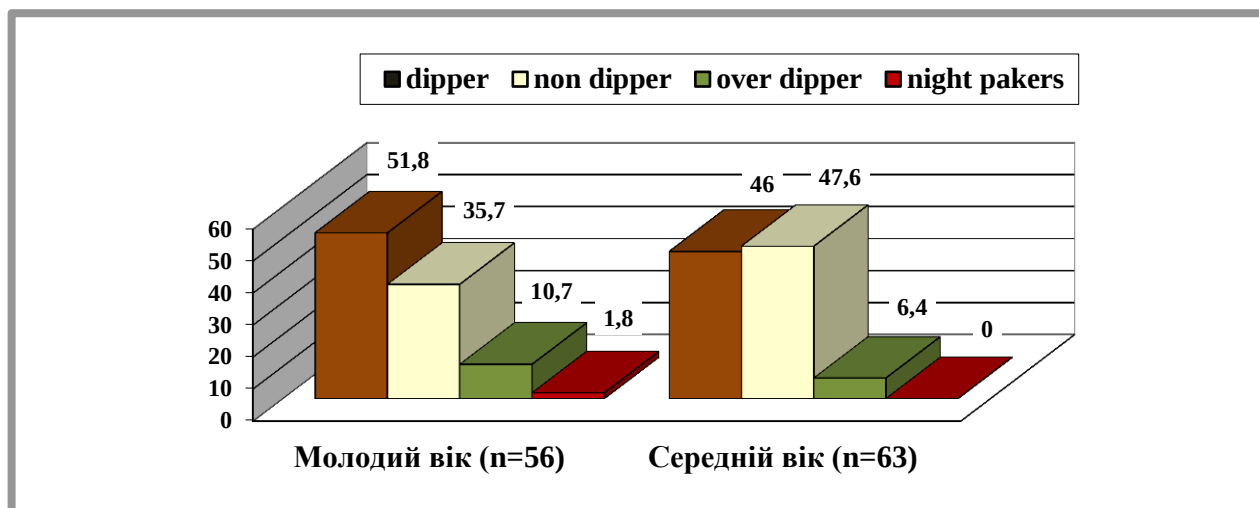


Рисунок 4.4 – Розподіл добового профілю ДАТ (у %) в хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від віку

Примітка. Різниця відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 була не достовірною ($p > 0,20$).

У свою чергу результати аналізу, проведеного одночасно в групах різної статі і віку (табл.додатку Б.4.2) показали, що у жінок молодого, на відміну від чоловіків того ж віку, спостерігалось суттєве збільшення величини ДАТ ніч (78 проти 71 мм рт. ст., $p=0,04$) і зменшення ВСАТ ден (14 проти 16 мм рт. ст., $p=0,03$). Так, в чоловіків середнього, на відміну від жінок того ж віку, реєстрували суттєво вищі величини Сер АТ ден (118 проти 112 мм рт. ст., $p=0,04$), ВСАТ доб (19 проти 16 мм рт. ст., $p=0,02$), ВСАТ ніч (15 проти 12 мм рт. ст., $p=0,03$) і ДІ САТ (10% проти 7%, $p=0,04$) та зменшення величини ЧСС ден (71 проти 78, $p=0,04$) і ЦІ (1,17 проти 1,21, $p=0,02$).

Крім того, результати проведеного аналізу свідчили про певну асоціацію віку пацієнтів (середнього в порівнянні з молодим) та характер добової регуляції АТ. Особливо переконлива закономірність при цьому визначалась саме в чоловічій популяції хворих. Так, в чоловіків середнього, на відміну від молодого віку, спостерігали суттєве збільшення величин САТ доб (154 проти 145 мм рт. ст., $p=0,03$), САТ ден (158 проти 152 мм рт. ст., $p=0,05$), САТ ніч (147 проти 136 мм рт. ст., $p=0,01$), ДАТ доб (92 проти 87 мм рт. ст., $p=0,03$), ДАТ ніч (84 проти 71 мм рт. ст., $p=0,01$), Сер АТ доб (112 проти 106 мм рт. ст., $p=0,05$), Сер АТ ден

(118 проти 111 мм рт. ст., $p=0,02$), Сер АТ ніч (105 проти 94 мм рт. ст., $p=0,01$) і ДІ ДАТ (17% проти 14%, $p=0,03$). Натомість у чоловіків середнього віку визначали певні відмінності і з групою жінок молодого віку, що характеризувалось суттєвим зростанням величини САТ ден (158 проти 150 мм рт. ст., $p=0,04$), ВСАТ ден (16 проти 14 мм рт. ст., $p=0,02$), ВДАТ доб (15 проти 12 мм рт. ст., $p=0,04$) і ДІ ДАТ (17% проти 12%, $p=0,02$).

У свою чергу в жінок середнього, у порівнянні з жінками молодого віку, визначали лише суттєве зростання величини ШРП САТ (10 проти 7 мм рт. ст./год, $p=0,04$).

Отримані нами дані підтверджувались результатами аналізу частоти реєстрації різних циркадних профілів АТ (рис.4.5-4.6) у залежності від статі і віку. Насамперед, виявлені зміни стосувались наявності чіткої тенденції до збільшення частоти випадків з патологічним профілем «non-dipper» (43,2% проти 27,8% і 38,5% проти 34,2% відповідно) і зменшення – фізіологічного профілю «dipper» (45,9% проти 61,1% і 46,2% проти 55,3% відповідно), визначених за динамікою САТ, у пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, незалежно від статі. Подібний аналіз з оцінкою циркадної динаміки ДАТ не виявив подібних тенденцій, що могло свідчити про більшу інформативність циркадних змін рівня САТ у даної категорії хворих.

У чоловіків молодого, в порівнянні з жінками того ж віку, спотерігали легку тенденцію до збільшення випадків з патологічним профілем «non-dipper» (34,2% проти 27,8%) і «over-dipper» (5,3% проти 11,0%). У свою чергу в чоловіків середнього, на відміну від жінок того ж віку, реєстрували зменшення випадків з патологічним профілем «non-dipper» (38,5% проти 43,2%) і збільшення «night-peakers» (11,5% проти 5,4%), визначених за динамікою САТ.

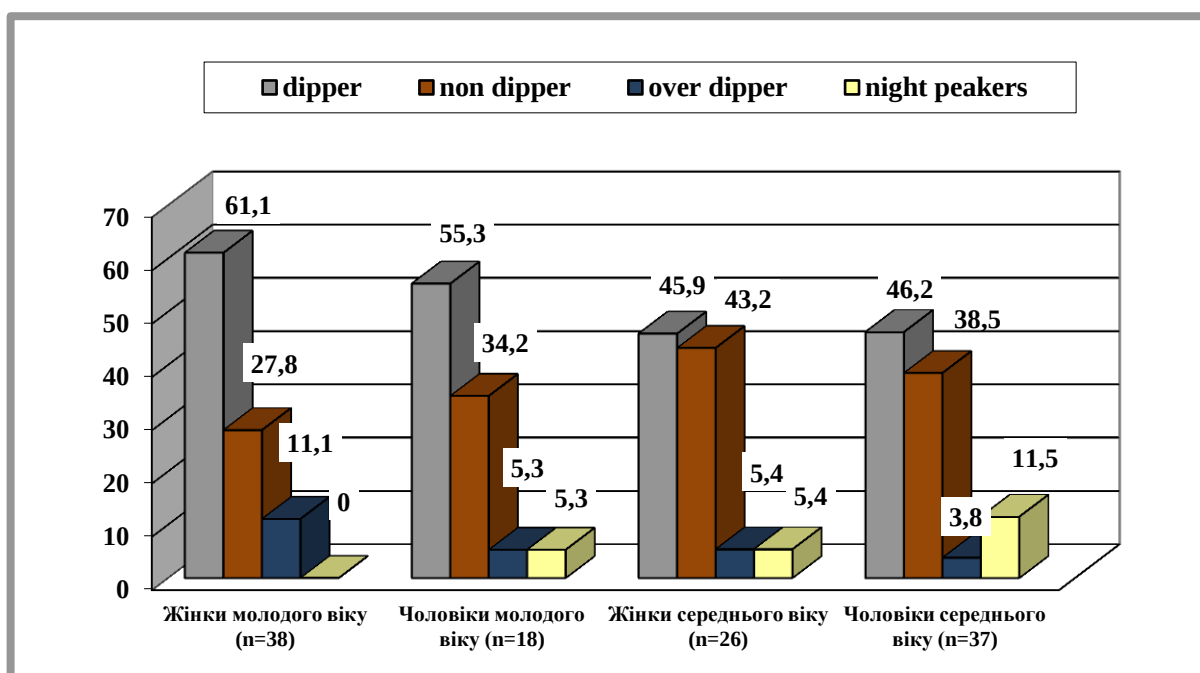


Рисунок 4.5 – Розподіл добового профілю САТ (у %) у хворих з ГХ II стадії у залежності від статі і віку

Примітка. Достовірність % між групами розрахована за критерієм χ^2 не виявлена, $p > 0,10$.

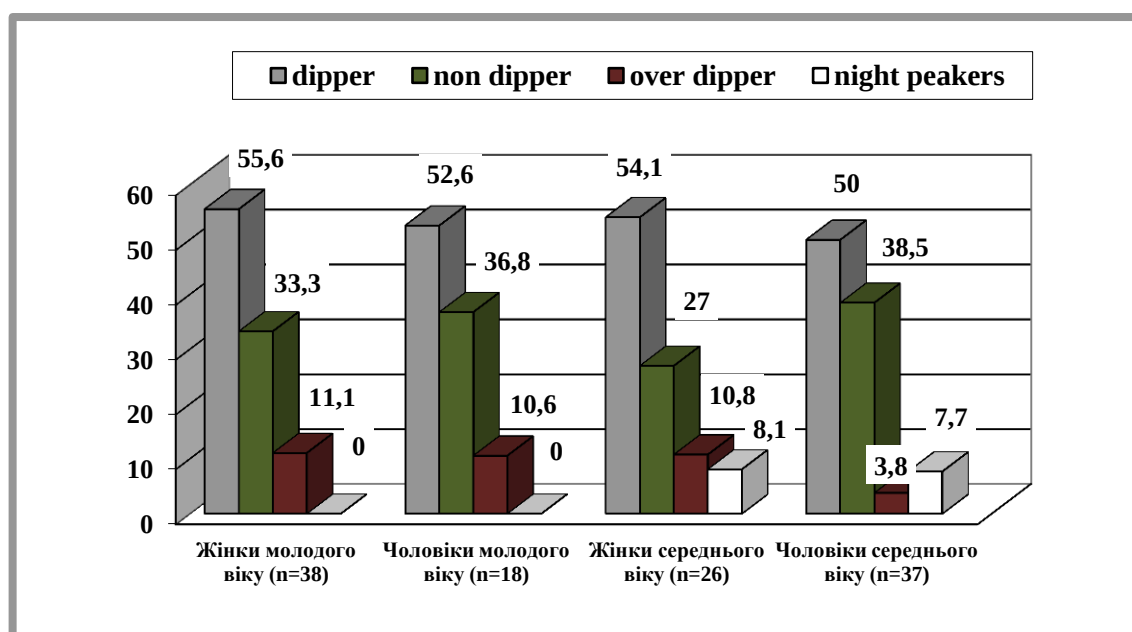


Рисунок 4.6 – Розподіл добового профілю ДАТ (у %) в хворих з ГХ II стадії у залежності від статі та віку

Примітка. Достовірність % між групами розрахована за критерієм χ^2 не виявлена, $p > 0,20$.

Характер розподілу циркадних профілів АТ, визначених за динамікою ДАТ, дозволив виявити певні тенденції до змін лише в групах чоловіків і жінок середнього віку. Так, у чоловіків середнього віку, на відміну від жінок, спостерігали збільшення випадків з патологічним профілем «non-dipper» (38,5% проти 27,0%) і зменшення «over-dipper» (3,8% проти 10,8%).

Отже, результати дослідження свідчать про статеві-вікові відмінності в показниках офісного АТ і характері ДМАТ в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку. Доведено, що в пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, визначається достовірно вищий рівень САТ, ПАТ і ВСАТ при офісному вимірюванні АТ на 1-му візиті і більш важкі порушення добової регуляції АТ за даними моніторування, що характеризується суттєвим збільшенням величин САТ доб, САТ ден, Сер АТ доб, Сер АТ ден, ВСАТ доб і ВСАТ ніч, зростанням частоти випадків з патологічним профілем «non-dipper», визначених за динамікою САТ і ДАТ, і тенденцією до зменшення фізіологічного профілю «dipper», визначених за динамікою САТ. Показано, що вікові зміни в показниках офісного АТ і характері добової регуляції АТ визначаються, насамперед, в осіб саме чоловічої статі, хворих на ГХ II стадії. Також, з'ясовано, що в чоловіків з ГХ II стадії молодого і середнього віку, на відміну від жінок, реєструються більш важкі порушення показників добового моніторування АТ, а саме: збільшення величин САТ ден, Сер АТ ден, ВСАТ доб, ВСАТ ден, ВДАТ доб і тенденція до зростання випадків з профілем «non-dipper» і «night-peakers», визначених за динамікою САТ.

4.2 Структурно-функціональний стан лівого шлуночка і сонних артерій в пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статеві-вікових характеристик

Аналіз структурно-функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ) проводили за наступним сценарієм:

- 1) Визначення загально-відомих структурно-функціональних ЕхоКГ-параметрів згідно існуючих рекомендацій по ЕхоКГ [156, 159].

2) Оцінка відносних розмірів/об'ємів лівого передсердя (ЛП). Інтерес до останніх показників був пов'язаний з тим, що ЛП є достатньо чутливим "гемодинамічним барометром", який доволі рано реагує на зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, пов'язані з перевантаженням тиском [166].

3) Визначення варіанту структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganaу [159, 160].

4) Оцінка діастолічного трансмітрального кровоплину (ДТК) за даними Д-ЕхоКГ з виділенням різних варіантів діастолічної дисфункції ЛШ [161]. Окрім того було проведено визначення структурного стану СА на підставі оцінки величини товщини інтима-медіа (ТІМ).

Отже, результати аналізу основної вибірки хворих у залежності від статі (табл. 4.7) свідчили, що в чоловіків, на відміну від жінок, визначаються суттєво вищі величини 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, $p = 0,005$) і МСд (156 проти 140 дин/см², $p = 0,006$), ЛП (38 проти 35 мм, $p < 0,0001$), ОЛП (69 проти 58 мл, $p < 0,0001$) і співвідношення ЛП/ПШ (1,20 проти 1,11, $p = 0,0002$). Збільшення ІЛП відбувалось лише при перерахуванні на ріст в ступені ^{2,7} (9 проти 8 мм/м^{2,7}), в той час як ІОЛП – при перерахуванні як на площу тіла (34 проти 31 мл/м², $p < 0,0001$), так і ріст в ступені ^{2,7} (15 проти 14 мл/м^{2,7}). Останнє підтверджувало факт більш важкого гемодинамічного перевантаження ЛП у пацієнтів чоловічої статі.

Таблиця 4.7 – Структурно-функціональні показники серця в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статі

ЕхоКГ-показники	Стать пацієнтів		Р
	Чоловіки (n=80)	Жінки (n=80)	
1	2	3	4
КДР, мм	50 (47; 53)	47 (41; 50)	<0,0001
КСР, мм	32 (30; 34)	31 (28; 33)	0,09
ТЗЛШд, мм	11,4 (10,7; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)	0,02
ТМШПд, мм	11,2 (10,4; 12,0)	11,0 (10,0; 11,4)	0,006

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4
ДА, мм	35 (32; 37)	33 (31; 34)	0,0008
ПШ, мм	27 (25; 29)	25 (23; 27)	0,02
ПП, мм	31 (31; 33)	31 (30; 33)	0,11
КДР/ПШ	1,88 (1,68; 2,00)	1,81 (1,56; 2,02)	0,30
ВТМ	0,46 (0,41; 0,49)	0,45 (0,42; 0,51)	0,25
ІММЛШ, г/м ²	124 (107; 144)	108 (87; 133)	0,005
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	55 (44; 64)	49 (39; 62)	0,08
ФВ, %	60 (58; 62)	60 (58; 64)	0,26
МСс, (дин/см ²)	197 (174; 217)	182 (162; 215)	0,12
МСд, (дин/см ²)	156 (138; 176)	140 (119; 168)	0,006
ЛП, мм	38 (36; 41)	35 (33; 37)	<0,0001
ОЛП, мл	69 (65; 73)	58 (53; 63)	<0,0001
ІЛП, мм/м ²	19 (17; 20)	20 (18; 21)	0,60
ІЛП, мм/м ^{2,7}	9 (8; 10)	8 (7; 9)	0,007
ІОЛП, мл/м ²	34 (31; 37)	31 (29; 34)	<0,0001
ІОЛП, мл/м ^{2,7}	15 (14; 16)	14 (13; 16)	0,02
ЛП/КДР	0,77 (0,72; 0,81)	0,76 (0,72; 0,81)	0,95
ЛП/ДА	1,11 (1,02; 1,19)	1,08 (0,98; 1,18)	0,35
ЛП/ПП	1,20 (1,09; 1,29)	1,11 (1,00; 1,19)	0,0002

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Виходячи з отриманих даних було виявлено збільшення анатомічних розмірів/об'ємів ЛП і їхніх індексів, розмірів ДА, ЛШ, ПШ, товщини міокарда і його маси в чоловіків у порівнянні з жінками. Збільшення величини співвідношення ЛП до ПП свідчило про збільшення розмірів саме лівих камер серця по відношенню до правих, а збільшення величини МСд – про більш суттєвий діастолічний стрес міокарда ЛШ.

Згідно з результатами порівняння ЕхоКГ-показників пацієнтів з ГХ II стадії різного віку (табл. 4.8) було встановлено, що в пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, визначаються суттєво вищі величини 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, $p=0,0005$), ДА (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, $p=0,004$) і ЛП (38 проти 36 мм, $p=0,01$). Звертає увагу факт наявності достовірних розбіжностей в 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}. Результати дослідження доводять наявність певної асоціації структурно-функціональних показників серця з віком пацієнтів. При цьому із розрахованих індексів ЛП, найбільш тісну асоціацію з віком виявили саме індекси, розраховані на ріст в ступені ^{2,7}.

Таблиця 4.8 – Структурно-функціональні показники серця в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від віку

ЕхоКГ-показники	Вік пацієнтів		Р
	Молодий (n=76)	Середній (n=84)	
КДР, мм	47 (41; 50)	50 (47; 52)	0,02
КСР, мм	31 (28; 32)	33 (29; 34)	0,04
ТЗЛШД, мм	11,0 (10,0; 11,6)	11,6 (11,0; 12,0)	0,0001
ТМШПД, мм	10,3 (9,0; 11,3)	11,2 (10,9; 12,0)	0,0005
ДА, мм	32 (31; 34)	35 (32; 37)	0,001
ПШ, мм	25 (23; 27)	27 (24; 29)	0,01
ПП, мм	30 (29; 32)	32 (31; 34)	0,006
КДР/ПШ	1,87 (1,62; 2,00)	1,86 (1,67; 2,07)	0,88
ВТМ	0,45 (0,41; 0,49)	0,46 (0,42; 0,50)	0,41
ІММЛШ, г/м ²	110 (84; 133)	124 (106; 145)	0,001
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	45 (36; 60)	58 (49; 68)	<0,0001
ФВ, %	60 (58; 64)	60 (58; 62)	0,15
МСс, (дин/см ²)	178 (163; 211)	201 (178; 221)	0,001
МСд, (дин/см ²)	139 (109; 168)	155 (138; 176)	0,004
ЛП, мм	36 (33; 38)	38 (35; 40)	0,01
ОЛП, мл	63 (56; 68)	64 (58; 70)	0,21
ІЛП, мм/м ²	19 (17; 20)	19 (17; 21)	0,59
ІЛП, мм/м ^{2,7}	8 (7; 9)	9 (8; 10)	0,001
ІОЛП, мл/м ²	32 (29; 35)	32 (29; 35)	0,78
ІОЛП, мл/м ^{2,7}	14 (13; 16)	15 (14; 16)	0,03
ЛП/КДР	0,77 (0,73; 0,81)	0,76 (0,72; 0,80)	0,41
ЛП/ДА	1,09 (1,00; 1,20)	1,10 (1,02; 1,16)	0,64
ЛП/ПП	1,14 (1,05; 1,24)	1,16 (1,03; 1,27)	0,79

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney

U test.

У свою чергу аналіз ЕхоКГ-даних в групах пацієнтів з ГХ II стадії різної статі і віку (табл. додатку Б.4.3) підтверджував сформовану закономірність, а саме певну залежність змін структурно-функціональних параметрів від віку і статі пацієнтів. Так, проведений аналіз в групах пацієнтів молодого віку показав, що в чоловіків, у порівнянні з жінками, спостерігається достовірне збільшення величини 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, $p = 0,02$), ІММЛШ (123 проти 88 г/м², $p = 0,004$), ІММЛШ (49 проти 40 г/м^{2,7}), МСд (155 проти 123 дин/см², $p = 0,005$), ЛП (38 проти 34 мм, $p < 0,0001$). Слід звернути увагу, що подібні відмінності були визначені й в групах пацієнтів середнього віку – у чоловіків, на відміну від жінок, реєструвалось суттєве збільшення ДА (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, $p = 0,0003$) і ЛП/ПП (1,22 проти 1,12, $p = 0,04$).

Отже, отримані дані демонстрували певну еволюцію вікових змін ЕхоКГ-показників у чоловіків і жінок з ГХ. Якщо в молодому віці розбіжності в структурно-функціональних параметрах серця носили масштабний характер і торкались всіх його камер та маси міокарда, то в середньому – вони визначались лише збільшенням абсолютних/відносних розмірів ЛП. Останнє вказувало про більш важке перевантаження ЛП в чоловіків середнього віку в порівнянні з жінками.

Результати аналізу (табл. додатку Б.4.3) у залежності від віку показав, що в чоловіків середнього, на відміну від чоловіків молодого віку, спостерігали лише достовірне збільшення ДА (36 проти 34 мм, $p = 0,01$). У свою чергу в жінок середнього, в порівнянні з жінками молодого віку, реєстрували КДР (49 проти 42 мм, $p = 0,02$), ТЗЛШд (11,5 проти 10,0 мм, $p = 0,003$), ТМШПд (11,0 проти 10,0 мм, $p = 0,005$), ПШ (27 проти 23 мм, $p = 0,01$), ПП (32 проти 30 мм, $p = 0,0009$), ІММЛШ (122 проти 88 г/м², $p = 0,001$), ІММЛШ (59 проти 40 г/м^{2,7}, $p < 0,0001$), МСд (153 проти 123 дин/см², $p = 0,003$), ЛП (36 проти 34 мм, $p = 0,03$) і ІЛП (9 проти 8 мм/м^{2,7}, $p = 0,02$). Таким чином, отримані дані вказували на вікові відмінності структурно-функціональних параметрах серця, які спостерігались, насамперед у пацієнтів з

ГХ II стадії жіночої статі середнього віку.

Розподіл типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау в пацієнтів з ГХ у залежності від статі (рис. 4.7) показав, що в обох групах домінував (52,5%) найбільш проблемний тип ремоделювання – концентрична гіпертрофія (КГ) ЛШ. Натомість такий тип ремоделювання як ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) ЛШ був виявлений лише в 11,3% пацієнтів (% цих хворих, як і у разі КГ ЛШ, був однаковий як у жінок, так і чоловіків). Звертає увагу, що в чоловіків, на відміну від жінок, спостерігали зменшення частоти реєстрації нормальної геометрії (НГ) ЛШ (8,8% проти 18,8%, $p=0,06$) за рахунок підвищення частки концентричного ремоделювання (КР) ЛШ.

Отже, у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку, принциповими статевими відмінностями в структурному ремоделюванні ЛШ є більша частота реєстрації НГ ЛШ. Остання суттєво рідше визначається в пацієнтів чоловічої статі.

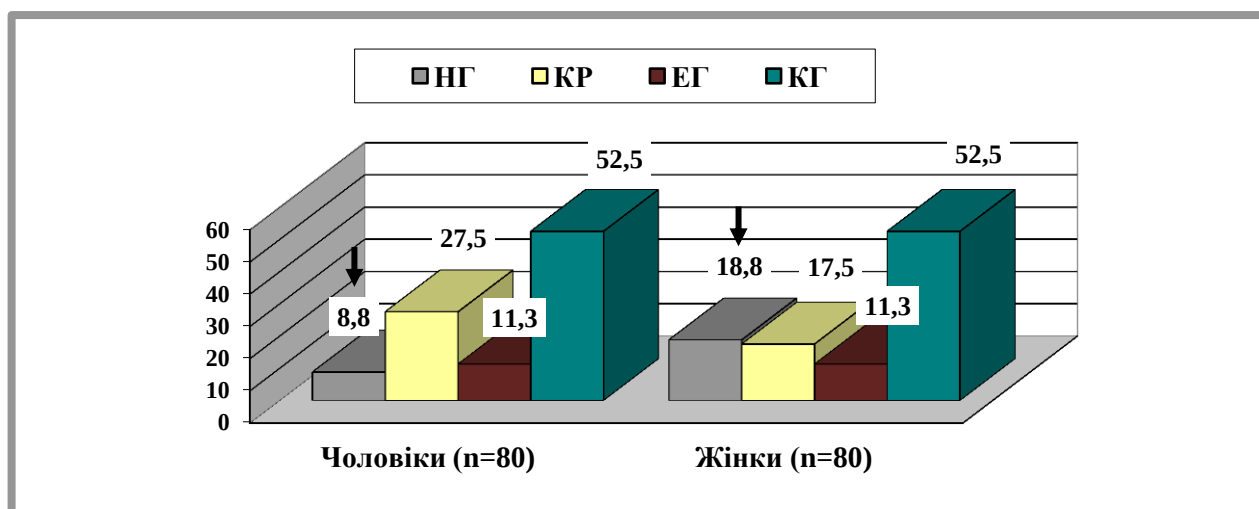


Рисунок 4.7 – Розподіл типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау у хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статі

Примітки:

1. НГ – нормальна геометрія, КР – концентричне ремоделювання, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія і КГ – концентрична гіпертрофія ЛШ.

2. Стрілкою позначена тенденція до міжгрупової достовірності % розрахована за критерієм χ^2 ($p=0,06$).

Результати аналізу в залежності від віку (рис. 4.8) показали, що в групі хворих середнього, на відміну від молодого віку, реєстрували достовірне зменшення випадків з КР ЛШ (14,3% проти 31,6%, $p=0,009$) і збільшення – з КГ ЛШ (63,1% проти 40,8%, $p=0,005$). Отримані дані демонстрували принципові розбіжності в характері структурного ремоделювання ЛШ в групах пацієнтів різного віку. Останнє вказує на певну асоціацію віку пацієнтів із структурним ремоделюванням ЛШ.

У свою чергу розподіл типів структурно-геометричного ремоделювання в залежності від статі і віку пацієнтів (рис. 4.9) показав відсутність статевих відмінностей в характері розподілу типів ремоделювання в пацієнтів з ГХ II стадії молодого віку. Натомість у чоловіків середнього, в порівнянні з жінками того ж віку, спостерігали зменшення випадків з НГ ЛШ (0% проти 14,6%, $p=0,009$) і збільшення – з КР ЛШ (32,6% проти 0%, $p<0,0001$). Таким чином, отримані дані свідчили про більш виражене ремоделювання у пацієнтів чоловічої статі.

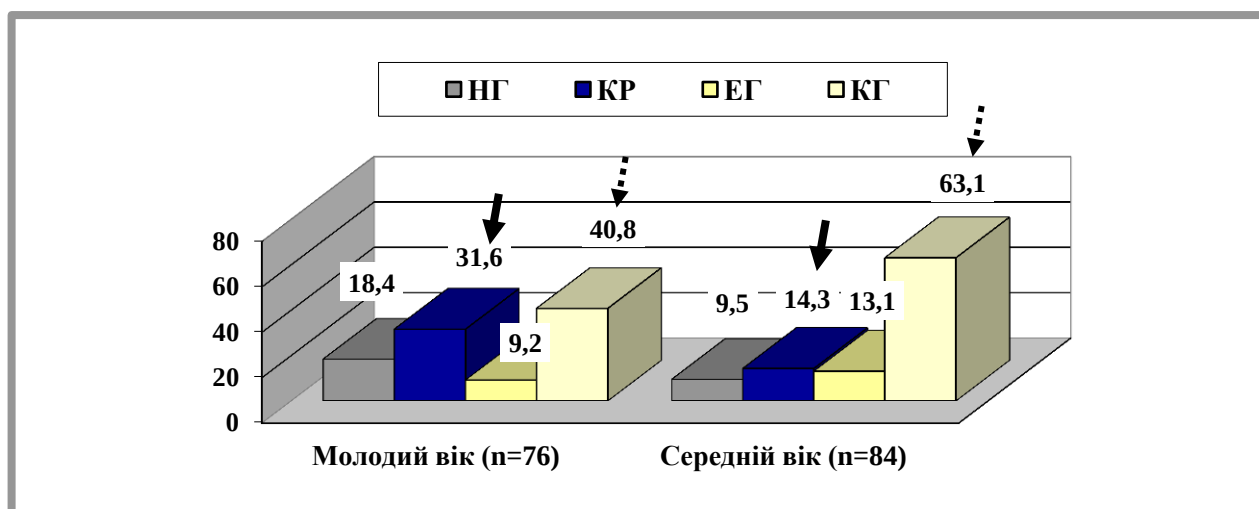


Рисунок 4.8 – Розподіл типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау у хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від віку

Примітка. Різними стрілками показана достовірна різниця відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2 ($p=0,009$ і $0,005$).

З іншого боку, аналіз вікових відмінностей в групах чоловіків з ГХ II стадії показав, що в чоловіків середнього, на відміну від молодого віку, реєстрували лише достовірне зменшення випадків з НГ ЛШ (0% проти 18,9%, $p=0,003$). У жінок

середнього, на відміну від молодого віку, спостерігали достовірне зменшення випадків з КР ЛШ (35,9% проти 0%, $p < 0,0001$) і збільшення – з КГ ЛШ (68,3% проти 35,9%, $p = 0,004$).

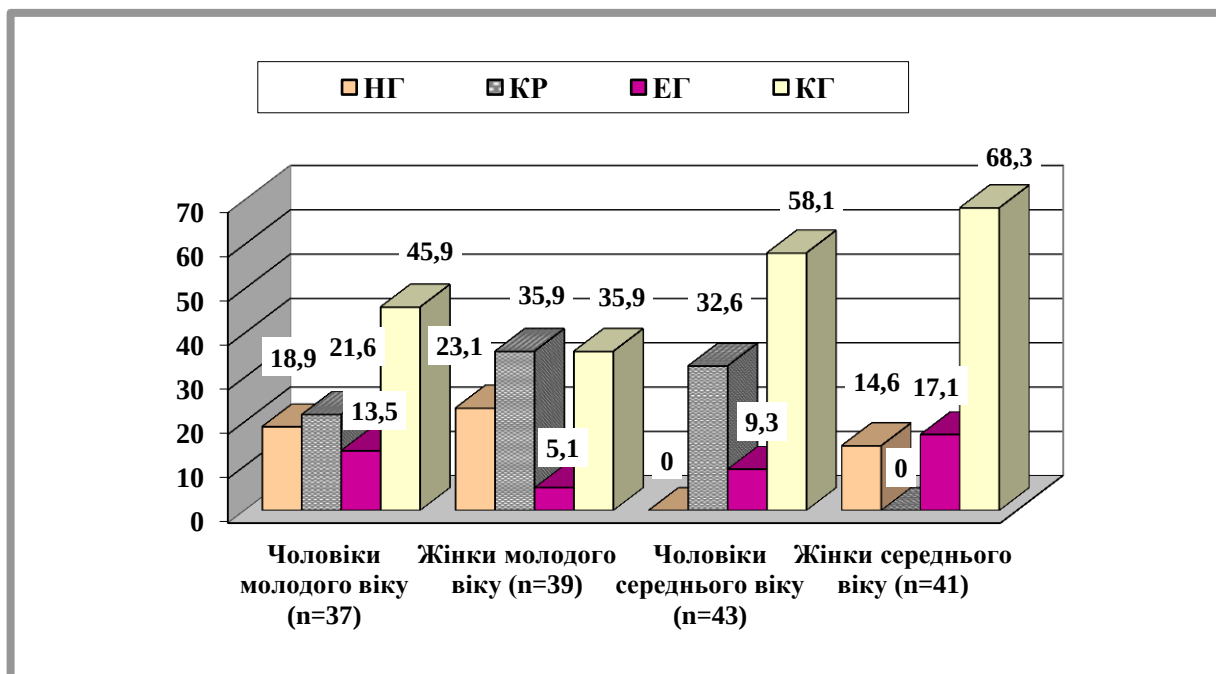


Рисунок 4.9 – Розподіл типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау у хворих з ГХ II стадії у залежності від статі і віку

Примітка. Достовірність типів геометричних моделей між групами наведена в таблиці додатку до рисунку і розрахована за критерієм χ^2 .

	1.Чоловіки молодого віку (n=37)	2.Жінки молодого віку (n=39)	3.Чоловіки середнього віку (n=43)	4.Жінки середнього віку (n=41)
НГ	P1-3=0,003; p2-3=0,001; p3-4=0,009			
КР	P1-4=0,002; p2-4<0,0001; p3-4<0,0001			
ЕГ	НД			
КГ	P1-4=0,04; p2-3=0,04; p2-4=0,004			

Отже, отримані нами дані свідчили про принципові статеві відмінності в характері структурного ремоделювання ЛШ лише в пацієнтів середнього і їхня відсутність в хворих молодого віку. З іншого боку звертав увагу факт наявності принципових вікових відмінностей, насамперед, у пацієнтів жіночої статі. Останнє в

більшій мірі стосувалось збільшення випадків з найбільш проблемним типом ремоделювання – КГ ЛШ.

Не меншу цікавість для нас виявив аналіз показників ДТК, зміни яких відображали характер порушення діастолічної функції міокарда ЛШ. Так, аналіз показників Д-ЕхоКГ в групах пацієнтів різної статі (табл. 4.10) показав, що в чоловіків, на відміну від жінок, реєстрували суттєве зменшення величини V_e (0,9 проти 1,00 м/с, $p=0,0006$) і збільшення DT (180 проти 170 мс, $p<0,0001$). Отримані дані свідчили про більш глибокі порушення діастолічного резерву міокарда в чоловіків, на відміну від жінок. Інтерес викликав факт відсутності статистично значимих відмінностей при аналізі показника – E/e' серед, який вважається доволі інформативним параметром діастолічних порушень у хворих на ГХ.

