

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФУРСА ОЛЕКСАНДРА ВІКТОРІВНА

УДК 616.12-008.331.1-055.1-074:57.088.7]-036-037:616.127-005.8

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПЕРСОНІФІКОВАНИЙ ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ
МІОКАРДА**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.В. Фурса

Науковий керівник: Колесник Тетяна Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Фурса О.В. **Персоніфікований прогноз перебігу артеріальної гіпертензії у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеню доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) – найпоширеніше серед працездатного населення та збільшується з віком. Особливий негативний вплив на прогресування АГ й ІХС та підвищення частоти розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів належить підвищеному неконтрольованому артеріальному тиску (АТ). Дисертаційна робота присвячена персоніфікованому прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії та оцінці ефективності антигіпертензивної терапії у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда, на основі вивчення змін клінічної картини, характеристик добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця і визначення I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого фермента і A1166C поліморфізму гена рецепторів 1-го типу до ангіотензину II за даними довготривалого спостереження.

Наше дослідження, яке включало обстеження хворих на АГ, складалось з двох етапів. На першому етапі було обстежено 244 чоловіка з АГ, 174 з яких перенесли інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі більше 1 року тому та склали основну групу, 70 пацієнтів з АГ без ІМ в анамнезі увійшли в групу порівняння. Учасникам дослідження згідно спеціально розробленого протокола було проведено загально-клінічне обстеження, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), стандартну трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ), ультразвукове дослідження брахіоцефальних артерій (УЗД БЦА), а також лабораторне визначення рівня загального холестерину (ХС), холестерину

ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), рівня глікемії та сироваткового креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ; молекулярно-генетичне дослідження. Визначали поліморфізм генів ренінаангіотензинової системи (РАС), а саме I/D поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ) та A1166C поліморфізм гена до рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AGTR1).

Пацієнти основної групи та групи порівняння були співставні за віком, індексом маси тіла (ІМТ), віком початку та тривалістю АГ. Середній термін після перенесеного ІМ у хворих основної групи склав 30 (12,0; 64,0) місяців. Середній рівень офісного систолічного АТ (САТ_{оф}) та діастолічного АТ (ДАТ_{оф}) у пацієнтів основної групи був нижчий, ніж у хворих групи порівняння на 10,06 мм рт.ст. для САТ_{оф} та на 3,49 мм рт.ст. для ДАТ_{оф} ($p < 0,05$). Суттєвої різниці у показниках ліпідограми, рівнем глікемії та ШКФ у пацієнтів обох груп не було.

На даному етапі дослідження було виявлено, що кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ) у хворих основної групи склав 5,23 (4,90; 5,70) см та був більший ніж у хворих групи порівняння на 0,22 см (4,2%) ($p < 0,01$). Товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) у хворих обох груп за медіаною значно перевищувала нормативні значення, у хворих основної групи склала 1,31 (1,20; 1,48) см та була вірогідно меншою на 0,16 см (10,8%) ніж у хворих групи порівняння ($p < 0,01$). Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за медіаною перевищував нормативні параметри у пацієнтів обох груп (126,20 (111,60; 153,70) проти 121,20 (106,71; 140,35) г/м²) та був достовірно більшим у хворих основної групи на 6,5 г/м² (5,1%) ($p < 0,05$), різниця між величинами ІММЛШ, приведеного до зросту у ^{2,7}, між хворими основної групи (58,20 (49,78; 70,40) г/м^{2,7}) та групи порівняння (52,45 (47,62; 63,98) г/м^{2,7}) за медіаною склала 5,85 г/м^{2,7} (10,0%) ($p < 0,05$). Фракція викиду (ФВ) ЛШ у хворих основної групи була меншою ніж у пацієнтів групи порівняння (62,68 (55,54; 67,39)% проти 70,40 (62,96; 76,05)%, $p < 0,01$). Діастолічна дисфункція (ДД) була

виявлена у 107 (61,9%) пацієнтів основної групи та у 41 (59,4%) хворих групи порівняння.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження при визначенні I/D поліморфізму гена АПФ генотип II був зареєстрований у 18 (30,0%) чоловіків, генотип ID – у 23 (38,3%) чоловіків, DD – у 19 (31,7%) чоловіків. Порівняльний аналіз параметрів структурно-функціонального стану серця залежно від I/D поліморфізму гена АПФ не показав достовірної різниці між генотипами у хворих обох груп.

При визначенні A1166C поліморфізму гену AGTR1 генотип AA був зареєстрований у 34 (56,7%) чоловіків, генотип AC – у 18 (30,0%) чоловіків, CC – у 8 (13,3%) чоловіків. Пацієнти обох груп залежно від A1166C поліморфізму гену AGTR1 відрізнялись за ІММЛШ, найвищі значення ІМЛШ мали пацієнти із генотипом CC з АГ з ІМ в анамнезі - 154,86 (131,69; 196,65) г/м² та 145,54 (123,54; 180,45) г/м² з АГ без ІМ в анамнезі, ($p < 0,05$). У пацієнтів основної групи з генотипом CC ФВ ЛШ була найвища 67,60 (55,35; 71,26)%, ($p < 0,05$). Серед пацієнтів групи порівняння вірогідних відмінностей не було.

За результатами ДМАТ пацієнти основної групи мали середній рівень систолічного АТ (САТ), який за медіаною перевищував норму на 3,4 мм рт.ст. за добу, на 3,7 мм рт.ст. вдень та 3,0 мм рт.ст. вночі. Пацієнти групи порівняння мали значно вищий середній рівень САТ, вірогідна різниця для середньодобового САТ (САТ₂₄) склала 13,1 мм рт.ст., для САТ вдень (САТ_д) – 12,7 мм рт.ст., для САТ в нічні години (САТ_н) – 9,3 мм рт.ст. У пацієнтів основної групи середній рівень діастолічного АТ (ДАТ) за медіаною перевищував норму вночі (на 3 мм рт. ст.) та за добу (на 1 мм рт.ст.), ($p < 0,05$). Пацієнти групи порівняння мали вірогідно більший рівень ДАТ, ніж у пацієнтів основної групи, різниця склала 9,2 мм рт.ст. для середньодобового рівня ДАТ (ДАТ₂₄), 9,4 мм рт.ст. для ДАТ в денні (ДАТ_д) та 3,3 мм рт.ст. для ДАТ в нічні години (ДАТ_н), ($p < 0,05$).

Цільовий рівень АТ за добу, в денні та нічні години встановлено у 29 (27,88%) хворих з АГ, які перенесли ІМ. Але з них тільки у 7 (6,73%) пацієнтів були індекси навантаження тиском в межах норми. У інших хворих, навіть із досягнутим цільовим рівнем АТ було виявлено підвищення індексів навантаження тиском, що вказує на неповний добовий контроль АГ. В групі порівняння цільовий рівень АТ був досягнутий лише у 1 (1,43%) особи.

Величини варіабельності (В) САТ як денного, так і нічного за медіаною перевищували нормативне значення в основній групі (на 1,91 мм рт.ст. для В САТ_д та 2,60 мм рт.ст. для В САТ_н) та у групі порівняння (на 1,92 мм рт.ст. для В САТ_д та 1,18 мм рт.ст. для В САТ_н). Але якщо величина В САТ_д за медіаною не відрізнялась у пацієнтів обох груп, то В САТ_н у пацієнтів основної групи була вище на 1,42 мм рт.ст. ніж у хворих групи порівняння ($p < 0,05$). Величина В ДАТ вдень була в межах норми у пацієнтів обох груп та суттєво не відрізнялась, а от вночі В ДАТ у хворих основної групи перевищувала нормативне значення проти нормальної В ДАТ у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз характеристик добового профілю АТ у чоловіків з АГ, які перенесли ІМ, враховуючи I/D поліморфізму гена АПФ достовірної різниці між генотипами не показав, на відміну від поліморфізму гена АGTR1 - у пацієнтів з генотипом СС встановлено, що середньонічний рівень САТ був на 19,4% більший ніж у хворих із генотипом АА та на 15,2% - ніж у хворих із генотипом АС, а середньонічний рівень ДАТ на 21,3% був більший ніж у хворих із генотипом АА та на 17,8% - ніж у хворих із генотипом АС ($p < 0,05$). Денна варіабельність САТ (15,97 (14,82; 20,84) мм рт.ст.) та нічна варіабельність ДАТ (12,10 (10,47; 14,11) мм рт.ст.) значно перевищувала діапазон норми та була найвищою ($p < 0,05$) у пацієнтів з генотипом СС з АГ, які перенесли ІМ.

Потовщення МШП, задньої стінки (ЗС) та збільшення ММЛШ асоціювало із підвищенням рівня АТ у хворих обох груп. А саме у хворих основної групи були отримані кореляційні зв'язки між ТПМШ та САТ₂₄ ($r=0,26$), САТ_д ($r=0,21$),

CAT_н (r=0,24); ТЗС та CAT₂₄ (r=0,39), CAT_д (r=0,30), CAT_н (r=0,24), ДАТ₂₄ (r=0,34); ИММЛШ та CAT₂₄ (r=0,20), CAT_н (r=0,24), ДАТ₂₄ (r=0,32), ДАТ_н (r=0,21) (p<0,05). У хворих групи порівняння були отримані кореляційні зв'язки між ТПМШ та CAT₂₄ (r=0,31), CAT_д (r=0,27), CAT_н (r=0,31), ИММЛШ та CAT₂₄ (r=0,28), CAT_д (r=0,31) (p<0,05). Підвищення ФВ ЛШ у пацієнтів основної групи було асоційовано із зниженням середньодобового рівня ДАТ (r=-0,24, p<0,05), а у пацієнтів групи порівняння – із зниженням CAT₂₄ (r=-0,19), CAT_д (r=-0,21), CAT_н (r=-0,27) та ДАТ_н (r=-0,24) (p<0,05).

Проведене дослідження у хворих основної групи продемонструвало відсутність асоціацій між ГЛШ та показниками ДМАТ в залежності від I/D поліморфізму гена АПФ. Натомість, у пацієнтів із АА генотипом гена AGTR1 потовщення ТМШП та збільшення ИММЛШ було асоційовано з підвищенням CAT_н (r=0,47 та r=0,36 відповідно, p<0,05), а також з підвищенням нічної варіабельності ДАТ (r=0,41 та r=0,43 відповідно, p<0,05), окрім того збільшення ИММЛШ було асоційовано із підвищенням денної В ДАТ (r=0,35, p<0,05). У хворих основної групи з АС генотипом потовщення МШП було асоційовано з підвищеною В САТ_д (r=0,70) та В САТ_н (r=0,69), (p<0,05). У пацієнтів з генотипом СС підвищення ИММЛШ було асоційовано з підвищенням САТ_н (r=0,89), ДАТ_д (r=0,94) та ДАТ_н (r=0,83) (p<0,05).

У пацієнтів основної групи із генотипом АА встановлено кореляційні зв'язки ФВ ЛШ та В САТ_д (r=0,43), денного пульсового АТ (ПАТ_д) (r=0,45), В ПАТ_д (r=0,46), (p<0,05). У пацієнтів із генотипом АС отримано асоціацію ФВ ЛШ та рівня ПАТ_д (r=0,63), ПАТ_н (r=0,61), а також В ПАТ_д (r=0,86), (p<0,05). У пацієнтів із генотипом СС зниження ФВ ЛШ асоціювало із підвищенням САТ_н (r=-0,83) та ДАТ_н (r=-0,83) (p<0,05).

За результатами дослідження на першому етапі у разі потреби проводили корекцію антигіпертензивної (АГТ), гіполіпідемічної, антитромбоцитарної та

антиангінальної терапії індивідуально згідно стандартам надання медичної допомоги при АГ та ІХС.

Другий етап дослідження включав проведення обстеження (ЕхоКГ та ДМАТ) 70 пацієнтам основної групи та 26 пацієнтам групи порівняння. При аналізі ефективності АГТ встановлено, що у хворих основної групи відбулося зниження рівня САТ₂₄ на 3,66 мм рт.ст (2,8%), САТ_д на 3,55 мм рт.ст (2,7%), ДАТ₂₄ на 2,68 мм рт.ст (3,5%), ДАТ_д на 3,09 мм рт.ст (3,9%) ($p < 0,05$). У хворих групи порівняння відбулось зниження рівня САТ_д на 19,60 мм рт.ст (12,3%), САТ_н на 15,35 мм рт.ст (11,6%), ДАТ_д на 17,56 мм рт.ст (18,8%), ДАТ_н на 8,59 мм рт.ст (11,3%) ($p < 0,05$). Фракція викиду ЛШ у хворих обох груп несуттєво знизилась ($p > 0,05$). Встановлено збільшення ІММЛШ у хворих основної групи на 13,96 г/м² (11,1%), ($p < 0,05$), у хворих групи порівняння відбувся регрес ГЛШ, ІММЛШ зменшився на 4,55 г/м² (3,9%) ($p > 0,05$).

У пацієнтів основної групи з генотипом АА, незважаючи на досягнення цільових середньодобових рівнів САТ та ДАТ відбувся приріст ІММЛШ на 20 г/м² (16,9%) ($p < 0,05$). У пацієнтів з генотипом АС рівень САТ та ДАТ суттєво не змінився та недостовірно зменшився ІММЛШ на 12,71 г/м² (9,8%) ($p > 0,05$). У пацієнтів із генотипом СС відбувся приріст ІММЛШ на 12,96 г/м² (8,4%) та зниження ФВ ЛШ на 21,1% (31,2% від початкового) на фоні нормалізації нічного рівня САТ та ДАТ ($p < 0,05$).

У 28 хворих основної групи та 8 хворих групи порівняння були зареєстровані великі клінічні події, в тому числі фатальні у 4 хворих основної групи та 1 пацієнта групи порівняння. За результатами ROC-аналізу клінічних характеристик, параметрів ЕхоКГ та показників ДМАТ були виявлені ймовірні предиктори виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ).

Задля покращення прогностичних характеристик виділених предикторів і визначення ступеня ризику розвитку ССУ у обстежених хворих було побудовано багатofакторну модель. Згідно із результатами математичного моделювання

підвищення ДАТ_{оф} у пацієнта понад 85 мм рт. ст. оцінюється у 4,7 балів, денної В ПАТ > 8,36 мм рт.ст. - у 2,9 балів, співвідношення КДО/ ММЛШ > 0,4 мл/г – у 2,3 бали, зниження ФВ ЛШ менше 62,7% - у 4,1 бал, зниження ШКФ менше 67,5 мл/хв/1,73 м² – у 8 балів, наявність ДД - у 1,7 балів (AUC=0,938 (0,818; 0,989), p<0,001, дискримінаційний критерій Σ ДК >12,6, чутливість – Se=86,7%, специфічність – Sp=92,6%, діагностична ефективність – De=90,5%). Також було розроблено спеціальне рівняння для персоніфікованого прогнозу ризику розвитку ССУ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, за фактичними значеннями вищезазначених предикторів:

$$y = -2,7967 + 0,03847 * x_1 + 13,0434 * x_2 + 1,1613 * x_3 - 0,0779 * x_4 - 0,2054 * x_5,$$

де x₁ – значення офісного ДАТ у мм рт. ст.; x₂ – співвідношення КДО/ММЛШ у мл/г; x₃ – варіабельність ПАТ за день у мм рт.ст x₄ – ШКФ у мл/хв/1,73 м²; x₅ – ФВ у %. Рівняння повністю відповідає критеріям якісної прогностичної моделі і дозволяє передбачати високий ризик (P≥0,5) несприятливого перебігу АГ у пацієнтів, що перенесли ІМ, з точністю De=88,1%, чутливістю Se=80,0%, специфічністю Sp=92,6%.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше вивчений вплив поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи на зміни структурно-функціонального стану серця та добової поведінки артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарду, за даними довготривалого спостереження.

Вперше була проведена експертна оцінка ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за результатами ДМАТ згідно концепції триади ідеального контролю за Каріо залежно від поліморфізму генів АПФ і AGTR1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

Вперше була розроблена модель бальної оцінки персоніфікованого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії для чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда, на підставі вивчення змін структурно-функціонального стану серця,

характеристик добового профілю АТ та оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень за даними довготривалого спостереження.

Вперше, у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда, за результатами довготривалого спостереження на підставі оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень було розроблено спеціальне рівняння за фактичними значеннями клінічних характеристик, показників добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця для оцінки персоніфікованого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено необхідність проведення ДМАТ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, для встановлення індивідуальних особливостей коливань АТ в різні часи доби та проведення сучасної експертної оцінки ефективності АГТ.

Аргументовано доцільність раннього визначення поліморфізму генів системи РАС для визначення індивідуальної ризик-стратегії ведення хворих з артеріальною гіпертензією.

Визначена предиктивна цінність показників стану ССС, які використовуються в загальній клінічній практиці для ризику розвитку кардіо-васкулярних подій. Встановлено високу чутливість та специфічність окремо для кожного показника та високу інформативність кумулятивного ризику.

Запропоновано використання математичної моделі бальної оцінки розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ з інфарктом міокарда в анамнезі за даними довготривалого спостереження, яка забезпечує точність персоніфікованого прогнозу перебігу АГ із рівнем діагностичної ефективності 90,5%, чутливості – 86,7%, специфічності– 92,6%.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, перенесений інфаркт міокарда, генетичний поліморфізм, оцінка ефективності антигіпертензивної терапії, персоніфікований прогноз.

ANNOTATION

Fursa O.V. Personalized prediction of the course of arterial hypertension in men who have suffered a myocardial infarction. – Qualifying research paper with manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The incidence of arterial hypertension (AH) and coronary artery disease (CAD) is widespread among the general population and is increasing with age. Increased uncontrolled blood pressure (BP) is the cause of the progression of AH and CAD, the development of major adverse cardiovascular events (MACE). The dissertation work is dedicated to the personified forecast of overcoming arterial hypertension and assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy in men who have suffered myocardial infarction, based on changes in the clinical presentation, characteristics of the drug the profile of the blood pressure, the structural and functional state of the heart and the significance of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting gene enzyme and A1166C polymorphism of the type 1 receptor gene to angiotensin II, according to long-term follow-up data.

Our investigation, which included treating patients with AH, took place in two stages. At the first stage, 244 men with hypertension were examined, 174 of whom had a history of myocardial infarction (MI) more than 1 year ago and made up the main group, 70 patients with hypertension without a history of MI were included in the comparison group. According to a specially developed protocol, the participants of the study underwent a general clinical examination, ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP), standard transthoracic echocardiography (Echo), carotid ultrasound, determination of the level of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, glycemia and serum creatinine with calculation of glomerular filtration rate (GFR) according to the CKD-EPI formula; molecular genetic testing. The polymorphism of the renin-angiotensin system (RAS) genes was determined, namely the I/D

polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) gene.

Patients in the main group and the comparison group were comparable in terms of age, body mass index (BMI), age of onset and duration of AH. The average period after MI in patients of the main group was 30 (12.0; 64.0) months. The average level of office systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in patients of the main group was lower than in patients of the comparison group by 10.06 mm Hg. For office SBP and at 3.49 mm Hg. for office DBP ($p < 0.05$). There was no significant difference in the parameters of the lipidogram, the level of glycemia and GFR in the patients of both groups.

At this stage of the study, it was found that the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) in the patients of the main group was 5.23 (4.90; 5.70) cm and was larger than in the patients of the comparison group by 0.22 cm (4.2%) ($p < 0.01$). The interventricular septum thickness (IVSd) in patients of both groups significantly exceeded the normative values by the median, in patients of the main group it was 1.31 (1.20; 1.48) cm and was smaller by 0.16 cm (10.8%) than in patients of the comparison group ($p < 0.01$). The left ventricular myocardial mass index (LVMI) at the median exceeded the normative parameters in patients of both groups (126.20 (111.60; 153.70) vs. 121.20 (106.71; 140.35) g/m²) and was significantly larger in patients of the main group by 6.5 g/m² (5.1%) ($p < 0.05$), the difference between the values of LVMI, adjusted for height by 2.7, between patients of the main group (58.20 (49, 78; 70.40) g/m^{2.7}) and the comparison group (52.45 (47.62; 63.98) g/m^{2.7}) according to the median was 5.85 g/m^{2.7} (10.0%) ($p < 0.05$). LV ejection fraction (EF) in patients of the main group was lower than in patients of the comparison group (62.68 (55.54; 67.39)% vs. 70.40 (62.96; 76.05)%, $p < 0, 01$). Diastolic dysfunction was detected in 107 (61.9%) patients of the main group and in 41 (59.4%) patients of the comparison group.

According to the results of a molecular genetic study, when determining the I/D polymorphism of the ACE gene, genotype II was registered in 18 (30.0%) men, genotype ID - in 23 (38.3%) men, DD - in 19 (31.7%)) men. A comparative analysis of parameters of the structural and functional state of the heart depending on the I/D polymorphism of the ACE gene did not show a significant difference between genotypes in patients of both groups.

AA genotype was registered in 34 (56.7%) men, AC genotype in 18 (30.0%) men, CC – in 8 (13.3%) men when determining A1166C polymorphism of the AGTR1 gene. Patients of both groups, depending on the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene, differed in LVMI, the highest LVMI values were in patients with the CC genotype with AH and MI in the anamnesis - 154.86 (131.69; 196.65) g/m² and 145.54 (123.54; 180.45) g/m² with AH without a history of MI (p<0.05). In patients of the main group with CC genotype, LVEF was the highest at 67.60 (55.35; 71.26) % (p<0.05). There were no significant differences among patients in the comparison group.

Based on the results of AMBP, the patients of the main group had a mean SBP, which exceeded the norm by 3.4 mm Hg on the median over 24-hour period, by 3.7 mm Hg during the day and 3.0 mm Hg at night. Patients in the comparison group had a significantly higher mean level of SBP, the significant difference for 24-hour period SBP (SBP₂₄) was 13.1 mm Hg, for SBP during the day (SBP_d) – 12.7 mm Hg, for SBP at night (SBP_n) – 9.3 mm Hg. In the patients of the main group, the mean level of DBP exceeded the norm at night (by 3 mm Hg) and during 24-hour period (by 1 mm Hg) (p<0.05). The patients of the comparison group had reliably a higher level of DBP than the patients of the main group, the difference was 9.2 mm Hg. for the mean daily blood pressure (DBP₂₄), 9.4 mm Hg. for DBP during the day (DBP_d) and 3.3 mm Hg. for DBP at night (DBP_n) (p<0.05).

The target blood pressure level for the 24-hour period, during the day and at night was established in 29 (27.88%) patients with AH who suffered MI. But of them, only 7 (6.73%) patients had pressure load indices within the normal range. In other patients,

even with the target blood pressure level reached, an increase in pressure load indices was found, indicating incomplete daily blood pressure control. In the comparison group, the target blood pressure level was achieved only in 1 (1.43%) person.

Values of variability (V) of both daytime and nighttime SBP by median exceeded the normative value in the main group (by 1.91 mm Hg for V SBP_d and 2.60 mm Hg for V SBP_n) and in the comparison group (by 1.92 mm Hg for V SBP_d and 1.18 mm Hg for V SBP_n). But if the median value of V SBP_d did not differ in patients of both groups, then V SBP_n in patients of the main group was higher by 1.42 mm Hg. than in patients of the comparison group ($p < 0.05$). The value of V DBP during the day was within the normal range in patients of both groups and did not differ significantly, but at night V DBP in patients of the main group exceeded the normative value against normal V DBP in patients of the comparison group ($p < 0.05$).

A comparative analysis of the characteristics of the daily blood pressure profile in men with AH who suffered MI, taking into account the I/D polymorphism of the ACE gene did not show a significant difference between the genotypes, unlike the polymorphism of the AGTR1 gene - in patients with the CC genotype, it was established that the mean nightly level of SBP was 19.4% higher than in patients with the AA genotype and by 15.2% - than in patients with the AC genotype, and the mean nighttime DBP was 21.3% higher than in patients with the AA genotype and by 17.8% - than in patients with AC genotype ($p < 0.05$). Daytime SBP variability (15.97 (14.82; 20.84) mmHg) and nighttime DBP variability (12.10 (10.47; 14.11) mmHg) significantly exceeded the normal range and was the highest ($p < 0.05$) in patients with CC genotype with AH who underwent MI.

Thickening of IVSd, left ventricular posterior wall thickness (LVPWd) and increase in LVMI was associated with an increase in BP in patients of both groups. Namely, in the patients of the main group, correlations were obtained between IVSd and SBP₂₄ ($r = 0.26$), SBP_d ($r = 0.21$), SBP_n ($r = 0.24$); LVPWd and SBP₂₄ ($r = 0.39$), SBP_d ($r = 0.30$), SBP_n ($r = 0.24$), DBP₂₄ ($r = 0.34$); LVMI and SBP₂₄ ($r = 0.20$), SBP_n ($r = 0.24$),

DBP₂₄ (r=0.32), DBP_n (r=0.21) (p<0.05). In patients of the comparison group, correlations were obtained between IVSd and SBP₂₄ (r=0.31), SBP_d (r=0.27), SBP_n (r=0.31), IVSd and SBP₂₄ (r=0.28), SBP_d (r=0.31) (p<0.05). An increase in LVEF in patients of the main group was associated with a decrease in the DBP₂₄ (r=- 0.24, p<0.05), and in patients of the comparison group - with a decrease in SBP₂₄ (r=- 0.19), SBP_d (r =-0.21), SBP_n (r=-0.27) and DBP_n (r=-0.24) (p<0.05). An increase in LVEF in patients of the main group was associated with a decrease in DBP₂₄ (r = -0.24, p <0.05), and in patients of the comparison group - with a decrease in SBP₂₄ (R =- 0.19), SAP_d (r =-0.21), SAP_n (r=-0.27) and DAP_n (r =-0.24) (p <0.05).

The study conducted in patients of the main group demonstrated the absence of associations between LVH and AMBP indicators depending on the I/D polymorphism of the ACE gene. On the other hand, in patients with the AA genotype of the AGTR1 gene, the thickening of the IVSd and the increase of the LVMI were associated with an increase in SBP (r=0.47 and r=0.36, respectively, p<0.05), with an increase in the nocturnal variability of DBP (r= 0.41 and r=0.43, respectively, p<0.05), in addition, an increase in LVMI was associated with an increase in variability of SBP_d (r=0.35, p<0.05). In patients of the main group with AC genotype, thickening of the IVSd was associated with increased V SBP_d (r=0.70) and V SBP_n (r=0.69), (p<0.05). In patients with the CC genotype, an increase in LVMI was associated with an increase in SBP_n (r=0.89), DBP_d (r=0.94) and DBP_n (r=0.83) (p<0.05).

In patients of the main group with the AA genotype, correlations were established between LVEF and V SBP_d (r=0.43), pulse BP during a day (PBP_d) (r=0.45), V PBP_d (r=0.46) (p<0.05). In patients with AC genotype, an association of LVEF and the level of PBP_d (r=0.63), PBP_n (r=0.61), V PBP_d (r=0.86), (p<0.05) was obtained. In patients with CC genotype, a decrease in LVEF was associated with an increase in SBP_n (r=-0.83) and DBP_n (r=-0.83) (p<0.05).

According to the results of the study, in the first stage, if necessary, correction of antihypertensive, hypolipidemic, antithrombocytary and antianginal therapy was carried out individually according to the standards of medical care for AH and CAD.

The second stage of the study included examination (Echo and AMBP) of 70 patients of the main group and 26 patients of the comparison group. When analyzing the effectiveness of antihypertensive treatment, it was found that patients in the main group had a decrease in SBP₂₄ by 3.66 mm Hg (2.8%), SBP_d by 3.55 mm Hg (2.7%), DBP₂₄ by 2, 68 mm Hg (3.5%), DBP_n by 3.09 mm Hg (3.9%) ($p < 0.05$). Patients in the comparison group had a decrease in SBP_d by 19.60 mm Hg (12.3%), SBP_n by 15.35 mm Hg (11.6%), DBP_d by 17.56 mm Hg (18.8%), DBP_n by 8.59 mm Hg (11.3%) ($p < 0.05$). The LVEF in patients of both groups did not significantly decrease ($p > 0.05$). It was established that the increase of LVMI in patients of the main group by 13.96 g/m² (11.1%) ($p < 0.05$), regression of LVH occurred in patients of the comparison group, LVMI decreased by 4.55 g/m² (3.9 %) ($p > 0.05$).

In patients of the main group with the AA genotype, despite achieving the target mean daily levels of SBP and DBP, there was an increase in LVMI by 20 g/m² (16.9%) ($p < 0.05$). In patients with AC genotype, the level of SBP and DBP did not change significantly, and LVMI decreased unreliably by 12.71 g/m² (9.8%) ($p > 0.05$). In patients with the CC genotype, there was an increase in LVMI by 12.96 g/m² (8.4%) and a decrease in LVEF by 21.1% (31.2% from the initial) against the background of normalization of the nighttime SBP and DBP levels ($p < 0,05$).

MACE were registered in 28 patients of the main group and 8 patients of the comparison group, including fatal events in 4 patients of the main group and 1 patient of the comparison group. According to the results of the ROC analysis of clinical characteristics, echocardiogram parameters and AMBP indicators, predictors of the occurrence of cardiovascular complications (CVD) were identified.

In order to improve the prognostic characteristics of the selected predictors and determine the degree of risk of developing CVD in the examined patients, a

multifactorial model was built. According to the results of mathematical modeling, the office DBP increase is more than 85 mm Hg is estimated at 4.7 points, daytime variability PBP > 8.36 mm Hg - in 2.9 points, the ratio of EDV/LVMI > 0.4 ml/g - in 2.3 points, the decrease in LVEF is less than 62.7% - in 4.1 points, the decrease in GFR is less than 67.5 ml/min/1.73 m² - in 8 points, the presence of diastolic dysfunction - in 1.7 points (AUC=0.938 (0.818; 0.989), p<0.001, discrimination criterion ΣDK >12.6, sensitivity - Se=86.7%, specificity - Sp=92.6%, diagnostic efficiency – De=90.5%).

A special equation was also developed for the personalized prediction of the risk of developing CVD in patients with AH who underwent MI, based on the actual values of the above predictors:

$$y = -2,7967 + 0,03847 * x_1 + 13,0434 * x_2 + 1,1613 * x_3 - 0,0779 * x_4 - 0,2054 * x_5,$$

where x_1 is the value of office DBP in mm Hg; x_2 – correlation between EDV/LVMI in ml/g; x_3 – variability PBP_d in mm Hg; x_4 – GFR in ml/xv/1.73 m²; x_5 – EF %. The study clearly meets the criteria of a clear prognostic model and allows us to predict a high risk ($P \geq 0.5$) of unfavorable AH in patients who have undergone MI, specifically De =88.1%, sensitivity Se =80.0%, specificity Sp =92.6%.

Scientific novelty of the results. For the first time, the influence of the renin-angiotensin system gene polymorphism on changes in the structural and functional state of the heart and the daily profile of blood pressure in patients with arterial hypertension who suffered a myocardial infarction, according to long-term observation data, was studied.

For the first time, an expert assessment of the effectiveness of long-term antihypertensive therapy based on the results of AMBP was conducted according to the concept of the triad of ideal Karyo control depending on the polymorphism of the ACE and AGTR1 genes in men with arterial hypertension who suffered a myocardial infarction.

For the first time, a score model was developed for the personalized prediction of the course of arterial hypertension for men who suffered a myocardial infarction, based on the study of changes in the structural and functional state of the heart, the characteristics of the daily blood pressure profile, and the assessment of the frequency of cardiovascular events and complications based on long-term follow-up data.

For the first time, in men with arterial hypertension who suffered a myocardial infarction, based on the results of long-term observation, based on the assessment of the frequency of cardiovascular events and complications, a special equation was developed based on the actual values of clinical characteristics, indicators of the daily blood pressure profile, and the structural and functional state of the heart to assess personalized forecast of the course of arterial hypertension.

The practical significance of the results. The necessity of conducting AMBP in patients with arterial hypertension who have undergone MI has been proven, in order to establish the individual characteristics of blood pressure fluctuations at different times of the day and to conduct a modern expert assessment of the effectiveness of antihypertensive treatment.

The expediency of early determination of the polymorphism of the genes of the RAS system to determine the individual risk-strategy of managing patients with arterial hypertension is argued.

The predictive value of cardiovascular system indicators used in general clinical practice for the risk of developing cardiovascular events was determined. High sensitivity and specificity for each indicator and high informativeness of cumulative risk are established.

The use of a mathematical score model for the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension with a history of myocardial infarction based on long-term observation data is proposed, which ensures the accuracy of personalized prognosis of the course of hypertension with a level of diagnostic efficiency of 90.5%, sensitivity - 86.7%, specificity - 92.6%.

