

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ШИШКІНА НАТАЛІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА

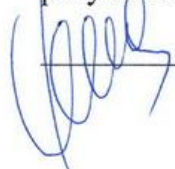
УДК 616.12-008.331.1-073

ДИСЕРТАЦІЯ
ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ ТА ШЛУНОЧКОВО-
АРТЕРІАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ У РІЗНИХ КАТЕГОРІЙ ХВОРИХ З
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

14.01.11 – кардіологія

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

 Шишкіна Н.В.

Науковий керівник:

Амосова Катерина Миколаївна
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Шишкіна Н.В. «Зміни показників пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у різних категорій хворих з артеріальною гіпертензією». Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія» - Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2018.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України, Київ, 2018.

У дисертаційній роботі запропоновано удосконалення оцінювання кардіоваскулярного ризику на основі комплексної оцінки змін показників контурного і швидкісного аналізу пульсової хвилі, які визначені за допомогою апланаційної тонометрії, та шлуночково-артеріальної взаємодії у різних категорій хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Актуальність поставленої мети обумовлена тим, що АГ на сьогоднішній день є одним з найбільш поширених хронічних захворювань не тільки в Україні, але і в світі, та крім того є значущим модифікованим фактором кардіоваскулярного ризику.

Обстежено було 205 хворих з АГ 1-3 ступенів, з них 165 хворих з есенціальною АГ I-II стадії, в т.ч. 35 пацієнтів з діастолічною дисфункцією, 20 пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\geq 50\%$ та 20 хворих з СН з ФВ ЛШ 40-49%. Вік пацієнтів з АГ склав від 35 до 75 років, в середньому - $57,1 \pm 12,3$ років.

У хворих з АГ у віці < 75 років жіноча стать і збільшення віку асоціюються зі збільшенням аугментації пульсової хвилі, що сприяє підвищенню центрального систолічного, діастолічного і брахіального пульсового артеріального тиску (цСАТ, цПАТ і бПАТ), а збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) ≥ 70 уд/хв. – зі зменшенням аугментації, незалежно від віку та статі. Використання цих незалежних детермінант в моделі логістичної регресії дозволяє прогнозувати несприятливе відносно СС ризику

зменшення ампліфікації пульсового тиску (АПТ) $< 130\%$. Ймовірна частота безпомилкового прогнозу при використанні моделі становила $72,8\%$ (95%ДІ–64,8–79,6), чутливість, тобто вірогідність безпомилковості несприятливого прогнозу, – $71,6\%$ (95%ДІ–59,9–81,0), специфічність, тобто вірогідність безпомилкового визначення сприятливого прогнозу, – $73,9\%$ (95%ДІ – 62,5–82,8).

У пацієнтів з АГ та метаболічним синдромом (МС) порівняно з пацієнтами без МС, зіставними за віком, була вища різниця між брахіальним і центральним систолічним та пульсовим артеріальним тиском (АТ), а також відзначено збільшення жорсткості стінки артерії за ШППХ_{кф} (на $13,9\%$), яке асоціювалося із сприятливим зменшенням показників аугментації пульсової хвилі – тиск аугментації (ТА) (на $46,7\%$), індекс аугментації (ІА) (на $34,2\%$) при зіставних значеннях центрального і брахіального САТ, ДАТ, середнього АТ і ПАТ. У жінок з МС каротидно-феморальна ШППХ статистично значуще відрізняється від цього показника в жінок без МС ($p < 0,05$), а у чоловіків асоціювався зі збільшенням АПТ та Δ САТ ($p < 0,05$).

Результати порівняння показників центрального та брахіального АТ, зокрема добового моніторингу АТ та апланаційної тонометрії в гендерних та вікових групах підтверджують і доповнюють результати багатофакторного аналізу про незалежний зв'язок АПТ з віком та статтю. Меншу АПТ відзначено у молодших жінок порівняно з чоловіками тієї ж вікової групи. Крім того, більшу жорсткість стінок судин і аугментація (за ТА, ІА, АПТ, артеріальним еластансом) відзначали у жінок, починаючи з віку до 60 років.

Серед пацієнтів з АГ з зіставним рівнем АТ впродовж усієї доби за даними добового моніторингу АТ у жінок виявлений взаємозв'язок між показниками діастолічної дисфункції та ШППХ, а в чоловіків старших 60 років – між показниками діастолічної дисфункції та показниками відбиття пульсової хвилі, що може бути свідченням відмінності механізмів порушення діастолічної функції ЛШ, а у подальшому формування серцевої

недостатності (СН) зі збереженою ФВ ЛШ в цієї когорти хворих залежно від статі та віку.

Хворі з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ відрізнялися від зіставних за віком, статтю і брахіальним АТ хворих без діастолічної дисфункції більшою ШППХ (на 12,5 %) за відсутності відмінностей щодо показників шлуночково-артеріальної взаємодії, еластансу та хвиль відбиття. За результатами лінійного регресійного аналізу у пацієнтів з АГ показник Ea/Ees асоціювався з ТА ($\beta = -0,52$; $p = 0,001$) та ІА ($\beta = -0,48$; $p = 0,004$) лише за наявності порушення діастолічної функції ЛШ. В обох групах Ea/Ees асоціювався з E/e' ($\beta = 0,37$; $p = 0,029$ та $\beta = 0,45$; $p = 0,034$), а за відсутності діастолічної дисфункції — з індексом маси міокарда ЛШ ($\beta = -0,43$, $p = 0,039$).

Хворі з АГ і СН з ФВ ЛШ 40-49% відрізнялися від зіставних за віком, статтю та брахіальним систолічним АТ хворих з АГ і СН з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ нижчими тиском аугментації, індексом аугментації, а також меншою швидкістю поширення пульсової хвилі, імовірно внаслідок порушення шлуночково-артеріальної взаємодії, викликаного зниженням шлуночкового еластанса (Ees). Таким чином, результати наших досліджень демонструють, що при оцінці показників пульсової хвилі та її відбиття у пацієнтів з АГ і СН слід урахувати ФВ ЛШ.

На підставі даних, отриманих в нашій роботі, для стратифікації ризику у хворих на АГ, поряд зі стандартним вимірюванням брахіального АТ і ехокардіографією, доцільно проводити неінвазивне дослідження — апланаційну тонометрію, яка надасть повнішу інформацію щодо жорсткості артеріальної стінки та показників відбиття хвиль, що має важливе значення для ведення таких хворих

Наукова новизна отриманих результатів.

Нами вперше проведено комплексний аналіз показників пульсової хвилі, доплерехокардіографії та тканинного доплеру, шлуночково-артеріальної взаємодії у хворих з АГ, у пацієнтів з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ та СН з ФВ ЛШ 40-49% та $\geq 50\%$ з урахуванням віку, статі

та брахіального АТ. У хворих з СН з ФВ ЛШ 40-49% встановлено порушення шлуночково-артеріальної взаємодії за рахунок зниження шлуночкового еластанса, за відсутності її змін у пацієнтів з СН і ФВ ЛШ $\geq 50\%$, не дивлячись на наявність структурних змін серця.

Визначена вперше асоціація показника шлуночково-артеріальної взаємодії E_a/E_{es} з показником E/e' у пацієнтів з АГ за відсутності діастолічної дисфункції, підтверджує роль порушення шлуночково-артеріальної взаємодії розвитку діастолічної дисфункції ЛШ.

Нами були визначенні незалежні детермінанти та модель оцінки несприятливого зниження АПТ у осіб з АГ молодших за 75 років.

Вперше визначено збільшення показників аугментації та артеріального еластансу жінок з АГ <60 років, порівняно з чоловіками при співставних рівнях брахіального АТ, в тому числі величиною АТ в усі періоди доби за даними ДМАТ, що вказує на підвищений СС ризик цієї категорії пацієнтів, який недооцінюється.

Практичне значення отриманих результатів.

Визначені незалежні детермінанти ампліфікації пульсового тиску у осіб з АГ молодших за 75 років та модель прогнозування вірогідності несприятливих щодо серцево-судинного ризику рівнів АПТ <130%, що дозволяє уточнити оцінку ризику таких пацієнтів. Виявлені статеві відмінності показників пульсової хвилі у пацієнтів середнього віку з АГ демонструють доцільність визначення показників пульсової хвилі у жінок з метою уточнення оцінки ризику. Водночас у пацієнтів з АГ з ФВ ЛШ 40-49% оцінка показників пульсової хвилі для стратифікації ризику є недоцільною, оскільки у таких хворих зниження їх величин може бути пов'язаним не зі зменшенням жорсткості артеріальної стінки та відбиття хвиль, а імовірно з ослабленням систолічної функції ЛШ та порушеннями шлуночково-артеріальної взаємодії.

Ключові слова: артеріальна жорсткість, шлуночково-артеріальна взаємодія, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність.

SUMMARY

SHYSHKINA N.V. «Changes in pulse wave parameters and ventricular-arterial coupling in different categories of patients with arterial hypertension». Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 “cardiology” – Bogomolets National medical university, Kyiv, 2018.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 «cardiology». – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

Dissertation proposes an improving cardiovascular risk assessment in hypertensive patients, which are based on the integrated evaluation of changes in parameters of pulse wave analysis and pulse wave velocity, determined by applanation tonometry and ventricular-arterial coupling in various categories of patients with arterial hypertension (AH). The relevance of the purpose is due to the fact that hypertension is one of the most common chronic diseases not only in Ukraine, but also all over the world, and, moreover, it is a significant modifiable cardiovascular (CV) risk factor.

There were examined 205 patients with hypertension of 1-3 degrees, of which 165 patients with essential hypertension of I-II stage, including 35 patients with diastolic dysfunction, 20 patients with heart failure (HF) and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$, 20 patients with HF and LVEF 40-49%. The age of patients with hypertension was 35-75 years, on average - 57.1 ± 12.3 years.

In patients with AH, younger than 75 years old, female gender and age increase are associated with increased pulse wave augmentation, which contributes to the rise of central systolic, diastolic blood pressure and brachial pulse pressure (cSBP, cPBP and bPP); and acceleration of the heart rate (HR) ≥ 70 bpm is associated with a decrease in augmentation, regardless of age and sex. The use of these independent determinants in the logistic regression model allows us to

predict an adverse, as for cardiovascular risk, reduction in pulse pressure amplification (PPA) < 130%. The probable frequency of error-free prediction when using the model was 72.8% (95% CI-64.8-79.6), the sensitivity, which means the probability of the error-free prediction of unfavorable prognosis, was 71.6% (95% CI-59.9-81.0), the specificity, which means the probability of the error-free determination of the favorable prognosis, was 73.9% (95% CI - 62.5 -82.8).

In patients with AH and metabolic syndrome (MS), in contrast to the non-MS patients comparable in age, the difference between brachial and central systolic blood pressure (BP) and pulse pressure (PP) was higher; also, it was noted that the increase in stiffness of the artery wall by 13.9%, according to the carotid-femoral pulse wave velocity, was associated with a favorable decrease in the parameters of pulse wave augmentation, such as the augmentation pressure (AP) (by 46.7%), the augmentation index (AIx) (by 34.2%) with comparative values of the central and brachial SBP, DBP, average BP and PP. In women with MS, carotid-femoral PWV is significantly different from this marker in ones without MS ($p < 0.05$), and it is also associated with an increase in PPA and Δ SBP in men ($p < 0.05$).

The results obtained after comparison of indicators of central and brachial BP investigation, in particular 24-hours monitoring of BP and applanation tonometry, in the gender and age groups, confirm and complement the results of a multivariate analysis of the independent association of PPA with age and gender. Fewer PPA were observed in young women compared with men of the same age group. In addition, greater arterial stiffness and augmentation (according to AP, AI, PPA, arterial elastance) were observed in women < 60 years.

Among patients with AH with comparable blood pressure level throughout the day, according to 24-hours blood pressure monitoring, the relationship between diastolic dysfunction and PWV was found in women, and in men older than 60 years between diastolic dysfunction indicators and parameters of pulse wave analysis, which could be an evidence of difference in mechanisms that lead to LV

diastolic dysfunction, and further formation of heart failure (HF) with preserved LVEF in this cohort of patients depending on gender and age.

Patients with arterial hypertension and LV diastolic dysfunction differed from comparable in age, gender, and brachial blood pressure patients without diastolic dysfunction by higher PWV (12.5%), in the absence of differences in ventricular-arterial coupling, elastance and wave reflections parameters. According to the results of linear regression analysis, patients with AH had an association of Ea/Ees with AP ($\beta = -0.52$; $p = 0.001$) and AI ($\beta = -0.48$; $p = 0.004$) only if LV diastolic disorder were present. In both groups, Ea/Ees was associated with E/e' ($\beta = 0.37$; $p = 0.029$ and $\beta = 0.45$; $p = 0.034$), and, in the absence of diastolic dysfunction, with the LV myocardial mass index ($\beta = -0.43$, $p = 0.039$).

Patients with AH and HF with LVEF 40-49% differed from the comparable in age, gender and brachial systolic blood pressure patients with AH and HF with LVEF $\geq 50\%$ by lower augmentation pressure, augmentation index, and also lower pulse wave velocity, presumably as a result of impaired ventricular-arterial coupling caused by decreased ventricular elastance (Ees). Thus, the results of our research demonstrate that it is necessary to take into account LVEF during the estimation of the pulse wave and its reflection in patients with AH and HF.

Based on the data obtained in our work, risk stratification in patients with arterial hypertension, along with standard measurements of brachial blood pressure and echocardiography, appropriately requires a non-invasive study, applanatory tonometry, which will provide more complete information about arterial stiffness and parameters of wave reflection that are important for the management of such patients.

The scientific novelty of the results

We have identified independent determinants and a model for assessment of the adverse effect of decreased PPA in people with arterial hypertension, who are under 75 years old. For the first time, parameters of augmentation and arterial elastance of women with hypertension < 60 years were revealed to be increased, in comparison to the men with the same levels of brachial blood pressure, including

the blood pressure levels in all periods of the day, according to 24-hours monitoring of BP. This indicates higher cardiovascular risk in given category of patients, which is underestimated.

The association of the index of ventricular-arterial coupling E_a/E_{es} with the E/e' index in patients with AH in the absence of diastolic dysfunction was determined for the first time, confirming the role of impaired ventricular-arterial coupling in the development of LV diastolic dysfunction.

The first time we comprehensively analyzed parameters of pulse wave, Doppler echocardiography and tissue Doppler, ventricular-arterial coupling in patients with AH, in patients with AH with LV diastolic dysfunction and heart failure functional class I-III with LVEF 40-49% and $\geq 50\%$, taking into account age, gender and brachial blood pressure. In patients with HF and LVEF 40-49% the lesion of the ventricle-arterial coupling was determined to be caused by the reduction of ventricular elastance, in the absence of its changes in patients with HF and LVEF $\geq 50\%$, despite the underlying structural changes in the heart.

The practical value of the results

Independent determinants of pulse pressure amplification in people with arterial hypertension under 75 years old were defined and a model for predicting the probability of adverse for cardiovascular risk levels of PPA $< 130\%$ was identified, which makes it possible to clarify the risk assessment of such patients. The revealed gender differences in pulse wave indexes among middle-aged patients without a history of CV events demonstrate the expediency of pulse wave rates determining in women, in order to clarify the risk assessment. At the same time, in patients with arterial hypertension and LV EF 40-49%, the evaluation of pulse wave parameters for risk stratification is inappropriate, since the decrease of its values in such patients may be related not to the lower arterial stiffness and waves reflection, but, presumably, to the weakening of LV systolic function and impairment of ventricular-arterial interaction.

Key words: hypertension, arterial stiffness, ventricular-vascular coupling, heart failure.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Шишкіна НВ. Показники центральної гемодинаміки та судинної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності метаболічного синдрому. Серце і судини. 2017;(2):97-104.

2. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарева КП, Лисак ЗВ. Статеві та вікові відмінності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією. Укр. кардіол. журн. 2017;(4):52-62. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).

3. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарева КП, Черняєва КІ. Показники шлуночково-артеріальної взаємодії та центральної гемодинаміки у хворих із м'якою та помірною неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка та їх взаємозв'язок. Серце і судини. 2017;(3):69-76. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

4. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Кацитадзе ІЮ, Дубинська СМ. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка Укр. кардіол. журн. 2017;(5):14-21. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, провела аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

5. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Руденко ЮВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка змін показників брахіального й центрального артеріального тиску в різних категорій хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією та детермінанти ампліфікації пульсового тиску. Серце і судини. 2016;(1):37-45. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, висновки сформульовані з керівником, підготовлено текст статті до друку).
6. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка показників брахіального артеріального тиску та центрального аортального тиску в чоловіків та жінок різних вікових груп. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2012;(спецвип 3):185.(Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).
7. Шишкіна НВ. Взаємозв'язок між тиском ампліфікації та зростом і частотою серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2014;(Спецвип 2):76-77.
8. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Залежність показників центрального аортального тиску від частоти серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2014;(Спецвип 2):77. (Здобувачем проведено відбір та обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез).
9. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ. Статеві відмінності показників судинної жорсткості у хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. В: Лісовий ВМ, відп. редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвяч. пам'яті проф. В. М. Хворостінки (1939-2010) та 140-річчю з дня заснування каф. факультет. терапії (внутрішньої медицини № 3) Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2017 верес 7; Харків. Харків; 2017. с. 18-19. (Автор

провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку)

10. Amosova K, Mishalov V, Rudenko Iu, Katsytadze I, Rokyta O, Shishkina N, Lazarev P, Lazareva K. Comparative assessment of central hemodynamic parameters in uncomplicated hypertension patients with different rest heart rate. *J Hypertens.* 2014 June;32 e-Suppl 1:438 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено текст тез до друку).

11. Amosova K, Rudenko I, Shishkina N. Independent determinants of pulse pressure amplification values in uncomplicated hypertensives younger than 75 years. *J Hypertens.* 2015 June;33 e-Suppl 1:e183 (Здобувач провела обстеження пацієнтів, виконала статистичне опрацювання даних з аналізом результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено текст тез до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ПОКАЗНИКИ ЖОРСТКОСТІ СТІНКИ	23
АРТЕРІЙ, ХВИЛЬ ВІДБИТТЯ ТА	
ШЛУНОЧКОВО-АРТЕРІАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ У	
РІЗНИХ КАТЕГОРІЙ ХВОРИХ НА	
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І СЕРЦЕВУ	
НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ	
ЗНАЧЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Структурно-функціональні вікові зміни стінки судин	24
у нормі та у хворих на артеріальну гіпертензію	
1.2. Неінвазивні методики вимірювання центрального	29
артеріального тиску та показників хвиль відбиття	
1.3. Показники центрального артеріального тиску, хвиль	31
відбиття та швидкості пульсової хвилі як незалежні	
чинники серцево-судинного ризику	
1.4. Частота серцевих скорочень: маркер чи чинник	38
ризiku в хворих на артеріальну гіпертензію?	
1.5. Зміни артеріального тиску, показників хвиль	42
відбиття та жорсткості стінки артерії при метаболічному	
синдромі	
1.6. Зміни центрального артеріального тиску, показників	44
хвиль відбиття, жорсткості стінки артерії та шлуночково-	
артеріальної взаємодії при діастолічній дисфункції і	
серцевій недостатності та їх клінічне значення	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1. Загальна характеристика клінічних	46

спостережень

2.2. Методи дослідження 51

РОЗДІЛ 3. НЕЗАЛЕЖНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ЗМІН 60

ХАРАКТЕРИСТИК ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

3.1. Порівняльна оцінка показників брахіального артеріального тиску та відбиття пульсових хвиль за даними апланаційної тонометрії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку та статі 61

3.2. Вплив частоти серцевих скорочень на показники відбиття пульсової хвилі та центрального артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку та статі 68

3.3. Детермінанти різних показників відбиття пульсової хвилі та центрального артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію за даними однофакторного аналізу 72

3.4. Незалежні детермінанти ампліфікації пульсового тиску у хворих на артеріальну гіпертензію 75

РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ, ЖОРСТКОСТІ СТІНКИ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ 82

4.1. Порівняльна оцінка показників пульсової хвилі та жорсткості стінки артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією за наявності метаболічного синдрому 82

4.2. Показники жорсткості стінки артерій та хвиль відбиття у хворих на артеріальну гіпертензію за наявності метаболічного синдрому залежно від статі 88

РОЗДІЛ 5. СТАТЕВІ ТА ВІКОВІ ВІДМІННОСТІ	91
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ	
ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА,	
ПОКАЗНИКАМИ ВІДБИТТЯ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ	
ТА ЖОРСТКОСТІ СТІНКИ СУДИН У ХВОРИХ НА	
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	
РОЗДІЛ 6. ПОКАЗНИКИ ШЛУНОЧКОВО-АРТЕРІАЛЬНОЇ	104
ВЗАЄМОДІЇ ТА ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ І	
ШВИДКОСТІ ПОШИРЕННЯ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У	
ПАЦІЄНТІВ З АГ З ДІАСТОЛІЧНОЮ	
ДИСФУНКЦІЄЮ ЛШ ТА У ХВОРИХ З СН З	
ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛШ $\geq 50\%$ ТА 40-49%	
6.1. Порівняльна оцінка показників пульсової хвилі та	105
шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з	
артеріальною гіпертензією залежно від наявності	
діастолічної дисфункції лівого шлуночка	
6.2. Показники жорсткості стінки артерій, хвиль відбиття	112
та шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з	
артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю з	
фракцією викиду ЛШ $\geq 50\%$ та 40-49%	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ	120
ВИСНОВКИ	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	146
ДОДАТКИ	172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АПТ – ампліфікація пульсового тиску

АТ – артеріальний тиск

бДАТ – брахіальний діастолічний артеріальний тиск

бПАТ – брахіальний пульсовий артеріальний тиск

бСАТ – брахіальний систолічний артеріальний тиск

ЄТК – Європейське товариство кардіологів

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДМАТ – добовий моніторинг артеріального тиску

ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІА – індекс аугментації

ІА 75 – індекс аугментації, розрахований на частоту серцевих скорочень 75 уд./хв

ІМТ – індекс маси тіла

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КСТ – кінцево-систолічний тиск

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МС – метаболічний синдром

ОТ – обвід талії

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ССУ – серцево-судинні ускладнення

ТА – тиск аугментації

ТМШП – товщина мішлуночкової перегородки

ТЗС – товщина задньої стінки

ФВ – фракція викиду

ЦАТ – центральний артеріальний тиск

ЦД – цукровий діабет

цСАТ – центральний (аортальний) систолічний артеріальний тиск

цДАТ – центральний (аортальний) діастолічний артеріальний тиск

цПАТ – центральний (аортальний) пульсовий артеріальний тиск

ЧР – чинники ризику

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШППХ_{кр} – швидкість поширення пульсової хвилі каротидно-радіальна

ШППХ_{кф} – швидкість поширення пульсової хвилі каротидно-феморальна

А – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

а' - швидкість пізнього систолічного руху кільця мітрального клапана під час систоли передсердь

DT – час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

Е – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

Е_а – артеріальний еластанс

Е_{ес} – шлуночковий еластанс

Е/е' – співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапана

е' – рання діастолічна швидкість кільця мітрального клапана

IVRT – час ізовольомічного розслаблення лівого шлуночка

NTproBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду

s' – систолічна швидкість руху кільця мітрального клапана

ВСТУП

На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найпоширеніших хронічних захворювань і значущим модифікованим фактором ризику розвитку гострого порушення мозкового кровообігу, інфаркта міокарда, серцевої недостатності (СН), які відіграють головну роль серед причин інвалідизації та смертності [1]. В Україні в 2015 році зареєстровано 10 450 502 пацієнтів з АГ, серед яких 44,1% - люди працездатного віку [1].

Актуальним останнім часом став пошук нових методів зниження кардіоваскулярного ризику і в рандомізованих дослідженнях було доведено значення жорсткості артеріальної стінки у погіршенні прогнозу в пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями [2]. На сьогоднішній день встановлено, що показники відбиття та швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), центрального артеріального тиску (АТ) більш інформативні, ніж брахіальний АТ, у відношенні прогнозу ризику серцево-судинних ускладнень, смерті та ураження органів-мішеней [3]. Всім хворим з АГ в клінічній практиці визначати показники центрального АТ та пульсових хвиль – нереально, тому важливо визначити показання для проведення цього дослідження, для ідентифікації хворих дуже високого ризику, які потребують агресивного антигіпертензивного лікування, і призначення препаратів з найбільшим ефектом на відбиття пульсових хвиль. Становить інтерес визначення незалежних детермінант ампліфікації пульсового тиску (АПТ) та їх внесок в її формування у різних категорій хворих на АГ, зокрема різного віку та з різною жорсткістю стінки аорти. Є дані, що зниження під впливом лікування центрального систолічного АТ (цСАТ), показників відбиття пульсових хвиль та ШППХ асоціюється з поліпшенням прогнозу в хворих на АГ [4], що зумовлює важливість їх визначення як можливої терапевтичної мети.

Останнім часом зростає інтерес визначення вкладу параметрів центрального АТ і відбиття пульсової хвилі в патогенез ускладнень АГ, перш за все СН [5]. З'являються поодинокі роботи про порушення шлуночково-артеріальної взаємодії у таких хворих, яке відрізняється при СН з

діастолічною та систолічною дисфункцією [6, 7]. Проте зв'язок показників відбиття пульсової хвилі і жорсткості артеріальної стінки зі змінами шлуночково-артеріальної взаємодії у різних категорій пацієнтів АГ з урахуванням віку та статі залишається недостатньо вивченим. В той же час, це має суттєве значення для індивідуалізації стратифікації ризику і вибору антигіпертензивної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано в рамках комплексної науково-дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Новітні технології медикаментозної та хірургічної профілактики інсульту і серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та з атеросклеротичними ураженнями різних судинних басейнів» (номер державної реєстрації 0114U000509). Автор є співвиконавцем цієї науково-дослідницької роботи.

Мета і завдання дослідження: на основі комплексної оцінки змін показників контурного і швидкісного аналізу пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у співставленні з брахіальним артеріальним тиском та функціональним станом міокарда лівого шлуночка (ЛШ) удосконалити оцінювання кардіоваскулярного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію різного віку та статі.

Завдання дослідження:

1. На основі порівняльної оцінки показників брахіального і центрального АТ та відбиття пульсової хвилі у хворих на АГ залежно від віку, статі, частоти серцевих скорочень і чинників серцево-судинного ризику встановити незалежні детермінанти формування ампліфікації пульсового тиску та розробити модель для визначення вірогідності її несприятливих змін.
2. Оцінити показники пульсової хвилі та жорсткості стінки артерій у пацієнтів з АГ за наявності метаболічного синдрому залежно від статі.

3. Визначити і порівняти взаємозв'язок між показниками діастолічної функції ЛШ і показниками відбиття пульсової хвилі та жорсткості стінки судин у хворих на АГ залежно від віку та статі.

4. Встановити і порівняти зміни показників шлуночково-артеріальної взаємодії, пульсової хвилі та ШППХ у пацієнтів з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ та у хворих з СН з фракцією викиду ЛШ $\geq 50\%$ та 40-49%.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія та серцева недостатність з фракцією викиду (ФВ) ЛШ $\geq 50\%$ та 40-49%.

Предмет дослідження: показники брахіального та центрального АТ, відбиття і швидкості поширення пульсової хвилі, систолічна та діастолічна функція ЛШ у хворих на артеріальну гіпертензію.

Методи дослідження: загальноклінічні, вимірювання офісного АТ, доплерехокардіографія та тканинний доплер для оцінки структурно-функціонального стану серця, апіанаційна тонометрія, добове моніторування АТ, визначення рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) у плазмі крові, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Автором були визначенні незалежні детермінанти та модель оцінки несприятливого зниження ампліфікації пульсового тиску у осіб з АГ молодших за 75 років.

Вперше визначено збільшення показників аугментації та артеріального еластансу у пацієнтів з АГ < 60 років жіночої статі, порівняно з чоловіками при співставних рівнях брахіального АТ, в тому числі добового АТ, що вказує на підвищений серцево-судинний ризик цієї категорії пацієнтів, який недооцінюється.

Визначена вперше асоціація показника шлуночково-артеріальної взаємодії E_a/E_{cs} з показником E/e' у пацієнтів з АГ зі збереженою діастолічною функцією ЛШ, що імовірно вказує на роль порушення шлуночково-артеріальної взаємодії у розвитку діастолічної дисфункції ЛШ.

Здобувачем вперше проведено комплексний аналіз показників пульсової хвилі, шлуночково-артеріальної взаємодії у взаємозв'язку з

структурними та функціональними характеристиками серця у хворих на АГ, в т.ч. у пацієнтів з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ та СН з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ та 40-49% з урахуванням віку, статі та брахіального АТ. Вперше було продемонстровано порушення шлуночково-артеріальної взаємодії за рахунок зниження шлуночкового еластанса у хворих з СН з ФВ ЛШ в межах 40-49% на відміну від пацієнтів з СН і ФВ ЛШ $\geq 50\%$, не дивлячись на наявність структурних змін серця.

Практичне значення отриманих результатів. Визначені незалежні детермінанти ампліфікації пульсового тиску у осіб з АГ, на основі яких розроблена модель прогнозування вірогідності несприятливих щодо серцево-судинного ризику рівнів АРТ $< 130\%$. Виявлені статеві відмінності показників пульсової хвилі у пацієнтів середнього віку без серцево-судинних подій в анамнезі демонструють доцільність визначення показників пульсової хвилі у жінок, з метою уточнення оцінки ризику. Водночас у пацієнтів з АГ з СН з ФВ ЛШ 40-49% оцінка показників пульсової хвилі для стратифікації ризику є недоцільною, оскільки у таких хворих зниження їх величин може бути пов'язаним не зі зменшенням жорсткості артеріальної стінки та відбиття хвиль, а, імовірно, з ослабленням систолічної функції ЛШ та порушеннями шлуночково-артеріальної взаємодії.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами V і VI курсів) на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, в практику кардіологічних відділень (I інфарктне, II інфарктне, кардіологічне відділення та відділення реабілітації хворих на інфаркт міокарда) Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, у роботі лікарів МЦ ТОВ «Полі-Клініка», відділень Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційну роботу виконано особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Автором самостійно проведено аналіз літератури за темою дисертації, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено наукові публікації, рукописи дисертації та автореферату. Дисертант самостійно виконав неінвазивне вимірювання центрального АТ, показників відбиття хвилі та ШППХ, добове моніторування АТ, забір крові для визначення NTproBNP.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2016). Результати дисертаційної роботи були представлені на Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Athens, 2014), Європейському конгресі кардіологів (London, 2015), Українському конгресі фахівців із серцевої недостатності (Київ, 2015), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (Київ, 2015) та «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (Харків, 2017).

Апробацію дисертації проведено на міжкафедральному засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, зокрема 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, з них 1 одноосібно (всі статті опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз); 6 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних науково-практичних конференцій та конгресів.

РОЗДІЛ 1.
ПОКАЗНИКИ ЖОРСТКОСТІ СТІНКИ АРТЕРІЙ, ХВИЛЬ
ВІДБИТТЯ ТА ШЛУНОЧКОВО-АРТЕРІАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ У
РІЗНИХ КАТЕГОРІЙ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ І СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ
(огляд літератури)

У 2003 р.у рекомендаціях Європейського товариства з АГ вперше наведено два нових положення, які стосуються стратифікації ризику [8]: по-перше, всі пацієнти з АГ мають бути класифіковані з урахуванням загального серцево-судинного ризику, по-друге, його стратифікація має ґрунтуватися на виявленні субклінічних ознак ураження органів-мішеней. З того часу метою лікування пацієнта з АГ було максимально можливе зниження ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ), зниження АТ до цільового рівня, корекція всіх чинників ризику (ЧР), які модифікуються (тютюнопаління, гіперглікемія, ожиріння, дисліпідемія), лікування супутніх захворювань, наприклад, цукрового діабету (ЦД). Основна ідея полягала в корекції практично всіх чинників серцево-судинного ризику, крім впливу на органи-мішені. Метою терапії АГ не була органопротекція. В зазначених рекомендаціях приділено мало уваги асоціації ураження органів-мішеней з ризиком ССУ, позитивному ефекту органопротекції, і майже відсутній аналіз вірогідності призупинення та зворотного розвитку патологічних змін в органах-мішенях.

У рекомендаціях 2007 р. з діагностики і лікування АГ Європейського товариства з АГ та ЄТК уперше згадано вимірювання жорсткості стінки артерії як доцільний тест для оцінки ураження судин і серцево-судинного ризику [9] насамперед у хворих, у яких при застосуванні обов'язкових методів дослідження не виявлено ураження органів-мішеней.

Є дані, які дають змогу розглядати стан артеріальної стінки та показники жорсткості стінки судин як ЧР ССУ і мішень органопroteкції. Зазначені показники дають змогу виявити початкові зміни судинної стінки та відображає ураження органів-мішеней [8,10].

Після того, як результати численних досліджень підтвердили, що ШППХ, величина ЦАТ і аугментаційний індекс (ІА) – це чинники, котрі впливають на прогноз у пацієнтів з АГ, а також враховуючи дані рекомендацій (2007, 2009) [11] показники жорсткості артерій було включено до плану обстеження таких хворих для виявлення субклінічного ураження органів-мішеней [12].

1.1. Структурно-функціональні вікові зміни стінки судин у нормі та у хворих на артеріальну гіпертензію

Структурно-функціональні зміни стінки судин відіграють основну роль у прогнозі різних захворювань (зокрема АГ). Прогностична значущість жорсткості стінки артерій у пацієнтів з АГ пов'язана з ремоделюванням судин, що призводить до порушення основних їх функцій: провідної і демпфірувальної [13]. Еластичні властивості стінки артерій більшою мірою визначаються саме структурою медії, яка змінюється залежно від локалізації судини (центральні великі артерії (аорта та її основні гілки) чи дистальні (периферичні судини, переважно м'язового типу артерії, наприклад, брахіальна або радіальна)). Стінка аорти містить більше еластину, ніж колагену, їх співвідношення змінюється в бік переважання колагенових волокон у міру просування по судинному дереву. Цим пояснюють більшу жорсткість стінки периферичних артерій порівняно з центральними судинами [14]. Саме у великих судинах відбувається ремоделювання з віком, коли підвищується вміст колагену і знижуються еластичні властивості судин [15].

У здорових і піддатливих артеріях прямі хвилі тиску (генеровані ЛШ) проходять крізь артеріальне дерево та відбиваються на периферійних ділянках (біфуркація, перехід артерій в артеріоли, резистивні судини, стеноз)

[16], внаслідок цього виникає відбиття хвилі [17]. Форма хвилі АТ у будь-якому місці артеріального судинного дерева є поєднанням прямої (через скорочення шлуночків і викид крові в аорту) та відбитої хвилі (рис. 1.1). Таким чином, форма хвилі змінюється в міру просування по артеріальному дереву [13], а ЦАТ – це сума прямої та відображеної хвилі тиску [18]. Середній АТ практично не відрізняється в артеріях різного калібру, а такі показники, як цСАТ і цПАТ, можуть значно відрізнятися від САТ і ПАТ, виміряних на рівні плечової артерії. Міра збільшення САТ у периферичних артеріях щодо САТ в аорті сильно варіює у різних суб'єктів і визначається модулем еластичності артеріальної стінки та віддаленістю місця вимірювання [13].

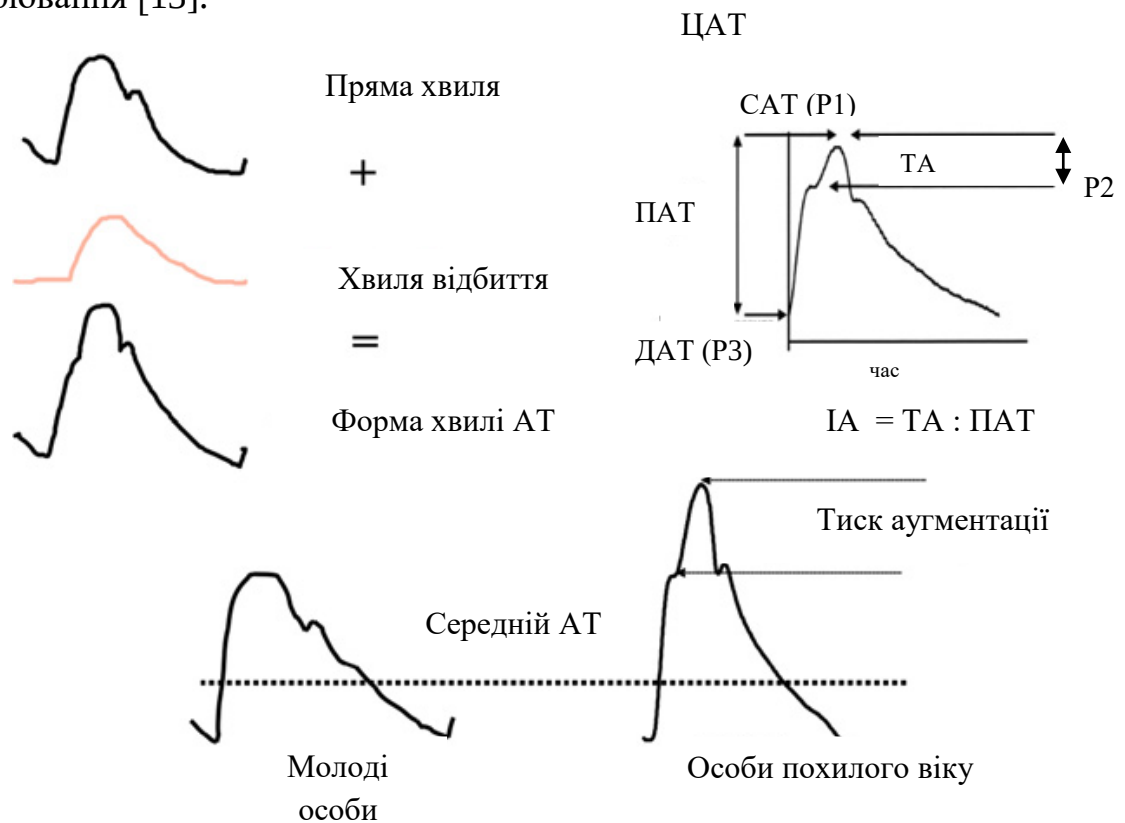


Рис. 1.1 Схематичне зображення кривої АТ (адаптовано з [19]):

ІА – індекс аугментації; ТА – тиск аугментації; САТ, ДАТ, ПАТ – систолічний, діастолічний та пульсовий АТ

Збільшення жорсткості стінки артерій є наслідком багатьох фізіологічних і патологічних чинників. Більшість відомих ЧР розвитку ССУ реалізують дію через зміну структурно-функціональних властивостей стінки

судин [4], в т.ч. один з найголовніших чинників – АГ [13, 14]. У багатьох дослідженнях виявлено вікові зміни еластичних властивостей артерій. Відомо, що жорсткість стінки судин залежить від віку, вираженості атеросклеротичного процесу, швидкості та ступеня вікової інволюції структурних білків (еластину і фібуліну), збільшення жорсткості колагену з віком, локалізації судин [14], генетично зумовлених особливостей еластичних волокон та рівня АТ [20]. Підвищену жорсткість стінки артерій відзначено у пацієнток з менопаузою, осіб з недостатньою фізичною активністю, які палять, при метаболічному синдромі (МС), ожирінні, порушенні толерантності до глюкози та ЦД 1 і 2 типу, високому рівні С-реактивного білка, гіпергомоцистеїнемії, гіперліпідемії та хронічній СН [21,22]. У низці досліджень доведено роль запального процесу в підвищенні жорсткості стінки великих артерій (системні васкуліти, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, хронічне захворювання нирок).