Таблиця 4.10 – Показники діастолічного трансмітрального кровоплину в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статі

ЕхоКГ-показники	Стать пацієнтів		P
	Чоловіки (n=80)	Жінки (n=80)	
V_e , м/с	0,90 (0,90; 1,00)	1,00 (0,90; 1,10)	0,0006
V_a , м/с	0,90 (0,75; 1,00)	1,00 (0,90; 1,10)	0,17
IVRT, мс	76 (71; 80)	78 (70; 80)	0,79
DT, мс	180 (170; 190)	170 (170; 180)	<0,0001
V_e/V_a	1,00 (0,81; 1,29)	1,00 (0,90; 1,22)	0,46
E/e' серед	6,9 (5,9; 8,1)	7,2 (6,0; 8,2)	0,18

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Ідентичний аналіз загальної вибірки у залежності від віку (табл. 4.11) свідчив, що в пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, спостерігали суттєве зменшення величини V_e (0,9 проти 1,00 м/с, $p<0,0001$), співвідношення V_e/V_a (0,91 проти 1,20, $p=0,0003$) і збільшення DT (180 проти 170 мс, $p<0,0001$) і E/e' серед (7,4 проти 6,7, $p=0,01$), що давало підстави думати про більш глибокі порушення діастолічного резерву міокарда в пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку.

Таблиця 4.11 – Показники діастолічного трансмітрального кровоплину в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку залежно від віку

ЕхоКГ-показники	Вік пацієнтів		P
	Молодий (n=76)	Середній (n=84)	
Ve, м/с	1,00 (1,00; 1,10)	0,90 (0,80; 1,00)	<0,0001
Va, м/с	0,90 (0,80; 1,03)	1,00 (0,90; 1,00)	0,69
IVRT, мс	77 (70; 80)	76 (71; 80)	0,32
DT, мс	170 (162; 180)	180 (170; 185)	<0,0001
Ve/Va	1,20 (1,00; 1,33)	0,91 (0,78; 1,22)	0,0003
E/e' серед	6,7 (5,7; 7,8)	7,4 (6,2; 8,4)	0,01

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Проведений аналіз показників ДТК в залежності від статі і віку (табл. Додатку Б.4.4) показав, що у чоловіків, на відміну від жінок, було визначено суттєве зменшення величини Ve (1,00 проти 1,10 м/с, $p=0,005$), IVRT (74 проти 80 мс, $p=0,02$) і збільшення DT (178 проти 170 мс, $p=0,007$). Натомість нами не визначено будь-яких статевих відмінностей в проаналізованих показниках у пацієнтів середнього віку.

З іншого боку аналіз вікових відмінностей в різних статевих групах показав, що в чоловіків середнього, в порівнянні з молодими пацієнтами, реєстрували достовірне зменшення величини Ve (0,90 проти 1,00 м/с, $p=0,005$) і збільшення – E/e' серед (7,1 проти 6,5, $p=0,04$). Звертало увагу, що у жіночій популяції із ГХ II стадії ці зміни носили ще більш переконливий характер. Так, в жінок середнього, в порівнянні з жінками молодого віку, визначали суттєве зменшення величини Ve (0,90 проти 1,10 м/с, $p<0,0001$), IVRT (74 проти 80 мс, $p=0,04$), Ve/Va (0,90 проти 1,20, $p=0,008$) і збільшення – DT (178 проти 170 мс, $p=0,002$) і E/e' серед (7,4 проти 6,7, $p=0,009$).

Таким чином, проведений аналіз показників ДТК вказував на наявність порушень діастолічної функції ЛШ у обстежених категорій хворих на ГХ. Досить не очікуваним для нас виявився факт наявності статевих відмінностей в показниках діастолічної функції в хворих молодого та їх відсутність в пацієнтів середнього віку.

В свою чергу принципові вікові відмінності в характері порушення діастолічної функції ЛШ не мали статевих обмежень і були визначені нами в групах пацієнтів як жіночої, так і чоловічої статі.

У подальшому нами була проаналізована частота реєстрації різних типів діастолічної дисфункції ЛШ у різних групах хворих. Слід зауважити, що в обстеженій вибірці пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ми спостерігали лише 2 варіанта ДТК – нормальний і ригідний тип (порушення клітинної релаксації). Саме за цими типами і був проведений подальший аналіз.

Згідно з отриманими даними, встановлено суттєве домінування ригідного типу над нормальним серед обстежених груп пацієнтів – 70,0-88,8% проти 11,2-30,0% відповідно. Також нами були виявлені принципові відмінності в розподілі різних типів загальної вибірки хворих у залежності від статі і віку (рис. 4.10-4.11). Так, у чоловіків, порівнянно з жінками, спостерігали суттєве збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК (87,5% проти 71,3% і 12,5% проти 28,7% відповідно, $p=0,01$). Аналогічною виглядала ситуація і при порівнянні результатів у залежності від віку пацієнтів – у групах хворих середнього, на відміну від молодого віку, реєстрували суттєве збільшення ригідного і зменшення нормального типу (88,8% проти 70,0% і 11,2% проти 30,0% відповідно, $p=0,003$).

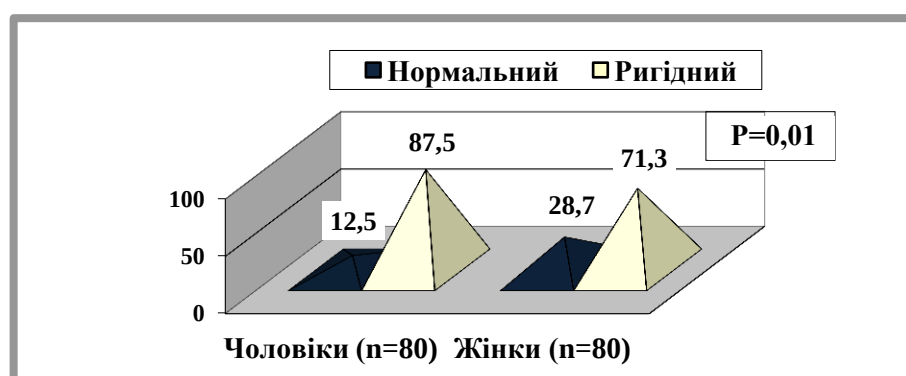


Рисунок 4.10 – Розподіл типів діастолічного трансмітрального кровоплину в хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від статі

Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 .

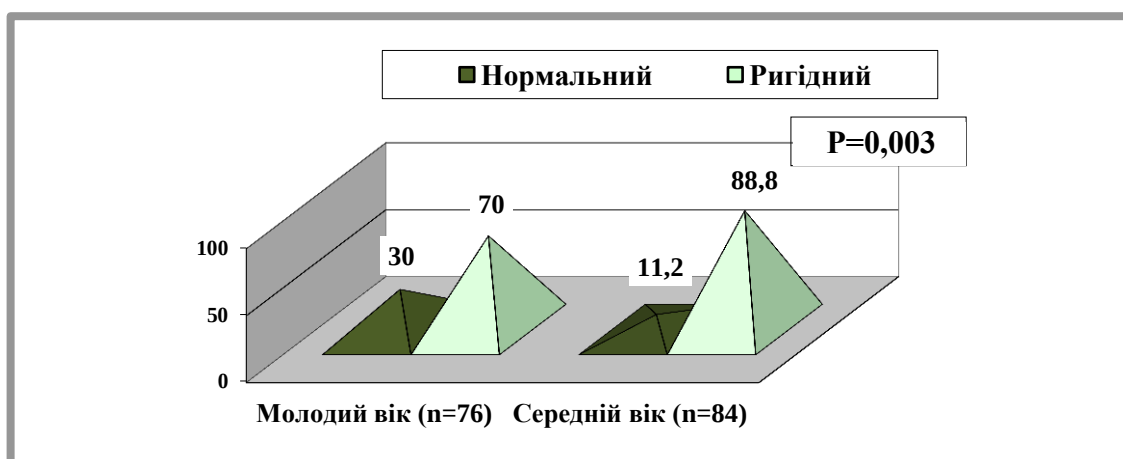


Рисунок 4.11 – Розподіл типів діастолічного трансмітрального кровоплину в хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від віку

Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 .

Подальший аналіз у залежності від статі і віку (рис. 4.12) продемонстрував принципові статеві-вікові відмінності в різних групах, які свідчили за суттєве переважання ригідного і зменшення, відповідно, нормального типу ДТК у чоловіків, порівнянню з жінками незалежно від віку та в пацієнтів середнього, у порівнянні з молодим віком, незалежно від їхньої статі.

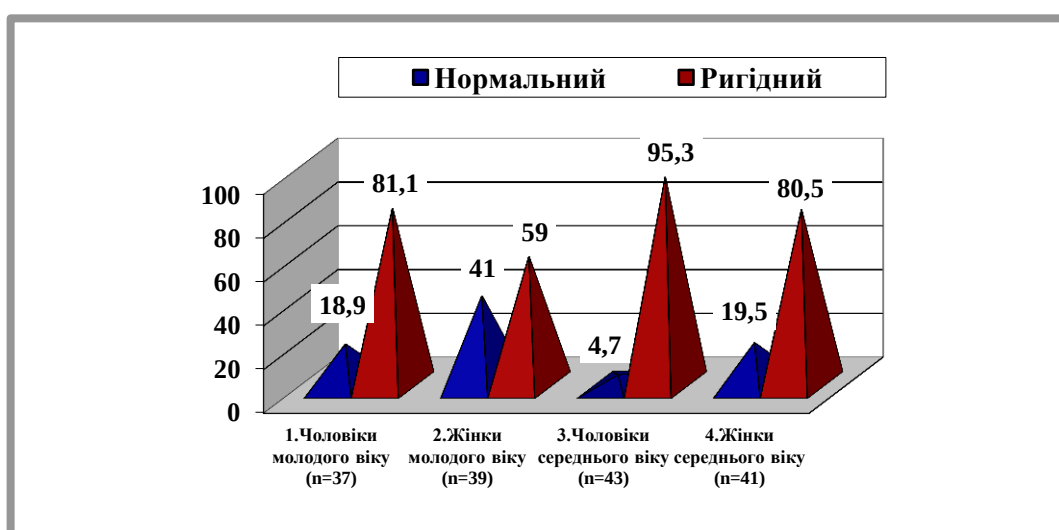


Рисунок 4.12 – Розподіл типів діастолічного трансмітрального кровоплину в хворих з ГХ II стадії у залежності від статі і віку

Примітка. Достовірність % між групами розрахована за критерієм χ^2 – p1-2=0,04, p1-3=0,04 і p2-4=0,03 і p3-4=0,03.

Таким чином, отримані дані показали, що у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку більш важкі порушення діастолічної функції ЛШ, які характеризуються збільшенням частоти реєстрації ригідного типу ДТК, асоційовані з чоловічою статтю і середнім віком пацієнтів. З іншого боку молодий вік і жіноча стать асоціюються з більш легкими порушеннями діастолічної функції ЛШ, що характеризується збільшенням випадків з нормальним типом ДТК.

Достатньо великий інтерес для нас представив аналіз величини ТІМ СА, а також випадків збільшення зазначеного показника ($> 0,9$ мм) в різних клінічних групах хворих (табл. 4.13). Встановлено, що в 43,6-48,8% хворих різних груп спостерігали ТІМ $> 0,9$ мм. Останнє демонструвало наявність структурного ремоделювання СА у третини обстежених нами пацієнтів. Натомість результати проведеного аналізу показали відсутність суттєвих відмінностей у проаналізованих показниках у виділених групах хворих. Слід було думати, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку структурне ремоделювання СА не виявляє асоціацій зі статтю і віком пацієнтів.

Таблиця 4.13 – Величина товщини інтима-медіа сонних артерій та кількість хворих з ТІМ $> 0,9$ мм у пацієнтів з ГХ II стадії різного віку і статі

Категорії хворих	Величина ТІМ, мм	К-ть хворих з ТІМ $> 0,9$ мм
Чоловіки (n=80)	0,99 (0,78; 1,13)	38 (47,5%)
Жінки (n=80)	0,93 (0,70; 1,10)	35 (43,8%)
P	0,35	0,63
Молодий вік (n=76)	0,95 (0,70; 1,15)	34 (44,7%)
Середній вік (n=84)	0,97 (0,80; 1,10)	39 (46,4%)
P	0,46	0,83
Чоловіки молодого віку (n=37)	0,97 (0,80; 1,15)	17 (45,9%)
Жінки молодого віку (n=39)	0,94 (0,70; 1,15)	17 (43,6%)
Чоловіки середнього віку (n=43)	1,00 (0,75; 1,10)	21 (48,8%)
Жінки середнього віку (n=41)	0,93 (0,80; 1,00)	18 (43,9%)
P	$> 0,40$	$> 0,60$

Резюме. Показана певна еволюція статевих відмінностей структурно-функціональних параметрів серця в пацієнтів з ГХ II стадії від молодого до середнього віку. Так, у молодому віці в чоловіків, порівнянно з жінками, реєструється суттєве збільшення розмірів/об'ємів ЛП і їх індексів, розмірів ДА, ЛШ, ПШ, товщини міокарда і його маси, величини міокардіального діастолічного і систолічного стресу. Натомість у середньому віці ці відмінності обмежуються збільшенням абсолютних/відносних розмірів ЛП.

Доведено, що найбільш принципові вікові відмінності структурно-функціональних параметрів спостерігаються у чоловіків середнього, на відміну від молодого віку, визначається суттєве збільшення розмірів ЛП, ЛШ, ДА, ПШ, товщини міокарда і його маси, величини міокардіального діастолічного і систолічного стресу. Продемонстровано, що із розрахованих індексів ЛП і ММЛШ, найбільш тісну асоціацію з віком виявляють саме індекси, розраховані на зріст в ступені^{2,7}.

Показано, що принципові статеві відмінності в характері структурного ремоделювання ЛШ за Ganau визначаються лише в пацієнтів середнього віку у чоловіків, порівняно із жінками, реєструється зменшення випадків з НГ ЛШ і збільшення – з КР ЛШ. З іншого боку визначені принципові вікові відмінності лише в пацієнтів жіночої статі – у жінок середнього, на відміну від молодого віку, спостерігається достовірне зменшення випадків з КР ЛШ і збільшення з КГ ЛШ.

З'ясовані принципові статеві відмінності в показниках ДТК в хворих молодого та їх відсутність в пацієнтів середнього віку. У чоловіків, на відміну від жінок, спостерігається суттєве зменшення величини V_e , IVRT і збільшення DT. У свою чергу вікові відмінності не мали статевих обмежень і спостерігались як у жінок, так і чоловіків. У чоловіків середнього, в порівнянні з молодим віком, реєстрували суттєве зменшення величини V_e і збільшення – E/e' серед, в той час як в жінок середнього, в порівнянні з жінками молодого віку – зменшення V_e , IVRT, V_e/V_a і збільшення – DT і E/e' серед.

Показано суттєве переважання ригідного і зменшення, відповідно, нормального типу ДТК у чоловіків порівняно з жінками, незалежно від віку та у пацієнтів середнього, в порівнянні з молодим віком, незалежно від їхньої статі.

Результати власних досліджень, викладені в розділі 4, опубліковані в статтях [173, 174, 175], апробовані на наукових форумах [176, 177].

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА І СОННИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПЛАЗМОВОГО РІВНЯ ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ

5.1 Показники ДМАТ у пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 і альдостерону

Результати аналізу рівня офісного АТ і ЧСС в основній клінічній групі в залежності від плазмового рівня галектину-3 (табл. додатку Б.5.1) свідчили, що в пацієнтів з ВП і ВВ, на відміну від хворих з ВН рівнем нейrogормону, визначали суттєво вищий рівень САТ (152 і 156 проти 144 мм рт. ст., $p=0,04$ і $0,02$ відповідно). У свою чергу в пацієнтів з ВВ, у порівнянні з хворими з ВН рівнем галектину-3, спостерігали достовірно вищий рівень офісного ДАТ (96 проти 90 мм рт. ст, $p=0,03$), ВСАТ (12 проти 6 мм рт. ст., $p=0,008$) і величини ЧСС за 1 хв (77 проти 68, $p=0,03$). Звертає увагу той факт, що величина ВСАТ виявила додаткову статистично значиму різницю між групами з ВП і ВВ рівнем гормону (12 і 8 мм рт. ст., $p=0,03$).

Ураховуючи відсутність прямої гіпертензивної дії галектину-3 і прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнями галектину-3 і альдостерону ($R=0,64$), який має беззаперечні прогіпертензивні ефекти [14, 15, 124] неможливо виключити факт впливу на проаналізовані показники саме альдостерону. Насамперед це стосується груп з ВВ і ВП рівнем галектину-3, де асоціацію з високим рівнем альдостерону спостерігали в 24 з 44 (54,5%) і 16 з 73 (21,9%) пацієнтів відповідно (розд 3.3, табл. 3.6). У таблиці 3.5 розділу 3.3 продемонстрований рівень альдостерону при різних градаціях галектину-3 і показане його суттєве збільшення від груп з ВН до ВВ рівнів.

Таким чином, наведені вище аргументи спонукали нас до проведення повторного аналізу рівня офісного АТ і ЧСС після попереднього вирівнювання груп

за величиною рівня альдостерону (табл. 5.2). 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 їхньої репрезентативності (кількість хворих у нових групах складала: n=13, 28 і 17 відповідно). З цього приводу, в подальшому 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). Як видно з таблиці 5.2, при цьому була збережена репрезентативність виділених груп хворих (n=48 і 47 відповідно).

Таблиця 5.2 – Рівень офісного АТ і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

Офісні показники	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл		Р
	$\leq 2,0$ (n=48)	$> 2,0$ (n=47)	
Рівень альдостерону, нг/мл	276 (234; 308)	303 (256; 311)	0,16
САТ, мм рт. ст.	149 (140; 158)	152 (144; 160)	0,19
ДАТ, мм рт. ст.	93 (84; 96)	96 (86; 98)	0,30
ПАТ, мм рт.ст.	56 (44; 68)	56 (52; 68)	0,91
ВСАТ, мм рт. ст.	10 (4; 12)	10 (4; 12)	0,75
ВДАТ, мм рт. ст.	4 (2; 6)	2 (2; 4)	0,80
ЧСС за 1 хв	75 (70; 84)	76 (72; 81)	0,73
ЧСС/ПАТ	1,32 (1,10; 1,71)	1,24 (1,11; 1,53)	0,45

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Отримані результати вказували на відсутність суттєвих відмінностей в проаналізованих офісних показниках у групах з різним плазмовим рівнем галектину-3. Останнє наводило на думку про відсутність певного прямого зв'язку

рівня галектину-3 з показниками офісного вимірювання АТ і ЧСС в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

У свою чергу аналіз результатів офісного вимірювання АТ і ЧСС у пацієнтів з різним рівнем альдостерону (табл. додатку Б.5.2) свідчив про певні статистичні відмінності в групах. У пацієнтів з ВП і ВВ, на відміну від хворих з ВН рівнем гормону, спостерігався суттєво вищий рівень САТ (152 і 158 проти 142 мм рт. ст., $p=0,02$ і $0,0003$ відповідно), ДАТ (94 і 98 проти 86 мм рт. ст., $p=0,03$ і $0,001$ відповідно), ВСАТ (8 і 14 проти 4 мм рт. ст., $p=0,04$ і $<0,0001$ відповідно) і ЧСС (74 і 78 проти 66, $p=0,03$ і $0,008$ відповідно). У свою чергу величина ВСАТ була суттєво вищою в пацієнтів з ВВ у порівнянні з ВП рівнем альдостерону – 14 проти 8 мм. рт. ст., $p=0,01$, що демонструвало її чітку асоціацію з плазмовим рівнем нейrogормону. Величина ВДАТ і співвідношення ЧСС/ПАТ виявились достовірно вищими в пацієнтів з ВВ порівнянно з групою з ВН рівнем альдостерону (6 проти 2 мм рт. ст. і 1,30 проти 1,17 відповідно, $p=0,04$).

Вище ми наголошували на тому факті, що, згідно з даних літературних джерел, рівень галектину-3 не має доведеного впливу на рівень АТ. Натомість нас зацікавив факт можливості проведення повторного аналізу рівня офісного АТ і ЧСС в групах з різним рівнем альдостерону після попереднього вирівнювання величини галектину-3 (табл. 5.4), який проведений за принципом таблиці 5.2.

Таблиця 5.4 – Рівень офісного АТ і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

Офісні показники	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл		Р
	≤ 290 (n=40)	> 290 (n=47)	
1	2	3	4
Рівень галектину-3, нг/мл	1,83 (1,47; 2,20)	2,16 (1,45; 2,33)	0,12
САТ, мм рт. ст.	142 (134; 150)	158 (150; 162)	0,002
ДАТ, мм рт. ст.	86 (82; 94)	98 (90; 106)	0,005
ПАТ, мм рт.ст.	56 (50; 72)	60 (54; 72)	0,89

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4
ВСАТ, мм рт. ст.	4 (2; 8)	14 (10; 16)	0,0002
ВДАТ, мм рт. ст.	2 (0; 4)	6 (2; 8)	0,05
ЧСС за 1 хв	64 (60; 74)	78 (70; 86)	0,01
ЧСС/ПАТ	1,14 (1,06; 1,23)	1,30 (1,20; 1,64)	0,04

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Отримані результати свідчили, що в групі з вищим (> 290 пг/мл), у порівнянні з групою з нижчим рівнем альдостерону (≤ 290 пг/мл), реєстрували суттєво вищий рівень 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, $p=0,04$). Отримані нами дані підтверджували існування патофізіологічного зв'язку плазмового рівня альдостерону з рівнем офісних показників АТ і ЧСС, які були зареєстровані в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Аналіз показників ДМАТ у залежності від плазмового рівня галектину-3 і альдостерону був проведений у 119 (74,4%) обстежених нами пацієнтів. Спостерігалось (табл. додатку Б.5.3), що в пацієнтів з ВП, на відміну від хворих з ВН рівнем галектину-3, реєстрували достовірне ($p<0,05$) збільшення величин ЧСС ніч, ДАТ ніч, Сер АТ ніч і ІНТ ніч. Помірне збільшення галектину-3 (1,1-2,4 пг/мл) у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку асоційовано, насамперед, зі збільшенням нічних параметрів ДМАТ. Не виключено, що саме нічні параметри АТ є найбільш ранніми і чутливими маркерами змін нейрогуморальної регуляції серцево-судинної системи в пацієнтів молодого і середнього віку.

Звертав увагу той факт, що значно більше достовірних змін спостерігалось в групі пацієнтів з ВВ, у порівнянні з хворими з ВН рівнем галектину-3, а саме в цій групі впродовж доби фіксували суттєве ($p<0,05$) збільшення величин ЧСС ніч і ЧСС ден, САТ доб, САТ ден і САТ ніч, ДАТ доб і ДАТ ніч, Сер АТ ден і Сер АТ ніч, ІНТ доб, ІНТ ден і ІНТ ніч, ВСАТ ніч, ВДАТ доб і ВДАТ ніч та зменшення Ці і Ді ДАТ. Отримані дані свідчили за тотальне порушення добової регуляції АТ у

пацієнтів із ВВ рівнем галектину-3. Також було з'ясовано, що у пацієнтів із ВВ, у порівнянні з хворими ВП рівнем нейrogормону, визначали достовірне збільшення величин ДАТ доб і ДАТ ден, ІНТ ден. Останній факт наводив на думку, що циркадний рівень ДАТ є досить чутливим параметром до рівня галектину-3.

Результати розподілу циркадних профілів АТ у групах з різним рівнем галектину-3 наведений на рис. 5.1-5.2. Варто зауважити, що достовірні розбіжності за частотою реєстрації різних профілів АТ (як САТ, так і ДАТ) спостерігались лише в групах з ВВ і ВН рівнем гормону. Виходячи з цього, у пацієнтів з ВВ, у порівнянні з хворими з ВН рівнем галектину-3, визначали достовірно вищу частоту реєстрації профілю «non dipper» (55,9% проти 31,3% і 35,3% проти 12,5% відповідно, $p<0,05$) і нижчу – «dipper» (29,4% проти 53,1% і 35,3% проти 59,4%, $p<0,05$). Було визначено, що високий рівень галектину-3 у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку був асоційований зі збільшенням частоти реєстрації злoякісного профілю «non dipper» і зменшенням нормального профілю «dipper» при оцінюванні його за змінами як САТ, так і ДАТ.

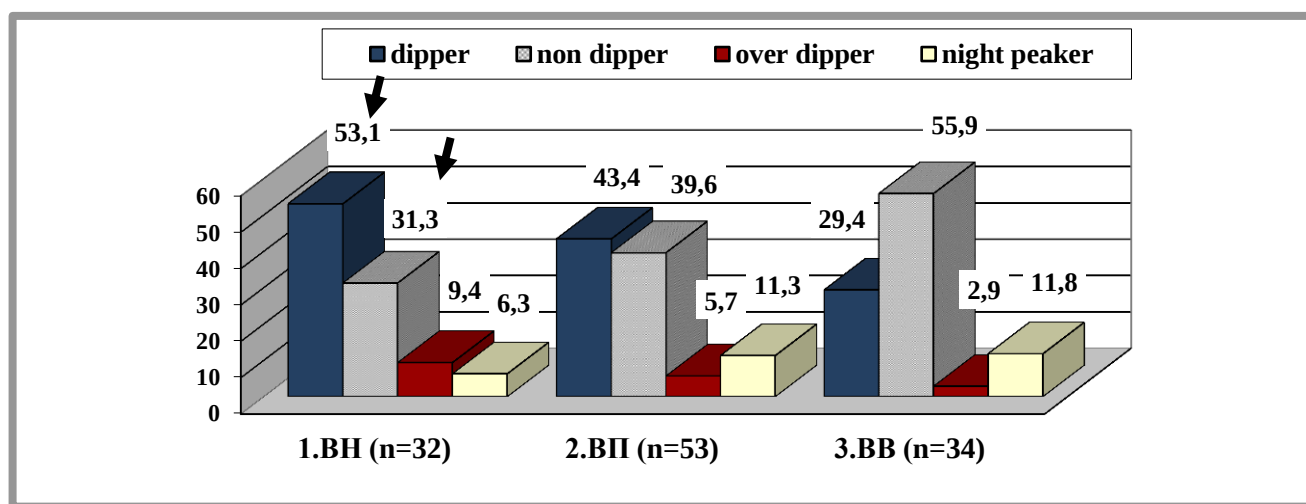


Рисунок 5.1 – Розподіл добового профілю САТ (у %) при різних рівнях галектину-3

Примітка. Стрілками позначена статистично значима різниця відсотків з ВВ рівнем галектину-3 розрахована за критерієм χ^2 .

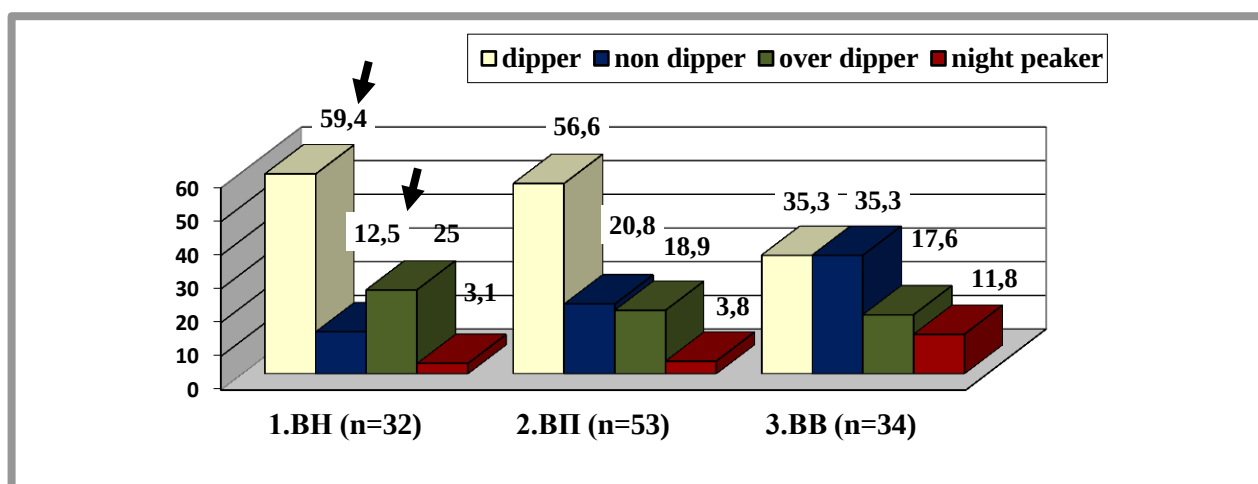


Рисунок 5.2 – Розподіл добового профілю ДАТ (у %) при різних рівнях галектину-3

Примітка. Стрілками позначена статистично значима різниця відсотків з ВВ рівнем галектину-3 розрахована за критерієм χ^2 .

За принципом наведеним вище, проведений додатковий аналіз добової регуляції АТ у залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за рівнем альдостерону (табл. 5.6). Результати аналізу свідчили про відсутність достовірних відмінностей в проаналізованих показниках, що вкотре демонструвало залежність показників ДМАТ, насамперед, від рівня альдостерону.

Таблиця 5.6 – Показники ДМАТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку у залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

Показники ДМАТ	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл		Р
	≤ 2,0 (n=37)	> 2,0 (n=35)	
Рівень альдостерону, пг/мл	277 (243; 318)	303 (280; 315)	0,30
1	2	3	4
ЧСС ден	74 (71; 78)	75 (72; 81)	0,44
ЧСС ніч	61 (57; 67)	60 (56; 64)	0,31
ЦІ, ум. од.	1,20 (1,11; 1,31)	1,22 (1,13; 1,36)	0,23
САТ доб, мм рт. ст.	146 (142; 154)	149 (141; 159)	0,57
САТ ден, мм рт. ст.	151 (145; 162)	152 (145; 165)	0,56
САТ ніч, мм рт. ст.	139 (132; 147)	141 (132; 149)	0,63
ДАТ доб, мм рт. ст.	90 (82; 93)	89 (82; 92)	0,83

Продовження табл. 5.6

1	2	3	4
ДАТ ден, мм рт. ст.	93 (85; 98)	94 (85; 99)	0,45
ДАТ ніч, мм рт. ст.	81 (74; 85)	80 (71; 85)	0,55
ПАТ доб, мм рт. ст.	60 (55; 65)	63 (58; 65)	0,34
ПАТ ден, мм рт. ст.	60 (53; 66)	61 (56; 65)	0,43
ПАТ ніч, мм рт. ст.	60 (53; 67)	63 (57; 71)	0,21
СерАТ доб, мм рт. ст.	107 (103; 112)	108 (103; 112)	0,69
СерАТ ден, мм рт. ст.	112 (104; 117)	113 (107; 119)	0,44
СерАТ ніч, мм рт. ст.	100 (92; 105)	99 (92; 105)	0,92
ІНТ доб, %	35 (30; 38)	38 (30; 42)	0,22
ІНТ ден, %	37 (32; 42)	39 (30; 48)	0,57
ІНТ ніч, %	33 (25; 41)	37 (27; 44)	0,28
ВСАТ доб, мм рт. ст.	17 (15; 20)	17 (14; 19)	0,97
ВСАТ ден, мм рт. ст.	16 (14; 20)	15 (13; 18)	0,38
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	15 (11; 17)	14 (11; 17)	0,98
ВДАТ доб, мм рт. ст.	13 (12; 16)	14 (12; 16)	0,86
ВДАТ ден, мм рт. ст.	12 (11; 13)	12 (10; 15)	0,94
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	9 (7; 13)	10 (8; 13)	0,61
ДІ САТ, %	10 (3; 13)	9 (6; 13)	0,34
ДІ ДАТ, %	14 (10; 19)	15 (12; 19)	0,75
ШРП САТ, мм рт.ст./год	8 (6; 10)	9 (6; 12)	0,34
ШРП ДАТ, мм рт.ст./год	7 (5; 9)	7 (4; 9)	0,92

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney

U test

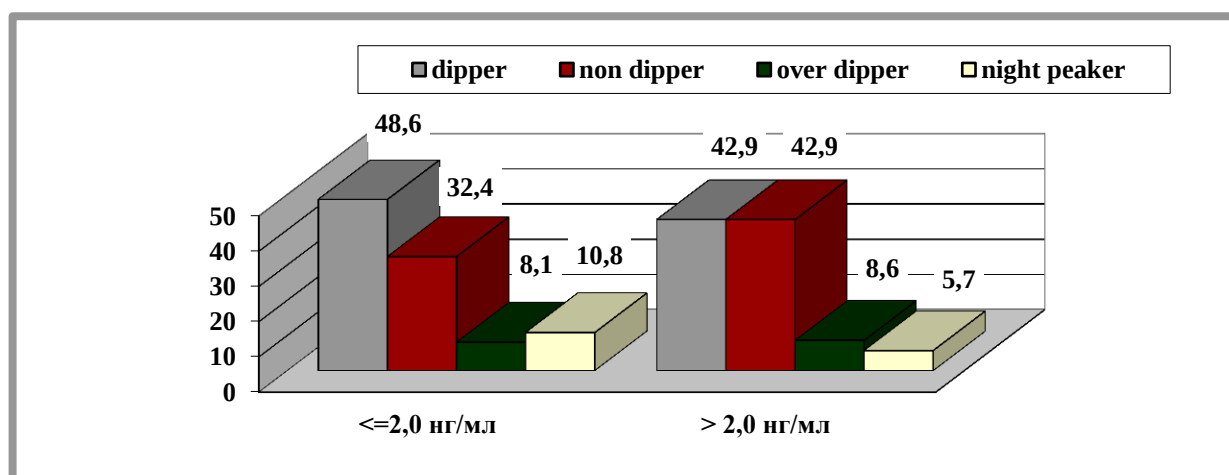


Рисунок 5.3 – Розподіл добового профілю САТ (у %) при різних рівнях галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

Нами також не виявлено достовірних відмінностей в частоті реєстрації різних добових профілів АТ, які визначені для змін САТ і ДАТ (рис. 5.3-5.4).

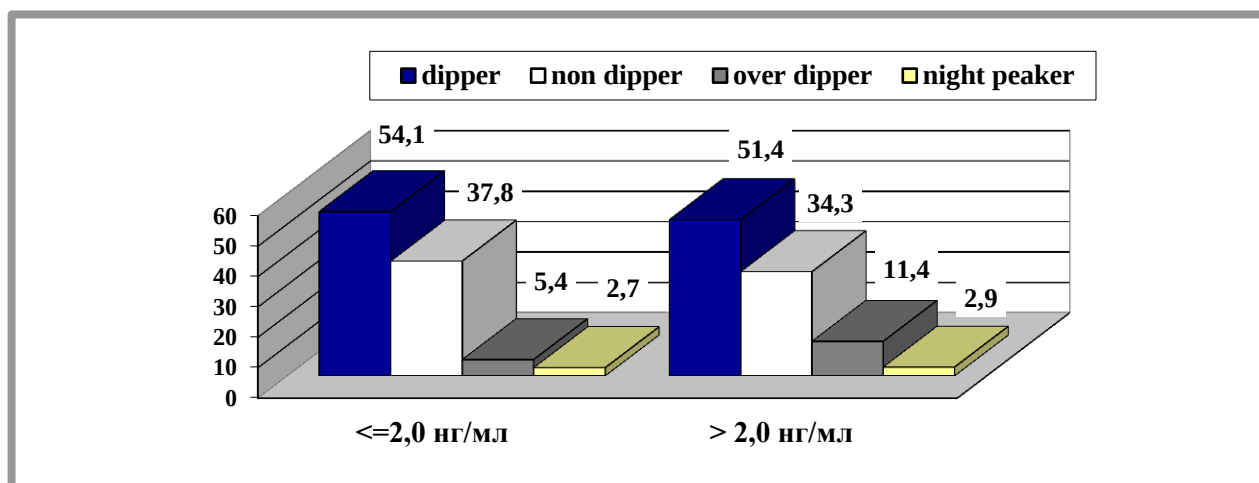


Рисунок 5.4 – Розподіл добового профілю ДАТ (у %) при різних рівнях галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

У свою чергу аналіз показників добової регуляції АТ у залежності від рівня альдостерону (табл. додатку Б.5.4) показав практично однакову картину зі змінами, які виявлені при попередньому аналізі показників у залежності від рівня галектину-3 (табл. додатку Б.5.3). Так, в ході аналізу було виявлено, що в пацієнтів з ВП, на відміну від хворих з ВН рівнем альдостерону, визначали достовірне ($p<0,05$) збільшення лише величин САТ ніч і ІНТ ніч. Останнє демонструвало, що помірне збільшення альдостерону (206-325 пг/мл) у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку асоційовано, насамперед, зі зміною нічних параметрів добової регуляції АТ. Спостерігали, що значно більше достовірних змін було визначено в групі пацієнтів з ВВ, у порівнянні з хворими з ВН рівнем альдостерону, а саме в цих пацієнтів було отримано суттєве ($p<0,05$) збільшення величин ЧСС ніч і ЧСС ден, САТ доб, САТ ден і САТ ніч, ДАТ доб і ДАТ ніч, Сер АТ ден, Сер АТ доб і Сер АТ ніч, ІНТ доб, ІНТ ден і ІНТ ніч, ВСАТ ніч, ШРП САТ і ШРП ДАТ та зменшення ДІ САТ і ДІ САТ. Отримані дані підтверджували факт тотального порушення показників ДМАТ у пацієнтів з ВВ рівнем альдостерону. Також, в пацієнтів з ВВ, у порівнянні з хворими ВП рівнем гормону, спостерігали достовірне збільшення

величин САТ доб, САТ ден і САТ ніч, ДАТ ніч, Сер АТ ден, ІНТ ден і ІНТ ніч, ДІ ДАТ. Останній факт підтверджував думку про те, що добовий рівень АТ є досить чутливим маркером до рівня альдостерону.