Key words: arterial hypertension, previous myocardial infarction, genetic polymorphism, evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy, personalized prognosis.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості добового профілю артеріального тиску з урахуванням поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда. Медичні перспективи. 2022;27(3):56-64. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265931> (*Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку*).
2. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Вплив поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 на ефективність антигіпертензивної терапії у хворих із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда за результатами довготривалого спостереження. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023;8(1):122-132. DOI: 10.26693/jmbs08.01.122. (*Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку*).
3. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Зміни структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні. Вістник проблем біології і медицини. 2023;1(168):187-199. DOI:10.29254/2077-4214-2023-1-168-187-199. (*Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку*).
4. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості короткострокової варіабельності артеріального тиску при різних типах циркадного ритму у пацієнтів із

гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:22–32. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-03. *(Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

5. Фурса ОВ. Аналіз поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро. 2020. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка стендової доповіді).*

6. Фурса ОВ. Стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, в залежності від поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту. Збірник тез доповідей II Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдорованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології». Рівне. 15 – 16 квітня, 2021. С. 191 -192. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

7. Fursa OV. Effect of polymorphism of type 1 receptor of angiotension II in the structural condition of the left ventricle in patients with arterial hypertension after myocardial infarction. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро 19 – 20 травня 2021. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка онлайн доповіді).*

8. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості змін структурного стану лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 21.09.2021. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка стендової доповіді).*

9. Фурса ОВ., Колесник ТВ. Динаміка зміни варіабельності артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 за результатами довготривалого спостереження. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 2022. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка*

онлайн

доповіді).

<https://cardiocongress.org.ua/%d0%b4%d0%b8%d0%bd%d0%b0%d0%bc%d1%96%d0%ba%d0%b0-%d0%b7%d0%bc%d1%96%d0%bd->

[%d0%b2%d0%b0%d1%80%d1%96%d0%b0%d0%b1%d0%b5%d0%bb%d1%8c%d0%bd%d0%be%d1%81%d1%82%d1%96-%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%b5%d1%80%d1%96/](https://cardiocongress.org.ua/%d0%b2%d0%b0%d1%80%d1%96%d0%b0%d0%b1%d0%b5%d0%bb%d1%8c%d0%bd%d0%be%d1%81%d1%82%d1%96-%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%b5%d1%80%d1%96/)

10. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Циркадні коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, в залежності від поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 2022. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання*

тез).

[https://cardiocongress.org.ua/wp-](https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09/%D0%94%D0%BE%D0%B4%D0%B0D1%82%D0%BE%D0%BA_1_2022-%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B3D1%80%D0%B5D1%81-%D1%81%D0%B6%D0%B0D1%82D1%8B%D0%B9.pdf)

[content/uploads/2022/09/%D0%94%D0%BE%D0%B4%D0%B0D1%82%D0%BE%D0%BA_1_2022-%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B3D1%80%D0%B5D1%81-%D1%81%D0%B6%D0%B0D1%82D1%8B%D0%B9.pdf](https://cardiocongress.org.ua/wp-content/uploads/2022/09/%D0%94%D0%BE%D0%B4%D0%B0D1%82%D0%BE%D0%BA_1_2022-%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B3D1%80%D0%B5D1%81-%D1%81%D0%B6%D0%B0D1%82D1%8B%D0%B9.pdf)

11. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Ремодельовання лівого шлуночка у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгреса кардіологів України. Київ. 2023. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка стендової доповіді).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	26
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЯКА УСКЛАДНЕНА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	38
1.1. Зміни структурно-функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, перебіг якої ускладнений ішемічною хворобою серця.....	38
1.2. Клінічна значущість використання добового моніторингу артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію	44
1.3. Молекулярно-генетичне тестування компонентів ренін-ангіотензинової системи як складова створення індивідуальної ризик-стратегії у хворих на АГ.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Загальна характеристика хворих та груп дослідження	54
2.2. Методи дослідження	63
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	72
РОЗДІЛ 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ У ЧОЛОВІКІВ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ (АПФ) І A1166С ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРІВ ПЕРШОГО ТИПУ ДО АНГІОТЕНЗИНУ II (AGTR1).....	74
3.1. Особливості структурно-функціонального стану серця у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.....	74

3.2	Особливості структурно–функціонального стану серця у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від I/D поліморфізму гена АПФ та А1166С поліморфізму гена AGTR1	81
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ДАНИХ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО ПОКАЗНИКІВ У ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, ЗАЛЕЖНО ВІД I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПФ І А1166С ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА AGTR1.....		
4.1.	Результати аналізу показників добового моніторингу артеріального тиску у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда	92
4.2.	Особливості добового профілю артеріального тиску у чоловіків на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від I/D поліморфізму гена АПФ і А1166С поліморфізму гена AGTR1.....	105
РОЗДІЛ 5. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОКАЗНИКАМИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ АПФ І АГТR1 У ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА.....		
5.1	Взаємозв'язок показниками структурно–функціонального стану серця з характеристиками добового профілю артеріального тиску у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.....	125
5.2	Взаємозв'язок показників структурно–функціонального стану серця, характеристик добового профілю артеріального тиску та	

поліморфних генів АПФ та AGTR1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.....	130
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ЗМІН ХАРАКТЕРИСТИК ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АТ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, ОЦІНКИ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ТА УСКЛАДНЕНЬ ЗА ДАНИМИ ДОВГОТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	143
6.1. Експертна оцінка ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за результатами ДМАТ враховуючи поліморфізм генів АПФ і AGTR1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.....	143
6.2. Персоніфікований прогноз перебігу артеріальної гіпертензії у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда, на підставі вивчення змін характеристик добового профілю АТ і структурно-функціонального стану серця, оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень за даними довготривалоого спостереження.....	165
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	176
ВИСНОВКИ.....	186
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	189
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	190
ДОДАТОК А. Список публікацій за темою дисертації.....	209
ДОДАТОК Б. Відомості про апробацію результатів дисертації.....	213

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
ТЕРМІНІВ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АГТ	- антигіпертензивна терапія
АПФ	- ангіотензинперетворюючий фермент
АТ	- артеріальний тиск
В	- варіабельність
B_n	- новий індекс варіабельності
$B_{ст}$	- стандартний індекс варіабельності
ВТЗС	- відносна товщина міокарду задньої стінки
ВТМ	- відносна товщина міокарду міжшлуночкової перетинки
ГЛШ	- гіпертрофія лівого шлуночку
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
$ДАТ_{24}$	- середньодобовий діастолічний артеріальний тиск
$ДАТ_d$	- середньоденний діастолічний артеріальний тиск
$ДАТ_n$	- середньонічний діастолічний артеріальний тиск
ДД	- діастолічна дисфункція
ДМАТ	- добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕКС	- електрокардіостимулятор
ЕхоКГ	- ехокардіографія
ЄТГ	- європейське товариство гіпертензії
ЄТК	- європейське товариство кардіологів
ЗСА	- загальна сонна артерія
ІАПФ	- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІКДР	- індекс кінцево-діастолічного розміру
ІКДО	- індекс кінцево-діастолічного об'єму

iЛП	- індекс лівого передсердя
iпЛП	- індекс площі лівого передсердя
ІМ	- інфаркт міокарда
ІММЛШ	- індекс маси міокарду лівого шлуночку
ІММЛШ/р ^{2,7}	- маса міокарда лівого шлуночка, індексована до зросту у ступені 2,7
ІМТ	- індекс маси тіла
ІПГ	- індекс площі гіпертензії
ІПГ _T	- індекс площі гіпотензії
ІЧГ	- індекс часу гіпертензії
ІЧГ _T	- індекс часу гіпотензії
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДО	- кінцевий діастолічний об'єм
КДР	- кінцевий діастолічний розмір
КІМ	- комплекс інтіма-медіа
КСО	- кінцевий систолічний об'єм
КСР	- кінцевий систолічний розмір
ЛП	- ліве передсердя
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	- лівий шлуночок
М	- середнє арифметичне
Ме	- медіана
МКХ	- Міжнародна класифікація хвороб
ММЛШ	- маса міокарду лівого шлуночку
ОТ	- об'єм талії
ПАТ	- пульсовий артеріальний тиск
ПАТ ₂₄	- середньодобовий пульсовий артеріальний тиск
ПАТ _д	- середньоденний пульсовий артеріальний тиск

ПАТ _н	- середньонічний пульсовий артеріальний тиск
пЛП	- площа лівого передсердя
РАС	- ренін-ангіотензинова система
САТ	- систолічний артеріальний тиск
САТ ₂₄	- середньодобовий систолічний артеріальний тиск
САТ _д	- середньоденний систолічний артеріальний тиск
САТ _н	- середньонічний систолічний артеріальний тиск
СН	- серцева недостатність
СНЗ	- ступінь нічного зниження
СС	- серцево-судинний
ССЗ	- серцево-судинні захворювання
СССВ	- синдром слабкості синусового вузла
ССУ	- серцево-судинні ускладнення
ТГ	- тригліцериди
ТЗС	- товщина задньої стінки
ТМШП	- товщина міжшлуночкової перетинки
УЗД БЦА	- ультразвукове дослідження брахіоцефальних артерій
УО	- ударний об'єм
ФВ	- фракція викиду
ФК	- функціональний клас
ФП	- фібриляція передсердь
ХС ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХС	- холестерин
ХХН	- хронічна хвороба нирок
ЦД	- цукровий діабет
ЧСС	- частота серцевих скорочень
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
AGTR1	- ген рецепторів 1 типу до ангіотензину II

AGT	- ген ангіотензину II
dS	- ступінь скорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночка в систолу
NYHA	- Нью-Йоркська Асоціація серця

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хвороби серця лідуєть серед причин загальної смертності у світі та в Україні. За даними ВООЗ більше 85 млн жителів європейського регіону страдають на серцево-судинні захворювання (ССЗ), смертність від яких складає 3,8 млн осіб у рік або 45% від усіх смертей. Перше місце серед ССЗ посідає ішемічна хвороба серця (ІХС), на яку страждають 29,4 млн. та яка спричиняє 1,7 млн смертей щорічно (20% від загальної смертності). На жаль, серед розвинених країн в Україні найвищий показник смертності від ССЗ – 60,1% [1]. Тому така велика увага світової медичної спільноти до превентивної кардіології [2].

За даними дослідження STEPS, яке проведено в Україні у 2019 р., провідними факторами, які найбільше впливають на ССЗ є: куріння, недостатнє щоденне споживання фруктів та/або овочів, брак фізичної активності, підвищений рівень артеріального тиску (АТ), надмірна вага [1]. Тобто першою сходинкою у профілактиці ССЗ разом із модифікацією способу життя є контроль АТ. Відомо, що АГ є важливою та невід’ємною частиною серцево-судинного континууму, видатним фактором ризику виникнення та прогресування ССЗ, їх ускладнень, у тому числі ІМ [1].

Патогенетичну основу АГ, яка є гетерогенним поліетіологічним захворюванням, складає певна молекулярна організація цілого ряду генів, продукти експресії яких беруть участь у ініціації захворювання та регуляції АТ разом з іншими кардіоваскулярними чинниками і факторами навколишнього середовища [3]. Тому за останні роки особливе значення набуває молекулярно-генетичне тестування, як один з перспективних інструментів персоналізованої медицини [4, 5].

Найважливіша роль у регуляції АТ, у становленні та прогресуванні АГ належить ренін-ангіотензиновій системі (РАС). Тому за останні 30 років було проведено низку дослідження поліморфізму генів РАС [3, 5, 6], але їх результати

досить суперечливі і суттєво різняться в окремих популяціях. Така неоднозначність результатів досліджень може бути обумовлена відмінністю методологічних підходів до оцінки впливу поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та поліморфізму гена рецепторів 1 типу до ангіотензину II (AGTR1) на розвиток та прогресування АГ, різницею в критеріях відбору і формування груп порівняння, різноманітням у розподілі алелей в різних популяціях, а також взаємодією з іншими генами і факторами навколишнього середовища [3].

Базою медикаментозного лікування АГ є контроль АТ, як найважливішого фактору, який можна ефективно модифікувати. Рекомендації європейського товариства артеріальної гіпертензії (ЄТГ) 2023 року радять знижувати АТ для зменшення високого та дуже високого серцево-судинного ризику, включаючи ІХС, та підтверджують порогові значення для визначення АГ залежно від способу вимірювання АТ [7].

Золотим стандартом вимірювання АТ згідно із International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines (2020) є добове моніторування АТ (ДМАТ) [8]. На думку дослідників, рівні АТ, які отримані під час проведення ДМАТ є більш відтворюваними, тісно пов'язані із ураженням органів, обумовлених АГ, ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) та своєчасним виявленням маскованої гіпертензії [8]. Добове моніторування АТ необхідно використовувати для оцінки впливу медикаментозного лікування на рівень АТ, а також плавність коливань та однорідність АТ протягом доби [9]. Оцінка підвищеної варіабельності (В) АТ є в переліку показань до проведення ДМАТ в рекомендаціях ЄТГ (2021) стосовно виміру АТ [10]. Доведено, що підвищення В АТ є самостійним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень (КВУ), показником несприятливого перебігу АГ. На даний час встановлена кореляція між підвищеною В АТ та гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), ендотеліальною дисфункцією, розвитком

нових випадків фібриляції передсердь (ФП) [9]. Продовжується вивчення впливу на прогноз нормалізації підвищеної В АТ.

У рандомізованих клінічних дослідженнях доведено позитивний вплив зниження та нормалізації рівня АТ на більш сприятливий перебіг захворювання та виживання хворих, в тому числі і при ІХС [11]. Але залишається відкритим питання щодо цільового рівня ДАТ у хворих із ІХС оскільки є певна межа ДАТ, при якій спостерігається зниження коронарної перфузії [12].

Триває обговорення експертної оцінки ефективності антигіпертензивної терапії (АГТ) та її результативності з позицій органопротекції при АГ [8, 9]. Загальновідомо, що поява ГЛШ погіршує прогноз пацієнтів із АГ [13]. Виникнення ускладнень АГ, зокрема ІМ, може внести корективи у розвиток ГЛШ, оскільки гіпертрофія являє собою адаптивний відповідь під час постінфарктного ремоделювання, який запобігає збільшенню навантаження, знижує прогресуючу дилатацію, стабілізує скоротливу функцію [14, 15]. Можливо частково через процеси післяінфарктного ремоделювання міокарда пацієнти з АГ, які перенесли ІМ, і знаходяться в групі дуже високого ризику кардіоваскулярних ускладнень.

Завдяки доступності ДМАТ, ультразвукових досліджень, а також впровадження методів молекулярної генетики в кардіології, з'явилась можливість для більш глибокого вивчення АГ, механізмів формування та прогресування уражень органів, обумовлених АГ, на принципово новому діагностичному рівні. Незважаючи на велику кількість досліджень в гіпертензіології, роботи по вивченню особливостей перебігу АГ у хворих, що перенесли ІМ за даними довготривалого спостереження є нечисленними. Саме тому робота представляється своєчасною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами і темами Дисертаційна робота виконана в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Гендерні та вікові

особливості діагностики, лікування, первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань» (державний реєстраційний номер – 0112U008275) термін виконання – 01.2017-12.2021 р. та кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини ДДМУ: «Нові маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на серцево-судинні захворювання в умовах коморбідності», номер державної реєстрації 0122U001074. В рамках зазначених тем автором проведено підбір, комплексне обстеження, лікування та динамічне спостереження за пацієнтами з артеріальною гіпертензією.

Мета роботи – підвищення якості персоніфікованого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії та оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда, на основі вивчення змін клінічної картини, характеристик добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця і визначення I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого фермента і A1166C поліморфізму гена рецепторів 1-го типу до ангіотензину II за даними довготривалого спостереження.

Задачі дослідження:

1. Вивчити структурно-функціональний стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і A1166C поліморфізму гена рецепторів першого типу до ангіотензину II (AGT1R).
2. Встановити особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від I/D поліморфізму гена АПФ і A1166C поліморфізму гена AGT1R.
3. Встановити взаємозв'язок між показниками структурно-функціонального стану серця, характеристиками добового профілю артеріального тиску та поліморфізмом генів АПФ і AGT1R у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда.

4. Провести експертну оцінку ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за результатами ДМАТ враховуючи поліморфізм генів АПФ і AGT1R у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

5. Розробити модель персоніфікованого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда, на підставі вивчення змін характеристик добового профілю АТ й структурно-функціонального стану серця, оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень за даними довготривалого спостереження.

Об'єкт дослідження: есенціальна артеріальна гіпертензія з перенесеним інфарктом міокарда в анамнезі та без.

Предмет дослідження: характеристики структурно-функціонального стану серця, добового профілю артеріального тиску залежно від поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи та їх зміни в умовах антигіпертензивної терапії за даними довготривалого спостереження.

Тривалість спостереження 3 – 5 років. Кратність обстеження – момент включення в дослідження та через 3 – 5 років.

Методи досліджень: соціальний метод, клінічне обстеження хворих, ехокардіографія, добове моніторування артеріального тиску, ультразвукове дослідження брахіоцефальних артерій. Лабораторні методи досліджень: загальні аналізи крові та сечі, рівень глікемії, ліпідограма, креатинін крові з розрахунком швидкості гломерулярної фільтрації за СКД-ЕРІ. Молекулярно-генетичне дослідження з визначенням поліморфних маркерів гена АПФ (Insertion/Deletion) та гена АТ₁ рецепторів до ангіотензину II (A1166C). Статистичні методи на етапі обробки одержаних даних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше вивчений вплив поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи на зміни структурно-функціонального стану серця та добової поведінки артеріального тиску у хворих

на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарду, за даними довготривалого спостереження.

Вперше була проведена експертна оцінка ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за результатами ДМАТ згідно концепції тріади ідеального контролю за Каріо залежно від поліморфізму генів АПФ і AGT1R у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

Вперше була розроблена модель бальної оцінки персоніфікованого прогнозу перебігу АГ для чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда, на підставі вивчення змін структурно-функціонального стану серця, характеристик добового профілю АТ та оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень за даними довготривалого спостереження.

Вперше, у чоловіків з АГ, які перенесли інфаркт міокарда, за результатами довготривалого спостереження на підставі оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень було розроблено спеціальне рівняння за фактичними значеннями клінічних характеристик, показників добового профілю АТ, структурно-функціонального стану серця для оцінки персоніфікованого прогнозу перебігу АГ.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено необхідність проведення ДМАТ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, для встановлення індивідуальних особливостей коливань АТ в різні часи доби, та проведення сучасної експертної оцінки ефективності АГТ.

Аргументовано доцільність раннього визначення поліморфізму генів системи РАС для визначення індивідуальної ризик-стратегії ведення хворих з АГ.

Визначена предиктивна цінність показників стану серцево-судинної системи, які використовуються в загальній клінічній практиці для ризику розвитку кардіоваскулярних подій. Встановлено високу чутливість та специфічність окремо для кожного показника так і високу інформативність кумулятивного ризику.

Запропоновано використання математичної моделі бальної оцінки розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ з ІМ в анамнезі за даними довготривалого спостереження, яка забезпечує точність персоніфікованого прогнозу перебігу АГ із рівнем діагностичної ефективності 90,5%, чутливості – 86,7%, специфічності – 92,6%.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, на базі кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету. Спільно з науковим керівником обрано тему, сформовано мету і завдання дослідження. Автором самостійно виконані патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури, здійснені клінічні та інструментальні дослідження (електрокардіограма спокою, ехокардіографія, добове моніторування артеріального тиску, ультразвукове дослідження брахіоцефальних артерій), лікування та тривале динамічне спостереження за пацієнтами, що були включені в дослідження. Автором проведено анкетування хворих з формуванням комп'ютерних баз даних, здійснена статистична обробка матеріалу, аналіз і узагальнення отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, Автором сумісно з керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації. Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій. Дисертація є самостійним науковим дослідженням здобувача.

Апробація результатів роботи. Дисертаційна робота розглянута на розширеному засіданні кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету 29 вересня 2023 року та на засіданні разової спеціалізованої Вченої ради 3 жовтня 2023 року.

Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей та друкованих праць на науково-практичних конференціях: Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», Дніпро,

2020 р.; II Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та обдорованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології», Рівне, 15 – 16 квітня 2021 р.; Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», Дніпро, 19 – 20 травня 2021 р.; XXII Національний конгрес кардіологів України, Київ, 21.09.2021; XXIII Національний конгрес кардіологів України, Київ, 2022 р; XXIV Національний конгрес кардіологів України, Київ, 19.09.2023.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 4 статті, з них 4 статей у провідних наукових спеціалізованих виданнях, які рекомендовані ВАК України, у тому числі 1 стаття у журналі, який індексований в наукометричній базі Scopus; 7 робіт у матеріалах з'їздів, конгресів, пленумів і науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 208 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 124 джерел інформації, з них 18 – кирилицею, 106 – латиницею. Дисертація ілюстрована 35 таблицями та 28 малюнками.

РОЗДІЛ I

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЯКА УСКЛАДНЕНА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Зміни структурно-функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, перебіг якої ускладнений ішемічною хворобою серця

Серцево-судинні захворювання у структурі загальної захворюваності та смертності в світі займають лідуучу позицію. Значний вклад в ці показники вносять АГ та ІХС. Поширеність АГ в світі збільшується в середньому на 3-4% в рік, що відповідає масштабам повноцінної епідемії [7]. За даними об'єднаного аналізу 1201 репрезентативного популяційного дослідження з 104 мільйонами учасників «Світові тенденції поширеності гіпертонії та прогрес у лікуванні та контролі з 1990 по 2019 рр» кількість людей у віці 30-79 років з гіпертонією подвоїлася з 1990 по 2019 рік: з 331 (95% достовірний інтервал 306-359) мільйонів жінок і 317 (292-344) мільйонів чоловіків у 1990 році до 626 (584-668) мільйонів жінок і 652 (604-698) мільйони чоловіків у 2019 році, незважаючи на стабільну глобальну стандартизовану поширеність за віком. У всьому світі 59% (55-62) жінок і 49% (46-52) чоловіків з гіпертонією повідомили про попередній діагноз гіпертонії в 2019 році, а також 47% (43-51) жінок і 38% (35-41) чоловіків проліковано. Показники контролю серед людей з гіпертонією у 2019 році становили 23% (20-27) для жінок і лише 18% (16-21) для чоловіків. У 2019 році рівень лікування та контролю був найвищим у Південній Кореї, Канаді та Ісландії (лікування >70%; контроль >50%), а найнижчими (менше 10% для чоловіків) у деяких країнах Північної Африки, Центральної та Південної Азії та Східної Європи [16].

За останні 30 років в Україні епідеміологічна ситуація щодо хвороб системи кровообігу значно погіршилася: їх поширеність серед населення зростає в 3,5 рази, а рівень смертності – на 46 %. Найпоширенішою серед них є саме АГ, розповсюдженість якої в Україні, за даними епідеміологічних досліджень, становить 29,3% серед міських жителів і 36,8% серед мешканців села, в цілому нараховується 10,4 млн хворих, з яких 4,5 млн хворих – особи працездатного віку [1, 17, 18].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається головною причиною смертності й спричиняє приблизно третину всіх смертей у світі [19]. На жаль, така тенденція спостерігається і в Україні. ІХС займає друге місце після ГХ у структурі хвороб системи кровообігу. Станом на 2017 р. в Україні зареєстровано 7,7 млн випадків ІХС, серед яких 2,15 млн осіб працездатного віку [1].

Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та ІХС – найпоширеніше серед працездатного населення та збільшується з віком [20]. Частота виявлення артеріальної гіпертензії з віком збільшується більш ніж утричі: з 16,1 % у віці 25–34 роки до 51,5 % – у 55–64 роки. Поширення ІХС збільшується майже в 5 разів: з 7,2 % у віці 25–34 роки до 33,3 % – у 55–64 роки [21].

У 2023 році опубліковані результати модифікованого процесу Delphi, метою якого було визначити 10 найбільш пріоритетних питань дослідження для профілактики серцево-судинних захворювань і реабілітації. Зокрема, у пацієнтів з ІХС програми серцево-судинної профілактики та реабілітації можуть ефективно знизити смертність (відносний ризик 0,74; 95% ДІ від 0,64 до 0,86), госпіталізацію (ОР 0,82, 95% ДІ 0,70 до 0,96) і підвищити якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Комплексне втручання програми зазвичай включає тренування з фізичних вправ, дієту та втручання з контролю ваги, навчання способу життя, психосоціальну підтримку, припинення куріння та медикаментозне лікування. Хоча існує надійна база доказів, що підтверджує ефективність програми серцево-

судинної профілактики та реабілітації для людей з ІХС, практика продовжує розвиватися, що постійно породжує нові дослідницькі питання [21].

Підвищений артеріальний тиск – найважливіший модифікований фактор, який впливає на прогресування та розвиток ускладнень ІХС. Ще 20 років тому була доведена підвищена частота основних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією та ІХС [20]. За ці роки було проведено низку досліджень, найвідоміше з яких ALLHAT, що продемонстрували значне зниження рівня серцево-судинної смертності при покращенні контролю АТ, в тому числі і в пацієнтів з ІХС [22, 23, 24, 25]. І навпаки, на відміну від пацієнтів з ІХС та контрольованою гіпертензією, у пацієнтів із резистентною або неконтрольованою гіпертензією спостерігаються більш високі показники несприятливих результатів, у тому числі смерть з усіх причин та нефатальний ІМ (відношення ризиків 1.27, 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 1.13–1.43) [26]. Рекомендації ESC 2018 року [27] радять знижувати АТ для зменшення великого серцево-судинного ризику, включаючи ІХС, та підтверджують порогові значення для визначення гіпертензії залежно від способу вимірювання АТ. Ґрунтуючись на даних обсерваційних досліджень і ретроспективних аналізів для пацієнтів із ІХС рівень офісного САТ повинен складати 120 – 130 мм рт.ст., рівень офісного ДАТ – менше 80 мм рт.ст. [28]. Слід бути обережними, щоб не знижувати САТ нижче 120 мм рт.ст. і ДАТ нижче 60 мм рт.ст., хоча ще обговорюється роль низького ДАТ у погіршенні прогнозу ІХС [12, 28].

Згідно із концепцією серцевосудинного континууму тривале підвищення АТ викликає реконструкцію коронарних артерій та зміни внутрішньоміокардіальної структури. Підвищення САТ призводить до навантаження лівого шлуночка (ЛШ) тиском, збільшує напругу стінок ЛШ. Обидва ці фактори згодом збільшують товщину стінок міокарда ЛШ та призводять до збільшення маси міокарда ЛШ. Гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) також сприяє розвитку діастолічної дисфункції ЛШ та впливає на час діастолічного наповнення серцевих артерій. Разом зі старінням,

гіпертензія також призводить до потоншення судинного еластину та відкладання в судинах колагену. Це призводить до збільшення жорсткості артерій та втрати їх вродженої еластичності. Втрата еластичності коронарних артерій разом із ГЛШ та окклюзивною ІХС заважає процесу авторегуляції серцевого кровообігу, який слугує важливим механізмом збереження коронарної перфузії у хворих на ІХС [29]. Разом з цим втрати еластичності аорти призводить до збільшення швидкості пульсової хвилі, завдяки чому відбита пульсова хвиля артеріального тиску досягає аортального клапана до його закриття. Це призводить до збільшення систолічної напруги стінки ЛШ та потреби міокарда ЛШ у кисні. У відповідь на зміни гемодинаміки виникають структурні зміни ЛШ, які включають його гіпертрофію, фіброз строми та дилатацію порожнини [30]. Доведено поліпшення серцево-судинних результатів при лікуванні ГХ у пацієнтів з ІХС, яке пояснюється зниженням систолічного АТ, що призводить до зниження постнавантаження ЛШ та потреби міокарда ЛШ у кисні. Триває дискусія щодо цільового рівня діастолічного АТ у пацієнтів з ГХ та ІХС, оскільки є певна межа, при якій спостерігається зниження коронарної перфузії [12, 28]. Важливо зазначити, що дані щодо нижньої межі коронарної авторегуляції існують лише з досліджень на тваринах, відповідні дані щодо коронарного кровообігу людини відсутні. Феномен J-кривої пов'язаний саме з дослідженням коронарної авторегуляції в залежності від діастолічного АТ, коли як високі, так і низькі значення тиску підвищують ризик розвитку серцево-судинних подій [27, 31].

Клініко-функціональна оцінка важкості перебігу артеріальної гіпертензії та сукупного кардіо-васкулярного ризику ґрунтується з одного боку, на рівні артеріального тиску, з іншого, на ідентифікації уражень органів-мішеней та визначенні факторів ризику серцево-судинних ускладнень [2, 4]. Одним з основних органів, ураження якого опосередковане гіпертензією, є серце. Ще наприкінці ХХ століття було доведено, що ГЛШ є головною дезадаптивною реакцією на хронічне перевантаження тиском і важливим, незалежним від рівня

АТ фактором ризику розвитку СС ускладнень при АГ. Наявність ГЛШ у хворого збільшує ризик серцево-судинних подій у 2–4 рази порівняно з пацієнтами з нормальною масою міокарда ЛШ (ММЛШ). Тому зменшення ММЛШ на тлі АГТ асоціюється зі зниженням ССЗ та смертності пацієнтів. Регрес ГЛШ – терапевтична мета і зворотний маркер СС ризику при АГ [2, 7, 11, 22, 32].

У великому дослідженні LIFE в 2002 році була обґрунтована концепція мультифакторіального генезу ремоделювання ЛШ у хворих на АГ. Під терміном „ремоделювання” мають на увазі весь комплекс макроскопічних та біохімічних змін, що супроводжують процеси ГЛШ та гіпертрофію судинної стінки. Розвиток уявлення о ремоделюванні пройшов декілька етапів. Зпершу основною та єдиною причиною ремоделювання вважався артеріальний тиск (АТ), який призводив до адаптивного потовщення стінок ЛШ та судинної стінки, спрямованого на компенсацію навантаження. В подальшому був встановлений ряд нейрогенних та гуморальних факторів, що мали здатність індукувати гіпертрофію або впливати на її розвиток. Серед цих факторів важливу роль відводили симпатичній нервовій системі та РАС, а накопичені дані по етіології серцево-судинного ремоделювання, розвиток молекулярно-генетичних методів в молекулярній кардіології призвели до формування концепції о суттєвій ролі генетичних факторів в цьому процесі [9, 33, 34]. Виникнення ускладнень АГ, зокрема інфаркту міокарда, може внести корективи у розвиток ГЛШ, оскільки гіпертрофія являє собою адаптивний відповідь під час постінфарктного ремоделювання, який запобігає збільшенню навантаження, знижує прогресуючу дилатацію, стабілізує скоротливу функцію [35].

За рекомендацією ЄТК і 2018 р., і 2023 р. методом вибору для діагностики ГЛШ, а також для оцінки інших лінійних та об’ємних параметрів серця, його систолічної та діастолічної функції при ГХ є двовимірною трансторакальною ехокардіографією (ЕхоКГ) завдяки вищій чутливості в порівнянні з ЕКГ та порівняльно більшій доступності [4, 7]. До того ж ЕхоКГ дозволяє оцінити регрес

ГЛШ в умовах тривалої антигіпертензивної терапії [7, 36]. Ехокардіографічним параметром, що дозволяє визначити ГЛШ, є розрахунок маси міокарда ЛШ за формулою Американського Товариства Ехокардіографії з наступною індексацією до площі поверхні тіла пацієнта або до росту^{2,7} [37, 38]. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) більший ніж 115 г/м² та/або 50 г/м^{2,7} у чоловіків є діагностичним критерієм ГЛШ. Для визначення типу геометрії ЛШ використовується відносна товщини стінки (ВТС) ЛШ, яка розраховується за формулою $(2 \times \text{ЗСЛШ}) / \text{КДР ЛШ}$, де ЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ, в КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ [37, 38]. Розрахунок відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ дозволяє категоризацію підвищення ММЛШ на концентричну (ВТС > 0,42) або ексцентричну (ВТС ≤ 0,42) гіпертрофію ЛШ, а також діагностувати концентричне ремоделювання ЛШ (нормальна ММЛШ при підвищеній ВТС), що є «передгіпертрофією» ЛШ [37, 38]. Будь яка із цих змін геометрії ЛШ – предиктор підвищеного ризику ССЗ [39], але найбільш несприятливою щодо розвитку ускладнень та смерті за даними літератури вважається концентрична ГЛШ [40, 41].

Рутинна ЕхоКГ дозволяє оцінити систолічну функцію ЛШ шляхом виміру співвідношення різниці між кінцево-діастолічним об'ємом (КДО) та кінцево-систолічним об'ємом (КСО) ЛШ та підрахунком фракції викиду за формулою: $\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$. Референтними межами норми ФВ ЛШ визнані 52 - 72%. Фракція викиду ЛШ <52% для чоловіків свідчить про систолічну дисфункцію ЛШ [38, 42].