Підвищена жорсткість стінки артерій є результатом фізіологічних змін з віком, проте при АГ вона є предиктором несприятливих серцево-судинних подій [23]. Порушення архітекτονіки стінки судин призводить до збільшення її жорсткості, що спостерігають уже на ранніх стадіях АГ [24], а прогностична значущість підвищеної жорсткості стінки артерій є високою на доклінічних стадіях [25]. Жорсткість стінки великих артерій є незалежним предиктором загальної і кардіоваскулярної смертності [26, 27], ССУ. Її прогностична значущість перевершує таку деяких «класичних» чинників серцево-судинного ризику (рівень середньодобового АТ та вміст загального холестерину) [28,29]. Підвищення жорсткості стінки артерій є відбиттям ремоделювання судин і чинником, який спричиняє прогресування АГ, розвиток її ускладнень і погіршує прогноз [23, 29–30]. Доведено тісну залежність між частотою розвитку ССУ та станом магістральних судин у хворих з АГ, зокрема жорсткістю судинної стінки [29].

Оскільки жорсткість стінки аорти впливає на її демпфірувальну функцію і ШППХ, а також на рівень цПАТ і ступінь аугментації ЦАТ, ці

показники можна рекомендувати для її оцінки. Оскільки ЦАТ, ІА та ШППХ збільшуються з віком при АГ, ЦД і пов'язані з іншими чинниками, які впливають на жорсткість судин, ці показники часто використовують як взаємозамінні показники жорсткості. На думку авторів рекомендацій Ради з АГ Американської асоціації серця 2015 р. [31], такі параметри, як тиск аугментації (ТА) і ІА, залежать від багатьох чинників, зокрема від жорсткості стінки артерії.

У здорових осіб аорта має досить еластичних волокон. Її стінка розширюється, щоб під час систоли ЛШ вмістити викинуту кров, зменшуючи пульсацію і підтримуючи безперервний кровотік від серця до периферії. Зі збільшенням жорсткості стінки аорти величина САТ в аорті під час викиду з ЛШ є більшою, а отже, значення цПАТ буде вищим. Інакше кажучи, цПАТ відображує пульсуюче навантаження і жорсткість стінки аорти [32]. Раніше повідомлялося про асоціацію між підвищеним рівнем брахіального ПАТ (бПАТ) та гіпертрофією ЛШ, діастолічною функцією ЛШ [33], СН [34].

Вплив віку при АГ на судинну стінку надзвичайно складний. Це пов'язано з тим, що деякі патофізіологічні зміни (зокрема збільшення вмісту колагену) є односпрямованими, інші (наприклад, вплив частоти серцевих скорочень (ЧСС)) – різноспрямованими, що ускладнює інтерпретацію результатів обстеження пацієнтів. Результати досліджень свідчать, що, незважаючи на те, що незмінний середній АТ значно вищий у чоловіків, пульсуючий тиск вище у жінок переважно старшого віку внаслідок меншої статури [35]. Отже, при вивченні параметрів відбиття хвилі та жорсткості стінки судин слід урахувувати багато незалежних чинників.

Через природне прогресивне звуження просвіту артерій периферичний судинний опір зростає у міру віддалення від серця, тому в нормі САТ вище в периферичних артеріях, ніж в аорті [13], тоді як ДАТ дещо знижується, внаслідок чого зростає ПАТ. Вікові зміни АТ прямо пропорційно залежать від вікової динаміки загального периферичного опору і жорсткості стінки судин. Розрізняють три вікові періоди: до 45–50 років, 50–60 років і старше

60 років. У молодих осіб за відсутності суттєвих змін у стінці судин основними механізмами підвищення АТ є ендотеліальна дисфункція і гіпертрофія гладеньком'язових клітин резистивних судин (рівень АТ залежить переважно від рівня загального периферичного опору судин). У віці 50–60 років, коли зменшується еластичність судин, величина АТ визначається загальним периферичним опором судин і жорсткістю стінки судин САТ продовжує збільшуватися, а ДАТ майже не змінюється). В осіб віком понад 60 років унаслідок розвитку артеріосклерозу і атеросклерозу спостерігається значуще збільшення жорсткості стінки великих судин, що призводить до зниження ДАТ, зростання САТ та, відповідно, ПАТ.

Підвищення жорсткості стінки аорти [13] немає лінійної залежності від віку та більш виражене після 55–60 років. До 50 років жорсткість стінки щороку приблизно збільшується на 1 % (100 мм/с), а після 60 років – понад 150 мм/с щороку.

У Фремінгемському дослідженні встановлено, що САТ і ДАТ мають різну прогностичну значущість залежно від віку [36]. У молодому віці (до 50 років) ризик розвитку несприятливих ССУ залежить від величини ДАТ, а після 50 років – від величини САТ та ПАТ [36].

Останнім часом почали приділяти увагу, окрім віку, гендерним відмінностям. Велике дослідження гендерних відмінностей в осіб середнього віку у впливі ДАТ на серцево-судинну смертність провели А. Venetos та співавт. [37], оскільки у цій віковій групі невідомо, чи потрібно, крім САТ, використовувати ДАТ для оцінки ризику серцево-судинних захворювань. У дослідження було залучено 77 023 чоловіків та 48 480 жінок віком від 40 до 70 років без серцево-судинних захворювань (тривалість спостереження – 8–12 років). Рівень серцево-судинної смертності збільшувався зі зростанням САТ в обох групах. В осіб із нормальною величиною САТ ДАТ не впливав на серцево-судинну смертність навіть після коригування на САТ та вік. У чоловіків із систолічною АГ зв'язок між серцево-судинною смертністю та ДАТ мав U-подібний характер: нижчі показники смертності спостерігали у

групі з ДАТ 90–99 мм рт. ст. Після коригування на вік та САТ встановлено, що рівень серцево-судинної смертності був вище у чоловіків з ДАТ <90 мм рт. ст. на 73 %, а з ДАТ ≥ 110 мм рт. ст. – на 65 %. У жінок із систолічною АГ спостерігали прямо пропорційний зв'язок між серцево-судинною смертністю та ДАТ. Таким чином, слід урахувувати гендерні відмінності при класифікації серцево-судинного ризику. Як показали результати цього дослідження, на відміну від чоловіків з легким або середнім ступенем підвищення ДАТ ризик для чоловіків з ізольованою систолічною АГ є вищим, якщо ДАТ у нормі. У жінок, порівнянних за віком, ризик є вищим в осіб із систолічно-діастолічною АГ, ніж у жінок з ізольованою систолічною АГ [37]. З урахуванням попередніх даних щодо гендерних відмінностей у гемодинамічних показниках ця тема досліджень є актуальною.

За результатами досліджень, в яких вивчали гендерні відмінності, зроблено двох основних висновки [35]. По-перше, ПАТ – це важливіший показник, ніж середній АТ у жінок (особливо в осіб старшого віку). По-друге, зміни АТ значно відрізняються у чоловіків та жінок, особливо з урахуванням віку. На думку М.Е. Safar та Н. Smulyan [35], необхідно провести додаткові дослідження статевих відмінностей, що матиме практичне значення для лікування таких хворих. Також потребує дослідження порівняння значення жорсткості стінки артерій та АТП для серцево-судинного ризику [35].

1.2. Неінвазивні методики вимірювання центрального артеріального тиску та показників хвиль відбиття

Використання методу, розробленого А.Магомед в 1872 р., і приладу для реєстрації пульсової хвилі (сфігмограф) дає змогу отримати нову інформацію про механізми розвитку АГ. Стан артеріальної стінки оцінюють різними неінвазивними методами й активно вивчають для оцінки серцево-судинного ризику, зокрема при АГ. Деякі методи дають змогу оцінити жорсткість стінки конкретної судини, інші – системний кровотік або ЦАТ. Тривають дослідження по оцінці важливості жорсткості стінки артерій,

впливу різних груп антигіпертензивних препаратів на ЦАТ та показники жорсткості стінки судин.

У дослідженнях АГ (ASCOT), гіперхолестеринемії (SEARCH) і ЦД 2 типу (FIELD) проведено аналіз пульсової хвилі (pulse wave analysis), щоб з'ясувати, чи можна спрогнозувати за допомогою вимірювання жорсткості стінки артерії серцево-судинні події. Результати Framingham Offspring cohort, дослідження із залученням приблизно 1700 нормотензивних учасників з тривалістю спостереження 7 років, свідчать, що збільшення жорсткості стінки судин є предиктором розвитку АГ [38]. У багатьох великих епідеміологічних дослідженнях, зокрема в Framingham Offspring cohort, дослідженні із залученням 2232 пацієнтів, встановлено що величина САТ і ШППХ – предиктори несприятливих серцево-судинних подій [23,39]. Результати цих досліджень допомагають установити значення оцінки жорсткості стінки артерії в клінічній практиці.

Хоча науковці запропонували декілька технік для неінвазивної оцінки ЦАТ та ШППХ [40,41], жоден з них не використовують у рутинній практиці, незважаючи на те, що деякі показники згадано в останніх керівництвах з лікування АГ [12]. Причинами цього є велика вартість, необхідність спеціальної підготовки операторів, відсутність методологічно стандартизованого підходу, велика тривалість вимірювання. Тому одним із завдань нашого дослідження було вивчити це питання для визначення категорій хворих, яким необхідно проводити таке дослідження.

Форму хвилі АТ слід аналізувати на рівні висхідної аорти, оскільки вона є істинним навантаженням на ЛШ і стінки центральних великих артерій [4]. Останніми роками запропоновано неінвазивну методику – апланаційну тонометрію променевої або сонної артерій, що є золотим стандартом і дає змогу оцінити показник жорсткості стінки артерій (ШППХ) та детермінанти пульсового тиску (пряма (коливання артеріальної стінки від серця до резистивних судин) і відбита (коливання артеріальної стінки від резистивних

судин до серця) хвиля) і за отриманими даними за допомогою комп'ютерної програми розрахувати значення центрального тиску в аорті.

Для аналізу пульсової хвилі у клінічних дослідженнях використовують пристрій Sphygmocor, який оцінює сигнал АТ на радіальній артерії і застосовує перевірену узагальнену передавальну функцію для оцінки форми хвилі ЦАТ [42]. Результати, отримані з використанням саме цього апарату, підтверджено у багатьох дослідженнях, в яких вивчався вплив лікування на рівні ЦАТ. Цей метод розглядають як основний метод неінвазивної оцінки жорсткості стінки артерії та ЦАТ.

1.3. Показники центрального артеріального тиску, хвиль відбиття та швидкості пульсової хвилі як незалежні чинники серцево-судинного ризику

Центральний тиск в аорті є розрахунковим параметром центральної гемодинаміки, який залежить не лише від серцевого викиду, периферичного судинного опору, а і від структурно-функціональних характеристик великих артерій (еластичних властивостей судинної стінки) [43], артерій середнього калібру і мікроциркуляторного русла, а також від величини відбитої хвилі [13]. Отже, на центральний САТ і ПАТ впливають жорсткість стінки аорти, геометрія і вазомоторний тонус малих артерій.

За даними попередніх досліджень, ЦАТ, а не плечовий АТ, є більш значущим предиктором ССУ, оскільки це тиск, який насамперед діє на органи-мішені [3], тобто він відображує кровотік у коронарних і мозкових судинах та визначає перфузію внутрішніх органів [44]. Це пояснюється тим, що величина ЦАТ змінюється під впливом жорсткості стінки артерії і не відповідає тиску, вимірюваному на брахіальній артерії, через хвилі відбиття.

У дослідженні K.L. Wang та співавт. (2009) з участю 1272 пацієнтів (з нормальним АТ і нелікованих з підвищеним АТ) лише цСАТ був незалежним предиктором кардіоваскулярної смертності після поправки на різні чинники серцево-судинного ризику. Асоціація між рівнем брахіального САТ (бСАТ) і показниками смертності має опосередкованіший характер порівняно із цСАТ

[45]. У низці досліджень доведено, що ЦАТ є незалежним прогностичним чинником несприятливих подій [46,47] та важливим маркером ефекту антигіпертензивної терапії. На підставі аналізу даних тривалих досліджень Н.М. Cheng та співавт. у 2017 р. запропонували для визначення АГ порогове значення ЦАТ 130/90 мм рт. ст. [48].

Показник цПАТ визначає шкідливу дію пульсової хвилі на судини органів-мішеней. Зростання величини ПАТ відбувається із віком і тому розглядається як сурогатна міра жорсткості стінки артерій та важливий ЧР серцево-судинних подій [23], асоціюється з порушенням мозкового кровообігу, розвитком інфаркту міокарда тощо [49]. Це можна пояснити тим, що саме цПАТ більшою мірою пов'язаний з пульсуючим напруженням на коронарні артерії та мозковий кровообіг [50]. У 2007 р. групою дослідників [45] було встановлено, що ЦАТ точніше відображує навантаження на міокард ЛШ, коронарні артерії та судини головного мозку і тісніше пов'язаний із захворюваннями судин та їх наслідками. Було запропоновано використовувати ЦАТ як мішень при лікуванні в майбутніх дослідженнях. Крім того, ПАТ є сильним і незалежним предиктором серцевої недостатності та порушення мозкового кровообігу у пацієнтів з АГ і в загальній популяції. На думку науковців, вимірювання ПАТ в аорті та показників аугментації може мати більше значення для вивчення характеристик стану серцево-судинної системи, ніж оцінка жорсткості стінки артерії за ШППХ [4].

У нормі ПАТ від центральної до периферичних артерій поступово збільшується через зростання САТ. Вимірювання ПАТ на рівні брахіальної артерії не завжди точно відбиває реальний цПАТ. Різниця між цПАТ становила до 20 мм рт.ст. у пацієнтів з однаковими показниками бПАТ [44], тому що при вимірюванні брахіальний АТ не враховують варіабельність судинної податливості. Виявлення цих відмінностей зумовило збільшення інтересу до вивчення ЦАТ як важливого клінічного маркера збільшення серцево-судинного ризику.

В осіб молодого віку величина брахіального або радіального ПАТ може на 50 % перевищувати показник у висхідній аорті, тоді як в осіб літнього віку ці показники майже однакові через підвищену жорсткість судинної стінки. Відмінність між молодими і літніми особами можна пояснити хвилями відбиття. У периферичних артеріях ділянки відбиття розташовані ближче, що призводить до більшої ампліфікації хвилі тиску, саме тому в осіб молодого віку зі «здоровими» судинами периферичний ПАТ більше.

Виділяють дві складові ПАТ: висоту першого систолічного піку (P1) вище за ДАТ і ТА (див. рис.1.1). Установлено, що тиск на P1 залежить значною мірою від жорсткості судинної стінки, а ТА— від хвиль відбиття [51], хоча така інтерпретація є предметом дискусії [52]. Останнім часом з'явилися дані, які ставлять під сумнів домінуючу роль відбиття хвиль тиску. В осіб старшого віку підвищення ПАТ спричинене переважно збільшенням амплітуди прямої хвилі тиску, а відбита хвиля відіграє мінімальну роль.

Доведено значення тиску, виміряного на рівні плечової артерії, як предиктора серцево-судинних захворювань [50]. Останні дані свідчать, що ПАТ, виміряний у корені аорти (інвазивно або неінвазивно), може бути кращим предиктором серцево-судинного ризику, ніж бПАТ [45,53]. Необхідно з'ясувати, чи перевершує він бПАТ у загальному плані.

У Strong Heart Study з участю 3520 осіб центральний ПАТ більшою мірою асоціювався із серцево-судинними подіями, ніж периферичний ПАТ, який не був статистично значущим предиктором подій після поправки на цПАТ [45]. У цьому дослідженні центральний ПАТ був кращим предиктором серцево-судинних подій, ніж бПАТ, незалежно від традиційних ЧР, таких як вік, тютюнопаління, стать та рівень холестерину. У дослідженні ASCOT [54] за участю 259 осіб було підтверджено ці висновки. Крім того, у дослідженні Strong Heart Study [45] з 5-річним періодом спостереження встановлено, що квартилі цПАТ прогнозують ССУ краще, ніж квартилі бПАТ. Особи з центральним ПАТ ≥ 50 мм рт.ст. мали вдвічі вище ризик серцевого нападу або порушення мозкового кровообігу незалежно від статі та віку, наявності

чи відсутності ЦД [55]. У дослідженні Dublin [56] з участю 11291 особи середнього віку без АГ індекс жорсткості стінки артерії та ПАТ були незалежними предикторами серцево-судинної смертності і порушення мозкового кровообігу.

Для точної оцінки жорсткості стінки артерій недостатньо лише виміряти ПАТ. Проблема полягає в «нормальному» посиленні (ампліфікації) хвилі тиску в напрямку від аорти до периферії. Фізіологічно існує значна ампліфікація ПАТ між аортою і плечовою артерією, тому АПТ розглядають як показник еластичності артерій.

Як зазначено вище, жорсткість судинної стінки збільшується з віком, великі артерії стають менш піддатливі порівняно з периферичними артеріями, що призводить до більшого значення ПАТ в аорті порівняно з величиною периферичного ПАТ [13]. За таких умов посилення фізіологічного АПТ зменшується. Декілька досліджень показали, що АПТ обернено пропорційно залежить від кардіоваскулярних ЧР. Nijdam M.E. та співавт. [58] показали, що висока АПТ є показником низького судинного ризику, про що свідчить знижена ШППХ, товщина комплексу інтима-медія та нижчий Фрамінгемський ризик ішемічної хвороби серця.

У 2 невеликих проспективних дослідженнях отримано підтвердження клінічної значущості АПТ. При термінальній стадії хронічної хвороби нирок у 180 пацієнтів Safar M.E. та співавт. [57] виявили, що низька АПТ, а не плечовий ПАТ була незалежним кращим за цПАТ предиктором смертності від усіх причин і, зокрема, серцево-судинної.

Серцево-судинні та класичні ЧР, які не модифікуються (вік, стать) і модифікуються (АГ, ЦД, гіперхолестеринемія, тютюнопаління), пов'язані зі зниженням АПТ [59,60]. При дослідженні з участю здорових осіб [61,62] встановлено, що старіння є головним немодифікованим чинником, який асоціюється зі зниженою АПТ. Усі зазначені чинники діють за рахунок прискорення «нормального судинного старіння», яке відіграє провідну роль у збільшенні жорсткості стінки великих артерій і хвиль відбиття [63]. В

дослідженні з участю пацієнтів з нелікованою АГ [64] зменшення ІММ ЛШ після лікування було незалежно пов'язане зі збільшенням АПТ, а не зі зниженням величини плечового ПАТ.

Дані дослідження Anglo-Cardiff Collaborative Trial [60], в якому обстежили велику кількість здорових осіб, продемонстрували залежність значення АПТ від віку. Результати цього дослідження дали підставу припустити, що значення АПТ, розраховане за формулою

$$\text{АПТ} = \text{бПАТ} : \text{цПАТ}, \quad (1)$$

варіює від 1,7 в осіб, молодших за 20 років, до 1,2 у старших за 80 років, а значення АПТ розраховане як абсолютна величина (мм рт. ст.) за формулою

$$\text{АПТ} = \text{бПАТ} - \text{цПАТ}, \quad (2)$$

варіює від 20 до 7 мм рт.ст.

З огляду на результати досліджень, які свідчать, що ЦАТ більше, ніж периферичний АТ, асоціюється з ушкодженням органів-мішеней і серцево-судинним ризиком [65], АПТ має важливе клінічне значення для стратифікації серцево-судинного ризику і лікування. АПТ можна розглядати як механічний біомаркер серцево-судинного ризику і серцево-судинних захворювань [66], який об'єднує ЧР і артеріальні властивості, та є чинником, котрий захищає серце від підвищеного постнавантаження [67]. Benetos A. і співавт.[66] розробили статистичну модель для прогнозування рівня цПАТ беручи за основу величину периферичного АТ і класичних ЧР розвитку серцево-судинних захворювань. Автори залучали в дослідження пацієнтів, в яких АТ вимірювали з використанням неінвазивної методики в спеціалізованому центрі для лікування серцево-судинних захворювань (n=834). Benetos A. та співавт.[66] вперше показали у великому епідеміологічному дослідженні, що АПТ є предиктором смертності від усіх причин і зокрема серцево-судинної смертності, незалежно від класичних чинників серцево-судинного ризику. Цю модель було застосовано протягом 12 років у великій популяції (n = 125151) пацієнтів середнього віку без

серцево-судинних захворювань, які пройшли медичний огляд з оцінкою цПАТ і АПТ. Досліджено зв'язок цих показників зі смертністю після 10 років спостереження. Виявилося, що бПАТ, розрахований цПАТ і АПТ були предикторами серцево-судинної смертності, при чому найсильнішим предиктором – АПТ. Однак АПТ тісно пов'язана з ЧСС, тому зменшення ЧСС може мати позитивні (зменшення кількості систолічних скорочень) або негативні (зменшення ампліфікації) ефекти. У цьому контексті інтерпретація АПТ як ЧР є дискусійною.

У рекомендаціях ЄТК з ведення АГ (2013) як додатковий метод обстеження запропоновано визначення ІА як маркера оцінки хвиль відбиття і непрямого показника жорсткості стінки артерій [4]. Разом з АПТ та ШППХ ІА частіше використовують як маркер серцево-судинних захворювань [53].

Проведено низку досліджень, в яких ЦАТ і ІА розглядали як самостійні предиктори розвитку ССУ [68], оскільки підвищення ІА характеризує вищий периферичний опір судин і вносить вклад у збільшення ПАТ в аорті, що спричиняє зростання ризику розвитку ССУ[30]. K.L. Wang і співавт. довели, що ЦАТ і ІА були незалежними предикторами серцево-судинних подій і смертності. Однак слід урахувати, що величина відбитих хвиль, яка визначає ЦАТ, цПАТ і ІА, залежить від низки чинників [4], з них провідний – час повернення хвиль відбиття в аорту, який визначається швидкістю руху прямої і зворотної пульсової хвилі, тобто залежить від жорсткості артеріальної стінки. Відстань, яку проходять прямі та відбиті хвилі, впливає на час повернення хвилі. Крім того, ІА і амплітуда прямої хвилі пов'язані із САТ, ПАТ і наявністю АГ. За даними дослідження [69], ІА, отриманий безпосередньо з форм хвилі тиску на радіальній артерії, може забезпечити інформацію, порівнянну з такою, отриманою на сонних артерій, і має потенціал як сурогатний маркер серцево-судинних захворювань.

ШППХ приділяють особливу увагу при проведенні стратифікації та оцінці загального серцево-судинного ризику, оскільки останніми роками акцент роблять на ранньому виявленні ознак субклінічного ураження

органів-мішеней. ШППХ є маркером жорсткості стінки судин [12] і незалежним предиктором розвитку серцево-судинних захворювань, а також загальної серцево-судинної смертності. У дослідженнях [23,30] за участю відповідно 1980 і 1715 пацієнтів з неускладненою АГ, які перебували під спостереженням протягом 16 років, виявлено збільшення загальної смертності та серцево-судинної смертності у міру зростання ШППХ, а також збільшення ризику порушення мозкового кровообігу в таких хворих.

Вимірювання каротидно-феморальної ШППХ ($\text{ШППХ}_{\text{кф}}$) є простим та надійним неінвазивним методом визначення жорсткості стінки артерії [12]. Результати досліджень свідчать про велику прогностичну значущість ШППХ порівняно з ПАТ. За даними метааналізу 12 досліджень із загальною кількістю учасників близько 13 тис., ШППХ була предиктором розвитку ССУ [4]. При цьому збільшення ШППХ на 1 м/с збільшувало ризик смерті на 10 % (у нормі в аорті – 4–6 м/с, в артеріях м'язового типу (наприклад, променевій) – 8–12 м/с). Дослідження Copenhagen County population [70] показало, що збільшення ШППХ (>12 м/с) асоціюється з 50 % підвищенням ризику серцево-судинних подій. Незважаючи на те, що асоціація між жорсткістю стінки аорти і частотою розвитку ССУ залишається безперервною при всіх значеннях ШППХ, порогова величина $\text{ШППХ} > 12$ м/с – надійний критерій виявлення значущих змін властивостей артеріальної стінки в осіб з АГ середнього віку [9]. Згідно з рекомендаціями ЄТК (2013) [12] пороговим значенням ШППХ є 10 м/с, ураховуючи відстань від сонних до феморальних артерій (золотий стандарт оцінки аортальної ригідності). Хвиля тиску проходить коротшу анатомічну відстань (на 20 %): $\text{ШППХ} = 0,8 \cdot 12$ м/с (10 м/с). При цьому старіння є основним чинником, який визначає ШППХ і пояснює 33 % відхилень величини ШППХ при багатофакторному аналізі. ШППХ збільшується із підвищенням АТ і не залежить від хвиль відбиття.

Результати досліджень свідчать про те, що ШППХ кращий предиктор серцево-судинних подій порівняно з класичними ЧР (вік,

гіперхолестеринемія, АГ і ЦД). У дослідженні Rotterdam [26] з участю 2835 здорових осіб ШППХ була незалежним предиктором ішемічної хвороби серця і порушення мозкового кровообігу. Не встановлено точно, ШППХ збільшується одночасно з серцево-судинними захворюваннями чи її підвищення передуює появі серцево-судинних захворювань. У декількох дослідженнях припустили, що обидва варіанти вірні.

Незважаючи на сильну кореляцію між аортальною ШППХ та ШППХ_{кф} [40], ШППХ_{кф} не впроваджують у рутинну клінічну практику, оскільки є невизначеність з оцінкою динаміки цього показника, результати вимірювання залежать від оператора [40] і його оцінка потребує багато часу.

1.4. Частота серцевих скорочень: маркер або чинник ризику в хворих на артеріальну гіпертензію?

Однією з підстав для оцінки ЧСС при виборі антигіпертензивного лікування є спостереження, що її збільшення є спільною ознакою у хворих на АГ та асоціюється з розвитком АГ [71]. У великому дослідженні загальної когорти у Франції ЧСС асоціювалася з АТ: хворі на АГ мали приблизно на 6 ударів вищу ЧСС, ніж пацієнти з нормальним АТ. Найбільший приріст відзначено у хворих з помірною та тяжкою АГ [71]. Згідно з даними дослідження Tensiorpulse, в якому проаналізовано результати обстежень 38145 пацієнтів, котрих спостерігали майже 2 тис. лікарів загальної практики по всій Італії, понад 30 % хворих на АГ мали ЧСС спокою ≥ 80 уд./хв [72].

Крім того, що збільшення ЧСС пов'язане з підвищеним АТ, ЧСС асоціюється з підвищеним ризиком розвитку АГ, а серед пацієнтів з АГ – з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [73]. Зазвичай ЧСС не є основним чинником при виборі тактики лікування. Це пов'язано з відсутністю доказів того, що при АГ зниження ЧСС є терапевтичною метою. Існує прямо пропорційний зв'язок між ЧСС і периферичним АТ та обернено пропорційний – між ЧСС та ЦАТ, тобто характер зв'язку між ЧСС і АТ залежить від місця вимірювання АТ. Використання антигіпертензивних препаратів, які впливають на ЧСС, не може надійно зменшити центральний

АТ так, як на периферії [73]. Ми розглядаємо в роботі зв'язок між ЧСС і периферичним та центральним АТ з акцентом на наслідки для можливої хронотропної терапії при АГ.

Зв'язок ЧСС з показниками ЦАТ часто обговорюють останнім часом. Наприклад, при вивченні ЧСС у потомства хворих із сімейною АГ, цей показник обернено пропорційно корелював з ІА [74]. За іншими даними, ЧСС – основна детермінанта жорсткості артеріальної стінки. Venetos A. та співавт.[75] у 6-річному дослідженні виявили, що підвищення ЧСС було одним з найпотужніших предикторів прискореного підвищення ШППХ. Томіуата Н. та співавт.[76] виявили під час 5-річного спостереження, що величина ЧСС при початковому обстеженні та зміни ЧСС протягом періоду спостереження асоціювалися з відповідними змінами ШППХ, навіть після поправки на атерогенні ЧР. За даними Saladini F. та співавт. [77], у групі пацієнтів з АГ І стадії середнього віку велика базова ЧСС і збільшення ЧСС протягом тривалого часу були незалежними чинниками, які визначали еволюцію жорсткості стінки судин.

Відсутність у хворих з АГ офіційних «нормальних» значень при вимірюванні ЧСС не повинна перешкоджати лікарю. Для більшості серцево-судинних ЧР зв'язок між чинником та рівнем ризику є постійним і межі «нормальності» визначено довільно. У більшості епідеміологічних досліджень верхню нормальну межу для ЧСС у стані спокою ідентифікували від нижньої межі верхнього квінтиля ЧСС, тому що в цій групі постійно спостерігали значне збільшення ризику захворюваності та/або смертності. У більшості досліджень ця межа була між 80 і 85 уд./хв. У дослідників немає жодних сумнівів у тому, що ЧСС 80–85 уд./хв асоціюється зі значним зростанням ризику.

Під час епідеміологічних досліджень встановлено, що підвищена ЧСС є незалежним ЧР, яка збільшувала рівень загальної смертності, частоту смерті від серцево-судинних захворювань та раптової серцевої смерті [78]. Цю залежність доведено у загальній популяції та в окремих підгрупах

хворих: у літніх осіб, пацієнтів з АГ, інфарктом міокарда (ІМ), ЦД, ішемічною хворобою серця. З огляду на це можна припустити, що зменшення ЧСС супроводжуватиметься позитивним впливом на перебіг серцево-судинних захворювань. Відомо, що фізичні навантаження сприяють зменшенню ЧСС у стані спокою і збільшенню виживаності. Призначення β -адrenoблокаторів при лікуванні пацієнтів у різні терміни після перенесеного ІМ асоціювалося зі зниженням смертності та ризику розвитку повторного ІМ. Відзначено чіткий зв'язок цих ефектів зі ступенем зменшення ЧСС. Про позитивний ефект β -адrenoблокаторів також свідчать результати метааналізу рандомізованих клінічних досліджень, до яких було залучено хворих із СН [79]. Дані щодо впливу медикаментозного зниження ЧСС на прогноз у хворих на АГ (для яких тахікардія є характерною особливістю) суперечливі. Після оцінки результатів деяких досліджень і метааналізу дослідники ініціювали дискусію щодо місця β -адrenoблокаторів у першій лінії антигіпертензивних препаратів у контексті зниження ризику загальної і серцево-судинної смертності у таких хворих [80].

F.H. Messerli та співавт. за результатами метааналізу 9 клінічних випробувань з участю понад 60 тис. пацієнтів з АГ стверджують, що зниження ЧСС при АГ супроводжувалося прогресуванням серцево-судинної смертності [81,82]. У коментарі щодо цієї роботи P.Palatini [83] запропонував з більшою обережністю інтерпретувати висновки з декількох причин. Використання середніх величин показників пацієнта часто призводить до неправильного тлумачення. Так, аналіз даних окремих пацієнтів у 3 дослідженнях, включений у метааналіз S. Bangalore та співавт. (охоплював понад 80 % пацієнтів), дав неоднозначні результати. У дослідженні International Verapamil-SR/trandolapril Study після лікування нижча ЧСС була пов'язана зі зменшенням ризику несприятливого наслідку. У дослідженні Losartan Intervention For Endpoint reduction study ЧСС <84 уд./хв асоціювалася з набагато меншим ризиком серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–

Blood Pressure Lowering Arm study менша величина ЧСС – зі зниженням серцево-судинної смертності. В усіх дослідженнях ЧСС після лікування була кращим предиктором серцево-судинних подій, ніж вихідне значення ЧСС.

Є сумнівними пояснення щодо шкідливих ефектів зниження ЧСС у пацієнтів з АГ. Потенційно несприятливим є ефект зниженої ЧСС на аугментацію пульсової хвилі в аорті, що призводить до збільшення цСАТ і, як наслідок, – післянавантаження [84]. Є дані, що нижча величина ЧСС асоціюється з вищим ІА, але це не може свідчити про збільшену жорсткість стінки артерії у таких пацієнтів, оскільки ІА залежить від інших змінних. «Гострі» дослідження довели, що ШППХ збільшується зі зростанням ЧСС (0,3 м/с при 10 уд./хв), а у перспективі підвищена ЧСС була потужним предиктором прискореного прогресування жорсткості артеріальної стінки. В деяких роботах відзначено «профібротичний ефект» β -адреноблокаторів на артеріальну стінку, що призводить до збільшення жорсткості [81]. Об'єднаний аналіз результатів 4 внутрішньосудинних ультразвукових досліджень [85] показав, що лікування β -адреноблокаторами асоціювалося зі статистично значущим зменшенням швидкості прогресування атеросклерозу коронарних артерій (швидкість зменшення атероми – 2,4 мм³/рік). З цих причин Р. Palatini вважає, що зв'язок між фармакологічним зниженням ЧСС та наслідками у хворих на АГ не встановлено. Лише клінічні випробування можуть прояснити це.

У відповідь на критику Р. Palatini автори згаданої статті [81] зазначили, що збільшення ІА та ударного об'єму – це гемодинамічний наслідок зниженої ЧСС. Крім того, слід пам'ятати при аналізі впливу β -адреноблокаторів на стінку артерій, що вони не є суто негативними хронотропними агентами. Вони перешкоджають симпатичній стимуляції та блокують ренін-ангіотензинову систему. Вплив на серцево-судинну систему залежить від взаємодії цих фармакологічних механізмів. Крім того, автори нагадали, що в дослідженні CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) виявлено значущий зворотний зв'язок між ЧСС та цСАТ і цПАТ, що свідчить

про те, що зниження ЧСС на тлі прийому β -адреноблокаторів зумовило менш ефективне зниження ЦАТ [49].

У попередніх дослідженнях тахікардія в стані спокою була однозначно пов'язана з несприятливими серцево-судинними наслідками, а фізіологічно низька ЧСС є корисною. Медикаментозне зниження ЧСС знижує вірогідність серцево-судинних наслідків у хворих із СН. Один з механізмів компенсації при зниженні насосної функції серця у пацієнтів з СН –підвищення ЧСС у стані спокою, але при прогресуванні СН підвищена ЧСС є головним чинником погіршення стану та прогнозу. Парадокс, але медикаментозне зниження ЧСС збільшує вірогідність серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ, що деякі автори пояснюють тим, що ці зміни ЧСС спричиняють шлуночково-артеріальну невідповідність, яка призводить до підвищення цСАТ. Фармакологічно знижена ЧСС через цей гемодинамічний механізм призводить до збільшення ЦАТ при ішемічній хворобі серця, що не дає змоги зменшити споживання кисню міокардом. На думку F.H. Messerli та співавт.[81], при СН, АГ, ішемічній хворобі серця або навіть у спортсменів зниження ЧСС збільшує цСАТ, а підвищення цСАТ може нівелювати потенційні переваги низької ЧСС, що, ймовірно, може призвести до неефективності зниження ризиків у хворих на АГ та ішемічну хворобу серця.

1.5. Зміни центрального артеріального тиску, показників хвиль відбиття та жорсткості стінки артерії при метаболічному синдромі

У 50–60 % випадків АГ асоційована з МС [86]. Метааналіз [87] даних 87 досліджень із загальною кількістю 951 083 хворих, продемонстрував підвищення в 2,3 разу відносного ризику серцево-судинних подій, у 2,4 разу –серцево-судинної смертності, у 1,5 разу – смерті від усіх причин на тлі МС. Ожиріння, як компонент МС, пов'язане з несприятливими змінами в стінці артерії в осіб молодого і старшого віку. У більшості досліджень жорсткість стінки артерій підвищувалася при ожирінні [88]. Частково можна пояснити відмінність у результатах досліджень поганою діагностичною значущістю

індексу маси тіла (ІМТ), який часто використовують для оцінки вмісту жирової тканини [89]. У недавно проведеному аналізі було виявлено «парадокс ожиріння», оскільки зафіксовано нижчу серцево-судинну смертність у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням, що, на думку авторів, асоціюється з недоліком ІМТ, тобто неможливістю за допомогою цього показника диференціювати жирову і м'язову масу [90]. Механізм, за допомогою якого ожиріння може збільшувати жорсткість стінки артерій, точно не встановлено. Більший вміст жирової тканини в тілі корелює з більшою жорсткістю стінки аорти, яку вимірювали за допомогою ШППХ [91]. R.H. Maskey та співавт. [92] показали, що у літніх пацієнтів жорсткість стінки аорти прямо пропорційно корелювала з ІМТ та обводом талії (ОТ). P.E. Zebekakis та співавт. [88] установили, що в широкому діапазоні віку діаметр і жорсткість стінки артерій м'язового типу збільшується з підвищенням ІМТ, а в артеріях еластичного типу їх взаємозв'язки складніші і залежать від віку. A Wohlfahrt та співавт.[93] виявили, що показники центрального ожиріння тісніше пов'язані з вищою ШППХ, ніж ІМТ.

Отже, збільшення жорсткості стінки аорти – це основний прогностичний механічний чинник серцево-судинного ризику, який відіграє роль при МС, а збільшення жорсткості з віком прямопропорційне кількості ЧР, пов'язаних з МС, спричиняє підвищення САТ і зниження ДАТ. Не зрозуміло, чи потрібно вимірювати, крім брахіального АТ, показники центральної гемодинаміки, жорсткості стінки аорти, відбиття хвиль, тому що зв'язок з цими маркерами є складним, оскільки МС зазвичай асоціюється зі збільшенням ЧСС. За деякими даними, поведінка хвиль відбиття дещо відрізняється від АПТ, показників жорсткості стінки аорти, що спостерігають при АГ та в порівнянні з хворими з МС при однаковому середньому АТ. Ця пульсуюча гемодинамічна «ненормальність» призводить до підвищення серцево-судинного ризику, що є підставою для проведення дослідження, присвяченого оцінці ризику за Фремінгемською шкалою і фармакологічному веденню таких хворих [19]. Тому ми вивчили це питання.

1.6. Зміни центрального артеріального тиску, показників хвиль відбиття, жорсткості стінки артерії та шлуночково-артеріальної взаємодії при діастолічній дисфункції і серцевій недостатності та їх клінічне значення

У пацієнтів з АГ усіх вікових груп, починаючи з дитячого віку, гіпертрофія ЛШ є одним з варіантів ураження органів-мішеней, значущість якого для прогнозу доведено. Встановлено, що підвищений АТ, виміряний на рівні брахіальної артерії, – незалежна детермінанта розвитку і вираженості гіпертрофії ЛШ. У дослідженнях останніх років частіше почали вивчати зв'язок показників ЦАТ з гіпертрофією ЛШ. Установлено, що ЦАТ вносить найбільший вклад у розвиток гіпертрофії ЛШ і є незалежним предиктором серцево-судинної смертності, а також змін геометрії ЛШ [94].