Результати розподілу різних циркадних профілів АТ у групах з різним рівнем альдостерону наведені на рис. 5.5-5.6. Так, аналіз за рівнем САТ свідчив, що в хворих з ВН рівнем альдостерону спостерігали суттєво нижчу частоту випадків з злоякісним профілем «non dipper» як по відношенню до хворих з ВП, так і ВВ рівнем гормону (26,9% проти 50,0% і 52,9% відповідно, $p<0,05$). У пацієнтів з ВН рівнем альдостерону спостерігали суттєве збільшення частоти випадків з профілем «over dipper», у порівнянні з хворими з ВВ рівнем гормону, у яких цей профіль не зареєстрований в жодному випадку (11,5% проти 0, $p=0,04$).

Дещо по-іншому виглядала ситуація при аналізі циркадних профілів за рівнем ДАТ. Так, у пацієнтів з ВН, у порівнянні з ВП і ВВ рівнем альдостерону, спостерігали достовірне збільшення профілю «dipper» (57,7% проти 31,7% і 32,4% відповідно, $p<0,05$). У свою чергу несприятливий профіль «non dipper» достовірно частіше реєстрували в пацієнтів з ВВ, у порівнянні з хворими з ВН рівнем гормону (58,8% проти 30,8%, $p=0,04$).

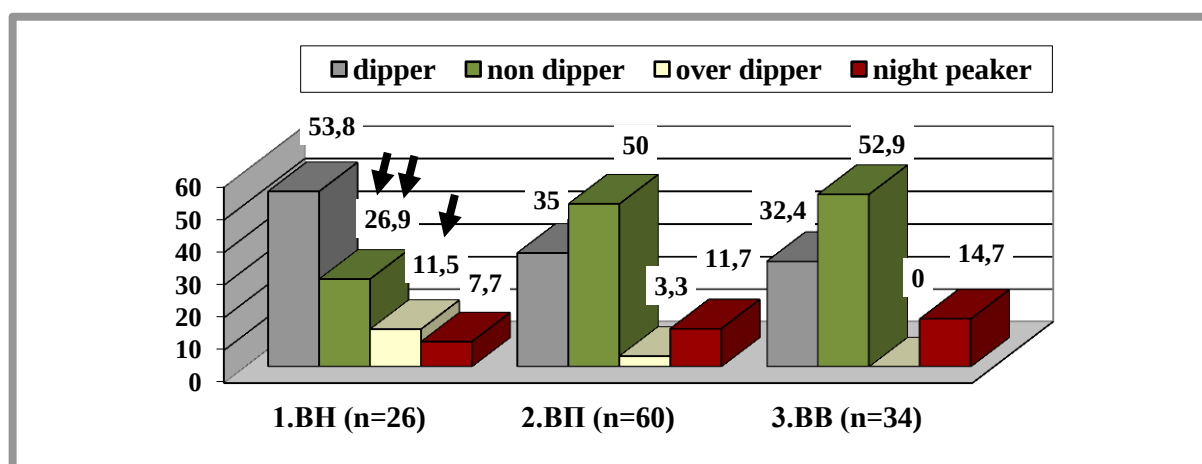


Рисунок 5.5 – Розподіл добового профілю САТ (у %) при різних рівнях альдостерону

Примітка. Двома стрілками позначена статистично значима різниця відсотків з ВП і ВВ та однією – з ВВ рівнем альдостерону розрахована за критерієм χ^2 ($p<0,05$).

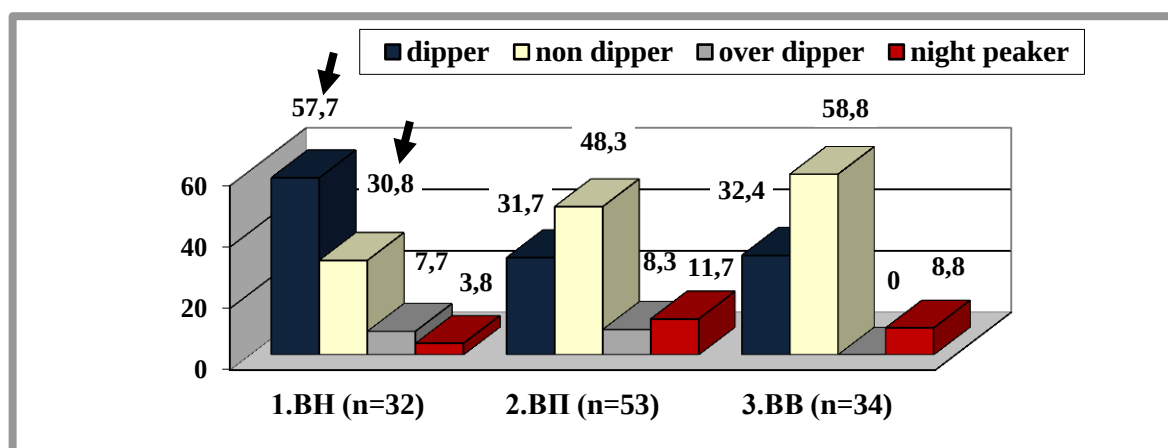


Рисунок 5.6 – Розподіл добового профілю ДАТ (у %) при різних рівнях альдостерону

Примітка. Стрілками позначена статистично значима різниця відсотків з ВВ рівнем галектину-3 розрахована за критерієм χ^2 .

Аналіз показників ДМАТ у двох групах альдостерону після попереднього вирівнювання величини галектину-3 (табл. 5.8) продемонстрував, що в пацієнтів з вищим рівнем альдостерону (> 290 пг/мл) спостерігали достовірне ($p < 0,05$) збільшення величини ЧСС ден і ЧСС ніч при суттєво не зміненому Ці, САТ доб, ДАТ ден, ДАТ ніч, Сер АТ доб і Сер АТ ніч, ІНТ ден, ВСАТ доб і ВСАТ ніч, ВДАТ ніч, ШРП САТ і ШРП ДАТ та зменшення величин Ді САТ і Ді ДАТ у порівнянні з пацієнтами з нижчим рівнем (≤ 290 пг/мл) гормону.

Таблиця 5.8 – Показники ДМАТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку у залежності від плазмового рівня альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

Показники ДМАТ	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл		Р
	≤ 290 (n=30)	> 290 (n=41)	
Рівень галектину-3, пг/мл	1,87 (1,45; 2,17)	2,05 (1,44; 2,22)	0,41
1	2	3	4
ЧСС ден	70 (68; 76)	78 (75; 81)	0,005
ЧСС ніч	60 (55; 64)	67 (59; 71)	0,02
Ці, ум. од.	1,17 (1,09; 1,29)	1,16 (1,10; 1,32)	0,75
САТ доб, мм рт. ст.	146 (141; 154)	154 (143; 159)	0,04

Продовження табл. 5.8

1	2	3	4
САТ ден, мм рт. ст.	151 (143; 158)	155 (145; 166)	0,21
САТ ніч, мм рт. ст.	139 (132; 146)	141 (132; 153)	0,63
ДАТ доб, мм рт. ст.	90 (82; 92)	92 (84; 95)	0,58
ДАТ ден, мм рт. ст.	92 (85; 96)	98 (92; 104)	0,03
ДАТ ніч, мм рт. ст.	81 (72; 84)	87 (80; 88)	0,02
ПАТ доб, мм рт. ст.	58 (55; 64)	62 (55; 68)	0,13
ПАТ ден, мм рт. ст.	59 (52; 62)	60 (54; 65)	0,67
ПАТ ніч, мм рт. ст.	60 (56; 64)	63 (57; 70)	0,44
СерАТ доб, мм рт. ст.	105 (102; 112)	113 (107; 120)	0,03
СерАТ ден, мм рт. ст.	109 (104; 117)	114 (107; 120)	0,22
СерАТ ніч, мм рт. ст.	96 (90; 105)	108 (98; 114)	0,04
ІНТ доб, %	34 (30; 40)	38 (33; 45)	0,11
ІНТ ден, %	35 (31; 42)	43 (36; 50)	0,03
ІНТ ніч, %	32 (31; 41)	37 (28; 42)	0,17
ВСАТ доб, мм рт. ст.	14 (14; 18)	20 (16; 24)	0,04
ВСАТ ден, мм рт. ст.	14 (14; 19)	16 (14; 20)	0,30
ВДАТ доб, мм рт. ст.	14 (12; 16)	14 (12; 17)	0,97
ВДАТ ден, мм рт. ст.	12 (11; 15)	12 (11; 16)	1,00
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	7 (6; 13)	12 (8; 15)	0,04
ДІ САТ, %	13 (7; 16)	6 (2; 8)	0,006
ДІ ДАТ, %	16 (11; 22)	9 (6; 15)	0,02
ШРП САТ, мм рт.ст./год	6 (4; 10)	12 (9; 16)	0,009
ШРП ДАТ, мм рт.ст./год	4 (2; 8)	9 (5; 11)	0,04

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Результати розподілу циркадних профілів САТ (рис. 5.7) свідчили, що в пацієнтів з рівнем альдостерону ≤ 290 пг/мл, у порівнянні з хворими з рівнем гормону > 290 пг/мл, спостерігали достовірно вищу частоту випадків з нормальним профілем «dipper» (63,3% проти 36,6%, $p=0,03$). У свою чергу дані розподілу за рівнем ДАТ (рис. 5.8) показали суттєве зменшення частоти випадків з профілем «non dipper» (20,0% проти 43,9%, $p=0,03$) і збільшення – «over dipper» (16,7% проти 2,4%, $p=0,04$) у пацієнтів з рівнем ≤ 290 пг/мл у порівнянні з групою хворих з рівнем гормону > 290 пг/мл.

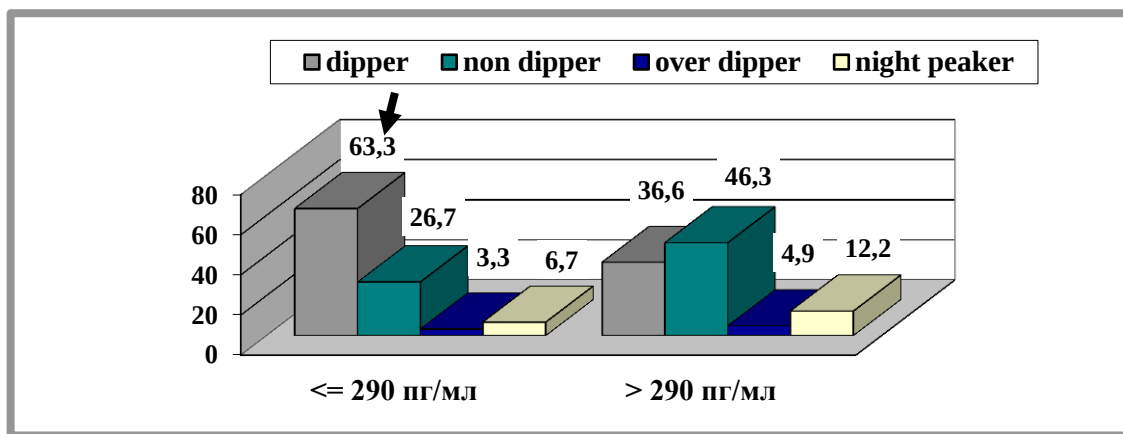


Рисунок 5.7 – Розподіл добового профілю САТ (у %) при різних рівнях альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

Примітка. Стрілками позначена статистично значима різниця відсотків з іншою групою розрахована за критерієм χ^2 , $p=0,03$.

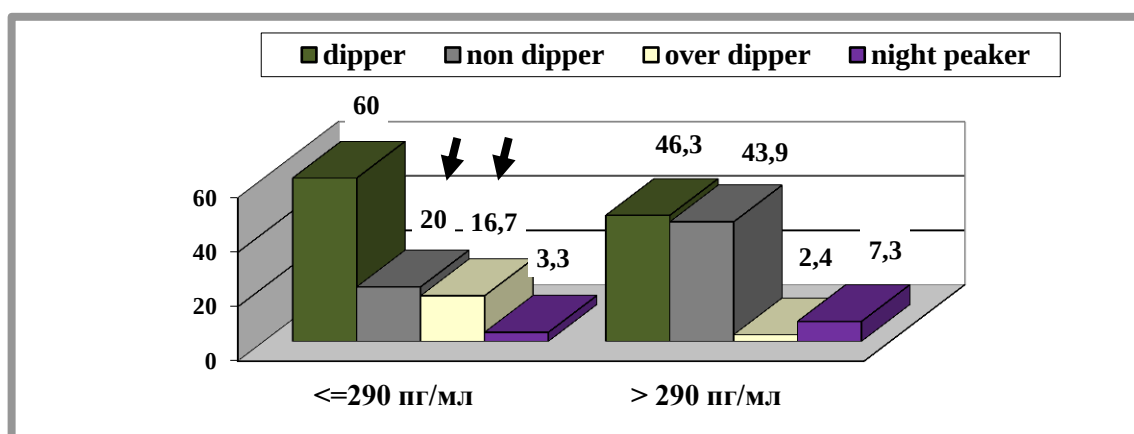


Рисунок 5.8 – Розподіл добового профілю ДАТ (у %) при різних рівнях альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

Примітка. Стрілками позначена статистично значима різниця відсотків з іншою групою розрахована за критерієм χ^2 , $p=0,03$ і $0,04$ відповідно.

Отже, у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ВВ і ВП плазмовий рівень галектину-3, на відміну від його ВН рівня, асоціюється: із суттєво вищими величинами офісних показників САТ, ДАТ, ВСАТ і ЧСС; із значним порушенням показників за даними ДМАТ, а саме, достовірного збільшення величин ЧСС ден і ЧСС ніч, САТ доб, САТ ден і САТ ніч, ДАТ доб, ДАТ ден і ДАТ ніч, Сер АТ ден і Сер АТ ніч, ІНТ доб, ІНТ ден і ІНТ ніч, ВСАТ ніч, ВДАТ доб і ВДАТ ніч та

зменшенням ЦІ і ДІ ДАТ; із збільшенням частоти реєстрації патологічного профілю «non dipper» і зменшенням фізіологічного – «dipper» за змінами як САТ, так і ДАТ.

Показана втрата зв'язку рівня галектину-3 з показниками офісного вимірювання і 24-годинного моніторування АТ при аналізі в групах з його значенням $\leq 2,0$ і $> 2,0$ пг/мл і вирівнюванні величини альдостерону, що ставить під сумнів прямий патофізіологічний зв'язок галектину-3 з показниками офісного і показниками ДМАТ.

У пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ВВ і ВП плазмовий рівень альдостерону, на відміну від його ВН рівня, асоціюється: із суттєво вищими величинами офісних показників САТ, ДАТ, ВСАТ і ВДАТ, ЧСС і співвідношення ЧСС/ПАТ; із значним порушенням показників АТ за даними 24-годинного моніторування, що визначається достовірним збільшенням величин ЧСС ден і ЧСС ніч, САТ доб, САТ ден і САТ ніч, ДАТ доб і ДАТ ніч, Сер АТ доб, Ср АТ ден і Сер АТ ніч, ІНТ доб, ІНТ ден і ІНТ ніч, ВСАТ ніч, ШРП САТ і ШРП ДАТ та зменшенням ДІ САТ ДІ ДАТ; із збільшенням частоти реєстрації патологічного профілю «non dipper» і зменшенням – «over dipper» за змінами САТ; із збільшенням частоти реєстрації патологічного профілю «non dipper» і зменшенням нормального профілю «dipper» за оцінкою ДАТ.

Доведений зв'язок рівня альдостерону зі змінами показників АТ при аналізі в групах з рівнем гормону ≤ 290 і > 290 пг/мл і вирівнюванні величини галектину-3. Отримано, що плазмовий рівень альдостерону > 290 пг/мл був асоційований з суттєво вищими величинами офісного САТ, ДАТ ВСАТ, ЧСС і співвідношення ЧСС/ПАТ; збільшенням величин ЧСС ден і ЧСС ніч при суттєво не зміненому ЦІ, САТ доб, ДАТ ден, ДАТ ніч, Сер АТ доб і Сер АТ ніч, ІНТ ден, ВСАТ доб і ВСАТ ніч, ВДАТ ніч, ШРП САТ і ШРП ДАТ та зменшенні величин ДІ САТ і ДІ ДАТ за даними 24-годинного моніторування АТ; зменшенням частоти реєстрації випадків з нормальним профілем «dipper» за змінами САТ і збільшенням частоти випадків з профілем «non dipper» та зменшенням – «over dipper», оцінених за змінами ДАТ. Останні дані чітко демонструють наявність патофізіологічного зв'язку

плазмового рівня альдостерону з рівнем АТ у хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

5.2 Структурно-функціональний стан міокарда і сонних артерій у пацієнтів на ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 і альдостерону

Аналіз структурно-функціональних показників серця, проведений в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 (табл. додатку Б.5.5) свідчив, що в пацієнтів з ВВ, в порівнянні з ВП і ВН рівнем нейrogормону, спостерігали достовірно більші розміри ТМШПд (11,6 проти 11,0 і 11,0 мм, $p=0,04$ і $0,02$ відповідно), величини ОЛП (67 проти 63 і 62 мл, $p=0,05$ і $0,03$ відповідно), ІЛП (22 проти 18 і 19 мм/м², $p=0,0003$ і $0,005$ відповідно) і ІОЛП (16 проти 14 і 15 мл/м^{2,7}, $p=0,001$ і $<0,0001$ відповідно). Також, у пацієнтів з ВВ, у порівнянні з ВН рівнем галектину-3, реєстрували збільшення величини ІЛП (10 проти 8 мм/м^{2,7}, $p=0,04$) і ІОЛП (16 проти 14 мл/м^{2,7}, $p=0,03$) розрахові на зріст пацієнтів у ступені ^{2,7}.

Таким чином, ВВ плазмова концентрація галектину-3 у хворих з ГХ II стадії молодого і середнього віку асоційована, насамперед, з ЕхоКГ-ознаками гіпертрофії стінок ЛШ і гемодинамічного перевантаження ЛП, а саме збільшенням об'єму ЛП та його індексів, розрахованих як на площу тіла, так і на зріст пацієнтів у ступені ^{2,7}.

Аналіз структурно-функціональних показників проводили в групах хворих з різним плазмовим рівнем галектину-3 (≤ 2 і > 2 нг/мл) після попереднього вирівнювання груп за величиною альдостерону (табл. 5.10). Проведений аналіз свідчив, що у разі рівня > 2 нг/мл, в порівнянні з хворими з рівнем нейrogормону ≤ 2 нг/мл, спостерігали суттєво вищі величини 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}, $p=0,03$).

Таблиця 5.10 – Структурно-функціональні показники серця в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл		Р
	≤ 2,0 (n=48)	> 2,0 (n=47)	
Рівень альдостерону, нг/мл	276 (234; 308)	303 (256; 311)	0,16
КДР, мм	49 (41; 52)	49 (47; 50)	0,45
КСР, мм	31 (27; 32)	33 (30; 34)	0,02
ТЗЛШД, мм	11,0 (10,0; 11,8)	11,5 (11,0; 12,2)	0,01
ТМШПД, мм	10,6 (10,0; 11,2)	11,2 (10,6; 12,0)	0,02
ДА, мм	32 (30; 34)	35 (33; 37)	0,04
ПШ, мм	27 (23; 28)	27 (26; 29)	0,29
ПП, мм	31 (30; 32)	33 (32; 35)	0,003
КДР/ПШ	1,78 (1,51; 2,00)	1,81 (1,60; 2,00)	0,87
ВТМ	0,45 (0,41; 0,51)	0,45 (0,41; 0,50)	0,83
ІММЛШ, г/м ²	113 (82; 140)	122 (103; 135)	0,22
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	46 (34; 59)	56 (46; 63)	0,04
ФВ, %	60 (60; 64)	60 (57; 64)	0,60
МСс, (дин/см ²)	173 (157; 210)	197 (179; 219)	0,004
МСд, (дин/см ²)	139 (105; 170)	154 (136; 165)	0,03
ЛП, мм	36 (33; 39)	37 (35; 40)	0,22
ОЛП, мл	61 (54; 67)	66 (59; 72)	0,02
ІЛП, мм/м ²	20 (18; 21)	19 (17; 20)	0,51
ІЛП, мм/м ^{2,7}	7 (7; 8)	9 (8; 10)	0,04
ІОЛП, мл/м ²	32 (28; 35)	35 (32; 37)	0,03
ІОЛП, мл/м ^{2,7}	13 (12; 15)	16 (14; 18)	0,05
ЛП/КДР	0,76 (0,72; 0,82)	0,75 (0,72; 0,81)	0,68
ЛП/ДА	1,06 (1,01; 1,17)	1,11 (0,97; 1,21)	0,64
ЛП/ПП	1,14 (1,05; 1,24)	1,13 (1,02; 1,24)	0,47

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Отримані дані свідчили, що плазмовий рівень галектину-3 > 2,0 нг/мл у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку асоційований з суттєвим збільшенням розмірів ДА, правих і лівих камер серця, величини ІММЛШ та

зростанням систолічного і діастолічного міокардіального стресу. Останнє демонструє вагомий патофізіологічний вплив галектину-3 на процеси ремоделювання серця в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Аналіз структурно-функціональних показників серця в залежності від плазмового рівня альдостерону (табл. додатку Б.5.6) продемонстрував три категорії змін. Так, у пацієнтів з ВП і ВВ, на відміну від ВН рівня альдостерону, спостерігали достовірне збільшення розміру ПШ (27 і 28 проти 25 мм, $p=0,02$ і $0,04$ відповідно) і співвідношення КДР/ПШ (1,81 і 1,84 проти 1,90, $p=0,01$ і $0,04$ відповідно). У свою чергу величина ІММЛШ (124 проти 111 г/м², $p=0,008$) і співвідношення ЛП/ПП (1,21 проти 1,12, $p=0,03$) були достовірно вищими при ВВ у порівнянні лише з ВН рівнем нейrogормону. У той же час при ВВ, у порівнянні з ВН і ВП рівнями, реєстрували суттєве збільшення величини МСд (163 проти 144 і 148 дин/см², $p=0,007$ і $0,02$ відповідно), ІЛП (21 проти 18 і 19 мм/м², $p=0,007$ і $<0,0001$ відповідно) і ІОЛП (36 проти 30 і 33 мл/м², $p<0,0001$ і $0,04$ відповідно).

Отримані результати порівняння структурно-функціональних параметрів при різних плазмових рівнях альдостерону після попереднього вирівнювання за величиною галектину-3 (табл. 5.12) показали лише достовірне збільшення величини ІЛП (20 проти 18 мм/м², $p=0,001$) і ІОЛП (35 проти 32 мл/м², $p=0,01$) при вищому (> 290 пг/мл) у порівнянні з нищим рівнем альдостерону (≤ 290 пг/мл).

Таблиця 5.12 – Структурно-функціональні показники серця в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл		Р
	≤ 290 (n=40)	> 290 (n=47)	
Рівень галектину-3, нг/мл	1,83 (1,47; 2,20)	2,16 (1,45; 2,33)	0,12
1	2	3	4
КДР, мм	48 (44; 51)	50 (47; 52)	0,25
КСР, мм	31 (30; 34)	31 (28; 34)	0,84
ТЗЛШд, мм	11,0 (9,0; 12,0)	11,2 (10,0; 12,0)	0,29
ТМШПд, мм	11,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 12,0)	0,68

Продовження табл. 5.12

1	2	3	4
ДА, мм	33 (31; 35)	34 (32; 36)	0,27
ПШ, мм	26 (23; 27)	26 (22; 29)	0,82
ПП, мм	31 (31; 34)	31 (31; 32)	0,07
КДР/ПШ	1,87 (1,65; 2,03)	1,85 (1,66; 2,26)	0,48
ВТМ	0,45 (0,42; 0,49)	0,47 (0,41; 0,52)	0,93
ІММЛШ, г/м ²	123 (87; 153)	119 (95; 144)	0,66
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	52 (34; 64)	51 (43; 68)	0,62
ФВ, %	60 (58; 63)	58 (56; 62)	0,65
МСс, (дин/см ²)	200 (168; 219)	185 (169; 212)	0,64
МСд, (дин/см ²)	142 (108; 176)	154 (131; 178)	0,33
ЛП, мм	37 (34; 39)	37 (33; 40)	0,92
ОЛП, мл	63 (59; 66)	65 (60; 71)	0,38
ІЛП, мм/м ²	18 (17; 20)	20 (18; 21)	0,001
ІЛП, мм/м ^{2,7}	8 (7; 9)	8 (8; 9)	0,97
ІОЛП, мл/м ²	32 (29; 35)	35 (32; 36)	0,01
ІОЛП, мл/м ^{2,7}	14 (13; 15)	15 (14; 16)	0,66
ЛП/КДР	0,75 (0,73; 0,81)	0,77 (0,71; 0,81)	0,78
ЛП/ДА	1,11 (1,03; 1,22)	1,10 (1,00; 1,17)	0,32
ЛП/ПП	1,13 (1,03; 1,23)	1,19 (1,07; 1,27)	0,23

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Отже, слід було визнати той факт, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку, плазмовий рівень альдостерону асоційований, насамперед, з гемодинамічним перевантаженням ЛП і в меншій мірі, ніж рівень галектину-3, зі змінами інших структурно-функціональних параметрів серця.

Аналіз розподілу типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гапау у залежності від плазмового рівня галектину-3 (рис. 5.9) показав, що в разі ВВ, на відміну від ВН рівня нейрогормону, визначали суттєве зростання випадків з найбільш проблемним типом ремоделювання – КГ ЛШ (65,9% проти 44,2%, $p=0,04$). Натомість НГ ЛШ суттєво рідше реєструвалась при ВВ, у порівнянні з ВН і ВП рівнями галектину-3 (2,3% проти 16,3% і 16,4%, $p=0,02$ і $0,02$ відповідно). Таким чином, отримані дані переконували в наявності певної асоціації плазмового рівня галектину-3 з важкістю структурно-геометричного ремоделювання ЛШ.

Аналіз проведений після попереднього вирівнювання груп за величиною альдостерону (рис. 5.10) статистично підтвердив факт наявності певної асоціації рівня галектину-3 з характером структурного ремоделювання ЛШ. Так, у пацієнтів з рівнем галектину $> 2,0$ нг/мл, у порівнянні з рівнем $\leq 2,0$ нг/мл, спостерігали суттєве збільшення випадків з КГ ЛШ (57,4% проти 35,4%, $p=0,03$) і зменшення – з НГ ЛШ (2,1% проти 14,6%, $p=0,03$).

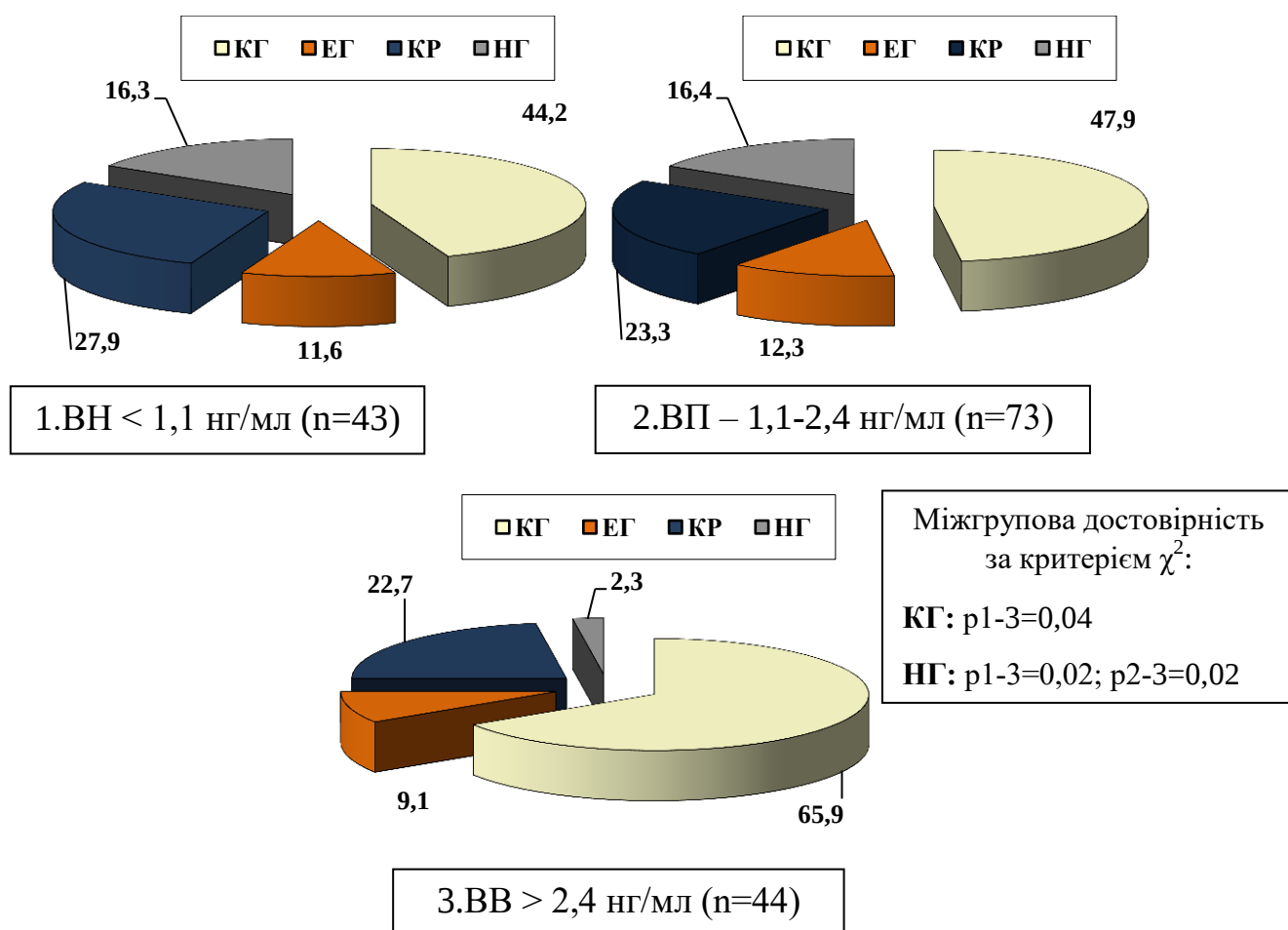


Рисунок 5.9 – Розподіл (у %) типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Galectin-3 в залежності від плазмового рівня галектину-3

Примітки: КГ – концентрична гіпертрофія, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія, КР – концентричне ремоделювання, НГ – нормальна геометрія.

Звертало увагу, що аналогічні дані були отримані і при порівнянні результатів у залежності від плазмового рівня альдостерону (рис. 5.11). Спостерігалось, що у разі ВВ рівня реєстрували суттєве зростання випадків з КГ ЛШ в порівнянні лише з

ВН рівнем (65,9% проти 42,5%, $p=0,04$), в той час як зменшення випадків з НГ ЛШ у порівнянні вже з ВН і ВП рівнями нейrogормону (2,4% проти 20,0% і 13,9%, $p=0,01$ і $0,04$ відповідно).

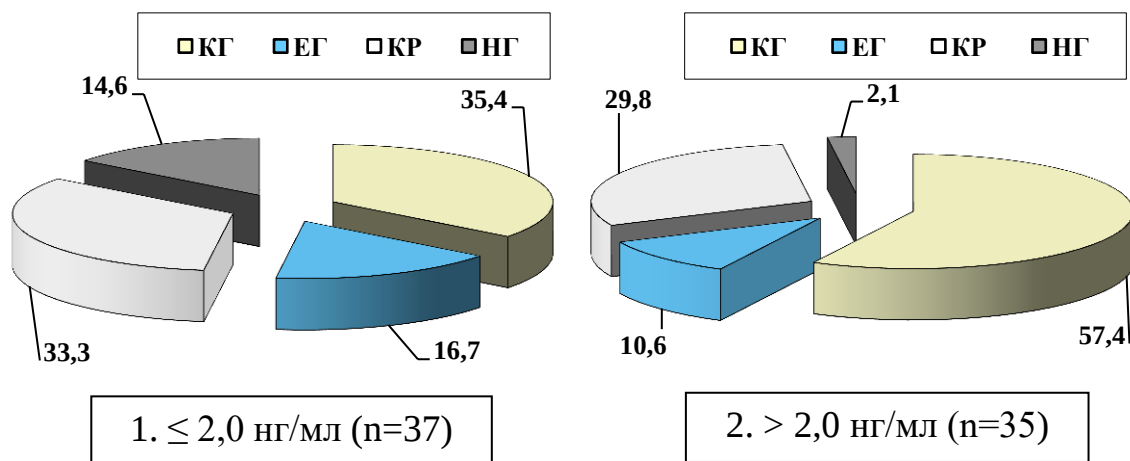


Рисунок 5.10 – Розподіл (у %) типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за G1a1a в залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

Примітки: 1. Міжгрупова достовірність за критерієм χ^2 – КГ: $p=0,03$; 2.НГ: $p=0,03$.

У свою чергу більш принциповий для нас аналіз впливу рівня альдостерону на характер структурного ремоделювання ЛШ після вирівнювання груп за величиною галектину-3 (рис. 5.12) показав відсутність статистично значимих розбіжностей ($p>0,10$) в розподілі різних типів ремоделювання ЛШ, що свідчило за менш переконливу прореомодельовуючу роль альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії.