Патологічні типи ремоделювання ЛШ асоційовані із порушенням діастолічної функції ЛШ, яка виникає як порушення релаксації міокарда та підвищення тиску наповнення ЛШ через тривале підвищення АТ [43, 44]. Діастолічна дисфункція (ДД) може проявлятися широким спектром різних змін, починаючи від простого уповільнення релаксації шлуночків без значних геодинамічних змін і закінчуючи розвитком легеневого венозного застою

внаслідок підвищення діастолічного тиску в шлуночках зі зміщенням петлі тиск-об'єм угору та вліво. Часто зміни діастолічної функції впливають не тільки на наповнення шлуночків, а й на систолічну функцію шлуночків [45, 46].

Ще одним важливим фактором смертності від усіх причин є розширення лівого передсердя (ЛП). Розмір ЛП часто збільшується при ГХ, навіть при збереженій ФВ ЛШ, та асоціюється у таких пацієнтів із несприятливими кардіоваскулярними подіями [47].

Таким чином, стандартна трансторакальна ЕхоКГ являє собою перший і найбільш широко використовуваний метод візуалізації для оцінки морфо-функціональних параметрів серця, в тому числі геометрії ЛШ, розміру ЛП, систолічної та діастолічної функції ЛШ. Вона є надійним методом із відтворюваними даними, проте тривають дослідження для більш надійного встановлення нормальних значень, прогностичної значущості та загальної здійсненності параметрів [7, 48].

1.2 Клінічна значущість використання добового моніторування артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію

Добове моніторування АТ (ДМАТ) згідно з International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines (2020) необхідно для точної діагностики гіпертензії, визначення прогнозу та прийняття рішення щодо лікування. Північноамериканські [49, 50], європейські [51] і японські [52] товариства і асоціації що відповідають за міжнародні та національні рекомендації, ретельно вивчивши доказові дані, обрали ДМАТ як «золотий стандарт» для вимірювання артеріального тиску [53]. Рівні АТ, які отримані під час проведення ДМАТ є більш відтворюваними, тісно зв'язані із ураженням органів-мішеней, ризиком серцево-судинних подій, в тому числі фатальних, та виявленням маскованої гіпертензії [8, 54, 55]. На думку Schutte AE et al., ДМАТ є ідеальним методом для оцінки справжнього АТ, оскільки він реєструє рівні АТ

протягом доби, його необхідно використовувати для оцінки впливу медикаментозного лікування на АТ, а також плавність коливань та однорідність АТ протягом доби [9].

Додатковими перевагами є можливість кількісно оцінювати таку важливу характеристику АТ, як 24-годинна варіабельність (В) [7, 56]. Варіабельність АТ є одним з найважливіших хронобіологічних показників, що характеризують функціонування складної системи багаторівневої регуляції тиску [57]. Всі фізіологічні процеси в організмі мають циклічну організацію [58]. Добові коливання рівня АТ визначають як поведінкові фактори (прийом їжі, у тому числі солоної, сон, вживання стимулюючих кофеїнвмісних напоїв, заняття спортом), так і екзогенні (яскравість світла, час, шум, температура) та ендогенні детермінанти [59, 60]. Короткочасна варіабельність АТ є негативним самостійним предиктором серцево-судинних подій, незалежно від середньодобового рівня АТ [61, 62, 63]. Згідно позиційному документу ЄТГ «Варіабельність артеріального тиску: методичні аспекти, клінічне значення та практичні показання до управління», нормальна варіабельність САТ не повинна перевищувати 12,8 мм рт.ст. в денні години [59, 60, 63] та 12,2 мм рт.ст. в нічні години [60, 62, 63]. Варіабельність ДАТ більше 7,9 мм рт.ст. вночі було запропоновано для визначення вищого ризику серцево-судинних подій, в тому числі фатальних [60, 64]. Відомо, що частота серцево-судинних ускладнень збільшується на 60 – 70% при перевищенні хоча б одного показника ВАТ за будь який період доби [9]. Однак, хоча декілька досліджень показали, що лікування знижує добову варіабельність АТ, жодне дослідження ніколи не розглядало питання про те, чи має це вплив серцево-судинний ризик [56, 60, 61, 62].

Найважливішою і вочевидь унікальною перевагою використання ДМАТ є кількісна оцінка величини зміни нічного АТ [7, 64]. Добовий ритм АТ має складну погодину структуру та високу мінливість, тому в клінічній практиці використовують аналіз двофазного добового ритму АТ день/ніч, який

синхронізований із циклом сон-неспаннн та має певну стабільність. Існують 4 добових профіля АТ за ступенем нічного зниження (СНЗ) АТ. Оптимальним є зниження АТ у нічний час на 10 – 20% відносно середнього денного рівня та такий циркадний паттерн має назву *dipper*. При зниженні АТ вночі менш ніж на 10% циркадний ритм має назву *non-dipper*, надмірне зниження АТ вночі більше ніж на 20% - *over-dipper*, а при переважанні нічного АТ над денним - *night peaker* [4]. За даними останніх досліджень [65] нічний АТ за результатами ДМАТ є більш сильним предиктором серцево-судинних подій, ніж денний АТ. Відомо, що ураження органів-мішеней корелює із середнім нічним АТ та типом добового профілю АТ. Дослідження К. Kario (2020 р.) по вивченню впливу підвищення нічного АТ та порушення циркадного ритму на ризики серцево-судинних подій продемонструвало, що збільшення САТ на кожні 20 мм рт.ст. підвищує ризики СС подій на 21% и ризики розвитку СН на 36% [64]. Elçik і співавт. (2021) зафіксували прямий зв'язок між недостатнім нічним зниженням АТ та поширеністю ІХС, тяжкими небажаними серцево-судинними явищами (*major adverse cardiac events, MACE*). В іншому дослідженні встановлено негативний вплив профілю *non-dipper* АТ на стан нирок (Jug J. et al., 2021). Та навпаки, відновлення фізіологічного зменшення АТ вночі на 10-20% вважається значущим незалежним предиктором зниження серцево-судинного ризику [65].

Не можна недооцінювати ряд додаткових параметрів, які можливо отримати тільки при проведенні ДМАТ, у тому числі індекси навантаження тиском, оскільки індекси часу та площі гіпертензії більш точно, ніж середні рівні АТ, характеризують гіпербарічне навантаження та відображають ступінь важкості АГ. Характер розподілу навантаженням тиском протягом доби за САТ та ДАТ може суттєво відрізнятись та, ймовірно, по-різному впливати на ступінь ураження органів-мішеней та перебіг захворювання в цілому [10, 57].

Згідно із останніми рекомендаціями ESH 2023 року, додаткові параметри, отримані за результатами ДМАТ, включаючи індекси варіабельності (В) АТ

мають незалежну прогностичну цінність [7, 9, 66], але доля цієї цінності досі нез'ясована [9].

Нарешті за допомогою ДМАТ можливо ідентифікувати різні фенотипи пацієнтів, які отримували лікування, тобто коли немає контролю як офісного, так і поза офісного АТ [7]. Довготривале, по суті довічне лікування артеріальної гіпертензії потребує моніторингу, але залишається багато складних питань. Серед них одне із найважливіших - чи приведе антигіпертензивна терапія, що контролюється за результатами ДМАТ, до зниження захворюваності та смертності [4].

Наявні дані свідчать, що параметри отримані під час офісного, домашнього виміру АТ або за допомогою ДМАТ не є надлишковими, конкурентними чи взаємозамінними, а доповнюють один одного [4, 7, 10, 62]. А докази зв'язку між показниками ДМАТ, ступенем ураження органів мішеней та факторами ризику ССУ у пацієнтів з АГ порушують питання про проведення стратифікації хворих з метою прогнозування індивідуального ризику ускладнень та раціонального вибору тактики лікування [4].

1.3 Молекулярно-генетичне тестування компонентів ренін-ангіотензинової системи як складова створення індивідуальної ризик-стратегії у хворих на АГ

Останнім часом все більше публікацій за тематикою персоналізованої медицини, а саме як на тлі використання стандартизованих схем лікування, надати якісну медичну допомогу, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта [67]. Одним із перспективних інструментів персоналізованої медицини є генетичне тестування.

Спадковість – важливий компонент визначення судинного віку для оцінки кардіоваскулярного ризику [68]. Сімейний анамнез мають 35 – 50 % пацієнтів з АГ [7]. Однак гіпертонія є дуже гетерогенним захворюванням з багатофакторною

етиологією. Із регуляцією АТ пов'язані 120 локусів генів, але вплив факторів зовнішнього середовища поряд із взаємодією алелів у багатьох локусах призводять до численних варіантів експресії генів [69, 70]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension не рекомендували використовувати генетичне тестування у рутинній клінічній практиці [4], але в останніх рекомендаціях 2023 року полігенна оцінка ризику розглядається як інструмент для покращення прогнозування поширених комплексних серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертензію [7, 71].

Особливу увагу генетичним дослідженням приділяють у дослідженні такого важливого компонента ССЗ як ІХС. Спадковість за ІХС оцінюється від 40% до 60%. Нещодавні дослідження показали, що дані, отримані при оцінці полігенного ризику, можуть бути корисними для ідентифікації осіб високого ризику [72; 73; 74; 75]. Тому зараз активно обговорюється можливість раннього генетичного тестування, оскільки полігенний ризик не змінний протягом життя і може бути предиктором ССЗ [76].

Генетичне тестування сьогодні дозволяє виявляти гени-кандидати підвищення АТ та ризику розвитку ГЛШ, які виступають головними тригерами ремоделювання серця та визначають тип відповіді кардіоміоцитів на гемодинамічне перевантаження [77, 78]. Ренін-ангіотензинова система визнана однією з основних систем в організмі людини, що регулюють рівень АТ, саме тому гени RAS претендують на роль генетичних маркерів АГ. За останні 30 років цілу низку досліджень присвячено зв'язку поліморфізму генів RAS з підвищеним ризиком підвищення АТ, розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та інфаркту міокарда [79, 80, 81].

Одним із найбільш часто досліджуваних генів, які підвищують сприйнятливність до ІХС, є поліморфізм генів RAS, головним чином поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту, поліморфізм ангіотензиногену, поліморфізм гена рецептора ангіотензину II типу 1 та багато інших генів. Ці

генетичні поліморфізми мають прямий зв'язок із розвитком ІХС або непрямий зв'язок через спричинення атеросклерозу та АГ, які, у свою чергу, ускладнюються ІХС пізніше [81]. Тому пошук взаємодії гемодинамічних та структурних показників з урахуванням генотипу для оцінки етапів розвитку ремоделювання серця, як частини прогресування єдиного патологічний процесу – серцевосудинного континуума є актуальним і необхідним.

Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) перетворює ангіотензин-1 (АТ-I) в ангіотензин-2 (АТ-II), який підвищує АТ, викликаючи вазоконстрикцію, збільшує секрецію альдостерону з надниркових залоз, стимулює симпатичну нервову систему, індукує ріст, клітинну міграцію та мітоз гладеньких м'язів, збільшує синтез колагену у фібробластих, що призводить до потовщення судинної стінки, міокарда та фіброзу, саме тому він бере участь у ремоделюванні серця [69, 70, 72]. АТ-II також є прозапальним шляхом індукції виробництва фактора некрозу пухлини- α та інтерлейкіну-6; таким чином, він відіграє певну роль у формуванні атеросклеротичної бляшки [69, 70, 72]. Поліморфізм АПФ призводить до підвищення синтезу та активності АТ-II. Крім того, АПФ спричиняє деградацію брадикініну, який також впливає на серцево-судинні функції як вазодилататор [82].

Активність ангіотензину II кодується відповідним геном рецептора [3, 15, 69, 72]. В даний час вивчено 4 основних види рецепторів ангіотензину II. Найбільш цікавими для нас є рецептори ангіотензину 1 типу (AGTR1), які розташовані на ендотелії судин і викликають усі основні серцево-судинні ефекти ангіотензину. Описано більше 10 видів поліморфізму регіону промоутера гена AGTR1. Найбільш часто вивчається поліморфізм A1166C. Останні дослідження показали, що ангіотензин II викликає також індукцію ендотеліну 1 та інсуліноподібний фактор росту [5, 69, 70, 72]. Таким чином зміни експресії або структури AGTR1 за рахунок поліморфізму його гена можуть призводити до змін у регуляції судинного тонуусу або проліферації елементів судинної стінки, тому

AGTR1 розглядається як один з генів-кандидатів, пов'язаних з патологією серцево-судинної системи .

Ген АПФ картований в хромосомі 17q23. В якості маркера поліморфізму гена АПФ використовується присутність або відсутність (делеція/вставка; D/I) 287bp фрагмента в 16 інтрони гена [83]. Вставка або видалення повторюваної послідовності з 287 пар основ у 16-му інтроні пов'язана зі збільшенням циркулюючого АПФ, а також його рівня та активності на тканині серця [84].

Пошук генетичних ризиків розпочався ще з Фремінгемського дослідження і теперішнього часу накопичено безліч даних про асоціацію поліморфізму гена АПФ з ІМ, гіпертонією, ГЛШ, гіпертрофічною кардіоміопатією, інсультом, захворюваннями нирок і судинними ускладненнями цукрового діабету, загалом поліморфізм гена АПФ вважається сильним незалежним фактором ризику ІХС та ІМ [82]. Було продемонстровано зв'язок алеля D та есенціальній гіпертензії в індійській популяції та зроблено припущення, що високий рівень АПФ, пов'язаний з алелем D, може призводити до більшого утворення ангіотензину II у серцевій і судинній тканинах, сприяючи ураженню серцево-судинної системи [84]. В великому мета-аналізі, який був проведений в Африці у 2019 року, продемонстровано, що пацієнти з алелем D мали в 1,49 рази більше шансів на розвиток есенціальної гіпертензії порівняно з пацієнтами з алелем I, а пацієнти з гомозиготним генотипом DD мали в 2,17 рази вищий ризик есенціальної гіпертензії порівняно з генотипом II [85]. Загалом I/D поліморфізм гена АПФ пов'язаний з міжособистісною мінливістю. Дослідження в Ефіопській популяції [86], китайській популяції [87], індійській популяції [88, 89], аравійській популяції [90] демонструють, що генотип DD і алель D гена АПФ мають сильний зв'язок з високим ризиком артеріальної гіпертензії. Але ряд досліджень, проведених в Габоні [91], Тунісі [92] Бразилії [93] цієї асоціації не відтворюють.

У дослідженні прогнозуванні результату 2021 року після гострого інфаркту міокарда в індійській популяції поліморфізм гена АПФ не був достовірно

пов'язаний з типом ІМ, ФВ ЛШ, кількістю уражених судин і прохідністю судини після тромболізису. Поліморфізм не вплинув на госпітальну смертність ($p=0,453$). Вік > 60 років, чоловіча стать, оклюзія артерії та тяжка дисфункція ЛШ (ФВ ЛШ $<35\%$) були предикторами внутрішньолікарняної смертності за багатофакторним регресійним аналізом [94]. А у дослідженні 522 в'єтнамських пацієнтів з інфарктом міокарда у 2023 році багатофакторний лінійний регресійний аналіз показав, що DD генотип АПФ був незалежно пов'язаний з вищим балом Gensini порівняно з генотипами II або ID, тобто асоційований із тяжкістю ІХС [95].

Крім того, деякі варіанти AGTR1 і ангіотензиногену (AGT) також продемонстрували певний зв'язок. Поліморфізм AGTR1 A1166C асоціюється з ІХС та ІМ, особливо в поєднанні з поліморфізмом АПФ і палінням [96, 97]. Генотипи AGT MM і AGTR1 CC діють синергічно з генотипами ACE DD, збільшуючи ризик ІХС [81, 97]. Крім того, було показано, що генотип DD підвищує ризик ІМ у молодих пацієнтів [82], рецидиву ІМ та ускладнень після ІМ на додаток до деяких поведінкових рис [83].

Великі міжетнічні відмінності в частоті генотипних поліморфізмів RAS існують у різних популяціях [98]. Одне з перших досліджень ESTIM (Bonnardeaux, 1994) продемонструвало асоціацію цього поліморфізму з інфарктом міокарда. Продемонстрована асоціація CC генотипу з АГ в китайській популяції (Hu L., Fan H., 1998). В інших роботах наявність асоціацій АГ з поліморфізмом A1166C гена AGTR1 не підтверджувалася (Cambien F 1998, Takami S 1998, Xiang K 1998, Lesage S 1997). У роботі Osterop AP (1998) показана достовірно велика ММЛШ та ТМШП у пацієнтів з С-алелем AGTR1. В 1998 році була вперше підтверджено асоціація інфаркту міокарда з CC генотипом в японській (Tetsuya Fusazaki) і китайської (Xiang K) популяціях, цитуючи за Зайцевою [99]. У 2000х роках було проведено багато досліджень, де був продемонстрований вплив С-алеля AGTR1 на розвиток ГЛШ [100]. Так, Фараг та

ін. припустили, що алель А може бути схильним чинником есенціальної гіпертензії у єгиптян [99]. Zhenni та ін. спостерігали лише два генотипи АА та АС поліморфізму АТ11R, але повідомляли про більш високу частоту алелю А серед пацієнтів, ніж у контролі [100]. Лі та Кім спостерігали 96% та 6% алелей А та С поліморфізму АGTR1у Кореї [101]. Nahntow et al. повідомили, що алель А пов'язаний з високим АТ [102]. Інші дослідження повідомляють асоціацію алеля С з гіпертонією [98, 100]. У роботах Pliadou та співавт. не спостерігали ніякого зв'язку між А1166С поліморфізмом гена АGTR1 та АТ. Шмідт С. та ін. також не виявили ніякої асоціації між алелем А1166С та гіпертензією, проте серед гіпертоніків спостерігалось зменшення поширеності алелю С [99]. Тірет Л. та ін. повідомили про більшу поширеність алелю С серед жінок з АГ, ніж у контролі, але такого спостереження серед чоловіків немає [100].

Результати дослідження Deerak N Parchwani et al. (2018) продемонстрували, що розподіл генотипу та алелів варіанту А1166С значно відрізнявся у гіпертоніків та нормотензивних суб'єктів, причому наявність СС генотипу підвищувала ризик есенціальної АГ в 1,74 рази [102]. Згідно результатам останнього (2019) мета-аналізу алель А і генотип АА поліморфізму гена АGTR1 пов'язані із захисним ефектом проти есенціальної АГ, тоді як алель С і генотип АС АGTR1 корелюють з підвищеним ризиком есенціальної АГ [103].

В даний час незважаючи на багаточисельні молекулярно-генетичні дослідження дані літератури про вплив АGTR1 на рівень АТ та розвиток ГЛШ є неоднозначні, а дослідження, присвячені довготривалим спостереженням у цієї когорти пацієнтів – поодинокі [5, 98].

Епідеміологічні та контрольовані дослідження, після ретельного пошуку, який підтверджує асоціацію поліморфізму генів РАС з ІХС, гіпертензією, ГЛШ та атеросклерозом [81], підтвердили необхідність виділення груп високого ризику серед хворих на АГ та особливо високого ризику серед хворих на АГ та ІХС для створення ризик-стратегії здійснення заходів цілеспрямованої

профілактики ускладнень гіпертензії та її лікування. Ідентифікація генетичних маркерів має важливе значення для превентивної кардіології. Цільова генна терапія, як майбутнє медицини, потребує уваги дослідників [81].

Використання методів молекулярної генетики, орієнтованих на виявлення і оцінку генетичного ризику та прогнозування різних ускладнень захворювання ще до появи їх клінічних проявів є одним з нових і перспективних підходів до діагностики та лікування хворих на ГХ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих та груп дослідження

Дослідження проведено на клінічних базах кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Дизайн роботи погоджено Комісією з питань з біоетики (протокол № 8 від 17.10.2018 р.) із висновком про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики у відповідності до правил ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи по правам людини і біомедицини (1997р.), а також до чинного законодавства України. Усі хворі надали інформовану згоду на проведення необхідних методів досліджень.

До відкритого проспективного контрольованого дослідження було залучено 174 пацієнта з АГ, в залежності від наявності перенесеного ІМ в анамнезі були розподілені на 2 групи. Основну групу склали 174 пацієнта з АГ, які перенесли ІМ (середній вік – 55,0 (50,0; 60,0) років). До групи порівняння увійшли та 70 хворих з АГ без ІМ в анамнезі (середній вік – 55,0 (50,0; 60,0) років).

Критерії включення у дослідження: артеріальна гіпертензія, перенесений інфаркт міокарда більше 1 року тому, чоловіча стать.

Критеріями виключення з дослідження були: симптоматична артеріальна гіпертензія; вроджені та набуті вади серця; фібриляція та тріпотіння передсердь; АВ – блокада II – III ступеню; серцева недостатність IIБ – III стадії (стадія D), IV ФК за NYHA; цукровий діабет 1 та 2 типа; хронічне обструктивне захворювання легень, наявність аутоімунних захворювань та злоякісних новоутворень.

Діагноз АГ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії [7, 10, 106, 107]. Ішемічну хворобу серця діагностували

згідно національним та міжнародним рекомендаціям [108, 109]. СН із визначенням клінічної стадії та функціональним класом встановлювали згідно національним та міжнародним рекомендаціям [110, 111].

Дослідження, згідно спеціально розробленого протоколу, було проведено у два етапи (рис. 2.1). На першому етапі всім пацієнтам було проведено клінічне обстеження (опитування для з'ясування скарг, збір анамнезу хвороби та життя, аналіз попередньої медичної документації; фізикальний огляд; антропометричне вимірювання), реєстрацію електрокардіограми спокою у 12 стандартних відведеннях, доплер-ехокардіографію та триплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин за стандартними протоколами, добове моніторування артеріального тиску; лабораторні дослідження із визначенням показників загального аналізу крові і сечі, біохімічного дослідження крові з визначенням показників ліпідограми, рівня глюкози та креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ. У 63 пацієнтів основної групи та у 33 пацієнтів групи порівняння було проведено молекулярно-генетичне тестування з визначенням I/D поліморфізму гена АПФ та А1166С поліморфізму гена АГТ1R.

Дизайн дослідження

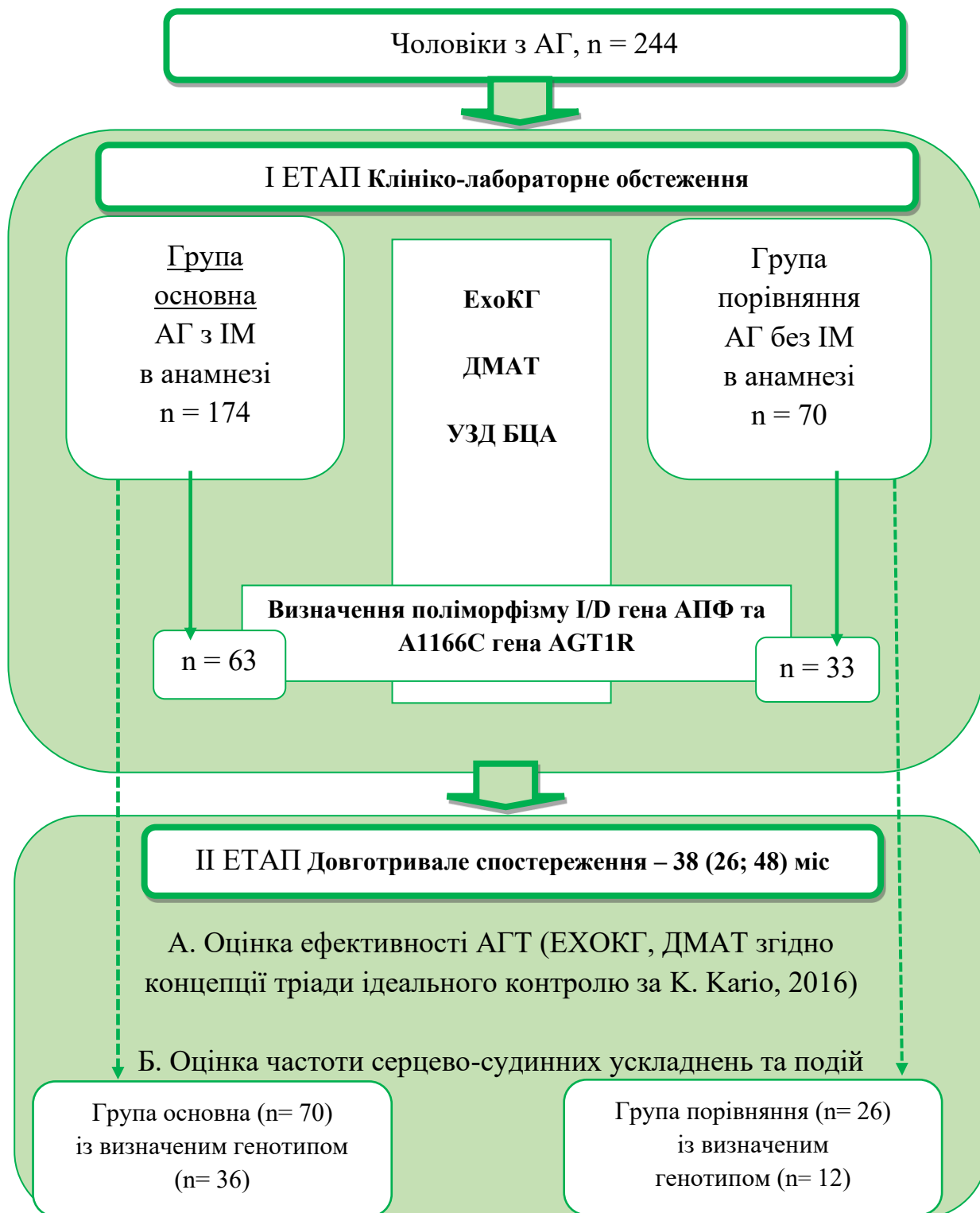


Рисунок 2.1. Дизайн дослідження

Другий етап дослідження передбачав повторне обстеження згідно розробленого протоколу у 70 пацієнтів основної групи та у 26 хворих групи порівняння з проведенням оцінки ефективності АГТ та встановленням частоти серцево-судинних подій за період довготривалого спостереження – 38 (26; 48) місяців. Серед чоловіків, які були залучені до другого етапу дослідження у 51 хворих основної групи та 11 хворих групи порівняння було попередньо виконано молекулярно-генетичне дослідження.

При проведенні первинного обстеження 71 (40,8%) пацієнтів основної групи не мали скарг, 103 (59,2%) пацієнта скаржились на задишку при фізичному навантаженні, 87 (50,0%) – на слабкість та зниження працездатності, 40 (23,0%) – на періодичний головний біль, 37 (21,3%) – на перебої у роботі серця, 33 (19,0%) – на напади ангінозного болю при фізичному навантаженні, які відповідали II або III ФК стенокардії напруги, 21 (12,1%) – на пришвидшення серцебиття, 12 (7,9%) – на запаморочення, 9 (5,2%) – на кардіалгії без зв'язку із фізичним навантаженням. Серед пацієнтів групи порівняння 44 (62,9%) чоловіків мали скарги на втомлюваність, 36 (51,4%) - на задишку, 30 (42,9%) – зниження толерантності до фізичного навантаження, 16 (22,9%) – слабкість.

Пацієнти основної групи та групи порівняння на момент включення у дослідження були співставні за віком, тривалістю АГ та віком початку АГ (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика пацієнтів основної групи та групи порівняння

Параметр	Основна група (n=174)	Група порівняння (n=70)
Вік, роки	55,0 (50,0; 60,0)	55,0 (50,0; 60,0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,4 (27,1; 32,8)	29,4 (27,2; 32,0)
Паління тютюну, n (%)	47 (27,0 %)	18 (25,7 %)

Тривалість АГ, роки	11,3 (4,0; 17,0)	10,6 (4,0; 15,0)
Вік початку АГ, роки	44,1 (34,0; 53,0)	44,7 (36,0; 47,0)
Середній термін після перенесеного інфаркту, років	30 (12,0; 64,0)	-
Обтяжена спадковість за АГ, n (%)	38 (21,8%)	52 (74,3%)
Обтяжена спадковість за серцево-судинними подіями, n (%)	18 (10,3%)	3 (4,3 %)
Офісний САТ, мм рт. ст.	149,27 ± 4,67	159,33 ± 5,29
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	91,73 ± 1,26	95,22 ± 1,32
Загальний холестерин, ммоль/л	5,03 (3,64; 8,12)	5,65 (4,57; 6,4)
Тригліцериди, ммоль/л	1,72 (0,86; 4,83)	1,53 (1,03; 1,74)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,23 (2,56; 4,07)	3,77 (2,84; 4,15)
Глюкоза плазми, ммоль/л	4,84 (3,40; 5,18)	4,96 (4,10; 5,32)
Швидкість клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ, мл/хв	89,25±2,28	90,7±1,97
ІММЛШ, г/м ²	126,20 (111,60; 153,70)	121,20 (106,71; 140,35)*
Кількість атеросклеротичних бляшок, %	40,8	27,1*

Примітка: * - p<0,05

При антропометричному дослідженні встановлено, що ІМТ у пацієнтів обох груп відповідав надмірній вазі (табл. 2.1). Абдомінальний тип розподілу жирової тканини, згідно з рекомендаціями ESC/ESH (2009), визначений за величиною об'єм талії (ОТ>94 см для чоловіків), був виявлений у 113 (64,9 %) пацієнтів основної групи та у 42 (60,0 %) пацієнтів групи порівняння (p>0,05).

Паління тютюну встановлено у 47 (27,0 %) хворих основної групи та у 18 (25,7 %) хворих групи порівняння ($p < 0,05$).

При включенні в дослідження стаж АГ на момент першого інфаркту в основній групі склав 4 (1,0; 8,0) років. Середній термін після перенесеного інфаркту склав 30 (12,0; 64,0) місяців. За локалізацією ІМ 1 типу найбільш часто зустрічалися передні – 11 (30,6%), нижні – 7 (19,4%) та задні – 3 (8,3%). Лише у 1 (2,8%) пацієнта був зареєстрований задньо-бічний ІМ. Перенесли ІМ 2 типу 14 (38,9%) хворих. Рецидив ІМ мав 1 (1,4%) пацієнт, 17 (10,4%) пацієнтів перенесли повторний інфаркт. Процедура ревазуляризації була виконана 17 (9,77%) пацієнтам, з яких 11 (6,32%) пацієнтів перенесли АКШ або АКШ та МКШ, а 6 (3,45%) пацієнтам було виконано стентування коронарних артерій.

Артеріальна гіпертензія у родичів I лінії визначена у 38 (21,8 %) пацієнтів основної групи та у 52 (74,3%) пацієнтів групи порівняння ($p > 0,05$). Обтяжену спадковість за ССЗ в родині мали 18 (10,3 %) хворих основної групи та 3 (4,3 %) хворих групи порівняння ($p < 0,05$).

Рівень САТ_{оф} в основній групі склав $149,27 \pm 27,11$ мм рт.ст., ДАТ – $91,73 \pm 15,13$ мм рт.ст. У хворих групи порівняння середній рівень САТ_{оф} і ДАТ_{оф} був на $10,06/3,49$ мм рт.ст. (6,3/3,7%) вищий, ніж у пацієнтів основної групи, та склав $159,33 \pm 18,44$ мм рт.ст. та $95,22 \pm 12,75$ мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$).

Середня частота серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів основної групи становила $74,15 \pm 10,69$ уд. за хвилину. За даними ЕКГ в основній групі були зареєстровані такі порушення ритму: суправентрикулярна екстрасистолія у 42 (24,2%) пацієнтів, шлуночкова екстрасистолія невисоких градацій у 24 (13,8%) пацієнтів. Середня ЧСС у пацієнтів групи порівняння склала $75,0 \pm 9,84$ уд. за хвилину.

Ознаки хронічної СН I – ІІА стадії (стадія С) було діагностовано у 100% пацієнтів основної групи, а саме: СН I стадії 2 ФК встановлено у 31 (17,8%) пацієнта, ІІА 2 ФК - у 56 (32,2%), ІІА 3 ФК – у 87 (50,0%) хворих. Серед пацієнтів

групи порівняння СН І стадії мали 24 (34,3 %) хворих, з яких у 23 (32,9 %) осіб була СН І стадії І ФК і 1 (1,4 %) хворий із ІІ ФК, а СН ІІА стадії – 33 (47,1 %) хворих, з яких 8 (11,4 %) пацієнтів мали І ФК і 25 (35,7 %) – ІІ ФК; відповідає стадії С. У 13 (18,6%) осіб групи порівняння була доклінічна СН (стадія В).