Гіпертрофія ЛШ часто спостерігається при АГ і збільшує ризик серцево-судинних подій переважно за рахунок збільшення маси ЛШ у зв'язку із збільшенням постнавантаження ЛШ [63]. Наявність гіпертрофії ЛШ асоціюється з порушенням гемодинаміки в коронарних артеріях, прискоренням прогресування атеросклерозу в коронарних артеріях, зниженням коронарного резерву, виникненням стенокардії незалежно від наявності коронарсклерозу, систолічною та діастолічною дисфункцією, високим ризиком розвитку СН і аритмій, які загрожують життю.

Збільшення жорсткості стінки судин позначається на взаємодії серця із судинною системою [95]. Жорсткість артеріальної стінки є надзвичайно важливим чинником, який впливає на параметри, які формують величини САТ, ДАТ і ПАТ [4]: у молодих осіб під час діастолі відбита хвиля повертається у корінь аорти [96], тим самим підвищуючи ДАТ, і поліпшує перфузію коронарних артерій. При прогресуванні жорсткості стінки еластичних артерій, зростає ШППХ і відбита хвиля повертається до аорти у фазу пізньої систоли, що призводить до збільшення цСАТ і ПАТ, зниження ДАТ та збільшення постнавантаження на ЛШ [13]. Величина цПАТ може змінитися незалежно від ШППХ, тому можна припустити існування

складніших гемодинамічних і морфо-функціональних зв'язків [97]. У міру просування від висхідної аорти до периферії спостерігається збільшення ПАТ. Частково це можна пояснити тим, що частина фракції прямої хвилі тиску повертається до серця від точок відбиття за типом біфуркації та ін., тобто зростання ПАТ спричинене посиленням відбиття хвиль. Відомо, що підвищений ПАТ збільшує потребу міокарда в кисні під час систоли, високий цСАТ прискорює розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ, тоді як низький ДАТ знижує коронарну перфузію [98]. За таких умов існує ризик виникнення потенційної субендокардіальної ішемії через дисбаланс між споживанням і надходженням кисню в міокарді. Всі зазначені зміни можуть призвести до порушення релаксації, діастолічної дисфункції ЛШ і СН [98]. Отже, збільшення жорсткості стінки аорти є незалежним предиктором діастолічної дисфункції у пацієнтів з АГ. Однак зв'язок між жорсткістю артеріальної стінки та діастолічною дисфункцією не можна пояснити лише гіпертрофією міокарда ЛШ [99]. Автори одного з досліджень припустили, що пацієнти з підвищеною жорсткістю стінки судин, імовірно, мають підвищену жорсткість ЛШ, тому можна стверджувати, що збільшення жорсткості ЛШ і жорсткості артеріальної стінки з віком відіграє роль у патогенезі СН [100]. Отже, зазначені показники мають важливе значення для виявлення і розуміння процесів розвитку серцево-судинних захворювань.

Попередні клінічні дослідження показали, що пружно-еластичні властивості великих артерій, такі як жорсткість стінки судин і відбиття хвиль, відіграють важливу роль у патофізіології та патогенезі СН [101]. З іншого боку, оскільки процес ремоделювання міокарда починається до появи симптоматичної СН, важливо розуміти патофізіологічні механізми, котрі приводять до субклінічної (безсимптомної) діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень

Робота ґрунтується на аналізі результатів обстеження 205 пацієнтів з АГ 1–3-го ступеня, з них 165 хворих з есенціальною АГ I-II стадії, включаючи 35 пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ; АГ з СН з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ - 20 хворих та із СН з ФВ ЛШ 40-49 % - 20 хворих, котрі перебували на лікуванні у відділенні реабілітації, I та II інфарктному відділеннях і кардіоревматологічному диспансері Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в 2012–2017 рр. Дані вносили до спеціально розробленої індивідуальної карти пацієнта. Пацієнтів залучали в дослідження після ознайомлення з можливими ризиками та підписання інформованої згоди.

Критерії залучення:

- 1) вік 35–75 років,
- 2) офісний АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст. для нелікованих і $\geq 140/90$ мм рт. ст. для тих, хто отримує антигіпертензивну терапію,
- 3) підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.
- 4) критерії залучення хворих у групу із СН:
 - СН I-IIA стадії (за класифікацією Стражеска–Василенка), I-III ФК за NYHA з ФВ ЛШ $\geq 40\%$;
 - для хворих з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ – вміст NTproBNP > 125 пг/мл, наявність критеріїв діастолічної дисфункції ЛШ згідно з рекомендаціями ЄТК 2016 року та Асоціації кардіологів України 2017 року [102,103].

Критерії виключення в групу хворих на АГ без СН: офісний АТ $\geq 200/120$ мм рт. ст., судинно-мозкові події в анамнезі, інфаркт міокарда в анамнезі, стабільна стенокардія напруження III- IV ФК, СН, клапанні вади серця, гемодинамічна нестабільність, неконтрольована аритмія: фібриляція передсердь, часті екстрасистоли, цукровий діабет 2 типу, у разі інсулінотерапії та у стадії декомпенсації (глікемія натще ≥ 11 ммоль/л),

клінічно значущі супутні гострі та хронічні захворювання, котрі обмежують або ускладнюють участь пацієнта у дослідженні (зокрема швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) $< 60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$), вторинна АГ.

Критерії виключення в групу хворих на АГ з СН, крім зазначених, були: зміни в лікуванні давністю < 3 тижнів, СН IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ $< 40 \%$.

При діагностиці АГ використовували «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджений наказом МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384 [104]. Критеріями діагностики АГ були (відповідно до класифікації): САТ ≥ 140 мм рт.ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт.ст., підтверджені при декількох повторних вимірюваннях АТ (не менше ніж 2–3 рази у різні дні протягом 4 тижнів). Для встановлення стадії АГ використовували класифікацію за ураженням органів-мішеней (розроблена експертами ВООЗ (1963–1993) та прийнята в Україні в 1992 р. згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.92 р., рекомендується до подальшого застосування згідно з наказом МОЗ України № 247 від 1.08.98 р.). Установлювали стадію, ступінь АГ, ступінь ризику з урахуванням стану органів-мішеней та асоційованих клінічних станів.

Критерії діагностики МС. Згідно з рекомендаціями The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) [105] МС діагностують за наявності трьох або більше з наступних критеріїв: 1) АГ (АТ $\geq 130/85$ мм рт. ст.) або необхідність прийому антигіпертензивної терапії; 2) ОТ ≥ 102 см у чоловіків, ОТ ≥ 88 см у жінок; 3) рівень тригліцеридів у сироватці крові $\geq 1,7$ ммоль/л або гіполіпідемична терапія; 4) рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків, $< 1,3$ ммоль/л у жінок; 5) глікемія натще $\geq 5,6$ ммоль/л чи порушена толерантність до глюкози, чи наявність цукрового діабету 2 типу.

Критерії діагностики цукрового діабету 2 типу: рівень глікованного гемоглобіну $\geq 6,5 \%$, глюкози в плазмі натще $\geq 7,0$ ммоль/л, тест толерантності до глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л (через 2 год) згідно з рекомендаціями ЄТК [106].

Критерії діагностики діастолічної дисфункції: індекс об'єму лівого передсердя (ЛП) $>34 \text{ мл/м}^2$, $E/e' \geq 13$ та рання діастолічна швидкість кільця мітрального клапана (e') перегородки та бокової стінки $<9 \text{ см/с}$ [102,103].

Критерії діагностики СН з ФВ ≥ 50 % та 40-49 %: симптоми та ознаки СН, ФВ ЛШ ≥ 50 % та 40-49 %. Додатково для пацієнтів з ФВ ЛШ $\geq 50\%$: NTproBNP $>125 \text{ пг/мл}$ та як мінімум один з наступних критеріїв: 1) діастолічна дисфункція; 2) структурні зміни (гіпертрофія ЛШ та/або розширення ЛП) [102,103].

Вік пацієнтів з АГ – від 35 до 75 років, середній вік – $(57,1 \pm 12,3)$ року. Серед пацієнтів було 80 (48,5 %) чоловіків та 85 (51,5 %) жінок. Результати обстеження пацієнтів наведено в таблицях 2.1 та 2.2.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів з артеріальною гіпертензією ($M \pm SD$)

Показник	Пацієнти з АГ	
	Усього (n = 165)	з діастолічною дисфункцією (n = 35)
Середній вік, роки	$57,1 \pm 12,3$	$62,9 \pm 10,6$
Чоловіки	80 (48,5 %)	23 (65,7 %)
Жінки	85 (51,5 %)	12 (34,3 %)
Стадія АГ:		
I	36 (21,9 %)	5 (14,3 %)
II	129 (78,1 %)	30 (85,7 %)
III	0	
Ступінь АГ:		
1-й	75 (45,5 %)	16 (45,7 %)
2-й	50 (30,3 %)	7 (20,0 %)
3-й	17 (10,3 %)	0
Контрольована АГ (АТ $<140/90 \text{ мм рт. ст.}$)	23 (13,9 %)	12 (34,3 %)*

Продовження таблиці 2.1

Показник	Пацієнти з АГ	
	Усього (n = 165)	З діастолічною дисфункцією (n = 35)
Тривалість АГ, роки	8,4 ± 3,2	10,7 ± 4,5
Медикаментозне лікування на час обстеження:		
1 препарат	30 (22,2 %)	5 (16,1 %)
≥ 2 препарати	105 (77,8 %)	24 (83,9 %)
Метаболічний синдром	86 (52,1%)	15 (42,8%)
Цукровий діабет 2 типу	28 (17 %)	7 (20 %)
Стабільна стенокардія	41 (24,8 %)	10 (28,6 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	0	0
Абдомінальне ожиріння	129 (78,1 %)	29 (82,9 %)
Тютюнопаління	30 (18,2 %)	7 (20 %)
Наявність серцево-судинних захворювань у родичів	66 (40,0 %)	6 (17,1 %)
бСАТ, мм рт.ст.	148,3±19,5	140,1±18,7
бДАТ, мм рт.ст.	90,6±11,7	85,3±9,9

Примітка: *p<0,05.

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика обстежених пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю ФВ ЛШ ≥50 % та 40-49%

Показник	Пацієнти з СН		
	Пацієнти з АГ (n = 165)	ФВ ЛШ ≥50% (n=20)	ФВ ЛШ 40-49% (n=20)
Середній вік, роки	57,1±12,3	57,6±11,9	56,5±8,0

Продовження таблиці 2.2

Показник	Пацієнти з СН		
	Пацієнти з АГ (n = 165)	ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (n=20)	ФВ ЛШ 40-49% (n=20)
Чоловіки	80 (48,5%)	15 (75%)	15 (75%)
Жінки	85 (51,5%)	5 (25%)	5 (25%)
Медикаментозне лікування на час обстеження	135 (81,8%)	25 (100%)	25 (100%)
ЦД 2 типу	28 (17%)	4 (20%)	4 (20%)
Інфаркт міокарда в анамнезі	0	7 (35%)	18 (90%)*
бСАТ, мм рт.ст.	148,3 $\pm$ 19,5	135,4 $\pm$ 15,7	129,6 $\pm$ 16,8
бДАТ, мм рт.ст.	90,6 $\pm$ 11,7	84,1 $\pm$ 11,7	75,4 $\pm$ 7,9

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні двох груп пацієнтів з СН з різними ФВЛШ

Більшість хворих на АГ мали 2 (27 %) та більше 3 (56 %) ЧР. 135 хворих (81,8 %) отримували ангігіпертензивну терапію, із них 2 препарати та більше – 105 (77,8 %), зокрема інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II – 117 (86,7 %), блокатори кальцієвих каналів – 30 (22,2 %), тіазидні діуретики – 52 (38,5 %), β -адреноблокатори – 70 (51,8 %), ацетилсаліцилову кислоту – 77 (57 %), статини 68 (50,4%), антидіабетичні препарати – 15 (9,1 %).

Для вирішення завдань дослідження було проведено розподіл пацієнтів на групи. Для порівняльної оцінки змін показників АТ і пульсової хвилі залежно від віку, статі, частоти серцевих скорочень та зросту (завдання 1) пацієнтів з АГ послідовно розподілили на групи за: а) віком (за медіаною 58 років): група А (n = 44) – < 58 років, група В (n = 46) – ≥ 58 ; б) статтю: група С

(n = 36) – чоловіки, група D (n = 54) – жінки; в) ЧСС (за медіаною 70 уд./хв): група E (n = 44) – < 70, група F (n = 46) – ≥ 70 ; г) зростом: група G (n = 50) – ≤ 168 см, група H (n = 40) – > 168 см.

Для оцінки показників відбиття пульсових хвиль і жорсткості стінки артерії у пацієнтів з АГ та МС (завдання 2) відібрали 100 пацієнтів, яких розподілили на дві групи, співставні за статтю, віком (відповідно $50,5 \pm 10,0$ та $53,3 \pm 10,0$ років), зростом, ШКФ, брахіальним АТ, лікуванням: група 1 (n = 40) – з МС, група 2 (n = 60) – без МС.

Порівняння показників відбиття пульсових хвиль залежно від віку та статі (завдання 3) було проведено у 142 пацієнтів з АГ, яких розподілили на 4 групи (чоловіки ≤ 60 років (n=36) та > 60 років (n=26), жінки ≤ 60 років (n=36) та > 60 років (n=44)).

Для оцінки показників шлуночково-артеріальної взаємодії та відбиття пульсових хвиль залежно від діастолічної функції ЛШ із 165 пацієнтів з АГ відібрали 70 за принципом клінічної співставності (за віком, ШКФ, ЧСС та брахіальним АТ з підвищенням АТ 1-2-го ступеня), яких розподілили на дві групи: з діастолічною дисфункцією ЛШ та без такої – відповідно 35 і 35 осіб.

Визначення показників жорсткості стінки артерії, хвиль відбиття та шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з АГ та СН було проведено в двох групах з верифікованою хронічною СН: з ФВ ЛШ ≥ 50 % (n=20) та 40–49% (n=20). В якості контролю використовували дані 20 пацієнтів з неускладеною АГ, співставних з пацієнтами з СН за віком, статтю, ЧСС, брахіальним САТ, підвищення якого відповідало АГ 1–2-го ступеня.

Клінічну характеристику пацієнтів сформованих груп наведено в розділах 3–6.

2.2. Методи дослідження

Відповідно до мети та завдань дослідження використано загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Загальноклінічне обстеження передбачало: збір скарг, анамнезу, встановлення чинників серцево-судинного ризику, зокрема визначення та

оцінку маси тіла, зросту, ОТ та ІМТ.

Вимірювання ОТ проводили у положенні стоячи, в кінці спокійного видиху, використовуючи стандартизовану стрічку, в середній точці між нижнім краєм останнього відчутного ребра і верхньою частиною гребня клубової кістки. Абдомінальне ожиріння діагностували при ОТ >102 см у чоловіків та >88 см у жінок [104]. ІМТ розраховували за формулою Кетле. $ІМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ свідчив про надмірну масу чи ожиріння за даними ВООЗ (2017) [107].

Лабораторне обстеження передбачало: проведення загального аналізу крові та сечі, аналізу рутинних біохімічних показників для виключення клінічно значущих супутніх захворювань крові, печінки, нирок (в т.ч. рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності, глюкози натще, креатиніну в крові).

Гіперглікемію діагностували при підвищенні рівня глюкози в плазмі > 5,6 ммоль/л [134], порушення толерантності до глюкози – за вмістом глюкози натще в плазмі <7,0 ммоль/л, результатом глюкозотолерантного тесту: глюкоза в плазмі $\geq 7,8$ та <11,1 ммоль/л через 2 год після прийому 75 г глюкози [106], гіперхолестеринемію – за рівнем загального холестерину > 4,9 ммоль/л [12]. Використовуючи рівні креатиніну сироватки крові, розраховували ШКФ за допомогою СКD-EPI [108]. За показаннями застосовували інші методи для виключення вторинної АГ.

Для верифікації хронічної СН зі збереженою ФВ ЛШ визначали рівень NTproBNP за допомогою імуноферментного методу (ELISA) з використанням набору реагентів "NTproBNP 1-96" ("Biomedica", Австрія). Про наявність хронічної СН свідчила величина NTproBNP >125 пг/мл [102,103].

Застосовували інструментальні методи дослідження: вимірювання брахіального АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ), аплантаційну тонометрію, ЕхоКГ, ЕКГ у 12 відведеннях.

Вимірювання брахіального АТ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (2013) [12] осцилометричним

методом за допомогою автоматичного тонометра Microlife BPW200, з підбором розміру манжети за обводом плеча хворого безпосередньо перед кожним записом пульсової хвилі. Визначали бСАТ, бДАТ і бПАТ тричі з інтервалом 1-2 хв між вимірюваннями в положенні сидячи, після 10 хв спокою за стандартною методикою. Середні значення двох останніх вимірювань використовували для подальшого аналізу. Величину бПАТ визначали як різницю між систолічним і діастолічним АТ.

Середній бАТ розраховували за формулою

$$\text{Середній бАТ} = \text{бПАТ}/3 + \text{бДАТ}.$$

ЧСС вимірювали за 30 с за пульсом.

У 90 хворих з метою діагностики АГ проведено ДМАТ за допомогою монітора АВРМ-04 (MeditechLtd, Угорщина), який пацієнт носив протягом 24–25 год згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії [109]. Вимірювання АТ здійснювалося кожні 15 хв у денний період та кожні 30 хв – у нічний. Результати ДМАТ аналізували за допомогою програмного забезпечення CardioVision відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії [12,109].

Аналіз пульсової хвилі проводили за допомогою неінвазивної об'ємної сфїгмографії – апланаційної тонометрії на променевої артерії приладом SphygmoCor з використанням системи SphygmoCorPx (AtCorMedical, Австралія), що дало змогу трансформувати за допомогою програмного забезпечення пульсову хвилю, зареєстровану на рівні *a.radialis*, в центральну.

Визначали показники ЦАТ за стандартних умов: в освітленій кімнаті, при кімнатній температурі, після 15 хвилин відпочинку [2], в положенні сидячи, без впливу нікотину та кофеїну як мінімум за 2-3 год до вимірювання. При дослідженні використовували такий протокол: пацієнт перебував у положенні сидячи після вимірювання АТ на плечовій артерії, руку розташовували долонею вгору, підкладали валик під кисть з метою кращого доступу, до променевої артерії прикладали датчик олівцевого типу з

тензометричним елементом, який є високочутливим. Упродовж 10 с п'єзоелектричним датчиком виконували реєстрацію кривої тиску на рівні променевої артерії. Використовуючи комп'ютерну програму з функцією генералізованої трансформації, проводили аналіз форми пульсової хвилі, оскільки таку технологію було затверджено для використання з метою оцінки АТ на рівні висхідної аорти [110]. Оцінювали такі показники ЦАТ та відбиття пульсової хвилі: Δ САТ, Δ ДАТ, Δ ПАТ, різницю між величинами брахіального і центрального САТ (Δ САТ) і ПАТ (Δ ПАТ), ТА, ІА, індекс аугментації з поправкою на ЧСС 75 уд./хв (ІА75), АПТ і тривалість викиду крові з ЛШ (ЕD). ЧСС визначали під час аналізу пульсової хвилі. При індексі оператора $>90\%$ запис вважали високоякісним. Типову форму та ключові показники аналізу пульсової хвилі наведено на рис. 2.1.

Δ ПАТ складається з двох компонентів – тиску на першому систолічному піці (P1) хвилі пульсу і ТА, Δ САТ вище за P1.

ТА – це міра вкладу хвилі відбиття тиску на рівні периферичної артеріальної системи до САТ. ТА розраховують як різницю між другим (P2) і першим (P1) систолічними піками:

$$TA = P2 - P1$$

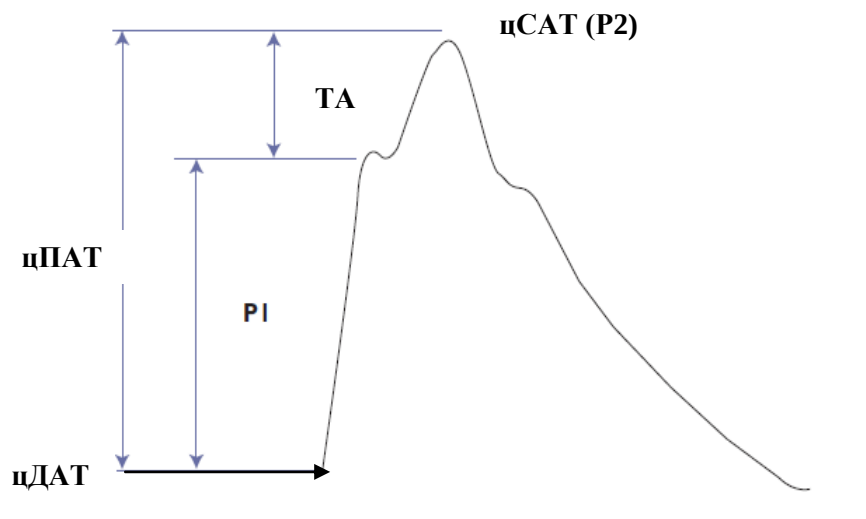


Рис. 2.1 Форма пульсової хвилі на рівні висхідної аорти та показники її аналізу

ІА (%) – це непряма міра жорсткості стінки артерій [111]. Показує, яка частка цПАТ припадає на ТА

$$IA = (TA: цПАТ) \cdot 100$$

ІА 75 – це ІА, нормалізований для ЧСС для 75 уд./хв. Використання такого показника, скоригованого за ЧСС, пов'язане з тим, що ІА залежить від ЧСС.

Ще один показник жорсткості судинної стінки – **АПТ** визначається як співвідношення бПАТ і цПАТ (%) [59,61] або як різниця (в мм рт.ст.) між бПАТ і цПАТ (Δ ПАТ):

$$АПТ = бПАТ: цПАТ \quad (1)$$

$$\Delta ПАТ = бПАТ - цПАТ \quad (2)$$

Для даного бПАТ низький цПАТ з точки зору фізіології є більш сприятливим для серцево-судинної системи, оскільки серце і аорта стикаються з нижчим пульсуючим навантаженням, тобто що вище АПТ, то краще [112]. Оскільки абсолютна величина АПТ зменшується з віком [59-61], доцільно АПТ оцінювати як бПАТ:цПАТ [59].

ШППХ визначали в положенні пацієнта лежачи на рівні каротидно-радіальної ($ШППХ_{кр}$) та каротидно-феморальної ($ШППХ_{кф}$) ділянки, послідовно реєструючи пульсові хвилі на відповідних артеріях за допомогою п'єзоелектричного датчика приладу SphygmoCor PwX. Одночасно проводили реєстрацію ЕКГ для розрахунку часу проходження пульсової хвилі між точками реєстрації. З цією метою визначали час між зубцем R на ЕКГ та виникненням хвилі в точці реєстрації сигналу. Сантиметровою стрічкою вимірювали відстань (непрямим методом), яку проходили пульсові хвилі (по поверхні тіла відстань від місця пульсації *a. carotidis* до яремної виїмки груднини і від неї до місця пульсації *a. radialis* на зап'ясті або *a. femoralis*). Принцип оцінки ШППХ полягає в аналізі форми пульсової хвилі і часу затримки хвилі між відповідними артеріями.

Допплер-ЕхоКГ використовували для встановлення наявності гіпертрофії ЛШ та ступеня її вираженості, розмірів порожнин серця,

показників систолічної та діастолічної функції міокарда ЛШ. Дослідження проводили на ультразвуковому сканері ProSound-5000 (Aloka, Японія) в спокої датчиком 2,5 МГц при горизонтальному положенні хворого (на спині та на лівому боці) за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації та Американської асоціації ехокардіографії [113-115].

Оцінку **систолічної функції ЛШ** проводили, використовуючи лівий парастернальний доступ по довгій осі серця. Курсор був спрямований перпендикулярно щодо поздовжнього розрізу, на рівні хорд мітрального клапана. За методикою Simpson у двовимірному режимі оцінювали кінцево-систолічний (КСО) і кінцево-діастолічний (КДО) об'єм ЛШ, об'єм та індекс об'єму ЛП, ФВ ЛШ. Товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу вимірювали у М-режимі.

Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) визначали за формулою [114]

$$0,8 \cdot 1,04 \cdot [(КДР + ТМШП + ТЗС)^3 - КДР^3] + 0,6,$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір.

ІММ ЛШ розраховували за формулою згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства:

$$ІММ ЛШ = ММ ЛШ : \text{площа поверхні тіла}.$$

Гіпертрофію ЛШ діагностували при $ІММЛШ \geq 115 \text{ г/м}^2$ для чоловіків і $\geq 95 \text{ г/м}^2$ для жінок [12].

За рекомендаціями Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації та Американської асоціації ехокардіографії, чинними на момент залучення пацієнтів до дослідження, проводили **оцінку трансмітрального кровотоку**, використовуючи імпульсну доплер-ЕхоКГ і тканинну доплерографію для визначення діастолічної функції ЛШ [113,115]. В імпульсно-хвильовому режимі доплерографії при верхівковому доступі в стандартній чотирикамерній позиції вивчали трансмітральний кровотік. На рівні країв стулок мітрального клапана був розташований контрольний об'єм для реєстрації максимальної швидкості потоків та визначення показників Е

(максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ) і А (максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення), E/A, DT (часу уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ), IVRT (час ізовольюмічного розслаблення ЛШ). Також визначали швидкість транстрикуспідальної регургітації.

Проводили вимірювання максимальних швидкостей руху фіброзного кільця мітрального клапана у діастолу, фазу раннього (e') та пізнього (a') наповнення ЛШ, систолу (s') методом тканинної доплерографії згідно з Європейськими рекомендаціями щодо оцінки діастолічної функції ЛШ за ЕхоКГ 2009 року та рекомендаціями Європейського та Американського товариств 2016 року [113,115].

Значення E/e' розраховували як відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху латерального сегмента мітрального кільця. Вважається, що незалежно від ФВ ЛШ показник E/e' відображує тиск заклинення в легеневій артерії і тиск наповнення ЛШ [116].

Показник **шлуночково-артеріальної взаємодії** розраховували як відношення ефективної жорсткості стінки артерії, або еластансу (E_a) до кінцево-сistolічної жорсткості (еластансу) ЛШ (E_{es}) [117-119]. E_a вважають інтегральним показником жорсткості стінки артерії, насамперед аорти, а E_{es} – показником жорсткості міокарда ЛШ у систолу [117-119]. Для визначення цих показників використовували формули [117-119]

$$E_a = \text{КСТ} : \text{УО},$$

де КСТ – кінцево-сistolічний тиск у ЛШ; УО – ударний об'єм.

КСТ розраховували за формулою:

$$\text{КСТ} = 0,9 \cdot 6\text{САТ};$$

$$E_{es} = \text{КСТ} : (\text{КСО} - V_0),$$

де $V_0 \approx 0$, що відображує умовну точку перетину кривої E_{es} з віссю x [117-119].

За даними P.D. Chantler та співавт. (2008), найбільш прийнятною для ефективної роботи серцево-судинної системи є величина співвідношення E_a/E_{es} 0,5–1,0 [117], або 0,5 [21].

Статистичні методи обробки отриманих цифрових даних застосовували з використанням програми Excel Microsoft Office 2003 і програмного забезпечення SPSS Statistics (версія V.22.0). Аналіз порівнянності розподілів якісних ознак у групах проводили з використанням критерію χ^2 (категоріальні змінні було представлено як абсолютні числа, а відносні величини – у %). Статистичний аналіз кількісних даних здійснювали з використанням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних. Для визначення останнього проводили попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова–Смирнова. При нормальному розподілі значення представляли у вигляді середньої арифметичної величини та їх стандартного відхилення ($M \pm SD$), а для аналізу застосовували параметричний критерій –t-критерій Стюдента. Якщо розподіл кількісних даних відрізнявся від нормального, то використовували непараметричні методи статистики – ранговий тест Манна–Уїтні.

Наявність взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, а також силу і напрям зв'язку визначали за ранговим коефіцієнтом кореляції (r). Проведено однофакторний лінійний регресійний аналіз для визначення чинників, які асоціюються з показниками ЦАТ та жорсткості стінки судин. Змінні, залучені в модель, було обрано, як такі, які значною мірою асоціювалися з цими показниками в кореляційному аналізі або з показниками центральної гемодинаміки в попередніх дослідженнях.

Для визначення чинників, асоційованих з показниками ЦАТ у хворих на АГ, аналізували зв'язок цСАТ, цПАТ, АРТ з антропометричними характеристиками пацієнтів, наявністю у них традиційних ЧР (обтяжена спадковість, тютюнопаління, дисліпідемія), ЦД, характеристиками АГ (тривалість захворювання, ступінь підвищення АТ і стадія АГ), ураженням

органів-мішеней (за даними ЕхоКГ, ШКФ). Для прогностичної оцінки ризику «потрапляння» того чи іншого пацієнта до групи «сприятливого» та «несприятливого» АПТ і визначення порогового рівня показників застосовували ROC-аналіз з оцінкою чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень. Отримана ROC-крива відображує співвідношення істинно позитивного прогнозу (чутливість) до хибнопозитивного прогнозу ($100 - \text{специфічність}$) для всього діапазону значень досліджуваного показника. Після цього провели багатofакторний логістичний регресійний аналіз з визначенням діагностичної точності моделі, встановленням її чутливості та специфічності. Формування груп в деяких розділах базувалося на принципі клінічної співставності, незважаючи на його обмеження. Вказаний підхід дозволяв сформувати співставні групи за декількома характеристиками і одночасно їх врахувати, для виключення їх впливу на показники відбиття хвиль та ШППХ, крім того такий методичний підхід використовують у міжнародних роботах. При використанні будь-яких статистичних методів і засобів аналізу статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3.

НЕЗАЛЕЖНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ЗМІН ХАРАКТЕРИСТИК ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Доведено, що жорсткість стінки артерій і пов'язані з нею збільшення пульсової хвилі, зменшення ампліфікації і підвищення цСАТ є більш значущими чинниками підвищеного ризику ССУ у пацієнтів з АГ, ніж брахіальний АТ [45-47]. Відомо, що ці показники залежать від віку [59,60], статі [35], зросту [120], чинників передчасного старіння судин, таких як цукровий діабет, тютюнопаління, гіперліпідемія [59,60], а також тісно пов'язані із ЧСС [44,81] та величиною брахіального АТ. Однак багато чинників взаємопов'язані (наприклад, стать і зріст) та можуть бути наявні одночасно. Це зумовлює актуальність визначення незалежних детермінант показників пульсової хвилі та створення моделі прогнозування їх прогностично несприятливих змін для застосування насамперед у пацієнтів з АГ середнього та старшого віку для агресивнішої терапії. Серед показників пульсової хвилі особливе місце посідає АПТ, оскільки вона є непрямим параметром оцінки відбиття хвиль [35] та незалежним чинником серцево-судинного ризику.

Одним із завдань нашої роботи було визначити незалежні детермінанти АПТ та їх внесок в її формування у хворих з АГ віком менше ніж 75 років на основі порівняльної оцінки змін брахіального АТ та показників центральної гемодинаміки за даними апланаційної тонометрії залежно від віку, статі, ЧСС і зросту.

Було обстежено 90 пацієнтів з АГ середнім віком ($56,0 \pm 10,3$) року, з них 37 (40,7 %) чоловіків і 53 (59,3 %) жінки (табл. 3.1). Середній бСАТ становив ($153,2 \pm 18,7$) мм рт.ст., бДАТ – ($94,3 \pm 10,3$) мм рт.ст. У дослідженні використано апланаційну тонометрію з визначенням показників центральної гемодинаміки і ДМАТ (див. підрозділ 2.2.).

3.1. Порівняльна оцінка показників брахіального та центрального артеріального тиску і відбиття пульсових хвиль за даними апіланційної тонометрії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку та статі

Хворих розподілили на групи за віком. Медіана становила 58 років. До групи А залучено 44 пацієнтів віком < 58 років, до групи В – 46 хворих віком ≥ 58 років.

Таблиця 3.1

Клініко-антропометрична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку

Показник	Вікова група	
	А (n = 44)	В (n = 46)
Вік, роки	47,2 $\pm$ 6,2	64,4 $\pm$ 4,9**
чоловіки	21(47,7 %)	16 (34,0 %)
жінки	23(52,3 %)	31(66,0 %)
Палять	9 (20,5 %)	3 (6,38 %)*
Обтяжений сімейний анамнез	22 (50,0 %)	11 (23,4 %)**
Стабільна стенокардія	9 (20,5 %)	12 (25,5 %)
Метаболічний синдром	20 (45,5 %)	32 (68,0 %)*
ЦД	3 (6,8 %)	8 (17,0 %)
Зріст у чоловіків, см	173,3 $\pm$ 5,5	175,1 $\pm$ 5,9
Зріст у жінок, см	164,7 $\pm$ 6,2	163,6 $\pm$ 5,5
Маса тіла, кг	94,5 $\pm$ 7,8	87 $\pm$ 7,1
ІМТ, кг/м ²	32,7 $\pm$ 5,3	31,2 $\pm$ 3,5
ОТ у чоловіків, см	104,2 $\pm$ 14,3	103,1 $\pm$ 7,5
ОТ у жінок, см	94,1 $\pm$ 15,9	98,5 $\pm$ 12,6

Продовження таблиці 3.1

Показник	Вікова група	
	А (n = 44)	В (n = 46)
ЧСС, уд./хв	74,1±12,5	70,1±10,4
Загальний холестерин, ммоль/л	6,1±1,2	6,5±1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,97	5,7±1,2
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	86,2±18,2	63,3±11,3**
Лікування ≥ 2 антигіпертензивними препаратами	21 (47,7 %)	32 (68,0 %)*

Примітка. Відмінність між показниками груп А та В є статистично значущою: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 3.2

Показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку ($M \pm SD$)

АТ, мм рт. ст.	Вікова група	
	А (n = 44)	В (n = 46)
САТ середньодобовий	144,8±13,4	146,8±16,4
САТ середньоденний	152,2±16,6	154,2±27,9
САТ середньонічний	137,3±16,1	137,3±17,5
ДАТ середньодобовий	89,9±9,2	87,8±11
ДАТ середньоденний	95,1±10,4	93,2±17,5
ДАТ середньонічний	84,6±11,9	81,3±12,8

Примітка. Відмінність між показниками груп А та В є статистично незначущою (всі $p > 0,05$).

Таблиця 3.3

Показники брахіального та центрального АТ у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку ($M \pm SD$)

Показник	Вікові групи	
	A (n = 44)	B (n = 46)
бСАТ, мм рт.ст.	148,6 $\pm$ 16,5	157,5 $\pm$ 19,7*
бДАТ, мм рт.ст.	93,8 $\pm$ 10,2	94,7 $\pm$ 10,5
бПАТ, мм рт.ст.	54,8 $\pm$ 11,0	62,8 $\pm$ 13,8**
цСАТ, мм рт.ст.	136,1 $\pm$ 15,0	145,0 $\pm$ 18,6*
цДАТ, мм рт.ст.	95,1 $\pm$ 10,3	95,6 $\pm$ 10,6
цПАТ, мм рт.ст.	40,9 $\pm$ 9,0	49,3 $\pm$ 12,3**
ТА, мм рт.ст.	10,5 $\pm$ 6,3	13,7 $\pm$ 8,5*
ІА, %	24,5 $\pm$ 13,4	26,3 $\pm$ 13,4
ІА75, %	24,3 $\pm$ 10,4	21,5 $\pm$ 12,4
АПТ, %	135,0 $\pm$ 17,1	127,7 $\pm$ 15,1*

Примітка. Відмінність між показниками груп А та В є статистично значущою: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Як видно із даних табл. 3.1, обидві групи були порівнянними за статтю, антропометричними показникам, частотою цукрового діабету, ЧСС, рівнем загального холестерину та глюкози ($p > 0,05$). Серед пацієнтів молодшого віку було більше тих, хто палить, та осіб з обтяженим сімейним анамнезом ($p < 0,05$). Хворі старшої вікової групи мали більшу частоту МС та меншу середню ШКФ ($p < 0,01$), частіше лікувалися 2 та більше антигіпертензивними препаратами ($p < 0,05$).

Хоча пацієнти обох груп не відрізнялися за даними ДМАТ ($p > 0,05$, табл. 3.2), при порівнянні показників брахіального та центрального АТ (табл. 3.3.) виявилось, що хворі старшої вікової груп мали більші значення як брахіальних, так і центральних САТ та ПАТ, а також ТА і меншу величину АПТ ($p < 0,05$ та $p < 0,01$ відповідно).

За даними [28,62, 97], ІА збільшувався з віком до 50–60 років, а потім майже не змінювався, тоді як ТА продовжував неухильно зростати з віком. Це може певною мірою пояснювати те, що між пацієнтами, розподілених на групи <58 та ≥ 58 років, не було значущої відмінності за ІА. Однак пацієнти старшої вікової групи мали статистично значущо вищі значення бСАТ ($p<0,05$) та бПАТ ($p<0,01$).

Цінністю нашого дослідження є співставність поділених за віком груп пацієнтів - за статтю, зростом, ЧСС та більшістю факторів СС ризику.

При розподілі пацієнтів за статтю (група С ($n = 36$) – чоловіки, група D ($n = 54$) – жінки) обидві групи були порівнянні за віком, ІМТ, ЧСС, рівнем загального холестерину та глюкози (табл. 3.4). Серед чоловіків було більше курців ($p<0,01$), вони мали більший ОТ ($p<0,05$) та зріст ($p<0,01$), тоді як у жінок була більшою частота цукрового діабету та меншим значення ШКФ ($p<0,05$).

Таблиця 3.4

Клініко-антропометрична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі

Показник	Група С ($n = 36$)	Група D ($n = 54$)
Вік ,роки	53,8 $\pm$ 11,7	57,6 $\pm$ 8,9
Курці	10 (27,0 %)	2 (3,7 %)*
Обтяжений сімейний анамнез	14 (37,8 %)	19 (35,2 %)
Стабільна стенокардія	5 (13,5 %)	16 (29,6 %)
Метаболічний синдром	18 (48,6 %)	34 (63,0 %)
Цукровий діабет	1(2,7 %)	10 (18,5 %)*
ОТ, см	101,8 $\pm$ 10,0	95,7 $\pm$ 14,0*
Зріст, см	176,3 $\pm$ 5,7	164,1 $\pm$ 5,8**
ІМТ, кг/м ²	30,95 $\pm$ 4,2	32,6 $\pm$ 4,6

Продовження таблиці 3.4

Показник	Група С	Група D
Загальний холестерин, ммоль/л	6,2±1,2	6,4±1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,92	5,7±1,2
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	83,1±21,8	69,6±15,5 *
ЧСС, уд./хв	70,3±11,7	73,3±11,5
Лікування ≥ 2 антигіпертензивними препаратами	23 (62,2 %)	31 (57,4 %)

Примітка. Відмінність між показниками груп С та D є статистично значущою: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

За відсутності відмінності між чоловіками та жінками за величинами середньодобового та середньоденного САТ і середньоденного ДАТ жінки мали статистично значущо нижчі значення середньонічного САТ та ДАТ і середньодобового ДАТ ($p < 0,05$, табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники добового моніторингу артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі (M±SD)

АТ, мм рт. ст.	Група С (n = 36)	Група D (n = 54)
САТсередньодобовий	146,2±14,3	142,9±15,5
САТсередньоденний	150,7±29,8	151,0±17,8
САТсередньонічний	142,7±16,3	134,7±16,5*
ДАТсередньодобовий	92,5±1,9	87,6±10,0*
ДАТсередньоденний	98,2±15,4	93,6±13,4
ДАТсередньонічний	87,2±10,8	80,6±12,7*

Примітка: * відмінність між показниками груп С та D є статистично значущою ($p < 0,05$).

