

РЕФЕРАТ

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним із найбільш поширених неінфекційних захворювань в Україні та в усьому світі, що пов'язане із високими рівнями інвалідності та смертності.

Рутинне вимірювання артеріального тиску (АТ) в клінічній практиці дозволяє швидко оцінити стан пацієнта з АГ, проте призводить до недооцінки деяких клінічних параметрів. Ці знахідки спонукали вчених до вивчення структури артерій і пошук методів неінвазивного вимірювання центрального АТ.

Поштовхом до розробки технологічних засад методу контурного аналізу пульсової хвилі стали експерименти зі сфігмографії та сфігмоманометрії, які показали, що в нормі коливання стінки артерії відбувається майже однаково до фаз змін тиску, оскільки стінка артерії поводить себе як абсолютно пружній матеріал. Ця знахідка була покладена в основу трансферної функції, що дозволяє неінвазивно виміряти центральний АТ.

У багатьох клінічних дослідженнях було доведено, що саме рівень центрального АТ більше пов'язаний із ураженням органів-мішеней. Крім того, встановлено, що різні групи антигіпертензивних засобів здатні по-різному впливати на рівень АТ в аорті. Неінвазивне вимірювання центрального АТ дозволяє нам індивідуалізувати підбір терапії пацієнтам з АГ та провести більш детальну діагностику у пацієнтів різного кардіоваскулярного ризику. Визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШПХ) використовують для діагностики жорсткості артерій, при зростанні якої доведено збільшується ризик основних серцево-судинних ускладнень. Тому наукові роботи із оцінки еластичності артерій в динаміці, порушення жорсткості артерій у пацієнтів із АГ дозволять знайти найбільш оптимальні схеми медикаментозної терапії, які б дозволили оптимально впливати на серцево-судинний ризик у пацієнтів із АГ та знизити частоту основних ускладнень та смертей.

В свою чергу збільшення жорсткості лівого шлуночка та діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДД ЛШ) була і залишається однією з найбільш цікавих галузей для наукових досліджень при АГ. І дійсно, якби нам вдалося довести специфічні механізми, що пов'язані із формування ДД ЛШ на ранніх етапах, створити оптимальну стратегію медикаментозної терапії, яка б дозволила таргетовано впливати на таке порушення, ми б мали змогу знизити ризик розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з АГ, а отже і врятувати велику кількість життів, знизити частоту інвалідизації, покращити якість життя, прогноз та виживання пацієнтів із АГ. Саме тому наукові розробки у цій галузі тривають і далі.

Основною цією роботи було вчення про ембріогенез серця. Серце розвивається з мезодерми на 3-му тижні ембріогенезу у вигляді парних трубок (мішечків) на рівні глотки по обидва боки від первинної кишки між

ентодермою і спланхноплеврой. Зливаючись, ці закладки утворюють одну трубку - трубчастий серце з двошаровою стінкою. Надалі з внутрішнього шару трубки утворюється ендокард, а з зовнішнього - міокард і епікардом. Закладка серця розташована в області ший. Краніально вона переходить в артеріальний стовбур, а каудально — в розширений венозний синус. Тобто серце і судини дуже схожі за ембріологією і структурою — tunica intima з ендотелієм у судини і ендокард у серця, tunica media з гладком'язевими клітинами судин і міокард у серця, tunica adventicia у судин і епікард у серця.