Рівень загального холестерину (ХС) у основній групі склав 5,03 (3,64; 8,12) та у групі порівняння – 5,65 (4,57; 6,4) ммоль/л; тригліцеридів (ТГ) – 1,72 (0,86; 4,83) ммоль/л та 1,53 (1,03; 1,74) ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – 3,23 (2,56; 4,07) ммоль/л та 3,77 (2,84; 4,15) відповідно ($p>0,05$).

Рівень глюкози натще у хворих основної групи склав 4,84 (3,40; 5,18) ммоль/л, у групі порівняння – 4,96 (4,10; 5,32) ммоль/л. Величина швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ у хворих основної групи склала $89,25 \pm 2,28$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ та у групі порівняння – $90,7 \pm 1,97$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$.

Хворі обох груп за медіаною мали ГЛШ за ІММЛШ, при цьому ІММЛШ хворих основної групи була на 5,0 г/м більшою ніж у хворих групи порівняння ($p<0,05$).

Атеросклероз брахіоцефальних артерій (БЦА) за даними УЗД встановлено у 118 (67,8%) хворих основної групи та у 12 (33,3%) хворих групи порівняння. Зміни інтими було встановлено у 118 (67,8%) хворих основної групи та 12 (33,3%) пацієнтів групи порівняння ($p>0,05$). Товщина КІМ у пацієнтів основної групи склала 0,11 (0,09; 0,12) см, у хворих основної групи 0,10 (0,80; 0,11) см ($p<0,05$). Також у пацієнтів основної групи було достовірно більша кількість атеросклеротичних бляшок (75 (40,8%) проти 19 (27,1%)) та відсоток стенозування (20,0 (0,00; 30,0)% проти 0,0 (0,0; 25,0)%), ($p<0,05$).

На момент включення в дослідження на першому етапі пацієнти приймали призначену раніше медикаментозну терапію за вітчизняними стандартами та міжнародними протоколами.

Всі пацієнти основної групи отримували комбіновану АГТ. Основою комбінованої АГТ були інгібітори АПФ (ІАПФ) у 114 (65,5%) хворих. Поєднання

ІАПФ із діуретиком приймали 43 (24,7%) пацієнта. Комбінація ІАПФ із антагоністом кальцієвих каналів була у 30 (17,2%) хворих, у комбінації із моксонидіном у 1 (0,6%) пацієнта.

Сартани приймали 12 (6,9%) хворих, у поєднанні із діуретиком приймали 5 (2,9%) хворих та із блокатором кальцієвих каналів 2 (1,1%) пацієнта.

Амлодипін без комбінації із ІАПФ та сартану приймав 1 (0,6%) хворий.

Спіронолактон приймали 28 (16,1%) пацієнтів. Торасемід без поєднання із ІАПФ та сартанами приймав 1 (0,6%) пацієнт.

Для досягнення антиангінального ефекту і підтримання цільового рівня ЧСС 124 (71,3%) пацієнтів отримували бета-адреноблокатори. Івабрадин отримували 8 (4,6%) пацієнтів. Рекомендований діапазон ЧСС 55 – 70 уд. за хвилину досягли 39 (47,4%) хворих.

Антитромботичну терапію, у тому числі й подвійну, отримували 117 (67,2%) пацієнтів.

Гіполіпідемічну терапію отримували 106 (60,9%) пацієнтів.

Потребували прийому нітратів 50 (28,7%) пацієнтів, з яких 38 (21,8%) пацієнтів приймали ретардні форми, а 12 (6,9%) користувались нітрогліцерином за потребою.

Серед пацієнтів групи порівняння комбіновану терапію приймали 26 (37,1%). Подвійну комбіновану терапію, а саме ІАПФ та діуретик приймало 4 (5,7%) пацієнта групи порівняння, ІАПФ та антагоніст кальцію – 3 (4,3%) хворих, сартан та діуретик – 1 (1,4%) пацієнт, сартан та антагоніст кальцію – 2 (2,9%) хворих. Потрійну комбіновану терапію, а саме ІАПФ, діуретик та антагоніст кальцію приймали 6 (8,6%) пацієнтів, сартан, діуретик та антагоніст кальцію – 10 (14,3%) пацієнтів. 44 (62,9%) пацієнта групи порівняння на момент включення в дослідження регулярно АГТ не приймали.

За результатами клініко-інструментального обстеження на першому етапі залежно від рівня АТ та структурно-функціонального стану серця хворим або

зберігали попередній режим лікування, або рекомендували доповнення терапевтичної схеми, або збільшення дозування препаратів, що приймалися.

Порівняльний аналіз ефективності різних класів препаратів та їх комбінацій в дослідженні не проводився.

Таким чином, приведена клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів суттєво не відрізнялись між собою, що свідчить про достатню однорідність обстежених хворих і дозволило коректно порівнювати їх між собою за досліджуваними параметрами, проводити аналіз та оцінку динаміки показників добового профілю АТ та структурно–функціонального стану серця.

2.2. Методи дослідження

Згідно розробленого протоколу, дослідження хворих включало комплексне загально-клінічне обстеження, антропометричне дослідження (ІМТ), обов'язкові і додаткові лабораторні і інструментальні методи дослідження згідно з Клінічною настановою «Артеріальна гіпертензія» Асоціації кардіологів України [105], практичних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією [106], рекомендацій з ведення АГ ЄТК/ЄТГ [4], Міжнародного товариства гіпертензії МТГ [8], рекомендації ESH щодо лікування артеріальної гіпертензії [7].

Антропометричне обстеження включало визначення росту і маси тіла з розрахунком індексу маси тіла ($IMT = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$). Діагноз надмірної маси тіла або ожиріння встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1997). Нормальну масу тіла визначали при значенні ІМТ від 18,0 до 24,9 кг/м^2 ; надмірна маса тіла визначалась при значенні ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м^2 ; ожиріння I ступеню – ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м^2 ; ожиріння II ступеню – ІМТ від 35,0 до 39,9 кг/м^2 ; ожиріння III ступеню – при ІМТ 40 кг/м^2 та більше.

Добове моніторування артеріального тиску. Для об'єктивної оцінки рівня АТ, встановлення особливостей його коливань у різні відрізки на протязі доби проводилося ДМАТ за допомогою системи АВРМ-04 («Meditech» Угорщина). Виміри проводили кожні 15 хвилин вдень і кожні 30 хвилин вночі, тимчасові інтервали пильнування та сну виставляли індивідуально в залежності від режиму пацієнта відповідно до щоденника активності. Результати ДМАТ залучали до подальшого аналізу за умови наявності щонайменше 2 успішних вимірювань протягом кожної години вдень та 1 успішного вимірювання протягом кожної години вночі та не менш 70% вдалих вимірювань за весь термін моніторування.

Згідно з клінічної настанови асоціації кардіологів України «Артеріальна гіпертензія», 2017 [105], 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial

hypertension [4], Полоційному документі робочої групи моніторингу артеріального тиску 2021 р. [11], 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [7] та рекомендацій по використанню добового моніторування артеріального тиску, 2023 р. [63] розраховували декілька груп показників: середні значення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), пульсового (ПАТ) АТ за добу (доб) та окремо за денний (д) та нічний (н) періоди і в ранні ранкові години – спеціальний період (сп); варіабельність (В) денного, нічного САТ і ДАТ і в ранні ранкові години; ступінь нічного зниження АТ (СНЗ САТ і ДАТ); індекс часу (навантаження) АТ (ІЧ) та індекс «площі гіпертензії» (ІП) у різні періоди доби; величину та швидкість ранкового підйому АТ (ШПР).

Нормальним вважали рівень АТ за добу < 130/80 мм рт.ст., вдень < 135/85 мм рт.ст. і вночі < 120/70 мм рт.ст. Пороговим для діагностики АГ вважали рівень АТ за добу > 130/80 мм рт.ст. Зниження індексу часу до 25% для САТ і до 15% для ДАТ та індексу площі до 50% для САТ і ДАТ відносили до нормальних величин [7, 111].

Для характеристики фізіологічних циркадних коливань АТ на протязі доби визначали ступінь нічного зниження АТ (СНЗ) САТ та ДАТ – співвідношення середнього АТ вдень та вночі, виражене у відсотках [4, 7, 27, 111].

В залежності від величини СНЗ характеризували особливості двохфазного ритму АТ. Виділяли 4 типи добової ритміки АТ: зниження АТ в межах від 10 до 20% (dipper), дефіцит нічного зниження АТ (СНЗ від 0 до 10%, тип non-dipper), парадоксальну циркадну динаміку АТ (СНЗ АТ менш 0%, night-peaker) та надлишкове зниження АТ вночі (понад 20%, тип over-dipper) [4, 7, 27].

Коливання АТ відносно середніх значень оцінювали за допомогою варіабельності АТ за добу, окремо за денний і нічний періоди. Підвищення варіабельності АТ певною мірою є відображенням дисбалансу вегетативної та нейрогуморальної регуляції АТ. Варіабельність САТ та ДАТ за добу та окремо за денний і нічний періоди діагностувалась за величиною стандартного відхилення

АТ за відповідний часовий відрізок за добу та окремо за денний, нічний та спеціальний періоди [7, 9, 62, 111].

В якості нормативних значень варіабельності АТ використовувалися цифри, запропоновані в позиційному документі ЕТГ «Варіабельність артеріального тиску: методичні аспекти, клінічне значення та практичні показання до управління», де нормальна варіабельність САТ не перевищує 12,8 мм рт.ст. в денні години [59, 61, 62] та 12,2 мм рт.ст. в нічні години [61, 62, 111]. Варіабельність ДАТ більше 7,9 мм рт.ст. вночі було запропоновано для визначення вищого ризику серцево-судинних подій, в тому числі фатальних [61, 111, 112].

Особливості ранкового підйому АТ аналізували за величиною ранкового підйому САТ і ДАТ, яку визначали в період з 4.00 до 10.00 як різницю між максимальним і мінімальним значенням АТ. Збільшеною величиною ранкового підйому САТ вважали при перевищенні 56 мм рт.ст., ДАТ – 36 мм рт.ст [7, 111, 112].

Швидкість ранкового підйому АТ, будучи інтегральним показником, залежним від величини і часу зростання АТ, дає більш повне уявлення про ранковий пік АТ. Швидкість ранкового підйому АТ (окремо для САТ і ДАТ) розраховували за формулою:

$$\text{ШРП АТ} = (\text{АТ}_{\text{макс}} - \text{АТ}_{\text{мін}}) / (\text{т}_{\text{макс}} - \text{т}_{\text{мін}}),$$

де: $\text{т}_{\text{макс}}$ – час АТ максимального САТ і ДАТ в ранні ранкові години,

$\text{т}_{\text{мін}}$ – час АТ мінімального САТ і ДАТ в ранкові години.

Швидкість ранкового підйому вважали підвищеною при значеннях для САТ > 10 мм рт.ст./год, для ДАТ > 6 мм рт.ст./год [14, 63, 110].

Ехокардіографія. Допплерехокардіографію дослідження проводилось на апараті LOGIC P5 PRO (GE, США) та апараті УЗД Philips HD 7 Diagnostic Ultrasound System за стандартною методикою з визначенням необхідних для

дослідження величин. Вимірювали товщину задньої стінки (ТЗС), міжшлуночкової перетинки (ТМШП) в діастолу, кінцево-систоличний розмір (КСР), кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП) та правого шлуночка (ПШ). Визначали величину кінцево-діастолічного (КДО), кінцево-систоличного (КСО) об'єму Використовували також приведені до площі поверхні тіла величини цих параметрів: кінцево-діастолічний (КДІ), кінцево-систоличний (КСІ) індекси; відносну товщину міокарда задньої стінки (ВТЗС). Розраховували фракцію викиду (ФВ), ступінь скорочення передньо-заднього розміру ЛШ в систолу (dS, %) за формулою L. Teichholz [37, 38, 39]. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою американського ехокардіографічного товариства (ASE) згідно рекомендаціям Українського кардіологічного товариства 2020р.

$$\text{ММЛЖ(г)} = 0,8 * [1,04 * (\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 \text{ [38]}.$$

Розраховували індекс ММЛШ (ІММЛШ), як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла, а також як відношення ММЛШ до зросту пацієнта зведеному у ступінь 2,7 [38].

Для оцінки процесу ремоделювання розраховували співвідношення КДО/ММЛШ; відносну товщину міокарда задньої стінки (ВТЗС) та міжшлуночкової перетинки (ВТМШП). Характер структурного ремоделювання лівого шлуночка оцінювали на основі принципу A. Ganau з використанням величин ВТЗС та ІММЛШ [37, 38, 39].

При розрахунку ММЛЖ за рекомендаціями ASE виділяли концентричне ремоделювання лівого шлуночка – при ВТЗС > 0,42 та ІММЛШ < 115 г/м², концентричну гіпертрофію – при ВТЗС > 0,42 та ІММЛШ > 115 г/м², ексцентричну гіпертрофію – при ВТЗС < 0,42 та ІММЛШ > 115 г/м². Геометрію лівого шлуночка оцінювали як нормальну при ВТЗС < 0,42 та ІММЛШ < 115 г/м² [37, 38, 39].

Для дослідження діастолічної дисфункції лівого шлуночка за допомогою імпульсно хвильового та безперервно хвильового доплера оцінювали на трансмітральному потоці – швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (E) та наповнення в систолу лівого передсердя (A), співвідношення E/A, час ізвольомічної релаксації лівого шлуночка (IVRT), градієнт тиску між ЛШ та ЛП. Ознакою раннього порушення діастолічної функції вважалося зменшення E/A менше 1,0 та збільшення IVRT більше 90 – 100 мс. При подальшому прогресуванні порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки відбувається підвищення швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (пік E) та зменшення наповнення в систолу лівого передсердя (пік A). Ознаками порушення діастолічної функції по типу псевдонормалізії вважалося співвідношення E/A=1 та IVRT 60 – 90 мс [38, 39].

Триплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин. Ультразвукове дослідження брахіоцефальних артерій виконували на апараті LOGIC P5 PRO (GE, США) та апараті Philips HD 7 Diagnostic Ultrasound System з використанням лінійного датчику з діапазоном 5 – 10 МГц. Дослідження проводили по стандартній методиці в положенні хворого лежачі на спині. У В-режимі за стандартною методикою досліджували сонні та хребцеві артерії: оцінювали судинну геометрію, просвіт та діаметр артерій, вимірювали товщину комплексу інтима-медіа (КІМ), наявність аномалій розвитку судин. Для характеристики гемодинамічних параметрів використовували імпульснохвильовий доплер із оцінкою спектрів кровотоку, вимірюванням пікової систолічної (V_{ps}) та кінцевої діастолічної (V_{ed}) швидкостей, розрахунком індексу периферичного опору (RI) та систоло-діастолічного співвідношення (S/D) за формулами: $RI=(V_{ps} - V_{ed})/V_{ps}$; $S/D=V_{ps}/V_{ed}$ [113].

Оцінку величини КІМ проводили праворуч і ліворуч на відстані 1 см від біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА) та в області біфуркації ЗСА по заднім

стінкам. За загальноприйнятою методикою, запропонованою Р. Pignolli у 1986 році, межі КІМ визначали між двома гіперехогенними лініями, які відповідали внутрішньому краю адвентиціальної оболонки та краю інтимальної оболонки, що межує з просвітом судини. За нормальну товщину КІМ у ЗСА приймали <0,9 мм, в області біфуркації ЗСА – <0,11 мм; наявність атеросклеротичної бляшки ідентифікували як локальне потовщення КІМ $\geq 0,15$ мм [113, 114].

Визначення показників ліпідного спектру крові Дослідження крові містило визначення ліпідного обміну. Використовували: визначення вмісту загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ) та розрахунок ЛПНЩ за формулою Фридевальда.

Відповідно до рекомендацій 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [2] і 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [115], за нормальні показники приймали: ЗХ < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВЩ > 1,2 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л.

Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації. Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) проводили за допомогою формули *CKD-EPI* (CKD-EPI Creatinine Equation, 2021) для чоловіків [116, 117]:

$$\text{ШКФ} = 142 * \min(\text{креатинін}/0,9)^{-0,302} * \max(\text{креатинін}/0,9)^{-1,200} * 0,9938993^{\text{Вік}}$$

Зниження розрахункової ШКФ менше 60 мл/хв розцінювали як ознаку ураження органу, обумовленого АГ, – нирки [116].

Дослідження поліморфізму гена АПФ (Insertion/Deletion) та гена АТ₁ рецепторів до ангіотензину II (A1166C) Згідно з завданням дослідження у 63 пацієнтів основної групи та у 33 пацієнтів групи порівняння було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена АПФ (Insertion/Deletion)

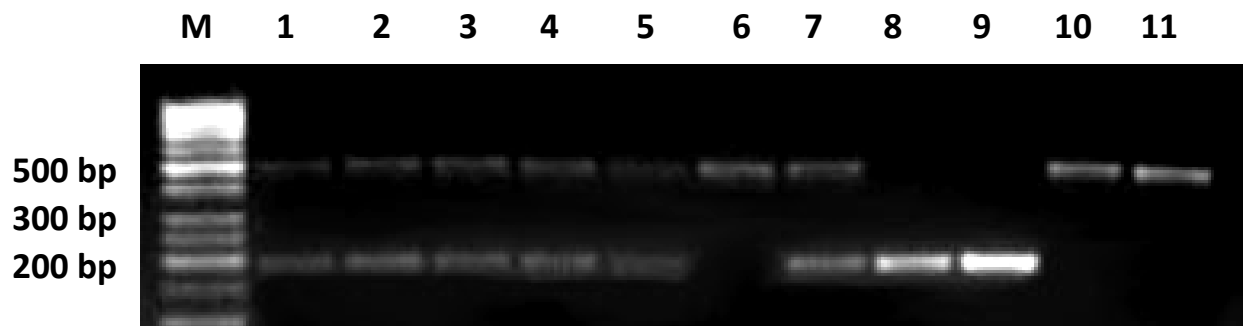
та гена AT_1 рецепторів до ангіотензину II (A1166C) в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Автор висловлює подяку завідувачу відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, професору Віктору Євгеновичу Досенку за допомогу в проведенні молекулярно-генетичного дослідження.

Виділення ДНК здійснювалось набором NeoPrep⁵⁰ DNA (NEOGENE, Київ) (інструкція надається окремим файлом). В пробірку об'ємом 1,5 мл вносили 100 мкл крові, додавали 400 мкл Lysing soln. та перемішаного до гомогенної суспензії на вортексі 20 мкл сорбента Neosorb (W). Пробірку поміщували в ротатор та перемішували 5 хвилин. Термостатували пробірку 5 хвилин при температурі 65°, після центрифугували пробірку 10 сек при 5000 g. Обережно, не торкаючись до осаду, видаляли супернатант за допомогою вакуумного аспіратора. До осаду додавали 200 мкл Lysing soln. та ретельно перемішували на вортексі до повного гомогенного стану. Додавали в пробірку 1 мл робочого розчину Buffer soln. Перемішували, ротуючи пробірку на 180°, центрифугували пробірку 10 сек при 5000 g. Потім видаляли супернатант за допомогою вакуумного аспіратора та знов додавали в пробірку 1 мл робочого розчину Buffer soln. Перемішували, ротуючи пробірку на 180°, центрифугували пробірку 10 сек при 5000 g. Знов повторювали: видаляли супернатант за допомогою вакуумного аспіратора та знов додавали в пробірку 1 мл робочого розчину Buffer soln. Перемішували, ротуючи пробірку на 180°, центрифугували пробірку 10 сек при 5000 g. Підсушували осад за температурою 65° 2-3 хвилини. Додавали в пробірку 100 мкл ExtraDNA soln. та ретельно перемішували на вортексі. Термостатували у твердотілому термостаті 5 хвилин за температурою 65°, під час термостатування 2-3 рази злегка перемішуючи на вортексі. Центрифугували 1 хвилину при 10000 g.

Визначення I/D поліморфізму ACE.

Для визначення інерційно-делеційного поліморфізму 16-го інтрону гена ангіотензин-пертворюючого ферменту використовували пару специфічних

праймерів: прямий (sense) – 5`-CTG-GAG-ACC-ACT-CCC-ATC-CTT-TCT-3` та зворотний (antisense) - 5`-GAT-GTG-GCC-ATC-ACA-TTC-GTC-AGAT-3`. Програма ампліфікації була наступною: денатурація - 94°C (1 хв), гібридизація праймерів - 58°C (1 хв) та елонгація - 74°C (1 хв), 35 циклів. Отримані ампліфікати розділяли в 1,5 % агарозному гелі (175 V протягом 15 хвилин) в присутності бромистого етидію.



Результати електрофорезу фрагменту гена *ACE*. М – маркер молекулярної маси (bp - пари нуклеїнових основ), доріжки 1 - 5 та 7 відповідають I/D-генотипу, доріжки 6, 10, 11 – I/I-генотипу, 8, 9 – патологічному D/D-генотипу.

За наявності 287 пар основ в 16-му інтроні вказаного гену утворюється ампліфікат більшої молекулярної маси, що повільніше рухається в електричному полі, а при делеції зазначеної кількості пар нуклеїнових основ – утворюється продукт полімеразної ланцюгової реакції меншої молекулярної маси. Якщо в геномі є обидва алелі (I та D) візуалізується дві смужки.

Визначення однонуклеотидного поліморфізму гена *ATR* (A¹¹⁶⁶→C).

Поліморфізм визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Підбір праймерів та рестриктаз здійснювали за допомогою програм Primer3 та FastPCR.

Для ампліфікації брали 20–30 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного ПЛР-буфера, 2,5 мкл суміші чотирьох нуклеозидтрифосфатів, по 30 пмоль кожного з праймерів і 0,15 мкл DreamTaq-полімерази (Thermo Scientific), об'єм доводили до 25 мкл дейонізованою водою. ПЛР проводили в

термоциклері GeneAmp System 2700 (“Applied Biosystems”, США). Використовували пару специфічних праймерів: прямий 5'-GCAGCACTTCACTACCAAATGGG-3' та зворотній 5'-CAGGACAAAAGCAGGCTAGGGAG-3' («Fermentas», Литва). Ампліфікація складалася з 35 циклів: денатурація - 94°C (1 хв), гібридизація праймерів - 60°C (50 с) та елонгація - 72°C (1 хв). При цьому первинна денатурація тривала 4 хв. за 94°C, а кінцева елонгація — 7 хв. за 72°C.

Далі 6 мкл продукту ампліфікації фрагмента гена *ATR* інкубували при 37°C протягом 18 годин з 3 ОД (0,5 мкл) рестриктази *BsuRI* в буфері R⁺ («Fermentas», Литва).

Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив бромистого етидій. Здійснювали горизонтальний електрофорез в TBE-буфері за таких параметрів: напруга 125 В при силі струму 0,1 А протягом 30 хв. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу проводилася за допомогою транслюмінатора та відеосистеми ViTran.

255 п.н.

231 п.н.



Результати рестрикційного аналізу *ATR* (A¹¹⁶⁶→C).

Алель А визначався за фрагментом 255 п.н., а алель С - 231 п.н. [118].

2.3. Статистична обробка результатів

Статистична обробка даних проводилась за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів пакету STATISTICA (StatSoft Inc., ver.6.1, serial number AGAR909E415822FA), програми Microsoft Excel, пакету StatPlus (AnalystSoft Inc., ver. 5.9.9.4, ліцензія 37209821) з використанням методів описової та аналітичної біостатистики.

Для оцінки нормальності розподілу кількісних ознак використовували критерій Шапіро-Уїлка (при $n < 60$) та критерій Колмогорова Смірнова з поправкою Ліліфорса (при $n > 60$) з перевіркою рівності дисперсій за критерієм Фішера. Більшість даних мали розподіл, що відрізняється від нормального, тому неперервні змінні наведені у вигляді медіани (Me) з показниками першого та третього квантилей (25%; 75%). Категорійні дані представлено у вигляді кількості хворих (n) та відносних величин (%).

Для оцінки вірогідності відмінностей між незалежними групами використовувався U критерій Манна-Уїтні для кількісних ознак та критерій χ^2 Пірсона (у тому числі, з поправкою Йейтса) або точний критерій Фішера – для номінальних ознак. Для оцінки вірогідності відмінностей між залежними групами використовувався T критерій Вілкоксона для кількісних ознак.

Для аналізу взаємозв'язків між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |r_s| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |r_s| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |r_s| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок.

Для перекодування безперервних змінних у категорійні було проведено ROC-аналіз з визначенням точки відсікання за допомогою індексу Йодена (J) з зазначенням площі під ROC кривою – AUC та чутливості (Se) і специфічності (Sp) знайденої точки. Показник AUC наведено разом з 95% довірчого інтервалу (95 % ДІ). Діагностичну (прогностичну) здатність отриманого результату

відповідно до отриманого показника AUC оцінювали за наступною шкалою: 1,0 – 0,9 – відмінна, 0,8 – 0,9 – висока (дуже добра), 0,7 - 0,8 – добра (задовільна), 0,6 – 0,7 – середня (посередня), 0,5 – 0,6 – погана (незадовільна), нижче 0,5 – відсутня. Було розраховано відношення шансів (ВШ, OR) із 95% ДІ. Діагностичні коефіцієнти розраховували згідно з умовами дискримінаційного критерію за допомогою методики Вальда. Імовірність (P) оцінювали за рівнянням логістичної регресії, враховуючи тест згоди Хосмера-Лемешова. Множинний логістичний регресійний аналіз проведений з покроковим включенням досліджених змінних з $p < 0,1$, враховуючи тест згоди Хосмера-Лемешова та коефіцієнт детермінації Нейджелкера.

Результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$ [119].

РОЗДІЛ 3
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ У ЧОЛОВІКІВ НА
АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ
МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА
АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ (АПФ) І A1166C
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРІВ ПЕРШОГО ТИПУ ДО
АНГІОТЕНЗИНУ II (AGTR1)

3.1 Особливості структурно–функціонального стану серця у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

В умовах підвищеного АТ серце безпосередньо піддається підвищеному навантаженню з подальшим розвитком кількох структурних і функціональних змін, які на ранній стадії є безсимптомними, але є потужним фактором ризику для наступних серцево-судинних подій, таких як СН, ФП, інсульт, раптова смерть. Доклінічна або безсимптомна гіпертонічна хвороба серця включає ГЛШ, геометричні зміни ЛШ, порушення діастолічної та систолічної функції, збільшення ЛА та більшу частоту аритмій. У клінічній практиці більшість або всі параметри, що вказують на зміни серця через гіпертензію, повинні оцінюватися під час комплексного обстеження з використанням ЕКГ та доступних методів візуалізації [7].

На теперішній час основною візуалізуючою методикою в кардіології залишається трансторакальна ЕхоКГ, яка дозволяє провести кількісну оцінку порожнин серця, визначення маси міокарда ЛШ, встановлення типів ремоделювання та оцінки функції серця [36, 37, 38].

За даними нашого дослідження було встановлено, що діаметр кореню Ао, розмір ЛП та його індекс в основної групи та групі порівняння відповідали нормативним величинам за медіаною (табл. 3.1.1). Діаметр кореню Ао був більший у пацієнтів основної групи на 0,15 см (4,4%) ($p < 0,01$). Розміри ЛП у

пацієнтів обох груп достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$), а індекс розміру ЛП на 0,09 (4,8%) був достовірно більший у хворих основної групи.

Таблиця 3.1.1

Показники структурно-функціонального стану серця в основній групі дослідження та у групі порівняння, Me (Q 25 ; Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Основна група (n=173)	Група порівняння (n=69)
Діаметр кореню аорти, см	3,40 (3,20; 3,61)	3,25 (2,80; 3,30) #
Розмір ЛП, см	3,90 (3,50; 4,30)	3,70 (3,50; 4,00)
Індекс розміру ЛП	1,89 (1,75; 2,07)	1,80 (1,66; 1,94) #
КДР ЛШ, см	5,23 (4,90; 5,70)	5,00 (4,70; 5,20) #
Індекс КДР ЛШ	2,56 (2,37; 2,80)	2,34 (2,21; 2,49) #
КСР ЛШ, см	3,50 (3,10; 3,82)	3,00 (2,70; 3,30) #
КСО ЛШ, мл	50,90 (37,90; 62,70)	35,00 (27,06; 44,13)
КДО ЛШ, мл	131,20 (112,81; 160,04)	118,24 (102,36; 129,51) #
Індекс КДО ЛШ	64,20 (55,55; 77,91)	55,25 (48,99; 60,45) #
УО, мл	78,80 (69,01; 93,88)	77,22 (65,43; 91,29)
ТЗС ЛШ, см	1,10 (1,00; 1,20)	1,10 (1,00; 1,30)
ТМШП, см	1,31 (1,20; 1,48)	1,48 (1,35; 1,60) #
ВТС ЛШ	0,47 (0,41; 0,53)	0,53 (0,47; 0,59) #
ММЛШ, г	257,00 (220,60; 316,20)	242,80 (220,60; 291,30)
ІММЛШ, г/м ²	126,20 (111,60; 153,70)	121,20 (106,71; 140,35) *
ІММЛШ/зріст ^{2,7} , г/м ^{2,7}	58,20 (49,78; 70,40)	52,45 (47,62; 63,98) *
КДО/ММЛШ, мл/г/м ²	0,51 (0,44; 0,58) #	0,45 (0,39; 0,51) #
Дельта S	34,09 (29,17; 37,74)	40,00 (34,04; 44,89) #
ФВ ЛШ, %	62,68 (55,54; 67,39)	70,40 (62,96; 76,05) #

Примітки:

* – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

– достовірність відмінностей між групами ($p < 0,01$).

Показники структурного стану ЛШ - КДР, КСР, КДО, КСО ЛШ в основної групи та групі порівняння відповідали нормативним величинам. Але лінійні та об'ємні параметри ЛШ у хворих основної групи були більше ніж у хворих основної групи. Так у хворих основної групи КДР ЛШ був більший ніж у хворих групи порівняння на 0,22 см (4,2%), іКДР ЛШ - на 0,22 (8,6%), КСР ЛШ - на 0,5 см (14,3%), КДО ЛШ – на 12,42 (9,5%) та і КДО ЛШ – на 9,05 (14,1%) ($p < 0,01$). КСО та УО по групах достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Величина ТЗС ЛШ у пацієнтів основної групи та групи порівняння за медіаною була на верхній межі норми та достовірно не відрізнялась у пацієнтів обох груп ($p > 0,05$). Натомість величина ТМШП у хворих як основної групи, так і групи порівняння за медіаною значно перевищувала нормативні значення (табл. 3.1.1). Цікаво, що у хворих основної групи ТМШП була вірогідно меншою на 0,16 см (10,8%) ніж у хворих групи порівняння ($p < 0,01$).

Значення ВТС ЛШ перевищувало нормативну величину у хворих обох груп та було вірогідно вищим у пацієнтів групи порівняння на 0,06 (11,3%) ($p < 0,01$).

Величина ММЛШ перевищувала нормативні значення в обох групах хворих (Табл.3.1.1) та мала тенденцію до підвищення у хворих основної групи ($p > 0,05$). Значення ІММЛШ за медіаною перевищувало нормативні параметри у пацієнтів обох груп та було достовірно більшим на у хворих основної групи на 6,5 г/м² (5,1%) ($p < 0,05$). Загалом ГЛШ було встановлено у переважаючої більшості як у хворих основної групи (156 пацієнтів – 90,2 %), так і у групі порівняння (66 пацієнтів – 95,6 %). Згідно останнім рекомендаціям з діагностики і лікування хворих на АГ ЄТК, найбільш чутливим показником для виявлення ГЛШ є ІММЛШ індексований до зросту, зведеного у ступінь 2,7. Наявність ГЛШ згідно вказаного показника була підтверджена в обох групах дослідженні в

цілому за медіаною, при цьому кількість пацієнтів із ГЛШ в основній групі суттєво не змінилась (154 пацієнта– 89,0%), а от у групі порівняння зменшилось майже на третину (43 пацієнта групи порівняння – 62,3%). Але тенденція до меншого ІММЛШ у хворих групи порівняння зберіглась, різниця між величинами ІММЛШ^{2,7} між хворими основної групи та групи порівняння за медіаною склала 5,85 г/м^{2,7} (10,0%) ($p < 0,05$), (рис.3.1.1).