Як видно з даних табл. 3.6 і рис. 3.1, між групами не було суттєвої відмінності за величиною брахіальних та центральних САТ, ДАТ і ПАТ, але жінки мали вищі значення ТА, ІА, ІА 75 і меншу величину АПТ (усі $p < 0,01$).

Таблиця 3.6

Показники брахіального та центрального АТ і відбиття пульсових хвиль у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі ($M \pm SD$)

Показник	Група С (n = 36)	Група D (n = 54)
бСАТ, мм рт.ст.	154,3±16,4	152,4±20,2
бДАТ, мм рт.ст.	95,1±11,3	93,7±9,7
бПАТ, мм рт.ст.	59,2±9,4	58,7±15,2
цСАТ, мм рт.ст.	139,7±16,4	141,3±18,2
цДАТ, мм рт.ст.	96,3±11,3	94,8±9,8
цПАТ, мм рт.ст.	43,4±9,3	46,6±12,8
ТА, мм рт.ст.	8,6±6,6	14,6±7,3**
ІА,%	18,4±12,2	30,3±11,9**
ІА75,%	16,1±9,4	27 ±10,7**
АПТ,%	139,2±19,2	127,6±15,2**

Примітка: ** відмінність між показниками груп С та D є статистично значущою ($p < 0,01$).

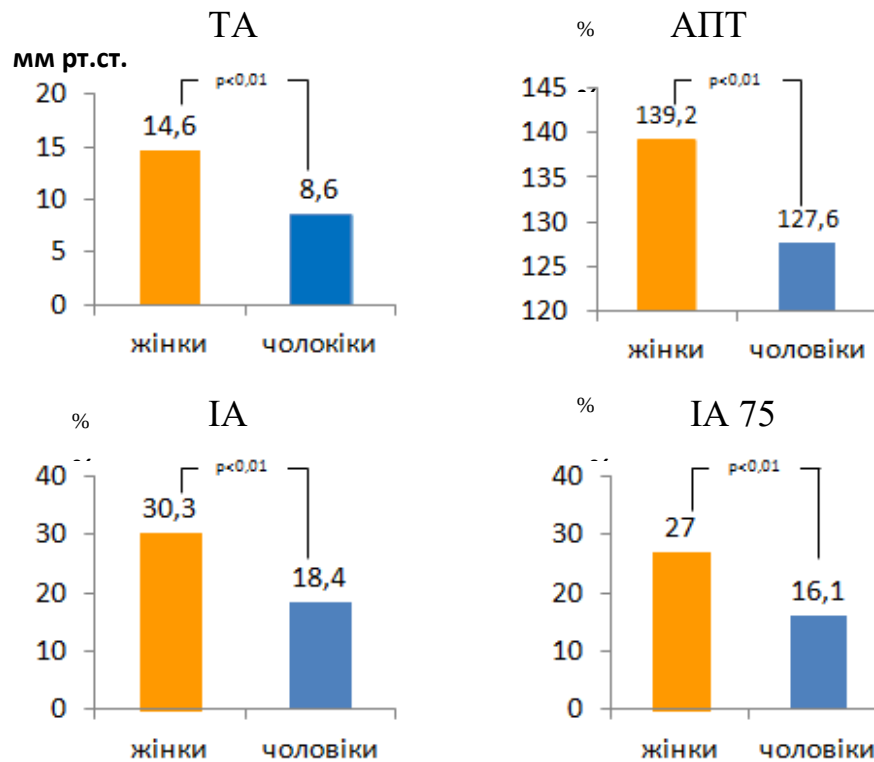


Рис. 3.1 Середні величини відбиття пульсової хвилі залежно від статі.

Отримані результати узгоджуються з даними досліджень, проведених раніше в світі та Україні [121]. В Канаді в аналогічному дослідженні з участю здорових осіб було встановлено, що у жінок, особливо в осіб у період постменопаузи, вище значення IA, ніж у чоловіків [122].

Відзначена нами нижча величина АПТ у жінок порівняно з чоловіками ($p < 0,01$) узгоджується з даними дослідження АССТ II та деяких інших [110,111].

Як відомо з попередніх досліджень, параметри відбиття хвиль залежать від зросту [120]. Враховуючи те, що зріст жінок нижчий, ми провели кореляційний аналіз показників TA і АПТ зі зростом пацієнтів з урахуванням статі. В загальній групі хворих ($n = 90$) встановлено обернено пропорційний зв'язок TA зі зростом ($r = -0,34$, $p < 0,01$), прямопропорційний – з АПТ ($r = +0,36$, $p < 0,01$). У жінок ці кореляції були статистично не значущі (для

АПТ $r = -0,15$, для ТА $= +0,12$, $p > 0,05$), тоді як у чоловіків ці показники мали тісний зв'язок: прямопропорційний для АПТ ($r = +0,56$, $p < 0,01$) та оберненопропорційний для ТА ($r = -0,38$, $p < 0,01$).

Таким чином, зниження АПТ у жінок з АГ порівняно з чоловіками, порівнянними за віком і ЧСС, асоціювалося з нижчим зростом. Однак у жінок зв'язок АПТ зі зростом був відсутній на відміну від чоловіків.

3.2. Вплив частоти серцевих скорочень на показники відбиття пульсової хвилі та центрального АТ у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку та статі

Для визначення наявності зв'язку між показниками відбиття пульсової хвилі та ЧСС хворих розподілили на дві групи за медіаною ЧСС, визначеною при проведенні апланатійної тонометрії. До групи Е було залучено 44 пацієнти з ЧСС < 70 уд./хв, до групи F – 46 пацієнтів із ЧСС ≥ 70 уд./хв.

Як видно із даних табл. 3.7, групи були порівнянні за віком, статтю, антропометричними даними, рівнем загального холестерину та глюкози в крові. Єдиною відмінністю була більша частота цукрового діабету у групі F ($p < 0,05$) за однакової частоти МС.

Таблиця 3.7

Клініко-антропометрична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від частоти серцевих скорочень

Показник	Група Е (n = 44)	Група F (n = 46)
Вік, роки	57,4 $\pm$ 10,0	54,7 $\pm$ 10,5
Чоловіків	22(50,0 %)	15 (32,6 %)
Жінок	22 (50,0 %)	31 (67,4 %)
Метаболічний синдром	25 (56,8 %)	27 (58,7 %)
Цукровий діабет	2 (4,5 %)	9(19,6 %)*
Курці	6(13,6 %)	6(13,0 %)

Продовження таблиці 3.7

Показник	Група Е (n = 44)	Група F (n = 46)
Обтяжений сімейний анамнез	14(31,8 %)	19(41,3 %)
Стабільна стенокардія	8 (18,2 %)	13 (28,3 %)
ЧСС, уд./хв	62,7±5,4	81,1±8,4
ОТ, см	97,97±12,20	97,97±13,80
Маса тіла, кг	93,2±16,1	89,6±12,5
Зріст, см	170,1±7,9	168,0 ±8,7
ІМТ, кг/м ²	32,2±4,7	31,8±4,2
Загальний холестерин, ммоль/л	6,2±0,9	6,4±1,4
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,8	5,8±1,3
Креатинін, мкмоль/л	89,7±16,1	84,4±15,1
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	72,3±17,7	75,8±20,1
Лікування ≥ 2 антигіпертензивними препаратами	30 (68,2 %)	23 (50,0 %)

Примітка: * відмінність між показниками груп Е та F є статистично значущою (p<0,05).

Результати аналізу пульсової хвилі залежно від рівня ЧСС наведено в табл. 3.8 і на рис. 3.2. За однакового рівня брахіального та центрального САТ, ДАТ і ПАТ хворі з ЧСС <70 уд./хв мали більші значення ТА та ІА і меншу величину АПТ (p<0,05 та p<0,01 відповідно).

Таблиця 3.8

Показники брахіального та центрального АТ і відбиття пульсових хвиль у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від частоти серцевих скорочень ($M \pm SD$)

Показник	Група Е (n = 44)	Група F (n = 46)
бСАТ, мм рт.ст.	152,3±19,7	153,1±16,9
бДАТ, мм рт.ст.	93,7±10,9	94,1±8,9
бПАТ, мм рт.ст.	58,5±13,2	59,0 ±13,1
цСАТ, мм рт.ст.	141,8±18,3	138,7±15,9
цДАТ, мм рт.ст.	94,6±11,1	95,5±9,0
цПАТ, мм рт.ст.	47,3±11,7	43,2±11,3
ТА, мм рт.ст.	13,9±7,7	10,4±7,2*
ІА, %	28,3±13,2	18,4±12,9*
ІА75, %	23,7±12,3	22,04±11,02
АПТ, %	125,6±16,3	138,9±17,2**

Примітка. * відмінність між показниками є статистично значущою ($p < 0,05$).

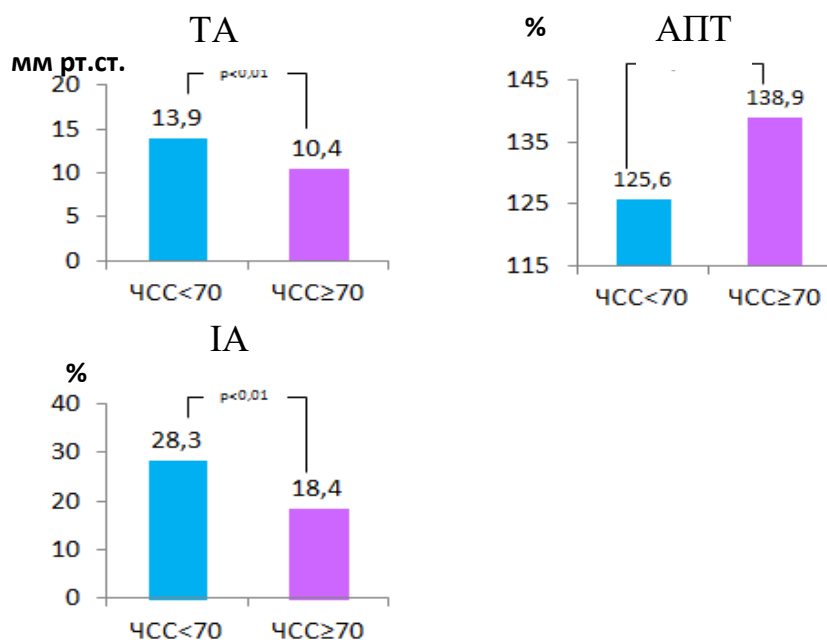
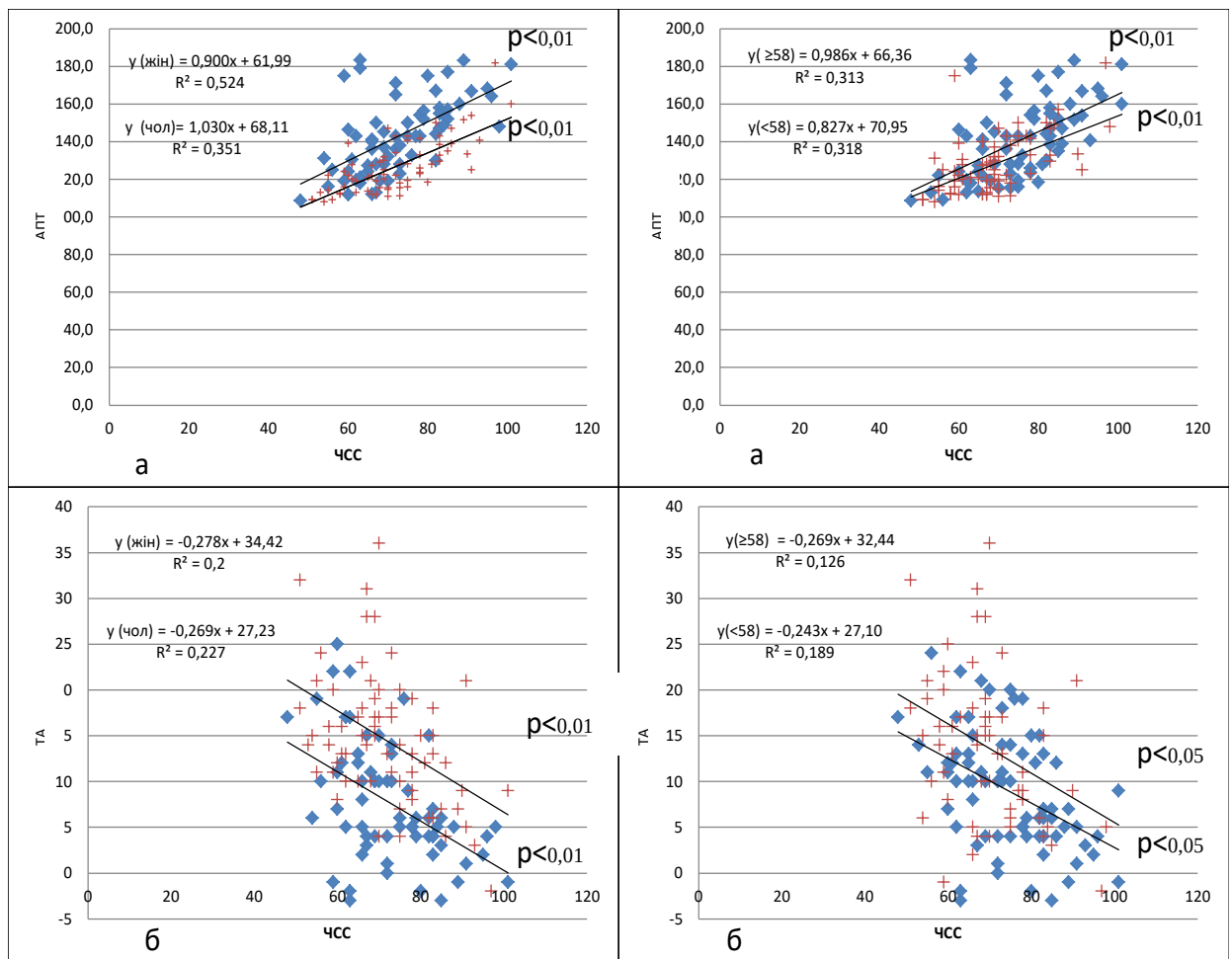


Рис. 3.2 Показники центральної гемодинаміки, брахіального та центрального АТ залежно від частоти серцевих скорочень



Як видно з даних рис 3.3 і 3.4, зміни показників центральної гемодинаміки (ТА і АПТ) були статистично значуще ($p < 0,01$) пов'язані зі змінами ЧСС незалежно від статі та віку. Нахил регресійної прямої, еліпсоподібна форма «хмари» та значення p свідчать про наявність статистично значущого прямо пропорційного чи обернено пропорційного зв'язку між цими показниками. Отже, стать та вік не модифікують взаємозв'язок ЧСС з показниками відбиття пульсової хвилі. Отримані нами результати узгоджуються з даними, отриманими у 700 пацієнтів з АГ[123].

За допомогою однофакторного регресійного аналізу було встановлено які гемодинамічні параметри найбільше асоціюються з ЧСС у групах (за статтю та віком). У пацієнтів молодше 58 років був більшим коефіцієнт детермінації (R^2), який відображує силу взаємозв'язку, тобто в молодшому

віці залежність показників пульсової хвилі від ЧСС є вираженішою (див. рис. 3.3 і 3.4). У жінок порівняно з чоловіками залежність показників центральної гемодинаміки від ЧСС була більшою. Всі однофакторні моделі взаємозв'язку ЧСС з АТ і АПТ для чоловіків та жінок мали статистично значущі R^2 (0,25–0,57; $p < 0,01$).

Таким чином, ухворих на АГ I-II стадії ЧСС < 70 уд./хв порівняно з ЧСС ≥ 70 уд./хв при порівнянних значеннях брахіального САТ і ДАТ асоціюється з меншою величиною АПТ, більшим ІА як маркером хвилі відбиття і ТА незалежно від статі та віку. Однак внесок ЧСС у визначення ТА та АПТ у молодшому віці більший, ніж у більш старшому, а у жінок більший, ніж у чоловіків.

3.3. Детермінанти різних показників відбиття пульсової хвилі та центрального АТ у хворих на артеріальну гіпертензію за даними однофакторного аналізу

Загалом вплив віку, тютюнопаління і гіперліпідемії на показники жорсткості судинної стінки вивчено добре [59,60]. Проте особливістю нашої роботи була оцінка зв'язку чинників не з показником жорсткості стінки великих судин – ШППХ, а з показниками відбиття пульсової хвилі, які залежать не лише від структури судинної стінки, а й від гемодинамічних та деяких інших параметрів [59,60,123].

Для визначення чинників, асоційованих з показниками ЦАТ та хвиль відбиття у хворих на АГ, провели визначення сили зв'язку (r) між ними і антропометричними характеристиками (вік, стать), наявністю традиційних ЧР (тютюнопаління, гіперліпідемія), ІМТ, ОТ, ШКФ, середній АТ, ЧСС.

Установлено, що ТА прямопропорційно корелював з віком ($r = +0,22$, $p < 0,05$), статтю ($r = +0,39$), рівнем середнього АТ ($r = +0,34$), бСАТ ($r = +0,34$), бПАТ ($r = +0,4$) і статистично значущо знижувався при збільшенні зросту хворого ($r = -0,34$), ОТ ($r = -0,32$) та ЧСС ($r = -0,37$), ($p < 0,01$ для всіх коефіцієнтів). Отримані результати узгоджуються з даними дослідження,

проведеного в Україні [121].

Виявлено, що ІА прямопропорційно корелював зі статтю ($r = +0,4$), оберненопропорційно – зі зростом ($r = -0,39$), ЧСС ($r = -0,39$) та ОТ ($r = -0,34$) ($p < 0,01$ для всіх коефіцієнтів), масою тіла ($r = -0,23$, $p < 0,05$). Ці результати узгоджуються з даними, отриманими в роботі Т. Otsuka [124]. У японських чоловіків середнього віку було встановлено, що ожиріння, особливо абдомінальне, вносить вклад у зміну ІА, а саме пов'язане з його відносним зниженням. Крім цього, ІА обернено пропорційно корелював з ЧСС та зростом і прямо пропорційно – з віком [124]. У дослідженні, проведеному в 2016 р., виявлено схожі дані у пацієнтів з МС [125]: зріст і маса тіла обернено пропорційно корелювали з ТА, ІА, ІА 75 (статистично значущо).

В нашому дослідженні АПТ оберненопропорційно корелювала зі статтю ($r = -0,32$, $p < 0,01$), віком ($r = -0,26$, $p < 0,01$), прямопропорційно – зі зростом ($r = +0,36$, $p < 0,01$), ЧСС ($r = +0,58$, $p < 0,01$), ОТ ($r = +0,34$, $p < 0,01$) та масою тіла ($r = +0,27$, $p < 0,05$). Ці дані підтверджують результати раніше проведеного дослідження [126]. Разом з ЧСС немодифіковані чинники (старіння і стать) були важливішими предикторами АПТ, ніж традиційні чинники серцево-судинного ризику, які модифікуються (АГ, ЦД, тютюнопаління, гіперхолестеринемія) [60]. Є дані щодо обернено пропорційного зв'язку між середнім АТ і АПТ у хворих з нелікованою АГ [61,62], хоча цей зв'язок може бути іншим у хворих на АГ, які отримують відповідну терапію [127]. У нашому дослідженні не виявлено асоціації АПТ з показником середнього АТ, можливо, тому, що більшість пацієнтів (81,8 %) тривало лікувалися антигіпертензивними препаратами.

Дані, отримані у пацієнтів з АГ, узгоджуються з результатами недавнього дослідження 367 здорових добровольців, згідно з якими АПТ статистично значущо оберненопропорційно корелює з віком та прямопропорційно – зі зростом, ЧСС та ожирінням. У цьому дослідженні довели, що вік – це основний чинник, який детермінує АПТ і ТА [128].

Установлено, що цПАТ прямо пропорційно корелював з віком ($r = +0,33$, $p < 0,01$), САТ середньоденним ($r = +0,28$, $p < 0,05$), середнім АТ ($r = +0,55$, $p < 0,01$), наявністю гіпертрофії ЛШ ($r = +0,21$, $p < 0,05$), оберненопропорційно – з ШКФ ($r = -0,26$, $p < 0,05$) та ЧСС ($r = -0,24$, $p < 0,05$). На нашу думку, асоціація між цПАТ і ШКФ у нашому дослідженні не випадкова. У дослідженні Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) з участю 2531 пацієнта ШКФ асоціювалася з цПАТ у двофакторному аналізі, але цей показник не був предиктором цПАТ у багатофакторних моделях [126].

Тютюнопаління традиційно розглядають як чинник, який підвищує жорсткість стінки судин. Так, у чоловіків в Японії статус паління виявився важливим предиктором значень ІА і ЦАТ. У курців виявлено підвищення АТ в аорті за однакових значень АТ у плечовій артерії [124]. У нашому дослідженні цей ЧР істотно не впливав на показники жорсткості стінки судин, що може бути пов'язане з невеликим розміром вибірки, малою кількістю курців, особливо жінок, і великим діапазоном значень АПТ та ІА. Крім того, обстежена вибірка складалася на дві третини з жінок, для яких факт тютюнопаління має менше значення в генезі змін ІА, ніж АГ [129].

Оскільки на попередньому етапі обробки даних ми виявили залежність між показниками ЦАТ і жорсткості судинної стінки та зростом у хворих на АГ, пацієнтів розподілили на дві групи за зростом (медіана – 168 см): ≤ 168 см ($n = 50$) та > 168 см ($n = 40$).

Групи були порівнянні за віком та результатами лабораторних досліджень. Пацієнти зі зростом 168 см були переважно чоловіками (78,1 %), а особи зі зростом ≤ 168 см – жінками (90 %) ($p < 0,01$), саме тому не було можливості поділити групи за статтю та зростом та проаналізувати показники відбиття хвилі окремо в жінок і окремо в чоловіків.

Саме відмінністю за статтю можна пояснити статистично значущо більшу кількість пацієнтів з ЦД у групі з нижчим зростом. Пацієнти зі зростом > 168 см мали статистично значущо більшу масу тіла ($p < 0,05$). Показники центральної гемодинаміки наведено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Показники відбиття пульсових хвиль залежно від зросту пацієнтів

Показник	Група G (n = 50)	Група H (n = 40)
АПТ,%	127,3±13,2	138,4±20,7*
ІА,%	30,4±10,9	19,2±13,5**
ІА 75,%	28,9±9,4	16,4±9,95**
ТА, мм рт.ст.	14,9±7,4	8,8±6,6**

Примітка. Відмінність між показниками груп G та H є статистично значущою: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Згідно з отриманими результатами, показники ЦАТ та хвилі відбиття пов'язані зі зростом. Установлено, що пацієнти зі зростом >168 см мали більшу величину АПТ ($p < 0,05$) і менші значення ТА і ІА ($p < 0,01$).

Таким чином, у пацієнтів з неускладненою АГ, які отримують антигіпертензивну терапію, вік, зріст, ЧСС і стать є більш важливими, ніж чинники серцево-судинного ризику (середній АТ, ОТ, рівень загального холестерину, тютюнопаління), які модифікуються, детермінантами всіх показників відбитої пульсової хвилі (ТА, ІА, АПТ, цПАТ). Вік був пов'язаний з усіма показниками, які характеризують жорсткість судинної стінки: прямопропорційно найтісніше – з цПАТ ($r = +0,33$ $p = 0,01$) і бПАТ ($r = +0,24$ та $p < 0,05$), меншою мірою – з цСАТ ($r = +0,21$ та $p < 0,05$) і ТА ($r = +0,22$ та $p < 0,05$), оберненопропорційно – з АПТ ($r = -0,28$ та $p < 0,05$). Вік не корелював з бСАТ ($r = +0,16$ та $p > 0,05$).

3.4. Незалежні детермінанти ампліфікації пульсового тиску в хворих на артеріальну гіпертензію

Відомо, що АПТ є більш значущим, ніж брахільний АТ, чинником серцево-судинного ризику [58,130], який залежить як від жорсткості стінки аорти, так і від внеску показників ретроградної пульсової хвилі (аугментації).

Остання, крім жорсткості стінки аорти, певною мірою визначається декількома параметрами – тонусом артеріол, як судин опору, ЧСС, зростом, статтю [59]. Багато з цих чинників взаємопов'язані.

Запропоновано вважати АПТ механічним біомаркером серцево-судинних захворювань і ризиків разом з властивостями артеріальної стінки [66,112], АПТ можна виміряти точніше, ніж ТА, тому що цей показник не потребує ідентифікації перегину на висхідній частині хвилі аортального тиску. У дослідженнях доведено перевагу АПТ перед іншими непрямыми індексами жорсткості судин [131].

Для визначення незалежних детермінант АПТ за допомогою багатфакторного аналізу хворих розподілили за медіаною АПТ на дві групи – зі зниженим ($<130\%$), тобто відносно «несприятливим», і збереженим ($\geq 130\%$), тобто відносно «сприятливим», рівнем цього показника.

Значущість чинників, які продемонстрували зв'язок з АПТ, зокрема, віку, статі, зросту, ЧСС (див. підрозділи 3.1–3.3), як незалежних детермінант ампліфікації у хворих на есенціальну АГ середнього віку залишається нез'ясованою.

Для визначення порогових значень віку, зросту, ЧСС, які мали б прогностичне значення щодо ризику «потрапляння» пацієнта до групи «сприятливого» та «несприятливого» рівня АПТ використано ROC-аналіз з розрахунком параметрів чутливості і специфічності для окремих рівнів показників.

Пороговим є значення статистично значущого показника (віку, зросту, ЧСС) з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності (максимальна прогностична точність). Результати аналізу з оцінкою адекватності представлених моделей згідно з коефіцієнтом AUC наведено в табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Порогові значення показників для прогнозу потрапляння пацієнтів з артеріальною гіпертензією в групу із зниженою величиною (<130 %) ампліфікації пульсового тиску

Показник	Порогове значення	Чутливість, %	Специфічність, %	Прогностична точність, %	AUC, p
Вік, роки	≥ 51	74,2 % (62,6–83,3)	49,3 % (37,8–60,8)	61,5 % (53,1–69,3)	AUC = 0,63 p<0,01
Зріст, см	≤ 170	77,3 % (65,8–85,7)	68,1 % (56,4–78,0)	72,6 % (64,5–79,4)	AUC = 0,7 p<0,01
ЧСС, уд./хв	≤ 73	84,8 % (74,3–91,6)	63,8 % (52,0–74,1)	74,1 % (66,1–80,7)	AUC = 0,81 p<0,01

Порогові рівні основних статистично значущих показників відповідно до фактичного розподілу їх значень у групах наведено на рис. 3.5–3.7.

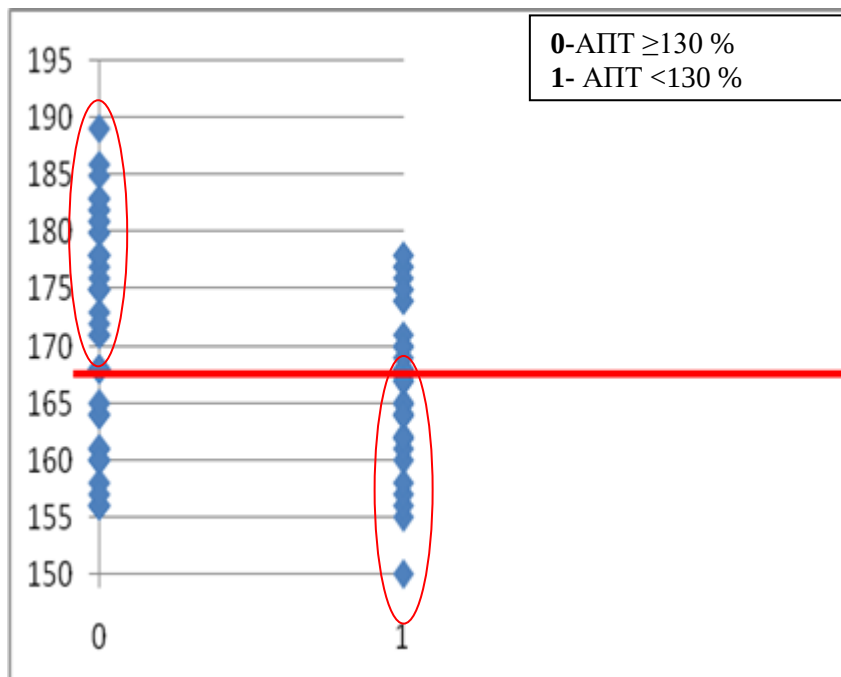


Рис. 3.5 Фактичні і порогові величини зросту в пацієнтів із ампліфікацією пульсового тиску ≥ 130 % і <130 %

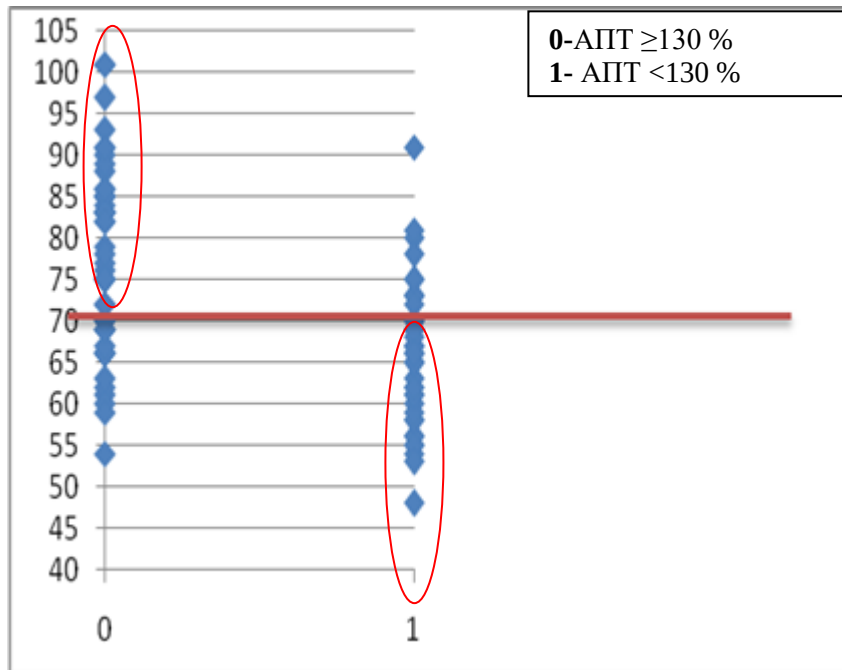


Рис. 3.6 Фактичні і порогові величини частоти серцевих скорочень пацієнтів із ампліфікацією пульсового тиску ≥ 130 % і < 130 %

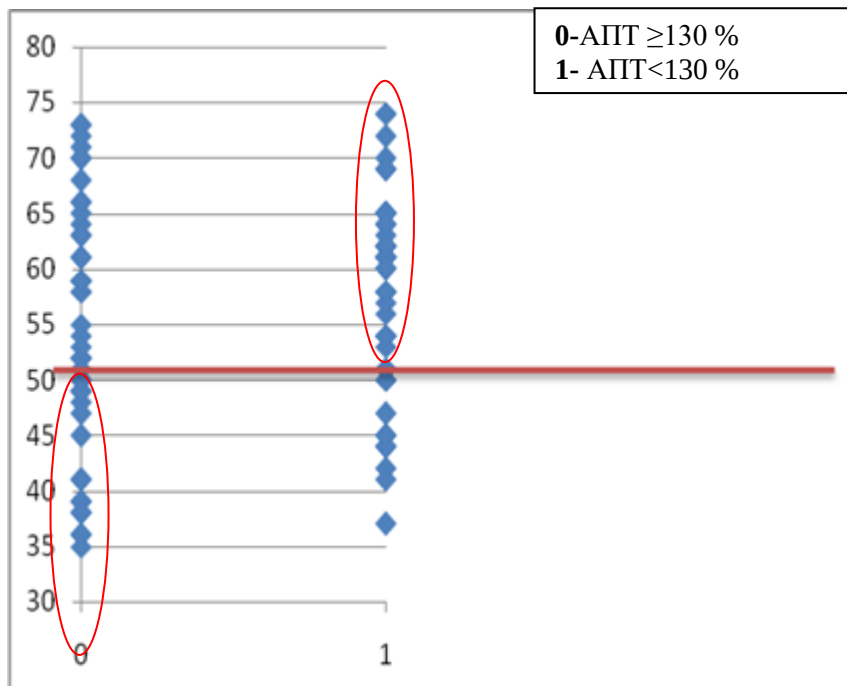


Рис. 3.7 Фактичні і порогові величини віку в пацієнтів із ампліфікацією пульсового тиску ≥ 130 % і < 130 %

Для кожного показника провели оцінку відношення шансів «потрапляння» пацієнта в групу з «несприятливим» рівнем АПТ (< 130 %) порівняно зі «сприятливим» (≥ 130 %) з використанням отриманих порогових

значень. Отримані результати свідчать про те, що статистично значуще зниження величини АПТ («несприятливе») може бути зумовлене зростом ≤ 170 см (відношення шансів (ВШ) – 4,55; 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 1,83–11,34; $p < 0,01$), вік ≥ 51 року (ВШ – 2,23; 95 % ДІ – 1,06–4,67; $p < 0,05$) та ЧСС ≤ 73 уд./хв (ВШ – 9,18; 95 % ДІ – 3,36–25,07; $p < 0,01$). Суттєвими були гендерні відмінності: у жінок частіше виявляли АПТ < 130 % (ВШ – 3,27; 95 % ДІ – 1,36–7,89; $p < 0,01$).

Величина АПТ статистично значущо відрізнялася в гендерних та вікових групах, а також у групах з різною ЧСС і зростом, тому ми використали ці показники в моделі логістичної регресії. Оскільки зріст корелював зі статтю, ми не використали цей показник у рівнянні. Стать було позначено «1» для чоловіків та «2» для жінок.

Формула багатофакторного логістичного регресійного аналізу, за допомогою якої визначено предиктори статистичної моделі прогнозу ($R^2 = 0,33$), має вигляд:

$$Y = 4,358 + 1,236 \times A - 0,102 \times B + 0,020 \times C,$$

де: Y – логіт-перетворення залежної ознаки; A – стать, B – ЧСС; C – вік.

Підставивши у рівняння регресії фактичні значення ЧСС, віку та статі, визначали значення Y . Вірогідність (P) виявлення «несприятливого» АПТ < 130 % розраховували за допомогою формули:

$$P = 1 / (1 + e^{-Y}),$$

де $e = 2,72$ (основа натурального логарифма).

Зіставлення фактичних та прогностичних оцінок дало змогу визначити **діагностичну точність моделі логістичної регресії**. Ймовірна частота безпомилкового прогнозу при її використанні становила 72,8 % (95 % ДІ – 64,8–79,6), **чутливість**, тобто вірогідність безпомилковості несприятливого прогнозу, – 71,6 % (95 % ДІ – 59,9–81,0), **специфічність**, тобто вірогідність безпомилкового визначення сприятливого прогнозу, – 73,9 % (95 % ДІ – 62,5–82,8).

Приклад. Жінка віком 60 років з ЧСС 65 уд./хв.

$$Y = 4,358 + (1,236 \cdot 2) - (0,102 \cdot 65) + (0,020 \cdot 60) = 1,4.$$

$$P = 1 / (1 + 2,72^{-1,4}) = 0,897.$$

Імовірність «несприятливого» АПТ у даної хворої (<130 %) дорівнює 89,7 %.

Таким чином, незалежними детермінантами величини АПТ як параметра, котрий залежить від пружно-еластичних властивостей артерій і аугментації пульсової хвилі, є вік, ЧСС та стать, що було висвітлено в наших роботах [132-137]. Використання цих детермінант у моделі логістичної регресії дає змогу прогнозувати у пацієнтів з АГ «несприятливе» щодо серцево-судинного ризику значення АПТ (< 130 %) з точністю 72,8 %.

Основні положення розділу та результати цієї частини дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Руденко ЮВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка змін показників брахіального й центрального артеріального тиску в різних категорій хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією та детермінанти ампліфікації пульсового тиску. Серце і судини. 2016;(1):37-45. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, висновки сформульовані з керівником, підготовлено текст статті до друку).
2. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка показників брахіального артеріального тиску та центрального аортального тиску в чоловіків та жінок різних вікових груп. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2012;(спецвип 3):185. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).
3. Шишкіна НВ. Взаємозв'язок між тиском ампліфікації та зростом і частотою серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою

- есенціальною артеріальною гіпертензією. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2014;(Спецвип 2):76-77.
4. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Залежність показників центрального аортального тиску від частоти серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2014;(Спецвип 2):77. (Здобувачем проведено відбір та обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез).
 5. Amosova K, Mishalov V, Rudenko Iu, Katsytadze I, Rokyta O, Shishkina N, Lazarev P, Lazareva K. Comparative assessment of central hemodynamic parameters in uncomplicated hypertension patients with different rest heart rate. *J Hypertens.* 2014 June;32 e-Suppl 1:438. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено текст тез до друку).
 6. Amosova K, Rudenko I, Shishkina N. Independent determinants of pulse pressure amplification values in uncomplicated hypertensives younger than 75 years. *J Hypertens.* 2015 June;33 e-Suppl 1:e183. (Здобувач провела обстеження пацієнтів, виконала статистичне опрацювання даних з аналізом результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено текст тез до друку).

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ ТА ЖОРСТКОСТІ СТІНКИ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

Поширеність МС, пов'язаного з високим ризиком ССУ, зростає у міру збільшення частоти ожиріння. Так, серед дорослого населення в США вона становить 24 % [105, 138-140]. МС незалежно асоціюється із прискоренням прогресування атеросклерозу та збільшенням жорсткості стінки судин, за даними визначення ШППХ [19, 125, 141, 142]. ЄТК запропоновано ШППХ понад 10 м/с як важливий маркер субклінічного ураження судин у пацієнтів з АГ [12]. За даними D.H. Lee та співавт., ШППХ понад 7,4 м/с дає змогу з чутливістю 66,7 % і специфічністю 47,6 % прогнозувати ймовірність МС [143]. Порівняльну оцінку ШППХ і показників ЦАТ у пацієнтів з АГ за наявності або відсутності МС з урахуванням статі не проводили. З огляду на значення статі як незалежної детермінанти АПТ, що було виявлено нами, науковий та практичний інтерес становить визначення гендерних відмінностей імовірного зв'язку змін показників пульсової хвилі у пацієнтів з МС, що було одним із завдань нашої роботи.