Враховуючи усе те, що робить структуру серця схожою до структури судин, було створено робочу гіпотезу про те, що у серці можуть мати місце ті ж самі процеси порушення еластичності, що і у судинах. Клінічно було доведено, що у відповідь на збільшення тиску в артеріях відбуваються структурні зміни сполучнотканинного матриксу у стінці артерій, зменшується кількість еластинових волокон, зростає кількість волокон колагену, артерія стає більш ригідною. Проте остаточно доведеного і рекомендованого до використання у клінічній практиці методу неінвазивної оцінки жорсткості лівого шлуночка не розроблено. Єдиною доведеною методикою оцінки ригідності цієї камери протягом тривалого була оцінка шлуночково-артеріальної муфти (ШАМ). Це ехокардіографічний розрахунковий показник, визначення якого виконується за допомогою стандартизованого методу розрахунку із валідизованою формулою. І хоча цей показник завжди вважали особливо цікавий не тільки для неінвазивної оцінки жорсткості ЛШ, але і у комплексі діагностичного алгоритму ДД ЛШ і визначення ймовірності підвищення тиску наповнення ЛШ, до клінічних протоколів цей показник так і не увійшов, ймовірно, через слабку доказову базу, існування декількох різних формул для її розрахунку або відсутності доведеного впливу на прогноз і клінічні результати у пацієнтів із АГ. Однак, цей показник продовжують використовувати у проведенні багатьох клінічних дослідженнях тоді, коли намагаються продемонструвати зміни ригідності камери ЛШ.

Отож ми також вирішили включити у протокол дослідження визначення ШАМ як показника жорсткості ЛШ, а також оцінку швидкості поширення пульсової хвилі (ШПППХ) як показника жорсткості артерій, а потім співвідносити ступінь порушення пружньо-еластичних властивостей серця по відношенню до артерій. Аби дослідити це питання більш детально нами було започатковано проект PULSE-COR Registry – реєстр пацієнтів, яким було проведено комплекс досліджень, що дозволяють оцінити взаємозв'язок властивостей пульсової хвилі та діяльності серця в діастолу.

Згодом у 2016 році було оприлюднено нові і діючі до сих пір рекомендації Американського товариства ехокардіографії, які документально затвердили цю гіпотезу, пропонуючи включити методики контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі до протоколу діагностики порушення ДД ЛШ. У цьому документі говориться, що функція артерій із їх резистивним та пульсаційним аспектами може додатково уточнити прогноз у пацієнтів з серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду ЛШ.

Загалом, найкращим валідованим параметром є ШППХ. Новим параметром є патологічне відбиття хвилі з артеріального дерева, а отже, і пізній систолічний стрес. Ймовірно, величина відбиття хвилі незалежно пов'язана з ДД ЛШ та збільшенням маси ЛШ. Вони незалежно впливають на прогноз серцево-судинних подій, зокрема, серцевої недостатності та смертності. Прогностичне значення відбиття пульсової хвилі є незалежним і таким же сильним, як рівень систолічного АТ. Пізні систолічний навантаження на стінку ЛШ пов'язане з демографічними характеристиками і є протилежними тому, що спостерігаються при ранньому систолічному напруженні стінки. Це дає оригінальну, нову підказку для встановлення чітких гемодинамічних тригерів фізіологічної та патологічної гіпертрофії, включаючи ДД ЛШ. Слід зазначити, що раннє систолічне навантаження викликає фізіологічні адаптації, тоді як пізнє систолічне навантаження викликає дезадаптаційні зміни серця, пов'язані з несприятливими наслідками. А тому така позиція світових експертів дає новий поштовх для наукових розробок у галузі діастології, крім того, навіть не чекаючи результатів нових досліджень, ми вже можемо використовувати цю доведену методика у комплексі діагностичного алгоритму ДД ЛШ у пацієнтів з АГ.

Об'єкти дослідження – стан артерій еластичного та м'язового типів у пацієнтів, рівень центрального систолічного тиску, показники діастолічної функції ЛШ, розрахункові показники еластичності ЛШ, розрахункова ймовірність підвищення тиску наповнення в порожнині ЛШ у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Предмет дослідження – динаміка рівнів офісного, амбулаторного та центрального АТ, а також показники жорсткості артерій у пацієнтів із АГ під впливом різних комбінацій антигіпертензивної терапії. Обмін ліпідів, вуглеводів, сечової кислоти на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії. Клініко-демографічні фактори, що пов'язані із рівнем центрального АТ. Зв'язок ураження органів-мішеней із рівнем офісного, амбулаторного та центрального АТ. Показники діастолічної функції ЛШ та їх взаємозв'язок з основними показниками серцево-судинного ризику. Еластичність камери лівого шлуночка, артеріально-шлуночкова муфта та її взаємозв'язок із рівнями АТ.