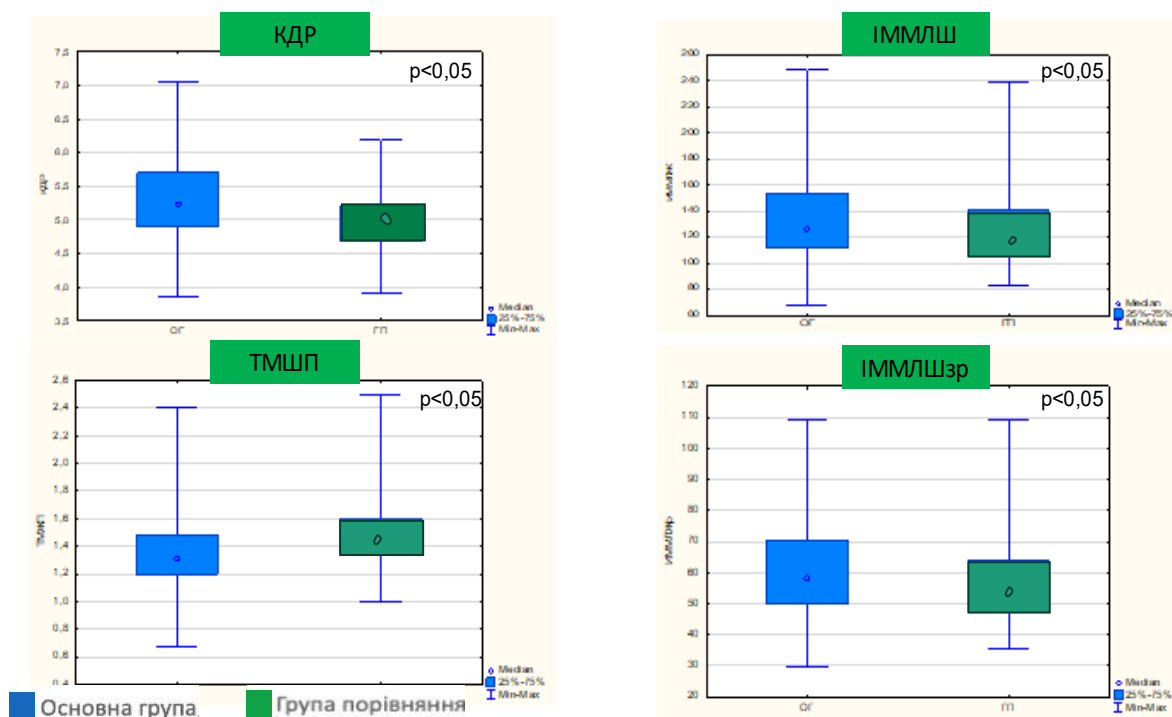


Рис. 3.1.1. Основні показники стану серця в основній групі та в групі порівняння.

Показник співвідношення КДО до ІММЛШ, який відображає шлях адаптації ССС до навантажень, був достовірно більший у хворих основної групи на 0,06 мл/г/м².

При проведенні оцінки хворих за типом ремоделювання ЛШ було виявлено, що нормальну геометрію ЛШ мали 17 (9,8%) хворих основної групи та 3 (4,4%) пацієнтів групи порівняння, концентричне ремоделювання ЛШ – у 40 (23,1%)

пацієнтів основної групи та у 27 (39,1%) хворих групи порівняння, ексцентричну ГЛШ мали 37 (21,4%) пацієнтів основної групи та лише 1 (1,4 %) хворий групи порівняння, а концентрична ГЛШ була зареєстрована у 79 (45,7%) пацієнтів основної групи та 38 (55,1 %) пацієнтів групи порівняння (рис. 3.1.2).



Рисунок 3.1.2 Розподіл пацієнтів за типами ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів основної групи та пацієнтів групи порівняння.

Систолічна функція ЛШ за величиною ФВ та дельта S за медіаною у всіх пацієнтів відповідала нормативним значенням, але у пацієнтів основної групи була достовірно нижча ніж у хворих групи порівняння на 7,78% (10,1%) та 5,91 (14,8%) відповідно ($p < 0,01$).

Діастолічна дисфункція була виявлена у 107 (61,9%) пацієнтів основної групи та у 41 (59,4%) хворих групи порівняння.

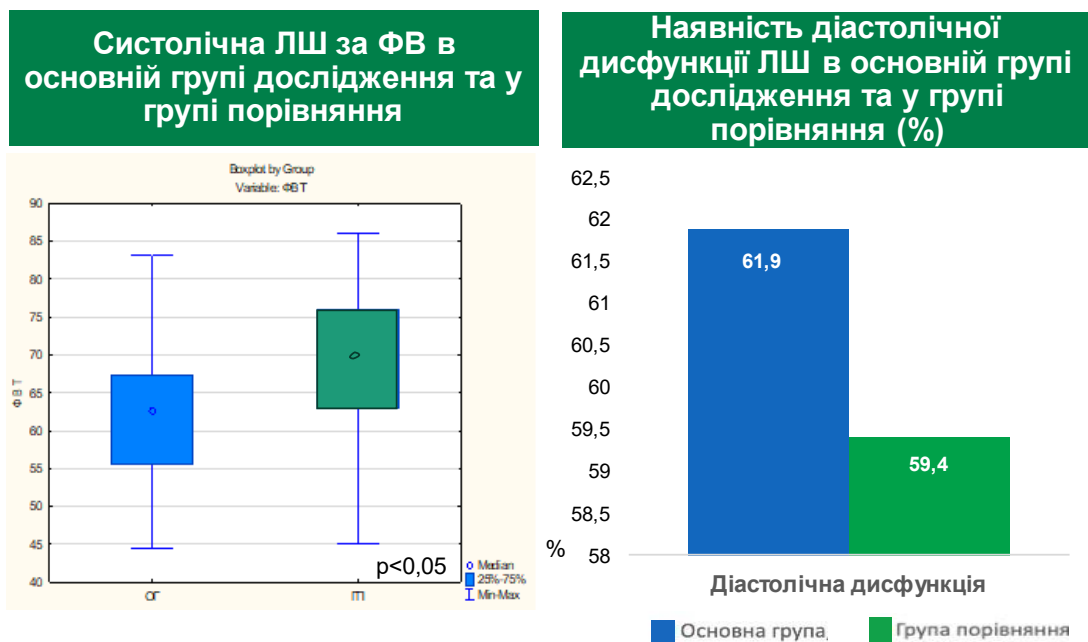


Рис. 3.1.3. Систолічна та діастолічна функція у групі обстежених хворих.

За даними кореляційного аналізу в основній групі розмір ЛП та іЛП були пов'язані із стажем АГ ($r=0,25$ та $r=0,19$ відповідно, $p < 0,05$). Також був встановлений прямий кореляційний зв'язок слабкої сили розміру ЛП та стажем АГ на момент першого ІМ ($r=0,24$), та зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили розміру ЛП та віком початку АГ ($r=-0,18$). У хворих групи порівняння кореляційних зв'язків діаметру кореню АО, розміру ЛП та його індексу із стажем АГ встановлено не було.

При проведенні кореляційного аналізу у хворих основної групи був встановлений прямий зв'язок слабкої сили деяких лінійних та об'ємних параметрів ЛШ із стажем АГ, а саме КДР ($r=0,17$), КСР ($r=0,27$), КДО ($r=0,17$), КСО ($r=0,27$) ($p < 0,05$). У хворих основної групи ТМШП не корелювала ані зі стажем АГ, ані із віком початку АГ та строком після ІМ. А от величина ТЗС ЛШ мала прямий кореляційний зв'язок слабкої сили із стажем АГ ($r=0,20$) ($p < 0,05$). Достовірних взаємозв'язків ВТС із віком початку або тривалістю АГ у пацієнтів

основної групи не знайдено. У хворих групи порівняння кореляційних зв'язків лінійних та об'ємних параметрів ЛШ із стажем АГ встановлено не було.

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено, що у хворих основної групи ММЛШ, ІММЛШ та ІММЛШ^{2,7} корелювали із стажем АГ ($r=0,25$, $r=0,21$ та $r=0,23$ відповідно, $p < 0,05$), також був встановлений прямий зв'язок слабкої сили ММЛШ та стажем АГ на момент першого ІМ ($r=0,25$, $p < 0,05$), та ІММЛШ та ІММЛШ^{2,7} із строком після ІМ ($r=0,17$ та $r=0,16$ відповідно, $p < 0,05$). У хворих групи порівняння кореляційних зв'язків маси міокарду та його індексів із стажем АГ встановлено не було.

За даними кореляційного аналізу було встановлено зворотні зв'язки слабкої сили ФВ та дельта S із загальним стажем АГ ($r=-0,31$ та $r=-0,30$ відповідно, $p < 0,01$) та стажем АГ на момент першого ІМ ($r=-0,26$ та $r=-0,26$ відповідно, $p < 0,01$). У хворих групи порівняння кореляційних зв'язків параметрів систолічної функції ЛШ із стажем АГ встановлено не було.

При аналізі структурно-функціонального стану серця у досліджуваних пацієнтів з АГ встановлено, що у пацієнтів, які перенесли ІМ, спостерігається ГЛШ за рахунок збільшення об'єму ЛШ та потовщення стінок разом із збільшенням співвідношення КДО до ММЛШ. В той час у пацієнтів із АГ, які не переносили ІМ, але подібні за віком, стажем гіпертонії, ІМТ, спостерігається ГЛШ головним чином за рахунок потовщення стінок.

У пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ, за даними кореляційного аналізу був отриманий достовірний зв'язок слабкої сили параметрів ГЛШ із стажем АГ, а також ІММЛШ та ІММЛШ, приведенного до зросту, із строком після ІМ.

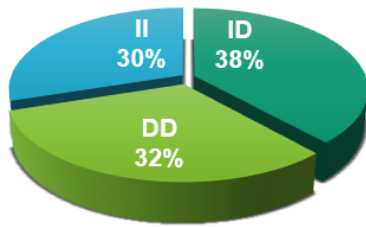
3.2 Особливості структурно–функціонального стану серця у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда залежно від I/D поліморфізму гена АПФ та А1166С поліморфізму гена AGTR1.

Останнім часом увага світового медичного товариства прикута до пацієнта, а не до хвороби. Саме персоніфікований підхід до діагностиці, лікуванню та прогнозування перебігу є пріоритетним напрямком сучасної кардіології [67]. Одним із інструментів персоналізованої медицини є генетичне тестування, яке дозволяє виявити гени-кандидати розвитку та прогресування АГ, варіанти розвитку уражень органів, обумовлених АГ [77, 78]. Головна роль у підвищенні тиску належить RAS, закономірно, що найбільш досліджуваними є гени АПФ та рецепторів до ангіотензину II, які асоційовані із підвищенням АТ, розвитком ГЛШ, атеросклерозу, підвищенні із сприйнятливості до ІХС прямо або опосередковано як частина серцево-судинного континуума [82].

Згідно поставленим задачам 60 хворим основної групи та 32 пацієнтам групи порівняння було проведено молекулярно-генетичне дослідження з визначенням I/D поліморфізму гена АПФ та А1166С поліморфізму гена AGTR1.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження при визначенні I/D поліморфізму гена АПФ у пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ, генотип II був зареєстрований у 18 (30,0%) чоловіків, які склали 1 підгрупу, генотип ID – у 23 (38,3%) чоловіків, які склали 2 підгрупу, DD – у 19 (31,7%) чоловіків, які склали 3 підгрупу. При визначенні I/D поліморфізму гена АПФ хворим із АГ без ІМ в анамнезі було встановлено, що генотип II мали 8 (25,0%), генотип ID – 15 (46,8%), генотип DD – 9 (28,2%) пацієнтів (рис. 3.2.1).

Основна група



Група порівняння

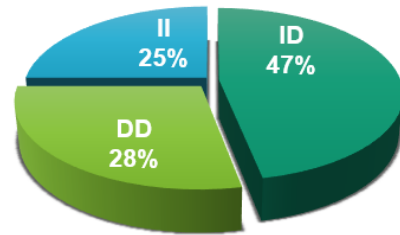


Рис. 3.2.1. Частота встановлення I/D поліморфізму гена АПФ в групах дослідження.

За результатами ЕхоКГ при первинному обстеженні хворих на АГ, які перенесли ІМ, залежно від I/D поліморфізму гена АПФ було встановлено, що пацієнти всіх підгруп як основної групи, так і групи порівняння, за медіаною мали нормальні розміри порожнин лівих відділів серця, ГЛШ переважно за рахунок потовщення стінок, нормальну систолічну функцію за ФВ та суттєво не відрізнялись (таблиця 3.2.1; рис. 3.2.2 та 3.2.3).

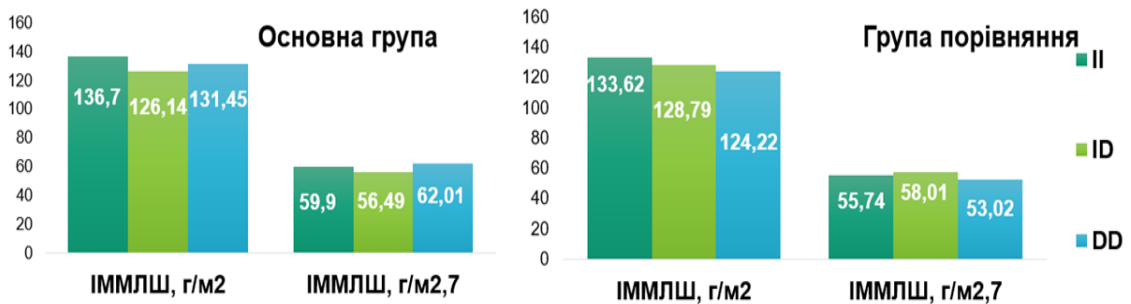


Рис. 3.2.2. Параметри ГЛШ у обстежених хворих залежно від I/D поліморфізму гена АПФ

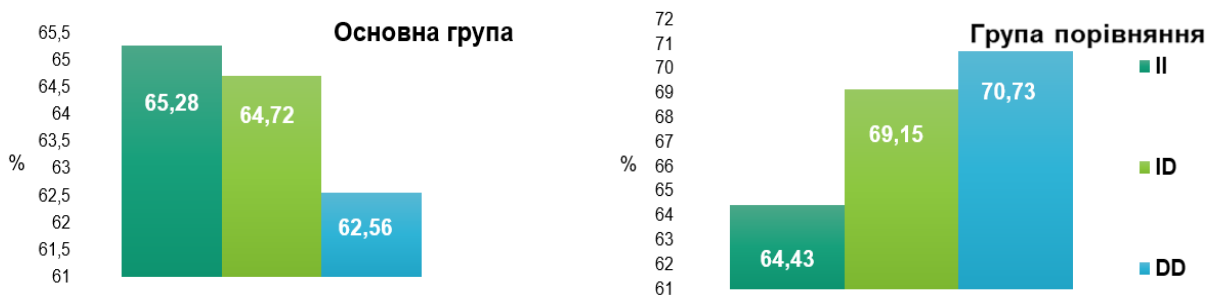


Рис. 3.2.3. Фракція викиду ЛШ у обстежених хворих залежно від I/D поліморфізму гена АПФ

Морфо-функціональні параметри серця у обстежених хворих залежно від I/D поліморфізму гена АПФ

Параметри	Основна група (n=60)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена АПФ по підгрупах			Група порівняння (n=32)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена АПФ по підгрупах		
		1 підгр., генотип II (n=18)	2 підгр., генотип ID (n=23)	3 підгр., генотип DD (n=19)		1 підгр., генотип II (n=8)	2 підгр., генотип ID (n=15)	3 підгр., генотип DD (n=9)
ЛПІ, см	3,85 (3,50; 4,30)	3,95 (3,46; 4,40)	3,89 (3,50; 4,40)	3,72 (3,50; 4,30)	3,70 (3,50; 4,00)	3,86 (3,50; 4,23)	3,70 (3,30; 4,17)	3,80 (3,50; 3,90)
iЛП	1,94 (1,78; 2,05)	1,95 (1,66; 2,03)	1,88 (1,79; 2,10)	1,94 (1,75; 2,08)	1,72 (1,60; 1,89)	1,82 (1,74; 2,09)	1,84 (1,66; 2,05)	1,83 (1,80; 1,99)
КДР, см	5,22 (4,80; 5,57)	5,26 (4,90; 5,59)	5,22 (4,39; 5,60)	5,10 (4,62; 5,50)	5,10 (4,60; 5,20)	4,90 (4,80; 5,17)	5,00 (4,70; 5,00)	4,90 (4,20; 5,30)
iКДР	2,56 (2,33; 2,76)	2,56 (2,43; 2,75)	2,45 (2,23; 2,66)	2,57 (2,33; 2,95)	2,29 (2,14; 2,40)	2,42 (2,35; 2,50)	2,48 (2,31; 2,59)	2,49 (2,14; 2,65)
КДО, мл	130,66 (107,26; 151,47)	133,00 (112,81; 153,03)	130,66 (87,22; 153,66)	123,81 (98,33; 147,42)	123,81 (97,34; 129,51)	112,81 (107,32; 128,28)	118,24 (102,36; 118,24)	112,81 (78,58; 135,34)
iКДО	63,99 (52,81; 74,83)	62,15 (56,77; 77,91)	59,30 (43,77; 74,68)	67,89 (50,34; 75,22)	54,70 (46,06; 60,24)	55,77 (52,60; 61,65)	54,99 (50,29; 63,72)	57,44 (39,53; 67,71)
УО, мл	78,73 (65,55; 90,23)	84,69 (73,46; 90,75)	77,13 (59,81; 93,88)	77,22 (65,68; 88,81)	77,75 (68,68; 89,06)	74,22 (68,16; 97,13)	74,11 (67,37; 92,69)	83,24 (64,53; 91,21)
ТМШП, см	1,32 (1,20; 1,59)	1,32 (1,20; 1,65)	1,29 (1,20; 1,60)	1,34 (1,24; 1,55)	1,48 (1,30; 1,60)	1,51 (1,43; 1,73)	1,44 (1,38; 1,57)	1,44 (1,40; 1,66)
ТЗС, см	1,12 (1,01; 1,30)	1,14 (1,09; 1,30)	1,15 (1,00; 1,29)	1,10 (0,95; 1,30)	1,10 (1,00; 1,20)	1,19 (1,00; 1,49)	1,20 (1,00; 1,35)	1,16 (1,00; 1,20)
ВТМ	0,45 (0,38; 0,50)	0,45 (0,39; 0,49)	0,46 (0,40; 0,52)	0,41 (0,37; 0,49)	0,43 (0,39; 0,49)	0,48 (0,41; 0,55)	0,49 (0,39; 0,54)	0,45 (0,43; 0,56)

BTЗС	0,48 (0,42; 0,56)	0,47 (0,42; 0,51)	0,50 (0,43; 0,59)	0,48 (0,39; 0,57)	0,52 (0,47; 0,57)	0,53 (0,49; 0,63)	0,53 (0,47; 0,57)	0,56 (0,52; 0,64)
ММЛШ, г	258,19 (216,87; 313,22)	269,20 (220,25; 327,30)	255,34 (224,70; 312,32)	257,93 (206,62; 294,66)	235,23 (213,88; 276,34)	278,49 (240,62; 388,49)	260,52 (220,01; 294,32)	243,98 (229,33; 274,84)
ІММЛШ, г/м ²	129,55 (109,55; 153,006)	136,70 (111,36; 155,47)	126,14 (112,96; 148,83)	131,45 (106,07; 157,84)	111,07 (99,71; 125,89)	133,62 (118,94; 190,39)	128,79 (104,65; 150,15)	124,22 (109,53; 140,51)
ІММЛШ ²⁷ , г/м ²⁷	58,65 (49,27; 68,57)	59,90 (47,73; 73,81)	56,49 (50,98; 60,94)	62,01 (47,77; 75,30)	51,33 (46,38; 57,25)	55,74 (51,93; 86,75)	58,01 (45,56; 65,90)	63,02 (48,52; 60,66)
КДОММЛШ	0,50 (0,43; 0,56)	0,51 (0,44; 0,55)	0,49 (0,41; 0,55)	0,50 (0,43; 0,59)	0,46 (0,41; 0,52)	0,45 (0,35; 0,47)	0,42 (0,40; 0,50)	0,45 (0,34; 0,46)
ДельтаS, %	35,03 (30,61; 38,65)	36,06 (33,87; 38,09)	35,83 (29,41; 39,31)	33,70 (27,88; 40,82)	40,0 (34,62; 45,10)	35,24 (32,24; 42,14)	37,50 (34,00; 47,06)	40,45 (40,00; 41,03)
ФВ, %	64,26 (57,72; 68,67)	65,28 (61,74; 68,22)	64,72 (56,03; 70,06)	62,56 (53,05; 71,45)	70,62 (63,37; 76,13)	64,43 (59,85; 73,05)	67,45 (62,68; 78,16)	70,78 (70,40; 72,51)

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$

За результатами молекулярно-генетичного дослідження при визначенні A1166C поліморфізму гену AGTR1 генотип AA був зареєстрований у 34 (56,7%) чоловіків, які склали 1 підгрупу, генотип AC – у 18 (30,0%) чоловіків, які склали 2 підгрупу, CC – у 8 (13,3%) чоловіків, які склали 3 підгрупу. При визначенні A1166C поліморфізму гену AGTR1 у пацієнтів групи порівняння генотип AA був зареєстрований у 14 (43,7%) чоловіків, які склали 1 підгрупу, генотип AC – у 10 (31,3%) чоловіків, які склали 2 підгрупу, CC – у 8 (25%) чоловіків, які склали 3 підгрупу (рис. 3.2.4).

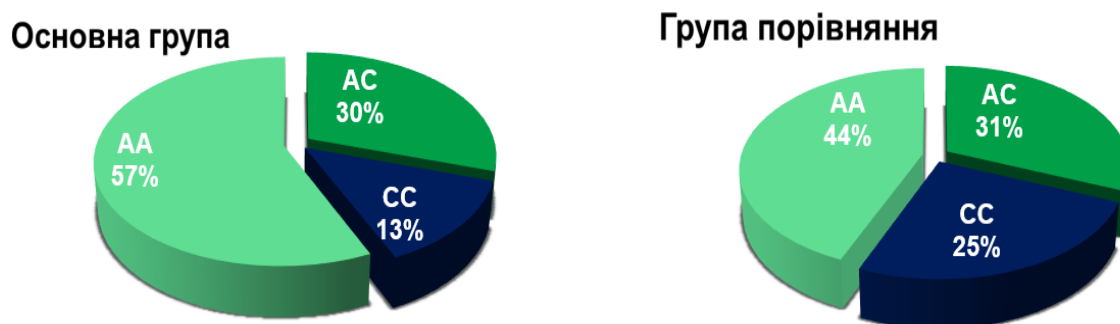


Рис. 3.2.4. Частота встановлення A1166C поліморфізму гену AGTR1 в групах дослідження.

При аналізі структурно-функціональних параметрів ЕхоКГ з урахуванням A1166C поліморфізму гену AGTR1 встановлено, що пацієнти всіх підгруп з АГ, які перенесли ІМ, вирізнялись за розміром ЛП та його індексом. Найменший розмір ЛП та іЛП мали пацієнти 2 підгрупи, у пацієнтів 1 підгрупи розмір ЛП був на 0,27 см більший, ніж у пацієнтів 1 підгрупи, але залишався в нормі. А от пацієнти 3 підгрупи за медіаною мали граничну дилатацію ЛП за розміром та індексом ($p > 0,05$) (таблиця 3.2.2).

Морфо-функціональні параметрів серця у хворих на ГХ III стадії в залежності від A1166C поліморфізму гена AGTR1

Параметри	Основна група (n=60)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена AGTR1 по підгрупам			Група порівняння (n=60)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена AGTR1 по підгрупам		
		1 підгр., генотип AA (n=34)	2 підгр., генотип AC (n=18)	3 підгр., генотип CC (n=8)		1 підгр., генотип AA (n=14)	2 підгр., генотип AC (n=10)	3 під гр., генотип CC (n=8)
ЛП, см	3,85 (3,50; 4,30)	3,92 (3,50; 4,30)	3,65 (3,40; 4,30)	4,09 (3,65; 4,68)	3,70 (3,50; 4,00)	3,83 (3,50; 4,12)	3,84 (3,70; 3,90)	3,50 (3,25; 3,66)
іЛП	1,94 (1,78; 2,05)	1,94 (1,77; 2,05)	1,91 (1,66; 2,03)	2,06 (1,79; 2,21)	1,72 (1,60; 1,89)	1,84 (1,80; 2,04)	1,90 (1,62; 1,99)	1,79 (1,73; 1,87)
КДР, см	5,22 (4,80; 5,57)	5,28 (4,62; 5,54)	5,16 (4,89; 5,50)	4,98 (4,63; 5,97)	5,10 (4,60; 5,20)	5,00 (4,80; 5,40)	4,90 (4,70; 5,00)	4,80 (4,65; 4,95)
іКДР	2,56 (2,33; 2,76)	2,56 (2,33; 2,75)	2,57 (2,42; 2,72)	2,42 (2,28; 2,82)	2,29 (2,14; 2,40)	2,51 (2,31; 2,59)	2,37 (2,14; 2,56)	2,39 (2,30; 2,60)
КДО, мл	130,66 (107,26; 151,47)	133,88 (98,33; 149,90)	127,24 (112,28; 147,42)	116,88 (99,09; 178,57)	123,81 (97,34; 129,51)	118,24 (107,52; 141,31)	112,82 (102,36; 118,24)	107,59 (99,83; 115,53)
іКДО	63,99 (52,81; 74,83)	67,16 (49,68; 74,74)	60,60 (56,78; 74,68)	56,83 (48,30; 83,95)	77,75 (68,68; 89,06)	77,36 (67,37; 113,67)	72,98 (64,45; 92,69)	75,67 (67,75; 78,32)
УО, мл	78,73 (65,55; 90,23)	78,28 (65,38; 89,70)	77,62 (69,38; 88,81)	83,27 (71,54; 95,22)	1,48 (1,30; 1,60)	1,46 (1,30; 1,57)	1,44 (1,40; 1,57)	1,59 (1,47; 1,80)
ТМШП, см	1,32 (1,20; 1,59)	1,26 (1,20; 1,49)	1,37 (1,26; 1,55)	1,69 (1,29; 1,83)*	1,10 (1,00; 1,20)	1,18 (1,00; 1,31)	1,05 (1,00; 1,30)	1,27 (1,06; 1,53)
ТЗС, см	1,12 (1,01; 1,30)	1,10 (1,00; 1,20)	1,15 (1,10; 1,30)	1,25 (1,06; 1,42)	1,10 (1,00; 1,20)	1,18 (1,00; 1,31)	1,05 (1,00; 1,30)	1,27 (1,06; 1,53)

ВТМ	0,45 (0,38; 0,50)	0,44 (0,37; 0,49)	0,46 (0,39; 0,51)	0,49 (0,42; 0,50)	0,43 (0,39; 0,49)	0,47 (0,40; 0,53)	0,45 (0,41; 0,52)	0,55 (0,44; 0,63)
ВТЗС	0,48 (0,42; 0,56)	0,47 (0,41; 0,53)	0,48 (0,46; 0,56)	0,55 (0,46; 0,63)	0,52 (0,47; 0,57)	0,45(0,46; 0,58)	0,54 (0,47; 0,56)	0,59 (0,55; 0,67) [§]
ММЛШ, г	258,19 (216,87; 313,22)	241,60 (206,71; 280,35)	273,50 (228,28; 299,54)	318,47 (258,11; 431,27)	235,23 (213,88; 276,34)	272,26 (220,90; 314,02)	243,98 (185,94 282,39)	279,59 (238,79; 362,61)
ІММЛШ, г/м ²	129,55 (109,55; 153,006)	118,46 (106,09; 144,43)	142,47 (114,51; 151,47)	154,86 (131,69; 196,65)*	111,07 (99,71; 125,89)	130,45 (108,52; 155,31)	124,15 (91,17; 131,32)	145,54 (123,54; 180,45)
ІММЛШ ²⁷ , г/м ²⁷	58,65 (49,27; 68,57)	55,30 (47,77; 63,98)	61,42 (49,75; 67,93)	72,65 (58,74; 90,91)	51,33 (46,38; 57,25)	56,86 (48,34; 68,95)	52,60 (43,00; 60,66)	63,72 (54,32; 80,48) [#]
КДО/ ММЛШ, мл/г	0,50 (0,42; 0,51)	0,51 (0,44; 0,59)	0,50 (0,42; 0,51)	0,38 (0,36; 0,54)	0,46 (0,41; 0,52)	0,46 (0,39; 0,50)	0,45 (0,40; 0,50)	0,39 (0,31; 0,43)
ДельтаS, %	35,03 (30,61; 38,65)	35,03 (30,74; 38,09)	33,98 (30,19; 38,09)	37,72 (29,24; 40,71)	40,0 (34,62; 45,10)	40,00 (34,04; 47,17)	40,22 (34,04; 84,90)	38,26 (33,81; 43,96)
ФВ, %	64,26 (57,72; 68,67)	64,26 (57,95; 68,22)	62,54 (57,05; 68,69)	67,60 (55,35; 71,26)*	70,62 (63,37; 76,13)	70,08 (62,96; 78,17)	70,42 (62,96; 76,05)	68,18 (62,31; 75,26)

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами АА і СС основної групи,

[§] вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами АА і СС групи порівняння,

[#] вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами АС і СС групи порівняння.

За результатами ЕхоКГ при первинному обстеженні хворих на АГ, які перенесли ІМ, залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1 встановлено, що пацієнти всіх підгруп мали нормальні за медіаною розміри КДР, іКДР, КДО, іКДО, ФВ ЛШ та достовірно не відрізнялись в залежності від генотипу (таблиця 3.2.2). Всі хворі мали ГЛШ за рахунок потовщення стінок при нормальних розмірах порожнини ЛШ за рівнями КДР, КДО та їх індексами. Найбільші КДО та іКДО при первинному обстеженні мали хворі 1 підгрупи, а найменші – хворі 3 підгрупи ($p>0,05$). Всі пацієнти недостовірно відрізнялись за ТЗС, а саме хворі 2 підгрупи мали більшу ТЗС за медіаною ніж хворі 1 підгрупи на 0,05 см, у хворих 3 підгрупи ТЗС за медіаною була більше на 0,15 см та 0,10 см ніж у хворих 1 та 2 підгруп відповідно. Найменша ТМШП була у хворих 1 підгрупи, хворі 2 підгрупи мали ТМШП більшу ніж у хворих 1 підгрупи на 0,11 см, хворі 3 підгрупи мали ТМШП більшу ніж у хворих 1 підгрупи на 0,43 см ($p<0,05$) та більшу ніж у хворих 2 підгрупи на 0,32 см ($p>0,05$). Пацієнти всіх підгруп відрізнялись ММЛШ, так різниця між хворими 1 та 2 підгруп склала 31,90 г, між хворими 1 та 3 груп – 76,87 г, між хворими 2 та 3 груп – 44,97 г ($p>0,05$). Пацієнти всіх підгруп відрізнялись ІММЛШ: різниця між хворими 1 та 2 підгруп склала 25,01 г/м² ($p>0,05$), між хворими 1 та 3 підгруп – 36,40 г/м² ($p<0,05$), між хворими 2 та 3 підгруп – 12,39 г/м² ($p>0,05$). Та недостовірно відрізнялись за ІММЛШ, скорегованому до зросту: різниця між хворими 1 та 2 підгруп склала 6,12 г/м^{2.7}, між хворими 1 та 3 підгруп – 17,35 г/м^{2.7}, між хворими 2 та 3 підгруп – 11,23 г/м^{2.7} ($p>0,05$). Взагалі найбільшу товщину стінок та ММЛШ мали пацієнти 3 підгрупи (рис. 3.2.4).

При аналізі структурно-функціональних параметрів ЕхоКГ з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1 у пацієнтів із АГ без ІМ в анамнезі встановлено, що пацієнти всіх підгруп достовірно не відрізнялись за розмірами ЛП і ЛШ та їх індексами. (таблиця 3.2.2). В той же час, як і в основній групі, хворі із генотипом АА та генотипом АС були співставні за структурно-

функціональними параметрами ЛШ, а от із СС поліморфізмом гена AGTR1 були асоційовані найбільші ТМШП і ТЗС ($p > 0,05$) та найвищий ІММЛШ, приведений до зросту ($p < 0,05$) (табл. 3.2.2., рис. 3.2.5).

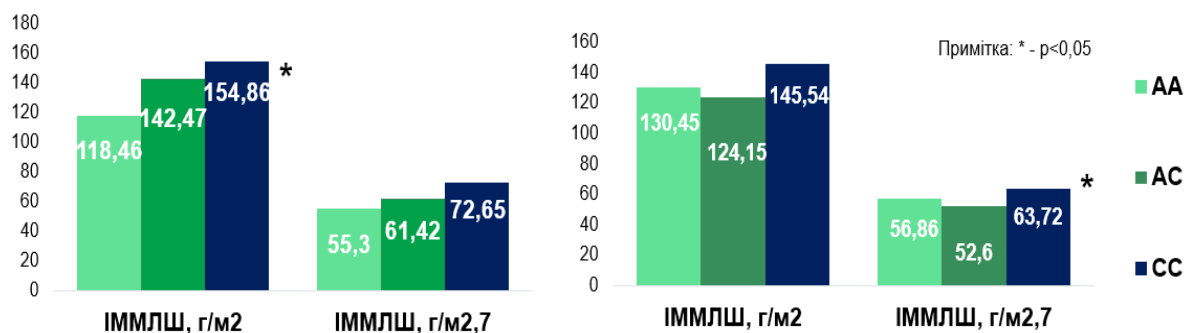


Рис. 3.2.5. Параметри ГЛШ у обстежених хворих залежно від A1166C поліморфізму гена AGTR1.