4.1. Порівняльна оцінка показників пульсової хвилі та жорсткості стінки артерій у пацієнтів з АГ за наявності метаболічного синдрому

Матеріалом цього етапу дослідження були 100 пацієнтів (54 % чоловіків та 46 % жінок) з есенціальною АГ віком від 35 до 75 років (середній вік $-(51,9 \pm 10,0)$ років). За критеріями, викладеними у підрозділі 2.2, МС було діагностовано в 40 (40 %) пацієнтів (основна група), решта склали групу порівняння. Характеристику груп наведено в табл. 4.1. Групи були порівнянними за віком, статтю, рівнем загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ШКФ та кількістю пацієнтів, які приймали β -адреноблокатори (всі $p > 0,05$). Пацієнти з МС мали більший ІМТ та ОТ, нижчий рівень ХС ЛПВЩ,

більший вміст тригліцеридів і глюкози в крові (всі $p < 0,05$), вищу ЧСС ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Клінічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності метаболічного синдрому

Показник	Хворі з МС (n = 40)	Хворі без МС (n = 60)
Кількість чоловіків	24 (60 %)	30 (50 %)
Кількість жінок	16 (40 %)	30 (50 %)
Вік, роки	50,5±10,0	53,3±10,0
ОТ, см	106,0±12,3*	95,1±12,5
ІМТ, кг/м ²	33,6±5,3*	28,4±4,1
Загальний холестерин, ммоль/л	6,0±1,2	6,2±1,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,1±0,9	4,3±1,0
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,0±0,2*	1,3±0,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,9±0,6*	1,4±0,7
Глюкоза, ммоль/л	6,3±1,0*	5,1±0,5
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	82,1±18,8	78,9±17,7
ЧСС, уд./хв	80,3±13,4*	74,0±9,1
Прийом β-адреноблокаторів	15 (37,5 %)	30 (50 %)

Примітка: * відмінність між показниками груп є статистично значущою ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз даних ДМАТ виявив, що обидві групи були співставними за середніми величинами АТ у всі періоди доби (всі $p > 0,05$, табл. 4.2), розмірами порожнин ЛШ, ЛП, правого шлуночка, товщиною стінок, ІММ ЛШ, показниками систолічної (ФВ, s' , E_{es}) і діастолічної (E , A , E/A , DT , $IVRT$, e' , E/e') функції ЛШ, шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_e) та E_a , за даними доплер-ЕхоКГ (усі $p > 0,05$, табл. 4.3 і 4.4).

Таблиця 4.2

Показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності метаболічного синдрому

Показник (мм рт. ст.)	Хворі з МС (n = 40)	Хворі без МС (n = 60)
САТ середньодобовий	144,3±19,0	146,7±15,1
САТ середньоденний	151,3±7,2	148,9±27,1
САТ середньонічний	136,3±22,7	138,9±18,7
ДАТ середньодобовий	88,0±10,8	89,1±9,5
ДАТ середньоденний	97,3±14,4	94,9±14,5
ДАТ середньонічний	78,3±15,3	83,6±11,8

Примітка: відмінність між показниками є статистично незначущою ($p>0,05$).

Таблиця 4.3

Показники морфо-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності метаболічного синдрому

Показник	Хворі з МС (n = 40)	Хворі без МС (n = 60)
Діаметр аорти, см	3,2±0,3	3,3±0,4
Діаметр ЛП, см	4,0±0,3	3,9±0,5
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	25,1±5,5	24,1±6,5
Товщина мішлуночкової перегородки, см	1,3±0,1	1,2±0,1
Товщина задньої стінки, см	1,2±0,1	1,1±0,1
ІММ ЛШ, г/м ²	121,5±16,7	118,9±29,5
КДР ЛШ, см	4,6±0,4	4,6±0,4

Продовження таблиці 4.3

Показник	Хворі з МС (n = 40)	Хворі без МС (n = 60)
КДР правого шлуночка, см	2,4±0,3	2,6±0,5
КДО ЛШ, мл	104,8±23,7	104,5±19,6
КСО ЛШ, мл	38,4±10,0	38,8±9,5
УІ, мл/ м ²	38,4±10,1	38,0±6,4
ФВ ЛШ, %	63,5±4,9	63,0±4,6
Е, см/с	59,7±16,8	65,8±17,1
А, см/с	79,1±13,5	74,5±13,7
Е/А, у.о.	0,75±0,18	0,93±0,32
DT, мс	214,5±65,8	212,0±54,6
IVRT, мс	106,7±12,5	102,5±12,8
s', см/с	8,4±1,5	8,4±1,3
e', см/с	10,1±2,7	11,2±2,8
a', см/с	13,8±2,5	14,1±2,9
Е/е', у. о.	6,0±1,8	6,2±1,7

Примітка: відмінність між усіма показниками груп є статистично незначущою ($p>0,05$). УІ – ударний індекс.

Таблиця 4.4

Показники шлуночково-артеріальної взаємодії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності метаболічного синдрому

Показник	Хворі з МС (n = 40)	Хворі без МС (n = 60)
Е _а , мм рт. ст./мл	2,1±0,5	2,1±0,4
Е _{ес} , мм рт. ст./мл	3,7±1,0	3,8±1,0
Е _а /Е _{ес} , у.о.	0,6±0,1	0,6±0,1

Примітка: відмінність між усіма показниками груп є статистично незначущою ($p>0,05$).

Величина центральних та брахіальних САТ, ДАТ, середнього АТ і ПАТ у пацієнтів обох груп статистично значущо не відрізнялись ($p>0,05$, табл. 4.5), але у пацієнтів з МС різниця між брахіальним та центральним САТ (Δ САТ) і ПАТ (Δ ПАТ) була більшою (на 24,6 і 23,0 % відповідно), а величина ІА та ТА – меншою (на 34,2 і 47,6 %), всі абсолютні значення були статистично значущими ($p<0,05$). За значенням ІА 75 групи статистично значущо не відрізнялися. Встановлено також підвищення ШППХ_{кф} (на 13,9 %), що свідчило про збільшення жорсткості стінки артерії [144].

Таблиця 4.5

Показники брахіального та центрального артеріального тиску та показників хвиль відбиття у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності метаболічного синдрому

Показник	Хворі з МС (n = 40)	Хворі без МС (n = 60)
Середній АТ, мм рт. ст.	116,5±12,0	119,7±12,0
ЦАТ, мм рт. ст.	111,5±11,7	115,2±12,1
бСАТ, мм рт. ст.	149,1±18,1	152,9±18,1
цСАТ, мм рт. ст.	133,9±16,7	140,7±17,4
Δ САТ, мм рт. ст.	15,2±5,7 *	12,2±5,7
бДАТ, мм рт. ст.	92,8±9,1	95,5±9,4
цДАТ, мм рт. ст.	93,4±8,9	96,4±9,5
брПАТ, мм рт. ст.	56,6±12,6	57,6±13,6
цПАТ, мм рт. ст.	40,2±10,4	44,1±12,7
Δ ПАТ, мм рт. ст.	16,6±6,0 *	13,5±5,7
АПТ, %	141,0±16,6 *	132,1±17,5
ІА, %	19,0±12,8 *	25,5±13,8
ІА 75, %	19,1±8,5	24,3±10,9
ТА, мм рт. ст.	8,2±6,3*	12,1±8,0
ШППХ _{кф} , м/с	8,1±1,4	7,5±2,0

Продовження таблиці 4.5

Показник	Хворі з МС (n = 40)	Хворі без МС (n = 60)
ШППХ _{кф} , м/с	9,0 ± 1,5*	7,9 ± 1,6
ED, м/с	281,9±26,9	290,8±37,7

Примітка: * відмінність між показниками груп є статистично значущою ($p < 0,05$). ED – час викиду (ejection duration)

За даними літератури, в пацієнтів з АГ жорсткість стінки аорти (за величиною ШППХ) асоціюється зі зростанням ІА – маркера часу і амплітуди хвиль відображень. У нашому дослідженні при збільшенні ШППХ_{кф} величина ІА була нижчою у пацієнтів з МС при порівнянних середніх значеннях ІА 75 ($p > 0,05$). Нижча величина ІА у хворих з МС асоціювалася зі збільшенням АПТ (на 6,7 %), що свідчило про зменшення аугментації пульсової хвилі.

Отримані результати відповідають даним G.P. Vyssoulis та співавт. щодо асоціації МС із підвищенням ШППХ, але не зі змінами величини ІА 75 [145]. Тоді як інші автори не виявили зв'язок МС зі змінами ІА та ШППХ. Дещо інші результати отримали P. Vágovičová та співавт. у дослідженні post-MONICA із залученням 936 пацієнтів з МС, 60 % з яких мали АГ. Установлено, що ТА і ІА були вищими в пацієнтів з МС, але відмінності не підтвердилися після коригування за віком, статтю та ЧСС [146].

Таким чином, у пацієнтів з МС, порівнянних за віком статтю, показниками ДМАТ, цСАТ, ДАТ, ПАТ з особами без МС, відзначено збільшення жорсткості стінки артерії за ШППХ_{кф} (на 13,9 %), яке асоціювалося із сприятливим зменшенням показників аугментації пульсової хвилі – ТА (на 46,7 %), ІА (на 34,2 %) і підвищенням АПТ (на 6,7 %). Імовірно, останньому сприяло збільшення ЧСС, яке за таких умов могло набути адаптивного характеру, і підтриманню на певному рівні шлуночково-артеріальної взаємодії.

4.2. Показники жорсткості стінки артерій та хвиль відбиття у хворих на артеріальну гіпертензію за наявності метаболічного синдрому залежно від статі

Для визначення імовірних статевих відмінностей у змінах показників аугментації та жорсткості у пацієнтів з АГ за наявності МС порівняно із його відсутністю пацієнтів розподілили на 4 групи за статтю та наявністю МС. Групи були порівнянними за віком, ІМТ, середнім АТ і ЧСС (усі $p > 0,05$). Жінки незалежно від наявності МС були нижчими порівняно з чоловіками ($p < 0,05$). Порівняно з чоловіками без МС жінки без МС мали менший ОТ та ШКФ (усі $p < 0,05$, табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Клінічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію різної статі залежно від наявності метаболічного синдрому

Показник	Чоловіки		Жінки	
	без МС (n = 30)	з МС (n = 24)	без МС (n = 30)	з МС (n = 16)
Вік, роки	51,1±10,1	48,2±11,2	55,6±9,6	54,3±6,8
ОТ, см	102,4±10,2	100,0±10,0	90,6±11,8 [#]	109,0±13,0
Зріст, см	176,9±6,4	177,5±3,6	164,3±6,6 [#]	164,0±6,7 *
ІМТ, кг/м ²	30,1±3,7	33,0±5,9	31,1±4,6	34,5±4,5
ШКФ, мл/(хв × ×1,73 м ²)	86,0±17,2	85,9±20,4	72,6±16,1 [#]	76,5±16,1
ЧСС, уд./хв	72,7±8,6	80,5±15,8	75,2±9,6	79,9±9,3

Примітка. Відмінність є статистично значущою ($p < 0,05$): * – між гендерними групами з МС; [#] – між гендерними групами без МС.

При порівняльному аналізі показників центральної гемодинаміки в хворих з АГ без МС виявилось, що у жінок цСАТ та цПАТ були вищими, ніж у чоловіків ($p < 0,05$, табл. 4.7). Така сама тенденція в хворих з МС не набула статистичної значущості, можливо, через малий розмір груп. Менші середні

величини Δ САТ, Δ ПАТ, АПТ та більші – ТА, ІА, ІА 75 у жінок порівняно з чоловіками, як за наявності МС, так і за його відсутності, можна вважати виявом більшої жорсткості стінки артерій ($p < 0,05$, табл. 4.7). Відмінності за змінами показників жорсткості стінки артерій та хвиль відбиття між групами з МС та без МС були вираженішими в підгрупі чоловіків ($p < 0,05$).

Таблиця 4.7

Показники брахіального, центрального АТ та відбиття пульсової хвилі у хворих на артеріальну гіпертензію різної статі залежно від наявності метаболічного синдрому

Показник	Чоловіки		Жінки	
	без МС (n = 30)	з МС (n = 24)	без МС (n = 30)	з МС (n = 16)
ЦАТ, мм рт. ст.	113,0±11,2	108,3±10,7	117,5±12,8	116,6±12,3
цСАД, мм рт. ст.	136,3±13,8	129,4±15,9	145,1±19,7 [#]	141,1±16,3
бСАД, мм рт. ст.	150,1±14,2	146,6±17,0	155,6±21,2	153,1±20,3
Δ САТ, мм рт. ст.	13,8±5,3 [°]	17,2±5,0	10,5±5,7 [#]	12,0±5,6 [*]
бДАД, мм рт. ст.	94,6±9,8	90,5±8,9	96,4±9,0	96,5±8,8
цПАД, мм рт. ст.	40,8±8,7	37,9±10,7	47,5±15,1 [#]	43,9±9,4
бПАД, мм рт. ст.	55,8±8,8	56,6±12,8	59,4±17,1	56,6±13,1
Δ ПАТ, мм рт. ст.	15,0±5,3	18,9±5,2	11,9±5,8 [#]	12,8±5,3 [*]
АПТ, %	138,6±17,1 [°]	149,0±15,6	127,2±16,3 [#]	129,0±9,8 [*]
ІА, %	19,1±10,9	13,7±11,3	32,0±13,5 [#]	27,6±10,6 [*]
ІА 75, мм рт.ст.	19,4±5,5	16,6±7,3	29,3±12,8 [#]	28,7±5,9 [*]
ТА, мм рт.ст.	8,3±5,9	5,8±5,6	15,9±8,4 [#]	12,3±5,5 [*]
ШППХ _{кр} , м/с	7,6±1,7	8,0±1,7	7,5±2,2	8,3±1,1
ШППХ _{кф} , м/с	8,0±1,4	8,9±1,6	7,8±1,7	9,1±1,3 [°]

Примітка. Відмінність є статистично значущою ($p < 0,05$): * – між гендерними групами з МС; [#] – між гендерними групами без МС. [°] – між групами однієї статі

При порівнянні гендерних груп з/без МС не виявлено суттєвої відмінності за ШПІХ_{кр}, але ШПІХ_{кф} була статистично значущо вищою в жінок з МС порівнянно з жінками без МС ($p < 0,05$).

У пацієнтів, як з МС, так і без такого, порівнянних за віком, ЧСС, середнім АТ, жіноча стать асоціювалась із меншою різницею між брахіальними і центральним САТ та ПАТ, АПТ, більшими значеннями ІА, ІА 75, ТА. Наявність МС асоціювалася зі збільшенням ШПІХ_{кф} у жінок і підвищенням АПТ ($p < 0,05$) та Δ САТ ($p < 0,05$) у чоловіків, що було продемонстровано в наших роботах [147-148].

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях:

1. Шишкіна НВ. Показники центральної гемодинаміки та судинної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності метаболічного синдрому. Серце і судини. 2017;(2):97-104.
2. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ. Статеві відмінності показників судинної жорсткості у хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. В: Лісовий ВМ, відп. редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвяч. пам'яті проф. В. М. Хворостінки (1939-2010) та 140-річчю з дня заснування каф. факультет. терапії (внутрішньої медицини № 3) Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2017 верес 7; Харків. Харків; 2017. с. 18-19. (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).

РОЗДІЛ 5.

СТАТЕВІ ТА ВІКОВІ ВІДМІННОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ПОКАЗНИКАМИ ВІДБИТТЯ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ ТА ЖОРСТКОСТІ СТІНКИ СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ТА СТАТІ

Неналежний контроль АТ у пацієнтів з АГ загрожує розвитком численних ускладнень, котрі спричиняють зростання захворюваності та смертності[149]. Одним з найпоширеніших ускладнень є СН. У більшості хворих з АГ, у яких розвивається СН, збережена ФВ ЛШ [150,151]. Значна поширеність, нез'ясованість і гетерогенність патофізіологічних механізмів розвитку та відсутність методів лікування з доведеною ефективністю зумовлюють медико-соціальне значення проблеми СН зі збереженою ФВ ЛШ, зокрема в пацієнтів з АГ [102,152,153].

Попередні клінічні дослідження показали, що властивості великих артерій, такі як жорсткість стінки та відбиття хвиль, можуть грати важливу роль у патофізіології СН, імовірно, через порушення шлуночково-артеріальної взаємодії [101,154]. Оскільки СН передуює бессимптомна дисфункція міокарда на тлі ремоделювання ЛШ, актуальним завданням було з'ясувати патофізіологічні механізми її формування, зокрема, наявність і значущість змін пружно-еластичних властивостей аорти і аугментації пульсової хвилі. Подібні роботи практично відсутні. Відома асоціація СН із збереженою ФВ ЛШ з віком та жіночою статтю у пацієнтів з АГ [102]. Результати нашого дослідження (див. розділ 3) продемонстрували вплив цих чинників на показники центральної гемодинаміки у хворих на АГ без серцево-судинних подій в анамнезі. У літературі майже відсутні дані щодо наявності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції ЛШ, центральної гемодинаміки, жорсткості стінки судин і шлуночково-

артеріальної взаємодії в пацієнтів з АГ залежно від віку та статі. З'ясувати це було одним із наших завдань.

Порівняння показників відбиття пульсових хвиль залежно від віку та статі було проведено у 142 пацієнтів (62 (43,7 %) чоловіка та 80 (56,3 %) жінок) віком від 35 до 75 років з АГ I-II стадії, 1–3-го ступеня. Середній вік хворих становив $(57,3 \pm 14,1)$ року. Тривалість АГ, за даними анамнезу, становила в середньому $(8,3 \pm 3,2)$ року.

Пацієнтів розподілили на групи за статтю і віком. Чоловіків віком ≤ 60 років було 36 (25,4 %), старше 60 років – 26 (18,2 %), жінок – відповідно 36 (25,4 %) і 44 (31 %). Чоловіки і жінки відповідних вікових груп були порівнянні за ОТ та рівнем глюкози натще ($p > 0,05$, табл. 5.1). Величина ІМТ у старших жінок була більшою, ніж у чоловіків тієї ж вікової групи, але не відрізнялася від показника молодших жінок ($p < 0,05$). У чоловіків похилого віку ІМТ був меншим, ніж у молодших чоловіків ($p < 0,05$). Чоловіки в обох вікових групах порівняно з жінками частіше палили та були вище зростом, але ІМТ та рівень загального холестерину в сироватці крові в чоловіків похилого віку були меншими за відповідні показники у молодших чоловіків та жінок тієї ж вікової групи (всі $p < 0,05$). ШКФ в обох гендерних групах була меншою в старших осіб ($p < 0,05$), а у молодших чоловіків – більшою, ніж у жінок тієї ж вікової групи ($p < 0,01$). Старші жінки частіше страждали на супутній ЦД 2 типу, ніж молодші жінки та чоловіки тієї ж вікової групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1

Клінічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статі та віку ($M \pm SD$)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤ 60 років (n = 36)	> 60 років (n = 26)	≤ 60 років (n = 36)	> 60 років (n = 44)
Вік, роки	$49,4 \pm 6,1$	$67,2 \pm 3,4$ *	$51,1 \pm 6,1$	$66,4 \pm 4,5$ *
Курці	14 (38,9 %)	6 (23,0 %)	2 (5,6 %) ^{##}	0 °

Продовження таблиці 5.1

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤60 років	>60 років	≤60 років	>60 років
ОТ, см	103,8±12,5	101,4±7,6	95,7±15,9	99,8±12,7
Маса тіла, кг	102,6±17,1	89,1±9,1 *	88,5±15,0 ^{##}	83,9±14,0
Зріст, см	177,6±5,8	175,6±4,9	165,8±5,4 ^{##}	163,2±5,3 ^{°°}
ІМТ, кг/м ²	32,6±5,2	28,4±3,1 *	31,9±5,6	31,2±4,9 °
Загальний холестерин, ммоль/л	5,9±1,4	5,3±1,5	6,0±1,0	6,4±1,4 °
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,3	5,8±1,0	6,1±1,8
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	89,2±13,8	66,2±17,0 *	75,4±16,5 ^{##}	65,7±12,8 *
ЦД 2 типу	8 (22,0 %)	3 (11,5 %)	4 (11,0 %)	14 (32,0 %) ^{*°}
ЧСС, уд./хв	71,7±11,7	67,5±11,0	75,9±12,7	68,0±8,5 *

Примітка. Відмінність є статистично значущою: * – порівняно з показником осіб відповідної статі віком ≤60 років (p<0,05); порівняно з показником чоловіків віком ≤60 років: # – p<0,05; ## – p<0,01; порівняно з показником чоловіків віком > 60 років: ° – p<0,05; °° – p<0,01.

Дані табл. 5.2 свідчать про те, що хворі всіх груп були порівнянні за величиною АТ у всі періоди доби, за даними ДМАТ (усі p>0,05) і величиною центрального і брахіального САТ (p>0,05, табл. 5.3). У жінок похилого віку порівняно з молодшими жінками була меншою величина цДАТ і більшою – цПАТ (p<0,05). У молодших жінок порівняно з чоловіками тієї ж вікової групи АПТ, ΔСАТ і ΔПАТ були меншими (p<0,05), тоді як значення ІА, ІА75 і ТА в обох вікових групах були меншими в чоловіків (p<0,01). Жінки віком <60 років, порівняно з чоловіками старшої вікової групи, мали подібні величини показників відбиття хвилі – ТА та АПТ (усі p>0,05), а ІА навіть вище на 19,4 % (p<0,05).

Таблиця 5.2

Показники добового моніторингу артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку та статті (M±SD)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤60 років (n = 36)	>60 років (n = 26)	≤60 років (n = 36)	>60 років (n = 44)
САТ середньодобовий	146,3±16,9	146,5±11,7	145,3±14,7	146,4±16,8
САТ середньоденний	149,4±16,7	152,2±49,3	149,6±18,3	151,6±17,8
САТ середньонічний	140,0±10,6	144,0±20,3	132,6±17,0	135,9±16,4
ДАТ середньодобовий	92,4±9,9	86,9±0,1	88,2±8,3	86,5±11,8
ДАТ середньоденний	92,1±10,0	90,1±22,3	96,0±2,9	90,3±13,7
ДАТ середньонічний	88,5±9,3	84,5±11,3	79,8±11,1	80,6±14,5

Примітка: відмінність між усіма показниками груп є статистично незначущою ($p>0,05$).

Таблиця 5.3

Показники артеріального тиску, відбиття пульсових хвиль та жорсткості артеріальної стінки в хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку та статті

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤60 років (n = 36)	>60 років (n = 26)	≤60 років (n = 36)	>60 років (n = 44)
ЦАТ, мм рт. ст.	114,1±12,9	110,5±13,2	112,7±13,2	109,6±14,6
бСАТ, мм рт. ст.	151,2±18,8	149,7±18,3	148,3±19,0	147,2±23,8
цСАТ, мм рт. ст.	136,8±18,7	138,1±16,6	138,1±17,2	137,3±21,8
ΔСАТ, мм рт. ст.	14,7±6,1	12,0±5,3	10,2±6,0 [#]	10,2±5,3
бДАТ, мм рт. ст.	94,4±10,9	91,3±10,1	94,1±11,0	87,7±12,1 *
цДАТ, мм рт. ст.	95,4±11,0	92,0±10,4	95,2±11,1	88,4±12,3 *
бПАТ, мм рт. ст.	56,8±11,7	58,4±12,8	54,2±11,9	59,5±16,9
цПАТ, мм рт. ст.	41,2±11,4	45,9±10,4	42,8±9,5	48,9±14,8 *

Продовження таблиці 5.3

ΔПАТ, мм рт. ст.	16,0±6,0	12,9±5,2 *	11,4±6,3 [#]	11,0±5,6
АПТ, %	140,3±19,4	127,9±13,3 *	127,7±15,9 [#]	123,0±11,0
ІА, %	19,5±11,4	24,1±10,5	29,9±12,5 ^{##о}	32,3±8,3 ^{оо}
ІА 75, %	19,0±9,7	22,8±6,1	28,1±10,5 [#]	28,7±6,7 ^{оо}
ТА, мм рт. ст.	8,8±7,1	11,3±6,0	12,9±5,8 [#]	16,3±7,5 ^{*оо}
ШППХ кф, м/с	9,4±1,4	10,9±2,7 *	9,2±2,4	10,2±2,2

Примітка. Відмінність є статистично значущою: * – порівняно з показником осіб відповідної статі віком ≤ 60 років ($p < 0,05$); порівняно з показником чоловіків віком ≤ 60 років: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; порівняно з показником чоловіків віком > 60 років: ° – $p < 0,05$; °° – $p < 0,01$.

У чоловіків старшого віку порівняно з молодшими виявлено меншу ΔПАТ і АПТ, а також більшу ШППХкф (усі $p < 0,05$). Старші жінки відрізнялись від молодших більшою величиною ТА ($p < 0,05$).

Отримані результати щодо більшої величини параметрів хвилі відбиття у жінок порівняно з чоловіками та відсутності значущої відмінності за середньою ШППХ узгоджуються з даними С.М. McEniery [62], а відсутність відмінності за ШППХ між чоловіками і жінками з АГ різного віку – з даними, отриманими у великій групі здорових осіб з нормальним АТ [62], результатами дослідження С. Shim та співавт. [131].

Таким чином, результати порівняння показників брахіального АТ, зокрема ДМАТ та апланаційної тонометрії в гендерних та вікових групах підтверджують і доповнюють результати багатофакторного аналізу про незалежний зв'язок АПТ з віком та статтю (див. розділ 3). Меншу АПТ відзначено у молодших жінок порівняно з чоловіками тієї ж вікової групи. Молодші жінки не відрізнялися за цим показником від осіб обох статей віком понад 60 років. За відсутності відмінностей між гендерними та віковими групами за брахіальним і центральним САТ, бПАТ, між чоловіками і жінками одного віку та між віковими групами жінок за ШППХкф відзначено

збільшення показників аугментації ТА і ІА 75 ($p < 0,05-0,01$) і ТА у жінок з віком ($p < 0,05$).

Середні величини показників морфо-функціонального стану ЛШ і шлуночково-артеріальної взаємодії за даними доплер-ЕхоКГ наведено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Показники ЕхоКГ у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку та статті

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤60 років (n = 36)	>60 років (n = 26)	≤60 років (n = 36)	>60 років (n = 44)
Діаметр аорти, см	3,5±0,4	3,5±0,4	3,1±0,3 [#]	3,2±0,3 [°]
Індекс об'єму ЛП, см	27,3±7,7	28,2±6,2	22,8±6,3 [#]	23,7±7,8 [°]
ІММ ЛШ, г/м ²	130,7±33,5	132,5±31,6	112,3±22,0 [#]	125,2±23,7 [*]
ВТС ЛШ	0,53±0,06	0,55±0,09	0,49±0,05 [#]	0,52±0,07 [*]
Е, см/с	68,4±14,4	60,9±14,4	75,5±18,0	68,3±16,0
А, см/с	78,4±14,8	78,1±15,9	79,5±14,6	84,1±12,2
Е/А, у.о.	0,87±0,25	0,78±0,28	0,95±0,31	0,81±0,25 [*]
DT, мс	225,9±70,5	239,0±72,1	205,3±67,2	238,8±67,0 [*]
IVRT, мс	105,9±12,0	111,4±30,2	102,7±15,2	108,1±12,7
s', см/с	8,3±1,4	8,8±2,2	8,2±1,3	7,9±1,1
a', см/с	13,6±2,2	13,3±2,7	14,2±3,2	14,2±3,2
e', см/с	7,9±2,5	6,8±2,3	9,4±2,7	7,4±2,4 [*]
Е/е', у.о.	8,6±2,0	8,9±2,9	8,0±1,6	9,2±2,7 [*]
КДО, мл	119,7±25,1	98,6±18,3 [*]	97,1±17,1 [#]	92,0±19,1
КСО, мл	45,1±14,7	35,4±8,7 [*]	37,1±8,9 [#]	34,3±9,1
ФВ, %	62,4±5,3	64,1±3,9	61,8±3,8	62,7±4,2
Е _а , мм рт.ст./мл	1,9±0,5	2,1±0,4	2,2±0,4 [#]	2,4±0,4 [°]

Продовження таблиці 5.4

E_{es} , мм рт.ст./мл	$3,2 \pm 1,0$	$3,7 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,9^{\#}$	$4,0 \pm 1,0$
E_a/E_e , у.о.	$0,59 \pm 0,10$	$0,57 \pm 0,09$	$0,58 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,11$

Примітки. Відмінність є статистично значущою: * – порівняно з показником осіб відповідної статі віком ≤ 60 років ($p < 0,05$); порівняно з показником чоловіків віком ≤ 60 років: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; порівняно з показником чоловіків віком > 60 років: ° – $p < 0,01$.

ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка.

У чоловіків порівняно з жінками незалежно від віку виявлено більшу величину індексу об'єму ЛП, діаметр висхідного відділу аорти, а в молодшій віковій групі – ІММ ЛШ і відносної товщини стінки ЛШ (усі $p < 0,05$; див. табл. 5.4). Жінки похилого віку порівняно з молодшими мали більші значення ІММ ЛШ, ВТ СЛШ, ДТ, E/e' та меншу величину відношення E/A та e' (усі $p < 0,05$; див. табл. 5.4). У старших чоловіків виявлено менші величини КДО і КСО порівняно з молодшими та відмінність за цими показниками від жінок молодшої групи (всі $p < 0,05$; див. табл. 5.4).

При порівнянних показниках E_a/E_e в осіб обох статей у молодших жінок були більшими величини E_a та E_{es} ($p < 0,05$), а в жінок похилого віку – величина E_a (усі $p < 0,05$). Це свідчить про більший артеріальний еластанс у жінок порівняно з чоловіками, починаючи із середнього віку, при порівнянних величинах ШППХкф, і, ймовірно, сприяє збільшенню аугментації пульсової хвилі (за ТА і ІА) у молодшому віці. Підвищення E_{es} у молодих жінок порівняно з чоловіками, ймовірно, має компенсаторний характер і забезпечує підтримання шлуночково-артеріальної взаємодії (за E_a/E_{es}) та КДТ ЛШ (за E/e'), а також збереження насосної функції ЛШ.

Для виявлення взаємозв'язку між показниками діастолічної функції, жорсткості стінки артерій та центральної гемодинаміки, а також сили і напрямку зв'язку між ними провели кореляційний аналіз (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Кореляції між показниками артеріального тиску, хвиль відбиття, жорсткості артеріальної стінки та діастолічної функції у хворих з АГ різного віку та статі

Показник		Чоловіки				Жінки			
		≤60 років (n = 36)		>60 років (n = 26)		≤60 років (n = 36)		>60 років (n = 44)	
Індекс		r	p	r	p	r	p	r	p
Індекс об'єму ЛП	цСАТ	-0,05	0,798	0,33	0,323	0,31	0,195	0,65	0,007
	бСАТ	-0,12	0,542	0,49	0,122	0,43	0,065	0,59	0,02
	цДАТ	-0,09	0,656	-0,06	0,856	0,08	0,743	-0,15	0,56
	бДАТ	-0,04	0,838	-0,06	0,855	0,17	0,476	-0,1	0,709
	цПАТ	0,01	0,994	0,51	0,107	0,36	0,129	0,7	0,002
	бПАТ	-0,10	0,605	0,74	0,009	0,45	0,054	0,63	0,009
	АПТ	-0,14	0,474	0,01	0,990	0,14	0,566	-0,38	0,14
	ІА	0,01	0,991	-0,12	0,714	-0,18	0,462	0,29	0,27
	ІА 75	0,30	0,261	-0,33	0,468	0,45	0,198	-0,08	0,81
	ТА	0,01	0,987	0,05	0,877	0,07	0,784	0,65	0,009
	ШППХ _{кф}	-0,23	0,337	0,12	0,786	-0,28	0,27	-0,07	0,802
Е/А	цСАТ	-0,04	0,811	0,46	0,035	0,03	0,902	-0,01	0,99
	бСАТ	-0,17	0,354	0,26	0,254	-0,13	0,582	-0,08	0,697
	цДАТ	-0,12	0,493	-0,02	0,904	0,06	0,795	0,12	0,549
	бДАТ	-0,10	0,588	-0,01	0,964	0,06	0,807	0,13	0,542
	цПАТ	0,05	0,78	0,61	0,004	-0,03	0,896	-0,1	0,614
	бПАТ	-0,09	0,613	0,31	0,159	-0,21	0,368	-0,17	0,414
	АПТ	-0,10	0,582	-0,58	0,006	-0,22	0,349	-0,13	0,518
	ІА	0,13	0,456	0,6	0,004	0,06	0,793	0,08	0,691
	ІА 75	-0,05	0,823	0,37	0,188	-0,22	0,517	-0,05	0,825
	ТА	0,16	0,376	0,71	0,001	0,06	0,79	-0,01	0,953
	ШППХ _{кф}	-0,21	0,357	0,24	0,383	0,53	0,025	-0,16	0,48

Продовження таблиці 5.5

		Чоловіки				Жінки			
		≤60 років (n = 36)		>60 років (n = 26)		≤60 років (n = 36)		>60 років (n = 44)	
		r	p	r	p	r	p	r	p
e'	цСАТ	0,13	0,505	0,40	0,071	-0,04	0,858	-0,01	0,968
	бСАТ	0,12	0,522	0,33	0,134	-0,17	0,45	0,11	0,606
	цДАТ	0,03	0,888	0,32	0,150	-0,08	0,724	0,08	0,715
	бДАТ	0,07	0,704	0,33	0,144	-0,12	0,612	0,04	0,834
	цПАТ	0,14	0,461	0,16	0,487	0,04	0,878	-0,07	0,732
	бПАТ	0,10	0,591	0,11	0,621	-0,12	0,592	0,07	0,745
	АПТ	0,04	0,84	-0,07	0,760	-0,19	0,406	0,25	0,245
	ІА	0,11	0,568	-0,01	0,978	0,05	0,824	-0,19	0,374
	ІА 75	-0,02	0,944	-0,14	0,623	-0,32	0,336	0,13	0,597
	ТА	0,13	0,498	0,05	0,807	0,06	0,788	-0,14	0,509
	ШППХ _{кф}	-0,05	0,847	-0,1	0,709	0,39	0,111	-0,47	0,043
E/e'	цСАТ	-0,15	0,434	-0,03	0,873	0,20	0,384	0,05	0,807
	бСАТ	-0,22	0,246	-0,13	0,567	0,18	0,428	-0,02	0,907
	цДАТ	-0,24	0,196	-0,4	0,067	0,15	0,516	-0,03	0,873
	бДАТ	-0,25	0,176	-0,41	0,062	0,16	0,491	-0,01	0,934
	цПАТ	0,03	0,864	0,38	0,089	0,12	0,614	0,08	0,697
	бПАТ	-0,02	0,922	0,2	0,381	0,11	0,64	-0,01	0,968
	АПТ	-0,19	0,325	-0,44	0,049	-0,01	0,961	-0,21	0,327
	ІА	0,02	0,905	0,41	0,011	0,05	0,817	0,17	0,419
	ІА 75	0,31	0,215	0,52	0,054	0,47	0,149	-0,07	0,77
	ТА	0,04	0,836	0,43	0,007	0,14	0,558	0,16	0,451
	ШППХ _{кф}	-0,07	0,749	0,4	0,134	-0,02	0,941	0,20	0,381

Примітка: виділено статистично значущі кореляції.

Не виявлено зв'язків між показниками діастолічної функції та жорсткості стінки судин, а також між показниками діастолічної функції та відбиття

пульсової хвилі в чоловіків і жінок, молодших за 60 років, за винятком прямої кореляції між ШППХ і величиною E/A в молодших жінок ($r = +0,53$, $p = 0,025$).

У групах жінок похилого віку встановлено прямо кореляційний зв'язок середньої сили між індексом об'єму ЛП і центральним та брахіальним САТ і ПАТ, ТА, а в чоловіків тієї ж вікової групи – лише з бПАТ ($p = 0,009$, див. табл. 5.5). Величина індексу об'єму ЛП як у старших, так і в молодших жінок, була меншою, ніж у тієї ж вікової групи (див. табл. 5.4). Ці дані дещо відрізняються від результатів єдиного наявного в літературі подібного дослідження гендерних відмінностей (2014). М. Сапера та співавт. [155], обстежили понад 1200 чоловіків і жінок з нормальним та підвищеним АТ (бСАТ – $(134,9 \pm 22,1)$ та $(138,4 \pm 27,1)$ мм рт. ст.) середнім віком $(52,4 \pm 12,9)$ та $(51,9 \pm 12,6)$ року відповідно. За їх даними, діаметр ЛП корелював прямо пропорційно зі ШППХ та ІА як у чоловіків, так і у жінок, проте сила кореляційних зв'язків була слабкою. Однак у цьому дослідженні на відміну від нашого пацієнтів не розподілили за віком та рівнем АТ, а розмір ЛП визначали за діаметром, а не за індексом його об'єму. До того ж в осіб обох статей, яких залучили до дослідження [155], ІМТ у середньому становив (25 кг/м^2) , тоді як більшість наших пацієнтів мали ожиріння або надмірну масу тіла, що є більш реалістичним для хворих з АГ (табл. 5.1). На відміну від наших результатів у дослідженні М. Сапера та співавт. [155] було виявлено значний обернено пропорційний зв'язок між ІА та E/A в нормотензивних чоловіків і жінок, але не в пацієнтів з АГ. Не встановлено значного взаємозв'язку між ІА та статтю в загальній моделі, що підтверджує думку авторів про те, що сила зв'язку між ІА і E/A аналогічна в осіб обох статей. У цьому ж дослідженні в однофакторному та багатофакторному аналізі було доведено відсутність гендерних відмінностей у силі асоціації ІА з параметрами діастолічної функції.

Так само, як і М. Сапера та співавт. [155], але в старших жінок ми виявили обернено пропорційний зв'язок середньої сили між ШППХ та e' ($r = -0,47$, $p = 0,043$). Схожі дані отримали корейські дослідники на чолі з Н-Л. Кім [156],

котрі за даними обстеження понад 800 осіб із загальної популяції як з АГ, так і без такої, в яких САТ у середньому не перевищував 134 мм рт. ст., а ДАТ – 77,9 мм рт. ст., встановили взаємозв'язок між жорсткістю стінки судин за даними плече-гомількової ШППХ та показниками діастолічної функції ЛШ, зокрема величиною e' , у жінок старше 65 років [156]. На відміну від H-L. Kim та співавт. [156], ми встановили кореляцію середньої сили між ШППХ і Е/А в молодших жінок. Такі дані можуть бути свідчити, що в жінок похилого віку з нормальним та підвищеним АТ у патогенезі порушення діастолічної функції можуть бути задіяні схожі механізми, тоді як у молодших жінок з неконтрольованою АГ збільшення жорсткості стінки артерій може чинити більш значний вплив на процеси наповнення і розслаблення ЛШ. Як серед наших пацієнтів (див. табл. 5.1), так і у когорті корейських пацієнтів, частота ЦД 2 типу була більшою серед старших жінок, а рівень центрального і брахіального АТ та АТ впродовж усієї доби за даними ДМАТ – порівнянним (див. табл 5.2 і 5.3) [156]. Проте, слід враховувати етнічні відмінності та застосування інших методів визначення судинної жорсткості.

Наші дані щодо наявності кореляції між ШППХ і e' у жінок похилого віку узгоджуються з результатами U. Seeland та співавт., котрі за даними обстеження 965 мешканок Берліна віком від 25 до 75 років дійшли висновку щодо асоціації ознак порушення діастолічної функції (за Е/А та e'), не тільки із старшим віком та більшим ОТ (>80 см), а і зі зростанням ШППХ ($\geq 9,7$ м/с) у багатофакторному регресійному аналізі [157].