Матеріали та методи – до фінального аналізу увійшло 773 пацієнтів. Пацієнтам було проведено неінвазивне визначення центрального АТ та жорсткості артерій за допомогою оцінки ШППХ методом апланаційної тонометрії, дослідили еластичність судин, що не залежала від рівню АТ на плечі за допомогою визначення індекса CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), проведено ехокардіографічне дослідження за розширеним протоколом із визначенням додаткових показників та неінвазивним розрахунком внутрішньосерцевої гемодинаміки і еластичності камери ЛШ. Статистичний аналіз проведено із використання пакету SPSS 25.

На даний момент у світі тривають дослідження із пошуку нових підходів до оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ). Зупинка ураження органів-мішеней у пацієнтів із АГ

дозволила б на ранніх етапах зупинити прогресування основного захворювання, а також знизити ризик несприятливих подій. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є оцінка порушення пружньо-еластичних властивостей артерій та лівого шлуночка. Метою цієї роботи було знайти найбільш оптимальні з точки зору рутинної практики методики неінвазивної оцінки еластичності артерій та лівого шлуночка, дослідити фактори, що пов'язані із збільшенням ригідності артерій та лівого шлуночка, аби оцінити шляхи покращення еластичності артерій та лівого шлуночка та поліпшення прогнозу у пацієнтів із АГ.

В дослідженнях, що увійшли до циклу робіт, вирішені наступні наукові та науково-практичні завдання: обрано найбільш оптимальні схеми комбінованої терапії з точки зору їх ефективності щодо зниження рівню центрального АТ і покращення пружньо-еластичних властивостей артерій, продемонстровано зміну стану крупних артерій та артерій середнього калібру великого кола кровообігу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та у здорових осіб протягом трьох років, встановлено, з якими факторами найбільше асоціюється порушення діастолічної функції лівого шлуночка та підвищення тиску наповнення лівого шлуночка, надано практичні рекомендації з неінвазивної оцінки еластичності лівого шлуночка, сформульовано, які фактори та клінічні стани можуть призвести до збільшення ригідності камери лівого шлуночка, встановлено роль порушення обміну ліпідів у формуванні ДД ЛШ.

Було показано, що

- Із рівнем цСАТ, як у пацієнтів із АГ, так і у осіб контрольної групи, корелювали: рівні офісних САТ ($\beta=0,455$, $P=0,003$ та $\beta=0,892$, $P<0,0001$ відповідно) та ДАТ ($\beta=0,239$, $P=0,021$ та $\beta=0,112$, $P=0,016$ відповідно), стандартизований індекс аугментації ($\beta=0,134$, $P=0,009$ та $\beta=0,415$, $P<0,0001$ відповідно) та ШППХм ($\beta=0,102$, $P=0,022$ та $\beta=0,115$, $P=0,025$ відповідно). Окрім того, у групі пацієнтів з АГ центральний тиск асоціювався із віком ($\beta=0,105$, $P=0,032$), рівнем офісних ПАТ ($\beta=0,252$, $P=0,042$) та ЧСС ($\beta=-0,087$, $P=0,018$).
- Швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям еластичного типу (ШППХе) у пацієнтів з АГ корелювала із віком ($\beta=0,604$, $P=0,001$), рівнем оСАТ ($\beta=0,100$, $P=0,053$) та тривалістю АГ ($\beta=0,063$, $P=0,052$). У осіб контрольної групи величина ШППХе асоціювалася з віком ($\beta=0,398$, $P=0,005$) та цСАТ ($\beta=0,457$, $P=0,002$). Із ШППХм в обох групах були незалежно пов'язані рівень цСАТ ($\beta=0,412$, $P<0,0001$ та $\beta=0,420$, $P=0,016$ відповідно) та ШППХе ($\beta=0,233$, $P=0,008$ та $\beta=0,336$, $P=0,050$ відповідно).
- При порівнянні значення центрального, офісного та середньодобового рівнів АТ виявилось, що рівень цСАТ, так само, як і офісного САТ, достовірно, але у більшому ступені, корелює із ураженням судин: ШППХе ($\beta=6,6$, $P=0,05$), товщиною комплексу інтима-медіа у правій ($\beta=0,40$, $P=0,011$)

та лівій ($\beta=0,34$, $P=0,025$) загальних сонних артеріях. Окрім того, цСАТ незалежно від ступеню гіпертрофії ЛШ був пов'язаний із його діастолічною функцією, а саме – величиною E/E' ($\beta=0,55$, $P=0,039$). Рівень середньодобового АТ в більшій мірі асоціювався із ураженням серця (індексом маси міокарду ЛШ, $\beta=0,47$, $P=0,008$) та ураженням нирок ($\beta=0,40$, $P=0,036$).