Найвища ФВ ЛШ серед пацієнтів основної групи була у чоловіків з генотипом СС ($p < 0,05$), натомість в групі порівняння вірогідних відмінностей не було (рис. 3.2.6).

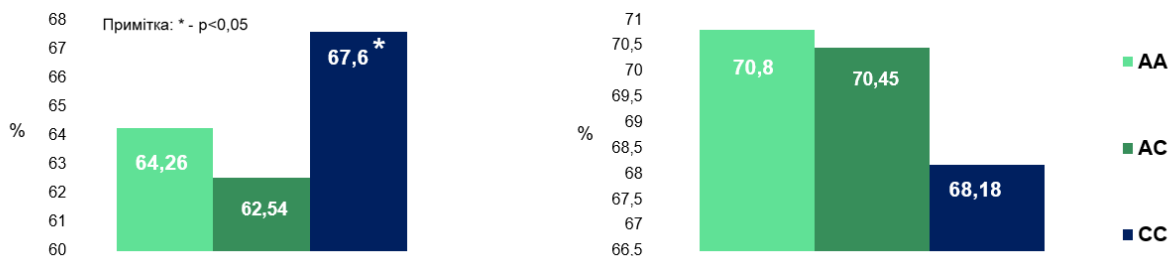


Рис. 3.2.6. Фракція викиду у обстежених хворих залежно від A1166C поліморфізму гена AGTR1.

Таким чином, за результатами ЕхоКГ при обстеженні хворих на АГ, які перенесли ІМ, з урахуванням I/D поліморфізму гена АПФ було встановлено, що пацієнти із генотипами II, ID та DD за медіаною мали нормальні розміри порожнин лівих відділів серця, потовщення стінок із наявністю ГЛШ, нормальну систолічну функцію за ФВ та суттєво не відрізнялись. Натомість при аналізі результатів ЕхоКГ наших пацієнтів, враховуючи A1166C поліморфізм гена

AGTR1, було виявлено, що збільшення порожнини ЛШ асоційовано із АА поліморфізмом, а от найвищі значення ІМЛЛШ мали пацієнти із СС поліморфізмом, включаючи хворих з АГ, які перенесли ІМ, та хворих з АГ без ІМ в анамнезі.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Зміни структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні. Вістник проблем біології і медицини. 2023;1(168):187-199. DOI:10.29254/2077-4214-2023-1-168-187-199.
2. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгреса кардіологів України. Київ. 2023.
3. Фурса ОВ. Аналіз поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро. 2020.
4. Фурса ОВ. Стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, в залежності від поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту. Збірник тез доповідей II Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдорованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології». Рівне. 15 – 16 квітня, 2021. С. 191 -192.
5. Fursa OV. Effect of polymorphism of type 1 receptor of angiotension II in the structural condition of the left ventricle in patients with arterial hypertension after

myocardial infarction. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро 19 – 20 травня 2021.

6. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості змін структурного стану лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 21.09.2021.

7. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгреса кардіологів України. Київ. 2023.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ДАНИХ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЙОГО ПОКАЗНИКІВ У ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, ЗАЛЕЖНО ВІД I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПФ І А1166С ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АGTR1

4.1 Результати аналізу показників добового моніторування артеріального тиску у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда

Згідно з International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines (2021) ДМАТ необхідно для точної діагностики гіпертензії, визначення прогнозу та прийняття рішення щодо лікування. До того ж рівні АТ, які отримані під час проведення ДМАТ є більш відтворюваними, тісно зв'язані із ураженням органів, обумовлених АГ, ризиком серцево-судинних подій та виявленням маскованої гіпертензії [8].

З метою визначення особливостей добового профілю АТ і встановлення найбільш значимих показників, які є провідними у формуванні фенотипу АГ було проведено порівняльний аналіз показників ДМАТ 104 хворим з АГ, які перенесли ІМ, та 70 хворим з АГ без ІМ у анамнезі. Рівень САТ в усіх обстежених хворих за всі аналізовані періоди часу за медіаною перевищував встановлені допустимі норми для ДМАТ (табл.4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Середній рівень артеріального тиску за даними ДМАТ в групах дослідження, Me (Q25; Q75)

Показники ДМАТ, одиниці вимірювання	Основна група, n=104	Група порівняння, n=70
-------------------------------------	----------------------	------------------------

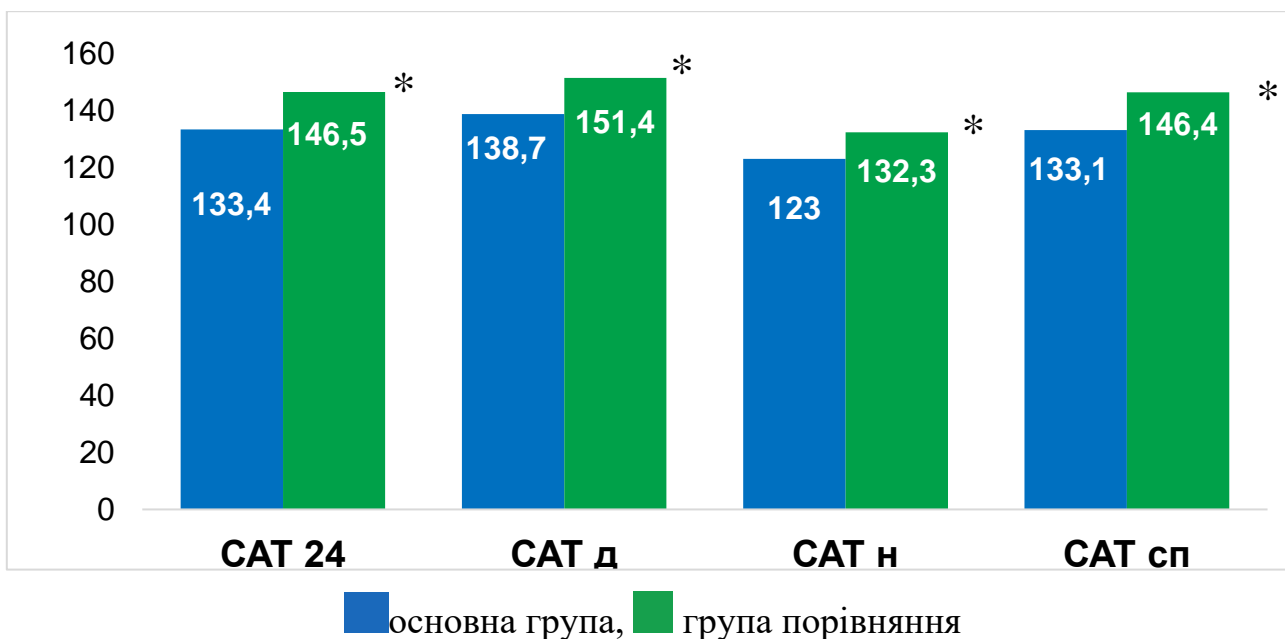
САТ ₂₄ , мм рт.ст.	133,4 (127,0; 144,6)	146,5 (139,6; 161,1) [#]
САТ _д , мм рт.ст.	138,7 (130,4; 147,1)	151,4 (143,2; 164,6) [#]
САТ _н , мм рт.ст.	123,0 (114,0; 137,8)	132,3 (120,7; 142,1) [*]
САТ _{сп} , мм рт.ст.	133,1 (120,3; 146,3)	146,4 (137,3; 160,0) [#]
ДАТ ₂₄ , мм рт.ст.	81,0 (75,0; 87,5)	90,2 (83,8; 97,9) [#]
ДАТ _д , мм рт.ст.	84,2 (79,7; 90,6)	93,6 (85,9; 102,2) [#]
ДАТ _н , мм рт.ст.	73,0 (64,0; 79,9)	76,3 (70,6; 84,7) [*]
ДАТ _{сп} , мм рт.ст.	78,9 (73,2; 84,9)	90,1 (82,9; 98,0) [#]
ПАТ ₂₄ , мм рт.ст.	53,1 (45,3; 61,1)	55,5 (50,9; 66,7) [#]
ПАТ _д , мм рт.ст.	53,4 (46,1; 62,7)	57,5 (52,1; 67,4) [#]
ПАТ _н , мм рт.ст.	52,0 (45,5; 60,0)	52,7 (47,7; 62,3)
ПАТ _{сп} , мм рт.ст.	49,3 (30,1; 118,0)	62,9 (39,8; 124,2)

Примітки:

* – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

– достовірність відмінностей між групами ($p < 0,001$).

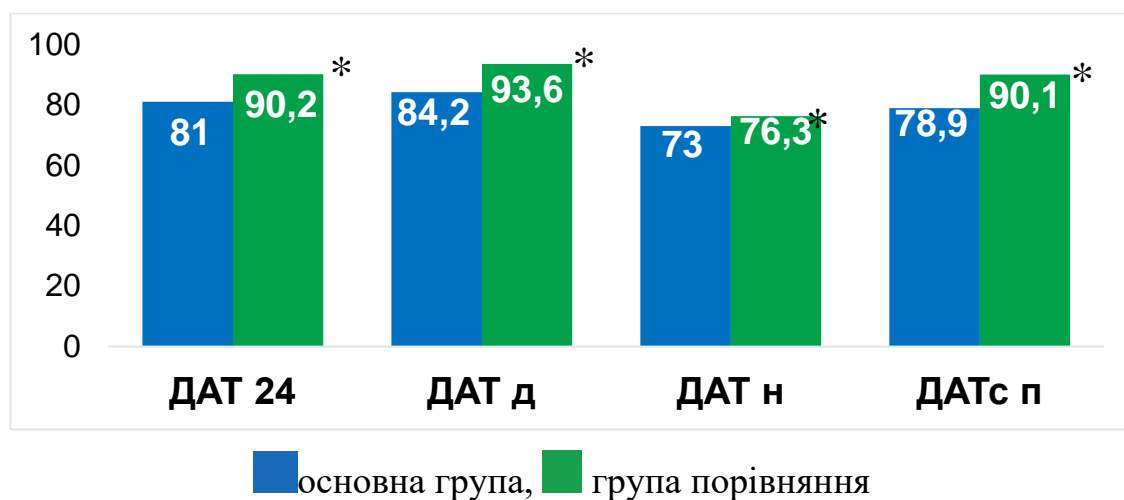
При порівняльному міжгруповому аналізі встановлено, що пацієнти основної групи мали середній рівень САТ, який за медіаною перевищував норму на 3,4 мм рт.ст. за добу, на 3,7 мм рт.ст. вдень та 3,0 мм рт.ст. вночі. У той час як пацієнти групи порівняння мали значно більший середній рівень САТ. Вірогідна різниця для САТ₂₄ склала 13,1 мм рт.ст., для САТ_д – 12,7 мм рт.ст., для САТ_н – 9,3 мм рт. ст. (рис. 4.1.1).



Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.1.1. Середній рівень САТ за даними ДМАТ в групах дослідження.

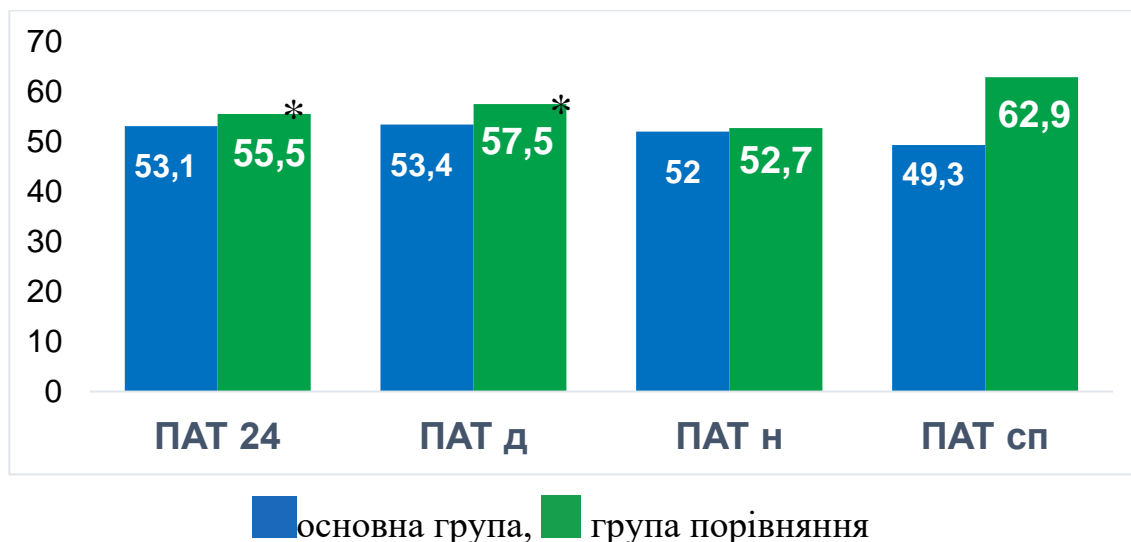
У пацієнтів основної групи середній рівень ДАТ за медіаною перевищував норму вночі (на 3 мм рт. ст.) та за добу (на 1 мм рт.ст.). Пацієнти групи порівняння мали вірогідно більший рівень ДАТ, ніж пацієнти основної групи, різниця склала 9,2 мм рт.ст. для ДАТ₂₄, 9,4 мм рт.ст. для ДАТ_д та 3,3 мм рт.ст. для ДАТ_н (рис. 4.1.2).



Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.1.2. Середній рівень САТ за даними ДМАТ в групах дослідження.

Рівень ПАТ у пацієнтів обох груп за медіаною перевищував норму та значуще не відрізнявся (рис. 4.1.3).



Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.1.3. Середній рівень ПАТ за даними ДМАТ в групах дослідження.

Проведена оцінка показників «навантаження» АТ в усіх обстежених хворих продемонструвала перевищення нормативних значень всіх індексів як в основній групі, так і в групі порівняння (табл. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

Показники «навантаження» артеріального тиску за даними ДМАТ в групах дослідження, Me (Q25; Q75)

Показники ДМАТ, одиниці вимірювання	Основна група, n=104	Група порівняння, n=70
ІЧ САТ ₂₄ , %	44,0 (29,8; 73,4)	84,5 (68,8; 97,3) #
ІЧ САТ _д , %	42,5 (24,0; 71,3)	87,1 (75,9; 97,7) #
ІЧ САТ _н , %	56,3 (25,0; 93,8)	85,5 (41,2; 100,0) *
ІЧ ДАТ ₂₄ , %	29,9 (13,0; 55,3)	76,2 (52,4; 91,3) #
ІЧ ДАТ _д , %	31,1 (9,0; 52,0)	78,8 (57,3; 92,9) #

ІЧ ДАТн, %	29,0 (9,0; 60,0)	73,0 (34,80; 93,75) #
ІІІ САТ ₂₄ , ммрт.ст. × год	141,5 (64,2; 293,3)	370,1 (241,1; 663,7) #
ІІІ САТд, ммрт.ст. × год	122,3 (49,5; 269,7)	433,4 (249,6; 706,2) #
ІІІ САТн, мрт.ст. × год	133,0 (61,5; 435,7)	289,4 (97,7; 547,2)
ІІІ ДАТ ₂₄ , ммрт.ст. × год	53,0 (19,0; 121,1)	236,2 (112,6; 374,2) #
ІІІ ДАТд, ммрт.ст. × год	53,0 (13,0; 104,6)	248,8 (99,7; 419,5) #
ІІІ ДАТн, ммрт.ст. × год	40,6 (13,3; 150,0)	191,9 (78,2; 364,8) #
ІІД САТ, мм рт.ст. × уд/хв	97,2 (86,1; 116,6)	106,4 (94,5; 121,7) *
ІІД ДАТ, мм рт.ст. × уд/хв	56,5 (50,9; 72,2)	65,7 (58,1; 72,3) *

Примітки:

* – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

– достовірність відмінностей між групами ($p < 0,001$).

При проведенні порівняльного аналізу показників «навантаження» АТ було встановлено, що пацієнти основної групи мали перевищення ІЧ САТ у 2,8 – 3,7 та ДАТ у 1,9 – 2,1 разів, у той час як ІЧ САТ пацієнтів групи порівняння перевищував нормативні значення у 5,6 – 5,8 та ІЧ ДАТ – у 4,9 – 5,3 разів та достовірно відрізнявся від ІЧ пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). Привертає увагу максимальні рівні ІЧ САТ у денний період у пацієнтів обох груп. Величина ІІІ САТ та ДАТ у пацієнтів групи порівняння значно перевищувала нормативні значення та вірогідно була вищою ніж у пацієнтів основної групи, окрім величини ІІІ САТн, яка хоч і була підвищена, але вірогідно не відрізнялась (табл. 4.1.2). Загалом, підвищені індекси навантаженням тиском демонструють неповний контроль АГ, незважаючи на досягнення цільових рівнів АТ.

Закономірно, що величина подвійного добутку АТ, яка відображує навантаження на серцево-судинну систему, в пацієнтів групи порівняння була достовірно вище ніж у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$).

Грунтуючись на даних обсерваційних досліджень і ретроспективних аналізів, найкращі терапевтичні цільові значення САТ і ДАТ становлять ~ 130 мм рт. ст. і ~ 80 мм рт. ст. відповідно для загальної популяції. Слід бути обережними, щоб не знижувати САТ нижче 120 мм рт. ст. і ДАТ нижче 60 мм рт. ст. особливо у пацієнтів із ІХС. І це є одним із завдань ДМАТ [10, 26, 28]. Тому в нашому дослідженні була проведена оцінка індексів гіпотонії САТ та ДАТ у різні періоди доби (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Показники індексів гіпотонії артеріального тиску за даними ДМАТ в групах дослідження, Me (Q25; Q75)

Показники ДМАТ, одиниці вимірювання	Основна група, n=104	Група порівняння, n=70
ІЧГ САТ ₂₄ , %	1,59 (0,00; 33,30)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІЧГ САТ _д , %	0,68 (0,00; 38,82)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІЧГ САТ _н , %	0,00 (0,00; 30,04)	0,00 (0,00; 0,00) *
ІЧГ ДАТ ₂₄ , %	11,77 (0,00; 63,66)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІЧГ ДАТ _д , %	10,52 (0,00; 64,82)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІЧГ ДАТ _н , %	13,33 (0,00; 63,64)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІІГ САТ ₂₄ , ммрт.ст. × год	0,52 (0,00; 63,00)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІІГ САТ _д , ммрт.ст. × год	0,16 (0,00; 84,21)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІІГ САТ _н , ммрт.ст. × год	0,00 (0,00; 42,07)	0,00 (0,00; 0,00) *
ІІГ ДАТ ₂₄ , ммрт.ст. × год	12,00 (0,00; 183,94)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІІГ ДАТ _д , ммрт.ст. × год	9,94 (0,00; 166,37)	0,00 (0,00; 0,00) #
ІІГ ДАТ _н , ммрт.ст. × год	12,22 (0,00; 147,82)	0,00 (0,00; 0,00) #

Примітки:

* – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

– достовірність відмінностей між групами ($p < 0,001$).

У хворих основної групи в цілому за медіаною індекси гіпотонії як САТ, так і ДАТ відповідали нормальним значенням, проте значення 75 перцентилля більше 15% для індексів часу та більше 30 мм рт.ст. × год для індексів площі вказує на надлишкове зниження АТ у частки пацієнтів. У всіх пацієнтів групи порівняння були отримані нульові значення індексів гіпотонії.

Пацієнти обох груп були співставні за рівнем ЧСС в усі періоди доби. Середня ЧСС₂₄ за медіаною в цілому була дещо підвищена від рекомендованого рівня та склала 70,69 (62,97; 75,00) уд. за хв. у пацієнтів основної групи та 71,98 (65,02; 78,14) уд. за хв. у пацієнтів групи порівняння. Рівні денної ЧСС були співставні у пацієнтів основної групи – 73,35 (65,13; 78,00) уд. за хв. та пацієнтів групи порівняння – 75,38 (67,00; 81,24) уд. за хв. Рівень нічної ЧСС пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння відповідав нормальним значенням і склав 61,36 (55,00; 66,50) уд. за хв. та 62,13 (55,44; 66,79) уд. за хв. відповідно. Добовий індекс ЧСС склав 1,18 (1,04; 1,27) для основної групи та 1,24 (1,08; 1,36) для групи порівняння, що ймовірно обумовлено більшим призначенням бета-адреноблокаторів хворим основної групи. Для оцінки якості сну був проаналізований показник СНЗ ЧСС, який виявився більше за 10% за медіаною у хворих основної групи - 14,4 (8,8; 23,54)% та у хворих групи порівняння – 17,48 (11,59; 29,65)%, що свідчить о правильності зазначених періодів неспанья і сну та дає можливість проведення коректного аналізу циркадного ритму АТ.

Підвищення величини В САТ розрахованої як стандартне відхилення, вище нормативних порогових значень як вдень так і вночі було встановлено в обох групах обстежених пацієнтів (табл. 4.1.4).

Параметри варіабельності артеріального тиску за даними ДМАТ в групах дослідження, Me (Q25; Q75)

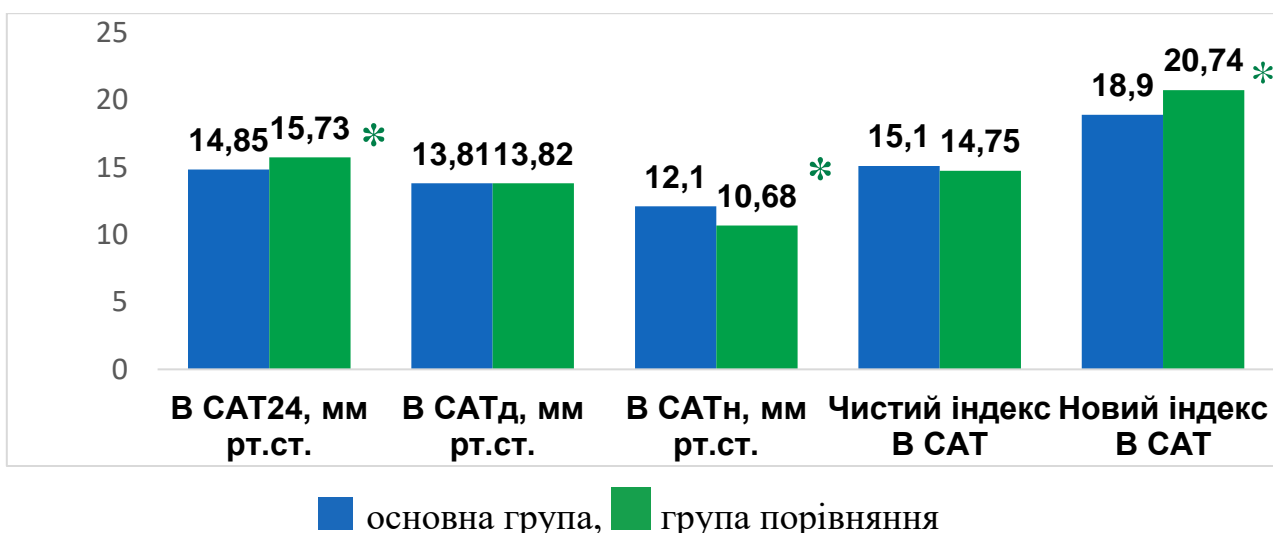
Показники ДМАТ, одиниці вимірювання	Основна група, n=104	Група порівняння, n=70
В САТ ₂₄ , мм рт.ст.	14,85 (12,85; 17,91)	15,73 (13,96; 18,26) *
В САТ _д , мм рт.ст.	13,81 (11,63; 15,87)	13,82 (11,91; 15,63)
В САТ _н , мм рт.ст.	12,10 (9,85; 14,18)	10,68 (8,83; 13,86) *
Чистий індекс В САТ	15,10 (12,72; 17,57)	14,75 (12,67; 16,45) §
Новий індекс В САТ	18,90 (15,01; 22,13)	20,74 (17,57; 26,55) *
В ДАТ ₂₄ , мм рт.ст.	11,08 (10,00; 13,30)	11,68 (10,14; 14,14)
В ДАТ _д , мм рт.ст.	9,97 (8,68; 13,00)	9,61 (8,63; 12,00)
В ДАТ _н , мм рт.ст.	10,00 (8,00; 12,00)	8,73 (7,09; 10,09) *
Чистий індекс В ДАТ	11,27 (9,84; 13,13)	10,16 (8,90; 11,92) *
Новий індекс В ДАТ	19,13 (15,16; 25,19)	20,22 (15,16; 26,67) §
В ПАТ ₂₄ , мм рт.ст.	9,48 (8,00; 11,00)	10,08 (8,71; 11,71)
В ПАТ _д , мм рт.ст.	9,63 (8,00; 11,04)	10,26 (8,52; 11,80) §
В ПАТ _н , мм рт.ст.	7,00 (5,29; 9,13)	6,97 (5,98; 8,99)

Примітки:

* – достовірність відмінностей між групами ($p < 0,05$);

§ – тенденція до відмінності між групами ($p < 0,1$).

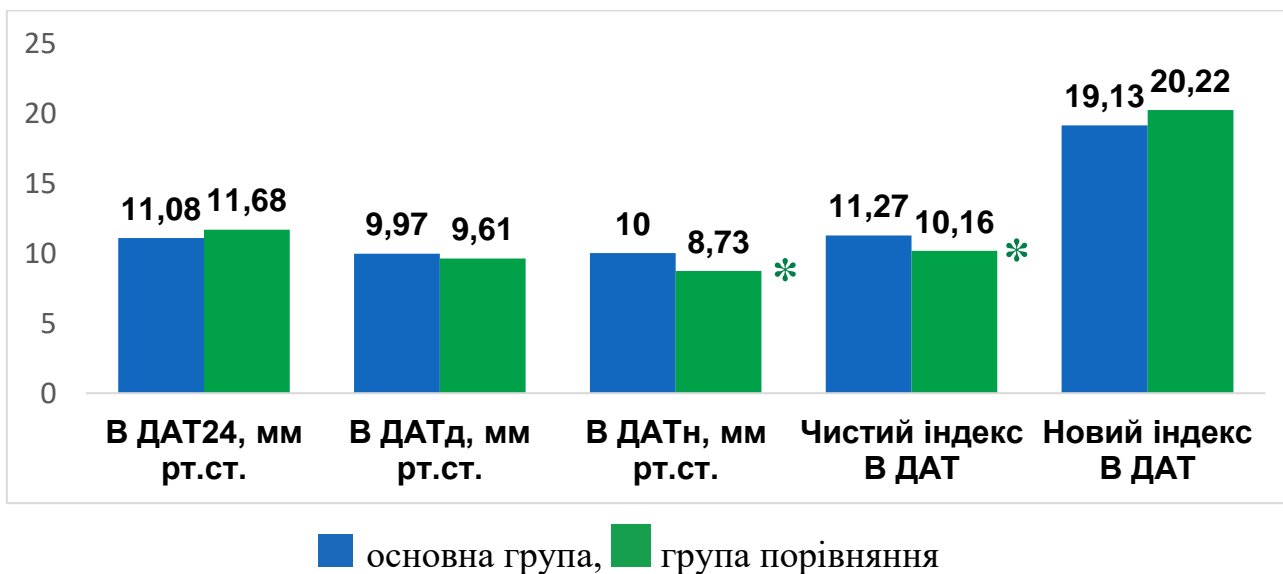
Величина денної В САТ за медіаною перевищувала нормативне значення в основній групі (на 1,01 мм рт.ст.) та у групі порівняння (на 1,02 мм рт.ст.). Величина нічної В САТ за медіаною відповідали нормативним у пацієнтів обох груп, хоча у пацієнтів основної групи була вище на 1,42 мм рт.ст. ніж у хворих групи порівняння ($p < 0,05$), (рис. 4.1.4).



Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.1.4. Варіабельність САТ за даними ДМАТ в групах дослідження.

Величина В ДАТ вдень була в межах норми у пацієнтів обох груп та суттєво не відрізнялась, а от вночі В ДАТ у хворих основної групи перевищувала нормативне значення проти нормальної В ДАТ у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$), (рис. 4.1.5).



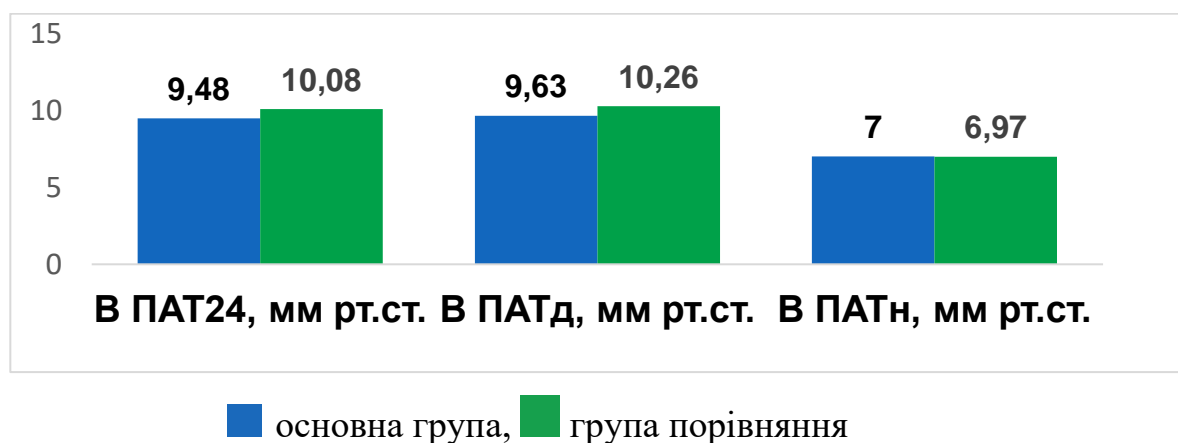
Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.1.5. Варіабельність ДАТ за даними ДМАТ в групах дослідження.

Загалом визначення короткострокової В АТ при аналізі даних ДМАТ як самостійного предиктора кардіоваскулярних ускладнень передбачає оцінку відхилень АТ від кривої добового ритму. На практиці найчастіше використовується спрощений показник В АТ – стандартне відхилення від середнього значення (STD) АТ. Недоліком цього методу підрахунку варіабельності є те, що він не набуває нульового значення, навіть за відсутності відхилень АТ від кривої добового ритму. Важливо й те, що STD містить компоненти добового ритму АТ, які збільшують варіабельність для середньодобових значень АТ на 30%, для денних – на 17% та на 10% – для нічних. У зв'язку з цим ми аналізували В САТ та ДАТ окремо в денні та нічні години. В нашому дослідженні для порівняльної оцінки параметрів короткострокової В АТ за добу нами були використані STD та додаткові чистий (ЧІВ) та новий (НІВ) індекси варіабельності (рис. 4.1.4 та 4.1.5).

Міжгруповий аналіз цих індексів продемонстрував підвищення ЧІВ САТ та НІВ САТ в пацієнтів обох груп із переважанням у хворих основної групи. Величина ЧІВ ДАТ, як і добова В ДАТ, не перевищував нормативні значення, а от НІВ ДАТ був підвищений у хворих обох груп (табл. 4.1.4).

При порівняльному аналізі В ПАТ хворих обох груп суттєвої різниці отримано не було (рис. 4.1.6)



Примітка: * - $p < 0,05$

Рис. 4.1.6. Варіабельність ПАТ за даними ДМАТ в групах дослідження.

Добовий ритм АТ оцінювали за СНЗ АТ. Значення СНЗ САТ в основній групі хворих склало 10,31 (5,00; 15,70) %, що за медіаною відповідає достатньому зниженню рівня САТ в нічний період. В той же час 25 перцентиль СНЗ САТ склав 5,00 %, що відповідає зменшенню СНЗ нижче оптимального діапазону та свідчить про недостатнє зниження рівня САТ в нічний період. У хворих групи порівняння СНЗ САТ склало 12,79 (9,97; 18,11) %, що демонструє достатнє зниженню рівня САТ в нічний період у більшості пацієнтів цієї групи.