Виявили обернено пропорційну кореляцію e' з ШППХ у жінок старше 60 років, а в групі чоловіків старше 60 років – кореляції між Е/ e' та ТА і ІА, між Е/А та АПТ, ТА і ІА ($p < 0,01$, див. табл. 5.5). Як і в нашому дослідженні, в роботі С. Shim та співавт. [131], зріст був значно нижче у жінок, ніж у чоловіків. Виявлену тісну асоціацію зросту з показниками центральної гемодинаміки і діастолічної функції. Однак зв'язок між АПТ і швидкістю e' був значущим навіть після контролю конфаундерів, зокрема зросту. Таким чином, за результатами цього дослідження асоціації між показниками

центрального тиску і параметрами діастолічної функції у жінок не можуть бути пояснені лише різницею у зрості. Отримані нами результати певною мірою відрізняються від С. Shim та співавт.[131], які виявили зв'язок АПТ з e' у жінок, але не в чоловіків. У цьому дослідженні інші параметри жорсткості стінки артерій і відбиття хвилі (наприклад, ШППХ, ІА і цПАТ) не були пов'язані з діастолічною функцією в чоловіків та жінок навіть в однофакторному аналізі, тоді як у когорті обстежених нами пацієнтів виявлено асоціації між параметрами E/e' та E/A , але лише в групі чоловіків похилого віку. На відміну від нашого дослідження у корейському не враховували вік, у більшості пацієнтів АТ, імовірно, був контрольованим, оскільки САТ становив у середньому (129 ± 16) і (130 ± 18) мм рт.ст. у чоловіків і жінок відповідно, ДАТ – (78 ± 10) і (77 ± 11) мм рт.ст. ($p > 0,05$), а величина ІМТ – близько 25 кг/м^2 .

Так само, як і в нашому дослідженні, С. Russo та співавт. [158] у осіб загальної популяції віком понад 70 років виявили кореляцію між показниками жорсткості стінки артерій та діастолічної функції (e' та E/e'), але вони не відрізнялися у чоловіків і жінок, хоча в жінок відзначено більшу жорсткість стінки артерії та більші порушення діастолічної функції ЛШ. У залучених Russo та співавт. пацієнтів на відміну від наших хворих величини центрального та брахіального АТ були в межах цільових.

Таким чином, при порівняннях значення центрального та брахіального АТ, зокрема показників ДМАТ, більшу жорсткість стінок судин і аугментація (за ТА, ІА, АПТ, E_a) відзначали у жінок, починаючи з віку до 60 років. За відсутності СН це асоціювалося із гендерними відмінностями за показниками діастолічної дисфункції ЛШ з урахуванням віку, зокрема, e' , E/e' , E/A , DT, E_a/E_e . У жінок незалежно від віку ШППХ корелювала з показниками діастолічної функції ЛШ на відміну від чоловіків обох вікових категорій.

У хворих жінок віком понад 60 років індекс об'єму ЛП як непрямий показник діастолічної функції ЛШ прямо пропорційно корелював з величинами центрального і брахіального САТ і ПАТ, ТА, а в чоловіків такого

ж віку – з бПАТ, тоді як у молодших пацієнтів обох статей зв'язок між величиною ЛП та показниками центральної гемодинамики і відбиття пульсової хвилі був відсутній.

Серед пацієнтів з АГ з зіставним рівнем центрального та брахіального САТ і АТ за даними ДМАТ кореляції між показниками відбиття пульсової хвилі (ТА, ІА, АПТ) та діастолічної функції ЛШ (E/A , E/e') встановлено лише у чоловіків віком понад 60 років. Виявлені нами гендерні та вікові відмінності у результатах кореляційного аналізу можуть свідчити про відмінності в механізмах формування діастолічної дисфункції і в подальшому – СН у пацієнтів з АГ що було висвітлено в наших наукових працях [133, 159].

Основні положення розділу та результати цього фрагменту дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарева КП, Лисак ЗВ. Статеві та вікові відмінності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією. Укр. кардіол. журн. 2017;(4):52-62. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
2. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка показників брахіального артеріального тиску та центрального аортального тиску в чоловіків та жінок різних вікових груп. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2012;(спецвип 3):185. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).

РОЗДІЛ 6.

ПОКАЗНИКИ ШЛУНОЧКОВО-АРТЕРІАЛЬНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ТА ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ І ШВИДКОСТІ ПОШИРЕННЯ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ У ПАЦІЄНТІВ З АГ З ДІАСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛШ ТА У ХВОРИХ З СН З ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛШ $\geq 50\%$ ТА 40-49%

АГ є одним з найважливіших чинників серцево-судинного ризику в загальній популяції та у хворих із серцево-судинними захворюваннями, а також однією з основних причин розвитку СН [160].

Від СН страждає 1-2 % дорослого населення розвинених країн [102]. За даними багатьох досліджень, майже у половини пацієнтів СН розвивається за відсутності порушень систолічної функції ЛШ [151, 161-163]. Діастолічну дисфункцію, часто притаманну пацієнтам з АГ, визнано значущою складовою СН зі збереженою ФВ ЛШ [152]. Ймовірність виникнення цього патологічного стану зростає в разі поєднання ЧР СН із підвищеною жорсткістю стінок великих артерій [164,165]. Отже, безсимптомних пацієнтів з нормальною скоротливістю ЛШ, в яких за відсутності структурних захворювань серця встановлено ознаки діастолічної дисфункції та значної жорсткості стінок артерій, можна розглядати як осіб із високим ризиком розвитку СН зі збереженою ФВ.

Актуальність цієї проблеми пояснюється тим, що діастолічна функція ЛШ також є показником підвищеної смертності від СН [166] і на думку деяких авторів, частина негативних наслідків підвищеної жорсткості артерій діє через діастолічну дисфункцію. Проте механізми, за допомогою яких збільшена жорсткість стінки артерій призводить до діастолічної дисфункції, недостатньо вивчено.

J.M. Tartière та співавт. [167] і T. Weber та співавт. [168] показали, що у пацієнтів середнього та старечого віку з АГ підвищена жорсткість стінок

артерій та показники хвиль відбиття можуть бути незалежно пов'язані з порушенням як діастолічної, так і систолічної функції ЛШ.

Досліджень показників хвиль відбиття, шлуночково-артеріальної взаємодії та жорсткості стінки артерії у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ достатньо багато, натомість робіт, в яких би вивчалася група хворих з СН з ФВ 40-49% мало. Зазвичай такі дослідження проведені у пацієнтів з невисоким САТ, що ускладнює порівняння з хворими на СН зі збереженою ФВ ЛШ. Дослідження з участю пацієнтів, порівнянних за віком, статтю й АТ відсутні.

Одним із завдань нашого дослідження було проведення порівняльного аналізу показників шлуночково-артеріальної взаємодії, ЦАТ і хвиль відбиття пацієнтів з АГ 1-2-го ступеня, залежно від наявності або відсутності порушення діастолічної функції ЛШ та пацієнтів з АГ і СН із ФВ ЛШ >50 та 40–49 %, співставних за віком, статтю і величиною бСАТ та ЧСС.

6.1. Порівняльна оцінка показників пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції

Із 165 пацієнтів з підвищенням АТ 1-2-го ступеня, залучених у дослідження, за принципом клінічної співставності (за віком, ШКФ, ЧСС та брахіальним АТ з підвищенням АТ 1–2-го ступеня) відібрали 70, порівнянних за характеристиками, які, за результатами нашої роботи (див. розділи 3 і 5), здатні впливати на показники пульсової хвилі. За даними доплер-ЕхоКГ і критеріями, наведеними в розділі 2, у 35 пацієнтів було встановлено діастолічну дисфункцію ЛШ, у решти вона була відсутня. Середній вік залучених до цього дослідження хворих становив $(63,0 \pm 10,5)$ року (від 35 до 75 років), а тривалість захворювання за даними анамнезу – $(10,7 \pm 4,5)$ року.

Обидві групи були порівнянними за віком, співвідношенням статей, масою тіла, зростом, ІМТ, ОТ, ШКФ. Групи не відрізнялися за часткою

пацієнтів з ЦД 2 типу, тих, хто отримував антигіпертензивну терапію, та хворих, які мали контрольовану АГ на тлі лікування. Більшість пацієнтів були чоловіками (65,7 %). Багато пацієнтів страждали на ожиріння, зокрема 48,6 % з діастолічною дисфункцією ЛШ та 34,3 % – без такої ($p>0,05$, див. табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Клінічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка ($M\pm SD$)

Показник	Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)	Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)
Вік, роки	63,1 $\pm$ 10,7	62,9 $\pm$ 10,6
Чоловіків	23 (65,7 %)	23 (65,7 %)
Жінок	12 (34,3 %)	12 (34,3 %)
ОТ, см	105,7 $\pm$ 6,5	100,29 $\pm$ 10,5
Зріст, см	172,5 $\pm$ 7,8	170,4 $\pm$ 7,9
ІМТ, кг/м ²	31,1 $\pm$ 4,5	31,4 $\pm$ 4,5
Загальний холестерин, ммоль/л	6,1 $\pm$ 1,21	5,7 $\pm$ 1,4
Глюкоза, ммоль/л	6,6 $\pm$ 2,4	6,3 $\pm$ 1,7
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	72,1 $\pm$ 21,1	72,0 $\pm$ 15,7
ЦД 2 тип	7 (20 %)	5 (14,3 %)
Кількість хворих, які отримують антигіпертензивне лікування	32 (91,4 %)	29 (82,9 %)
Кількість хворих з контрольованою АГ на тлі лікування	12 (34,3 %)	12 (34,3 %)

Примітка: відмінність між усіма показниками груп є статистично незначущою ($p>0,05$).

Таблиця 6.2

Показники відбиття пульсової хвилі та жорсткості артеріальної стінки у хворих з артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка ($M \pm SD$)

Показник	Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)	Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)
ЧСС, уд./хв	69,4±13,4	68,3±12,1
Середній АТ, мм рт. ст.	103,8±14,7	104,7±11,5
бСАТ, мм рт. ст.	140,5±20,8	140,1±18,7
цСАТ, мм рт. ст.	129,6±20,0	128,8±16,5
бДАТ, мм рт.ст.	84,9±13,3	85,3±9,9
цДАТ, мм рт.ст.	85,5±13,1	85,8±10,1
бПАТ, мм рт.ст.	56,2±±14,6	54,9±14,9
цПАТ, мм рт.ст.	44,4±14,2	42,9±13,7
АПТ, %	128,4±16,0	130,8±18,0
ІА, %	26,2±10,7	25,8±11,9
ІА 75 уд/хв, %	25,4±7,7	21,4±9,6
ТА, мм рт.ст.	11,9±8,0	11,6±7,8
ШППХ кф, м/с	9,6±2,5	8,4±1,9 *

Примітка: * відмінність між показниками груп є статистично значущою ($p < 0,05$).

Такі дані отримано нами вперше. Обидві групи пацієнтів були порівнянні за величиною брахіального та центрального САТ, ДАТ, ПАТ, середнім АТ та ЧСС. Більшості хворих на момент залучення у дослідження було призначено антигіпертензивну терапію, результатом котрої є відносно невисокий середній рівень брахіального АТ. Між пацієнтами обох груп не виявлено статистично значущої відмінності щодо величини показників хвиль

відбиття (ТА, ІА, ІА 75, АПТ), проте значення ШППХ_{кф} у хворих з діастолічною дисфункцією було вищим ($p < 0,05$; табл. 6.2).

Підвищення ШППХ відзначено Т. Weber та співавт., котрі вивчали параметри жорсткості стінки судин у хворих на СН зі збереженою ФВ ЛШ та без такої [169]. На відміну від цього дослідження, ми аналізували дані пацієнтів порівнянних за віком, співвідношенням статей, ЧСС і брахіальним АТ, тобто за чинниками, котрі могли б вплинути на величину показників центральної гемодинаміки та жорсткості стінки судин без СН і з нижчим рівнем САТ, який дорівнював 147 мм рт. ст. у дослідженні Т. Weber [169]. У зазначене дослідження було залучено 16,5 % пацієнтів без АГ на відміну від нашої когорти хворих.

Обидві групи не відрізнялися за ІММ ЛШ, діаметром аорти, Е, А, Е/А, DT та IVRT, швидкістю руху кільця мітрального клапана у систолу, розмірами порожнини і ФВ ЛШ. У пацієнтів з діастолічною дисфункцією виявлено більші розміри ЛП, а також вищі значення e' та E/e' (усі $p < 0,01$; табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Показники доплер-ЕхоКГ у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка ($M \pm SD$)

Показник	Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)	Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)
Аорта діаметр, см	3,4 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,4
Діаметр ЛП, см	4,3 $\pm$ 0,4 *	4,0 $\pm$ 0,4
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	36,6 $\pm$ 5,0 **	25,3 $\pm$ 5,1
ІММ ЛШ, г/м ²	127,5 $\pm$ 28,1	123,3 $\pm$ 20,2
Е, см/с	60,6 $\pm$ 13,3	61,0 $\pm$ 17,2
А, см/с	79,0 $\pm$ 13,3	78,4 $\pm$ 14,1
Е/А	0,77 $\pm$ 0,20	0,78 $\pm$ 0,30

Продовження таблиці 6.3

Показник	Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)	Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)
DT, мс	238,8±75,9	229,8±68,1
IVRT, мс	106,8±14,6	108,7±26,2
s', см/с	8,5±1,5	8,1±1,6
e', см/с	6,2±2,4 **	9,4±2,2
a', см/с	12,4±2,2	13,3±2,1
E/e', у. о.	9,8±4,0 **	6,5±2,0
КДО, мл	97,0±23,8	99,0±20,8
КСО, мл	36,4±11,2	36,4±10,5
УО, мл	60,6±12,4	62,6±11,3
ФВ ЛШ, %	62,0±5,8	63,2±4,2

Примітка. Відмінність між показниками груп є статистично значущою:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблиця 6.4

Показники артеріального (E_a) і шлуночкового (E_{es}) еластансу та шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}) у хворих з артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка ($M \pm SD$)

Показник	Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)	Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)
E_a , мм рт.ст./мл	2,13±0,50	2,16±0,40
E_{es} , мм рт.ст./мл	3,54±1,30	3,77±0,90
E_a/E_{es}	0,60±0,10	0,58±0,10

Примітка: відмінність між усіма показниками груп є статистично незначущою ($p > 0,05$).

Групи були співставними за величиною E_a і E_{es} ($p > 0,05$, табл. 6.4). Значення інтегрального показника шлуночково-артеріальної взаємодії E_a/E_e в обох групах також не відрізнялися і були в межах середніх популяційних значень, установлених P.D. Chantler та співавт. [118].

Установлено, що E_a та E_{es} прямо пропорційно корелювали з цПАТ, бПАТ, ІА, ІА 75, ТА і ШППХкф та обернено пропорційно – з АПТ лише в групі пацієнтів з діастолічною дисфункцією ($p < 0,05-0,01$). Величина E_a/E_{es} у пацієнтів з АГ без порушення діастолічної функції статистично значуще не корелювала з показниками жорсткості стінки судин та хвиль відбиття, тоді як у групі пацієнтів з діастолічною дисфункцією виявлено обернено пропорційну кореляцію з цПАТ, бПАТ, ІА, ІА 75, ТА (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Кореляції показників артеріального (E_a) і шлуночкового (E_{es}) еластансу та шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}) з показниками хвиль відбиття, індексом маси міокарда лівого шлуночка та E/e' у хворих на АГ залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка

Показник		Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)			Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)		
		E_a	E_{es}	E_a/E_{es}	E_a	E_{es}	E_a/E_{es}
бПАТ	r	0,46	0,53	-0,45	0,09	-0,10	0,25
	p	0,005	0,001	0,007	0,643	0,599	0,183
цПАТ	r	0,51	0,61	-0,49	0,17	-0,02	0,26
	p	0,002	0,000	0,003	0,383	0,905	0,164
АПТ	r	-0,40	-0,40	0,245	-0,22	-0,15	-0,08
	p	0,037	0,019	0,163	0,259	0,426	0,663
ІА	r	0,40	0,52	-0,48	0,28	0,20	0,08
	p	0,019	0,001	0,004	0,145	0,298	0,679
ІА 75	r	0,41	0,46	-0,46	0,36	0,28	0,07
	p	0,029	0,013	0,011	0,120	0,241	0,774

Продовження таблиці 6.5

		Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)			Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)		
		E_a	E_{es}	E_a/E_{es}	E_a	E_{es}	E_a/E_{es}
ТА	r	0,43	0,59	-0,52	0,54	0,25	0,19
	p	0,01	0,001	0,001	0,018	0,298	0,437
ШППХкф	r	0,48	0,52	-0,33	0,26	0,19	-0,65
	p	0,010	0,005	0,090	0,246	0,412	0,78
E/e'	r	-0,18	-0,27	0,37	-0,25	-0,58	0,49
	p	0,298	0,117	0,029	0,259	0,009	0,032
ІММ ЛШ	r	-0,59	-0,49	0,21	-0,05	0,23	-0,43
	p	0,002	0,012	0,320	0,801	0,281	0,039

Примітка: виділено статистично значущі кореляції.

При проведенні кореляційного аналізу в обох групах пацієнтів виявлено прямо пропорційний зв'язок E_a/E_{es} з показником E/e' та обернено пропорційний – з E_{es} у пацієнтів з АГ без порушення діастолічної функції ЛШ. ІММ ЛШ обернено пропорційно корелював з E_a та E_{es} у пацієнтів з діастолічною дисфункцією та з E_a/E_{es} – у пацієнтів з АГ без діастолічної дисфункції.

L. Fasoni та співавт. [170], не виявили статистично значущої кореляції між ІА та ШППХ і E_{es} у загальній популяції пацієнтів з АГ без урахування наявності чи відсутності діастолічної дисфункції.

За результатами лінійного регресійного аналізу (табл. 6.6), показник шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}) асоціювався з ТА і ІА лише в пацієнтів з діастолічною дисфункцією, тоді як у хворих з АГ та без такої не виявлено статистично значущих асоціацій з показниками хвиль відбиття. В обох групах E_a/E_{es} асоціювався з E/e' , що, можливо, є підтвердженням ролі порушення шлуночково-артеріальної взаємодії в підвищенні КДТ у ЛШ та розвитку діастолічної дисфункції. За відсутності порушення діастолічної

функції у пацієнтів з АГ на відміну від пацієнтів з діастолічною дисфункцією виявлено асоціацію E_a/E_{es} з ІММ ЛШ. Такі дані отримано вперше [176].

Таблиця 6.6

Лінійний регресійний аналіз чинників, котрі асоціюються із величиною показника шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}), у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка

Показник	Пацієнти з діастолічною дисфункцією (n = 35)			Пацієнти без діастолічної дисфункції (n = 35)		
	β	R^2	p	β	R^2	p
ТА	-0,52	0,27	0,001			н/д
ІА	-0,48	0,23	0,004			н/д
E/e'	0,37	0,14	0,029	0,45	0,20	0,034
ІММ ЛШ			н/д	-0,43	0,18	0,039

Примітка: наведено лише статистично значущі показники. н/д - не достовірно.

Таким чином, хворі з неускладненою АГ і діастолічною дисфункцією ЛШ відрізнялися від порівнянних за віком, статтю і брахіальним АТ хворих без діастолічної дисфункції більшою (на 12,5 %) ШППХкф і наявністю кореляції показника шлуночково-артеріальної взаємодії з показниками пульсової аугментації за відсутності відмінностей за величиною цих показників.

6.2. Показники жорсткості стінки артерії, хвиль відбиття та шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю з фракцією викиду ЛШ $\geq 50\%$ та 40-49%

Із 205 пацієнтів з есенціальною АГ за принципом клінічної співставності відібрали 60 хворих, яких розподілили на три групи по 20 осіб

у кожній: з неускладненою АГ без СН (1-ша група), СН з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (2-га група), СН з ФВ ЛШ 40–49 % (3-тя група). Середній вік хворих – $(56,4 \pm 10,5)$ року. Групи були порівнянні за віком, статтю, масою тіла, ІМТ, зростом, часткою осіб з ЦД 2 типу, ШКФ, величиною ЧСС і бСАТ, підвищення якого відповідало АГ 1-2-го ступеня (табл. 6.7).

У 84 % хворих верифіковано наявність СН за рівнем NTproBNP: 1-й групі – (88 ± 32) пг/мл, у 2-й групі – (285 ± 84) пг/мл, у 3-й групі – (435 ± 107) пг/мл ($p < 0,01$). У 3-й групі частка осіб з ІМ в анамнезі – більшою ($p < 0,01$). Пацієнтам із СН обох груп частіше призначали β -адреноблокатори та діуретики ($p < 0,01$).

Таблиця 6.7

Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю з фракцією викиду лівого шлуночка $\geq 50\%$ та 40-49%

Показник	Хворі з АГ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ 40-49 % (n = 20)
Вік, роки	$55,1 \pm 9,9$	$57,6 \pm 11,9$	$56,5 \pm 8,0$
Чоловіків	15 (75 %)	15 (75 %)	15 (75 %)
Жінок	5 (25 %)	5 (25 %)	5 (25 %)
ІМТ, кг/м ²	$31,3 \pm 7,1$	$31,4 \pm 5,2$	$29,7 \pm 2,7$
Загальний холестерин, ммоль/л	$5,9 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,4$	$5,4 \pm 1,3$
Глюкоза, ммоль/л	$5,6 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,5$	$5,9 \pm 1,5$
ШКФ, мл/(хв $\times$ $\times 1,73 \text{ м}^2$)	$76,1 \pm 16,4$	$72,8 \pm 22,5$	$64,1 \pm 19,2$
ЦД 2 типу	3 (15 %)	4 (20%)	4 (20%)
ІМ в анамнезі	0	7 (35%) ^{##}	18 (90%) ^{##**}

Продовження таблиці 6.7

Показник	Хворі з АГ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ ≥ 50 % (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ 40-49 % (n = 20)
ФК за NYHA	0	2,3 $\pm$ 0,5 ^{##}	2,4 $\pm$ 0,7 ^{*##}
I		0	0
II	0	12	9
III	0	8	11
IV	0	0	0
Прийом: β -адреноблокаторів	8 (40 %)	17 (85 %) ^{##}	18 (90 %) ^{##}
іАПФ/БРА	16 (80 %)	17 (85 %)	18 (90 %)
блокаторів Ca ²⁺ - каналів	8 (40 %)	5 (25 %)	3 (15 %)
тіазидних діуретиків	5 (25 %)	4 (20%)	4 (20%)
фуросеміду	0	1 (5 %)	15 (75 %) ^{**##}

Примітка. Відмінність є статистично значущою: порівняно з показником осіб з ФВ ЛШ ≥ 50 %: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; порівняно з показником хворих з АГ без СН: [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$.

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;

БРА - блокаторів рецепторів ангіотензину II

Пацієнти із СН обох груп відрізнялися від пацієнтів з неускладненою АГ більшим індексом об'єму ЛП і величиною E/e' та меншими значеннями e' , a' , ФВ (усі $p < 0,05-0,01$, див. табл. 6.8). Пацієнти з ФВ 40-49 % порівняно з пацієнтами інших груп мали більші розміри ЛП та ЛШ, ІММ ЛШ ($p < 0,05$, див. табл. 6.8). Пацієнти обох груп із СН були порівнянними за величиною e' та E/e' ($p > 0,05$).

Таблиця 6.8

Показники доплер-ЕхоКГ у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю з фракцією викиду лівого шлуночка $\geq 50\%$ та 40-49% ($M \pm SD$)

Показник	Хворі з АГ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ 40-49 % (n = 20)
Діаметр аорти, см	3,4 $\pm$ 0,42	3,3 $\pm$ 0,57	3,3 $\pm$ 0,51
Діаметр ЛП, см	4,0 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,4
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	24,9 $\pm$ 6,4	32,9 $\pm$ 4,7 [#]	46 $\pm$ 15,1 ^{**##}
ІММ ЛШ, г/м ²	126,0 $\pm$ 31,6	128,0 $\pm$ 43,7	178,0 $\pm$ 22,1 ^{*#}
s', см/с	8,5 $\pm$ 1,8	7,7 $\pm$ 1,0	7,4 $\pm$ 1,7
e', см/с	9,2 $\pm$ 2,0	5,9 $\pm$ 1,2 [#]	6,8 $\pm$ 1,7 ^{##}
a', см/с	12,7 $\pm$ 2,0	10,4 $\pm$ 1,9	8,4 $\pm$ 1,9 ^{*#}
E/e'	7,5 $\pm$ 2,2	13,7 $\pm$ 1,8 [#]	12,1 $\pm$ 3,4
КДО, мл	98,9 $\pm$ 30,6	88,9 $\pm$ 20,2	147,7 $\pm$ 14,1 ^{**#}
КСО, мл	34,9 $\pm$ 10,9	34,5 $\pm$ 11,1	82,5 $\pm$ 10,1 ^{**#}
ФВ, %	64,7 $\pm$ 4,8	61,2 $\pm$ 4,2	44,2 $\pm$ 2,6 ^{**##}

Примітка. Відмінність є статистично значущою: порівняно з показником осіб з ФВ ЛШ $\geq 50\%$: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; порівняно з показником хворих з АГ без СН: [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$.

Хворі трьох груп були порівнянними за величиною цСАТ і бСАТ та ЧСС (табл. 6.9). Обидві групи пацієнтів із СН відрізнялися від пацієнтів з неускладненою АГ нижчими середнім брахіальним АТ, бДАТ, цДАТ та вищим цПАТ ($p < 0,05$). Пацієнти 3-ї групи порівняно з 1-ю мали нижчий середній АТ ($p < 0,05$), тоді як в 1-й та 2-й групах показники були

співставними. Пацієнти із СН і ФВ 40-49 % порівняно з хворими зі збереженою ФВ ЛШ не відрізнялися за всіма іншими показниками брахіального та центрального АТ ($p>0,05$).

При аналізі показників пульсової хвилі (див. табл. 6.9) у пацієнтів із СН та ФВ >50 % порівняно з особами з неускладненою АГ встановлено більші значення ТА, ШПІХкф і меншу величину АПТ ($p<0,05$) за відсутності відмінності за ІА. У пацієнтів з ФВ 40-49 % порівняно з особами без СН зафіксовано менші величини ІА за відсутності відмінностей за АПТ, ТА і ШПІХкф. Так наприклад, меншу величину ІА у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ відзначили також інші автори [5,12,171], що не дає змоги використовувати цей показник для стратифікації ризику. Проте отримані нами результати відрізняються від даних зазначених авторів про зниження ПАТ.

Таблиця 6.9

Показники хвиль відбиття та жорсткості стінки артерій в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю з фракцією викиду лівого шлуночка $\geq 50\%$ та 40-49% (M $\pm$ SD)

Показник	Хворі з АГ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ ≥ 50 % (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ 40-49 % (n = 20)
ЧСС, уд./хв	73,9 $\pm$ 14,1	69,9 $\pm$ 8,8	73,7 $\pm$ 6,3
бСАТ, мм рт. ст.	132,5 $\pm$ 15,3	135,4 $\pm$ 15,7	129,6 $\pm$ 16,8
цСАТ, мм рт. ст.	122,2 $\pm$ 14,3	125,5 $\pm$ 15,3	119,8 $\pm$ 16,9
бДАТ, мм рт. ст.	87,3 $\pm$ 7,8	84,1 $\pm$ 11,7	75,4 $\pm$ 7,9 ^{##*}
цДАТ, мм рт. ст.	87,6 $\pm$ 7,9	84,5 $\pm$ 11,3	74,6 $\pm$ 7,9 ^{##*}
бПАТ, мм рт. ст.	45,6 $\pm$ 10,2	52,7 $\pm$ 9,5 [#]	54,1 $\pm$ 12,4 [#]
цПАТ, мм рт. ст.	34,2 $\pm$ 9,3	41,9 $\pm$ 7,9 [#]	43,8 $\pm$ 13,1 [#]
Середній АТ, мм рт. ст.	103,1 $\pm$ 10,9	101,7 $\pm$ 12,6	92,9 $\pm$ 10,3 ^{##*}

Продовження таблиці 6.9

Показник	Хворі з АГ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ ≥ 50 % (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ 40-49 % (n = 20)
АПТ, %	135,9 $\pm$ 20,6	123,8 $\pm$ 11,3 [#]	125,8 $\pm$ 14,8
ІА, %	24,6 $\pm$ 13,9	29,8 $\pm$ 8,3	12,4 $\pm$ 7,7 ^{##**}
ІА 75, %	23,6 $\pm$ 9,9	27,2 $\pm$ 6,3	14,8 $\pm$ 10,1 [*]
ТА, мм рт. ст.	8,4 $\pm$ 6,3	12,6 $\pm$ 4,8 [#]	6,1 $\pm$ 3,1 [*]
ED, м/с	296,2 $\pm$ 44,4	312,3 $\pm$ 59,8	286,5 $\pm$ 31,0
ШПІХ кф, м/с	8,2 $\pm$ 1,9	9,4 $\pm$ 1,8 [#]	7,8 $\pm$ 0,8 [*]

Примітка. Відмінність є статистично значущою: порівняно з показником осіб з ФВ ЛШ ≥ 50 %: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; порівняно з показником хворих з АГ без СН: [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$. ED – час викиду (ejection duration)

Таблиця 6.10

Показники артеріального (E_a) і шлуночкового (E_{es}) еластансу та шлуночково-артеріальної взаємодії (E_a/E_{es}) у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю з фракцією викиду лівого шлуночка ≥ 50 % та 40-49 % ($M \pm SD$)

Показник	Хворі з АГ (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ ≥ 50 % (n = 20)	Хворі із СН та ФВ ЛШ 40-49 % (n = 20)
E_a	1,99 $\pm$ 0,53	2,12 $\pm$ 0,54	1,83 $\pm$ 0,26
E_{es}	3,57 $\pm$ 0,93	3,20 $\pm$ 1,17	1,46 $\pm$ 0,25 ^{##**}
E_a/E_{es}	0,56 $\pm$ 0,12	0,66 $\pm$ 0,14	1,24 $\pm$ 0,12 ^{##**}

Примітка. Відмінність є статистично значущою ($p < 0,01$) порівняно з показником хворих: * – з ФВ ЛШ ≥ 50 %; [#] – з АГ без СН.

Групи пацієнтів із СН ФВ ЛШ ≥ 50 % та АГ були порівнянні (табл. 6.10) за величиною E_a , яка була в межах норми [118]. У пацієнтів з СН з 40-49% ФВ ЛШ виявлено більше значення E_a/E_{es} за рахунок зниження E_{es} порівняно з хворими інших груп (усі $p < 0,01$). На думку P.D. Chantler та співавт., збільшення значення E_a/E_{es} відображує зменшену ефективність роботи серця [172]. Експериментально було показано, що найефективнішою робота серця є при величині співвідношення E_a / E_{es} від 0,5-0,6 до 1,0–1,2 [118].

S. Parragh та співавт. [173] припускають, що відмінності у відбитті хвиль залежать від часових характеристик. Однак у нашому дослідженні ED у трьох групах не відрізнявся.

Існують суперечливі дані щодо ШППХ. На відміну від наших результатів, J.M. Arnold та співавт. [174] повідомили про збільшення ШППХ у пацієнтів з помірною та тяжкою СН зі зниженою ФВ ЛШ. На думку авторів, підвищена жорсткість стінки артерій збільшує амплітуду тиску хвиль відбиття у пацієнтів із СН [13], тоді як в інших дослідженнях не виявлено змін ШППХ.

Основним висновком з дослідження S. Demir та співавт. [175] було те, що жорсткість стінки артерій (IA та ШППХ) є значущим предиктором смертності при тяжкій СН незалежно від інших прогностичних змінних, що не підтверджують наші дані, отримані у групі пацієнтів з АГ і СН з ФВ ЛШ 40-49 %.

S.J. Denardo та співавт. [171] відзначили, так само, як і ми, нижчі показники жорсткості стінки артерій у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ порівняно зі здоровими пацієнтами: менша систолічна тривалість відбитої хвилі, час викиду, цСАТ, ТА, ПАТ, IA та більша АПТ. На відміну від наших груп, порівнянних за бСАТ, у дослідженні S.J. Denardo та співавт. пацієнти із СН мали нижчі показники брахіального та центрального САТ, ДАТ і ПАТ.

Таким чином, результати наших досліджень [177] демонструють, що при оцінці показників пульсової хвилі та її відбиття у пацієнтів з АГ і СН слід урахувати ФВ ЛШ. Хворі з АГ і СН з ФВ ЛШ 40-49 % відрізнялися від

порівнянних за віком, співвідношенням статей, ЧСС та бСАТ хворих з АГ і СН ФВ ЛШ $\geq 50\%$ меншими ТА, ІА та меншою ШПІХкф унаслідок порушення шлуночково-артеріальної взаємодії, спричиненого зниженням шлуночкового еластансу.

Результати цього фрагменту дослідження опубліковані:

1. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарєва КП, Черняєва КІ. Показники шлуночково-артеріальної взаємодії та центральної гемодинаміки у хворих із м'якою та помірною неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка та їх взаємозв'язок. Серце і судини. 2017;(3):69-76. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
2. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Кацитадзе ІЮ, Дубинська СМ. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка Укр. кардіол. журн. 2017;(5):14-21. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, провела аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Згідно з міжнародними і національними рекомендаціями з профілактики та лікування АГ протягом останніх 10 років основною метою лікування хворих з підвищеним АТ є максимальне зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та смертності, спричиненої ними. В останніх рекомендаціях Європейського товариства АГ [12] наголошено, що для досягнення зазначеної мети необхідно контролювати АТ у межах цільових рівнів і обов'язково провести корекцію всіх ЧР, які модифікуються, а також асоційованих клінічних станів.

Упродовж тривалого часу брахіальний АТ, який традиційно вимірюють за методом Короткова, є одним із головних параметрів, котрі використовують для визначення сумарного серцево-судинного ризику, а також для оцінки ефективності антигіпертензивної терапії. В останніх рекомендаціях Європейського товариства АГ 2013 року [12] до маркерів субклінічного ураження органів-мішеней віднесено такі показники, як ШППХкф та ІА. Дедалі більше даних свідчать про те, що ЦАТ та індекси, які характеризують пропagaцію пульсової хвилі, сильніше корелюють із серцево-судинним ризиком, ніж АТ, який вимірюють на рівні плечової артерії [178]. Лікарі та дослідники мають знати про невідповідність периферичного (брахіального) та центрального (аортального) АТ, тобто про явище ампліфікації хвиль тиску [59], яка визначається жорсткістю стінки аорти і відбиттям пульсових хвиль [60].

ШППХ, як параметр, котрий відображує еластичні властивості артеріальної стінки і є маркером ураження органів-мішеней та ремоделювання артерій, а також незалежним ЧР розвитку кардіоваскулярних ускладнень у всіх вікових групах, нині є терапевтичною мішенню.

Ремоделювання судин, з одного боку, є ускладненням АГ, а з другого – чинником її прогресування [179]. Стінка артерій посідає особливе місце в багатофакторному патогенетичному процесі при АГ і розглядається як один з

органів-мішеней, від змін якого залежить як перебіг, так і прогноз захворювання.

Невідповідність між центральним і периферичним пульсовим тиском визначається відмінностями в жорсткості стінки артерій та відображенні пульсових хвиль. Тому будь-який чинник, який збільшує хвилі відбиття, ймовірно, підвищує ЦАТ незалежно від брахіального АТ. Дослідження показали, що кардіоваскулярні ЧР, такі як гіперхолестеринемія [180], АГ [181], тютюнопаління [182] та МС [130], можуть мати значною мірою впливати на ЦАТ. Тим не менш, попередні дослідження не контролювали включення пацієнтів з декількома факторами ризику, або вони досліджували вплив різних фізіологічних факторів, таких як наприклад ЧСС. Таким чином, відносний вплив різних чинників серцево-судинного ризику або захворювань на ЦАТ не з'ясовано.

За даними досліджень, жінки мали вищі показники відбиття хвиль порівняно з чоловіками. Автори пояснювали це меншим зростом і фізіологічною близькістю між серцем та ділянками судин, де відбиття хвиль відбувається найчастіше. Однак, на думку інших, пояснити вищі показники хвиль відбиття у жінок повною мірою зріст не міг, що узгоджується з результатами дослідження, в якому порівнювали чоловіків та жінок старшої вікової групи, відібраних за зростом [183]. Отже, не з'ясовано питання щодо відмінностей у структурі артерій між жінками та чоловіками, і що саме призводить до посилення відбиття хвиль у жінок.

Першим етапом нашого дослідження був аналіз пульсової хвилі в групах, виділених за віком та статтю. Зв'язок брахіального та центрального САТ та ПАТ, а також ТА і АПТ з віком відомий [111] і пояснюється підвищенням жорсткості стінки аорти. Після 55 років прямий зв'язок ДАТ з ризиком серцево-судинних подій змінюється на зворотний [184]. У нашому дослідженні медіана становила 58 років.

За результатами кореляційного аналізу виявлено тісніший зв'язок з віком показників ЦАТ (САТ та ПАТ), а не брахіального АТ. Відсутність

відмінності за ІА у вікових групах, незважаючи на підвищення ТА, відповідає результатам інших авторів [111], які показали, що ІА підвищується до 55 років, а потім не змінюється. ІА визначають як співвідношення ТА і цПАТ. Можливо, саме цим пояснюється відсутність відмінності за цим показником між віковими групами. При підвищенні жорсткості стінки артерій ІА необов'язково підвищуватиметься, якщо одночасно збільшуватимуться ТА і цПАТ. За даними L.T. Cheng та співавт.[185] ІА не був надійним маркером жорсткості стінки артерій, особливо у пацієнтів старшого віку.

У нашому дослідженні групи не відрізнялися за зростом, співвідношенням статей і ЧСС, що дає змогу виключити вплив цих чинників на результати. Наші дані щодо більших значень ТА і ІА та меншої величини АРТ у жінок з АГ порівняно з чоловіками, незважаючи на однакові рівні брахіального АТ і ЧСС, узгоджуються з даними літератури [60-62,111,122]. Припускають, що це значною мірою пов'язано з меншим зростом жінок і, як наслідок, з меншою довжиною шляху поширення анте- та ретроградної пульсової хвилі, однак з цим не згодні інші автори [61]. Це зумовлює актуальність проведення багатофакторного аналізу для визначення незалежних детермінант ампліфікації, що було одним із завдань нашої роботи.

Гендерні відмінності за показниками центральної гемодинаміки пояснюють гормональними та негормональними причинами [19]. До менопаузи в жінок високий рівень естрогену призводить до розслаблення судин через вплив на мембрани ендотеліальних клітин і гладеньком'язового шару стінки артерій, що зумовлює їх більшу розтяжність [186]. У період менопаузи знижується рівень естрогену. Ефекти, пов'язані з цим, пояснюють підвищення серцево-судинного ризику у жінок порівняно з чоловіками того ж віку. Проте негормональні гендерні відмінності є також значущими. Наприклад, жінки мають нижчий зріст, менші розміри тіла, вищу ЧСС, нижчий серцевий викид, нижчий ударний об'єм і менший діаметр артерій.