Результати аналізу фактичних показників ДТК в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 (табл. додатку Б.5.7) свідчив, що в разі ВВ, на відміну від ВН рівня галектину-3, спостерігали суттєве збільшення Va (1,04 проти 0,90 м/с, $p=0,04$) і зменшення співвідношення Ve/Va (0,95 проти 1,16, $p=0,009$). Натомість у разі ВВ, у порівнянні як з ВН, так і ВП рівнем нейrogормону, було визначено збільшення величини ДТ (182 проти 170 і 174 мс, $p=0,02$ і $0,05$) і E/e' серед (8,3 проти 6,3 і 6,5, $p=0,006$ і $0,004$).

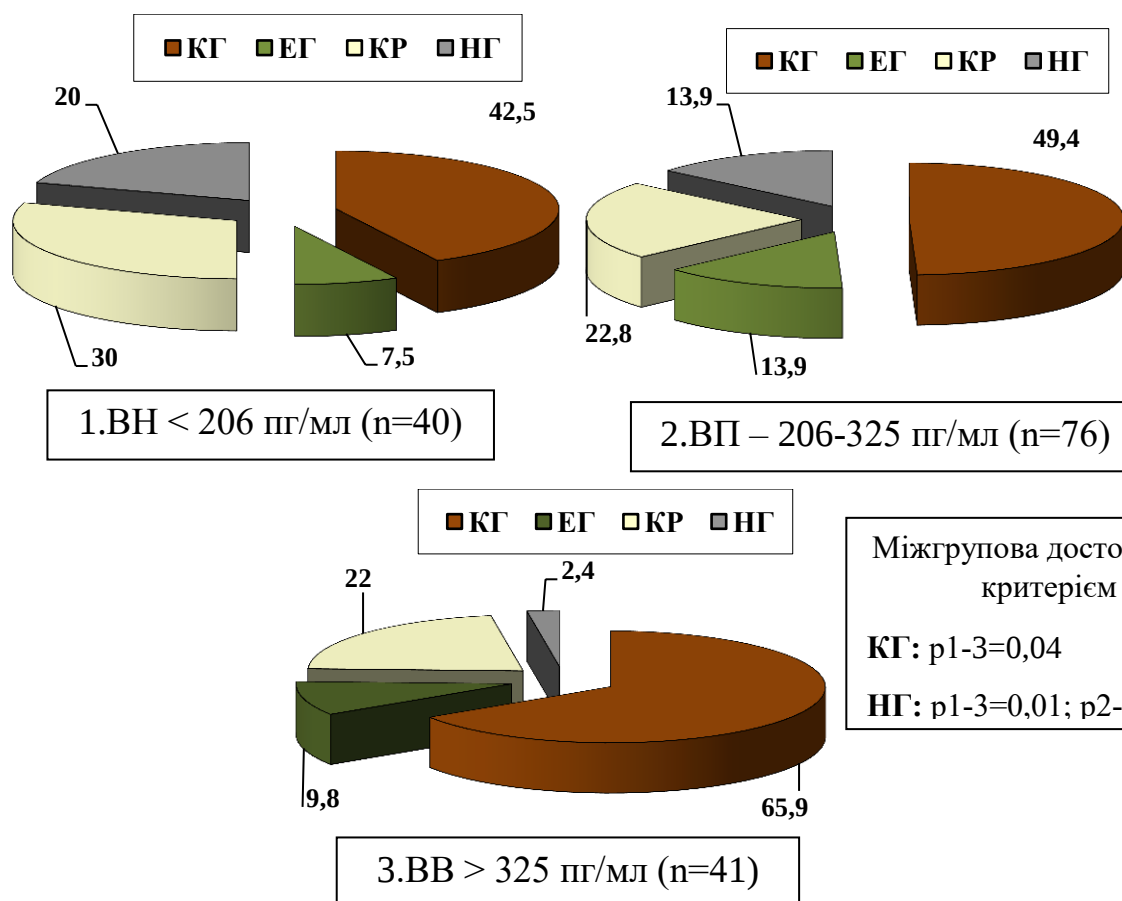


Рисунок 5.11 – Розподіл (у %) типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganaui в залежності від плазмового рівня альдостерону

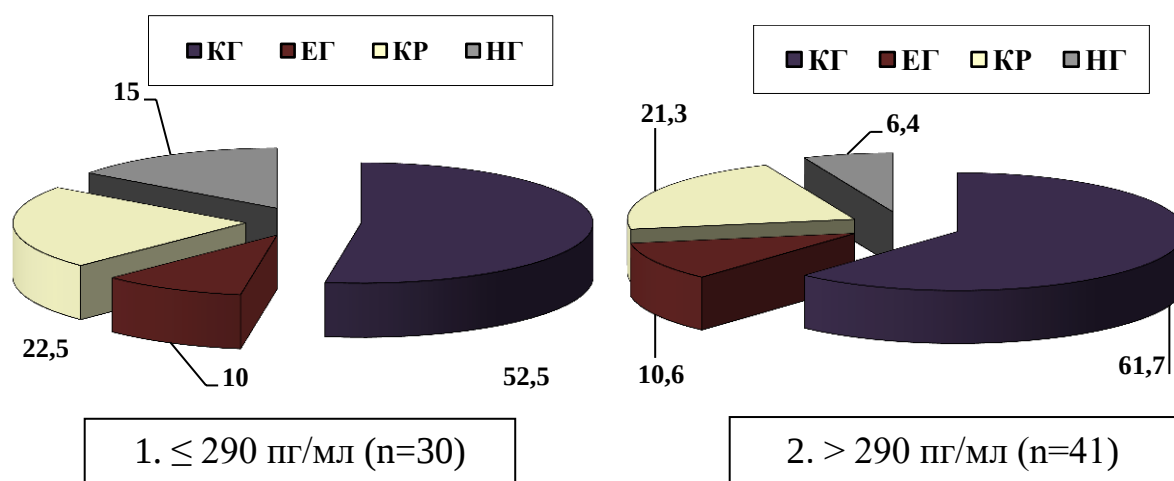


Рисунок 5.12 – Розподіл (у %) типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganaui в залежності від плазмового рівня альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

Ще більш переконливими виглядали дані, які демонстрували певну асоціацію рівня галектину-3 з порушеннями діастолічної функції ЛШ (табл. 5.14). Спостерігалось, що в разі більш високого рівня нейрогормону, у порівнянні з більш низьким (> 2 проти ≤ 2 нг/мл), реєстрували суттєво вищі величини Va (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 зменшення – Ve (0,95 проти 1,10 м/с, $p=0,02$) і Ve/Va (0,90 проти 1,18, $p=0,0006$). Останнє наводило на думку про суттєвий патогенетичний вплив плазмового рівня галектину-3 на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ у хворих ГХ II стадії молодого і середнього віку.

У свою чергу, аналіз показників ДТК в залежності від плазмового рівня альдостерону (табл. додатку Б.5.8) показав наступне: у разі ВП, у порівнянні з ВН рівнем нейрогормону, визначали суттєве збільшення величини Va (0,98 проти 0,86 м/с, $p=0,04$) і зменшення співвідношення Ve/Va (1,03 проти 1,19, $p=0,04$). У разі ВВ, у порівнянні з ВП і ВН рівнем, реєстрували збільшення величини IVRT (87 проти 77 і 76 мс, $p=0,03$ і $0,01$ відповідно), DT (186 проти 170 і 175 мс, $p=0,007$ і $0,04$ відповідно), E/e' серед (8,5 проти 6,2 і 6,6, $p<0,0001$ і $0,0008$ відповідно) і зменшення співвідношення Ve/Va (0,90 проти 1,19 і 1,03, $p=0,002$ і $0,05$). Крім того, при ВВ, у порівнянні з ВН рівнем альдостерону, було визначено суттєве зменшення величини Ve (0,92 проти 1,10 м/с, $p=0,03$) і збільшення Va (1,06 проти 0,86 м/с, $p=0,008$).

Таблиця 5.14 – Показники ДТК в в залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл		P
	$\leq 2,0$ (n=48)	$> 2,0$ (n=47)	
Рівень альдостерону, пг/мл	276 (234; 308)	303 (256; 311)	0,16
Ve, м/с	1,10 (0,96; 1,24)	0,95 (0,88; 1,04)	0,02
Va, м/с	0,88 (0,80; 1,02)	1,05 (0,94; 1,18)	0,004
IVRT, мс	72 (69; 80)	84 (78; 92)	0,006
DT, мс	170 (166; 182)	182 (176; 190)	0,01
Ve/Va	1,18 (0,96; 1,32)	0,90 (0,84; 1,13)	0,0006
E/e' серед	6,0 (5,3; 6,8)	8,5 (6,8; 9,2)	<0,0001

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test.

Натомість порівняння проаналізованих показників у ракурсі більш високого і низького відносного рівня альдостерону при штучному вирівнюванні величини галектину-3 (табл. 5.16) показало відсутність будь-яких статистично значимих розбіжностей. Доцільно звернути увагу лише на тенденції до достовірності при порівнянні величин співвідношення V_e/V_a (1,08 проти 0,94, $p=0,06$). Отже, отримані нами дані демонструють відсутність переконливого патогенетичного впливу плазмового рівня альдостерону на показники діастолічної функції ЛШ в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку. У більшій мірі, згідно з отриманими нами даними, ці зміни обумовлені плазмовим рівнем галектину-3.

Таблиця 5.16 – Показники діастолічного трансмітрального кровоплину в залежності від плазмового рівня альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл		P
	≤ 290 (n=40)	> 290 (n=47)	
Рівень галектину-3, нг/мл	1,83 (1,47; 2,20)	2,16 (1,45; 2,33)	0,12
V_e , м/с	1,04 (0,90; 1,22)	0,96 (0,89; 1,20)	0,40
V_a , м/с	0,94 (0,84; 1,04)	1,02 (0,92; 1,10)	0,19
IVRT, мс	76 (70; 83)	80 (74; 85)	0,33
DT, мс	172 (168; 181)	179 (170; 184)	0,25
V_e/V_a	1,08 (0,90; 1,20)	0,94 (0,88; 1,18)	0,06
E/e' серед	7,0 (5,9; 7,9)	7,7 (6,3; 8,4)	0,10

Примітка. Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test

Аналіз типів ДТК, які відображали важкість порушення діастолічної функції ЛШ проводили за принципом, наведеним у розділі 4.2. Слід зауважити, що нами проаналізовано лише 2 типи – це нормальний (при відсутності діастолічних порушень) і ригідний (порушення релаксації або діастолічна дисфункція I типу). Інших, більш глибоких порушень діастолічної функції ЛШ, ми не спостерігали в обстежених нами пацієнтів.

Отже, проведений аналіз у залежності від плазмового рівня галектину-3 (рис. 5.13) показав достовірне зростання випадків з ригідним і зменшення – з

нормальним типом від груп з ВН і ВП до груп з ВВ рівнем нейrogормону – 72,1% і 76,7% проти 93,2% ($p=0,009$ і $0,02$ відповідно) і 27,9% та 23,3% проти 6,8% ($p=0,009$ і $0,02$ відповідно).

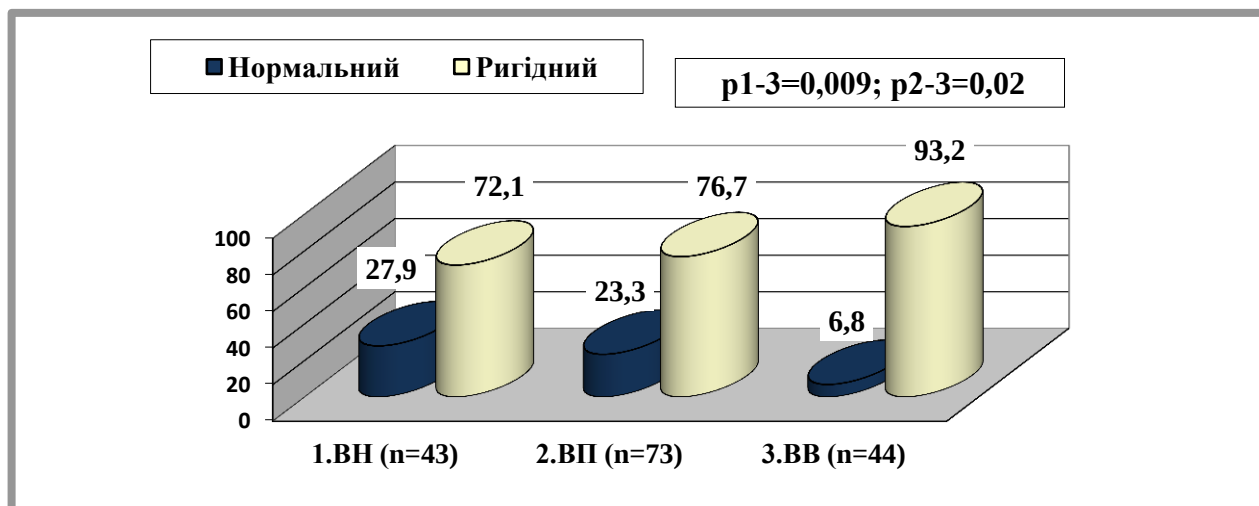


Рисунок 5.13 – Розподіл (у %) типів діастолічного трансмітрального кровоплину в залежності від плазмового рівня галектину-3

Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 .

Така ж закономірність зберігалась і після вирівнювання груп за величиною альдостерону (рис. 5.14). Так, у пацієнтів з рівнем галектину-3 > 2 нг/мл, у порівнянні з ≤ 2 нг/мл, визначали суттєве збільшення ригідного (91,5% проти 75,0%, $p=0,03$) і зменшення нормального типу ДТК (8,5% проти 25,0%, $p=0,03$).

Аналогічний аналіз у залежності від плазмового рівня альдостерону (рис. 5.15) свідчив про суттєве зростання випадків з ригідним і зменшення – з нормальним типом в групах з ВВ, у порівнянні лише з ВН рівнем нейrogормону – 90,2% проти 70,0%, $p=0,03$ і 30,0% проти 9,8%, $p=0,03$ відповідно. Звертав увагу той факт, що після виключення впливу галектину-3 і вирівнювання груп за його величиною (рис. 5.16) ця закономірність втрачала статистичну залежність і набувала характеру лише тенденції – 87,2% проти 72,5% і 12,8% проти 27,5% відповідно, $p=0,08$.

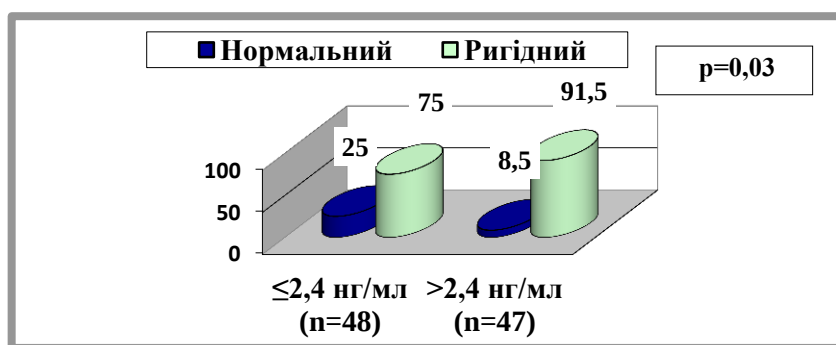


Рисунок 5.14 – Розподіл (у %) типів діастолічного трансмітрального кровоплину в залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону

Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 .

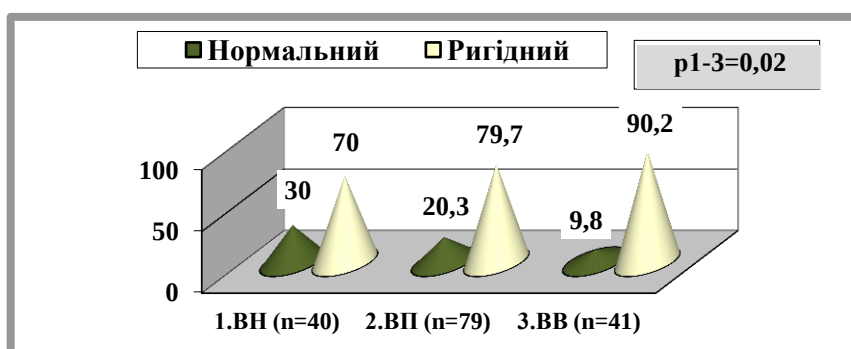


Рисунок 5.15 – Розподіл (у %) типів діастолічного трансмітрального кровоплину в залежності від плазмового рівня альдостерону

Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 .

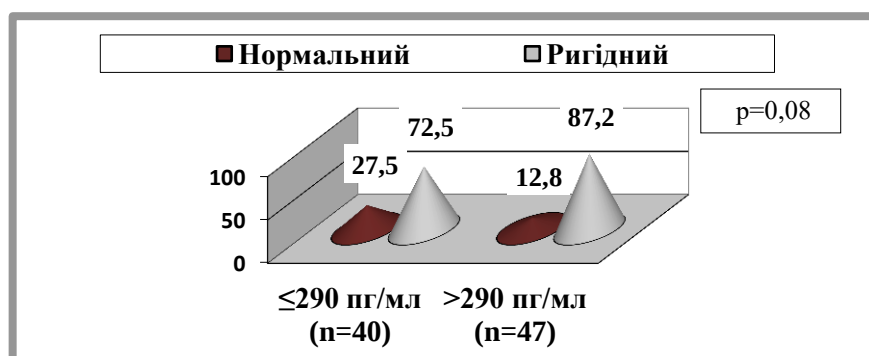


Рисунок 5.16 – Розподіл (у %) типів діастолічного трансмітрального кровоплину в залежності від плазмового рівня альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3

Примітка. Міжгрупова достовірність % розрахована за критерієм χ^2 .

Певну цікавість викликав у нас аналіз структурного стану СА (табл. 5.17) у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3 і альдостерону. Варто зазначити, що в жодного з обстежених нами пацієнтів ми не реєстрували наявності атеросклеротичних бляшок в басейні СА, тому структурний стан останніх визначали за величиною ТІМ.

Було виявлено, що як величина ТІМ, так і частота випадків з ТІМ > 0,9 мм мали певну залежність від величини плазмового рівня галектину-3. Так, у разі ВВ, на відміну від ВН і ВП рівня нейrogормону, визначалось суттєве збільшення величини ТІМ (1,00 проти 0,88 і 0,90 мм, $p=0,02$ і $0,04$ відповідно) і частоти випадків з ТІМ > 0,9 мм (61,4% проти 34,9% і 41,1%, $p=0,01$ і $0,03$ відповідно). Порівняння даних після попереднього вирівнювання груп за величиною альдостерону показало, що величина ТІМ (0,95 проти 0,85 мм, $p=0,01$) і частота випадків з ТІМ > 0,9 мм (51,1% проти 27,1%, $p=0,02$) були суттєво вищими при рівні галектину-3 > 2,0 нг/мл, у порівнянні з рівнем $\leq 2,0$ нг/мл.

Таблиця 5. 17 – Структурний стан сонних артерій у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від рівня галектину-3 і альдостерону

Категорії хворих	Величина ТІМ, мм	К-ть хворих з ТІМ > 0,9 мм
У залежності від плазмового рівня галектину-3		
1	2	3
1. ВН < 1,1 нг/мл (n=43)	0,88 (0,70; 0,94)	15 (34,9%)
2. ВП - 1,1-2,4 нг/мл (n=73)	0,90 (0,75; 1,06)	30 (41,1%)
3. ВВ > 2,4 нг/мл (n=44)	1,00 (0,84; 1,20)	27 (61,4%)
Р за Kruskal-Wallis ANOVA test і критерієм χ^2	P1-3= 0,02 p2-3= 0,04	P1-3= 0,01 p2-3= 0,03
У залежності від рівня галектину-3 після вирівнювання груп за величиною альдостерону		
$\leq 2,0$ нг/мл (n=48)	0,85 (0,70; 0,98)	13 (27,1%)
> 2,0 нг/мл (n=47)	0,95 (0,80; 1,15)	24 (51,1%)
Р за Mann-Whitney U test і критерієм χ^2	0,01	0,02

Продовження табл. 5.17

1	2	3
У залежності від плазмового рівня альдостерону		
1. ВН < 206 пг/мл (n=40)	0,88 (0,70; 1,10)	13 (32,5%)
2. ВП –206-325 пг/мл (n=79)	0,93 (0,80; 1,10)	34 (43,0%)
3. ВВ > 325 пг/мл (n=41)	1,00 (0,88; 1,23)	25 (61,0%)
Р за Kruskal-Wallis ANOVA test і критерієм χ^2	P1-3= 0,01	P1-3= 0,01 P2-3=0,06
У залежності від рівня альдостерону після вирівнювання груп за величиною галектину-3		
≤ 290 пг/мл (n=40)	0,90 (0,75; 1,10)	17 (42,5%)
> 290 пг/мл (n=47)	0,94 (0,80; 1,15)	21 (44,7%)
Р за Mann-Whitney U test і критерієм χ^2	НД	НД

Аналогічний аналіз даних у залежності від плазмового рівня альдостерону продемонстрував дещо інші статистичні закономірності. Спостерігалось, що величина ТІМ і частота випадків з ТІМ > 0,9 мм були достовірно вищими при ВВ, у порівнянні лише з ВН рівнем нейrogормону (1,00 проти 0,88 мм, $p=0,01$ і 61,0% проти 32,5%, $p=0,01$ відповідно). Натомість аналіз, проведений після попереднього вирівнювання груп за величиною галектину-3, показав абсолютну відсутність залежності величини ТІМ і частоти випадків зі структурним ураженням СА в групах з різним рівнем альдостерону (≤ 290 і > 290 пг/мл). Таким чином, отримані дані вказували на відсутність безпосереднього зв'язку плазмового рівня альдостерону з характером структурного ураження СА в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Резюме. Доведено, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку зареєстрований ВВ плазмовий рівень галектину-3 ($> 2,4$ нг/мл) і альдостерону (> 325 пг/мл) асоційовано з суттєвими змінами структурно-функціональних параметрів серця, більш важким структурно-геометричним ремоделюванням ЛШ (збільшенням випадків КГ ЛШ і зменшенням НГ ЛШ), погіршенням його діастолічної функції ЛШ, зростанням випадків ригідного і зменшенням нормального типу ДТК, більш важким структурним ураженням СА. Натомість проведений нами окремий аналіз по галектину-3 і альдостерону при наявності високої кореляції між

ними не виключав факт перехресного впливу нейрогормонів на вище зазначені параметри. З цієї позиції більш цікавими були дані з вирівнюванням груп за величиною альдостерону і галектину-3, які виключали вплив цих чинників на структурно-функціональний стан міокарда. При цьому оптимальним виявився аналіз в групах галектину-3 з рівнем – $> 2,0$ і $\leq 2,0$ нг/мл і альдостерону – > 290 і ≤ 290 пг/мл.

Під час проведеного аналізу був отриманий більш вагомий патофізіологічний вплив плазмового рівня галектину-3, на відміну від альдостерону, на показники структурно-функціонального стану серця, що може свідчити про більш важчий перебіг АГ при підвищенні рівня цього чинника.

Продемонстровано, що плазмовий рівень галектину-3 $> 2,0$ нг/мл, на відміну від рівня $\leq 2,0$ нг/мл, супроводжується суттєвим збільшенням розмірів ДА, правих і лівих камер серця, величини ІММЛШ та зростанням систолічного і діастолічного міокардіального стресу, суттєвим збільшенням випадків з КГ ЛШ і зменшенням з НГ ЛШ, збільшенням величини V_a , IVRT, DT, E/e' серед і зменшенням V_e і V_e/V_a , збільшенням випадків ригідного і зменшенням частоти нормального типу ДТК; збільшенням величини TIM і частоти випадків з TIM $> 0,9$ мм сонної артерії.

Доведено, що рівень альдостерону > 290 пг/мл, в порівнянні з рівнем ≤ 290 пг/мл, асоціюється лише зі збільшенням індексів розміру/об'єму ЛП, розрахованих на площу тіла пацієнтів.

Результати власних досліджень, викладені в розділі 5, опубліковані в статтях [178, 179].

РОЗДІЛ 6
КЛІНІЧНИЙ ОБРАЗ ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ
МОЛОДОГО І СЕРЕДНЬОГО ВІКУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ
ГАЛЕКТИНУ-3 І АЛЬДОСТЕРОНУ В ПЛАЗМІ
(РЕЗУЛЬТАТИ ЛІНІЙНОГО РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ)

Виявлена в попередніх розділах дисертації асоціація плазмового рівня галектину-3 і альдостерону з різними клінічними і інструментальними показниками свідчила про певний вплив нейрогормонів на перебіг АГ II стадії (1-3 ступенів) у пацієнтів молодого і середнього віку. Натомість значну практичну зацікавленість сьогодні викликає визначення особливостей перебігу АГ і клінічного профілю пацієнтів при різних рівнях нейрогормонів, що надає можливість виділення нейрогуморальних варіантів АГ і певних фармакологічних мішеней.

Для визначення клінічного образу пацієнтів при різних рівнях галектину-3 і альдостерону нами застосована множинна лінійна регресія (модуль «Multiple Regression» пакета StatSoft «Statistica» v. 10.0). При проведенні аналізу з метою відбору найбільш інформативних показників була використана процедура («Forward sterwise») покрокового включення ознак.

У якості вихідного параметру аналізу був взятий плазмовий рівень галектину-3 в нг/мл і альдостерону в пг/мл. Для кожного нейрогормону був проведений окремий аналіз з використанням статистичної матриці, яка включала 160 пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку. У якості змінних параметрів (впливових чинників) було проаналізовано 134 клінічних, лабораторних та інструментальних показника. Останні були розподілені на різні групи, кожна з яких відповідала певним характеристикам. Множинний регресійний аналіз проводили окремо для кожної виділеної групи чинників, кінцеві результати були представлені в вигляді лінійних регресійних рівнянь, які демонстрували найбільш потужний регресійний зв'язок між проаналізованими показниками і вихідним параметром.

Інформативність отриманого регресійного рівняння була оцінена за коефіцієнтом детермінації (r^2), який демонстрував силу зв'язку між змінними

рівняння і вихідним параметром; характером його значущості (фактичний і належний критерій Фішера (F) та його рівнем (p), стандартною похибкою оцінки зв'язку (St. Error of estimate). При наявності в регресійному рівнянні двох і більше змінних визначали силу впливу кожної змінної на вихідний параметр (рівень нейrogормону) в %, останній розраховували як відношення бета-коефіцієнту змінної до суми бета-коефіцієнтів усіх змінних рівнянь.

Крім того, для кількісних змінних був визначений критичний рівень – медіана величини параметру розрахована для рівня галектину-3 – 1,1 і 2,4 нг/мл і альдостерону – 206 і 325 пг/мл (відображають верхню межу ВН і нижню межу ВВ рівня нейrogормонів у плазмі відповідно).

6.1 Клінічний образ хворих на ГХ II стадії молодого і середнього віку при різних плазмових рівнях галектину-3

У таблиці 6.1 наведена характеристика показників, які в процесі аналізу, виявили найбільш потужні регресійні зв'язки з рівнем галектину-3 в плазмі. Варто зауважити, що визначені показники сформували п'ять груп, які характеризували: 1) анамнез ГХ (тривалість гіпертонії в роках – чинник А); 2) нейrogуморальний фон пацієнтів (плазмовий рівень альдостерону в пг/мл – чинник Х); 3) домінуючі ФР (наявність ожиріння в балах – чинник Y і атерогенної дисліпідемії в балах – чинник D); 4) структурно-функціональний стан міокарда (наявність КГ ЛШ в балах – чинник К, ІОЛП в мл/м² – чинник Z і E/e' серед – чинник W) і 5) структурний стан СА (величина ТІМ СА в мм – чинник Т).

Аналіз коефіцієнтів детермінації (r^2) отриманих регресійних рівнянь показав, що найбільшої величини вони набували для ФР (фактори Y + D, $r^2=0,63$) і рівня альдостерону в плазмі (чинник Х, $r^2=0,62$) і найменшої – для тривалості гіпертензивного анамнезу (чинник А, $r^2=0,19$).

Таблиця 6.1 – Значимі регресійні зв'язки рівня галектину-3 у плазмі з різними показниками (результати мультифакторної лінійної регресії)

Групи показників	Характер регресійного зв'язку з рівнем галектину-3	Інформативність регресійного рівняння	Критична величина	
			Для ВН рівня галектину-3	Для ВВ рівня галектину-3
1. (A) Тривалість ГХ, роки	$=1,51+0,25A$	$r^2=0,19$; $F(1,16)=10,30$ $p=0,002$ $St. Error = 1,24$	$A < 2$	$A > 4$
2. (X) Рівень альдостерону, пг/мл	$=0,61 + 0,006X$	$r^2=0,62$; $F(1,19)=108,58$ $p<0,00000$ $St. Error = 0,85$	$X < 185$	$X > 298$
3. (Y) Ожиріння, в балах (1 бал – так і 0 – відсутнє) (D) Дисліпідемія, в балах (1 бал – так і 0 – відсутня)	$= 1,44 + 1,64Y+0,16D$ Сила впливу чинника Y – 85% і D – 15%	$r^2=0,63$; $F(1,16)=100,87$ $p<0,00000$ $St. Error = 0,90$	$Y = 0$ $IMT < 30$ $кг/м^2$ $D = 0$ $3X < 5$ $ммоль/л$ і $ХС ЛПНЩ < 3$ $ммоль/л$ і $ТГ < 1,7$ $ммоль/л$	$Y = 1$ $IMT \geq 30$ $кг/м^2$ $D = 1$ $3X \geq 5$ $ммоль/л$ або $ХС ЛПНЩ \geq 3$ $ммоль/л$ або $ТГ \geq 1,7$ $ммоль/л$
4. (K) КГ ЛШ в балах (1 бал- так і 0 – відсутня) (Z) ІОЛП, мл/м ² (W) Е/е' серед	$= 0,11 + 0,09Z+0,11K + 0,08W$ Сила впливу чинника Z – 65%, K – 19% і W – 16%	$r^2=0,34$; $F(3,16)=16,73$ $p=0,00002$ $St. Error = 1,09$	$K = 0$ $IMMLШ < 115 (95) г/м^2$ або $BTM \leq 0,42$ $Z < 31$ $W < 6,6$	$K = 1$ $IMMLШ \geq 115 (95) г/м^2$ і $BTM > 0,42$ $Z > 34$ $W > 7,2$
5. (T) TIM, мм	$=1,98 + 0,52T$	$r^2=0,36$; $F(2,14)=24,13$ $p<0,0000$ $St. Error = 0,93$	$T < 0,88$	$T > 0,91$

Примітка. ВН – відносно низький і ВВ – відносно високий рівень

Отже, отримані дані свідчили, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку рівень галектину-3 в плазмі найбільш тісно пов'язаний з рівнем альдостерону і наявністю таких ФР, як ожиріння і атерогенна дисліпідемія. Ми не виключаємо того факту, що саме ці чинники будуть обумовлювати особливості перебігу ГХ в пацієнтів з різним рівнем галектину-3 в плазмі.

У свою чергу позитивні знаки коефіцієнтів змінних регресійних рівнянь свідчили про те, що всі змінні мали прямий зв'язок з рівнем галектину-3. Останнє могло вказувати на те, що збільшення величин усіх змінних повинно супроводжуватись зростанням рівня галектину-3 в плазмі і, навпаки, більш високі рівні галектину-3 передбачали більш високі значення змінних регресійних рівнянь. Останнє для кількісних параметрів відображено в розрахованих критичних величинах, для категоріальних (ожиріння, дисліпідемія і КГ ЛШ) у максимальному (2 або 1) і мінімальному (0) балах.

Таким чином, виходячи з отриманих даних доцільно зазначити, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку та ВВ рівнем галектину-3, який для цієї категорії хворих складає $> 2,4$ пг/мл, характерним буде наступний клінічний профіль: гіпертензивний анамнез > 4 років; більш високий для цих хворих рівень активації РААС, що буде підтверджуватись рівнем альдостерону > 298 пг/мл; наявність метаболічних ФР, насамперед ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) і атерогенна дисліпідемія (критерії наведені в табл. 6.1). При цьому домінуючий вплив на вихідний параметр чинило саме ожиріння (сила впливу на вихідний параметр склала 85% проти 15% для дисліпідемії відповідно); наявність структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у вигляді найбільш проблемної моделі – КГ ЛШ у поєднанні з порушенням релаксації міокарда ($E/e' \text{ серед } > 7,2$) і ознаками гемодинамічного перевантаження ЛП ($\text{ІОЛП} > 34 \text{ мл/м}^2$). Останній чинник мав найбільший вплив на вихідний параметр у порівнянні з іншими (сила впливу склала 65% проти 19% і 16% відповідно); наявність структурного ремоделювання СА, що характеризувалось $\text{ТІМ} > 0,91 \text{ мм}$.

Зважаючи на попередні дані щодо величини коефіцієнтів детермінації для різних груп чинників слід було допустити, що плазмовий рівень галектину

$> 2,4$ нг/мл супроводжувався, з клінічної точки зору, наявністю метаболічних ФР (насамперед, ожирінням), а з патофізіологічної – гіперактивацією РААС, а саме, підвищенням рівня альдостерону > 298 пг/мл у плазмі крові. З позиції клінічних наслідків рівень галектину $> 2,4$ нг/мл у плазмі буде характеризуватись більш важким структурним ремоделюванням серцево-судинної системи в порівнянні з загальною популяцією пацієнтів з ГХ молодого і середнього віку, а саме наявністю КГ ЛШ з порушенням релаксації міокарда, більш важким гемодинамічним перевантаженням передсердь та більш важким структурним ремоделюванням СА. Останнє чітко демонструє більш важкий перебіг ГХ у хворих з рівнем галектину-3 $> 2,4$ пг/мл у плазмі. Встановлено, що найбільш інформативним інструментальним маркером ВВ рівня галектину в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку є 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 маркеру, який асоційований з наявністю метаболічних ФР (насамперед, ожирінням) і більш важким структурно-функціональним ураженням серцево-судинної системи (наявне більш тяжке структурне ремоделювання судин і гемодинамічне перевантаження серця). Останнє надає всі підстави для клініцистів розглядати цих пацієнтів як групу з більш важким перебігом ГХ, які потребують максимально ефективної кардіо- і вазопротекції з метою підвищення ефективності лікування.

Згідно з отриманими для кожної змінної бета-коефіцієнтами (відображали силу впливу змінної на вихідний параметр) була розроблена шкала прогнозування рівня галектину-3 в плазмі і, відповідно, апріорного перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку. Мінімальне значення бета-коефіцієнту було взято за 1. Всі інші бета-коефіцієнти були поділені на мінімальне значення, а отримане число було округлене до цілого значення. Отримані результати наведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2 – Шкала визначення ВВ рівня галектину-3 в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку

Найбільш інформативні чинники	Бали
Тривалість АГ > 4 роки	3
Ожиріння	9
Дисліпідемія	2
Плазмовий рівень альдостерону > 298 пг/мл	10
КГ ЛШ	1
ІОЛП > 34 мл/м ²	4
Е/е' серед > 7,2	1
ТІМ СА > 0,91 мм	6
Усі	36

Звертає увагу, що сумарна кількість всіх балів склала 36. Найбільшу кількість балів отримали такі змінні, як рівень альдостерону > 298 пг/мл у плазмі (10 балів) і наявність ожиріння (9 балів). У свою чергу, мінімальний бал (1 бал) був розрахований для таких ознак як КГ ЛШ і Е/е' серед > 7,2. Останні були малоінформативними для діагностики ВВ рівня галектину-3 в плазмі.