- Серед обстежених пацієнтів до 45 років з ізольованою систолічною АГ, 38,6 % мають нормальний рівень цСАТ. У пацієнтів із ізольованою систолічною АГ та підвищеним рівнем цСАТ, у порівнянні з особами із нормальним цСАТ, спостерігалися більш негативні зміни еластичності артерій (ШРПХе $11,2\pm 0,5$ м/с проти $9,3\pm 0,5$ м/с відповідно, $P=0,019$) та діастолічної функції ЛШ (E/E' $4,6\pm 0,5$ проти $2,9\pm 0,2$ відповідно, $P=0,05$). Незалежними предикторами підвищеного аортального АТ були: зріст ≤ 178 см ($\beta=7,038$; $P=0,05$; ДІ 1,09–52,5), маса тіла ≥ 91 кг ($\beta=5,53$; $P=0,033$; ДІ 1,14–26,7) та рівень офісного ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. ($\beta=4,43$; $P=0,05$; ДІ 1,06–20,44).

- На фоні еквівалентного зниження рівню АТ, виміряного на плечовій артерії, в усіх групах комбінованого лікування, ступінь зниження центрального АТ виявився не однаковим: комбінації Лоз+ГХТ (Δ цСАТ $23,0\pm 2,3$ мм рт.ст.) та Ліз+ГХТ (Δ цСАТ $25,9\pm 2,9$ мм рт.ст.) забезпечували достовірно більшу ступінь зниження цСАТ, ніж терапія на основі комбінації Б+ГХТ ($15,4\pm 2,9$ мм рт.ст.; $P<0,05$). Окрім початкового рівню центрального САТ, додаткові фактори, що пов'язані зі ступенем зниження цСАТ були різними у різних групах.

- Терапія на основі комбінації блокаторів РАС більш позитивно впливала на пружньо-еластичні властивості артерій, забезпечивши більші Δ ШППХе та Δ ШППХм ($-0,63\pm 0,09$ м/с, $-1,2\pm 0,08$ м/с та $-0,46\pm 0,08$ м/с, $-1,1\pm 0,07$ м/с відповідно у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ), ніж терапія на основі комбінації Б+ГХТ ($-0,1\pm 0,1$ м/с, $0,91\pm 0,10$ м/с, $P<0,001$ для відповідних показників у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ). Достовірні негативні зміни індексу аугментації спостерігалися лише в групі Б+ГХТ (з $19,7\pm 1,7$ % до $24,6\pm 1,5$ %; $P<0,05$), що було пов'язано із зниження ЧСС менше 65 уд./хв у цій групі.

- Препарати, що знижують аугментацію та аугментаційний тиск, покращують еластичність судин, можуть мати переваги, але для того, аби широко впровадити такий підхід у практику, слід проводити додаткові великі клінічні дослідження.

- Жорсткість артерій була більшою мірою пов'язана з рівнем глюкози в сироватці крові, тоді як жорсткість лівого шлуночка була більш

корельованою із сироватковими ліпідами, особливо з ліпопротеїнами низької щільності.