Через коротшу довжину артеріального дерева і, відповідно, ближчу до серця локалізацію місця відбиття прямої хвилі в аорту потрапляє раніше (в систолу) відбита хвиля, що зменшує ампліфікацію пульсу [187].

Наші результати підтверджують результати дослідження В. Altun та співавт., які виявили вищі значення ІА і ЦАТ у жінок порівняно з чоловіками. На думку авторів, ці дані свідчать про роль статевих гормонів у патогенезі атеросклерозу у жінок [188]. Наші результати також узгоджуються з даними, отриманими К. Kohaga та співавт. [189], які зазначили, що радіальний ІА у жінок значно вищий, ніж у чоловіків. У здорових осіб цей параметр прямо пропорційно був пов'язаний з віком в обох гендерних групах. Автори провели множинний регресійний аналіз [189], який показав, що вік є прогностичним чинником ІА разом із ЧСС, ДАТ і статтю. ІА є показником старіння судин. Його легко визначити.

Відомо, що у чоловіків серцево-судинний ризик та частота серцево-судинних захворювань більші, ніж у жінок [183], а ТА і ІА – у жінок.

У багатьох епідеміологічних дослідженнях підтверджено, що підвищена ЧСС є ЧР серцево-судинної захворюваності та смертності не лише у пацієнтів із наявними ССЗ, а і у здорових осіб [191,192]. Підвищена ЧСС у стані спокою ініціює порушення функції ендотелію. ЧСС розглядають у літературі як істинний ЧР. Її прогностична цінність щодо ССЗ велика, як і у більшості важливих серцево-судинних ЧР, особливо у хворих на АГ.

Зв'язок між ЧСС і АТ залежить від розташування: доведено прямо пропорційний зв'язок між ЧСС та периферичним АТ. У деяких дослідженнях виявлено обернено пропорційну залежність між ЧСС і ЦАТ. Це слід урахувати при призначенні антигіпертензивної терапії, яка впливає на ЧСС.

У нашому дослідженні у хворих з неускладненою АГ I-II стадії ЧСС < 70 уд./хв порівняно з ЧСС $\geq$ 70 уд./хв при порівнянному значенні бСАТ і бДАТ асоціюється з меншою величиною Δ САТ, Δ ПАТ, більшим значенням ІА як маркера хвилі відбиття і ТА. Це можна пояснити тим, що при

зменшенні ЧСС збільшується тривалість систоли, що дає змогу до кінця систоли ретроградній пульсовій хвилі повернутися в аорту, тобто хвиля відбиття нашаровується на систолічну частину пульсової хвилі. Відомо, що середній АТ вздовж усього артеріального дерева залишається незмінним, а ПАТ фізіологічно збільшується від центру до периферії, крім того при тахікардії цПАТ знижується (в нашому дослідженні спостерігалася тенденція до зменшення цПАТ при ЧСС ≥ 70 уд./хв).

Отримані нами дані щодо асоціації зменшення ЧСС зі збільшенням аугментації та цСАТ узгоджуються з даними інших авторів, зокрема з результатами вимірювання при фізичному навантаженні [44] і фармакологічній пробі з ізопротеренолом [193]. Існує асоціація між ЦД і підвищеною ЧСС навіть за однакового рівня фізичного навантаження та маси тіла [193]. Це відзначено і у наших хворих. Асоціацію між збільшенням ЧСС і АПТ пов'язують переважно зі зниженням цСАТ [123].

Важливим є встановлений нами за допомогою однофакторного регресійного аналізу факт відсутності модифікації взаємозв'язку показників ЦАТ та ампліфікації з ЧСС залежно від віку та статі. У жінок зв'язок ЧСС з ТА і АПТ був дещо сильнішим, ніж у чоловіків, тоді як вплив віку (для хворих молодше 75 років відповідно до критеріїв залучення в дослідження) був меншим.

При призначенні антигіпертензивної терапії слід урахувати, окрім ЧСС, ЧР, перенесені ССЗ та супутні захворювання.

При аналізі результатів однофакторного аналізу кореляції показників пульсової хвилі (ТА, ІА, АПТ) з іншими, крім віку, статі та ЧСС, чинниками, насамперед чинниками серцево-судинного ризику, звертає увагу зв'язок зі зростом (який пов'язаний зі статтю), ОТ та/або масою тіла (з якою корелювали ІА та АПТ) і відсутність зв'язку з ЦД, тютюнопалінням та гіперхолестеринемією ($p > 0,05$). Т. Otsuka виявив у японських чоловіків середнього віку асоціацію зниженого ІА з ожирінням [124]. Наші дані збігаються з даними [67,130] щодо збільшення АПТ у хворих на АГ з

ожирінням і МС, що автори пояснювали збільшенням ЧСС [130]. Зв'язок АПТ з ОТ та МС після врахування ЧСС у хворих на АГ, які отримували антигіпертензивне лікування, виявили А. Vergnaud та співавт. [67].

У дослідженні Н. Smulyan та співавт. [194] при дослідженні 402 осіб (149 з яких мали термінальну стадію хронічної хвороби нирок, решта – нормальну ниркову функцію) виявлено, що нижчий зріст частково може пояснити обернено пропорційний зв'язок між серцево-судинним ризиком та зростом. Ці автори так само, як і ми, встановили кореляцію між зростом та всіма показниками відбиття хвиль, окрім середнього АТ. На думку авторів, незважаючи на однакові рівні АТ, раннє повернення в систолу відбитих хвиль в осіб з низьким зростом спричинює підвищення жорсткості стінки аорти і збільшення пульсуючого навантаження на ЛШ. Підвищена ЧСС найчастіше спостерігається в осіб з низьким зростом, що призводить до посилення роботи серця і скорочення діастолі. Збільшення жорсткості стінки аорти знижує рівень цДАТ і разом із укороченою діастолою може впливати негативно на кровопостачання міокарда. Це свідчить на користь фізіологічної гіпотези щодо асоціації між ризиком ССЗ та зростом [35].

Проведені протягом останніх років дослідження жорсткості стінки аорти і АПТ змінили концепцію щодо підвищеного серцево-судинного ризику та визначення АГ[35]. Вивчення механізмів підвищення жорсткості стінки аорти та відбиття хвиль має важливе значення і потребує проведення додаткових досліджень, особливо визначення впливу цих чинників на патогенетичні механізми ССЗ.

Для багатофакторного аналізу з метою визначення незалежних детермінант показників центральної гемодинаміки за результатами однофакторного аналізу ми вибрали АПТ з урахуванням результатів попередніх досліджень [195] щодо більшої порівняно з БАТ та іншими традиційними ЧР значущості АПТ як предиктора серцево-судинного ризику. Цей показник не залежить від інших чинників і розглядається як інтегральний «механічний біомаркер», який характеризує зміни властивостей

аорти під впливом комплексу фізіологічних (фізіологічне старіння) і патологічних (ЦД, гіперхолестеринемія тощо) чинників [66].

Клінічна значущість запропонованої нами формули оцінки вірогідності прогностично негативного зменшення АПТ у пацієнтів з АГ полягає в тому, що вона дає змогу за неможливості проведення апіанаційної тонометрії врахувати одночасно ефект трьох незалежних чинників, які часто у хворого чинять протилежний вплив на ТА (наприклад збільшення віку одночасно з підвищенням ЧСС). Це дає змогу лікарю підсилити антигіпертензивну терапію для більш жорсткого контролю брахіального АТ з метою досягнення оптимальної корекції серцево-судинного ризику, прогнозуючи прогностично негативне відхилення АПТ у хворих з нібито «м'якою» АГ.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення показників центральної гемодинаміки і жорсткості стінки аорти у пацієнтів з АГ залежно від наявності або відсутності МС. Відомо, що компоненти МС змінюють структурно-функціональні властивості великих артерій [125], а механізмами, через які він збільшує серцево-судинний ризик, є патофізіологічні зміни в стінці артерій, які спричиняють збільшення жорсткості стінки судин. Є відомості, що МС незалежно пов'язаний з показниками жорсткості стінки артерій, наявністю бляшок у сонних артеріях і збільшенням товщини артеріальної стінки [141]. У декількох дослідженнях виявлено прямо пропорційний зв'язок між МС і ШППХ як показником жорсткості стінки аорти [142]. Відомо, що МС прискорює старіння судин, а у літніх осіб є незалежним предиктором серцево-судинних подій [142].

З огляду на те, що жорсткість стінки артерій збільшена у пацієнтів з МС, можна припустити схожу тенденцію щодо показників відбиття хвиль. Однак у нашому дослідженні при збільшенні ШППХ показники відбиття хвиль (ТА і ІА) були нижчими в пацієнтів з МС. На думку G.P. Vyssoulis та співавт., можливим патофізіологічним механізмом, який пояснює таку закономірність, є зниження периферичного опору [145]. Гіперінсулінемія часто притаманна пацієнтам з МС і сама по собі може призводити до

зниження периферичного опору. Доведено, що інсулін індукує NO-залежну вазодилатацію, а у здорових осіб інфузія інсуліну знижує ІА [197].

Головними місцями відбиття хвилі є судини малого калібру і артеріоли, а інсулін має значущий вплив саме на резистивні судини та прекапілярні артеріоли, розташовані в жировій та м'язовій тканині. За даними J. Westerbacka та співавт. [198] інсулін діє на судини великого калібру і спричиняє зміну показників при аналізі пульсової хвилі на рівні сонних артерій в умовах еуглікемії. Інші автори відзначають, що, окрім дії інсуліну, слід враховувати роль ендотеліну, ангіотензину та оксидантного стресу в таких хворих [19]. У пацієнтів з інсулінорезистентністю, яка має місце при МС, порушується механізм, описаний вище, що може призвести до розвитку АГ. Саме цим зумовлена необхідність вивчення параметрів жорсткості стінки судин та показників центральної гемодинаміки в хворих на АГ з МС та без такого.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами дослідження post-MONICA щодо відмінності асоціацій ШППХ і ІА з чинниками ризику та свідчать про недоцільність використання як ізольованого параметра жорсткості стінки артерії ІА [146]. J.A. Chirinos та співавт. продемонстрували зв'язок між підвищеним серцево-судинним ризиком та параметрами відбиття хвиль (ТА і ІА) [199].

У наших пацієнтів з АГ та МС порівняно з хворими без МС величина АПТ була більшою. Брахіальний ПАТ є вищим за ПАТ, виміряний на рівні аорти, що пов'язують з поступовим збільшенням жорсткості стінки артерій уздовж судинного дерева [67]. За даними літератури [19,200]. при збільшенні ЧСС, яке притаманне пацієнтам з МС, АПТ підвищується, а тиск хвилі відбиття знижується, що підтвердили результати нашого дослідження.

Наші дані узгоджуються із висновками A.C. Vergnaud та співавт.: пацієнтам з АГ та більшими ІМТ, ОТ або з наявністю МС притаманні більші ЧСС і АПТ при порівнянних середніх величинах брахіального і центрального АТ незалежно від віку, медикаментозної терапії і традиційних чинників

серцево-судинного ризику [67]. У дослідженні A.C. Vergnaud та співавт. після коригування результатів за ЧСС збільшення АПТ у пацієнтів з більшим ОТ або з МС виявилось статистично незначущим у чоловіків на відміну від жінок і незалежним від лікування β -адреоблокаторами [67]. Автори дійшли висновку, що в жінок з АГ порушення чутливості до інсуліну та ожиріння незалежно один від одного впливали на величину АПТ [67].

Каротидно-радіальна ШППХ у нашому дослідженні статистично значуще не відрізнялася в осіб з/без МС, але в пацієнтів з МС зафіксували більшу ШППХ_{кф}. Таку саме асоціацію встановили K. Dimitriadis та співавт. у пацієнтів з резистентною АГ [201]. У дослідженні M.E. Safar та співавт. доведено, що при МС ШППХ збільшується пропорційно кількості критеріїв МС і з віком швидше у пацієнтів з МС, ніж у пацієнтів без нього, при порівнянному середньому АТ [19]. При МС ШППХ асоціюється з підвищеними значеннями товщини стінки сонної артерії і підшкірної жирової клітковини, але не з наявністю каротидних бляшок або значними змінами ШППХ у верхніх кінцівках.

За даними дослідження post-MONICA, у загальній популяції ШППХ_{кф} лінійно зростала пропорційно кількості критеріїв МС, з яких найбільш значуще на показник жорсткості стінки судин впливали величина АТ і ОТ [146]. Так, як і в нашій роботі, чеські дослідники не встановили зв'язок між кількістю чинників ризику МС і жорсткістю стінки периферичних артерій за величиною ШППХ_{кр}, що, ймовірно, можна пояснити відмінностями у гістологічній структурі цих артерій [146]. Це має практичне значення, з огляду на результати дослідження G. Schillaci та співавт., які повідомили про те, що МС і кількість ЧР МС підвищують серцево-судинний ризик незалежно від деяких традиційних ЧР ССЗ [202].

Важливим наслідком МС є те, що в період підвищеної метаболічної активності має місце прогресуюча і рання нездатність периферичних судин забезпечити адекватну перфузію скелетних м'язів. В результаті залучаються дисфункція ендотелію, запалення, оксидативний стрес, підвищена продукція

активних форм кисню і азоту [19]. У системі мікросудинного русла [203] при МС відбуваються зміни структури артеріол і капілярів, які асоціюються зі збільшенням судинного опору, що призводить до збільшення середнього АТ. У макросудинному руслі [203] також відбувається процес ремоделювання і підвищується жорсткість стінок судин, що призводить до підвищення САТ та зниження ДАТ.

При МС зміни величини ДАТ спричинені двома механізмами: зростанням системного судинного опору, що призводить до збільшення ДАТ, і збільшенням жорсткості артерій, що асоціюється зі зниженням цього параметра. Це призводить до збільшення ПАТ, який на рівні аорти може бути врівноважений підвищеною ЧСС і змінами відбиття хвиль. Нарешті, акцентуванню ролі ПАТ можуть сприяти в статеві відмінності [144].

Наступним етапом дослідження було порівняння показників центральної гемодинаміки, жорсткості стінки судин та хвиль відбиття за наявності або відсутності МС у пацієнтів з АГ залежно від статі, оскільки на попередньому етапі роботи виявлено гендерні відмінності за цими показниками. Тому при вивченні асоціації між МС і АГ доцільно дослідити показники відбиття хвиль у чоловіків та жінок окремо.

Є небагато робіт, в яких вивчали гендерні відмінності. Так, у дослідженні J. Radhakrishnan та співавт. виявлено суттєві відмінності за ШППХ, ТА, ЧСС, ED, ІА та ІА 75 [125]. На відміну від нашого дослідження, A.D. Protogerou та співавт. установили, що ШППХ_{кф} була більшою у жінок, а не у чоловіків з МС порівняно з пацієнтами без МС незалежно від віку і величини АТ, тоді як ІА не відрізнявся в осіб різної статі з та без МС [144]. ІА був незалежно пов'язаний з наявністю МС у жінок та із серцево-судинним ризиком у чоловіків.

З огляду на те, що при МС зростає ЧСС, а ампліфікація є високою, слід з'ясувати, чи є висока ЧСС або хвилі відбиття, або обидва механізми ключовими. У перехресному дослідженні було показано, що АРТ, ЧСС і ШППХ, але не ІА, великі у пацієнтів з МС порівнянні з особами без МС,

порівнянними за віком, співвідношенням статей та середнім АТ [144]. Важливо дослідити можливість зміненого викиду шлуночків з відносно повільною швидкістю потоку в кінці систоли. Проте результати показали, що відмінність за АПТ між пацієнтами з МС і без такого зникає після коригування на ЧСС і ШПІХ, а ІА був основним показником, який дав змогу оцінити хвилі відбиття в клінічній практиці, що стало підставою вважати його основним предиктором АПТ [19]. Хоча існує обернено пропорційний зв'язок між АПТ і ІА, результати дослідження A.D. Protogerou показали, що ІА вносить значущо різний вклад (28 % проти 19 %) в ампліфікацію загальної дисперсії у пацієнтів з МС і без такого [144].

Усі результати, описані вище, можна використовувати для контролю лікування. Так само, як і ми (див. розділ 4), М.Е. Safar та співавт. за результатами множинного регресійного аналізу виявили, що ШПІХ, показники відбиття хвилі та АПТ залежать від віку, статі, ЧСС і середнього АТ [19], на них також впливають декілька глюкозозалежних чинників, наприклад, ОТ. Ці чинники відіграють роль у контролі АТ при АГ, яка асоційована, наприклад, з ЦД. Таким чином, мають бути запропоновані нові терапевтичні цілі для пацієнтів з АГ, МС і/або ЦД. М.Е. Safar та співавт. [19] в запропонували при призначенні антигіпертензивної терапії розглянути препарати, які спричиняють зменшення жорсткості стінки аорти, наприклад, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори Ca^{2+} -каналів і/або діуретики, у пацієнтів з ЦД та МС – препарати, які викликають брадикардію. Потрібно рекомендувати зміну способу життя, особливо харчування. Необхідно продовжити вивчення впливу гіпоглікемічних засобів та інсуліну на артеріальну ригідність та відбиття хвиль.

У дослідженні K.E. Ferrier та співавт. виявлено, що зниження рівня ЛПНЩ і підвищення рівня ЛПВЩ може поліпшити властивості артеріальної стінки, тобто холестеринзнижувальна терапія може зменшити жорсткість стінки великих артерій [204]. У роботі T. Matsuo та співавт. описано позитивний антиоксидантний і протизапальний ефект статинів незалежно від

ефекту щодо зниження рівня холестерину. Таким чином, статини можуть бути корисними як антиартеріосклеротичні агенти [205].

При розробці шкал ризику в пацієнтів з АГ та СМ можна використовувати результати вивчення показників жорсткості. Серцево-судинний ризик у клінічній практиці зазвичай оцінюють за допомогою Фремінгемської шкали, яка містить низку метаболічних чинників, але лише САТ і ДАТ як механічні чинники. Дослідження, проведені G. Mitchell та співавт. [39], показали, що у пацієнтів після першої серцево-судинної події можна значно поліпшити кількісну оцінку серцево-судинного ризику введенням ШППХ у панель розрахунку Фремінгемської шкали. Оцінку серцево-судинного ризику також можна поліпшити, якщо врахувати показники хвилі відбиття і АПТ у пацієнтів з АГ, МС і/або ЦД.

Для вивчення континуума ССЗ ми дослідили показники центральної гемодинаміки та жорсткості стінки судин у хворих на АГ з наявністю або відсутністю діастолічної дисфункції та СН з різною ФВ ЛШ, оскільки, за даними літератури, жорсткість стінки артерій відіграє одну з важливих ролей у розвитку та прогресуванні цих патологічних станів.

Діастолічна дисфункція ЛШ є основним патогенетичним чинником, який спричиняє виникнення СН зі збереженою чи помірно зниженою ФВ ЛШ. Порушення діастолічної функції ЛШ визначається неможливістю наповнення ЛШ без додаткового зростання тиску в ЛП. Основними механізмами цього процесу є або збільшення жорсткості стінки міокарда, або порушення процесу розслаблення.

За визначенням ЄТКоднією з важливих складових СН зі збереженою ФВ ЛШ є порушення діастолічної функції ЛШ, яке виявляється збільшенням порожнини ЛП, зростанням тиску наповнення ЛШ та часто притаманне пацієнтам з гіпертрофією ЛШ і АГ [152]. На особливу увагу заслуговує доведене останніми роками поєднання порушення діастолічної функції ЛШ і СН зі збереженою ФВ ЛШ із підвищеною жорсткістю стінки судин незалежно від інших ЧР ССЗ [206], що вказує на потенційну роль поєднання

цих двох патогенетичних механізмів у розвитку та прогресуванні СН зі збереженою ФВ ЛШ [207]. Жорсткість стінки артерій має важливе значення для прогнозу діастолічної дисфункції ЛШ [207,208]. На думку деяких авторів збільшення жорсткості стінки артерій впливає на розвиток порушення діастолічної функції ЛШ, а не навпаки [156].

Заслуговують на увагу дані про більшу частоту діастолічної дисфункції та СН зі збереженою ФВ ЛШ у жінок, особливо літнього віку, з АГ порівняно з чоловіками [102, 209]. Зв'язок між жорсткістю стінки артерій і діастолічною дисфункцією ЛШ може бути чинником схильності жінок до СН зі збереженою ФВ ЛШ [131]. Результати досліджень гендерних відмінностей за показниками жорсткості стінки артерій є суперечливими [168, 210,211]. У нашому дослідженні виявлено гендерні відмінності. Y. Okada та співавт., C. Russo та співавт. дійшли протилежного висновку щодо більш значущої жорсткості стінки артерій у жінок порівняно з чоловіками того самого віку [158,214]. M. Alghatrif та співавт. стверджують, що збільшення жорсткості стінки артерій, так само, як і АТ, у чоловіків починається у більш ранньому віці, ніж у жінок [213]. За даними S. Laurent та співавт., підвищена жорсткість стінки артерій як у чоловіків, так і у жінок, є незалежним предиктором серцево-судинних подій, зокрема СН [23]. Зазначені гендерні відмінності встановлено здебільшого або в здорових осіб, або у загальній, часто моноетнічній популяції.

У нашому дослідженні виявлено, що показники центральної гемодинаміки відрізнялися залежно від статі і віку. Деякі автори встановили більшу жорсткість стінки артерій та судинне навантаження у літніх жінок порівняно з молодими жінками і чоловіками такого самого віку [158].

Суперечливі результати досліджень вікових та гендерно-залежних відмінностей за жорсткістю стінки артерій і показниками діастолічної функції ЛШ зумовлюють доцільність проведення досліджень взаємозв'язку між віком і статтю.

За даними досліджень, показники діастолічної функції пов'язані з показниками жорсткості стінки артерій та хвиль відбиття [168]. Систематичний метааналіз 27 досліджень виявив сильну кореляцію між показниками жорсткості стінки артерій і порушенням діастолічної функції ЛШ.

У декількох дослідженнях діастолічну дисфункцію ЛШ пов'язували з показниками жорсткості стінки артерій та відбиття хвиль [158,168,209,210,215]. Установлено незначний зв'язок між параметрами діастолічної функції ЛШ і відбиття хвиль на відміну від показників жорсткості стінки артерій [158,168]. У літніх пацієнтів з нормальною ФВ ЛШ, W.P. Abhayaratna та співавт. виявили, що жорсткість стінки аорти була пов'язана з діастолічною дисфункцією незалежно від статі [210]. Асоціація між жорсткістю стінки артерій і діастолічною дисфункцією описана у пацієнтів з АГ з підозрою на СН зі збереженою ФВ ЛШ незалежно від статі [216]. Суперечливі результати щодо впливу хвиль відбиття на діастолічну дисфункцію ЛШ можуть бути пов'язані з різною кількістю пацієнтів з АГ в групах, використанням антигіпертензивних препаратів та серцево-судинними ЧР [158,168, 210,215], що може змінити параметри діастолічної функції і ТА. Є дані, що хвилі відбиття сприяють діастолічній дисфункції ЛШ більше в пацієнтів без АГ, ніж в осіб з АГ, а вищі показники відбиття хвилі пояснюють більшу поширеність діастолічної дисфункції ЛШ, що спостерігається у жінок [155]. Інші дослідження виявили більш значущі кореляції у жінок, ніж чоловіків [158,209,211]. Проте автори цих досліджень не встановили, які механізми (жорсткість стінки артерій, відбиття хвиль чи обидва) призводять до частішого виникнення порушення діастолічної функції ЛШ у жінок.

Таким чином, імовірна наявність відмінностей у механізмі розвитку та прогресуванні СН між чоловіками та жінками зі збереженою ФВ ЛШ та підвищеним АТ у різні періоди життя потребує вивчення гендерних та

вікових особливостей змін показників жорсткості стінки судин та діастолічної дисфункції.

Гендерні відмінності за показниками центральної гемодинаміки і жорсткості стінки артерій, описані в літературі, частково пояснюються відмінностями за гормональними чинниками, довжиною артеріального дерева, ендотеліальною функцією, зростом і ЧСС [217]. Однак згідно з результатами дослідження С. Russo та співавт. відмінності в зрості та ЧСС не повною мірою пояснюють статеві відмінності за параметрами жорсткості стінки судин.

Отримані нами дані дають підставу припустити, що жорсткість стінки артерій у жінок похилого віку може бути однією з причин збільшення об'єму ЛП, яке відображує кумулятивний ефект зростання тиску наповнення ЛШ [115], та за відсутності адекватного контролю АТ може відігравати певну роль у механізмі розвитку СН зі збереженою ФВ ЛШ.

На відміну від авторів інших досліджень ми оцінили взаємозв'язок між показниками центральної гемодинаміки, жорсткості стінки артерій і діастолічної функції ЛШ у чоловіків і жінок різних вікових груп з АГ, але з порівнянними величинами центрального і брахіального САТ і АТ у різні періоди доби за даними ДМАТ. Результати дослідження свідчать, що перевищення цільового рівня АТ значною мірою впливає на розвиток діастолічної дисфункції ЛШ як у чоловіків, так і в жінок. Значущість цього впливу зростає з віком та може бути по-різному задіяною у патогенезі формування і прогресування СН зі збереженою ФВ ЛШ у пацієнтів з АГ залежно від статі та віку, особливо за відсутності відповідного лікування.

На нашу думку, суперечливі висновки, отримані в наведених дослідженнях, частково пояснюються відмінностями в популяціях. Зазначена тема потребує подальшого вивчення у більших виборках.

Організм самостійно може реагувати на зміну переднавантаження і/або післянавантаження, збільшувати серцевий викид, регулювати АТ. Ці механізми залежать від взаємодії серцево-судинної системи [218].

Шлуночково-артеріальна взаємодія відповідає цим властивостям, оскільки при досягненні максимальної потужності роботи ЛШ серцевий викид і АТ зберігаються в фізіологічних межах [218].

Для розуміння патофізіологічних механізмів розвитку та прогресування СН важливо вивчити зміни шлуночково-артеріальної взаємодії [206,219]. Припускають, що більш значуща жорсткість стінки артерій, імовірно, асоціюється зі збільшенням жорсткості стінки міокарда ЛШ [220], а поєднання цих патологічних чинників з віком залучене в патогенез СН [100,168].

Оптимальна шлуночково-артеріальна взаємодія забезпечує адаптацію серцево-судинної системи і при навантаженні у відповідь на зміну ударного викиду і ЧСС – підтримку адекватного рівня тиску та кровотоку. Прогресування жорсткості стінки аорти і лівого шлуночка, пов'язане зі старінням і/або наявністю захворювань (насамперед АГ), призводить до порушення шлуночково-артеріальної взаємодії, що виявляється маніфестацією симптомів СН.

Підвищення жорсткості стінки аорти разом із пов'язаним з цим підвищенням цПАТ та інтенсивності хвилі відбиття розглядають як один з важливих чинників порушення шлуночково-артеріальної взаємодії. Наслідками підвищення артеріальної ригідності є збільшення післянавантаження на ЛШ, порушення кровотоку в коронарних судинах, гіпертрофія ЛШ, погіршення діастолічної, а потім і систолічної функції ЛШ.

Одним з перших досліджень у цьому напрямі була робота М. Kawaguchi та співавт. [206], які вивчали у пацієнтів з СН зі збереженою ФВ ЛШ жорсткість стінки артерій та міокарда і показники діастолічної функції ЛШ. Автори виявили підвищену жорсткість стінки артерій та ЛШ у пацієнтів з СН порівняно з особами з АГ, про що свідчили більші показники ефективного артеріального та кінцево-систолічного еластансу.

У літературі є суперечливі дані щодо зв'язку жорсткості стінки судин з діастолічною дисфункцією. Так, за висновками J.A. Chirinos та співавт.,

показники відбиття хвиль є сильними і незалежними предикторами СН [221], а на думку інших авторів, у механізмі розвитку СН суттєву роль відіграє погіршення шлуночково-артеріальної взаємодії та її несприятливі наслідки для функції міокарда [222].

У дослідженнях останніх років, в яких вивчали взаємозв'язок між показниками жорсткості стінки артерій, хвиль відбиття, шлуночково-артеріальної взаємодії та діастолічної функції ЛШ як у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ з нормальним та підвищеним АТ, так і в здорових осіб, зазвичай групи хворих, які порівнювали, відрізнялися за віком, співвідношенням статей, рівнем АТ, ШКФ, ІМТ, що могли вплинути на результати [12,206,223]. Лише в поодиноких дослідженнях групи пацієнтів були порівнянними за віком [207,224].

У деяких роботах виявлено відмінність у параметрах жорсткості стінки артерій та міокарда ЛШ у пацієнтів з хронічною СН у порівнянні з пацієнтами з АГ чи здоровими особами, але мало проведено досліджень цього в пацієнтів з АГ порівняно з пацієнтами з АГ та діастолічною дисфункцією ЛШ, тому ми вирішили дослідити це питання.

Відомо, що зміни міокарда ЛШ виникають до появи симптоматичної СН, тому ми зробили акцент на вивченні патофізіологічних механізмів, які можуть призводити до порушення діастолічної функції ЛШ, що дало б змогу поліпшити діагностику стану таких пацієнтів і їх ведення з огляду на підвищений ризик розвитку СН або інших серцево-судинних подій.

У нашому дослідженні між пацієнтами з АГ з діастолічною дисфункцією ЛШ та без неї, порівнянних за віком, співвідношенням статей, бСАТ, не виявлено статистично значущої відмінності за показниками хвиль відбиття, але ШППХ у хворих з діастолічною дисфункцією була вищою. Отримані результати узгоджуються з висновками Y.N.Reddy та співавт. [225] щодо відсутності відмінностей між пацієнтами із СН зі збереженою ФВ ЛШ та АГ (у стані спокою) за показниками системного опору і відбиття хвиль, ефективним артеріальним еластансом при порівнянних рівнях АТ. Однак

значущу відмінність у величині зазначених показників відзначено під час фізичних вправ. Пацієнти із СН у цьому дослідженні були дещо старші та мали більший ІМТ. На думку Y.N. Reddy та співавт., жорсткість стінки артерій може не бути специфічною для СН зі збереженою ФВ ЛШ, але є загальною ознакою для всіх або більшості пацієнтів з АГ [225]. Наявність статистично значущою відмінності між зазначеними показниками лише під час фізичного навантаження підтвердила припущення про те, що жорсткість стінки артерій відіграє важливу роль у патофізіології СН зі збереженою ФВ ЛШ, особливо під час фізичних вправ.

Так само, як і в дослідженні Y.N. Reddy та співавт., у двох інших дослідженнях, в яких порівнювали пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ з ретельно відібраними пацієнтами з АГ, не виявлено відмінності за більшістю показників жорсткості стінки артерій між групами [207, 226]. У дослідженні A.S. Desai та співавт. величина показників жорсткості стінки артерій, за винятком ШППХ, у пацієнтів, порівнянних за віком, з АГ і СН не відрізнялася попри вищий ІМТ, САТ та нижчу ШКФ у пацієнтів із СН [207]. Ця відмінність зберігалася при коригуванні на САТ, ІМТ, ШКФ. Наші результати узгоджуються з даними V. Melenovsky та співавт. [226] і C. Lam та співавт. [100], які також не виявили значущі відмінності за показниками жорсткості стінки артерій між пацієнтами з АГ та особами із СН зі збереженою ФВ ЛШ.

Групи хворих з АГ і діастолічною дисфункцією або без такої були порівнянні за величиною ефективного артеріального і шлуночкового еластансу, інтегрального показника шлуночково-артеріальної взаємодії. Ці показники були у межах середніх популяційних значень [118]. Ефективний артеріальний еластанс, який використовують для опису артеріальних властивостей, статистично значущо не відрізнявся в обох групах. Це узгоджується з даними інших авторів [100] і може бути пов'язане з тим, що зазначений параметр не є показником лише пульсуючої гемодинаміки, а поєднує пульсуючі та стійкі параметри артеріального навантаження [227].

Відсутність відмінності за величиною E_a між хворими на АГ із СН зі збереженою ФВ та без такої підтверджують результати Y.N. Reddy та співавт. [225], і A.S. Desai та співавт. [207]. Наші дані узгоджуються із даними V. Melenovsky та співавт. про більшу величину E_{es} та E_a у пацієнтів з АГ та СН зі збереженою ФВ порівняно зі здоровими особами за відсутності статистично значимої відмінності між ними і пацієнтами з АГ та гіпертрофією ЛШ [226]. На думку A.S. Desai та співавт. [207], жорсткість стінки аорти може прискорити розвиток СН через погіршення шлуночково-артеріальної взаємодії та підвищення систолічного навантаження.

На підставі результатів кореляційного та однофакторного лінійного регресійного аналізу окремо для груп пацієнтів з діастолічною дисфункцією ЛШ та без такої можна зробити припущення, що на ефективність артеріально-шлуночкової взаємодії в пацієнтів з АГ до появи порушення діастолічної функції ЛШ найбільше впливає величина кінцево-діастолічного тиску в ЛШ, непрямым показником котрого є E/e' , та прогресування гіпертрофії ЛШ. За наявності діастолічної дисфункції ЛШ більшого значення набувають гемодинамічні чинники. Отримані нами результати, як і дані інших авторів, підтверджують складність і гетерогенність механізмів розвитку СН зі збереженою ФВ. Дослідження цієї проблеми дасть змогу визначити напрями цільоспрямованого лікування СН, зокрема переважне застосування препаратів, котрі знижують ТА (блокатори кальцієвих каналів) у хворих із встановленою діастолічною дисфункцією ЛШ.

Ми проаналізували дані хворих на АГ порівняно з пацієнтами з СН як зі збереженою ФВ ЛШ ($>50\%$), але і з ФВ ЛШ 40-49%, тобто з середньою ФВ ЛШ. При аналізі показників центральної гемодинаміки та відбиття пульсової хвилі у пацієнтів з АГ, ускладненою СН з ФВ $>50\%$, та осіб з неускладеною АГ, порівнянних за віком, співвідношенням статей, ЧСС і бСАТ, звертало увагу збільшення як бПАТ, так і цПАТ, за рахунок зменшення бДАТ і цДАТ за відсутності відмінності за цСАТ. Імовірно, це було наслідком ущільнення стінки аорти, про що свідчило збільшення

ШППХкф (на 14 %, $p<0,05$) і зменшення АПТ. Можна припустити, що це спричинило підвищення величини E/e' (на 46,3 %), тобто кінцево-діастолічного тиску у ЛШ і розвиток СН. У нашому дослідженні не виявлено відмінностей за величиною E_a , E_{es} та їх співвідношення щодо відповідних показників у хворих з неускладненою АГ, що можна пояснити слабкою вираженістю діастолічної дисфункції і СН у наших хворих. Інший характер мали відмінності за показниками пульсової хвилі у хворих на АГ із СН з ФВ 40-49 %.

Наші дані узгоджуються з результатами дослідження S. Parragh та співавт. [173], котрі у пацієнтів зниженою ФВ ЛШ виявили нижчий ІА, ніж в осіб зі збереженою ФВ ЛШ, порівнянних за віком, співвідношенням статей, САТ, ІМТ та ШППХ. Автори пояснюють цю відмінність меншою тривалістю викиду внаслідок зниження систолічної функції ЛШ. У нашому дослідженні це не встановлено, імовірно, через залучення пацієнтів з більшою ФВ ($44,6\pm2,6$ %) і меншою вираженістю СН. S. Parragh та співавт. зазначають, що зниження величин показників пульсуючої функції у пацієнтів з СН зі помірно зниженою ФВ може бути пов'язане з ослабленням систолічної функції та змінами у взаємодії ЛШ та судинної системи, а не зменшенням жорсткості стінки аорти та відбиття хвиль [173]. На користь такого пояснення свідчить відзначене нами зниження s' та E_{es} у пацієнтів з АГ і СН ФВ ЛШ 40-49% порівняно з особами з неускладненою АГ та АГ із СН з ФВ >50 % ($p<0,01$).

Наші пацієнти із СН ФВ ЛШ 40-49% мали нижчу ШППХкф, ніж особи зі збереженою ФВ ЛШ ($p<0,05$), величина якої не відрізнялася від показника у хворих з неускладненою АГ, порівнянних за віком, співвідношенням статей, ЧСС і бСАТ. Імовірно, за наявності СН з помірно зниженою ФВ ЛШ, цей показник є малоінформативним щодо відбиття жорсткості стінки аорти. Про це свідчать зокрема однакові величини цПАТ у хворих із СН з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ та 40-49%, які вищі, ніж у хворих з неускладненою АГ ($p<0,05$).

Щодо асоціації між показниками жорсткості стінки судин та скоротливою здатністю ЛШ у хворих із СН дані літератури суперечливі. Так, у дослідженні S. Demir та співавт. [175] величини ІА та ШППХ у хворих під час декомпенсації СН були більшими, ніж після досягнення компенсації в результаті ефективного лікування. За даними інших авторів, підвищена жорсткість стінки артерій пов'язана з декомпенсацією СН [101].

Наші дані узгоджуються із даними S.J. Denardo та співавт., котрі після обстеження 25 пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (у середньому – $(24,0 \pm 8,8) \%$) встановили зменшення ШППХ і збільшення АПТ щодо відповідних показників у порівнянних за віком, співвідношенням статей, ЧСС, ІМТ здорових осіб, що, на думку авторів, свідчить про зниження інтенсивності відбиття хвиль та жорсткості стінки артерій за наявності СН і спричиняє зменшення ТА, ІА та пульсуючого навантаження на ЛШ [171]. За висновками S.J. Denardo та співавт. [171], зменшення жорсткості стінки артерій за ШППХ може бути зумовлене зниженням середнього АТ у відповідь на зміни серцевого викиду та ефектом застосування артеріальних вазодилататорів, а також бути маркером серйозного порушення систолічної функції ЛШ.

Наші результати узгоджуються також з даними J.M. Tartière та співавт. [167], котрі досліджували пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (у середньому – $(24 \pm 9) \%$). Установлено зменшення ефектів відбиття хвиль, яке асоціювалося зі зниженням середнього АТ. У цьому дослідженні, так само, як і в нашій роботі, виявлено менші значення ІА, ШППХ та бПАТ у пацієнтів з ФВ $\leq 40 \%$, ніж в осіб з ФВ $>40 \%$, при порівнянному значенні ШППХ_{кр}, навіть після коригування даних за віком та статтю. Ці зміни тиску, на думку авторів роботи, спричинені зміною шлуночково-артеріальної взаємодії.

У дослідженнях J.M. Tartière та співавт. [167] і S.J. Denardo та співавт. [171], так само, і в нашому, більшість пацієнтів отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори ангіотензину II, котрі

безпосередньо зменшують периферичну жорсткість стінки артерій, чим також можна пояснити отримані нами результати.

А. Paglia та співавт. виявили у хворих з ФВ < 30 % порівняно з особами з ФВ > 30 % та групою контролю менші величини ТА, ІА, ЕД [228]. На думку авторів, імовірно, що у пацієнтів із серйозними порушеннями систолічної функції ЛШ втрачаються механізми компенсації, а ЛШ не може генерувати додаткову силу, необхідну для подолання підвищеного післянавантаження та пізнього систолічного аугментованого тиску.