За допомогою множинного лінійного регресійного аналізу було визначено рівняння для апріорного розрахунку рівня галектину-3 в плазмі за набраними згідно з таблицею 6.2 балами. Так, плазмовий рівень галектину-3 $\geq$ набрані бали * 0,13 нг/мл ($r^2=0,61$, $p<0,0001$; чутливість прогнозування склала – 63%, специфічність – 86%). Більш висока величина специфічності говорила про те, що виведене рівняння в більшій мірі дозволяло виключити ВВ рівень галектину-3 в плазмі. Згідно з цим рівнянням рівняння було визначено, що для діагностики ВВ рівня галектину-3 в плазмі слід було набрати не менше 19 балів.

Безперечно, нас цікавило прогнозування перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку з урахуванням простих і доступних критеріїв, які б могли використовувати лікарі загальної практики – сімейної медицини. Тому виключення з аналізу рівня альдостерону в плазмі, який обумовлював максимальний бал (10 балів), говорило про необхідність урахування більшості наведених критеріїв, отриманих при клінічному та інструментальному обстеженні пацієнтів.

Спостерігалось, що при наявності в пацієнтів ожиріння (9 балів) у поєднанні з ТІМ $> 0,91$ мм (6 балів) і ІОЛП > 34 мл/м² (4 бали), слід було передбачити ВВ рівень галектину-3 в плазмі – $(9+6+4)*0,13=19*0,13$ нг/мл = 2,47 нг/мл. Отже, апріорний рівень галектину-3 в плазмі в даному випадку $\geq 2,47$ нг/мл, що і відповідає його ВВ рівню. Натомість при відсутності в пацієнта ожиріння і при наявності всіх інших критеріїв сума балів складає лише 17, що за визначеною формулою ($17*0,13=2,21$ нг/мл) не дає підстав говорити про високий рівень галектину-3.

Таким чином, при неможливості визначення рівня альдостерону і відсутності в пацієнта ожиріння малоймовірно думати про ВВ рівень галектину-3 в плазмі і важкий перебіг АГ (сумарний бал при цьому не буде складати 19 балів). Крім того, шансів набрати 19 балів не мають пацієнти, у яких визначається величина ТІМ $\leq 0,91$ мм і ІОЛП ≤ 34 мл/м² або тривалість АГ ≤ 4 років.

6.2 Клінічний образ хворих на ГХ II стадії молодого і середнього віку при різних рівнях альдостерону в плазмі

Дослідження даних розділу 6.2 проведене аналогічно до аналізу, наведеного в попередньому розділі 6.1. Так, у таблиці 6.3 приведена характеристика показників, які виявили найбільш потужні регресійні зв'язки з рівнем альдостерону в плазмі крові. Спостерігається, що отримані показники сформували 6 різних груп, які відображали принципово різні характеристики пацієнтів: 1) характер перебігу ГХ (ступінь АГ – чинник В); 2) нейрогуморальний фон пацієнтів (плазмовий рівень галектину-3 в нг/мл – чинник G); 3) домінуючі ФР (наявність ожиріння в балах – чинник Y і сумарна кількість значимих ФР – чинник F); 4) характер циркадної регуляції ЧСС (величина середньонічної ЧСС (ЧССн) – чинник M); 5) характер добової регуляції АТ (середній АТ за добу в мм рт. ст. (СерАТд) – чинник K, середньонічна варіабельність САТ в мм рт. ст. (ВСАТн) – чинник L і наявність профілю «non-dipper», визначеного за рівнем САТ – чинник N) і 6) структурно-функціональний стан міокарда (ІОЛП в мл/м² – чинник R і величина МСд в дин/см² – чинник S).

Таблиця 6.3 – Значимі регресійні зв'язки рівня альдостерону в плазмі з різними показниками (результати мультифакторної лінійної регресії)

Групи показників	Характер регресійного зв'язку	Інформативність регресійного рівняння	Критична величина	
			Для ВН рівня альдостерону	Для ВВ рівня альдостерону
1. (В) Ступінь АГ	$=241,5+16,6\mathbf{B}$	$r^2=0,17$; $F(1,16)=6,30$ $p=0,009$ St. Error = 86,9	$\mathbf{A} \leq 2$	$\mathbf{A} \geq 2$
2. (G) Рівень галектину-3, нг/мл	$=145,1 + 50,5\mathbf{G}$	$r^2=0,62$; $F(1,19)=98,6$ $p<0,0001$ St. Error = 41,5	$\mathbf{G} < 1,2$	$\mathbf{G} > 2,7$
3. (Y) Ожиріння, в балах (1 бал – так і 0 – відсутнє) (F) Сумарна к-ть ФР	$=268,9 + 96,9\mathbf{Y}+2,2\mathbf{F}$ Сила впливу чинника Y – 90% і F – 10%	$r^2=0,43$; $F(2,17)=26,8$ $p<0,0001$ St. Error = 65,6	$\mathbf{Y} = 0$ $\text{ІМТ} < 30$ кг/м^2 $\mathbf{F} \leq 1$	$\mathbf{Y} = 1$ $\text{ІМТ} \geq 30$ кг/м^2 $\mathbf{F} \geq 2$
4. (M) Середньонічна ЧСС	$=180,8 + 2,3\mathbf{M}$	$r^2=0,20$; $F(1,12)=4,6$ $p=0,02$ St. Error =73,1	$\mathbf{M} < 62$	$\mathbf{M} > 62$
5. (K) Сер АТ доб. в мм рт. ст. (L) ВСАТн в мм рт. ст. (N) Наявність циркадного профілю САТ «non-dipper» в балах (1 бал – наявний і 0 – відсутній)	$= 83,4 + 1,3\mathbf{K}+1,5\mathbf{L} + 25,4\mathbf{N}$ Сила впливу чинника K – 35%, L – 20% і N – 45%	$r^2=0,52$; $F(2,2)=73,1$ $p<0,00001$ St. Error =45,4	$\mathbf{K} < 107$ $\mathbf{L} < 15$ $\mathbf{N}=0$	$\mathbf{K} > 107$ $\mathbf{L} > 15$ $\mathbf{N}=1$

Продовження табл. 6.3

6. (R) ЮЛП, мл/м ² (S) МСД, дин/см ²	=42,6 + 4,8R + 0,46S Сила впливу чинника R – 70% і S – 30%	r ² =0,42; F (1,16)=28,7 p<0,0001 St. Error = 69,1	R <32 S <152	R >32 S >152
---	--	--	-------------------------------	-------------------------------

Примітка. Середній АТ за добу розрахований як сума ДАТдоб + 1/3 ПАТдоб у мм. рт. ст.

Аналіз коефіцієнтів детермінації (r^2) отриманих регресійних рівнянь свідчив, що найбільшої величини вони набували для рівня галектину-3 у плазмі (чинник G, $r^2=0,62$) і асоціації показників, які характеризували особливості добової регуляції АТ (чинники K + L + N, $r^2=0,52$) та найменшої – для ступеня АГ (чинник B, $r^2=0,17$) і величини середньонічної ЧСС (чинник M, $r^2=0,20$). Отже, отримані дані показували, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку рівень альдостерону в плазмі пов'язаний, насамперед, з рівнем галектину-3 і особливостями циркадної регуляції АТ. Звертає увагу факт наявності патофізіологічного зв'язку між рівнем галектину-3 і альдостерону в плазмі в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку. З іншого боку визначається певна принципова різниця в профілі змін при ВВ рівні галектину-3 і альдостерону. Так, для ВВ рівня галектину-3 характерним було, насамперед, поєднання асоціації метаболічних ФР (ожиріння + дисліпідемія) з множинними ознаками ранніх структурно-функціональних змін серця і судин, в той час як для ВВ рівня альдостерону – поєднання порушень циркадної регуляції АТ з асоціацією ФР (насамперед, ожиріння) і ранніми функціональними змінами серця (насамперед, гемодинамічного перевантаження ЛП).

У свою чергу позитивні знаки коефіцієнтів змінних регресійних рівнянь демонстрували, що всі змінні мали прямий зв'язок з рівнем альдостерону. Останнє свідчило про те, що збільшення величин усіх змінних повинно супроводжуватись зростанням рівня альдостерону в плазмі і, навпаки, більш високі рівні нейрогормону передбачали більш високі значення змінних регресійних рівнянь. Останнє для кількісних параметрів відображено в розрахованих критичних величинах, для

категоріальних (ожиріння і циркадний профіль АТ) – у максимальному (1) і мінімальному (0) балах.

Таким чином, отримані нами дані свідчили, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку і ВВ рівнем альдостерону, який для обстеженої вибірки хворих склав > 325 пг/мл, на відміну від пацієнтів з ВН і ВП рівнем нейрогормону, характерним буде наступний клінічний профіль: більш високий рівень галектину-3 у плазмі ($> 2,7$ нг/мл), що в подальшому, з патофізіологічної позиції, передбачає формування більш важких структурних уражень серцево-судинної системи; більш високий рівень АТ (ступінь ≥ 2); порушення добової регуляції ЧСС у бік суттєвого зростання фонові нічної ЧСС (> 62), що може слугувати ознакою активації САС; порушення добової регуляції АТ за рахунок збільшення СерАТд (> 107 мм рт. ст.), ВСАТн (> 15 мм рт. ст.) і переважання циркадного профілю «non-dipper», визначеного за рівнем САТ. Варто зауважити, що сила впливу чинників на вихідний параметр розподілилась як 35%, 20% і 45% відповідно. Виходячи з цього, найбільш інформативними чинниками, які характеризують особливості добової регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку та різним рівнем альдостерону є циркадний профіль АТ, визначений за даними ДМАТ по САТ і, в меншій мірі, величина середнього АТ. Отже, наявність циркадного профілю «non-dipper» і СерАТд (> 107 мм рт. ст.) у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку можуть свідчити за ВВ рівень альдостерону в плазмі; наявність асоціації метаболічних ФР – ожиріння ($IMT > 30$ кг/м²) + не менше 2 інших значимих ФР. При цьому домінуючий вплив на вихідний параметр чинило саме ожиріння (сила впливу на вихідний параметр склала 90% проти 10% для сумарної кількості інших ФР відповідно); наявність структурно-функціональних змін міокарда, що характеризувались ознаками перевантаження ЛП (ІОЛП > 32 мл/м²) і зростанням діастолічного міокардіального стресу (МСд > 152 дин/см²). Величина ІОЛП мала найбільший вплив на вихідний параметр (сила впливу 70% проти 30% відповідно).

Доцільно наголосити, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку існують спільні патофізіологічні ланки, які обумовлюють зростання рівня як галектину-3, так і альдостерону в плазмі. Насамперед, це стосується наявності

ожиріння, розрахованого за величиною ІМТ і величини ІОЛП. Якщо зв'язок останнього показника з нейрогормонами можна пояснити фактом підвищення АТ і порушеннями релаксації міокарда ЛПШ (як наслідок гемодинамічне перевантаження ЛП і збільшення його об'єму), то зв'язок з ожирінням пов'язаний, на нашу думку, з особливостями активації і синтезу нейрогормонів.

Отримані дані свідчили, що, з позиції клінічних наслідків, рівень альдостерону > 325 пг/мл в плазмі в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку буде характеризуватись вищими цифрами АТ і більш несприятливим профілем 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 в плазмі $> 2,7$ нг/мл буде обумовлювати значно вищий серцево-судинний ризик і значно вищу ймовірність ускладнень у цих пацієнтів порівнянно із загальною популяцією хворих на ГХ 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 проремодельючого 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, наявністю асоціації метаболічних ФР (насамперед, ожиріння) і більш високим рівнем проремодельючого 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 антагоністів МКР) з метою підвищення ефективності лікування.

За аналогічною методикою (розд. 6.1) нами була розроблена шкала прогнозування рівня альдостерону в плазмі і, відповідно, апріорного перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку у разі ВВ рівня нейрогормону. Мінімальне значення бета-коефіцієнту було взято за 1. Всі інші бета-коефіцієнти

були поділені на мінімальне значення, а отримане число було округлене до цілого значення. Отримані результати наведені в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4 – Шкала визначення ВВ рівня альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку

Найбільш інформативні чинники	Бали
Ступінь АГ ≥ 2	3
Ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$)	7
Кількість значимих ФР ≥ 2	1
Рівень галектину-3 в плазмі $> 2,7 \text{ нг/мл}$	12
Середньонічна ЧСС > 62 (ДМАТ)	4
Середній АТ за добу $> 107 \text{ мм рт. ст.}$ (ДМАТ)	3
Середньонічна варіабельність САТ $> 15 \text{ мм рт. ст.}$ (ДМАТ)	2
Наявність циркадного профілю САТ «non-dipper» (ДМАТ)	6
ІОЛП $> 32 \text{ мл/м}^2$ (ЕхоКГ)	6
Діастолічний міокардіальний стрес $> 152 \text{ дин/см}^2$ (ЕхоКГ)	2
Усі	46

Варто зауважити, що з метою прогнозування рівня альдостерону в плазмі слід використовувати клінічні та інструментальні дослідження, серед яких обов'язковими є ЕхоКГ і ДМАТ. Визначення галектину-3 в плазмі значно підвищує прогнозування рівня альдостерону, натомість є коштовним, що не дозволяє поки що розглядати його як рутинний метод в клінічній практиці.

Сумарна кількість розрахованих балів склала 46. Найбільшу кількість балів отримали такі змінні як рівень галектину-3 $> 2,7 \text{ нг/мл}$ у плазмі (12 балів), наявність ожиріння (7 балів) і циркадного профілю «non-dipper» (6 балів), ІОЛП $> 32 \text{ мл/м}^2$ (6 балів). У свою чергу низький бал був отриманий для таких ознак як кількість значимих ФР ≥ 2 (1 бал), середньонічна варіабельність САТ $> 15 \text{ мм рт. ст.}$ (2 бали) і величина МСд $> 152 \text{ дин/см}^2$ (2 бали). Логічно допустити, що останні критерії були малоінформативними для прогнозування ВВ рівня альдостерону в плазмі.

За допомогою множинного лінійного регресійного аналізу було визначено рівняння для апріорного розрахунку рівня альдостерону в плазмі за набраними

згідно з таблицею 6.4 балами. Так, плазмовий рівень альдостерону = набрані бали *13,6 пг/мл ($r^2=0,67$, $p<0,0001$, st. error = 37,9 пг/мл; чутливість прогнозування склала – 61%, специфічність – 88%). Більш висока специфічність прогнозування свідчила, що отримане рівняння більшою мірою дозволяло виключити ВВ рівень альдостерону в плазмі. Згідно з цим рівнянням було визначено, що для діагностики ВВ рівня альдостерону в плазмі слід було набрати не менше 24 балів за розробленою шкалою.

Безперечно, нас цікавило прогнозування перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку з урахуванням простих і доступних критеріїв, які б могли використовувати лікарі загальної практики – сімейної медицини. Тому виключення з аналізу рівня галектину-3 в плазмі, який обумовлював максимальний бал (12 балів), говорило про необхідність урахування більшості наведених критеріїв, отриманих при клінічному і інструментальному (ДМАТ і ЕхоКГ) обстеженні пацієнтів.

Спостерігалось, що найбільший бал можливо було набрати у разі наявності тріади ознак: ожиріння (7 балів) + циркадний профіль «non-dipper» (6 балів) + ІОЛП $> 32 \text{ мл/м}^2$ (6 бали) – $7+6+6=19$ балів. Набір ще 5 балів і більше за рахунок інших показників дозволяв прогнозувати ВВ рівень альдостерону в плазмі. Відсутність у пацієнта ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) значно збільшувало кількість показників, які б дозволяли набрати критичний рівень балів і говорити про можливий ВВ рівень нейрогормону.

З іншого боку слід було констатувати той факт, що у разі відсутності даних ДМАТ суми балів, набраних за рахунок всіх інших показників (без урахування рівня галектину-3 в плазмі), було недостатньо, що б спрогнозувати ВВ рівень (максимально можливо було б набрати 19 балів).

Отже, при відсутності в пацієнта ожиріння і ІОЛП $> 32 \text{ мл/м}^2$ або циркадного профілю САТ «non-dipper» та відсутності будь-якого іншого бального критерію можливо було виключити ВВ рівень альдостерону в плазмі (оскільки максимальний бал, набраний за іншими ознаками не міг перевищити 23).

Резюме. У пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку показана наявність прямого регресійного зв'язку середньої сили ($r^2=0,62$) між рівнем галектину-3 і альдостерону в плазмі.

Доведені спільні патофізіологічні особливості та показані принципові відмінності перебігу ГХ II стадії при ВВ рівні галектину-3 ($> 2,4$ нг/мл) і альдостерону (> 325 пг/мл) у пацієнтів молодого і середнього віку.

З'ясовано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ВВ рівень галектину-3 асоційований, насамперед, з наявністю комплексу метаболічних ФР (ожиріння + дисліпідемія) у поєднанні з множинними ознаками структурно-функціональних змін серцево-судинної системи: наявністю КГ ЛШ у поєднанні з порушеннями релаксації міокарда ($E/e' \text{ серед } > 7,2$) і ознаками гемодинамічного перевантаження ЛП (ІОЛП > 34 мл/м²), наявністю структурного ремоделювання СА (TIM $> 0,91$ мм). Найбільш інформативними маркерами ВВ рівня галектину-3 в плазмі виявились наявність ожиріння, TIM $> 0,91$ мм і ІОЛП > 34 мл/м².

У свою чергу показано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ВВ рівень альдостерону асоційований, насамперед, з більш високим рівнем АТ (ступінь АГ ≥ 2 і СерАТд > 107 мм рт. ст.), порушеннями циркадної регуляції АТ (ВСАТн > 15 мм рт. ст. і переважанням циркадного профілю «non-dipper», визначеного за рівнем САТ) і ЧСС (зростання середньонічної ЧСС > 62) у поєднанні з ожирінням і гемодинамічним перевантаженням ЛП (ІОЛП > 32 мл/м²). Найбільш інформативними ознаками ВВ рівня альдостерону можуть слугувати наявність ожиріння і циркадного профілю «non-dipper», ІОЛП > 32 мл/м².

Отримані дані надають всі підстави розглядати пацієнтів з ВВ рівнем галектину-3 і альдостерону як групу з більш важким перебігом ГХ і високим серцево-судинним ризиком, які потребують максимально ефективної кардіо- і вазопротекції. Розроблені шкали стратифікації ризику ВВ рівня галектину-3 і альдостерону надають можливість виділяти цих пацієнтів.

Результати власних досліджень, викладені у розділі 6, опубліковані в статті [180].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

АГ – нозологія, яка в індустріалізованих країнах світу займає лідерство серед факторів, які сприяють розвитку різних серцево–судинних та судинно–мозкових ускладнень, таких як гостре порушення мозкового кровообігу, а також гострий коронарний синдром [181, 182]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, у 15-30 % випадків серед українців працездатного віку реєструють підвищенні цифри АГ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.). Попри значну профілактичну роботу усіх ланок медицини, багато хто з пацієнтів, насамперед мешканців сільської місцевості у порівнні із мешканцями міст, не здогадуються про своє захворювання і можливості його швидшого виявлення та призначення вчасного медикаментозного лікування [182]. Саме тому раннє виявлення пацієнтів із АГ є першочерговим заходом, який зможе попередити виникнення ускладнень та покращити прогноз та виживаність таких пацієнтів.

Основний наслідок АГ – враження життєво–важливих органів, насамперед серця і судин, які в свою чергу обумовлюють подальший перебіг захворювання і, що дуже важливо, прогноз пацієнтів. Значна кількість проведених експериментальних та клінічних досліджень вказує на роль різних нейрогормональних факторів, які генетично детерміновані і сприяють виникненню фіброзу, і як наслідок запускають процеси ремоделювання і серця і судин. З цієї позиції слід виділити галектин-3 і альдостерон [2, 3, 4, 5, 6, 183], а саме їхню тандемну «співпрацю» у процесах фіброзування у хворих на ГХ. Враховуючи велику кількість експериментальних досліджень, які доводять провідну роль цих маркерів у розвитку і прогресуванні структурного ремоделювання серцево-судинної системи, а також їхній вплив на прогноз пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями, ми вважаємо перспективним вивчення ролі галектину-3 і альдостерону в прогнозуванні характеру ураження серця і судин при АГ. Останнє відкриває можливу перспективу для розробки концепції 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.

У зв'язку з цим метою проведеного дослідження було удосконалення прогнозування перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових характеристик та нейрогуморальних чинників – галектину-3 і альдостерону в формуванні добової регуляції АТ і структурно-функціонального стану серця і судин.

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. Критеріями включення в дослідження слугували: верифікована ГХ II стадії (1-3 ступенів), згідно з Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року та клінічними рекомендаціями з АГ 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. Крім того, було обстежено 27 практично здорових осіб віком від 19 до 56 (у середньому $42,2 \pm 1,6$) років, які склали групу контролю. Основна і контрольна групи були статистично зіставлені за віком та статтю.

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 ($p=0,98$).

Гіпертензивний анамнез пацієнтів 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.

У якості найчастішого фактора серцево-судинного ризику виступила дисліпідемія, яка реєструвалась в 74,4% обстежених. Такі 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. Отже, доречно зауважити, що більша частина пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку мали два і більше

ФР. Окрім того, було з'ясовано, що чоловіча стать, вік пацієнтів і ступінь підвищення АТ певним чином асоційовані з сумарною кількістю ФР.

Безперечно, ключовим моментом нашого дослідження було визначення рівня галектину-3 і альдостерону в плазмі залежно від різних клінічних та інструментальних показників. Так, у ході проведеного дослідження було показано достовірно вищий плазмовий рівень галектину-3 у пацієнтів з ГХ II стадії в порівнянні з практично здоровими особами того ж віку (2,01 проти 1,20 нг/мл, $p=0,0005$). Така закономірність зберігалась незалежно від віку обстежених. Натомість нами не виявлено суттєвих статевих відмінностей у плазмовому рівні галектину-3 при окремих аналізах в основній і контрольній групах хворих. Слід було думати, що стать не визначає характер змін плазмового рівня галектину-3 як в пацієнтів з ГХ II стадії так і у здорових осіб.

Слід зазначити, що рівень галектину-3 у практично здорових осіб за даними інших досліджень виявився дещо вищим, ніж у нашому дослідженні. Так, при аналізі 1902 здорових волонтерів у віці від 55 років і старше 95% ДІ галектину-3 становив 3,8–21,0 нг/мл [184]. Результати дослідження PREVEND свідчили, що рівень галектину-3 у осіб загальної популяції склав у середньому 10,9 нг/мл при 95% ДІ – 9,0–13,1 нг/мл. На відміну від нас, науковці визначали підвищення рівня нейрогормону у жінок в порівнянні з чоловіками [8].

У свою чергу в нашому дослідженні 95% ДІ практично здорових осіб склав 0,93–1,50 при середній величині 1,21 нг/мл. При цьому вік обстежених нами пацієнтів був значно меншим – від 19 до 56 і в середньому $42,2 \pm 1,6$ років. Значно менший рівень галектину-3 визначений нами і в основній групі хворих – середня величина галектину-3 склала 2,02 при 95% ДІ 1,83–2,22 нг/мл (середній вік – $44,5 \pm 0,9$ років). Отже, визначені розбіжності в результатах наведених досліджень слід пояснити тісним зв'язком рівня нейрогормону з віком пацієнтів, що і доведено більшістю досліджень [8, 184]. Ця закономірність зберігалась і в обстеженій нами групі пацієнтів з ГХ II стадії – рівень галектину був вищим у пацієнтів середнього в порівнянні з молодим віком (2,33 проти 1,67 нг/мл, $p=0,003$).

Досить велика кількість експериментальних та клінічних досліджень

демонструють підвищення рівня галектину-3 в пацієнтів із гіпертрофією міокарда різної етіології (в тому числі і гіпертензивної) та при її різних експериментальних моделях [70, 76, 185-189].

Результати обстеження 3353 осіб у рамках Фремінгемського дослідження показали, що підвищення концентрації галектину-3 було асоційоване зі збільшенням маси міокарда ЛШ. При цьому цей зв'язок зберігався з поправкою на стать і вік хворих [96]. Саме тому підвищений АТ і пов'язана з ним гіпертрофія міокарда є основними чинниками зростання рівня галектину-3 у плазмі в осіб молодого віку. Останній факт чітко продемонстрований у нашому дослідженні.

З іншого боку нами було продемонстровано достовірне збільшення плазмового рівня галектину-3: у хворих з 2 і 3 у порівнянні з 1 ступенем АГ (2,08 і 2,09 проти 1,34 нг/мл відповідно, $p < 0,05$); у разі тривалості гіпертензивного анамнезу 5-10 і > 10 у порівнянні з анамнезом до 5 років (2,12 і 2,05 відповідно проти 1,22 нг/мл, $p < 0,05$); у пацієнтів з ожирінням порівнянно з нормальною масою тіла (2,57 проти 1,22 нг/мл, $p < 0,0001$), а також надлишковою масою порівнянно з ожирінням 2-3 ступеня (1,3 проти 2,47 і 3,09 нг/мл відповідно, $p < 0,0001$); у хворих з дисліпідемією в порівнянні з нормальним рівнем проатерогенних ліпідів (2,16 проти 1,32 нг/мл, $p = 0,002$); у випадках з відсутніми і наявним одним порівнянно з наявними 2-4 ФР (0,89 і 0,89 проти 1,12, 1,35 і 2,11 нг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз свідчив, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку рівень галектину-3 у плазмі асоційований з наявністю ГХ, віком пацієнтів, ступенем АГ і тривалістю гіпертензивного анамнезу, з наявністю ожиріння і величиною ІМТ, наявністю дисліпідемії і кількістю загальновизнаних ФР.

Аналогічні результати отримані і при аналізі дослідження PREVEND. Результати обстеження 7968 осіб загальної популяції показали, що плазмовий рівень галектину-3 збільшувався з віком від 30 до 75 років приблизно на 1,5 нг/мл. Значні позитивні асоціації були знайдені з віком, статтю, діабетом, ГХ, гіперхолестеринемією, ІМТ, функцією нирок та тютюнопалінням, що спонукало науковців зробити висновок на користь зв'язку рівня галектину-3 із ФР серцево-

судинних захворювань. Також, дослідники продемонстрували високу інформативність галектину-3 як предиктора смертності в загальній популяції. Так, у пацієнтів із середнім рівнем нейрогормону 15,6 нг/мл 10-річна смертність склала 15 %, в той час як при рівні 7,7 нг/мл – 5% [8]. Аналогічний аналіз з рівнем альдостерону в плазмі показав, що значно вищий плазмовий рівень нейрогормону спостерігали в пацієнтів з ГХ II стадії в порівнянні з практично здоровими особами (293 проти 32 пг/мл, $p < 0,0001$). Подальший аналіз продемонстрував відсутність залежності рівня альдостерону від статі і віку (молодий і середній вік) як в основній, так і контрольній групах. Отже, слід було констатувати той факт, що рівень альдостерону не мав залежності від статі і віку пацієнтів, як в здоровій популяції так і пацієнтів з ГХ II стадії.

Низкою експериментальних і клінічних досліджень доведена роль альдостерону в розвитку і підтриманні підвищеного АТ [127, 190]. При цьому рівень гормону, за даними дослідників, тісно корелює з підвищенням АТ. Механізми альдостерон-опосередкованої АГ доволі різноманітні. Основна дія альдостерону полягає в стимуляції специфічних мінералокортикоїдних рецепторів, які експресуються в клітинах епітелію і реалізують транспортування натрію (епітеліальні клітини дистального відділу нефрона, дистального відділу товстого кишечника, прямої кишки, слинних і потових залоз), що викликає затримку натрію і гіперволемію, розвиток об'ємзалежної гіпертонії, об'ємного перевантаження серця, гіпокаліємію і гіпомагніємію [191]. Окрім класичних ефектів альдостерону на епітеліальні клітини існують ефекти на неепітеліальні клітини різних органів, включаючи серце і судини [192, 193]. Велика кількість літературних даних підтверджують, що альдостерон чинить вплив на процес ремоделювання та ініціює формування активного колагену в органах і тканинах, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, прогресуванню ниркових і кардіоваскулярних уражень [194]. Також альдостерон здатний потенціювати пресорні ефекти ангіотензину II в гладком'язових клітинах судин та може чинити прямий ефект на індукцію клітинного фіброзу і гіпертрофію судин та кардіоміоцитів [195].

Під час дослідження нами було визначено достовірне збільшення рівня альдостерону в плазмі: у пацієнтів з 2 і 3 у порівнянні з 1 ступенем АГ (296 і 303 відповідно проти 243 пг/мл, $p < 0,05$); у пацієнтів з ожирінням порівнянно з нормальною масою (326 проти 221 пг/мл, $p < 0,0001$); у випадках з оптимальною в порівнянні з надлишковою масою тіла (202 проти 244 пг/мл, $p = 0,04$) та оптимальної/надлишкової маси тіла в порівнянні з ожирінням 1-3 ступеня (202 і 244 проти 318, 358 і 401 пг/мл, відповідно, $p < 0,001$); у хворих з дисліпідемією в порівнянні з нормальним рівнем проатерогенних ліпідів (303 проти 222 пг/мл, $p = 0,003$); у випадках з відсутніми і наявним 1-м у порівнянні з наявними 2-4 ФР (212 і 232 проти 295, 310 і 338 пг/мл відповідно, $p < 0,05$), а також у разі наявних 2-х у порівнянні з наявними 4-ма ФР (295 проти 338 пг/мл, $p = 0,03$).

Результати проведеного дослідження свідчили, що рівень альдостерону в плазмі асоційований з наявністю ГХ, рівнем АТ, наявністю і ступенем ожиріння, наявністю дисліпідемії і кількістю загальновизнаних ФР.

Вище ми посилались на роботи, які теж спостерігали кореляцію рівня альдостерону з ступенем підвищення АТ [127, 190]. Факт зв'язку рівня альдостерону з масою тіла і наявністю ожиріння доведений і в інших дослідженнях [196]. Науковці припускають, що в адипоцах секретуються чинники, які стимулюють синтез альдостерону незалежно від впливу ангіотензину II. Цей факт простежується в дослідженнях, в яких показано зниження рівня альдостерону в плазмі при зменшенні маси тіла, що супроводжувалось і зниженням АТ відповідно [197].

Варто наголосити, що в проведеному нами дослідженні рівні галектину-3 і альдостерону в пацієнтів з ГХ II стадії мали практично однакові асоціації з клінічними характеристиками. Натомість принциповими відмінностями в цих асоціаціях була відсутність залежності рівня альдостерону з віком пацієнтів і тривалістю гіпертензивного анамнезу, що мало місце при аналізі рівня галектину-3.

Отримані спільні закономірності для плазмових рівнів галектину-3 і альдостерону підтверджували наявність значимого патофізіологічного зв'язку між цими чинниками в хворих на ГХ II стадії. Висунута гіпотеза підтверджувалась фактом наявності високодостовірного кореляційного зв'язку ($R = 0,64$; $p < 0,0000$) між

рівнем цих гормонів при відсутності значимого зв'язку в здорових осіб ($R=-0,28$; $p=0,16$). Так, для ВН, ВП і ВВ рівня галектину-3 у плазмі середній рівень альдостерону склав 218, 271 і 340 пг/мл відповідно (міжгрупова різниця була достовірною, $p<0,001$), в той час як для різних градацій альдостерону рівень галектину-3 відповідав – 1,15, 1,94 і 3,02 нг/мл відповідно ($p<0,001$).

Низкою досліджень доведено, що альдостерон є одним із індукторів активації галектину-3 [105, 198]. З іншого боку проілюстрована роль галектину-3 в якості медіатора альдостероніндукованого васкулярного фіброзу [13]. Науковцями встановлено дозозалежне наростання експресії галектину-3 в культурі гладком'язових клітин судин, аортального галектину-3 і колагену I типу у диких мишей у відповідь на введення альдостерону. Показано, що у мишей з інактивованим геном галектину-3 подібні зміни не спостерігались [13, 103].

Експериментально показано, що у гіпертензивних щурів із штучним гіперальдостеронізмом спостерігається розвиток гіпертрофії міокарда та дисфункція нирок. Крім того, в гризунів визначали підвищення експресії галектину-3 серцем і нирками та збільшення рівня маркерів, які відображають активність фіброзу. Рівень галектину-3 у мишей-нокаутів був резистентний до ефектів альдостерону [6].

В процесі дослідження Тайванських вчених, які досліджували секрецію галектину-3, спричинену альдостероном на моделях *in vivo* та *in vitro* [104], був встановлений позитивний зв'язок між рівнем альдостерону і показниками, які характеризують ремоделювання міокарда та плазмовим рівнем галектину-3. Під час експерименту Yen-Hung Lin та співаавт (2014) на моделях *in vivo* та *in vitro* був виявлений PI3K/Akt-сигнальний шлях індукції фіброзу альдостероном через активацію галектину-3. Аналогічні дані були отримані російським науковцем [199], який вивчав рівні галектину-3 та альдостерону у пацієнтів із фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом.

Отже, дані літератури підтверджують визначений нами факт патогенетичного зв'язку галектину-3 і альдостерону при АГ. Слід наголосити, що пріоритетність в ініціації фіброзної трансформації органів-мішеней належить, насамперед, альдостерону, який є індуктором активації галектину-3. Не виключається той факт,

що саме через останній реалізуються процеси структурного ремоделювання серця і судин.

Нами був визначений позитивний кореляційний зв'язок між асоціацією високих рівнів галектину-3 і альдостерону з наявністю дисліпідемії ($R=0,24$, $p=0,03$), ступенем АГ ($R=0,30$, $p=0,01$), кількістю ФР ($R=0,45$, $p<0,0001$) і ожирінням ($R=0,72$, $p<0,0001$). Отже, виходячи з отриманих результатів кореляції, у разі нейрогуморальної асоціації підвищеного рівня галектину-3 і альдостерону можливо очікувати більш важкий перебіг ГХ, який, насамперед, проявляється вищими значеннями АТ, наявністю таких прогностично небезпечних ФР, як дисліпідемія і ожиріння, а також збільшенням сумарної кількості ФР, які визначають серцево-судинний ризик пацієнтів. Доречно зазначити, що найбільш тісна асоціація підвищених рівнів нейрогормонів була визначена з наявністю ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$), яке є свідченням наявності метаболічного синдрому в пацієнтів з 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. Беззаперечним є факт, 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.

Отримані нами дані підтверджуються даними інших дослідників, які довели зв'язок рівня галектину-3 з наявністю серцево-судинної патології і ГЛШ, наявністю метаболічного синдрому і ожиріння [78, 200, 201]. Вчені свідчать, що при наявності метаболічних порушень і ожиріння, незалежно від характеру серцево-судинної патології, має місце хронічне системне запалення, яке активує цитокіновий каскад і закінчується проліферативними змінами і фіброзом тканин. Аналогічна закономірність доведена і для альдостерону [127, 190, 196, 197]. Натомість в літературі відсутні дані стосовно прогностичної ролі підвищення обох нейрогормонів.

Аналіз показників ДМАТ (розділи 4 і 5), як найбільш інформативна оцінка

перебігу АГ, свідчив про принципові статеві-вікові відмінності в показниках офісного АТ і характері добового профілю АТ в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку.