Величина СНЗ ДАТ у хворих основної групи склала 14,08 (8,58; 18,97) %, що відповідає достатньому зниженню рівня ДАТ вночі в цілому у групі за медіаною, проте значення 25 перцентілю 8,58% вказує на недостатнє зниження ДАТ у частки пацієнтів. У пацієнтів групи порівняння СНЗ ДАТ склало 16,41 (11,08; 23,46) %, що демонструє в цілому у групі достатнє зниження ДАТ вночі, але 75 перцентиль 23,46% вказує на надлишкове зниження ДАТ у частки хворих даної групи.

Оцінка величини СНЗ АТ за даними порівняльного аналізу показала, що в основній групі хворих СНЗ САТ був вірогідно нижче на 2,48 % ніж у пацієнтів групи порівняння ($p = 0,002$), а СНЗ ДАТ – на 2,33% ($p < 0,05$).

За результатами більш детального аналізу циркадного ритму АТ (рис. 4.1.7) по групах встановлено, що збережений циркадний ритм САТ за типом «dipper» встановлено у 42 (40,38 %) пацієнтів основної групи, в той час як у групі порівняння кількість пацієнтів які характеризувались фізіологічним зниженням САТ в нічні години була більшою на 13,91 % - 38 (54,29 %), але встановлена різниця не була достовірною ($p > 0,05$).

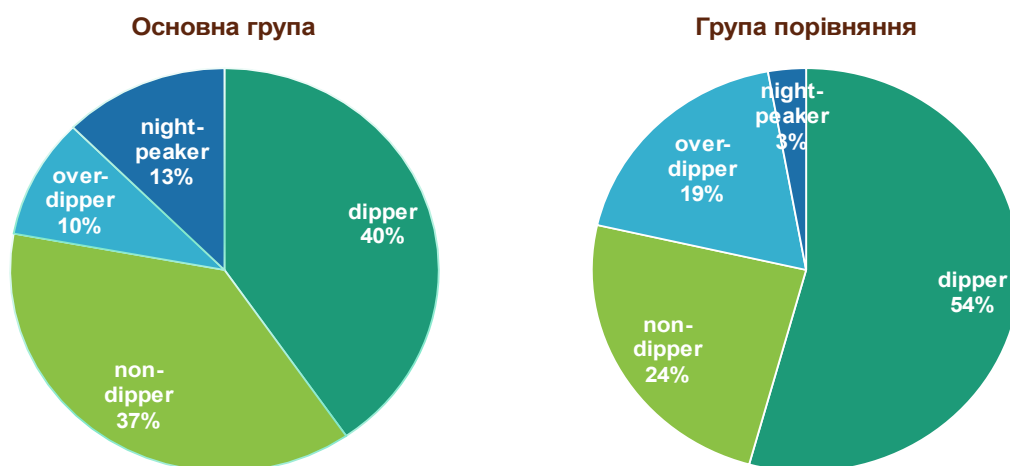


Рис.4.1.7 Розподіл пацієнтів за ступенем нічного зниження САТ в групах дослідження

Патологічні типи добового ритму САТ – недостатнє зниження САТ в нічний період (non-dipper) виявили у 39 (37,50 %) пацієнта основної групи, що було на 13,27 % більше ніж у групі порівняння - 17 (24,29 %) хворих, підвищення рівня САТ вночі (night - peaker) у 13 (12,50 %) пацієнтів основної групи та у 2 (2,86 %) осіб в групі порівняння. Надмірне зниження рівня САТ вночі встановлено у 10 (8,7 %) пацієнтів в основній групі та у 13 (18,57 %) – в групі порівняння відповідно.

Невідповідність циркадного ритму САТ і ДАТ у вигляді dipper типу добового ритму САТ і надмірного падіння рівня ДАТ в нічний час було встановлено у 12 (11,54 %) осіб основної групи і у 11 (15,71 %) хворих групи порівняння. У основній групі 1 (0,96%) пацієнт та у групі порівняння 4 (5,71%) пацієнта мали із dipper типу добового ритму САТ мали недостатнє зниження ДАТ вночі. Недостатнє зниження рівня САТ і dipper тип добового ритму ДАТ зустрічалось у 26 (25,00 %) пацієнтів основної групи та у 7 (10,00 %) хворих

групи порівняння. В основній групі 1 (0,96 %) пацієнт та 1 (1,43%) хворий групи порівняння характеризувались поєднанням надмірного зниження САТ і нормальним двофазним ритмом ДАТ. Тип САТ non-dipper і зростання ДАТ в нічні години було зареєстровано у 1 (1,43 %) хворого групи порівняння. Нічна гіпертензія за САТ і недостатнє зниження рівня ДАТ вночі реєструвалась у 5 (4,81%) осіб основної групи та у 2 (2,86 %) групи порівняння.

Отримані за допомогою ДМАТ середньоденні та середньонічні показники АТ дозволили деталізувати характер АГ. У 51 (49,04%) пацієнтів основної групи спостерігалася систоло-діастолічна АГ, у тому числі, яка виявлялася тільки за період сну – у 3 (2,88%). Натомість серед пацієнтів групи порівняння 61 (87,14%) особа не досягла цільового рівня АТ. Ізольована систолічна АГ відзначалась у 19 хворих (18,27%) основної групи та у 3 (4,29%) пацієнтів групи порівняння. Перевищення тільки діастолічного АТ встановлено у 5 (4,81%) пацієнтів основної групи та у 5 (7,14%) хворих групи порівняння.

За даними ДМАТ досягли цільового рівня АТ у всі періоди доби 29 (27,88%) хворих основної групи і лише 1 (1,43%) особа групи порівняння. Але тільки у 7 (6,73%) пацієнтів основної групи були зареєстровані індекси навантаження тиском в межах норми. У інших хворих, навіть із досягнутими цільовими рівнями АТ було виявлено підвищення індексів навантаженням тиском, підвищена В САТ та/або ДАТ, патологічні циркадні патерни АТ, що вказує на неповний добовий контроль АГ.

4.2 Особливості добового профілю артеріального тиску у чоловіків на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від I/D поліморфізму гена АПФ і A1166C поліморфізму гена AGTR1.

При аналізі даних, отриманих за допомогою ДМАТ, у хворих на АГ, які перенесли ІМ, **враховуючи I/D поліморфізму гена АПФ** виявлено, що рівень САТ та ДАТ у хворих із різним поліморфізмом гена АПФ за медіаною вірогідно не відрізнявся за всі періоди доби. (табл. 4.2.1, табл. 4.2.2).

Однак, простежується чітка тенденція ($p > 0,05$) до поступового збільшення рівня САД та ДАТ за добу, вдень та вночі від підгрупи з генотипом ІІ до підгрупи з генотипом DD хворих основної групи. Рівень САТ за медіаною відповідав цільовому рівню за даними ДМАТ у пацієнтів основної групи з генотипом ІІ за всі періоди доби, у пацієнтів з генотипом ІD – лише у нічні години, а у хворих з генотипом DD – рівень САТ був більший за цільові значення за будь який період аналізу.

У хворих групи порівняння як в цілому у групі, так і в усіх підгрупах рівень САТ та ДАТ за медіаною перевищував норму в усі періоди доби (табл. 4.2.1). Рівень САТ був найвищий у пацієнтів із генотипом ІD групи порівняння, ($p > 0,05$), натомість рівень ДАТ не відрізнявся в пацієнтів всіх підгруп.

У хворих всіх підгруп були підвищені індекси навантаження тиску, але найнижчі індекси мали хворі із ІІ поліморфізмом гена АПФ, а найвищі – із DD поліморфізмом гена АПФ ($p > 0,05$) (табл. 4.2.1, табл. 4.2.2.). Тому найбільша кількість хворих (5 пацієнтів – 13,89%), яка справді досягла цільового рівня АТ на первинному етапі спостереження, із генотипом ІІ.

Таблиця 4.2.1

**Особливості систолічного АТ у чоловіків з АГ залежно від I/D поліморфізму гена АПФ за даними ДМАТ,
Me (25%; 75%)**

Параметри	Основна група (n=36)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена АПФ по підгрупам			Група порівняння (n=33)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена АПФ по підгрупам		
		1 підгр., генотип II (n=10)	2 підгр., генотип ID (n=16)	3 підгр., генотип DD (n=10)		1 підгр., генотип II (n=8)	2 підгр., генотип ID (n=16)	3 підгр., генотип DD (n=9)
САГ _{24г} , ммрт.ст.	131,56 (122,67; 137,44)	126,05 (119,23; 146,72)	131,43 (125,78; 135,44)	136,03 (128,90; 143,53)	143,29 (135,82; 156,08)	142,01 (135,42; 145,97)	150,76 (140,18; 160,93)	139,57 (135,82; 149,69)
САГ _д , ммрт.ст.	133,69 (125,14; 143,06)	128,70 (122,69; 147,02)	132,79 (128,27; 139,58)	138,89 (130,39; 146,91)	150,26 (142,67; 160,51)	146,95 (137,45; 152,74)	155,35 (143,70; 167,39)	150,26 (139,77; 159,16)
САГ _н , ммрт.ст.	118,42 (110,49; 129,74)	117,60 (104,64; 139,00)	118,42 (112,60; 123,83)	124,58 (112,00; 132,82)	127,87 (118,27; 140,37)	124,70 (116,04; 137,81)	130,86 (116,48; 142,90)	123,04 (120,64; 132,50)
ІЧСАГ ₂₄ , ммрт.ст.*ч	40,73 (27,30; 64,99)	29,79 (22,06; 86,00)	41,53 (30,17; 50,33)	47,37 (34,0; 71,31)	81,17 (61,17; 94,06)	70,22 (60,26; 82,97)	86,79 (64,12; 96,24)	69,29 (61,17; 97,38)
ІЧСАГ _д , ммрт.ст.*ч	37,54 (18,59; 68,72)	29,41 (19,04; 77,78)	37,54 (17,40; 63,80)	49,71 (29,00; 72,00)	87,02 (69,51; 97,56)	78,61 (55,83; 91,53)	89,45 (80,43; 97,73)	86,49 (61,42; 97,56)
ІЧСАГ _н , ммрт.ст.*ч	40,22 (12,30; 77,80)	40,54 (8,33; 78,57)	36,84 (11,97; 55,73)	62,78 (16,77; 79,41)	70,27 (35,71; 96,97)	67,99 (25,40; 87,82)	80,91 (36,61; 98,33)	60,60 (40,50; 100,00)
ІІІСАГ ₂₄	136,12	71,17	136,12	189,38	355,30	331,00	441,04	266,04

мм рт. ст. × год	(43,22; 243,40)	(38,03; 272,00)	(75,47; 173,91)	(37,00; 254,76)	(190,77; 546,03)	(174,48; 375,56)	(215,87; 660,02)	(168,59; 420,73)
ШСАТ _д	108,89	74,06	108,89	173,99	408,77	329,17	535,85	378,24
мм рт. ст. × год	(32,54; 232,82)	(40,07; 293,33)	(55,59; 191,97)	(19,92; 278,54)	(217,28; 619,84)	(186,66; 501,43)	(257,84; 773,86)	(190,35; 566,35)
ШСАТ _ц	102,18	64,76	104,19	155,10	228,97	152,72	277,33	169,09
мм рт. ст. × год	(32,54; 232,82)	(16,80; 300,00)	(30,08; 153,12)	(11,00; 369,60)	(71,00; 514,91)	(43,20; 384,18)	(85,21; 569,60)	(81,72; 336,60)

Примітка: * вірогідність відмінностей ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2.2

Особливості діастолічного АТ у чоловіків з АГ залежно від I/D поліморфізму гена АПФ за даними ДМАТ, Me (25%; 75%)

Параметри	Основна група (n=36)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена АПФ по підгрупах			Група порівняння (n=33)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена АПФ по підгрупах		
		1 підгр., генотип II (n=10)	2 підгр., генотип ID (n=16)	3 підгр., генотип DD (n=10)		1 підгр., генотип II (n=8)	2 підгр., генотип ID (n=16)	3 підгр., генотип DD (n=9)
ДАТ _{24г}	77,58	74,06	78,43	81,32	87,71	87,37	87,67	87,71
мм рт. ст.	(73,42; 82,00)	(69,45; 81,98)	(74,38; 83,43)	(76,45; 97,87)	(83,80; 97,89)	(78,81; 96,49)	(82,59; 95,91)	(85,34; 97,89)
ДАТ _д	80,14	76,24	81,47	83,22	93,20	93,59	91,19	94,41
мм рт. ст.	(75,07; 85,31)	(70,40; 82,21)	(78,05; 86,49)	(79,62; 99,63)	(87,00; 102,22)	(79,26; 100,24)	(86,05; 100,97)	(89,21; 104,19)
ДАТ _ц	66,53	65,90	70,18	77,09	74,50	77,87	74,55	74,13
мм рт. ст.	(60,97; 75,06)	(58,50; 79,00)	(64,72; 74,52)	(73,81; 82,00)	(69,80; 84,00)	(67,77; 83,00)	(67,67; 81,81)	(71,67; 84,71)

ІЧДАТ _{24г} , мм рт.ст.*ч	20,79 (13,71; 48,09)	20,79 (14,58; 40,00)	33,57 (16,48; 52,39)	44,16 (32,58; 79,00)	73,68 (52,36; 86,82)	68,83 (48,10; 91,20)	65,70 (48,12; 84,74)	77,25 (67,57; 94,80)
ІЧДАТ _д , мм рт.ст.*ч	18,37 (11,66; 44,00)	16,79 (3,44; 26,67)	30,22 (13,21; 46,83)	44,02 (14,39; 71,00)	78,82 (57,33; 92,37)	79,76 (34,51; 94,70)	76,69 (47,97; 90,79)	84,80 (69,44; 97,56)
ІЧДАТ _н , мм рт.ст.*ч	28,23 (6,51; 60,06)	28,23 (0,00; 46,43)	36,10 (14,30; 64,89)	70,90 (46,43; 88,00)	71,43 (39,29; 93,33)	77,02 (33,46; 96,67)	71,01 (29,80; 87,13)	72,97 (53,03; 92,31)
ІІДАТ _{24г} , мм рт. ст. × год	42,45 (17,09; 95,41)	28,87 (17,12; 67,00)	58,73 (19,18; 128,61)	110,55 (66,81; 390,95)	192,10 (112,57; 374,01)	223,37 (119,97; 344,66)	181,42 (83,61; 333,46)	192,10 (152,33; 374,17)
ІІДАТ _д , мм рт. ст. × год	27,27 (11,52; 79,00)	22,28 (10,85; 28,14)	55,76 (15,40; 101,10)	92,57 (23,82; 396,09)	241,62 (130,48; 419,54)	279,33 (91,28; 391,80)	231,26 (75,57; 407,13)	241,62 (155,00; 464,13)
ІІДАТ _н , мм рт. ст. × год	41,29 (7,36; 155,00)	46,07 (0,00; 159,43)	52,04 (30,78; 152,34)	206,82 (159,43; 396,00)	147,34 (78,18; 357,34)	168,47 (60,81; 301,27)	138,25 (56,18; 328,46)	130,15 (81,00; 362,80)

Примітка: * вірогідність відмінностей ($p < 0,05$).

При порівняльному міжгруповому аналізі варіабельності АТ встановлено, що пацієнти основної групи із генотипом ІІ мали нормальну В САТ в денні та нічні години, пацієнти із генотипом ІІІ – в нічні години, а пацієнти із генотипом DD мали найвищу В САТ ($p > 0,05$), (табл. 4.2.3). У пацієнтів групи порівняння денна В САТ відповідала нормальній тільки у пацієнтів із DD генотипом, а от вночі нормальну В САТ за медіаною мали чоловіки всіх підгруп.

Таблиця 4.2.3

Варіабельність АТ у досліджуваних пацієнтів в залежності від І/Д поліморфізму гена АПФ за даними ДМАТ, Ме (25%; 75%)

	Основна група (n=36)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена АПФ по підгрупах			Група порівняння (n=33)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена АПФ по підгрупах		
		1 підгр., генотип ІІ (n=10)	2 підгр., генотип ІІІ (n=16)	3 підгр., генотип DD (n=10)		1 підгр., генотип ІІ (n=8)	2 підгр., генотип ІІІ (n=16)	3 підгр., генотип DD (n=9)
ВСАТ _д	13,20 (11,40; 14,62)	9,26 (10,81; 13,32)	13,40 (11,56; 14,72)	13,82 (10,15; 14,44)	13,86 (11,82; 15,05)	13,52 (12,02; 14,81)	14,26 (12,20; 17,02)	12,08 (11,05; 14,27)
ВСАТ _н	11,44 (9,22; 14,43)	11,45 (10,03; 14,43)	10,91 (9,56; 13,39)	14,00 (8,96; 14,43)	10,88 (9,04; 13,84)	10,21 (7,45; 11,38)	11,78 (9,20; 13,97)	11,66 (9,04; 13,84)
ВДАТ _д	9,34 (8,44; 11,12)	9,26 (8,45; 9,99)	10,32 (7,55; 11,36)	11,13 (9,34; 12,23)	9,36 (8,56; 12,17)	8,81 (8,58; 13,92)	11,33 (8,75; 13,82)	8,99 (8,46; 9,36)
ВДАТ _н	9,93 (7,41; 11,97)	8,26 (7,05; 12,09)	9,97 (8,10; 11,25)	12,10 (10,47; 14,11)	8,79 (7,39; 9,75)	7,54 (5,44; 10,29)	8,92 (8,21; 9,32)	8,79 (7,04; 10,77)

Примітка: * вірогідність відмінностей ($p < 0,05$).

Варіабельність ДАТ перевищувала нормальні значення у пацієнтів всіх підгруп основної групи. У групі порівняння чоловіки із генотипом II за медіаною мали В ДАТ в межах нормальних значень (табл. 4.2.3).

За СНЗ оцінювали ЦР коливань АТ. В цілому пацієнти основної групи мали нормальний СНЗ САТ та ДАТ за медіаною (11,12 (5,82; 17,05) та 14,61 (8,92; 22,49) відповідно). Пацієнти із генотипом II мали СНЗ САТ 10,56 (5,33; 19,83) і ДАТ 15,42 (6,15; 23,81), із генотипом ID – 11,12 (7,10; 15,85) та 14,96 (11,77; 18,41) відповідно, із генотипом DD – 10,98 (4,09; 16,00) та 12,36 (7,70; 22,99), ($p>0,05$). Серед пацієнтів групи 14 (38,9%) хворих мали характер патологічного варіанту циркадного ритму non-dipper. Надмірне падіння САТ вночі over-dipper спостерігалось у 4 (11%) пацієнтів, ДАТ – у 10 (27,8%).

Пацієнти групи порівняння за медіаною мали СНЗ САТ та ДАТ за медіаною (13,90 (10,99; 19,54) та 17,50 (14,56; 25,20) відповідно). Пацієнти із генотипом II мали СНЗ САТ 14,33 (6,31; 18,86) і ДАТ 7,54 (5,44; 10,29), із генотипом ID – 13,33 (10,72; 20,24) та 16,80 (14,93; 26,33) відповідно, із генотипом DD – 15,50 (12,17; 18,11) та 18,69 (16,49; 23,84), ($p>0,05$).

При порівняльному міжгруповому аналізі даних, отриманих за допомогою ДМАТ, враховуючи A1166C поліморфізм гена AGTR1 було встановлено, що в основній групі найвищий за медіаною рівень САТ за добу був у пацієнтів 3 підгрупи, у порівнянні з пацієнтами 1 підгрупи вищій на 5,34 мм рт. ст., з пацієнтами 2 підгрупи – на 8,56 мм рт.ст. (табл. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

**Особливості систолічного АТ у чоловіків з АГ залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1 за даними
ДМАТ, Ме (25%; 75%)**

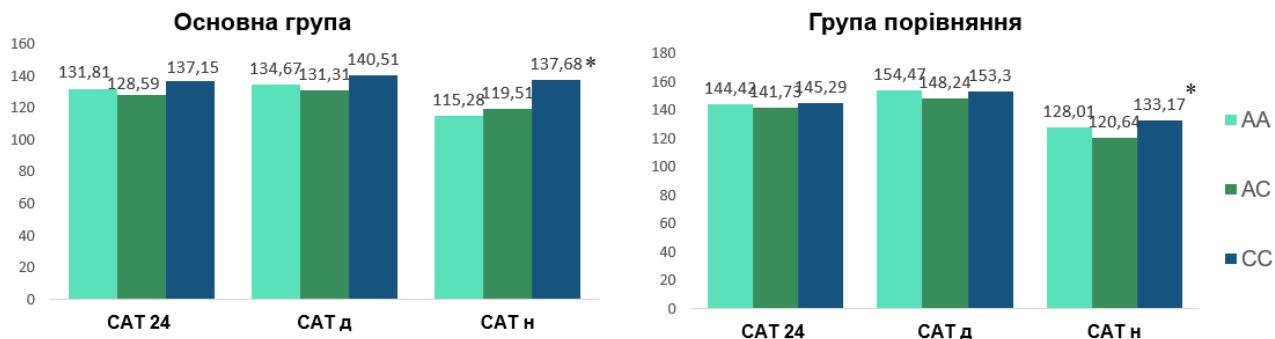
Параметри	Основна група (n=36)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена AGTR1 по підгрупах			Група порівняння (n=33)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена AGTR1 по підгрупах		
		1 підгр., генотип АА (n=18)	2 підгр., генотип АС (n=12)	3 гр. підгр., генотип СС (n=6)		1 підгр., генотип АА (n=14)	2 підгр., генотип АС (n=11)	3 гр. підгр., генотип СС (n=8)
САТ _{24г} , мм рт.ст.	131,56 (122,67; 137,44)	131,81 (124,71; 136,03)	128,59 (120,51; 137,96)	137,15 (128,32; 156,00)	143,29 (135,82; 156,08)	144,41 (138,64; 157,03)	141,72 (127,43; 149,69)	145,30 (137,93; 159,65)
САТ _д , мм рт.ст.	133,69 (125,14; 143,06)	134,67 (125,84; 140,53)	131,31 (124,28; 140,71)	140,51 (131,13; 156,00)	150,26 (142,67; 160,51)	154,47 (143,85; 161,31)	148,24 (133,33; 153,91)	153,30 (141,36; 169,90)
САТ _ь , мм рт.ст.	118,42 (110,49; 129,74)	115,28 (107,47; 124,37)	119,51 (108,78; 124,58)	137,68 (118,50; 153,33)*	127,87 (118,27; 140,37)	128,01 (118,27; 142,09)	120,64 (112,33; 128,90)	133,17 (126,80; 144,35)#
ІЧСАТ ₂₄ , мм рт.ст.*ч	40,73 (27,30; 64,99)	42,20 (22,06; 57,75)	35,35 (24,76; 61,52)	61,66 (35,88; 80,00)	81,17 (61,17; 94,06)	81,91 (61,17; 95,70)	69,29 (29,75; 91,40)	86,79 (69,14; 98,67)
ІЧСАТ _д , мм рт.ст.*ч	37,54 (18,59; 68,72)	36,89 (23,45; 67,25)	33,22 (13,98; 60,22)	67,16 (37,64; 72,00)	87,02 (69,51; 97,56)	86,75 (69,51; 98,48)	86,48 (33,55; 92,18)	91,82 (70,94; 98,07)
ІЧСАТ _н , мм рт.ст.*ч	40,22 (12,30; 77,80)	26,5 (7,14; 55,21)	46,87 (12,30; 72,14)	79,67 (38,54; 100,00)*	70,27 (35,71; 96,97)	73,37 (34,78; 100,00)	40,50 (30,00; 79,32)	89,29 (72,78; 100,00)
ІІСАТ ₂₄	136,12	121,86	75,47	228,89	355,30	391,18	266,04	397,86

ммрт. ст. × год	(43,22; 243,40)	(37,00; 212,31)	(38,92; 210,61)	(169,91; 575,00)*#	(190,77; 546,03)	(193,75; 564,00)	(76,26; 407,25)	(226,81; 698,03)
ПСАТ _д	108,89	86,87	90,73	249,78	408,77	487,56	351,83	512,50
ммрт. ст. × год	(32,54; 232,82)	(25,00; 200,67)	(20,34; 205,76)	(108,75; 476,00)	(217,28; 619,84)	(249,56; 619,84)	(82,15; 461,06)	(214,79; 719,96)
ПСАТ _н	102,18	71,13	93,75	389,08	228,97	237,66	83,08	309,93
ммрт. ст. × год	(32,54; 232,82)	(16,80; 163,20)	(9,47; 155,10)	(96,36; 863)*	(71,00; 514,91)	(97,71; 516,00)	(32,80; 262,80)	(161,93; 651,14)

Примітка: * вірогідність відмінностей між генотипами AA и CC ($p < 0,05$),

вірогідність відмінностей між генотипами AC та CC ($p < 0,05$).

За рівнем САТ_д також визначено переважання у пацієнтів 3 підгрупи на 5,84 мм рт. ст. та на 8,84 мм рт. ст. у пацієнтів 1 та 2 підгруп відповідно. Однак зміни були не вірогідні. На відміну рівня САТ_н, де встановлено значущу різницю: у 3 підгрупі рівень був більший на 22,4 мм рт.ст. у порівнянні із 1 підгрупою ($p < 0,05$) та на 18,17 мм рт. ст. у порівнянні з 2 підгрупою ($p > 0,05$), (рис. 4.2.1).



Примітка: * вірогідність відмінностей між генотипами AA и CC ($p < 0,05$)

Рис. 4.2.1. Середній рівень САТ у хворих основної групи та у групи порівняння залежно від поліморфізму гена AGTR1.

У пацієнтів групи порівняння рівень САТ за медіаною вдень перевищував норму та не відрізнявся у чоловіків всіх підгруп. А от вночі найвищий рівень САТ мали пацієнти із генотипом CC ($p < 0,05$), (рис. 4.2.1, табл. 4.2.4.).

Отримані дані знайшли підтвердження у рівнях показників навантаження тиском за ніч. Вдень хворі всіх підгруп основної групи мали перевищення ІЧ САТ_д. Але вночі найменше значення, майже норма, ІЧ САТ було у хворих 1 підгрупи. У хворих 2 підгрупи показник ІЧ САТ перевищував норму майже вдвічі, та у хворих 3 підгрупи ІЧ САТ_н був утричі більший за норму та на 53,17 мм рт.ст.*ч вищий ніж у хворих 1 підгрупи ($p < 0,05$). Аналогічні дані були отримані і при аналізі ІІІ САТ, який був вищий в цілому у всіх пацієнтів, але особливо високий у пацієнтів 3 підгрупи. Різниця ІІІ САТ за добу між пацієнтами 1 та 3 підгруп склала 107,03 мм рт. ст. × год ($p < 0,05$), між пацієнтами 2 та 3 підгруп – 153,47 мм рт. ст. × год ($p < 0,05$). Показово, що різниця ІІІ САТ була

найвища саме вночі між хворими 1 та 3 підгруп – 317,95 мм рт. ст. × год ($p < 0,05$) та між хворими 2 та 3 груп – 295,33 мм рт. ст. × год ($p > 0,05$), (табл. 4.2.4.).

Пацієнти групи порівняння всіх підгруп мали високі індекси навантаження тиском відповідно до рівня САТ, а найвищі значення мали чоловіки із генотипом СС ($p > 0,05$), (табл. 4.2.4.).

При аналізі рівня ДАТ було виявлено, що хворі основної групи 1 та 2 підгруп були співставні за рівнем ДАТ, який відповідав нормі. Натомість пацієнти 3 підгрупи мали підвищені рівні ДАТ_д і відрізнялись від пацієнтів 1 підгрупи на 4,43 мм рт.ст. та від пацієнтів 2 підгрупи на 1,22 мм рт.ст. ($p > 0,05$). Різниця між рівнями ДАТ_н була значуща та склала 13,52 мм рт.ст між пацієнтами 1 та 3 підгруп, 11,63 мм рт.ст. між пацієнтами 2 та 3 підгруп ($p < 0,05$) (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

**Особливості діастолічного АТ у чоловіків з АГ залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1,
Me (25%; 75%)**

Параметри	Основна група (n=36)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена AGTR1 по підгрупах			Група порівняння (n=33)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена AGTR1 по підгрупах		
		1 підгр., генотип AA (n=18)	2 підгр., генотип AC (n=12)	3 гр. підгр., генотип CC (n=6)		1 підгр., генотип AA (n=14)	2 підгр., генотип AC (n=11)	3 гр. підгр., генотип CC (n=8)
ДАТ _{24г} , мм рт.ст.	77,58 (73,42; 82,00)	74,97 (73,78; 80,99)	78,85 (71,09; 81,91)	81,32 (76,45; 97,87)	87,71 (83,80; 97,89)	89,62 (85,34; 98,65)	87,05 (78,22; 99,00)	85,67 (82,10; 91,01)
ДАТ _д , мм рт.ст.	80,14 (75,07; 85,31)	78,79 (75,56; 82,21)	82,0 (74,19; 86,29)	83,22 (79,62; 99,63)	93,20 (87,00; 102,22)	95,88 (89,21; 105,61)	90,68 (84,12; 102,22)	91,52 (84,34; 93,85)
ДАТ _ь , мм рт.ст.	66,53 (60,97; 75,06)	63,57 (59,0; 74,05)	65,46 (62,29; 73,56)	77,09 (73,81; 82,00)*#	74,50 (69,80; 84,00)	75,56 (69,80; 84,85)	73,73 (62,83; 84,71)	76,72 (74,36; 78,91)
ІЧДАТ _{24г} , мм рт.ст.*ч	20,79 (13,71; 48,09)	16,48 (11,58; 34,56)	19,31 (15,11; 42,24)	44,16 (32,58; 79,00)*	73,68 (52,36; 86,82)	76,71 (61,56; 93,66)	76,27 (27,66; 91,33)	65,95 (54,52; 83,09)
ІЧДАТ _д , мм рт.ст.*ч	18,37 (11,66; 44,00)	16,79 (10,71; 33,17)	19,13 (11,66; 43,63)	44,02 (14,39; 71,00)	78,82 (57,33; 92,37)	85,12 (69,44; 97,42)	78,82 (38,10; 91,31)	69,04 (51,52; 81,48)
ІЧДАТ _н , мм рт.ст.*ч	28,23 (6,51; 60,06)	14,30 (0,00; 36,21)	28,64 (8,35; 52,46)	70,90 (46,43; 88,00)*#	71,43 (39,29; 93,33)	71,78 (39,29; 93,33)	57,14 (25,00; 99,29)	79,29 (66,07; 90,62)
ІІДАТ _{24г} , мм рт.ст.	42,45	18,90	38,36	110,55	192,10	284,14	156,77	205,53

ммрт. ст. × год	(17,09; 95,41)	(12,13; 74,02)	(23,72; 70,43)	(66,81; 390,95) *#	(112,57; 374,01)	(152,33; 374,17)	(45,12; 413,96)	(117,28; 253,97)
ПДАТ _д	27,27	21,40	39,38	92,57	241,62	315,64	171,84	216,53
ммрт. ст. × год	(11,52; 79,00)	(8,73; 69,92)	(12,59; 69,29)	(23,82; 396,09)	(130,48; 419,54)	(155,00; 487,85)	(64,21; 419,54)	(117,90; 301,51)
ПДАТ _н	41,29	30,91	36,34	206,82	147,34	155,09	110,40	191,89
ммрт. ст. × год	(7,36; 155,00)	(0,00; 60,00)	(23,42; 116,98)	(159,43; 396,00) *#	(78,18; 357,34)	(78,18; 369,23)	(43,00; 364,80)	(128,31; 247,31)

Примітка: * вірогідність відмінностей між генотипами AA и CC ($p < 0,05$),

*# вірогідність відмінностей між генотипами AC та CC ($p < 0,05$)

Пацієнти групи порівняння всіх підгруп за медіаною мали підвищений рівень ДАТ та індекси навантаження тиском та вірогідно не відрізнялись (табл. 4.2.5).

За ІЧ ДАТ за всі періоди доби хворі 1 та 2 підгруп вірогідно не відрізнялись, хоча ІЧ ДАТ_н у 2 підгрупі дещо перевищував норму. ІІ ДАТ за всі періоди доби у всіх хворих та окремо у хворих 1 та 2 підгруп був у межах норми. Навпроти, усі індекси навантаженням тиском у хворих 3 підгрупи були вищі за нормі. Різниця ІЧ ДАТ₂₄ та ІЧ ДАТ_н між хворими 1 та 3 підгрупи була 27,68 мм рт.ст.*ч та 56,6 мм рт.ст.*ч відповідно ($p>0,05$). Між пацієнтами 2 та 3 підгруп різниця ІЧ ДАТ₂₄ та ІЧ ДАТ_н склала 24,85 мм рт.ст.*ч ($p<0,05$) та 42,26 мм рт.ст.*ч ($p>0,05$). У пацієнтів 3 підгрупи показовим також був ІІ ДАТ, який виявився найвищим саме вночі. Різниця ІІ ДАТ₂₄ та ІІ ДАТ_н між хворими 1 та 3 підгруп була 91,65 мм рт. ст. × год та 175,91 мм рт. ст. × год відповідно ($p>0,05$). Між пацієнтами 2 та 3 підгруп різниця ІІ ДАТ₂₄ та ІЧ ДАТ_н склала 72,19 мм рт. ст. × год та 170,48 мм рт. ст. × год відповідно ($p<0,05$). Загалом, підвищені індекси навантаженням тиском демонструють недостатній контроль АГ, незважаючи на досягнення цільових рівнів АТ, навіть у пацієнтів 1 та 2 підгруп (табл. 4.2.4 та 4.2.5).