- Сечова кислота була пов'язана з ригідністю артерій та центрального артеріального тиску та з індексом збільшення, що може бути додатковим фактором ризику. Існувала значна кореляція між рівнем сечової кислоти та історією минутої ішемічної атаки чи інсульту, ретинопатією, аритмією, а також рівнем АТ за даними добового моніторингу. Також ми виявили надійну кореляцію з центральним артеріальним тиском ($R = 0,293$; $P = 0,007$), тривалістю викиду ($R = 0,49$; $P < 0,001$), коефіцієнтом субендокардіальної життєздатності ($R = 0,47$; $P < 0,001$), тиском аугментації ($R = 0,53$; $P < 0,001$) та стандартизованим індексом аугментації ($R = 0,24$; $P = 0,016$), а також зі ШППХ ($R = 0,47$; $P < 0,001$). Надійний взаємозв'язок із рівнем сечової кислоти спостерігався також для ряду ехокардіографічних та біохімічних параметрів.

- Ми виявили, що ШАМ значною мірою асоціюється з еластичністю артерій, але ми не виявили кореляції з жорсткістю артерій ні для жодного з її компонентів (коефіцієнт еластансу ЛШ та артерій). Артеріальна еластичність була пов'язана з аналогічними факторами, такі як жорсткість великих артерій (ШППХе). Шлуночкова еластичність замість цього була пов'язана з діастолічною дисфункцією. Усі ці компоненти відіграють значну роль у клінічній оцінці жорсткості ЛШ.

- Ми виявили, що до бго місяця терапії не спостерігалось суттєвої динаміки ШППХ, еластичність артерій покращувалася лише через 12 та 36 м, що не залежало від остаточного рівню систолічного АТ. Через 1 місяць лікування рівень офісного систолічного АТ достовірно знизився з $142,6 \pm 1,6$ до $132,6 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), тоді як динаміка ШППХ була не достовірною (НД), після 3м рівень офісного систолічного АТ становив $129,6 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p = 0,02$), динаміка ШППХ й досі залишалася не достовірною, після 6м рівень офісного систолічного АТ становив $129,8 \pm 2,1$ ($p < 0,001$), динаміка ШППХ – і далі не достовірно. У тих, хто прийшов після 6 м терапії, рівень офісного систолічного АТ був $133,3 \pm 2,4$ мм рт.ст. (НД порівняно з базовою лінією), але динаміка ШППХ була достовірною ($12,2 \pm 0,3$ проти $10,4 \pm 0,2$, $p = 0,003$), цей ефект був більш вираженим після 12 і 36 місяців терапії ($10,1 \pm 0,3$, $p = 0,006$ і $9,8 \pm 0,2$, $p = 0,002$), тоді як динаміка офісного систолічного АТ залишалася не достовірною у порівнянні із початковими даними.

- Показники ДД ЛШ були достовірно пов'язані з показниками контурного аналізу пульсової хвилі та жорсткості артерій, які можуть бути використані в рутинній клінічній практиці для більш детальної діагностики

раннього прогресування ДД ЛШ. Показник діастолічної функції лівого шлуночка E/A, що корелював із віком ($r = -0,308$), центральним пульсовим АТ ($r = -0,44$), тиском аугментації ($r = -0,513$), стандартизованим індексом аугментації ($r = -0,517$), індексом САVI справа ($r = -0,575$), індексом САVI зліва ($r = -0,558$), фракцією викиду ЛШ ($r = -0,398$), індексом маси міокарду ЛШ ($r = -0,43$), офісним рівнем пульсового АТ ($r = -0,335$), $p < 0,05$ для всіх. Інший показник E/E' корелював з тривалістю викиду ($r = -0,56$), центральним діастолічним АТ ($r = 0,477$), центральним пульсовим АТ ($r = 0,409$), субендокардіальним індексом життєздатності ($r = 0,468$), рівнем офісного пульсового АТ ($r = 0,6$), індексом маси міокарда ЛШ ($r = 0,345$), індексом САVI справа ($r = 0,41$) та зліва ($r = 0,406$), $p < 0,05$ для всіх.

У роботі також було продемонстровано, що швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям еластичного типу у пацієнтів з АГ незалежно корелювала із віком, рівнем офісного систолічного АТ та тривалістю АГ. У осіб контрольної групи величина цей показник асоціювався з віком та рівнем АТ в аорті. Було продемонстровано, які фактори відповідальні за більш швидкий темп збільшення фізіологічної ригідності артерій із віком, а отже можуть прискорити старіння судин.