Було з'ясовано, що в чоловіків, на відміну від жінок, при відсутності суттєвих змін у рівні офісного АТ реєструвались більш суттєві порушення в показниках ДМАТ, а саме: збільшення величини САТ ден, Сер АТ ден, ВСАТ доб, ВСАТ ден і ВДАТ доб ($p < 0,04$). При цьому найбільш переконливі статеві відмінності в характері добової регуляції АТ проявлялись в пацієнтів середнього віку.

Крім того, результати дослідження демонстрували, що в пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, визначався суттєво вищий рівень офісного САТ, ПАТ і ВСАТ ($p < 0,05$) при вимірюванні АТ на 1-му візиті і збільшення величини САТ доб, САТ ден, Сер АТ доб, Сер АТ ден, ВСАТ доб і ВСАТ ніч, суттєве зростання частоти випадків з патологічним профілем «non-dipper», 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.

Слід звернути увагу, що офісне вимірювання АТ і ДМАТ є основними методами не лише діагностики АГ, але і моніторингу ефективності лікування. Проте визнано, що ДМАТ має вищу інформативність при оцінюванні як стану АГ, так і ефективності лікування [202, 203]. Основною перевагою ДМАТ є те, що метод забезпечує велику кількість вимірювань, що більш надійно оцінює фактичні значення АТ порівняно з офісним вимірюванням, характеризує різнопланові параметри АТ та особливості його добових змін [204, 205]. Застосування ДМАТ, за думкою більшості дослідників, може бути використане для прогнозування ефективності антигіпертензивної терапії, швидкості і важкості враження органів-мішеней [173, 178, 206].

У літературі досить мало даних щодо порівняння результатів показників ДМАТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку, проведених у статеві-віковому аспекті. Переважна більшість опублікованих досліджень порівнювали рівні офісного АТ і дані ДМАТ у групах більш літніх пацієнтів, а також пацієнтів з ГХ і різними коморбідними станами, що не дає можливість об'єктивно зіставляти

результати цих досліджень з власними.

Претендуючи на оригінальне дослідження, ми можемо констатувати той факт, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку чоловіча стать і старший вік асоціюються з вищими цифрами офісного АТ і важчими порушеннями показників ДМАТ. З іншого боку молодий вік і жіноча стать характеризуються більш легкими порушеннями добової регуляції АТ. Враховуючи, що рівень АТ і характер його добової регуляції, в певній мірі, визначають перебіг ГХ, слід думати про важчий перебіг захворювання в чоловіків і пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку.

З іншого боку слід зауважити, що серед показників ДМАТ, які визначають статеві і вікові відмінності, на перший план виходять саме ті, які характеризують добові зміни САТ (САТ ден, САТ доб), пов'язані з ним зміни Сер АТден і показники, які відображають ВСАТ (і для статі і для віку це ВСАТден, ВСАТдоб, для віку – додатково ВДАТдоб). Крім того, спостерігається, що в середньому віці серед циркадних профілів АТ починає домінувати патологічний профіль «non-dipper», визначений саме за рівнем САТ, який радикально змінює і погіршує перебіг захворювання.

Результати багатьох досліджень переконують, що значущим показником, який впливає на прогноз пацієнтів з ГХ, є варіабельність АТ [207]. Причини варіабельності АТ досить різноманітні, в певній мірі, залежать від механізмів, що відповідають за регуляцію АТ і значно впливають на розвиток серцево-судинних ускладнень [208, 209, 210]. Доведеним фактом є те, що варіабельність АТ напряду залежить від ступеня зниження АТ в нічні години та величини і швидкості ранкового підвищення АТ. Останні параметри, більшою мірою асоційовані з ураженням органів-мішеней і ризиком серцево-судинних ускладнень [210, 211].

Низкою експериментальних досліджень показано, що значні коливання АТ упродовж доби, відіграють суттєву роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу судин. Детальний аналіз варіабельності АТ упродовж доби має безперечне патофізіологічне значення для розуміння механізмів, залучених у гомеостатичний контроль АТ. Показник дозволяє прогнозувати ураження органів-

мішеней, зумовлених високим АТ і говорити про прогноз цих пацієнтів. Незалежний зв'язок між високою варіабельністю АТ і клінічними результатами виявлено і у епідеміологічних дослідженнях [212].

З патофізіологічної точки зору варіабельність АТ – багатокomпонентний феномен, що залежить, насамперед, від стану нервової та гуморальної систем. У якості провідних детермінант варіабельності АТ виступають вік, ЧСС, стать і характер регуляції центральної та вегетативної нервової системи, поведінкові чинники [213]. Експериментально показано, що динамічне фізичне навантаження і емоційний стрес призводять до підвищення АТ і посилюють його коливання, в той час як інші стани (сон, травлення тощо) призводять до його зниження. Серед гуморальних чинників, які викликають коливання АТ, найбільш вагому роль відіграють ангіотензин, ендотелін, оксид азоту, брадикініни, інсулін тощо. Досить детально обговорюється наявність зв'язку між варіабельністю АТ і симпатичною активністю [214].

З іншого боку неможливо виключити того факту, що ураження органів-мішеней, артеріальна ригідність, дисфункція вегетативної нервової системи і порушення барорефлекторної активності є предикторами серцево-судинних ускладнень і можуть бути причиною підвищення варіабельності АТ. Тому логічно допустити, що варіабельність АТ є швидше маркером наявних структурно-функціональних змін серцево-судинної системи, а не незалежним предиктором її ускладнень. Отже, отримані нами суттєві статеві-вікові відмінності в показниках варіабельності АТ (насамперед САТ) підтверджують думку про більш важкий перебіг ГХ і, можливо, більш важке ураження серцево-судинної системи в чоловіків, на відміну від жінок і пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку.

Значною кількістю досліджень з'ясовано, що прогностичні можливості варіабельності АТ значно вищі, ніж показників денного і нічного АТ та середньодобової величини діастолічного АТ [215], особливо у прогнозуванні частоти фатального і нефатального інсульту. Результати роботи М.А. Тріщинської та співавт. (2016) демонструють достовірне збільшення варіабельності САТ і ПАТ, випадків з добовим профілем «non-dipper» у пацієнтів з ГХ молодших 60 років і

структурними змінами сонних артерій [216]. Наукова праця Л.В. Хімійон та співавт. (2017) показує, що висока ВСАТ і ВДАТ і добовий профіль «non-dipper» в пацієнтів з ГХ II стадії асоційовані з більш важким порушенням функціонального ниркового резерву [217].

У іншому дослідженні показане зростання варіабельності АТ і патологічного профілю «non-dipper» та «night-peaker» у пацієнтів з ГХ і супутнім ожирінням. При цьому важкість порушень метаболічного статусу корелювала з тяжкістю порушення добового профілю АТ [218]. Сьогодні не підлягає ніякому сумніву той факт, що виявлення таких типів добового профілю АТ, як «non-dipper» та «night-peaker» асоціюється з збільшенням частоти інсультів, частішим розвитком ГЛШ, розвитком і прогресуванням ниркової дисфункції [219].

Таким чином, отримані нами результати дослідження демонструють принципові відмінності в особливості добової регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку різних статевих і вікових груп. Доцільно наголосити, що визначені відмінності стосуються, насамперед, найбільш прогностично проблемних характеристик ДМАТ – варіабельності АТ (в більшій мірі ВСАТ) і циркадного профілю «non-dipper». Ми не виключаємо того факту, що варіабельність АТ і циркадний профіль «non-dipper» є високочутливими маркерами ранніх змін ДМАТ у обстеженої категорії пацієнтів.

Нами був оцінений структурно-функціональний стан міокарда за наступним сценарієм: були проаналізовані загальновідомі структурно-функціональні ЕхоКГ-параметри, відносні розміри/об'єми ЛП, варіант структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Ganau і ДТК. Крім того, було проведено визначення структурного стану СА на підставі оцінки величини ТІМ.

У зв'язку з великою кількістю різних відмінностей у статевих і вікових групах пацієнтів, для більш детального аналізу отриманих даних ми порахували за доцільне навести загальну таблицю 1, яка б об'єднала достовірні результати у статево-віковій залежності.

Таблиця 1 – Об'єднані дані результатів ЕхоКГ у пацієнтів з 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)
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 ДТ ($p<0,0007$); 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 ЛШ ($p<0,01$) і зменшення випадків з КР ЛШ і збільшення ДТ 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, у порівнянні з жінками реєстрували: збільшення КДР, ТМШПд, ПШ, ПП, ЛП, ОЛП, ІММЛШ (г/м^2 і в $\text{г/м}^{2,7}$) і МСд ($p<0,03$); зменшення V_e , IVRT і збільшення ДТ ($p<0,03$); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p<0,05$).	У пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, спостерігали: зменшення випадків з нормальною геометрією 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, порівнянно з середнього віку реєстрували: збільшення ДА ($p=0,01$).
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 $\text{г/м}^{2,7}$), МСд, ЛП і ІЛП ($\text{мм/м}^{2,7}$) і ІОЛП ($\text{мл/м}^{2,7}$) ($p<0,04$); зменшення випадків з КР ЛШ і збільшення з КГ ЛШ ($p<0,005$); зменшення V_e , IVRT, V_e/V_a і збільшення ДТ і E/e' серед ($p<0,05$); збільшення ригідного і зменшення нормального типу ДТК ($p<0,05$).

Дані об'єднаної таблиці демонструють, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку чоловіча стать асоціюється з більш важчими структурно-функціональними порушеннями ЛШ порівнянно з жінками. Чоловіча стать асоціюється із збільшенням 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; зменшенням V_e і збільшенням DT; збільшенням ригідного і зменшенням нормального типу ДТК ($p < 0,03$). Звертає увагу, що збільшення ІЛП відбувалось лише при перерахуванні на зріст в ступені ^{2,7} ($p = 0,007$), в той час як ІОЛП – при перерахуванні як на площу тіла ($p < 0,0001$), так і на зріст в ступені ^{2,7} ($p = 0,02$). Неочікуваним для нас стало, що зазначені статеві відмінності в структурно-функціональних показниках набували найбільших масштабів саме в чоловіків молодого віку (у порівнянні з жінками реєстрували збільшення КДР, ТМШПд, ПШ, ПП, ЛП, ОЛП, ІММЛШ (г/м^2 і в $\text{г/м}^{2,7}$), МСд і DT та зменшення V_e і IVRT, $p < 0,03$). У той же час статеві відмінності в середньому віці проявлялись лише ознаками гемодинамічного перевантаження ЛП (у порівнянні з жінками визначали збільшення ЛП, ОЛП, ІОЛП (мл/м^2) і ЛП/ПП, $p < 0,05$) і суттєвими змінами структурно-геометричного ремоделювання ЛШ (у порівнянні з жінками, спостерігали зменшення випадків з НГ ЛШ і збільшення випадків КР ЛШ, $p < 0,001$). 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.

Отримані нами дані деякою мірою підтверджуються іншими дослідженнями, які свідчать про більш важкі порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки і функціонального стану міокарда ЛШ в чоловіків, у порівнянні з жінками різних вікових груп [220]. Цей факт виглядає логічним якщо врахувати власні дані ДМАТ, які демонструють значні порушення показників ДМАТ у чоловіків порівнянно з жінками того ж віку. В свою чергу слід було визнати той факт, що від молодого до середнього віку статеві відмінності дещо еволюціонують набуваючи принципової різниці лише в змінах геометрії ЛШ і ознаках перевантаження ЛП.

Отримане нами достовірне зростання випадків КР ЛШ в чоловіків у

порівнянні з жінками в групі середнього віку руйнувало відому стару концепцію формування гіпертензивного серця, яка свідчила, що в чоловіків, більшою мірою, ніж у жінок структурне ремоделювання здійснюється за ексцентричним, у той час як у жінок – за концентричним типом.

З іншого боку було з'ясовано, що в пацієнтів з ГХ II стадії середній вік, на відміну від молодого, асоційований з важчими структурними і функціональними порушеннями міокарда, а саме: збільшенням КДР, КСР, ТЗЛШд, ТМШПд, ДА, ПШ, ІММЛШ ($\text{г/м}^{2,7}$), МСс, МСд, ЛП, ІЛП ($\text{мм/м}^{2,7}$) і ІОЛП ($\text{мл/м}^{2,7}$); зменшенням випадків з КР ЛШ і збільшенням – КГ ЛШ; зменшенням V_e , V_e/V_a і збільшенням DT і E/e' серед; збільшенням ригідного і зменшенням нормального типу ДТК ($p < 0,05$). Ці дані практично відтворювались в жіночій популяції і виглядали досить скромно в чоловічій – спостерігали лише зменшення випадків з НГ ЛШ; 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 в 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 СА, які характеризуються величиною $TIM > 0,9$ мм, при відсутності ознак атеросклеротичних бляшок в цих басейнах. Величина TIM , згідно з думками більшості експертів, є одним з найбільш інформативних маркерів наявності ураження органів-мішеней і структурного ураження судин [221]. Низкою великих досліджень (ARIC, Cardiovascular HealthStudy, Rotterdam Study та ін.), було продемонстровано, що збільшення величини TIM асоціюється з розвитком більшості серцево-судинних ускладнень і є незалежним предиктором розвитку інсультів, транзиторних ішемічних атак і інфарктів міокарда [222, 223, 224, 225].

При доведеному зв'язку величини TIM з віком [226], нами не виявлено певних асоціацій величини TIM зі статтю і віком обстеженої групи хворих. Такі дані виявились абсолютно неочікуваними і, можливо, демонстрували, що в пацієнтів

молодого і середнього віку структурні зміни судин проявляються дещо пізніше структурно-функціональних змін серця. Крім того, слід врахувати невелику різницю в гіпертензивному анамнезі між пацієнтами молодого і середнього віку (тривалість гіпертензивного анамнезу склала в середньому – 7,0 і 8,8 років відповідно, різниця 1,8 років), що і зумовлює відсутність суттєвої різниці в величині ТІМ між цими групами пацієнтів.

О.О. Кисляк та співавт. (2009) при аналізі величини ТІМ у пацієнтів з ГХ підліткового і молодого віку визначали лише асоціацію змін показника з масою тіла (ІМТ) пацієнтів. Натомість в більш ранніх дослідженнях ними показаний зв'язок між ТІМ і характером важкості АГ у молодих пацієнтів [227, 228, 229], чого не було отримано в нашому дослідженні. Слід зауважити, що дані літератури стосовно змін ТІМ в молодих пацієнтів з ГХ в залежності від різних характеристик вельми неоднозначні.

Аналіз показників офісного вимірювання АТ на 1-му візиті і даних ДМАТ 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 [125] неможливо було виключити факт впливу на проаналізовані показники саме альдостерону. Нами раніше продемонстрований рівень альдостерону при різних градаціях галектину-3 і показане його суттєве збільшення від груп з ВН до ВВ рівнів (розділ 3.3).

Саме тому, наведені вище аргументи спонукали нас до проведення повторного аналізу після попереднього вирівнювання груп за величиною альдостерону. 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: 13, 28 і 17 відповідно). З цього приводу в подальшому 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, 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 24-годинного моніторування 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 був асоційований з суттєво вищими величинами офісного САТ, ДАТ ВСАТ, ЧСС і співвідношення ЧСС/ПАТ; збільшенням величин ЧСС ден і ЧСС ніч при суттєво незміненому ЦІ, САТ доб, ДАТ ден, ДАТ ніч, Сер АТ доб і Сер АТ ніч, ІНТ ден, ВСАТ доб і ВСАТ ніч, ВДАТ ніч, ШРП САТ і ШРП ДАТ та зниженням величин ДІ САТ і ДІ ДАТ; зменшенням випадків з профілем «dipper» за змінами САТ і збільшенням з профілем «non dipper» та зменшенням «over dipper», оцінених за змінами ДАТ ($p<0,05$) за даними ДМАТ. Останні дані чітко демонструють наявність патофізіологічного зв'язку плазмового рівня альдостерону з рівнем АТ у хворих з ГХ молодого і середнього віку.

Також в процесі аналізу був отриманий більш вагомий патофізіологічний вплив плазмового рівня галектину-3, на відміну від альдостерону, на показники структурно-функціонального стану серця.

Продemonстровано, що плазмовий рівень галектину-3 $> 2,0$, на відміну від рівня $\leq 2,0$ нг/мл, супроводжується суттєвим ($p < 0,05$) збільшенням розмірів ДА, правих і лівих камер серця, величини ІММЛШ та зростанням систолічного і діастолічного міокардіального стресу; збільшенням випадків з КГ ЛШ і зменшенням з НГ ЛШ; збільшенням величин V_a , IVRT, DT, E/e' серед і зменшенням V_e і V_e/V_a ; збільшенням випадків ригідного і зменшенням – нормального типу ДТК; збільшенням величини TIM і частоти випадків з TIM $> 0,9$ мм СА.

З іншого боку було доведено, що рівень альдостерону > 290 пг/мл, порівнянно з рівнем ≤ 290 пг/мл, асоціюється лише зі збільшенням індексів розміру/об'єму ЛП, розрахованих на площу тіла пацієнтів.

Взявши до уваги отримані нами дані, ми припустили, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку галектин-3 і альдостерон виконують дещо різні патофізіологічні ролі. Так, підвищення рівня альдостерону як реакція активації РААС на ранніх етапах АГ призводить до порушень центральної гемодинаміки – гіпергідратації і збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення судинного тонуусу і реакції судинної стінки на пресорні зміни, що зумовлює підвищення АТ і призводить до активації САС [127, 190, 197]. Останнє підтверджується отриманими нами суттєвими порушеннями показників ДМАТ при збільшенні рівня альдостерону і відсутністю таких змін при збільшенні рівня галектину-3.

Крім того, вище наводились дані багатьох досліджень, які показують патофізіологічний зв'язок активації галектину-3 альдостероном, що запускає каскад патологічних реакцій, які пов'язані з активацією процесів фіброзування і структурного ремоделювання. Саме для галектину-3 характерним є провідна участь в процесах ремоделювання серця і судин [188, 227]. Не виключається і той факт, що в подальшому через структурні зміни в серці і судинах та підвищення їхньої жорсткості відбувся вплив на характер показників ДМАТ (опосередкований ефект). Результати власного дослідження, певним чином, підтверджують значну роль галектину-3 в розвитку структурного ремоделювання у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку, що характеризується більш важкими порушеннями структурно-функціонального стану серця і СА при підвищенні рівня нейрогормону.

Таких даних не отримано для підвищення рівня альдостерону. Неможливо заперечити і того, що альдостерон і галектин-3 діють паралельно і мають як прямі, так і опосередковані ефекти. Крім того, наведені дані демонструють перспективність ранньої блокади МКР, як заходів профілактики процесів структурного ремоделювання серця і судин.

Отримані нами дані, певним чином, патогенетично обґрунтовують формування різних патофізіологічних сценаріїв перебігу ГХ, а також не завжди існуючий зв'язок між рівнем АТ і важкістю структурного ремоделювання серцево-судинної системи, що не так рідко зустрічається в сучасній практиці.

Слід зауважити, що доволі цікавою та практично важливою є проблема визначення особливостей перебігу АГ і клінічного профілю пацієнтів при різних рівнях нейрогормонів, що надає можливість градації різних нейрогуморальних варіантів АГ і певних фармакологічних мішеней. Для визначення клінічного профілю пацієнтів при різних рівнях галектину-3 і альдостерону нами була застосована множинна лінійна регресія.

Таким чином, виходячи з отриманих даних ми дійшли до висновку, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку і ВВ рівнем галектину-3, який для цієї категорії хворих складає $> 2,4$ пг/мл, характерним буде наступний клінічний профіль: гіпертензивний анамнез > 4 років; більш високий для цих хворих рівень активації РААС, що буде підтверджуватись рівнем альдостерону > 298 пг/мл; наявність метаболічних ФР, таких як ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) і дисліпідемія (критерії наведені в табл. 6.1). При цьому домінуючий вплив на вихідний параметр чинило саме ожиріння (сила впливу на вихідний параметр склала 85% проти 15% для дисліпідемії відповідно); наявність структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у вигляді найбільш проблемної моделі – КГ ЛШ у поєднанні з порушеннями релаксації міокарда (E/e' серед $> 7,2$) і ознаками гемодинамічного перевантаження ЛП (ІОЛП $> 34 \text{ мл/м}^2$). Останній чинник мав найбільший вплив на вихідний параметр у порівнянні з іншими (сила впливу склала 65% проти 19% і 16% відповідно); наявність структурного ремоделювання СА, що характеризувалось $\text{ТІМ} > 0,91 \text{ мм}$.

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. З позиції клінічних наслідків рівень галектину $> 2,4$ нг/мл в плазмі буде характеризуватись більш важким структурним ремоделюванням серцево-судинної системи в порівнянні з загальною популяцією пацієнтів з ГХ молодого і середнього віку, а саме наявністю КГ ЛШ з порушенням релаксації міокарда, більш важким гемодинамічним перевантаженням передсердь та більш важким структурним ремоделюванням СА. Останнє чітко демонструє більш важкий перебіг ГХ у хворих з рівнем галектину-3 $> 2,4$ пг/мл у плазмі. Встановлено, що найбільш інформативним інструментальним маркером ВВ рівня галектину в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку є 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 (ожирінням) і більш важким структурно-функціональним ураженням серцево-судинної системи (наявне більш важке структурне ремоделювання судин і гемодинамічне перевантаження серця). Останнє надає всі підстави для клініцистів розглядати цих пацієнтів як групу з більш важким перебігом ГХ, які потребують максимально ефективної кардіо- і вазопротекції з метою підвищення ефективності лікування.

Згідно з отриманими чинниками та їх бета-коефіцієнтами (відображали силу впливу чинника на вихідний параметр) була розроблена шкала прогнозування рівня галектину-3 в плазмі і, відповідно, апріорного перебігу ГХ II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку (розділ 6, табл. 6.2).

За аналогічним сценарієм нами був визначений клінічний профіль пацієнтів з ВВ рівнем альдостерону в плазмі. Було отримано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку і ВВ рівнем альдостерону, який для обстеженої вибірки склав > 325 пг/мл, характерним буде наступний клінічний профіль: більш високий

рівень галектину-3 у плазмі ($> 2,7$ нг/мл), що в подальшому з патофізіологічної позиції передбачає формування більш важких структурних уражень серцево-судинної системи; більш високий рівень АТ (ступінь ≥ 2); порушення добової регуляції ЧСС у бік суттєвого зростання фонові нічної ЧСС (> 62), що може слугувати ознакою активації САС; порушення показників ДМАТ за рахунок збільшення СерАТд (> 107 мм рт. ст.), ВСАТн (> 15 мм рт. ст.) і переважання циркадного профілю «non-dipper», визначеного за рівнем САТ. Варто зауважити, що сила впливу чинників на вихідний параметр розподілилась як 35%, 20% і 45% відповідно. Виходячи з цього, найбільш інформативними чинниками, які характеризують особливості добової регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадію молодого і середнього віку з різним рівнем альдостерону є циркадний профіль АТ, визначений за добовою динамікою САТ і, і меншою мірою, величина середнього АТ. Отже, наявність циркадного профілю «non-dipper» і СерАТд (> 107 мм рт. ст.) у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку може свідчити за ВВ рівень альдостерону в плазмі; наявність асоціації метаболічних ФР – ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) + не менше 2 інших значимих ФР. При цьому домінуючий вплив на вихідний параметр чинило саме ожиріння (сила впливу на вихідний параметр склала 90% проти 10% для сумарної кількості інших ФР відповідно); наявність структурно-функціональних змін міокарда, що характеризувалось ознаками перевантаження ЛП (ІОЛП $> 32 \text{ мл/м}^2$) і зростанням МСд $> 152 \text{ дин/см}^2$. Величина ІОЛП мала найбільший вплив на вихідний параметр (сила впливу 70% проти 30% відповідно).

Доречно зазначити, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку існують спільні патофізіологічні ланки, які обумовлюють зростання рівня як галектину-3, так і альдостерону в плазмі. Насамперед, це стосується наявності ожиріння, розрахованого за величиною ІМТ і величини ІОЛП. Якщо зв'язок останнього показника з нейрогормонами можна пояснити фактом підвищення АТ і порушеннями релаксації міокарда ЛП (як наслідок гемодинамічне перевантаження ЛП і збільшення його об'єму), то зв'язок з ожирінням пов'язаний, на нашу думку, з особливостями активації і синтезу нейрогормонів.

Отримані дані свідчили, що з позиції клінічних наслідків рівень альдостерону > 325 пг/мл в плазмі в пацієнтів з ГХ 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, ожиріння) 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 у порівнянні з загальною популяцією гіпертоніків того ж віку.

Наявність у цих пацієнтів ознак перевантаження ЛП і зростання МСд можливо розглядати як результат високого АТ, з одного боку, і як ранні прояви проределюючого 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, наявністю асоціації метаболічних ФР (насамперед, ожиріння) і більш високим рівнем проределюючого 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 з застосуванням антиальдостеронових препаратів) з метою підвищення ефективності лікування.

Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють принципові відмінності в клінічному профілі пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку при ВВ рівні галектину-3 ($> 2,4$ нг/мл) і альдостерону (> 325 пг/мл). З'ясовано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ВВ рівень галектину-3 асоційований, насамперед, з наявністю комплексу метаболічних ФР (ожиріння + дисліпідемія) у поєднанні з множинними ознаками структурно-функціональних змін серцево-судинної системи: наявність КГ ЛП у поєднанні з порушеннями релаксації міокарда (E/e' серед $> 7,2$) і ознаками гемодинамічного перевантаження ЛП (ІОЛП > 34 мл/м²) і наявність структурного ремоделювання СА (ТІМ $> 0,91$ мм). Найбільш

інформативними маркерами ВВ рівня галектину-3 в плазмі виявились наявність ожиріння, $ТІМ > 0,91$ мм і $ІОЛП > 34$ мл/м².

У свою чергу показано, що в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку ВВ рівень альдостерону асоційований, насамперед, з більш високим рівнем АТ (ступінь АГ ≥ 2 і СерАТд > 107 мм рт. ст.), порушеннями циркадної регуляції АТ (ВСАТн > 15 мм рт. ст. і переважання циркадного профілю «non-dipper», визначеного за рівнем САТ) і ЧСС (зростання середньонічної ЧСС > 62) у поєднанні з ожирінням і гемодинамічним перевантаженням ЛП ($ІОЛП > 32$ мл/м²). Найбільш інформативними ознаками ВВ рівня альдостерону можуть слугувати наявність ожиріння і циркадного профілю «non-dipper», $ІОЛП > 32$ мл/м².

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 нг/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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гандзюк ВА, Дячук ДД, Кондратюк НЮ. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). Вісник проблем біології і медицини, 2017;2:319-323.
2. Целуйко ВИ. Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана. Український кардіологічний журнал. 2015;6:79–82.
3. Ahmad T. Galectin-3 in heart failure: more answers or more questions? J.Am. Heart Assoc. 2012;1(5):e004374
4. Болотських ГВ, Бондар ТМ, Рудик ЮС. Роль галектину-3 у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(3):70-75.
5. Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, Weiner RB, Baggish AL, Sluss P, Januzzi JL. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. European journal of heart failure. 2013;15(10):1157-1163.
6. Martinez-Martinez E, Calvier L, Miana M, Cachofeiro V, Rousseau E, Sádaba JR, López-Andrés N. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. JACC: Heart Failure. 2015;3(1); 59-67.
7. Щукин ЮВ, Березин ИИ, Медведева ЕА, Селезнев ЕИ, Дьячков ВА, Слатова ЛН. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитрозилирующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2013;(2):45-49.
8. De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. J. Intern. Med. 2012; 272:55-64.
9. Shah RV et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. European journal of heart failure. 2010;12(8):826-832.

10. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2013;4:13-22.
11. Целуйко ВИ, Жадан АВ, Зедгинидзе Э. Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана. *Український кардіологічний журнал*. 2015;6:79–82.
12. Calvier L, Miana M, Reboul P et al. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(1):67–75.
13. Беловол АН, Князькова ИИ. Антагонисты альдостероновых рецепторов: клиническая фармакология и терапевтическая эффективность при хронической сердечной недостаточности. *Мир медицины и биологии*. 2012;8(1):13-19.
14. Grübler MR, Delgado G, Kleber M, et al. Effect of Galectin-3 on Aldosterone-Associated Risk of Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography. *The American Journal of Cardiology*. 2020 Jul;127:9-15. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.04.017.
15. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med*. 2004;351(1):33-41. doi:10.1056/NEJMoa033263
16. Lieb W, Larson M G, Benjamin E J, Yin X, Tofler GH, Selhub J, Vasan RS. A multi-marker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(1);37-43.
17. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(33-34):557-568. doi:10.3238/arztebl.2018.0557
18. Жавріченко КВ. Фактори ризику гіпертонічної хвороби. *Медсестринство*. 2019;2:67-70.
19. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др., Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. Дотсупно на: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>

20. Кваша ОО. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.11.Нац. наук. центр "Ін-т кардіології ім. академіка М.Д.Стражеска" АМН України.2008:40.
21. Горбась ІМ. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку.Львівський клінічний вісник.2013;3:45–48.
22. Горбась ІМ. Епідеміологічна ситуація щодо артеріальної гіпертензії у сільській популяції України. Ліки України. 2013;7:88-91. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2013_7_17
23. Теренда НО. Прогностична оцінка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014:31-35.
24. Корнійчук НМ. Ямкова ГІ. Гирина АА. Поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослого населення Житомирщини. Біологічні дослідження. 2018:295-298.
25. АНА/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk.Circulation. 2013.
26. Сиволап ВВ, Візір – Тронова ОВ. Внесок модифікованих факторів ризику в формування серцево–судинного ремоделювання та вегетативного дисбалансу у хворих на гіпертонічну хворобу. Запорізький медичний журнал.2017;19(6):694-701.
27. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet (London, England). 2005 Jan 15-21;365(9455):217-223. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)17741-1.
28. Кундієв ЮІ, Нагорна АМ, Басанець АВ, Сіренко ЮМ, Харченко ТД, Лубянова ІП, Андрущенко ТА, Остапенко ТА, Гречківська НВ. Diagnosis of hypertension and professional competence examination in working under the impact of harmful and hazardous environment factors. АГ. 2013;3(29). Доступно на <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosis-of-hypertension-and-professional-competence-examination-in-working-under-the-impact-of-harmful-and-hazardous-environment>

29. Селюк ММ. Ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію, які мають додаткові фактори ризику – вплив електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону. Семейная медицина. 2014;1(51):90-93.
30. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High, Middle-, and Low-Income Countries. JAMA. 2013;310(9):959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182
31. Коваленко ВМ. Серцево – судинні хвороби: медико – соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Український кардіологічний журнал. 2016;3:5-14.
32. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (аналітично-статистичний посібник). Під ред. Київ, 2014. 280 с.
33. Барнет ОЮ. Клітинне ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії як фактор ризику розвитку серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця. Ліки України плюс. 2014;2(19):70-72.
34. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. Circulation. 1982;65(7):1446–1450.
35. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. Circ Res. 1985;57(1):84–95.
36. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. Arq Bras Cardiol. 2016;106(1):62-69.
37. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000;35(3):569–582.
38. Brzyżkiewicz H, Konduracka E, Gajos G, Janion M. Incidence of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension and isolated mild diastolic dysfunction. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(1-2):12-18.

39. Дроздова ІВ. Особливості структурно – функціонального стану серця у хворих на хронічну серцеву недостатність, коморбідну з артеріальною гіпертензією. Запорізький медичний журнал.2017;19(3):257-260. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2017_19_3_6

40. Громнацька НМ. Геометрія та систолічна функція лівого шлуночка в дітей та підлітків із метаболічним синдромом. Перинатология и педиатрия.2014;2:59-63. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/_perynatology_2014_2_16

41. Леонтьева ІВ. Поражение органов – мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией. Рос. Вестник перинатологии и педиатрии.2010;2:30-41.

42. Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials. J Card Fail. 2002;8(6):S452–S464.

43. Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. Arq Bras Cardiol. 2009;92(2):157–164.

44. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Lopaschuk G, Opie L. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. Lancet. 2014;383(9932):1933–1943.

45. Сікора ВЗ, Ярмоленко ОС. Вікові особливості морфо функціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджувальних чинників (огляд літератури). Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.2013;1(3):263-274.

46. Барнет ОЮ, Заремба ЄХ, Кияк ЮГ, Кобзаренко ОА. Ремоделювання міокарда при артеріальній гіпертензії та його клінічне значення. Ліки України плюс.2010;4:37-40. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/liku_2010_4_10

47. Онищук ТП. Особливості показників структурного стану сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою залежно від рівня галектину-3 і альдостерону. Art of medicine. 2019;3:28-32.

48. Свіщенко ЄП. Нова концепція оцінки серцево-судинного ризику за фремінгемськими критеріями – визначення віку судин. Перший досвід використання в українській популяції хворих на артеріальну гіпертензію. Український кардіологічний журнал. 2015;5:95-103.
49. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles. 5th ed. Oxford University Press, 2005. 624 p.
50. Barondes SH, Cooper DNW, Gitt MA, Leffler H. Galectins: structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 1994;269(33):20807-20810.
51. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:209-231.
52. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, Ulivieri A, Magi F, De Francesco GP, Bellotti C, Salehi LB, Ricci A. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 26;19(2). pii: E379. doi: 10.3390/ijms19020379.
53. Desmedt V, Desmedt S, Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? *Am J Nephrol*. 2016;43(5):305-17. doi: 10.1159/000446376.
54. Funasaka T, Balan V, Raz A, Wong RW. Nucleoporin Nup98 mediates galectin-3 nuclear-cytoplasmic trafficking. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Apr 26;434(1):155-61. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.03.052.
55. Hönig E, Schneider K, Jacob R. Recycling of galectin-3 in epithelial cells. *Eur J Cell Biol*. 2015 Jul-Sep;94(7-9):309-15. doi: 10.1016/j.ejcb.2015.05.004.
56. Raz A, Pazerini G, Carmi P. Identification of the metastasis-associated, galactoside-binding lectin as a chimeric gene product with homology to an IgE-binding protein. *Cancer Res*. 1989;49(13):3489-3493.
57. He J, Yu Z. The role of Galectin-3 in cardiac remodeling. *Cardiol Plus* 2016;1:28-36.
58. Yang RY, Rabinovich GA, Liu F-T. Galectins: Structure, function and therapeutic potential. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2008 Jun;10(17). Доступно на: <https://doi.org/10.1017/S1462399408000719>

59. Halimi H, Rigato A, Byrne D, Ferracci G, Sebban – Kreuzer C, ElFntak L, Guerlesquin F. Glycan dependences of galectin-3 self-association properties. PLoS One.9.1993. e111836.
60. Самура ББ. Взаємозв'язок між галектином - 3 та кардіоваскулярним ризиком у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії: результати 3-річного проспективного дослідження. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.2018;11(3):326-331.
61. Іванов ВП, Данілевич ТД, Ковальчук ОВ. Роль галектину-3 у розвитку і підтриманні фібриляції передсердь. Львів. мед. часопис = Acta Medica Leopoliensia. 2016;22(3):73-78. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2016_22_3_15
62. Stegmayr J, Zetterberg F, Carlsson MC, Huang X, Sharma G, Kahl-Knutson B, Leffler H. Extracellular and intracellular small-molecule galectin-3 inhibitors. Scientific reports. 2019;9(1):1-12.
63. Kuwabara I, Liu FT. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. J Immunol 1996;156:3939-44
64. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. J Clin Invest. 2003;112(3):389-397. doi:10.1172/JCI17592
65. Chen SC, Kuo PL. The role of galectin-3 in the kidneys. Int J Mol Sci 2016;17:565.
66. Максимов МЛ, Гямджян КА, Кукес ВГ, Горошко ОА. Галектин-3 новый биомаркер хронической сердечной недостаточности. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014;3:17-21.
67. Besler C, Lang D, Urban D, et al. Plasma and Cardiac Galectin-3 in patients with heart failure reflects both inflammation and fibrosis: implications for its use as a biomarker. Circ heart fail. 2017;10 (3).
68. Li LC, Li J, Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2014;351(2):336-343. doi:10.1124/jpet.114.218370
69. Березин АЕ, Самура ТА. Галектин-3 как фенотипический индикатор кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечной недостаточностью.