Таким чином, результати наших досліджень демонструють, що при оцінці показників пульсової хвилі та її відбиття у пацієнтів з АГ та СН слід ураховувати ФВ ЛШ.

Незалежно від того, чи є показник механічним біомаркером для оцінки ризику несприятливих результатів, показники, використані при аналізі пульсових хвиль, можуть бути корисними клінічними маркерами старіння судин та стану артерій при таких станах, як АГ, МС, діастолічна дисфункція, СН. Однак потрібно провести додаткові дослідження.

На підставі даних, отриманих в нашій роботі, для стратифікації ризику у хворих на АГ, поряд зі стандартним вимірюванням брахіального АТ і ехокардіографією, доцільно проводити неінвазивне дослідження – апланаційну тонометрію, яка надасть повнішу інформацію щодо пружно-еластичних властивостей артерій та центральної гемодинаміки, що має важливе значення для ведення таких хворих.

Наше дослідження мало низку обмежень. По-перше, невеликий розмір вибірки. Більша кількість учасників, можливо, поліпшило б статистичну значущість змін жорсткості стінки артерій. Через малу кількість пацієнтів з СН, зокрема жінок, яким, за даними попередніх досліджень, більш притаманна СН зі збереженою ФВ ЛШ, ми не змогли точно встановити гендерні відмінності в цих групах. По-друге, виміри проводили в різний час за наявності учасників: як уранці, та і в другій половині дня. Вимірювання в один і той самий час дало б змогу уникнути добового впливу на результати

вимірювання. Параметри, отримані з аналізу форми артеріальної хвилі (крім ШППХ) надають інформацію про хвилі відбиття, які непрямыми показниками жорсткості стінки артерій. По-третє, ми залучили досить контрольовану групу пацієнтів. Оскільки гіпотензивну терапію не було припинено на момент залучення в дослідження, не може бути виключений ефект гіпотензивних препаратів на отримані результати.

Основним обмеженням є характер дослідження – поперечне, що означає, що питання про причинно-наслідковий зв'язок не може бути вирішене на підставі отриманих даних, йдеться лише про асоціації між досліджуваними змінними. Наприклад, наявність причинно-наслідкового зв'язку між жорсткістю стінки артерії і діастолічною дисфункцією ЛШ можна лише припустити, але щоб підтвердити цю гіпотезу необхідно провести поздовжні дослідження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуальної задачі кардіології щодо удосконалення оцінювання кардіоваскулярного ризику у хворих на АГ на основі комплексної оцінки змін показників контурного і швидкісного аналізу пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії у співставленні з брахіальним АТ та функціональним станом міокарда ЛШ.

1. Незалежними детермінантами величини ампліфікації пульсового тиску в хворих на АГ віком до 75 років, які отримують антигіпертензивну терапію, є вік, стать, ЧСС, використання яких у моделі логістичної регресії дає змогу визначити вірогідність несприятливого зменшення ампліфікації пульсового тиску ($<130\%$) з точністю 72,8 %.
2. У хворих на АГ, як з метаболічним синдромом, так і без такого, співставних за віком, ЧСС, середнім АТ, жіноча стать асоціювалась із меншою різницею між брахіальним і центральним САТ і ПАТ, ампліфікацією пульсового тиску, більшими індексом та тиском аугментації. Наявність метаболічного синдрому асоціюється зі збільшенням каротидно-феморальної ШППХ у жінок і ампліфікації пульсового тиску ($p<0,05$), різниці між брахіальним та центральним САТ ($p<0,05$) у чоловіків.
3. При визначенні статевих розбіжностей величин показників відбиття пульсової хвилі у хворих на АГ встановлено, що за наявності співставного брахіального, центрального, добового АТ і характеристик діастолічної функції ЛШ зростання показників жорсткості стінки аорти (артеріального еластансу і аугментації пульсової хвилі) у жінок віком 35–60 років подібне, а індекс аугментації вище ($p<0,05$), ніж у чоловіків старшої вікової групи.
4. Серед хворих на АГ з співставним рівнем добового АТ зв'язок показників діастолічної функції ЛШ зі ШППХ виявлено лише у жінок незалежно від віку, в той час як з показниками відбиття пульсової хвилі

– лише у чоловіків віком понад 60 років. Це зумовлює важливість визначення ШППХ для оцінки ризику у жінок середнього віку.

5. У хворих на АГ за наявності діастолічної дисфункції ЛШ на відміну від хворих без такої, співставних за віком, статтю і брахіальним АТ, ШППХ була більшою на 12,5 % ($p < 0,05$), та показник шлуночково-артеріальної взаємодії асоціювався з показниками аугментації пульсової хвилі (з тиском та індексом аугментації $R^2 = 0,27$ та $R^2 = 0,23$ відповідно, усі $p < 0,01$), що може свідчити про роль підвищеної жорсткості артеріальної стінки у розвитку діастолічної дисфункції ЛШ.
6. Хворі на АГ із СН з ФВ ЛШ 40–49 % відрізнялися від хворих на АГ із СН з ФВ ЛШ ≥ 50 % нижчим тиском аугментації (на 51,6 %, $p < 0,05$), індексом аугментації (на 58,4 %, $p < 0,01$) та меншою ШППХ (на 13 %, $p < 0,05$) при співставних показниках віку, статі, брахіального систолічного та пульсового АТ, а також артеріальному еластансі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на АГ віком до 75 років для прогнозування вірогідності (Р) несприятливого щодо серцево-судинного ризику рівня ампліфікації пульсового тиску (<130 %) з точністю 72,8 % доцільно використовувати формулу:

$$Y = 4,358 + 1,236 \times A - 0,102 \times B + 0,020 \times C,$$

де: Y – логіт-перетворення залежної ознаки;

A – стать (жінка-2, чоловік-1); B – частота серцевих скорочень (уд./хв);

C – вік (роки);

$P = 1/1 + e^{-Y}$, де: e = 2,72 (основа натурального логарифма).

2. У жінок з АГ віком <60 років рекомендовано визначати ШППХ з метою уточнення серцево-судинного ризику, з огляду на більш суттєве порушення жорсткості артеріальної стінки (за ШППХ) і меншу різницю між брахіальним і центральним САТ, особливо за наявності метаболічного синдрому.
3. У хворих на АГ, ускладнену хронічною серцевою недостатністю із фракцією викиду лівого шлуночка 40–49 %, показники пульсової хвилі втрачають значущість для стратифікації ризику, тому визначення пульсової хвилі недоцільне.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посіб. для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів заг. практики. Київ; 2016. 261 с.
2. Сиренко ЮН, Рековець ОЛ, Кушнір СН, Михеева КВ, Доброход АС, Торбас ЕА. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Артер. гипертензия*. 2013;(1):9-19.
3. Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Jun 30;17(6):658-65.
4. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605.
5. Parragh S, Hametner B, Bachler M, Weber T, Eber B, Wassertheurer S. Non-invasive wave reflection quantification in patients with reduced ejection fraction. *Physiol Meas*. 2015 Feb;36(2):179-90.
6. Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol*. 2012 May 7;3:90.
7. Saba PS, Cameli M, Casalnuovo G, Ciccone MM, Ganau A, Maiello M, et al. Ventricular-vascular coupling in hypertension: methodological considerations and clinical implications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Nov;15(11):773-87.
8. European society of hypertension-European society of cardiology guidelines committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003 Jun;21(6):1011-53.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et

- al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-87.
10. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70.
 11. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Nov;27(11):2121-58.
 12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
 13. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles. 6th ed. London: Hodder Arnold; 2011. xiv, 755 p.
 14. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):637-42.
 15. Lakatta EG. Cardiovascular ageing in health sets the stage for cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*. 2002;11(2):76-91.
 16. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Apr 1;23(4):554-66.
 17. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, Parise H, Keyes MJ, Warner E, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease

- risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3722-8.
18. Cohen DL, Townsend RR. Central blood pressure and chronic kidney disease progression. *Int J Nephrol*. 2011 Feb 24;2011:407801.
 19. Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):12-9.
 20. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Jul;34(7):665-71.
 21. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1730-4.
 22. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Mar 1;39(3):735-8.
 23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
 24. Сторожаков ГИ, Верещагина ГС, Червякова ЮБ, Федотова НМ. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста. *Артер. гипертензия*. 2005;11(1):33-6.
 25. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2864-9.
 26. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63.
 27. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):184-9.

28. Chirinos JA, Kips JG, Roman MJ, Medina-Lezama J, Li Y, Woodiwiss AJ, et al. Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1108-16.
29. Willeum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70.
30. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203-6.
31. Safar ME. New problems raised by increased pulse pressure. *Eur Heart J*. 2005 Oct;26(20):2081-2.
32. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009 Mar;2(2):105-12.
33. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):10-6.
34. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):698-722.
35. Safar ME, Smulyan H. Hypertensive cardiovascular risk: pulsatile hemodynamics, gender, and therapeutic implications. *Am J Hypertens*. 2017 Oct 1;30(10):947-53.
36. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245-9.
37. Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study

- in middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):163-8.
38. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012 Sep 5;308(9):875-81.
 39. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
 40. Cheng HM, Lang D, Tufanaru C, Pearson A. Measurement accuracy of non-invasively obtained central blood pressure by applanation tonometry: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1867-76.
 41. Tosello F, Guala A, Leone D, Camporeale C, Bruno G, Ridolfi L, et al. Central pressure appraisal: clinical validation of a subject-specific mathematical model. *PLoS One*. 2016 Mar 24;11(3):e0151523.
 42. Gurovich AN, Braith RW. Pulse wave analysis and pulse wave velocity techniques: are they ready for the clinic? *Hypertens Res*. 2011 Feb;34(2):166-9.
 43. Schillaci G, Grassi G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter. *J Hypertens*. 2010 Feb;28(2):237-9.
 44. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000 May 15;525 Pt 1:263-70.
 45. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):197-203.
 46. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3):434-8.
 47. Danchin N, Benetos A, Lopez-Sublet M, Demicheli T, Safar M, Mourad JJ. Aortic pulse pressure is related to the presence and extent of coronary artery disease in men undergoing diagnostic coronary angiography: a multicenter

- study. *Am J Hypertens*. 2004 Feb;17(2):129-33.
48. Cheng HM, Park S, Huang Q, Hoshida S, Wang JG, Kario K, et al. Vascular aging and hypertension: Implications for the clinical application of central blood pressure. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:209-13.
 49. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213-25.
 50. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):848-55.
 51. Cecelja M, Jiang B, McNeill K, Kato B, Ritter J, Spector T, et al. Increased wave reflection rather than central arterial stiffness is the main determinant of raised pulse pressure in women and relates to mismatch in arterial dimensions: a twin study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 18;54(8):695-703.
 52. Baksi AJ, Treibel TA, Davies JE, Hadjiloizou N, Foale RA, Parker KH, et al. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24;54(22):2087-92.
 53. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1865-71.
 54. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, Parker KH, Sever P, Poulter NR, et al. Wave reflection predicts cardiovascular events in hypertensive individuals independent of blood pressure and other cardiovascular risk factors: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 29;56(1):24-30.
 55. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular

- outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 27;54(18):1730-4.
56. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3):365-70.
 57. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Mar 1;39(3):735-8.
 58. Nijdam ME, Plantinga Y, Hulsen HT, Bos WJ, Grobbee DE, van der Schouw YT, et al. Pulse pressure amplification and risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2008 Apr;21(4):388-92.
 59. Avolio AP, van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):375-83.
 60. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008 Jun;51(6):1476-82.
 61. Segers P, Mahieu D, Kips J, Rietzschel E, De Buyzere M, De Bacquer D, et al. Amplification of the pressure pulse in the upper limb in healthy, middle-aged men and women. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):414-20.
 62. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1;46(9):1753-60.
 63. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 9;55(10):1032-7.
 64. Douglas PS. Clinical implications and treatment of left ventricular hypertrophy in hypertension [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-implications-and-treatment-of->

[left-ventricular-hypertrophy-in-hypertension](#)

65. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Monitoring of antihypertensive therapy for reduction in left ventricular mass. *Am J Hypertens*. 2007 Nov;20(11):1229-33.
66. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens*. 2007 Feb;25(2):265-72.
67. Vergnaud AC, Protogerou AD, Li Y, Czernichow S, Vesin C, Blacher J, et al. Pulse pressure amplification, adiposity and metabolic syndrome in subjects under chronic antihypertensive therapy: the role of heart rate. *Atherosclerosis*. 2008 Jul;199(1):222-9.
68. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009 Mar;27(3):461-7.
69. Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Relationship between augmentation index obtained from carotid and radial artery pressure waveforms. *J Hypertens*. 2007 Feb;25(2):375-81.
70. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens*. 2009 Jun;27(6):1165-71.
71. Morcet JF, Safar M, Thomas F, Guize L, Benetos A. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens*. 1999 Dec;17(12 Pt 1):1671-6.
72. Farinaro E, Stranges S, Guglielmucci G, Iermano P, Celentano E, Cajafa A, et al. Heart rate as a risk factor in hypertensive individuals. The Italian TensioPulse Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1999 Aug;9(4):196-202.
73. Reule S, Drawz PE. Heart rate and blood pressure: any possible implications for management of hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2012 Dec;14(6):478-84.
74. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM*. 1999

Oct;92(10):595-600.

75. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002 Mar 12;105(10):1202-7.
76. Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H, Matsumoto C, Odaira M, Yamada J, et al. Synergistic relationship between changes in the pulse wave velocity and changes in the heart rate in middle-aged Japanese adults: a prospective study. *J Hypertens*. 2010 Apr;28(4):687-94.
77. Saladini F, Benetti E, Mos L, Zanatta N, Zanata G, Cozzio S, et al. PP.10.421 BIS. Evolution of parameters of arterial distensibility in a cohort of young-to-middle-age hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2010 June;28 e-Suppl A:e176.
78. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001 Oct;6(4):313-31.
79. Kjekshus J, Gullestad L. Heart rate as a therapeutic target in heart failure. *Eur Heart J*. 1999;Suppl 1:H64-9.
80. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005 Oct 29 – Nov 4;366(9496):1545-53.
81. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an increase in central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 16;68(7):754-62.
82. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52(18):1482-9.
83. Palatini P. Heart rate reduction and cardiovascular outcome in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 28;69(8):1099-100.
84. Haesler E, Lyon X, Pruvot E, Kappenberger L, Hayoz D. Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis. *J Hypertens*. 2004 Jul;22(7):1317-22.

85. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, Nicholls SJ, Schoenhagen P, Hu B, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med*. 2007 Jul 3;147(1):10-8.
86. Marchi-Alves LM, Rigotti AR, Nogueira MS, Cesarino CB, de Godoy S. [Metabolic syndrome components in arterial hypertension]. *Rev Esc Enferm USP*. 2012 Dec;46(6):1348-53. Portuguese.
87. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 28;56(14):1113-32.
88. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens*. 2005 Oct;23(10):1839-46.
89. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005 May;45(5):980-5.
90. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the “obesity paradox?”. *Hypertension*. 2010 Nov;56(5):893-900.
91. Tokita A, Ishigaki Y, Okimoto H, Hasegawa H, Koiwa Y, Kato M, et al. Carotid arterial elasticity is a sensitive atherosclerosis value reflecting visceral fat accumulation in obese subjects. *Atherosclerosis*. 2009 Sep;206(1):168-72.
92. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens*. 2002 Jan;15(1 Pt 1):16-23.
93. Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, Filipovsky J, Seidlerova J, Krajcoviechova A, et al. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis*. 2014 Aug;235(2):625-31.
94. Deague JA, Wilson CM, Grigg LE, Harrap SB. Physiological relationships

- between central vascular haemodynamics and left ventricular structure. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jul;101(1):79-85.
95. Iketani T, Iketani Y, Takazawa K, Yamashina A. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2000 Sep;23(5):451-8.
 96. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):1-13.
 97. Cecelja M, Jiang B, Spector TD, Chowienczyk P. Progression of central pulse pressure over 1 decade of aging and its reversal by nitroglycerin a twin study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31;59(5):475-83.
 98. O'Rourke MF. Diastolic heart failure, diastolic left ventricular dysfunction and exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):803-5.
 99. Hsu PC, Lin TH, Lee CS, Lee HC, Chu CY, Su HM, et al. Mismatch between arterial stiffness increase and left ventricular diastolic dysfunction. *Heart Vessels*. 2010 Nov;25(6):485-92.
 100. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007 Apr 17;115(15):1982-90.
 101. Curtis SL, Zambanini A, Mayet J, McG Thom SA, Foale R, Parker KH, et al. Reduced systolic wave generation and increased peripheral wave reflection in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jul;293(1):H557-62.
 102. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
 103. Воронков ЛГ, модератор, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ,

- Коваленко ВМ, Коркушко ОВ, та ін., робоча група. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017): кишеньк. варіант. Київ; 2017. 68 с.
104. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [Інтернет]. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/2012_384_nakaz.pdf
 105. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
 106. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87.
 107. WHO. Obesity and overweight [Internet]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 108. KDIGO Board Members. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1):xiv, 1-150.
 109. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilò G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014 Jul;32(7):1359-66.
 110. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):932-7.

111. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing*. 2007 Jan;36(1):43-8.
112. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis C. What to anticipate from pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 9;55(10):1038-40.
113. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-93.
114. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.
115. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, 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 Apr;29(4):277-314.
116. Коваленко ВМ, Іванів ЮА, модератори, Долженко ММ, Деяк СІ, Поташев СВ, Носенко НМ, члени робочої групи. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації “Асоціація фахівців з ехокардіографії”. *Новости медицины и фармации*. 2011;(359, Кардиология):45-64.
117. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin*. 2011 Aug;29(3):447-59.
118. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2008 Oct;105(4):1342-51.

119. Ky B, French B, May Khan A, Plappert T, Wang A, Chirinos JA, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 24;62(13):1165-72.
120. Zaniqueli D, Baldo MP, Sartorio CL, de Sa Cunha R, de Oliveira Alvim R, Mill JG. Early sex differences in central arterial wave reflection are mediated by different timing of forward and reflected pressure waves. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Feb;45(2):166-73.
121. Целуйко ВИ, Брегвадзе ТР, Мищук НЕ. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией. *Укр. кардіол. журн*. 2012;(5):60-8.
122. Noon JP, Trischuk TC, Gaucher SA, Galante S, Scott RL. The effect of age and gender on arterial stiffness in healthy Caucasian Canadians. *J Clin Nurs*. 2008 Sep;17(17):2311-7.
123. Laurent P, Albaladejo P, Blacher J, Rudnichi A, Smulyan H, Safar ME. Heart rate and pulse pressure amplification in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2003 May;16(5 Pt 1):363-70.
124. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Kusama Y. Obesity as an independent influential factor for reduced radial arterial wave reflection in a middle-aged Japanese male population. *Hypertens Res*. 2009 May;32(5):387-91.
125. Radhakrishnan J, Swaminathan N, Pereira NM, Henderson K, Brodie DA. Acute changes in arterial stiffness following exercise in people with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Oct-Dec;11(4):237-43.
126. Townsend RR, Chirinos JA, Parsa A, Weir MA, Sozio SM, Lash JP, et al. Central pulse pressure in chronic kidney disease: a chronic renal insufficiency cohort ancillary study. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):518-24.
127. Vergnaud AC, Protogerou AD, Blacher J, Safar ME. From 'optimal' to 'borderline' blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. *J Hypertens*. 2008 Jan;26(1):138-44.
128. Wykretowicz A, Rutkowska A, Krauze T, Przymuszala D, Guzik P, Marciniak R, et al. Pulse pressure amplification in relation to body fatness. *Br J*

- Clin Pharmacol.* 2012 Apr;73(4):546-52.
129. Tomiyama H, Yamazaki M, Sagawa Y, Teraoka K, Shirota T, Miyawaki Y, et al. Synergistic effect of smoking and blood pressure on augmentation index in men, but not in women. *Hypertens Res.* 2009 Feb;32(2):122-6.
 130. Protogerou AD, Blacher J, Mavrikakis M, Lekakis J, Safar ME. Increased pulse pressure amplification in treated hypertensive subjects with metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2007 Feb;20(2):127-33.
 131. Shim CY, Park S, Choi D, Yang WI, Cho IJ, Choi EY, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 8;57(10):1226-33.
 132. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Руденко ЮВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка змін показників брахіального й центрального артеріального тиску в різних категорій хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією та детермінанти ампліфікації пульсового тиску. *Серце і судини.* 2016;(1):37-45.
 133. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка показників брахіального артеріального тиску та центрального аортального тиску в чоловіків та жінок різних вікових груп. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2012;(Спецвип 3):185.
 134. Шишкіна НВ. Взаємозв'язок між тиском ампліфікації та зростом і частотою серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2014;(Спецвип 2):76-7.
 135. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Залежність показників центрального аортального тиску від частоти серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2014;(Спецвип 2):77.
 136. Amosova K, Mishalov V, Rudenko Iu, Katsytadze I, Rokyta O, Shishkina N, et al. Comparative assessment of central hemodynamic parameters in uncomplicated hypertension patients with different rest heart rate. *J Hypertens.*

- 2014 June;32 e-Suppl 1:438.
137. Amosova K, Rudenko I, Shishkina N. PP.06.20. Independent determinants of pulse pressure amplification values in uncomplicated hypertensives younger than 75 years. *J Hypertens*. 2015 June;33 e-Suppl 1:e183.
 138. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):403-14.
 139. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
 140. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):629-36.
 141. Rundek T, White H, Boden-Albala B, Jin Z, Elkind MS, Sacco RL. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. *J Cardiometab Syndr*. 2007 Winter;2(1):24-9.
 142. Scuteri A, Cunha PG, Rosei EA, Badariere J, Bekaert S, Cockcroft JR, et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis*. 2014 Apr;233(2):654-60.
 143. Lee DH, Youn HJ, Chung WB, Choi YS, Lee JM, Park CS, et al. Effects of metabolic syndrome on aortic pulse wave velocity. *Clin Hypertens*. 2017 Jan 6;23:1.
 144. Protogerou AD, Blacher J, Aslangul E, Le Jeune C, Lekakis J, Mavrikakis M, et al. Gender influence on metabolic syndrome's effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 2007 Jul;193(1):151-8.
 145. Vyssoulis GP, Pietri PG, Karpanou EA, Vlachopoulos CV, Kyvelou SM, Spanos P, et al. Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: focus on distinct definitions. *Int J Cardiol*. 2010 Jan

- 21;138(2):119-25.
146. Vagovicova P, Mlikova Seidlerova J, Mayer O Jr, Wohlfahrt P, Cifkova R, Filipovsky J. Differential effect of metabolic syndrome on various parameters of arterial stiffness. *Blood Press*. 2015;24(4):206-11.
 147. Шишкіна НВ. Показники центральної гемодинаміки та судинної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності метаболічного синдрому. *Серце і судини*. 2017;(2):97-104.
 148. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ. Статеві відмінності показників судинної жорсткості у хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. В: Лісовий ВМ, відповідальний редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті проф. В.М. Хворостінки (1939-2010) та 140-річчю з дня заснування каф. факультет. терапії (внутр. медицини № 3) Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2017 Верес 7; Харків. Харків; 2017. с. 18-9.
 149. WHO. A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis [Internet]. 2013 Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf;jsessionid=BE6D9A6645A82C3FC660428923161F5F?sequence=1
 150. Magana-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study). *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1289-96.
 151. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016 Mar;18(3):242-52.
 152. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):670-9.

153. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jan;23(1):78-85.
154. Mitchell GF, Tardif JC, Arnold JM, Marchiori G, O'Brien TX, Dunlap ME, et al. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure. *Hypertension.* 2001 Dec 1;38(6):1433-9.
155. Canepa M, Alghatrif M, Strait JB, Cheng HM, Chuang SY, Chen CH, et al. Early contribution of arterial wave reflection to left ventricular relaxation abnormalities in a community-dwelling population of normotensive and untreated hypertensive men and women. *J Hum Hypertens.* 2014 Feb;28(2):85-91.
156. Kim HL, Lim WH, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Kim MA, et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(1):e5783.
157. Seeland U, Brecht A, Nauman AT, Oertelt-Prigione S, Ruecke M, Knebel F, et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep.* 2016 Oct 27;36(5):pii:e00400.
158. Russo C, Jin Z, Palmieri V, Homma S, Rundek T, Elkind MS, et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension.* 2012 Aug;60(2):362-8.
159. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарєва КП, та ін. Статеві та вікові відмінності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією. *Укр. кардіол. журн.* 2017;(4):52-62.
160. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jan;8(1):30-41.
161. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et

- al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Mar;17(3):253-61.
162. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59225.
 163. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jul;16(7):772-7.
 164. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002 Nov 6;288(17):2144-50.
 165. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
 166. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation*. 2011 Jul 5;124(1):24-30.
 167. Tartiere JM, Logeart D, Safar ME, Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure. *J Hum Hypertens*. 2006 Mar;20(3):213-9.
 168. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens*. 2008 Nov;21(11):1194-202.
 169. Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, Haiden A, Zweiker R, Rammer M, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of

- value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 7;61(18):1874-83.
170. Faconti L, Bruno RM, Buralli S, Barzacchi M, Dal Canto E, Ghiadoni L, et al. Arterial-ventricular coupling and parameters of vascular stiffness in hypertensive patients: Role of gender. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017 Feb 1;6:2048004017692277.
 171. Denardo SJ, Nandyala R, Freeman GL, Pierce GL, Nichols WW. Pulse wave analysis of the aortic pressure waveform in severe left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3(1):149-56.
 172. Chantler PD, Lakatta EG. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol*. 2012 May 7;3:90.
 173. Parragh S, Hametner B, Bachler M, Kellermair J, Eber B, Wassertheurer S, et al. Determinants and covariates of central pressures and wave reflections in systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;190:308-14.
 174. Arnold JM, Marchiori GE, Imrie JR, Burton GL, Pflugfelder PW, Kostuk WJ. Large artery function in patients with chronic heart failure. Studies of brachial artery diameter and hemodynamics. *Circulation*. 1991 Dec;84(6):2418-25.
 175. Demir S, Akpınar O, Akkus O, Nas K, Unal I, Molnar F, et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. *Cardiol J*. 2013;20(6):665-71.
 176. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарєва КП, та ін. Показники шлуночково-артеріальної взаємодії та центральної гемодинаміки у хворих із м'якою та помірною неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка та їх взаємозв'язок. *Серце і судини*. 2017;(3):69-76.
 177. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Кацитадзе ІЮ, Дубинська СМ. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Укр. кардіол. журн*. 2017;(5):14-21.
 178. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H,

- et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):154-60.
179. Шляхто ЕВ, Конради АО. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. *Артер. гипертензия*. 2002;8(3):107-14.
 180. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20;39(6):1005-11.
 181. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*. 2001 Dec 1;38(6):1461-6.
 182. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003 Jan;41(1):183-7.
 183. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM, et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens*. 2001 Dec;19(12):2197-203.
 184. Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Jun;8(6):444-9.
 185. Cheng LT, Tang LJ, Cheng L, Huang HY, Wang T. Limitation of the augmentation index for evaluating arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2007 Aug;30(8):713-22.
 186. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Feb;286(2):R233-49.
 187. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Apr;37(5):1374-80.
 188. Altun B, Bulucu F, Demirbas S, Karaman M, Ay SA, Cakar M, et al. The relationship between some of the cardiovascular risk factors and arterial stiffness parameters in essentially hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(6):444-8.

189. Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T, Miki T. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens*. 2005 Jan;18(1 Pt 2):11S-4S.
190. Custodis F, Reil JC, Laufs U, Bohm M. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. *J Cardiol*. 2013 Sep;62(3):183-7.
191. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*. 2006 Apr;24(4):603-10.
192. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(20):2387-93.
193. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation*. 2003 May 6;107(17):2190-5.
194. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Apr;31(5):1103-9.
195. Chirinos JA, Townsend R. Pulse pressure amplification as a predictor of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 24;56(9):744.
196. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 9;55(10):1032-7.
197. Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, Utriainen T, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension*. 1999 May;33(5):1118-22.
198. Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Yki-Jarvinen H. Resistance to acute insulin induced decreases in large artery stiffness accompanies the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5262-8.

199. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005 May;45(5):980-5.
200. Kangas P, Tikkakoski AJ, Tahvanainen AM, Leskinen MH, Viitala JM, Kahonen M, et al. Metabolic syndrome may be associated with increased arterial stiffness even in the absence of hypertension: a study in 84 cases and 82 controls. *Metabolism*. 2013 Aug;62(8):1114-22.
201. Dimitriadis K, Tsioufis C, Andrikou E, Kasiakogias A, Kyriazopoulos K, Frantzeskakis A, et al. OP.7B.02. Metabolic syndrome is associated with increased sympathetic nervous system activity and arterial stiffness in resistant hypertensive patients. *J Hypertens*. 2016 Sept;34 e-Suppl 2:e86.
202. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1817-22.
203. Czernichow S, Greenfield JR, Galan P, Bastard JP, Charnaux N, Samaras K, et al. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals. *J Hypertens*. 2010 Feb;28(2):325-32.
204. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, et al. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20;39(6):1020-5.
205. Matsuo T, Iwade K, Hirata N, Yamashita M, Ikegami H, Tanaka N, et al. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia. *Heart Vessels*. 2005 Feb;20(1):8-12.
206. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003 Feb 11;107(5):714-20.
207. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is

- increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2009 Oct;15(8):658-64.
208. Chow B, Rabkin SW. Brachial-ankle pulse wave velocity is the only index of arterial stiffness that correlates with a mitral valve indices of diastolic dysfunction, but no index correlates with left atrial size. *Cardiol Res Pract*. 2013;2013:986847.
 209. Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka PA, Turner ST, Kullo IJ. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):96-103.
 210. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):758-64.
 211. Borlaug BA. Sex, load, and relaxation: are women more susceptible to load-dependent diastolic dysfunction? *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 8;57(10):1234-6.
 212. Joyner MJ, Barnes JN, Hart EC, Wallin BG, Charkoudian N. Neural control of the circulation: how sex and age differences interact in humans. *Compr Physiol*. 2015 Jan;5(1):193-215.
 213. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013 Nov;62(5):934-41.
 214. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension*. 2012 Jan;59(1):98-104.
 215. Ikonomidis I, Tzortzis S, Papaioannou T, Protogerou A, Stamatelopoulos K, Papamichael C, et al. Incremental value of arterial wave reflections in the determination of left ventricular diastolic dysfunction in untreated patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2008 Oct;22(10):687-98.
 216. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*. 2005 Dec;91(12):1551-6.

217. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1239-45.
218. Cauwenberghs N, Knez J, Tikhonoff V, D'hooge J, Kloch-Badelek M, Thijs L, et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic function in relation to the arterial stiffness in a general population. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):762-71.
219. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008 Jan;4(1):23-36.
220. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005 Oct 11;112(15):2254-62.
221. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 20;60(21):2170-7.
222. Shah SJ, Wasserstrom JA. Increased arterial wave reflection magnitude: a novel form of stage B heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 20;60(21):2178-81.
223. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 28;54(5):410-8.
224. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2013 Jan;61(1):112-9.
225. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koeppe KE, Kane GC, Melenovsky V, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):136-48.

226. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 16;49(2):198-207.
227. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Mar;282(3):H1041-6.
228. Paglia A, Sasso L, Pirozzi F, Iannuzzi A, Carlomagno A, Abete P, et al. Arterial wave reflections and ventricular-vascular interaction in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Int Heart J*. 2014;55(6):526-32.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Шишкіна НВ. Показники центральної гемодинаміки та судинної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності метаболічного синдрому. Серце і судини. 2017;(2):97-104
2. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарєва КП, Лисак ЗВ. Статеві та вікові відмінності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією. Укр. кардіол. журн. 2017;(4):52-62. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
3. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарєва КП, Черняєва КІ. Показники шлуночково-артеріальної взаємодії та центральної гемодинаміки у хворих із м'якою та помірною неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка та їх взаємозв'язок. Серце і судини. 2017;(3):69-76. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконане статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
4. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Кацитадзе ІЮ, Дубинська СМ. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка Укр. кардіол. журн. 2017;(5):14-21. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, провела аналіз літератури,

виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з керівником).

5. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Руденко ЮВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка змін показників брахіального й центрального артеріального тиску в різних категорій хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією та детермінанти ампліфікації пульсового тиску. Серце і судини. 2016;(1):37-45. (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено збір матеріалу, статистична обробка даних, висновки сформульовані з керівником, підготовлено текст статті до друку).
6. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Порівняльна оцінка показників брахіального артеріального тиску та центрального аортального тиску в чоловіків та жінок різних вікових груп. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2012;(спецвип 3):185. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання матеріалу, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).
7. Шишкіна НВ. Взаємозв'язок між тиском ампліфікації та зростом і частотою серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2014;(Спецвип 2):76-77.
8. Шишкіна НВ, Кацитадзе ІЮ. Залежність показників центрального аортального тиску від частоти серцевих скорочень у пацієнтів з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2014;(Спецвип 2):77. (Здобувачем проведено відбір та обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез).
9. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Руденко ЮВ. Статеві відмінності показників судинної жорсткості у хворих з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. В: Лісовий ВМ, відп. редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвяч. пам'яті проф. В. М.

Хворостінки (1939-2010) та 140-річчю з дня заснування каф. факультет. терапії (внутрішньої медицини № 3) Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2017 верес 7; Харків. Харків; 2017. с. 18-19. (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).

10. Amosova K, Mishalov V, Rudenko Iu, Katsytadze I, Rokyta O, Shishkina N, Lazarev P, Lazareva K. Comparative assessment of central hemodynamic parameters in uncomplicated hypertension patients with different rest heart rate. *J Hypertens.* 2014 June;32 e-Suppl 1:438. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено текст тез до друку).
11. Amosova K, Rudenko I, Shishkina N. Independent determinants of pulse pressure amplification values in uncomplicated hypertensives younger than 75 years. *J Hypertens.* 2015 June;33 e-Suppl 1:e183. (Здобувач провела обстеження пацієнтів, виконала статистичне опрацювання даних з аналізом результатів, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовлено текст тез до друку).

Додаток Б

відомості про апробацію

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2016). Результати дисертаційної роботи були представлені на Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Athens, 2014), Європейському конгресі кардіологів (London, 2015), Українському конгресі фахівців із серцевої недостатності (Київ, 2015), науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (Київ, 2015) та «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (Харків, 2017).

Апробацію дисертації проведено на міжкафедральному засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2017).

Додаток В

Акто впровадження результатів дослідження в клінічну практику

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря з
кардіології Олександрівської
клінічної лікарні м. Києва

Атаманенко О. А.

« 23 » _____ 20 17 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики та стратифікації ризику у різних категорій хворих на артеріальну гіпертензію.

(найменування пропозицій для впровадження)

2. Автори пропозиції : Шишкіна Н.В., Амосова К. М., Руденко Ю.В.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Шишкіна Н.В.

(ким запропоновано і адреса, виконавець)

3. Амосова К.М., Шишкіна Н.В., Рокита О.І., Руденко Ю.В., Кацитадзе І.Ю. Порівняльна оцінка змін показників брахіального й центрального артеріального тиску у різних категорій хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією та детермінанти ампліфікації пульсового тиску // Серце і судини. – 2016. – № 1 (53). – С. 37-45.

(джерело інформації)

4. Де впроваджено: у кардіологічних відділеннях (І інфарктне, ІІ інфарктне, кардіологічне відділення та відділення реабілітації хворих на інфаркт міокарда) Олександрівської клінічної лікарні м. Києва

5. Строки впровадження з 17.03.2016 р.

6. Загальна кількість спостережень 134 пацієнтів

7. Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики, неінвазивність методів обстеження.

8. Зауваження та пропозиції: немає

« 23 » _____ 20 17 р.



Шишкіна Н.В.

(відповідальний за впровадження П.І.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Національного медичного
університету імені

О.О.Богомольця

доктор медичних наук, професор

Черенько Т.М.

20 18 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Удосконалення діагностики та стратифікації ризику у різних категорій хворих на артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність.

(найменування пропозицій для впровадження)

2. Автори пропозиції : Шишкіна Н.В., Амосова К. М., Руденко Ю.В.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Шишкіна Н.В.

(ким запропоновано і адреса,виконавець)

3. 11. Амосова К.М., Шишкіна Н.В., Руденко Ю.В., Безродний А.Б., Кацитадзе І.Ю., Дубинська С.М. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення та шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.// Український кардіологічний журнал.- № 5.- 2017 р. – с.14-21.

(джерело інформації)

4. Де впроваджено: кафедра внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О.Богомольця (протокол методичної наради кафедри № 7 від 26.11 2017 року)

5. Строки впровадження з 30.11.2015 р.

6. Загальна кількість спостережень 148 осіб

7. Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики, неінвазивність методів обстеження.

8. Зауважень немає. Пропозиції: пропонується подальше впровадження в навчальний процес підготовки студентів 5 та 6 курсів.

«28» 11 20 17 р.

Шишкіна Н.В.

(відповідальний за впровадження П.І.П.)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики та стратифікації ризику у різних категорій хворих на артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність.
 (найменування пропозиції для впровадження)
2. Автори пропозиції : Шишкіна Н.В., Амосова К. М., Руденко Ю.В.
2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
 м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Шишкіна Н.В.
 (ким запропоновано і адреса,виконавець)
3. 11. Амосова К.М., Шишкіна Н.В., Руденко Ю.В., Безродний А.Б., Кацитадзе І.Ю., Дубинська С.М. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення та шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.// Український кардіологічний журнал.- № 5.- 2017 р. – с.14-21.
 (джерело інформації)
4. Де впроваджено: у роботі лікарів МЦ ТОВ «Полі-Клініка»
5. Строки впровадження з 15.05.2017 р.
6. Загальна кількість спостережень 110 пацієнтів
7. Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики, неінвазивність методів обстеження.
8. Зауваження та пропозиції: немає

« 22 » 11 20 17 р.

Шишкіна Н.В.
 (відповідальний за впровадження П.І.П.)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар Львівського
обласного клінічного
лікувально-діагностичного
кардіологічного центру


«17» 11 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики та стратифікації ризику у різних категорій хворих на артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність.
(найменування пропозицій для впровадження)

2. Автори пропозицій : Шишкіна Н.В., Амосова К. М., Руденко Ю.В.

2. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ УКРАЇНИ.
м.Київ, бульв. Т. Шевченка 13, Шишкіна Н.В.
(ким запропоновано і адреса,виконавець)

3. 11. Амосова К.М., Шишкіна Н.В., Руденко Ю.В., Безродний А.Б., Кашитадзе І.Ю., Дубинська С.М. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення та шлуночково-артеріальної взаємодії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.// Український кардіологічний журнал.- № 5.- 2017 р. – с.14-21.
(джерело інформації)

4. Де впроваджено: у відділеннях Львівського обласного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру

5. Строки впровадження з 26.05.2016 р.

6. Загальна кількість спостережень 118 пацієнтів

7. Ефективність впровадження відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації – удосконалення діагностики, неінвазивність методів обстеження.

8. Зауваження та пропозиції: немає

«17» 11 2017 р.



Шишкіна Н.В.
(відповідальний за впровадження П.І.П.)