Було продемонстровано, що саме рівень АТ в аорті більше за інші показники АТ асоціювався із ураженням органів-мішеней у пацієнтів із АГ. Рівень середньодобового АТ в більшій мірі асоціювався із гіпертрофією та порушенням діастолічної функції ЛШ, а також із ураженням нирок. Вперше було продемонстровано, що стандартизований рівень аугментації центрального артеріального тиску взаємопов'язаний із розвитком діастолічної дисфункції ЛШ.

Продемонстровано, що серед пацієнтів до 45 років із АГ у близько 39% рівень АТ в аорті залишається в межах норми навіть при підвищеному рівню АТ на плечі. Продемонстровано, що такі фактори, як маса тіла, рівень діастолічного АТ та зріст були незалежно пов'язані із ймовірністю підвищеного рівню АТ в аорті у таких пацієнтів. Вперше було запропоновано діагностичний алгоритм для визначення необхідності призначити медикаментозну терапію у пацієнтів цієї вікової групи.

Було продемонстровано, що комбінації на основі інгібітора ангіотензин-перетворюючого фермента або блокатора рецептора ангіотензина II із діуретиком більш ефективні у зниженні центрального АТ, ніж комбінація на основі бета-адреноблокатора. На основі аналізу груп було розроблено нові рекомендації з медикаментозної терапії – лікування на основі комбінації лізиноприла із гідрохлортіазидом може бути менш ефективним в плані зниження цСАТ у пацієнтів похилого віку, курців та з порушенням толерантності до вуглеводів. Терапію на основі комбінації бісопролола із гідрохлортіазидом бажано призначати пацієнтам без ожиріння та з нормальним рівнем глюкози крові. Слід уникати зниження ЧСС менше, ніж

65 уд./хв на фоні такої терапії. Терапію на основі комбінації лозартану із гідрохлортіазидом можливо застосовувати незалежно від наявності додаткових клінічних факторів.

Продемонстровано, що визначення швидкості поширення пульсової хвилі дозволяє оцінити порушення пружньо-еластичних властивостей артерій як один із найбільш ранніх маркерів ураження органів-мішеней у пацієнтів із АГ. Також показано, що на практиці вимірювання систолічного тиску в аорті немає переваг над рутинним офісним вимірюванням АТ, адже рівні цих показників однаково пов'язані із ураженням органів-мішеней у пацієнтів з АГ.

Розроблено теоретичні засади покращення технології неінвазивного дослідження стану артерій у пацієнтів із АГ. Проведено дослідження, яке продемонструвало, що вітчизняний прилад для неінвазивного вимірювання центрального АТ та оцінки пружньо-еластичних властивостей артерій, окрім відповідної іноземним апаратам точності, володіє ще рядом переваг, які допоможуть полегшити роботу практичному лікарю у постановці діагнозу, більш коректній стратифікації ризику та грамотному виборі антигіпертензивних препаратів.

Визначено найбільш оптимальний алгоритм неінвазивної оцінки еластичності лівого шлуночка. Продемонстровано, яким чином взаємопов'язані показники еластичності артерій і стан діастолічної функції лівого шлуночка. Оцінено фактори, що мають додатковий вплив на ригідність камери лівого шлуночка та запропоновано шляхи покращення еластичності лівого шлуночка.

В представленому циклі праць здійснено постановку нових нетрадиційних задач у дослідженні пружньо-еластичних властивостей артерій, еластичності лівого шлуночка, підтверджено патогенетичний вплив збільшення жорсткості артерій на порушення діастолічної функції ЛШ. Вперше показано, що саме повернення пульсової хвилі до ЛШ асоціювалася зі збільшення після навантаження та порушення його діастолічної функції. Встановлені механізми, що мають додатковий вплив на пружньо-еластичні властивості артерій та ЛШ.

Кількість публікацій: 57, в т.ч. 22 статті (3 – у англійськомовних журналах з імпаکت-фактором), 35 тез доповідей. Загальна кількість посилань на публікації авторів/h-індекс роботи згідно баз даних складає відповідно: Scopus – 5/2, Google Scholar – 96/5. Отримано 2 патенти України на винахід 4 патентів на корисну модель.