Запорожский медицинский журнал.2013;6(81):58-62. Доступно на:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2013_6_17

70. Гямджян КА, Кулес ВГ, Максимов МЛ. Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский совет.2017;7.

71. Сорокман ТВ, попелюк НО, Макарова ОВ, Колеснік ДІ. Роль галектину-3 у розвитку нефропатій. Здоровье ребенка.2019;14(5):323-328. Доступно на:
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2019_14_5_8.

72. Курята АВ, Мухаммад Мухаммад, Митрохина ОС. Изменения уровня галектина-3, β -2-микроглобулина, альбуминурии и продуктов конечного гликирования у больных с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий под влиянием лечения. Медичні перспективи. 2018;2:26-34.

73. Heymans S, González A, Pizard A et al. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. European Journal of Heart Failure. 2015;17:764–771.

74. Hundae A, McCullough P, A: Cardiac and Renal Fibrosis in Chronic Cardiorenal Syndromes. Nephron Clin Pract 2014;127:106-112. doi: 10.1159/000363705

75. de Filippi, CR, Felker GM. Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression.US Cardiology. 2010;7:67-70.

76. Целуйко ВИ, Вашакідзе ЗС, Мотылевская ТВ, Ополонская НА. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий .Укр. кардіол. журн.2012;3:45-49.

77. Yang H, Lei C, Zhang W. Expression of galectin-3 in mouse endometrium and its effect during embryo implantation. Reproductive biomedicine online. 2012;24(1):116-122.

78. Драпкина ОМ, Шепель РН, Деева ТА. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. РКЖ. 2017;3(143):30-36

79. Dumić J, Dabelić S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochemica and biophysica Acta*. 2006 Apr;1760(4):616-635. Доступно на: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.12.020>
80. Traber P, Chou H, Zomer E, Hong F, Klyosov K, Frel MI, Friedman SL. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLOS One*. 2013 Oct 9;8(10):e75361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075361>
81. Madrigal-Matute J, Lindholt JS, Fernandez-Garcia CE, et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e000785. Published 2014 Aug 5. doi:10.1161/JAHA.114.000785
82. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(13):5060-5065. doi:10.1073/pnas.0511167103
83. Ковалева ВА, Жевнерова НС, Антонова ТВ. Уровень галектина-3 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии*. 2016;8(2):85-91.
84. Nishi Y, Sano H, Kawashima T et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int*. 2007;56(1):57-65. doi:10.2332/allergolint.O-06-449
85. Meeusen JW, Johnson JN, Gray A, Wendt P, Jefferies JL, Jaffe AS, Donato LJ, Saenger AK. Soluble ST2 and galectin-3 in pediatric patients without heart failure. *Clin Biochem*. 2015;48:1337–1340. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.08.007.
86. Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, Geltman EM, Scott MG. Short- and long-term biologic variability of galectin-3 and other cardiac biomarkers in patients with Stable heart failure and healthy adults. *Clin Chem*. 2016;62:360–366. doi: 10.1373/clinchem.2015.246553.
87. Целуйко ВИ, Дагхар С. Уровень галектина-3 и показатели холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Український кардіологічний журнал*. 2016;4:80-86.

88. Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4):905-913. doi:10.1177/039463201102400409
89. Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Косарева СН, Барбараш ОЛ. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):88-93.
90. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13:1637-1652.
91. Imran TF, Shin HJ, Mathenge N et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Plasma Galectin-3 to Predict the Risk of Mortality in Patients With Heart Failure and in the General Population. *Am J Cardiol*. 2017;119(1):57-64. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.019
92. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis J, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131:1247-1259. doi:10.1161/circulationaha.114.013215
93. Querejeta R, López B, González A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110:1263-1268. doi:10.1161/01.cir.0000140973.60992.9a
94. Takarada A, Yokota Y, Fukuzaki H. Analysis of ventricular arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy—relationship between the effects of antiarrhythmic agents and severity of myocardial lesions. *Japanese Circulation Journal*. 1990;54:260-271. doi:10.1253/jcj.54.260
95. Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *Journal of Cardiology*. 2012;60:416-421. doi:10.1016/j.jjcc.2012.06.009.
96. Ho JE, Liu C, Lyass A et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1249-1256. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.053
97. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left

ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):74-81. doi:10.1093/eurjhf/hfr151

98. Ueland T, Aukrust P, Broch K., Aakhus S, Skardal R, Muntendam P et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol*, 2011;150:361-364.

99. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J.* 2012;33(18):2290-2296. doi:10.1093/eurheartj/ehs077

100. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: Results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 2012;5:72-8.

101. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011;43:60-8.

102. Nar G, Aksan G, Gorgulu O, Inci S, Soylu K, Ozdemir M, Sahin M. Galectin-3 as a novel biomarker for the diagnosis of essential hypertension with left ventricular hypertrophy. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2016;33(3):123-128.

103. He XW, Li WL, Li C, Liu P, Shen YG, Zhu M, Jin XP. Serum levels of galectin-1, galectin-3, and galectin-9 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Scientific reports*, 2017;7(1);1-9.

104. Lin YH, Chou CH, Wu XM et al. Aldosterone induced galectin-3 secretion in vitro and in vivo: from cells to humans. *PLoS One.* 2014;9(9):e95254. Published 2014 Sep 2. doi:10.1371/journal.pone.0095254

105. Ионин ВА, Листопад ОВ, Нифонтов СЕ, Васильева ЕЮ, Соболева АВ, Беляева ОД, Баранова ЕИ. Галектин - 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. *Артериальная гипертензия.* 2014;5:126-133. Доступно на: <https://rucont.ru/efd/30458>

106. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Ann Transl Med.* 2014;2(9):86. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.10

107. Ружанська ВО, Пашкова ЮП, Жебель ВМ. Предиктори есенціальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності у чоловіків, мешканців Поділля. *Art of Medicine*, 2018;3:111-117.
108. van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart*. 2016;102(14):1134-1141. doi:10.1136/heartjnl-2015-308975
109. Барышникова ГА, Аверин ЕЕ. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium medicum*. 2013;15(10):18-23.
110. Славнов ВН, Савицкий СЮ, Строганова НП. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями. *Український кардіологічний журнал*. 2013;4:111-116.
111. Славнов ВМ, Савицький СЮ. Оцінка стану системи ренін-ангіотензин-альдостерон у хворих на артеріальну гіпертензію за даними радіоімунного аналізу. *Український радіологічний журнал*. 2013;21(3): 284-288.
112. Лопатин ЮМ. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе, возможности коррекции. *ХСН*. 2002;1:21.
113. Карабаева АЖ. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология*. 2006;10(1):25-34.
114. Милославский ДК, Коваль СН, Снегурская ИА, Божко ВВ, Щенявская ЕН. Альдостеронсинтаза, полиморфизм гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею кардиоваскулярных заболеваниях (обзор литературы). *Артериальная гипертензия*. 2017;4(54):18-28.
115. Хазова ЕВ, Булашова ОВ, Ослопов ВН, Хасанов НР, Кравцова ОА. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Практическая медицина*. 2012;5(60):114-117.
116. McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:190–96.

117. Коваленко ВН, Талаева ТВ, Братусь ВВ. Ренинангиотензиновая система в кардиальной патологии. Укр. кардіол. журн. 2012;4:109–129.
118. Гегенава ББ, Драпкина ОМ. Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон в кардиологической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(2):177-181.
119. Virdis A, Neves MF, Amiri F, et al. Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. Hypertension 2002;40:504-10.
120. He BJ, Anderson ME. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. Trends Endocrinol Metab. 2013;24(1):21-30. doi:10.1016/j.tem.2012.09.004
121. Linas SL, Peterson LN, Anderson RJ, Aisenbrey GA, Simon FR, Berl T. Mechanism of renal potassium conservation in the rat. Kidney Int 1979; 15: 601-611.
122. Weber KT, Karl T. Aldosterone in congestive heart failure. N Engl J Med 2001; 345:1689-97.
123. Tait JF, Little B, Tait SAS, et al. Splanchnic extraction and clearance of aldosterone in subjects with minimal and marked cardiac dysfunction. J Clin Endocrinol Metab 1965;25:219-28.
124. Воронков ЛГ. Альдостерон и его блокада при сердечно сосудистой патологии. Серцева недостатність. 2013;1:53-61.
125. Gandhi PU, Motiwala S, Belcher A, Gaggin H, Weiner R, Baggish A, Januzzi J. Elevated Galectin-3 does not predict benefit from mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(10 Supplement);A970.
126. 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;3:10-16. Доступно на: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.3.9755>
127. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991-1006. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305697

128. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(1):59-70. doi:10.1007/s11906-012-0323-2
129. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. *Circulation.* 2009;119(24):3085-3092. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824243
130. Sia SK, Chiou HL, Chen SC, Tsai CF, Yang SF, Ueng KC. Distribution and phenotypic expression of mineralocorticoid receptor and CYP11B2 T-344C polymorphisms in a Taiwanese hypertensive population. *Mol Biol Rep.* 2013;40(5):3705-3711. doi:10.1007/s11033-012-2446-6
131. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):401-409. doi:10.1016/j.pcad.2009.12.004
132. Lombes M, Alfaidy N, Eugene E, Lessana A, Farman A, Bonvalet JP. Prerequisite for cardiac aldosterone action: mineralocorticoid receptor and 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation.* 1995;92:175–82. doi:10.1161/01.CIR.92.2.175
133. Минушкина ЛО, Затейщиков ДА. Эплеренон - селективный блокатор рецепторов альдостерона. *Фарматека.* 2007;3(138):10-17.
134. Ефремова ОА, Авдеева ИВ, Ладыгин КВ, Стативко ОА. Эплеренон в лечении хронической болезни почек при сопутствующей артериальной гипертензии. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация,* 2014;25(4):14-19.
135. Shieh FK, Kotlyar E, Sam F. Aldosterone and cardiovascular remodelling: focus on myocardial failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5(1):3-13. doi:10.3317/jraas.2004.005
136. Cannavo A, Elia A, Liccardo D, Rengo G, Koch WJ. Aldosterone and Myocardial Pathology. *Vitamins and Hormones.* 2019;109:387-406. DOI: 10.1016/bs.vh.2018.09.005.

137. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014;4(3):965-994. doi:10.1002/cphy.c130044
138. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2001 Nov;358(9294):1682-1686. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)06710-1.
139. Vergaro G, Fatini C, Sticchi E, Vassalle C, Gensini G, Ripoli A, Abbate R. Refractory hyperaldosteronism in heart failure is associated with plasma renin activity and angiotensinogen polymorphism. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015;16(6): 416-422.
140. Catena C, Colussi G, Nait F, Martinis F, Pezzutto F, Sechi LA. Aldosterone and the heart: still an unresolved issue? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:168. Published 2014 Oct 14. doi:10.3389/fendo.2014.00168
141. Morag Young, John Funder. Mineralocorticoid Action and Sodium-Hydrogen Exchange: Studies in Experimental Cardiac Fibrosis, *Endocrinology*. 2003. Volume 144, Issue 9, 1 September 2003, Pages 3848–3851. Доступно на: <https://doi.org/10.1210/en.2003-0039>
142. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(5):H1802-H1810. doi:10.1152/ajpheart.01096.2001
143. Martinez DV, Rocha R, Matsumura M et al. Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading. *Hypertension*. 2002;39(2 Pt 2):614-618.
144. Gu H, Ma Z, Wang J et al. Salt-dependent Blood Pressure in Human Aldosterone Synthase-Transgenic Mice [published correction appears in *Sci Rep*. 2018 Oct 25;8(1):16077]. *Sci Rep*. 2017;7(1):492. Published 2017 Mar 28. doi:10.1038/s41598-017-00461-9
145. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):2335-2345. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.555

146. Ватутин НТ, Шевелёк АН, Дегтярева АЭ, Касем СС. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук. 2014; 20 (1): 43-52.
147. Ori Y, Chagnac A, Korzets A et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1787-1793. doi:10.1093/ndt/gfs587
148. Davel AP, Jaffe IZ, Tostes RC, Jaisser F, Belin de Chantemèle EJ. New roles of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease: translational and sex-specific effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(4):H989-H999. doi:10.1152/ajpheart.00073.2018
149. Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology*. 2013 Jul;169(1):15-25. DOI: 10.1530/eje-12-0813.
150. López B, González A, Ravassa S et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2449-2456. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.026
151. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001
152. de Sá, Esteban López, et al. Lecciones del estudio EPHESUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study). *Revista Española de Cardiología Suplementos* 6.2 (2006): 48-58.
153. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492
154. Kolimechkov S. Body Mass Index. [Internet]. STK Sport UK. 2014. P.17. Available from: https://www.researchgate.net/publication/310447991_Body_Mass_Index

155. Свіщенко ЄП, Багрій АЕ, Єна ЛМ, Коваленко ВМ, Коваль СМ, Мелліна ІМ. та ін. Артеріальна гіпертензія: оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ:2012.129 с.
156. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantifications by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.
157. Павлюк ВІ, Мишаківський ОА, Жарінов ОЙ. Ехокардіографічні методи оцінки систолічної функції та функціональних резервів лівого шлуночка в пацієнтів з тяжкою мітральною недостатністю. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія* 2013;3:58-66.
158. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. К.: Інститут кардіології ім. НД Стражеска АМН України, 2012;54-62.
159. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens.* 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
160. Ganau A, Devereux R, Roman M. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550-58.
161. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
162. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by

B-mode carotid ultrasound. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):112-116. doi:10.1016/j.echo.2007.05.002

163. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2006.

164. 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.

165. 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;3:10-16. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG_2018_3_4.

166. 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;12(297):74-79.

167. Онищук ТП. Особливості показників офісного артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від статі та віку. Матеріали 88-ої науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2019 Бер 28-30; Івано – Франківськ. Івано-Франківськ; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; 2019, с. 104.

168. 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; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с.18.

169. 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»; 2019 Квіт 18-19; Вінниця. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова; с.454-455.

170. 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; 2019 Вер 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019; с.12.

171. Онищук ТП. Тривалість та вплив гіпертензивного анамнезу на рівні галектину-3 і альдостерону у хворих із АГ. XXII науково-практична конференція кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини». 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: конференц-зала готельного комплексу «ПОДІЛЛЯ».

172. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995;13(12 Pt 1):1377-1390.

173. Онищук ТП. Особливості показників характеру добової регуляції АТ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії молодого і середнього віку. *Art of medicine*. 2019;2:81-87.

174. Іванов В.П, Онищук Т.П. Статеві та вікові особливості ремоделювання лівих камер серця у хворих на гіпертонічну хворобу. *EUMJ*. 2019;7(3):194-207.

175. Іванов В.П, Онищук Т.П. Особливості показників структурного стану сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою залежно від рівня галектину-3 і альдостерону. *Art of medicine*. 2019;(3):28-32.

176. Онищук ТП. Аналіз функціонального стану клапанного апарату серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії різної статі та віку. Матеріали науково-практична конференція з міжнародною участю «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня» 2019. с.39-40.

177. 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. Матеріали науково-практична конференція з Міжнародною участю «Сучасні стандарти діагностики та лікування

захворювань внутрішніх органів»;2019 Квіт 11; Івано-Франківськ. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;2019,с.69-70.

178. Іванов ВП, Онищук ТП. Динаміка показників добової регуляції артеріального тиску та їх залежність від рівнів галектину-3 та альдостерону в пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Актуал. пробл. сучасн. мед.:Вісн. Укр. мед. стомат. акад.:науково-практичний журнал.2019;19(3):37-47.

179. Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету.2019;3(23):425-434.

180. 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.

181. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ, Іванів ЮА, Деяк СІ, Поташев СВ, та ін. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. 2016.

182. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. Київ: Гордон; 2017. 300 с.

183. Christenson RH, Duh SH, Wu AH, et al. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. Clin Biochem.2010;43(7-8):683-690.

184. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol. 1997;30(1):8-18. doi:10.1016/s0735-1097(97)00144-7

185. Целуйко ВИ, Лозовая ТА, Доминас ВМ, Кныш ДА. Галектин-3 и динамика диастолической функции у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки. Кардиология в Белоруси.2015;1(38):88-99.

186. Целуйко ВИ, Киношенко КЮ, Дагхар С. Галектин-3 как биомаркер сердечной недостаточности у больных гипертрофической кардиомиопатией. Серце і судини. 2017;1:59-68.
187. Гямджян КА, Драпкина ОМ, Максимов МЛ. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Журнал сердечная недостаточность. 2014;15(1):51-55.
188. Lin YH et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. Clinica Chimica Acta. 2009;409(1-2):96-99.
189. Nachtigal M, Ghaffar A, Mayer EP. Galectin-3 gene inactivation reduces atherosclerotic lesions and adventitial inflammation in apo E-deficient mice. Am J Pathol. 2008;172:247-55. doi:10.2353/ajpath.2008.070348
190. Обертинська ОГ. Стан ренін-альдостеронової системи в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією. Запорізький медичний журнал. 2019;21(3):290–294 DOI: 10.14739/2310-1210. 2019.3.168951
191. Карабаева АЖ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона. Нефрология. 2008;12(2):36-38.
192. Ebata S, Muto S, Okada K et al. Aldosterone activates Na⁺/H⁺ exchange in vascular smooth muscle cells by non-genomic and genomic mechanisms. Kidney Int 1999; 56: 1400-1412
193. Grossmann C, Gekle M. Non-classical actions of the mineralocorticoid receptor: misuse of EGF receptors? Molecular and cellular endocrinology. 2007;277(1-2):6-12.
194. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? Cell. 1998 May;93(4):487-490. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81177-0.
195. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M, Bobik A, Funder JW. Nongenomic effects of aldosterone on intracellular Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. Circ Res. 1995;76(6):973-979. doi:10.1161/01.res.76.6.973

196. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*.2012;59(5):1069-1078.
197. Byrd JB, Brook RD. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension. *Journal of human hypertension*. 2014;28(1):3–9.
198. Подзолков ВИ, Драгомирецкая НА. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):263-269.
199. Ионин ВА, Соболева АВ, Листопад ОВ, Нифонтов СЕ, Баженова ЕА, Васильева ЕЮ, Баранова ЕИ, Шляхто ЕВ. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*, 2015;4:79-83.
200. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Serum Galectin–3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1404-11.
201. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *Journal of Endocrinological Investigation* 2014; 38(5): 527-533.
202. Лисий ІС, Саморукова ВВ, Збітнєва ВО, Волошина ОБ, Дичко ТО, Дукова ОР. Роль домашнього моніторингу артеріального тиску в оцінюванні чутливості до антигіпертензивних препаратів. *Сімейна медицина*. 2018;1(75):33-35.
203. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Поліщук СА. Домашнє самомоніторингу артеріального тиску: співвідношення з офісним вимірюванням та добовим моніторингу артеріального тиску. *Артеріальна гіпертензія*.2008;1 (1):10–12.
204. Амосова КМ, Руденко ЮВ. Медико-соціальне значення відсутності ефективного контролю артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці. *Серце і судини*. 2016;1: 53–62.

205. Амосова КМ, Руденко ЮВ, Рокита ОІ. та ін. Ефективність уніфікованого покровоного алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ. Серце і судини. 2014;1:34–44.
206. Волошина ОБ, Саморукова ВВ, Бусел СВ. Комплексне моніторування артеріального тиску для визначення чутливості до антигіпертензивної терапії. Сімейна медицина. 2015;3(59):153–155.
207. Шаварова ЕК, Муфтеева ЭТ, Кобалава ЖД. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией: эволюция взглядов. Артериальная гипертензия. 2009;15(3):314–9.
208. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):938-948. doi:10.1016/S0140-6736(10)60309-1.
209. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X
210. Горбунов ВМ. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин. *Российский кардиологический журнал*, 2012;5(97):98-104.
211. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cicheler FT, Moreira CM, Neyeloff J, Moreira MB, Gus M. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc. Disorders*. 2010;10:55. DOI: 10.1186/1471-2261-10-55
212. Grassi G, Mancia G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2000;35:7(suppl. 4):15–9.
213. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58(2):155-160.

214. Остроумова ОД, Борисова ЕВ, Остроумова ТМ, Кочетков АИ. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. Кардиология. 2017;57(12):62-72.
215. Masaki K, Yano K, Chen R, Rodrigues B, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet. 2001;358(9279):351–5.
216. Тріщинська МА, Бельська ІВ, Цимбалюк ІЛ. Прогностичне значення добового моніторингу артеріального тиску в осіб із початковими стадіями цереброваскулярної патології. Український медичний часопис. 2016;3(113):115-117.
217. Хіміон ЛВ, Тимошук ЛС. Вплив варіабельності артеріального тиску на функціональний нирковий резерв при есенціальній артеріальній гіпертензії І стадії. Сімейна медицина. 2017;1(69):72-76.
218. Ковальова ОМ, Ситіна ІВ. Особливості параметрів добового моніторингу артеріального тиску у хворих з коморбідністю ожиріння та гіпертонічної хвороби. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;5(53):21-25.
219. Kario K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensive. Hypertension. 2001;38(4):852–857.
220. Гіреш ЙЙ. Оцінювання гендерних особливостей систолічної та діастолічної функції серця при гіпертонічній хворобі методом спекл-трекінг ехокардіографії. Український кардіологічний журнал. 2017;2:63-67.
221. Гайсёнок ОВ, Марцевич СЮ. Толщина интима-медиа — предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. Клиницист. 2011;4:5-9.
222. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, Baldassarre D. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. European heart journal. 2007;28(17);2094-2101.
223. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-494. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009302.

224. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1991;22(9):1155-1163. doi:10.1161/01.str.22.9.1155

225. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.

226. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-1437. doi:10.1161/01.cir.96.5.1432

227. Кисляк ОА, Петрова ЕВ, Саргаева ДС. Артериальная гипертензия у подростков и лиц молодого возраста: вопросы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(2):82-88.

228. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. Intima-Media-Dicke der Karotisarterien: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischer Endpunkt [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med.* 2003;24(3):162-174. doi:10.1055/s-2003-40058

229. Петрова ЕВ, Сторожаков ГИ, Кисляк ОА. Толщина комплекса интима-медиа у подростков и лиц молодого возраста. Росс нац конгр кардиологов. Материалы конгресса. Москва 2005; 256-7.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. О니щук 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. Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету.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).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

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»; 2019 Бер 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;2019, с. 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»;2019 Квіт 11; Івано-Франківськ. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»;2019,с.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; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с.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»; 2019 Квіт 18-19; Вінниця. Вінниця: ВНМУ імені М.І. Пирогова; с.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»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». 2019. с.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 імені М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини». 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: конференц-зала готельного комплексу «ПОДІЛЛЯ».

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; 2019 Вер 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019; с.12 *(Дисертанткою проводився набір та обстеження хворих, статистичне опрацювання матеріалу, підготовка публікації до друку).*

Додаток Б

Таблиці

Таблиця Б.2.1 – Розподіл основних факторів ризику в різних групах хворих

Групи хворих	Основні фактори ризику (2013, 2018)			
	Тютюнопаління (n=58)	Ожиріння (n=69)	Дисліпідемія (n=119)	Обтяжена спадковість (n=68)
Чоловіки	51 (87,9%)	35 (50,7%)	66 (55,5%)	33 (48,5%)
Жінки	7 (12,1%)	34 (49,3%)	53 (44,5%)	35 (51,5%)
P	<0,0001	НД	НД	НД
Молодий вік	30 (51,7%)	20 (29,0%)	50 (42,0%)	26 (38,2%)
Середній вік	28 (48,3%)	49 (71,0%)	69 (58,0%)	42 (61,8%)
P	НД	<0,0001	0,01	0,006
Гіпертензивний анамнез				
< 5 років	12 (20,7%)	10 (14,5%)	27 (22,7%)	15 (22,1%)
5-10 років	29 (50,0%)	36 (52,2%)	59 (49,6%)	33 (48,5%)
> 10 років	17 (29,3%)	23 (33,3%)	33 (27,7%)	20 (29,4%)
P	P_{<5-5-10}=0,001 P_{5-10->10}=0,02	P_{<5-5-10}<0,0001 P_{<5->10}=0,009 P_{5-10->10}=0,03	P_{<5-5-10}<0,0001 P_{5-10->10}=0,001	P_{<5-5-10}=0,001 P_{5-10->10}=0,02
Ступінь АГ (2013, 2018)				
1 ступінь	10 (17,2%)	4 (5,8%)	17 (14,3%)	10 (14,7%)
2 ступінь	28 (48,3%)	37 (53,6%)	62 (52,1%)	39 (57,4%)
3 ступінь	20 (34,5%)	28 (40,6%)	40 (33,6%)	19 (27,9%)
P	P1-2<0,0001 P1-3=0,03	P1-2<0,0001 P1-3<0,0001	P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P2-3=0,004	P1-2<0,0001 P1-3=0,06 P2-3=0,001

Примітка. Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 .

Таблиця Б.2.2 – Загальна кількість основних факторів ризику в різних групах хворих (у %)

Групи хворих	Відсутні ФР (n=17)	1 ФР (n=37)	2 ФР (n=53)	3 ФР (n=41)	4 ФР (n=12)
Чоловіки	5 (29,4%)	12 (32,4%)	26 (49,1%)	27 (65,9%)	10 (83,3%)
Жінки	12 (70,6%)	25 (67,6%)	27 (50,9%)	14 (34,1%)	2 (16,7%)
P	0,02	0,003	НД	0,004	0,001
Молодий вік	13 (76,5%)	24 (64,9%)	20 (37,7%)	14 (34,1%)	5 (41,7%)
Середній вік	4 (23,5%)	13 (35,1%)	33 (62,3%)	27 (65,9%)	7 (58,3%)
P	0,002	0,01	0,01	0,004	НД
Гіпертензивний анамнез					
< 5 років	3 (17,6%)	11 (29,7%)	11 (20,8%)	9 (22,0%)	1 (8,3%)
5-10 років	8 (47,1%)	17 (45,9%)	26 (49,1%)	20 (48,8%)	7 (58,3%)
> 10 років	6 (35,3%)	9 (24,3%)	16 (30,2%)	12 (29,3%)	4 (33,3%)
P	НД	НД	P_{<5-5-10}=0,002 P_{5-10->10}=0,047	P_{<5-5-10}=0,01	P_{<5-5-10}<0,0001
Ступінь АГ (2013, 2018)					
1 ступінь	8 (47,1%)	12 (32,4%)	10 (18,9%)	3 (7,3%)	0 (0)
2 ступінь	7 (41,2%)	15 (40,5%)	27 (50,9%)	27 (65,9%)	4 (33,3%)
3 ступінь	2 (11,8%)	10 (27,0%)	16 (30,2%)	11 (26,8%)	8 (66,7%)
P	P1-3=0,02	НД	P1-2=0,001 P2-3=0,03	P1-2<0,0001 P1-3=0,02 P2-3<0,0001	P1-2=0,03 P1-3=0,001

Примітки:

1. ФР – фактори ризику;
2. Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 .

Таблиця Б.2.3 – Характеристика маси тіла пацієнтів у різних групах за величиною ІМТ

Групи хворих	Характеристика маси пацієнтів за ІМТ				ІМТ, кг/м ²
	Нормальна (n=41)	Надлишкова маса (n=50)	Ожиріння 1 ступеня (n=53)	Ожиріння 2 ступеня (n=13)	
Чоловіки	18 (43,9%)	27 (54,0%)	25 (47,2%)	9 (69,2%)	29,0±0,5
Жінки	23 (56,1%)	23 (46,0%)	28 (52,8%)	4 (30,8%)	28,1±0,6
P	НД	НД	НД	0,049	НД
Молодий вік	29 (70,7%)	27 (54,0%)	14 (26,4%)	6 (46,2%)	26,9±0,6
Середній вік	12 (29,3%)	23 (46,0%)	39 (73,6%)	7 (53,8%)	28,6±0,4
P	0,0002	НД	<0,0001	НД	0,01
Гіпертензивний анамнез					
< 5 років	15 (36,6%)	10 (20,0%)	8 (15,1%)	2 (15,4%)	26,7±0,8
5-10 років	17 (41,5%)	25 (50,0%)	29 (54,7%)	6 (46,2%)	28,7±0,6
> 10 років	9 (22,0%)	15 (30,0%)	16 (30,2%)	5 (38,5%)	29,6±0,8
P	НД	P_{<5 - 5-10}=0,002 P_{5-10 - >10}=0,04	P_{<5 - 5-10}<0,0001 P_{5-10 - >10}=0,01	НД	P_{<5 - 5-10}=0,02 P_{<5 - >10}=0,006
Ступінь АГ (2013, 2018)					
1 ступінь	14 (34,1%)	15 (30,0%)	4 (7,5%)	0 (0)	25,6±0,7
2 ступінь	21 (51,2%)	22 (44,0%)	30 (56,6%)	6 (46,2%)	28,8±0,6
3 ступінь	6 (14,6%)	13 (26,0%)	19 (35,8%)	7 (53,8%)	30,2±0,7
P	P1-3=0,04 P2-3<0,0001	НД	P1-2<0,0001 P1-3<0,0001 P2-3=0,03	P1-2=0,005 P1-3=0,002	P1-2=0,002 P1-3<0,0001

Примітки:

1. ІМТ – індекс маси тіла.

2. Достовірність різниці величини ІМТ між групами розрахована за критерієм Ст'юдента (2-х груп) і ANOVA (для 3-х груп). Достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2

Таблиця Б.4.1 – Рівень офісного АТ і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії в залежності від статі і віку

Офісні показники	1. Жінки молодого віку (n=39)	2. Чоловіки молодого віку (n=37)	3. Жінки середнього віку (n=41)	4. Чоловіки середнього віку (n=43)
САТ, мм рт. ст.	149 (138; 158)	148 (136; 156)	152 (142; 164)	154 (142; 164)
P2-4=0,04				
ДАТ, мм рт. ст.	92 (86; 96)	90 (84; 96)	92 (86; 98)	94 (86; 98)
ПАТ, мм рт. ст.	58 (48; 66)	56 (48; 66)	62 (48; 70)	66 (50; 72)
P2-4=0,02				
ВСАТ, мм рт. ст.	8 (2; 12)	8 (2; 10)	8 (4; 14)	10 (6; 14)
P2-4=0,03				
ВДАТ, мм рт. ст.	2 (2; 4)	4 (2; 6)	4 (2; 6)	4 (2; 6)
ЧСС за 1 хв	80 (70; 84)	75 (70; 80)	78 (75; 82)	78 (70; 85)
ЧСС/ПАТ	1,25 (1,10; 1,69)	1,28 (1,16; 1,68)	1,28 (1,11; 1,59)	1,22 (0,96; 1,57)
P2-4=0,02				

Примітка. Порівняння результатів між групами проведено за Kruskal-Wallis ANOVA test.

Таблиця Б.4.2 – Показники ДМАТ у пацієнтів з ГХ II стадії в залежності від статі і віку

Показники ДМАТ	1. Жінки молодого віку (n=38)	2. Чоловіки молодого віку (n=18)	3. Жінки середнього віку (n=26)	4. Чоловіки середнього віку (n=37)
1	2	3	4	5
ЧСС ден	74 (70; 82)	74 (67; 79)	78 (74; 83)	71 (69; 78)
P3-4=0,04				
ЧСС ніч	62 (57; 67)	61 (56; 67)	62 (55; 68)	60 (58; 64)
ЦІ, ум. од.	1,19 (1,11; 1,28)	1,19 (1,12; 1,29)	1,24 (1,14; 1,40)	1,17 (1,10; 1,30)
P3-4=0,02				
САТ доб, мм рт. ст.	147 (141; 159)	145 (142; 156)	147 (139; 155)	154 (145; 161)
P2-4=0,03				
САТ ден, мм рт. ст.	150 (145; 165)	152 (146; 162)	150 (144; 157)	158 (149; 168)
P1-4=0,04; P2-4=0,05; P3-4=0,01				
САТ ніч, мм рт. ст.	141 (133; 149)	136 (130; 144)	141 (132; 152)	147 (137; 150)
P2-4=0,01				
ДАТ доб, мм рт. ст.	88 (80; 91)	87 (82; 91)	89 (82; 93)	92 (83; 96)
P2-4=0,03				
ДАТ ден, мм рт. ст.	92 (85; 97)	93 (87; 97)	93 (85; 98)	98 (85; 102)
ДАТ ніч, мм рт. ст.	78 (71; 83)	71 (69; 82)	82 (74; 85)	84 (74; 89)
P1-2=0,04, P2-3=0,01, P2-4=0,004				
ПАТ доб, мм рт. ст.	62 (58; 72)	62 (56; 66)	61 (54; 65)	61 (57; 65)
ПАТ ден, мм рт. ст.	61 (56; 71)	61 (56; 66)	59 (54; 65)	60 (57; 65)
ПАТ ніч, мм рт. ст.	63 (54; 73)	60 (57; 73)	60 (54; 70)	63 (57; 68)
СерАТ доб, мм рт. ст.	108 (99; 112)	106 (102; 111)	107 (103; 112)	112 (105; 118)
P2-4=0,05				
СерАТ ден, мм рт. ст.	112 (103; 116)	111 (105; 114)	112 (107; 117)	118 (109; 121)
P2-4=0,02; P3-4=0,04				

Продовження табл. Б.4.2

1	2	3	4	5
СерАТ ніч, мм рт. ст.	100 (92; 105)	94 (90; 102)	100 (92; 109)	105 (94; 108)
P2-4=0,01				
ІНТ доб, %	35 (30; 49)	34 (29; 38)	34 (30; 38)	37 (30; 41)
ІНТ ден, %	38 (30; 49)	35 (28; 41)	35 (30; 42)	39 (30; 44)
ІНТ ніч, %	37 (27; 42)	34 (26; 41)	33 (28; 41)	35 (26; 41)
ВСАТ доб, мм рт. ст.	15 (13; 17)	18 (15; 21)	16 (14; 16)	19 (16; 20)
P3-4=0,02				
ВСАТ ден, мм рт. ст.	14 (12; 15)	16 (14; 20)	15 (13; 17)	16 (14; 18)
P1-2=0,03; P1-4=0,02				
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	14 (12; 17)	14 (11; 18)	12 (11; 16)	15 (13; 19)
P3-4=0,03				
ВДАТ доб, мм рт. ст.	12 (10; 14)	14 (12; 17)	13 (12; 15)	15 (14; 16)
P1-4=0,04				
ВДАТ ден, мм рт. ст.	10 (9; 15)	12 (11; 15)	12 (10; 15)	13 (10; 14)
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	9 (8; 12)	10 (7; 11)	10 (8; 13)	11 (7; 15)
ДІ САТ, %	8 (5; 12)	8 (3; 13)	7 (1; 11)	10 (6; 14)
P3-4=0,04				
ДІ ДАТ, %	12 (10; 20)	14 (10; 16)	15 (11; 18)	17 (10; 26)
P1-4=0,02, P2-4=0,03				
ШРП САТ, мм рт. ст./год	7 (6; 11)	8 (6; 11)	10 (7; 13)	8 (6; 10)
P1-3=0,04				
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	6 (5; 8)	7 (5; 9)	7 (4; 9)	7 (6; 9)

Примітка. Порівняння результатів між групами проведено за Kruskal-Wallis ANOVA test

Таблиця Б.4.3 – Структурно-функціональні показники серця в пацієнтів з ГХ II стадії в залежності від статі і віку

ЕхоКГ-показники	1. Чоловіки молодого віку (n=37)	2. Жінки молодого віку (n=39)	3. Чоловіки середнього віку (n=43)	4. Жінки середнього віку (n=41)
1	2	3	4	5
КДР, мм	51 (48; 53)	42 (40; 49)	50 (47; 53)	49 (45; 51)
P1-2<0,0001; P2-3<0,0001; P2-4=0,02				
КСР, мм	31 (29; 32)	31 (27; 34)	32 (31; 36)	31 (29; 32)
ТЗЛШД, мм	11,2 (10,0; 12,0)	10,0 (9,0; 11,2)	12,0 (11,0; 12,0)	11,5 (11,0; 12,0)
P2-3<0,0001; P2-4=0,003				
ТМШПД, мм	11,1 (10,0; 12,0)	10,0 (9,0; 11,0)	11,5 (11,0; 12,0)	11,0 (10,8; 11,7)
P1-2=0,007; P2-3<0,0001; P2-4=0,005				
ДА, мм	34 (31; 35)	33 (30; 34)	36 (34; 38)	33 (31; 35)
P1-3=0,01; P2-3<0,0001; P3-4=0,001				
ПШ, мм	27 (25; 28)	23 (22; 27)	27 (25; 29)	27 (24; 28)
P1-2=0,01; P2-3=0,005; P2-4=0,01				
ПП, мм	32 (31; 33)	30 (29; 31)	32 (31; 33)	32 (31; 34)
P1-2=0,02; P2-3=0,01; P2-4=0,0009				
КДР/ПШ	1,88 (1,67; 1,96)	1,85 (1,55; 2,00)	1,88 (1,68; 2,11)	1,81 (1,59; 2,04)
ВТМ	0,44 (0,39; 0,49)	0,45 (0,42; 0,51)	0,47 (0,42; 0,50)	0,46 (0,43; 0,50)
ІММЛШ, г/м ²	123 (105; 142)	88 (74; 118)	126 (108; 145)	122 (104; 145)
P1-2=0,004; P2-3=0,0002; P2-4=0,001				
ІММЛШ, г/м ^{2.7}	49 (44; 63)	40 (31; 55)	57 (48; 68)	59 (49; 67)
P1-2=0,04; P2-3<0,0001; P2-4<0,0001				
ФВ, %	60 (58; 62)	61 (60; 65)	60 (58; 62)	60 (58; 63)
МСс, (дин/см ²)	184 (165; 211)	171 (155; 212)	201 (182; 219)	201 (170; 231)
P2-3=0,005				

Продовження табл. Б.4.3

1	2	3	4	5
МСд, (дин/см ²)	155 (132; 173)	123 (102; 153)	158 (138; 178)	153 (138; 174)
P1-2=0,005; P2-3=0,0004; P2-4=0,003				
ЛП, мм	38 (36; 40)	34 (32; 37)	40 (37; 41)	36 (35; 38)
P1-2<0,0001; P2-3<0,0001; P2-4=0,03; P3-4=0,04				
ОЛП, мл	67 (64; 73)	56 (51; 62)	70 (66; 74)	58 (55; 63)
P1-2<0,0001; P1-4<0,0001; P2-3<0,0001; P3-4<0,0001				
ІЛП, мм/м ²	19 (17; 20)	18 (17; 20)	19 (17; 21)	19 (18; 20)
ІЛП, мм/м ^{2,7}	8 (7; 9)	8 (8; 9)	8 (8; 10)	9 (8; 10)
P1-4=0,0001; P2-4=0,02				
ЮЛП, мл/м ²	33 (30; 36)	32 (28; 35)	34 (32; 37)	30 (28; 33)
P1-4=0,004; P2-3=0,02; P3-4=0,0003				
ЮЛП, мл/м ^{2,7}	14 (13; 16)	14 (12; 16)	15 (14; 17)	14 (13; 16)
P2-3=0,008				
ЛП/КДР	0,77 (0,73; 0,81)	0,78 (0,73; 0,82)	0,76 (0,72; 0,81)	0,75 (0,71; 0,80)
ЛП/ДА	1,16 (1,05; 1,22)	1,06 (0,94; 1,17)	1,09 (1,02; 1,14)	1,11 (1,05; 1,19)
ЛП/ПП	1,19 (1,09; 1,29)	1,10 (1,00; 1,19)	1,22 (1,09; 1,29)	1,12 (1,01; 1,22)
P2-3=0,04; P3-4=0,04				

Примітка. Порівняння результатів між групами проведено за Kruskal-Wallis ANOVA test

Таблиця Б.4.4 – Показники ДТК в пацієнтів з ГХ II стадії в залежності від статі і віку

ЕхоКГ-показники	1.Чоловіки молодого віку (n=37)	2.Жінки молодого віку (n=39)	3.Чоловіки середнього віку (n=43)	4.Жінки середнього віку (n=41)
Ve, м/с	1,00 (0,90;1,06)	1,10 (1,00; 1,20)	0,90 (0,70; 1,00)	0,90 (0,90; 1,00)
p1-2=0,005; p1-3=0,04; p2-3<0,0001; p2-4<0,0001				
Va, м/с	0,90 (0,70; 1,00)	0,90 (0,80; 1,10)	0,90 (0,80; 1,00)	1,00 (0,90; 1,10)
IVRT, мс	74 (70; 78)	80 (74; 80)	76 (74; 92)	74 (70; 80)
p1-2=0,02; p2-4=0,04				
DT, мс	178 (170; 180)	170 (160; 170)	180 (170; 210)	178 (170; 180)
p1-2=0,007; p2-3<0,0001; p2-4=0,002				
Ve/Va	1,00 (0,90; 1,43)	1,20 (1,00; 1,33)	1,00 (0,77;1,25)	0,90 (0,81; 1,20)
P2-3=0,01; p2-4=0,008				
E/e' серед	6,5 (5,6; 7,8)	6,7 (5,9; 8,2)	7,1 (5,9; 8,2)	7,4 (6,0; 8,2)
p1-3=0,04; p1-4=0,006; p2-4=0,009				

Примітка. Порівняння результатів між групами проведено за Kruskal-Wallis ANOVA test.

Таблиця Б.5.1 – Рівень офісного АТ і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку (на 1-му візиті) в залежності від плазмового рівня галектину-3

Офісні показники	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 1,1 (n=43)	2. ВП – 1,1-2,4 (n=73)	3. ВВ > 2,4 (n=44)	P1-2	P1-3	P2-3
САТ, мм рт. ст.	144 (138; 156)	152 (144; 162)	156 (142; 168)	0,04	0,02	0,82
ДАТ, мм рт. ст.	90 (84; 94)	92 (84; 96)	96 (88; 100)	0,78	0,03	0,11
ПАТ, мм рт. ст.	54 (46; 70)	60 (48; 72)	60 (50; 78)	0,29	0,31	1,00
ВСАТ візит, мм рт. ст.	6 (2; 8)	8 (4; 12)	12 (8; 16)	0,52	0,008	0,03
ВДАТ візит, мм рт. ст.	4 (2; 6)	4 (2; 4)	6 (4; 8)	1,00	0,33	0,41
ЧСС за 1 хв	68 (60; 74)	74 (70; 85)	77 (72; 86)	0,23	0,02	0,45
ЧСС/ПАТ	1,26 (1,09; 1,70)	1,23 (1,11; 1,63)	1,28 (1,06; 1,63)	1,00	1,00	1,00

Примітки (тут і в наступних таблицях):

1. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень галектину-3 відповідно.
2. САТ, ДАТ і ПАТ – систолічний, діастолічний і пульсовий артеріальний тиск відповідно.
3. ВСАТ і ВДАТ – варіабельність систолічного і діастолічного артеріального тиску під час візиту.

Таблиця Б.5.2 – Рівень офісного артеріального тиску і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку (на 1-му візиті) в залежності від плазмового рівня галектину-3 після вирівнювання груп за рівнем альдостерону

Офісні показники	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 1,1 (n=25)	2. ВП – 1,1-2,4 (n=56)	3. ВВ > 2,4 (n=23)	P1-2	P1-3	P2-3
Рівень альдостерону, пг/мл	275 (235; 302)	264 (215; 308)	298 (290; 315)	1,00	0,62	0,41
САТ, мм рт. ст.	148 (138; 160)	150 (140; 160)	152 (146; 158)	0,97	0,55	1,00
ДАТ, мм рт. ст.	94 (92; 96)	92 (84; 96)	96 (88; 100)	0,81	1,00	0,51
ПАТ, мм рт.ст.	50 (46; 64)	60 (46; 72)	56 (50; 66)	0,19	1,00	0,94
ВСАТ, мм рт. ст.	8 (4; 12)	8 (4; 12)	10 (6; 14)	1,00	1,00	0,66
ВДАТ, мм рт. ст.	4 (2; 6)	2 (2; 4)	4 (2; 6)	0,21	1,00	1,00
ЧСС за 1 хв	74 (69; 83)	75 (71; 83)	76 (72; 81)	1,00	1,00	1,00
ЧСС/ПАТ	1,53 (1,13; 1,73)	1,23 (1,09; 1,55)	1,29 (1,16; 1,59)	0,45	1,00	1,00

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень галектину-3 відповідно.

Таблиця Б.5.3 – Рівень офісного АТ і ЧСС у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку (на 1-му візиті) у залежності від плазмового рівня альдостерону

Офісні показники	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 206 (n=40)	2. ВП – 206-325 (n=79)	3. ВВ > 325 (n=41)	P1-2	P1-3	P2-3
САТ, мм рт. ст.	142 (138; 148)	152 (144; 160)	158 (150; 162)	0,02	0,0003	0,10
ДАТ, мм рт. ст.	86 (82; 92)	94 (88; 100)	98 (92; 104)	0,03	0,001	0,22
ПАТ, мм рт.ст.	56 (50; 72)	58 (50; 68)	60 (54; 72)	1,00	0,48	0,96
ВСАТ, мм рт. ст.	4 (2; 8)	8 (4; 12)	14 (10; 16)	0,04	<0,0001	0,01
ВДАТ, мм рт. ст.	2 (0; 4)	4 (2; 6)	6 (2; 8)	0,67	0,04	0,58
ЧСС за 1 хв	66 (62; 74)	74 (70; 84)	78 (70; 86)	0,03	0,008	0,12
ЧСС/ПАТ	1,17 (1,08; 1,33)	1,27 (1,10; 1,46)	1,30 (1,20; 1,64)	0,59	0,04	0,91

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень альдостерону відповідно.

Таблиця Б.5.4 – Показники ДМАТ і ЧСС (дані 24-годинного моніторування) у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку у залежності від плазмового рівня галектину-3

Показники ДМАТ	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA & median test		
	1. ВН < 1,1 (n=32)	2. ВП – 1,1-2,4 (n=53)	3. ВВ > 2,4 (n=34)	P1-2	P1-3	P2-3
1	2	3	4	5	6	7
Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл	200 (174; 277)	297 (232; 322)	337 (308; 365)	0,002	<0,0001	0,0004
ЧСС ден	72 (68; 79)	75 (70; 81)	78 (70; 86)	0,11	0,02	0,18
ЧСС ніч	60 (56; 65)	65 (59; 71)	68 (62; 75)	0,04	0,001	0,07
Ці, ум. од.	1,21 (1,15; 1,38)	1,14 (1,08; 1,26)	1,13 (1,01; 1,20)	0,17	0,03	1,00
САТ доб, мм рт. ст.	144 (140; 154)	148 (142; 158)	152 (142; 162)	0,22	0,01	0,16
САТ ден, мм рт. ст.	151 (142; 160)	154 (148; 164)	157 (148; 165)	0,74	0,02	0,32
САТ ніч, мм рт. ст.	138 (132; 148)	142 (132; 150)	145 (134; 153)	0,43	0,04	0,76
ДАТ доб, мм рт. ст.	87 (77; 91)	89 (83; 94)	94 (85; 98)	0,76	0,02	0,05
ДАТ ден, мм рт. ст.	93 (84; 98)	91 (85; 98)	96 (90; 101)	0,30	0,25	0,04
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75 (69; 84)	83 (74; 85)	84 (74; 90)	0,04	0,03	0,94
ПАТ доб, мм рт. ст.	57 (54; 70)	60 (54; 64)	59 (59; 69)	0,79	0,84	1,00
ПАТ ден, мм рт. ст.	58 (54; 71)	63 (53; 65)	63 (58; 67)	0,08	0,09	1,00
ПАТ ніч, мм рт. ст.	63 (54; 68)	60 (55; 68)	62 (60; 73)	0,20	1,00	0,87
СерАТдоб, мм рт. ст.	106 (97; 112)	108 (102; 116)	109 (105; 114)	0,75	0,23	0,98
СерАТден, мм рт. ст.	110 (103; 119)	114 (105; 120)	116 (110; 124)	0,28	0,04	0,56
СерАТніч, мм рт. ст.	95 (90; 106)	102 (95; 110)	105 (97; 111)	0,04	0,009	0,37
ІНТ доб, %	32 (30; 40)	36 (32; 41)	40 (35; 44)	0,14	0,004	0,09
ІНТ ден, %	34 (28; 39)	36 (30; 44)	42 (34; 49)	0,87	0,02	0,04
ІНТ ніч, %	30 (25; 38)	35 (29; 42)	36 (28; 44)	0,04	0,02	1,00
ВСАТ доб, мм рт. ст.	16 (14; 19)	17 (14; 20)	19 (16; 22)	1,00	0,43	0,82
ВСАТ ден, мм рт. ст.	14 (13; 17)	16 (13; 20)	16 (14; 18)	0,49	0,43	1,00

Продовження табл. Б.5.4

1	2	3	4	5	6	7
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	12 (11; 17)	15 (12; 18)	16 (13; 20)	0,42	0,05	0,81
ВДАТ доб, мм рт. ст.	12 (11; 15)	14 (12; 16)	16 (12; 19)	0,38	0,04	0,57
ВДАТ ден, мм рт. ст.	11 (10; 13)	12 (11; 15)	13 (10; 16)	0,47	0,38	0,95
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	8 (7; 11)	11 (8; 14)	13 (10; 15)	0,07	0,02	0,59
ДІ САТ, %	10 (4; 15)	8 (4; 11)	6 (2; 10)	0,69	0,10	0,45
ДІ ДАТ, %	16 (12; 23)	14 (10; 18)	9 (3; 15)	0,60	0,03	0,06
ШРП САТ, мм рт.ст./год	6 (4; 10)	9 (6; 12)	11 (8; 14)	0,36	0,04	0,62
ШРП ДАТ, мм рт.ст./год	6 (4; 7)	8 (5; 9)	10 (4; 12)	0,47	0,09	0,39

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень галектину-3 відповідно.

Таблиця Б.5.5 – Характер добової регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку у залежності від плазмового рівня альдостерону

Показники ДМАТ	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 206 (n=26)	2. ВП – 206-325 (n=60)	3. ВВ > 325 (n=34)	P1-2	P1-3	P2-3
1	2	3	4	5	6	7
Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл	1,04 (0,64; 1,32)	2,04 (1,22; 2,35)	2,43 (2,25; 3,40)	0,0006	<0,0001	0,0003
ЧСС ден	72 (67; 78)	75 (71; 80)	78 (72; 82)	0,24	0,03	0,19
ЧСС ніч	60 (56; 64)	62 (58; 66)	66 (62; 70)	0,38	0,04	0,17
Ці, ум. од.	1,21 (1,12; 1,36)	1,22 (1,11; 1,38)	1,18 (1,06; 1,29)	0,85	0,61	0,42
САТ доб, мм рт. ст.	144 (140; 152)	147 (141; 157)	155 (146; 160)	0,22	0,005	0,02
САТ ден, мм рт. ст.	149 (142; 156)	152 (148; 163)	157 (149; 165)	0,18	0,004	0,04
САТ ніч, мм рт. ст.	138 (132; 144)	142 (136; 148)	149 (137; 153)	0,05	0,0009	0,03
ДАТ доб, мм рт. ст.	86 (80; 92)	89 (84; 94)	92 (90; 98)	0,21	0,03	0,30
ДАТ ден, мм рт. ст.	92 (82; 98)	94 (85; 98)	96 (90; 101)	0,38	0,06	0,44
ДАТ ніч, мм рт. ст.	78 (69; 84)	80 (71; 84)	88 (78; 92)	0,43	0,0006	0,002
ПАТ доб, мм рт. ст.	60 (55; 66)	62 (56; 65)	61 (54; 71)	0,62	0,94	1,00
ПАТ ден, мм рт. ст.	60 (53; 65)	61 (56; 66)	59 (54; 70)	1,00	1,00	0,92
ПАТ ніч, мм рт. ст.	61 (56; 69)	63 (57; 69)	62 (54; 70)	0,85	1,00	1,00
СерАТдоб, мм рт. ст.	104 (100; 112)	108 (104; 115)	114 (108; 120)	0,31	0,04	0,10
СерАТден, мм рт. ст.	107 (105; 120)	114 (110; 128)	125 (117; 130)	0,09	0,004	0,05
СерАТніч, мм рт. ст.	96 (90; 105)	98 (94; 110)	105 (102; 114)	0,42	0,03	0,18
ІНТ доб, %	31 (29; 39)	36 (32; 41)	41 (38; 48)	0,17	0,008	0,10
ІНТ ден, %	34 (28; 39)	38 (30; 47)	46 (34; 54)	0,12	0,006	0,03
ІНТ ніч, %	29 (25; 32)	35 (28; 42)	39 (36; 45)	0,05	0,0009	0,02
ВСАТ доб, мм рт. ст.	14 (12; 18)	16 (15; 19)	18 (15; 20)	0,32	0,14	0,53
ВСАТ ден, мм рт. ст.	14 (12; 16)	14 (14; 19)	16 (14; 18)	1,00	0,74	0,68

Продовження табл. Б.5.5

1	2	3	4	5	6	7
ВСАТ ніч, мм рт. ст.	12 (10; 18)	14 (11; 17)	16 (13; 20)	0,41	0,05	0,30
ВДАТ доб, мм рт. ст.	13 (12; 15)	13 (12; 16)	14 (12; 16)	1,00	0,92	1,00
ВДАТ ден, мм рт. ст.	12 (10; 15)	12 (10; 15)	12 (10; 14)	1,00	1,00	1,00
ВДАТ ніч, мм рт. ст.	8 (6; 12)	9 (8; 13)	12 (10; 15)	0,88	0,07	0,24
ДІ САТ, %	12 (5; 14)	9 (4; 12)	6 (2; 8)	0,09	0,008	0,07
ДІ ДАТ, %	15 (10; 24)	13 (10; 19)	10 (6; 14)	0,27	0,01	0,05
ШРП САТ, мм рт.ст./год	5 (3; 9)	8 (5; 11)	11 (6; 12)	0,11	0,007	0,13
ШРП ДАТ, мм рт.ст./год	4 (2; 7)	7 (5; 9)	9 (5; 11)	0,32	0,04	0,27

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень альдостерону відповідно

Таблиця Б.5.6 – Структурно-функціональні показники серця в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 1,1 (n=43)	2. ВП - 1,1-2,4 (n=73)	3. ВВ > 2,4 (n=44)	P1-2	P1-3	P2-3
1	2	3	4	5	6	7
КДР, мм	47 (41; 53)	49 (46; 52)	49 (46; 51)	0,70	1,00	1,00
КСР, мм	31 (27; 34)	31 (29; 34)	32 (29; 34)	1,00	1,00	1,00
ТЗЛШД, мм	11,2 (10,3; 12,0)	11,2 (10,0; 12,0)	11,4 (11,0; 12,0)	1,00	0,25	0,38
ТМШПД, мм	11,0 (10,0; 11,5)	11,0 (10,0; 12,0)	11,6 (11,2; 12,4)	1,00	0,04	0,02
ДА, мм	34 (31; 35)	33 (31; 35)	35 (32; 37)	1,00	0,53	0,29
ПШ, мм	27 (24; 29)	27 (23; 28)	27 (24; 28)	1,00	1,00	1,00
ПП, мм	31 (30; 33)	31 (31; 33)	32 (31; 34)	1,00	0,80	0,83
КДР/ПШ	1,89 (1,51; 2,00)	1,86 (1,68; 2,12)	1,81 (1,63; 1,94)	1,00	1,00	0,86
ВТМ	0,45 (0,42; 0,49)	0,45 (0,42; 0,49)	0,47 (0,43; 0,52)	1,00	0,71	0,18
ІММЛШ, г/м ²	118 (88; 143)	122 (97; 144)	119 (99; 131)	1,00	1,00	1,00
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	47 (37; 61)	53 (40; 65)	55 (48; 63)	0,60	0,16	1,00
ФВ, %	60 (59; 65)	59 (58; 63)	59 (56; 62)	0,45	0,67	1,00
МСс, (дин/см ²)	180 (162; 215)	197 (169; 217)	192 (178; 220)	1,00	0,83	1,00
МСд, (дин/см ²)	139 (121; 168)	153 (124; 174)	154 (136; 173)	0,62	0,33	1,00
ЛП, мм	36 (34; 38)	36 (34; 39)	38 (36; 41)	1,00	0,23	0,11
ОЛП, мл	63 (54; 68)	62 (60; 69)	67 (56; 67)	0,50	0,05	0,03
ІЛП, мм/м ²	18 (18; 21)	19 (18; 21)	22 (19; 24)	0,68	0,0003	0,005
ІЛП, мм/м ^{2,7}	8 (8; 9)	9 (8; 9)	10 (8; 10)	0,87	0,04	0,25
ІОЛП, мл/м ²	32 (29; 35)	33 (31; 36)	35 (31; 38)	1,00	0,001	<0,0001
ІОЛП, мл/м ^{2,7}	14 (12; 15)	15 (14; 16)	16 (14; 18)	0,48	0,03	0,29

Продовження табл. Б.5.6

1	2	3	4	5	6	7
ЛП/КДР	0,77 (0,72; 0,82)	0,76 (0,72; 0,80)	0,78 (0,73; 0,81)	1,00	1,00	1,00
ЛП/ДА	1,08 (1,00; 1,17)	1,12 (1,04; 1,19)	1,09 (1,00; 1,18)	0,85	1,00	1,00
ЛП/ПП	1,13 (1,05; 1,25)	1,16 (1,05; 1,27)	1,15 (1,04; 1,26)	1,00	1,00	1,00

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень галектину-3.

Таблиця Б.5.7 – Структурно-функціональні показники серця в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня альдостерону

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 206 (n=40)	2. ВП - 206-325 (n=79)	3. ВВ > 325 (n=41)	P1-2	P1-3	P2-3
1	2	3	4	5	6	7
КДР, мм	49 (45; 53)	49 (45; 51)	50 (43; 52)	1,00	1,00	1,00
КСР, мм	31 (30; 32)	31 (29; 34)	32 (29; 34)	1,00	1,00	1,00
ТЗЛШД, мм	11,2 (10,6; 12,0)	11,2 (10,0; 12,0)	11,6 (10,0; 12,0)	1,00	1,00	0,45
ТМШПД, мм	11,0 (10,0; 12,0)	11,0 (10,0; 11,5)	11,2 (10,0; 12,0)	1,00	0,89	0,23
ДА, мм	34 (31; 36)	34 (31; 36)	35 (33; 37)	1,00	0,79	1,00
ПШ, мм	25 (22; 28)	27 (24; 29)	28 (24; 29)	0,02	0,04	0,72
ПП, мм	31 (31; 34)	31 (31; 34)	32 (31; 35)	1,00	,0,17	0,14
КДР/ПШ	1,90 (1,78; 2,23)	1,81 (1,55; 2,00)	1,84 (1,77; 2,00)	0,01	0,04	0,48
ВТМ	0,45 (0,43; 0,48)	0,45 (0,41; 0,50)	0,48 (0,42; 0,52)	1,00	0,74	0,38
ІММЛШ, г/м ²	111 (92; 133)	119 (89; 135)	124 (108; 160)	0,22	0,008	0,21
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	50 (43; 65)	51 (39; 62)	54 (44; 67)	1,00	1,00	0,26
ФВ, %	60 (58; 64)	60 (57; 65)	58 (55; 60)	0,90	1,00	0,12
МСс, (дин/см ²)	191 (168; 214)	190 (167; 217)	194 (170; 223)	1,00	1,00	1,00
МСд, (дин/см ²)	144 (127; 170)	148 (124; 164)	163 (131; 180)	1,00	0,007	0,02
ЛП, мм	37 (36; 40)	37 (34; 40)	38 (36; 41)	1,00	1,00	1,00
ОЛП, мл	63 (58; 73)	65 (58; 70)	61 (56; 66)	1,00	0,59	0,38
ІЛП, мм/м ²	18 (17; 20)	19 (17; 20)	21 (19; 22)	0,14	0,0007	<0,0001

Продовження табл. Б.5.7

1	2	3	4	5	6	7
ІЛП, мм/м ^{2,7}	8 (8; 9)	8 (8; 9)	9 (8; 10)	1,00	1,00	0,28
ЮЛП, мл/м ²	30 (28; 32)	33 (30; 36)	36 (32; 39)	0,007	<0,0001	0,04
ІОЛП, мл/м ^{2,7}	14 (12; 15)	14 (13; 16)	15 (14; 16)	1,00	1,00	1,00
ЛП/КДР	0,77 (0,74; 0,81)	0,76 (0,71; 0,82)	0,78 (0,73; 0,80)	1,00	1,00	1,00
ЛП/ДА	1,11 (1,04; 1,22)	1,09 (1,00; 1,17)	1,10 (1,05; 1,18)	0,72	1,00	1,00
ЛП/ПП	1,12 (1,00; 1,24)	1,15 (1,03; 1,29)	1,21 (1,09; 1,31)	1,00	0,03	0,09

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень альдостерону.

Таблиця Б.5.8 – Показники ДТК в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня галектину-3

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень галектину-3, нг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 1,1 (n=43)	2. ВП - 1,1-2,4 (n=73)	3. ВВ > 2,4 (n=44)	P1-2	P1-3	P2-3
Ve, м/с	1,04 (0,96; 1,25)	1,06 (0,92; 1,18)	1,00 (0,90; 1,10)	1,00	0,67	0,51
Va, м/с	0,90 (0,74; 1,00)	1,00 (0,84; 1,10)	1,04 (0,80; 1,08)	0,69	0,04	0,38
IVRT, мс	74 (73; 82)	78 (71; 80)	79 (70; 79)	0,84	0,11	0,19
DT, мс	170 (164; 180)	174 (170; 186)	182 (178; 188)	0,77	0,02	0,05
Ve/Va	1,16 (0,98; 1,43)	1,05 (0,83; 1,22)	0,95 (0,82; 1,06)	0,08	0,009	0,10
E/e' серед	6,3 (5,6; 7,5)	6,5 (5,6; 7,8)	8,3 (6,8; 9,0)	0,54	0,006	0,004

Примітка. ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень галектину-3.

Таблиця Б.5.9 – Показники ДТК в пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку в залежності від плазмового рівня альдостерону

ЕхоКГ-показники	Плазмовий рівень альдостерону, пг/мл			Статистика за Kruskal-Wallis ANOVA test		
	1. ВН < 206 (n=40)	2. ВП - 206-325 (n=79)	3. ВВ > 325 (n=41)	P1-2	P1-3	P2-3
Ve, м/с	1,10 (0,94; 1,20)	1,02 (0,88; 1,14)	0,92 (0,88; 1,10)	0,34	0,03	0,22
Va, м/с	0,86 (0,80; 1,00)	0,98 (0,80; 1,10)	1,06 (0,96; 1,16)	0,04	0,008	0,13
IVRT, мс	77 (72; 80)	76 (70; 84)	87 (80; 98)	1,00	0,03	0,01
DT, мс	170 (168; 182)	175 (170; 186)	186 (180; 198)	0,17	0,007	0,04
Ve/Va	1,19 (0,96; 1,32)	1,03 (0,88; 1,21)	0,90 (0,82; 1,08)	0,04	0,002	0,05
E/e' серед	6,2 (5,9; 7,0)	6,6 (6,0; 7,4)	8,5 (7,6; 9,1)	0,28	<0,0001	0,0008

Примітка: ВН, ВП і ВВ – відносно низький, помірний і високий рівень альдостерону.

Додаток В

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. О니щук 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»; 2019 Бер 28-30; Івано–Франківськ. Івано-Франківськ; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». 2019:104. – Публікація тез, постерна доповідь.
2. 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»; 2019 Квіт 11; Івано-Франківськ. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». 2019:69-70. – Публікація тез, постерна доповідь.
3. 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; 2019 Квіт 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига. 2019:18. – Публікація тез, постерна доповідь.
4. 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"; 2019 Квіт 18-19; Вінниця. Вінниця: ВНМУ імені М.І. Пирогова. 2019:454-455. – Публікація тез, усна доповідь.
5. 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»; 2019 Квіт 25; Вінниця. Вінниця: ТОВ «Вінницька міська друкарня». 2019:39-40. – Публікація тез.

6. Онищук ТП. Тривалість та вплив гіпертензивного анамнезу на рівні галектину-3 і альдостерону у хворих із АГ. XXII науково-практична конференція кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини». 2019 Вер 18; Вінниця. Вінниця: конференц-зала готельного комплексу «ПОДІЛЛЯ» 2019:5. – Публікація тез, постерна доповідь.

7. 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; 2019 Вер 25-27; Київ. Український кардіологічний журнал. 2019:12. – Публікація тез.

Додаток Д

Акти впровадження результатів дослідження у лікувальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Хмельницького
 обласного серцево-судинного центру»
 Хмельницької обласної ради
 А.І. Кланца
 «03» _____ 2020 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

Назва роботи: «Роль статевих та нейрогормональних факторів - галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою молодого і середнього віку».

1. Автор: Онищук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статевих та нейрогормональних факторів — галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

1) Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.

2) 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.

6. Установа, що проводить впровадження: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

7. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у роботу амбулаторно-поліклінічного відділення КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради.

9. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Заступник директора
 з амбулаторно-поліклінічної роботи
 «03» _____ 04 _____ 2020 р.



Н.В. Щепіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Хмельницька міська лікарня»
 Хмельницької міської ради»
 В.В.Гарбузюк
 «03» 04 2020 р.



Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

Назва роботи: «Роль статевих та нейрогормональних факторів - галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою молодого і середнього віку».

1. Автор: Онищук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статевих та нейрогормональних факторів — галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

1) Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.

2) 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.

6. Установа, що проводить впровадження: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

7. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у роботу кардіологічного відділення КНП «Хмельницька міська лікарня» Хмельницької міської ради.

9. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Завідувач кардіологічного відділення



В.В. Юзвішина

«03» 04 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Вінницького обласного
 клінічного госпіталю ветеранів війни
 Вінницької обласної ради»
 В.В. Бабійчук
 «20» _____ 2020 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

Назва роботи: «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».

1. Автор: Онищук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби 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.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

3) Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.

4) 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.

10. Установа, що проводить впровадження: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

6. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

7. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у роботу терапевтичного відділення.

8. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Завідувач терапевтичного відділення №2

«20» _____ 04 _____ 2020 р.



Г.Г. Павлюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор клініки ІФНМУ
— к.мед.н., доцент
СЕМОТЮК М.М.
« 30 » 03 2020 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у практичну медицину

Назва роботи: «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».

1. Автор: Онищук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби 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.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

1) Іванов ВП, Онищук ТП. Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.

2) 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.

6. Установа, що проводить впровадження: Центр клінічної медицини Університетської клініки ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, вул. Короля Данила, 15.

7. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес та наукову роботу клініки.

9. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

_____ к.мед.н., доцент СЕМОТЮК М.М.

« 30 » 03 2020 р.

Додаток Е

Акти впровадження результатів дослідження у науково-педагогічний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Вінницького національного медичного
 університету імені М.І. Пирогова
 д.мед.н., професор
 О.В. Власенко
 « 05 » _____ 2020 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри

Назва роботи: «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».

1. Автор: Онишук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових та нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

- 1. Іванов ВП, Онишук ТП.** Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.
- 2. 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.

6. Установа, що проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

7. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

9. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
 д.мед.н., професор



В.П. Іванов

« 20 » _____ 04 _____ 2020 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова

д.мед.н., професор

О.В. Власенко

«12» «05» 2020 р.

Акт впровадження**результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри**

Назва роботи: «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».

1. Автор: Онищук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових та нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

1) **Іванов ВП, Онищук ТП.** Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.

2) 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.

6. Установа, що проводить впровадження: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

7. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

9. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Завідувач кафедри

терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО

д.мед.н., професор

Н.Ю. Осовська

«17» 2020 р.



Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри

Назва роботи: «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».

1. Автор: Онищук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових та нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

- 1) **Іванов ВП, Онищук ТП.** Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.
- 2) **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.

6. Установа, що проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 76010, вул. Галицька, 2.

7. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

9. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

д.мед.н., професор

«30» 03 2020 р.

В.С.Нейко



Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри

Назва роботи: «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».

1. Автор: Онишук Тетяна Петрівна, здобувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: удосконалення прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби II стадії у пацієнтів молодого і середнього віку на підставі вивчення ролі статеві-вікових та нейрогормональних факторів – галектину-3 і альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання серця і судин.

3. Актуальність дослідження: Найбільш глобальною медико-соціальною проблемою усього сучасного світу є серцево-судинна патологія, котра займає лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності населення. Найпоширенішою серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є саме артеріальна гіпертензія (АГ), виникнення якої асоціюють із великою кількістю різних серцево-судинних ускладнень (насамперед, інсульту та інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН), в тому числі і фатальних, які значно зменшують тривалість, якість та прогноз для життя.

4. Установа-розробник: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, 21018, вул. Пирогова, 56.

5. Джерело інформації:

- 1) **Іванов ВП, Онишук ТП.** Структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ГХ II стадії залежно від рівнів галектину-3 і альдостерону. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(3):425-433.
- 2) **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.

6. Установа, що проводить впровадження: кафедра загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, 76010, вул. Галицька, 2.

7. Термін впровадження: вересень 2019-квітень 2020 рр.

8. Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри.

9. Соціально-економічний ефект: результати дослідження дадуть змогу покращити прогнозування перебігу і стратифікації хворих із АГ II стадії (1-3 ступенів), а також сприятимуть подальшим науковим розробкам щодо нових фармакологічних мішеней в лікуванні АГ, в тому числі і її резистентних форм.

Завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини

д.мед.н., професор

« 30 » 03 2020 р

В.Г.Мішук