Перевищення граничних значень В САТ було зафіксовано у 24 (66,7%) пацієнтів основної групи вдень (зокрема у 9 (50%) пацієнтів 1 підгрупи та 9 (75%) пацієнтів 2 підгрупи, а також у всіх пацієнтів 3 (100%) підгрупи) та у 26 (72,2%) вночі (зокрема у 13 (72%) пацієнтів під1 групи, у 8 (67%) пацієнтів 2 підгрупи та 5 (83%) пацієнтів 3 підгрупи). У пацієнтів групи порівняння підвищена В САТ вдень була у 20 осіб, а саме у 11 (33,3%) чоловіків 1 підгрупи, 3 (9,1%) чоловіків 3 підгрупи та 6 (18,2%) осіб 3 підгрупи. Вночі В САТ перевищувала норму у 13 (39,4%) пацієнтів 3 підгрупи, а саме у 7 (21,2%) чоловіків 1 підгрупи, 4 (12,1%) 2 підгрупи та у 2 (6,1%) пацієнтів 3 підгрупи групи порівняння.

Варіабельність ДАТ більше 7,9 мм рт.ст. вночі була у 18 (50%) пацієнтів основної групи (зокрема у 7 (39%) пацієнтів 1 підгрупи, у 6 (50%) пацієнтів 2 підгрупи та у 5 (83%) пацієнтів 3 підгрупи).

В цілому підвищення хоча б одного параметру В АТ мали 26 (72,2%) хворих основної групи, з яких 13 (36%) пацієнтів 1 підгрупи, 9 (25%) 2 підгрупи та всі пацієнти 3 (100%) підгрупи, та 20 (60,6%) групи порівняння, з яких 9 (29,1%) осіб 1 підгрупи, 7 (21,2%) чоловіків 2 підгрупи та 5 (15,1%) пацієнтів 3 підгрупи.

Параметри В АТ за медіаною наведені у таблиці 4.2.6.

Таблиця 4.2.6

Варіабельність АТ у досліджуваних пацієнтів залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1, Me (25%; 75%)

	Основна група (n=36)	Пацієнти основної групи залежно від генотипу гена АПФ по підгрупах			Група порівняння (n=33)	Пацієнти групи порівняння залежно від генотипу гена AGTR1 по підгрупах		
		1 підгр., генотип	2 підгр., генотип	3 підгр., генотип		1 підгр., генотип	2 підгр., генотип	3 підгр., генотип
		АА (n=18)	АС (n=12)	СС (n=6)		АА (n=14)	АС (n=11)	СС (n=8)
В САТ _д	13,20 (11,40; 14,62)	13,00 (10,81; 13,32)	13,40 (11,30; 14,21)	15,97 (14,82; 20,84)*#	13,86 (11,82; 15,05)	14,40 (13,17; 15,81)	11,51 (10,89; 13,86)	14,33 (12,70; 15,95) [§]
В САТ _н	11,44 (9,22; 14,43)	11,45 (10,03; 14,43)	10,36 (9,09; 11,85)	14,64 (9,54; 15,82)	10,88 (9,04; 13,84)	12,36 (9,26; 15,29)	9,95 (9,04; 12,84)	10,01 (7,87; 12,64)
В ДАТ _д	9,34 (8,44; 11,12)	8,88 (7,63; 10,00)	9,32 (8,15; 11,77)	11,13 (9,34; 12,23)	9,36 (8,56; 10,21)	10,28 (8,62; 12,59)	8,98 (8,15; 9,91)	10,53 (8,23; 13,71)

В ДАТ _{н.}	9,93 (7,41; 11,97)	9,29 (7,23; 10,74)	9,96 (7,23; 11,40)	12,10 (10,47; 14,11)*	8,79 (7,39; 9,75)	8,95 (7,39; 9,66)	8,31 (7,04; 9,88)	8,56 (7,16; 9,44)
---------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA та CC,

*# вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA та CC і AC та CC

§ вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA та AC

Загалом в основній групі найвищу В САТ та В ДАТ і вдень, і вночі мали пацієнти з генотипом CC гена AGTR1 (табл. 4.2.6). Пацієнти цієї, 3 підгрупи достовірно відрізнялись за медіаною від пацієнтів 1 та 2 групи за ВСАТ_д на 2,97 та 2,57 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$). Достовірна різниця ВДАТ_н була зареєстрована між пацієнтами 1 та 3 групи і склала 2,81 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

За СНЗ оцінювали ЦР коливань АТ. Пацієнти основної групи 1 та 2 підгруп були співставні за СНЗ САТ (13,16 (7,54; 19,38) та 10,95 (5,82; 17,05) відповідно) та ДАТ (16,67 (11,60; 23,82) і 13,62 (8,92; 21,02) відповідно) за медіаною. Натомість пацієнти 3 підгрупи основної групи за медіаною мали недостатнє СНЗ як САТ, так і ДАТ (4,38 (-1,94; 9,63) та 8,04 (1,90; 14,26) відповідно) ($p > 0,05$). Пацієнти групи порівняння 1 та 2 підгруп за медіаною мали достатню СНЗ САТ (13,93 (9,23; 20,26) та 16,00 (13,75; 20,22) відповідно) та надлишкову СНЗ ДАТ (19,98 (14,20; 27,46) і 8,69 (17,50; 25,20) відповідно); пацієнти 3 підгрупи мали нормальний СНЗ САТ 12,06 (9,14; 13,28) та ДАТ 15,36 (8,96; 16,44) та вірогідно відрізнялись від пацієнтів 2 підгрупи ($p < 0,05$).

При аналізі особливостей циркадних коливань САТ враховуючи поліморфізм гена AGTR1 встановлено, що у пацієнтів 1 підгрупи зустрічалися різноманітні патерни циркадного ритму САТ, але з переваженням типу dipper - 9 (50%) хворих та non-dipper - 5 (27,8 %). Інші варіанти циркадного ритму САТ у хворих 1 підгрупи зустрічалися у 4 пацієнтів, а саме over-dipper був зареєстрований у 3 (16,7%) пацієнтів, night-peaker - у 1 (5,6%) пацієнта. Пацієнти 2 підгрупи мали такий розподіл циркадного типу САТ: dipper - 5 (41,7%) хворих,

non-dipper - 5 (50 %) та over-dipper - 1 (8,3%) пацієнт. У хворих 3 підгрупи зареєстровано домінування патологічних варіантів циркадного ритму САТ: профіль non-dipper мали 3 (50%) пацієнта, night-peaker - 2 (33,3%) пацієнтів, лише 1 (16,7%) пацієнт мав профіль dipper (рис. 4.2.2).

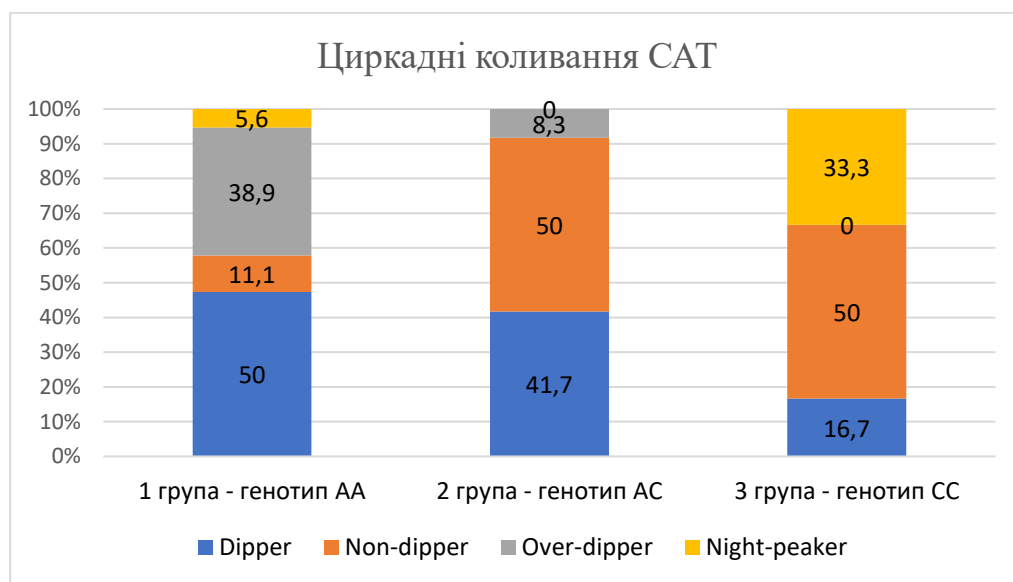


Рис. 4.2.2. Циркадні коливання САТ у пацієнтів основної групи враховуючи поліморфізм гена AGTR1

При аналізі циркадних коливань ДАТ з урахуванням поліморфізму гену AGTR1 встановлено, що майже половина пацієнтів мала нормальний профіль dipper, а саме у 8 (44,4%) хворих 1 підгрупи, 6 (50%) пацієнтів 2 підгрупи та 3 (50%) пацієнтів 3 підгрупи. Розподіл інших несприятливих варіантів циркадного ритму ДАТ був таким: серед хворих 1 підгрупи зареєстровано 2 (11,1%) хворих із добовим патерном ДАТ non-dipper, 7 (38,9%) хворих з профілем over-dipper та 1 (5,6%) пацієнт з патерном night-peaker. Серед хворих 2 підгрупи у 3 (25%) пацієнтів спостерігався варіант циркадного ритму ДАТ non-dipper та у 3 (25%) пацієнтів - over-dipper. Серед хворих 3 підгрупи у 2 (33,3%) пацієнтів був зареєстрований циркадний ритм ДАТ non-dipper та у 1 (16,7%) пацієнта - night-peaker.

Серед хворих групи порівняння у 6 (42,8%) пацієнтів 1 підгрупи був зареєстрований циркадний тип dipper, у 4 (28,6%) non-dipper та у 4 (28,6%) over-dipper. Циркадний тип dipper був зареєстрований у 8 (72,7%) пацієнтів 2 підгрупи, а over-dipper - у 3 (27,3%). Серед пацієнтів 3 підгрупи у 5 (62,5%) був циркадний тип dipper, у 2 (25,0%) - non-dipper та у 1 (12,5%) - over-dipper.

За даними ДМАТ, лише 13 (36,1%) хворих основної групи досягли цільових рівнів АТ у різні періоди доби, а саме 6 (16,7%) хворих 1 підгрупи, 6 (16,7%) хворих 2 підгрупи та лише 1 (2,8%) хворий 3 підгрупи. Та лише у 4 (11,1%) хворих 1 підгрупи та 3 (8,3%) хворих 2 підгрупи були зареєстровані в межах норми індекси навантаження тиском, варіабельність та СНЗ АТ. У інших хворих, незважаючи на досягнутий цільовий рівень АТ було виявлено підвищення індексів навантаження тиском, підвищення В АТ та несприятливі циркадні патерни АТ, які вказують на неповний добовий контроль АГ.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Фурса ОВ. Аналіз поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро. 2020.
2. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості добового профілю артеріального тиску з урахуванням поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда. Медичні перспективи. 2022;27(3):56-64. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265931>.
3. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Циркадні коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, в залежності від поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український

кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 2022.

4. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості короткострокової варіабельності артеріального тиску при різних типах циркадного ритму у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:22–32. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-03.

РОЗДІЛ 5
**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ПОКАЗНИКАМИ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, ХАРАКТЕРИСТИКАМИ
ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА
ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ АПФ І АGTR1 У ЧОЛОВІКІВ З
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ
МІОКАРДА**

5.1 Взаємозв'язок показниками структурно–функціонального стану серця з характеристиками добового профілю артеріального тиску у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

Кореляційний аналіз між змінами морфо-функціонального стану та показниками ДМАТ був проведений у пацієнтів обох груп.

В основній групі збільшення розміру ЛПІ було асоційовано із підвищенням САТ₂₄ ($r=0,23$), САТ_д ($r=0,24$), ІЧ САТ₂₄ ($r=0,27$), ІЧ САТ_д ($r=0,26$), ІІІ САТ₂₄ ($r=0,22$), ІІІ САТ_д ($r=0,22$), ДАТ₂₄ ($r=0,30$), ДАТ_д ($r=0,21$) ($p<0,05$). Зворотній кореляційний зв'язок слабкої сили спостерігвся із розміром ЛПІ та індексами гіпотонії САТ в усі періоди доби (ІЧГіп САТ₂₄ $r=-0,30$, ІЧГіп САТ_д $r=-0,28$, ІЧГіп САТ_н $r=-0,25$) та індексами гіпотонії ДАТ за день ($r=-0,27$) та добу ($r=-0,29$) ($p<0,05$). Також був отриманий прямий кореляційний зв'язок розміру ЛПІ із САТ ранішнього підйому ($r=0,42$) ($p<0,05$). У хворих групи порівняння не виявлено достовірних зв'язків розміру ЛПІ із показниками ДМАТ за даними кореляційного аналізу.

У пацієнтів основної групи був отриманий кореляційний зв'язок слабкої сили із підвищенням САТ_{оф} та параметрами ГЛШ, а саме ТМШП ($r=0,22$), ТЗС ($r=0,24$), ВТС ($r=0,18$) та ВТМ ($r=0,17$), ММЛШ ($r=0,24$), ІММЛШ ($r=0,22$), ІММЛШ^{2,7} ($r=0,22$) ($p<0,05$). Із підвищенням ДАТ_{оф} було асоційовано збільшення як розмірів, так і потовщення стінок ЛШ: КДР ($r=0,23$), КДО ($r=0,23$), УО ($r=0,24$),

ТМШП ($r=0,21$), ТЗС ($r=0,28$), ММЛШ ($r=0,35$), ІММЛШ ($r=0,30$), ІММЛШ^{2,7} ($r=0,31$) ($p<0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу параметрів ЛШ із показниками ДМАТ у хворих основної групи був отриманий зворотній кореляційний зв'язок середньої сили КДР та КДО із індексами артеріальної гіпотензії САТ ($p<0,05$). Потовщення ТМШП, ТЗС та збільшення ММЛШ було асоційовано із підвищенням рівня САТ та індексами артеріальної гіпотензії в усі періоди доби ($p<0,05$) (таб. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Зв'язок параметрів ГЛШ із параметрами САТ у різні періоди доби за даними ДМАТ у хворих основної групи

Параметри	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
САТ ₂₄	0,04	0,04	0,26*	0,39*	0,31*	0,29*	0,26*
САТ _д	-0,00	-0,00	0,21*	0,30*	0,23*	-0,18	0,16
САТ _н	0,09	0,09	0,24*	0,24*	0,29*	0,24*	0,19
В САТ ₂₄	-0,15	-0,13	0,02	-0,03	-0,07	-0,03	-0,03
В САТ _д	-0,12	-0,12	0,09	0,01	-0,00	0,05	0,01
В САТ _н	-0,12	-0,12	0,02	0,06	-0,02	0,00	0,04
СНЗ САТ	-0,12	-0,13	-0,19	-0,15	-0,26*	-0,23*	-0,17
ІЧГ САТ ₂₄	0,03	0,03	0,26*	0,28*	0,28*	0,21	0,19
ІЧГ САТ _д	0,04	0,04	0,22*	0,27*	0,26*	0,19	0,16
ІЧГ САТ _н	0,02	0,02	0,24*	0,19	0,22*	0,17	0,14
ІІГ САТ ₂₄	0,00	0,00	0,25*	0,25*	0,25*	0,17	0,14
ІІГ САТ _д	-0,04	-0,04	0,23*	0,27*	0,21	0,13	0,12
ІІГ САТ _н	0,04	0,04	0,24*	0,23*	0,24*	0,19	0,16
ІЧГ _т САТ ₂₄	-0,54*	-0,54*	0,41*	0,07	-0,12	0,05	0,06
ІЧГ _т САТ _д	-0,53*	-0,53*	0,41*	0,07	-0,12	0,06	0,07
ІЧГ _т САТ _н	-0,56*	-0,56*	0,34*	0,11	-0,13	0,03	0,05
ІІГ _т САТ ₂₄	-0,53*	-0,53*	0,40*	0,06	-0,12	0,06	0,07

ПГ _Т САТ _д	-0,52*	-0,52*	0,41*	0,07	-0,11	0,06	0,07
ПГ _Т САТ _н	-0,56*	-0,56*	0,35*	0,12	-0,13	0,05	0,07

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$

Цікавими видаються дані щодо кореляційних зв'язків більшої сили потовщення ТМШП та індексів артеріальної гіпотензії САТ ($p < 0,05$), (таб. 5.1.1).

У хворих групи порівняння були виявлені кореляційні зв'язки слабкої сили між структурними параметрами ЛШ та середнім рівнем САТ та його індексами у всі періоди доби (таб. 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Зв'язок параметрів ГЛШ із середніми рівнями САТ у різні періоди доби за даними ДМАТ у хворих групи порівняння

Параметри	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
САТ ₂₄	0,26*	0,26*	0,31*	0,14	0,30*	0,28*	0,36*
САТ _д	0,27*	0,27*	0,27*	0,19	0,33*	0,31*	0,37*
САТ _н	0,28*	0,28*	0,31*	0,11	0,30*	0,23	0,29*
В САТ ₂₄	-0,03	-0,03	0,05	0,12	0,03	0,07	0,07
В САТ _д	-0,06	-0,06	0,15	0,11	0,03	0,04	0,07
В САТ _н	0,10	0,10	0,17	0,18	0,15	0,14	0,18
СНЗ САТ	-0,07	-0,07	-0,10	-0,02	-0,06	0,01	-0,02
ІЧГ САТ ₂₄	0,25*	0,25*	0,30*	0,09	0,29*	0,24*	0,30*
ІЧГ САТ _д	0,28*	0,28*	0,25*	0,17	0,32*	0,30*	0,36*
ІЧГ САТ _н	0,25*	0,25*	0,26*	-0,4	0,21	0,14	0,19
ПГ САТ ₂₄	0,25*	0,25*	0,30*	0,19	0,31*	0,29*	0,36*
ПГ САТ _д	0,25*	0,25*	0,28*	0,19	0,31*	0,30*	0,36*
ПГ САТ _н	0,27*	0,27*	0,32*	0,10	0,30*	0,23	0,30*

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$

Серед хворих групи порівняння середній рівень САТ перевищував нормативні значення за усі періоди доби, отже індекси артеріальної гіпотензії за медіаною дорівнювали 0 і кореляційний аналіз не проводився.

При проведенні кореляційного аналізу параметрів ЛШ із рівнем ДАТ за ДМАТ у хворих основної групи був виявлений зв'язок слабкої сили середньодобового рівня ДАТ із КДР, КДО, ТЗС, ММЛШ та її індексами ($p < 0,05$). При цьому тільки зростання ММЛШ було асоційовано із підвищенням середньоденного рівня ДАТ, а зростанням ММЛШ та ІМЛШ – із підвищенням середньонічного ДАТ ($p < 0,05$). Також зростання ММЛШ було асоційовано із підвищенням індексів навантаженням тиском ($p < 0,05$) (таб. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Зв'язок параметрів ГЛШ із параметрами ДАТ у різні періоди доби за даними ДМАТ у хворих основної групи

Параметри	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
ДАТ ₂₄	0,24*	0,24*	0,18	0,34*	0,35*	0,32*	0,26*
ДАТ _д	0,20	0,20	0,10	0,21	0,22*	0,18	0,13
ДАТ _н	0,16	0,16	0,19	0,17	0,26*	0,21*	0,15
В ДАТ ₂₄	0,03	0,07	0,02	-0,09	-0,04	0,05	0,05
В ДАТ _д	0,13	0,10	0,06	-0,04	0,10	0,18	0,16
В ДАТ _н	0,02	0,19	0,00	0,05	0,08	0,09	0,12
СНЗ ДАТ	-0,10	-0,04	-0,18	-0,08	-0,24*	-0,19	-0,15
ІЧГ ДАТ ₂₄	0,23	0,13	0,14	0,19	0,28*	0,22*	0,15
ІЧГ ДАТ _д	0,20	0,12	0,08	0,21	0,24*	0,18	0,12
ІЧГ ДАТ _н	0,18	0,09	0,18	0,11	0,25*	0,19	0,13
ІПГ ДАТ ₂₄	0,22*	0,09	0,16	0,17	0,27*	0,21	0,16
ІПГ ДАТ _д	0,17	0,08	0,14	0,23*	0,24*	0,20	0,14
ІПГ ДАТ _н	0,21	0,10	0,15	0,12	0,25*	0,18	0,15
ІЧГ _т ДАТ ₂₄	-0,64*	-0,55*	0,41*	0,09	-0,16	-0,01	0,01

ГЧГ _T ДАТ _д	-0,63*	-0,55*	0,43*	0,08	-0,16	-0,01	0,01
ГЧГ _T ДАТ _н	-0,64*	-0,55*	0,37*	0,10	-0,19	-0,02	-0,001
ПГГ _T ДАТ ₂₄	-0,64*	-0,54*	0,42*	0,10	-0,15	-0,01	0,03
ПГГ _T ДАТ _д	-0,64*	-0,55*	0,42*	0,11	-0,16	-0,01	0,03
ПГГ _T ДАТ _н	-0,64*	-0,53*	0,37*	0,06	-0,19	-0,03	-0,001

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$

Зменшення КДР та КДО, але потовщення ТМШП у хворих основної групи було асоційовано із індексами артеріальної гіпотензії ДАТ ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу структурних параметрів ЛШ та показників ДАТ за даними ДМАТ у пацієнтів групи порівняння не було виявлено значущих зв'язків (таб. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Зв'язок параметрів ГЛШ із середніми рівнями ДАТ у різні періоди доби за даними ДМАТ у хворих групи порівняння

Параметри	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
ДАТ ₂₄	-0,04	-0,04	0,21	0,09	0,04	0,04	0,11
ДАТ _д	-0,02	-0,02	0,18	0,12	0,06	0,07	0,12
ДАТ _н	0,07	0,07	0,20	0,10	0,10	0,06	0,13
В ДАТ ₂₄	-0,10	-0,10	0,02	0,08	-0,02	-0,02	-0,04
В ДАТ _д	-0,10	-0,10	0,10	0,07	-0,01	-0,06	-0,06
В ДАТ _н	0,01	0,01	0,16	0,17	0,12	0,11	0,15
СНЗ ДАТ	-0,11	-0,11	-0,10	-0,06	-0,11	-0,03	-0,09
ГЧГ ДАТ ₂₄	-0,01	-0,01	0,19	0,05	0,04	0,04	0,12
ГЧГ ДАТ _д	-0,03	-0,03	0,15	0,09	0,03	0,04	0,11
ГЧГ ДАТ _н	0,07	0,07	0,19	0,02	0,09	0,04	0,11
ПГГ ДАТ ₂₄	-0,01	-0,01	0,22	0,13	0,07	0,06	0,13
ПГГ ДАТ _д	-0,04	-0,04	0,20	0,14	0,06	0,06	0,12
ПГГ ДАТ _н	0,02	0,02	0,25*	0,11	0,10	0,06	0,15

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$

Привертає увагу, що не було виявлено жодної асоціації В АТ із параметрами ЛШ у хворих обох груп (таб. 4.3.1, таб. 4.3.2, таб. 4.3.3, таб. 4.3.4).

При проведенні кореляційного аналізу ФВ ЛШ та параметрами ДМАТ у пацієнтів основної групи не було знайдено асоціацій із рівнем САТ та індексами гіпертензії, натомість був отриманий прямий кореляційний зв'язок слабкої сили із індексами гіпотензії САТ: ІЧГ_Т САТ₂₄ $r=0,38$, ІЧГ_Т САТ_д $r=0,39$, ІЧГ_Т САТ_н $r=0,35$, ІПГ_Т САТ₂₄ $r=0,38$, ІПГ_Т САТ_д $r=0,39$, ІПГ_Т САТ_н $r=0,33$ ($p < 0,05$), (рис.4.3.1).

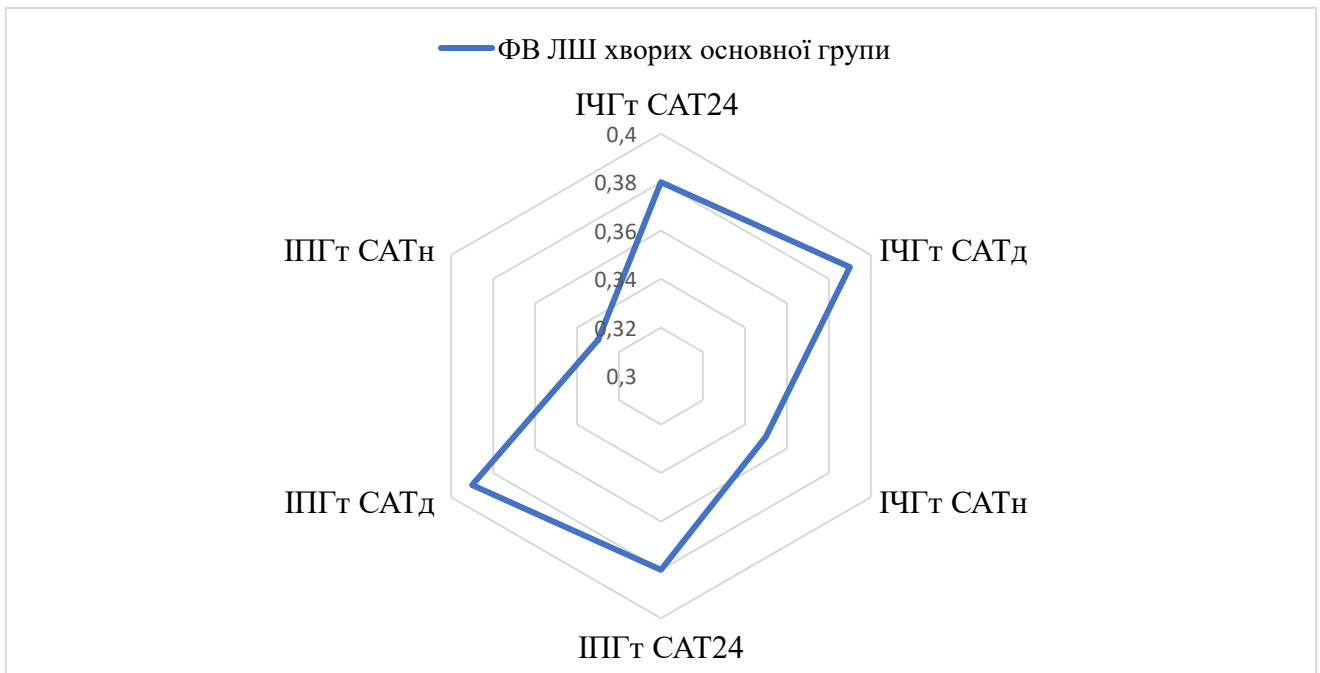


Рис. 5.1.1. Кореляційні зв'язки ФВ ЛШ хворих основної групи із індексами гіпотензії САТ.

Підвищення ФВ ЛШ у пацієнтів основної групи було асоційовано із зниженням середньодобового рівня ДАТ ($r=-0,24$, $p < 0,05$) та із зростанням індексів гіпотензії ДАТ: ІЧГ_Т ДАТ₂₄ $r=0,47$, ІЧГ_Т ДАТ_д $r=0,47$, ІЧГ_Т ДАТ_н $r=0,43$, ІПГ_Т ДАТ₂₄ $r=0,47$, ІПГ_Т ДАТ_д $r=0,46$, ІПГ_Т ДАТ_н $r=0,43$ ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу ФВ ЛШ та параметрами АТ за даними ДМАТ у пацієнтів групи порівняння був отриманий зворотній зв'язок слабкої сили із середньодобовим рівнем САТ $r=-0,19$, середньоденним $r=-0,21$ ($p>0,05$) та середньонічним $r=-0,27$ ($p<0,05$), а також зворотній зв'язок слабкої сили із індексами часу гіпертензії: ІЧГ САТ₂₄ $r=-0,28$, ІЧГ САТ_д $r=-0,31$ ($p<0,05$) та ІЧГ САТ_н $r=-0,21$ ($p>0,05$). Підвищення ФВ ЛШ у пацієнтів групи порівняння було асоційовано із зниженням середньонічного рівня ДАТ ($r=-0,24$) та зменшенням ІЧГ ДАТ_н ($r=-0,24$), ($p<0,05$).

5.2 Взаємозв'язок показників структурно–функціонального стану серця, характеристик добового профілю артеріального тиску та поліморфних генів АПФ та AGTR1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

Для оцінки впливу рівнів АТ у різні періоди доби на структурно-функціональні параметри ЛШ враховуючи I/D поліморфізм гена АПФ був проведений кореляційний аналіз (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Зв'язок параметрів ГЛШ із середніми рівнями САТ та ДАТ у різні періоди доби за даними ДМАТ в залежності від I/D поліморфізму гена АПФ у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип II (n=10)							
САТд	0,29	0,29	0,47	0,24	0,42	0,49	0,33
САТн	0,21	0,21	0,63	0,22	0,39	0,43	0,34
ДАТд	0,05	0,05	0,19	0,26	0,16	0,25	0,14
ДАТн	-0,05	-0,05	0,59	0,14	0,19	0,26	0,24
2 підгр., генотип ID (n=18)							
САТд	-0,36	-0,36	-0,09	0,08	-0,31	-0,30	-0,38
САТн	0,29	0,29	0,37	-0,01	0,34	0,43	0,17
ДАТд	-0,05	-0,05	0,01	-0,25	0,03	0,06	-0,15
ДАТн	-0,02	-0,02	0,36	0,36	-0,04	0,07	0,00
3 підгр., генотип DD (n=10)							
САТд	0,02	0,02	0,46	-0,03	0,42	0,37	0,34
САТн	0,02	0,02	0,28	-0,09	0,30	0,20	0,21
ДАТд	0,10	0,10	0,04	-0,46	0,02	-0,02	-0,05
ДАТн	0,05	0,05	0,13	-0,35	0,07	0,03	0,01

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – p<0,05.

За даними кореляційного аналізу середньоденних та середньонічних рівнів САТ і ДАТ із параметрами ГЛШ не було встановлено достовірних взаємозв'язків у пацієнтів всіх груп (табл. 5.2.1). Але при кореляційному аналізі параметрів ГЛШ та індексів навантаження тиском було виявлено асоціацію потовщення ТМШП із підвищенням індексів часу гіпертензії САТ до добу та ніч та індексу площі гіпертензії САТ за ніч у хворих із ІІ поліморфізмом гену АПФ (табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.2

Зв'язок параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском САТ у різні періоди доби за даними ДМАТ в залежності від І/Д поліморфізму гену АПФ у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип ІІ (n=10)							
ІЧГ САТ ₂₄	0,22	0,22	0,65*	0,27	0,44	0,48	0,37
ІЧГ САТ _д	0,35	0,35	0,38	0,17	0,38	0,43	0,27
ІЧГ САТ _н	0,23	0,23	0,66*	0,22	0,39	0,39	0,33
ІІГ САТ ₂₄	0,05	0,05	0,48	0,14	0,24	0,37	0,22
ІІГ САТ _д	0,14	0,14	0,45	0,24	0,33	0,47	0,31
ІІГ САТ _н	0,13	0,13	0,66*	0,24	0,37	0,44	0,37
2 підгр., генотип ІД (n=18)							
ІЧГ САТ ₂₄	-0,14	-0,14	-0,11	-0,02	-0,23	-0,17	-0,36
ІЧГ САТ _д	-0,40	-0,40	-0,04	0,14	-0,27	-0,13	-0,27
ІЧГ САТ _н	0,22	0,22	0,49	-0,01	0,43	0,50	0,28
ІІГ САТ ₂₄	-0,26	-0,26	0,11	-0,18	-0,21	-0,19	-0,33
ІІГ САТ _д	-0,52	-0,52	0,07	0,12	-0,27	-0,27	-0,29
ІІГ САТ _н	0,20	0,20	0,30	-0,18	0,17	0,25	-0,01
3 підгр., генотип DD (n=10)							
ІЧГ САТ ₂₄	-0,06	-0,06	0,52	-0,13	0,36	0,21	0,19
ІЧГ САТ _д	0,03	0,03	0,58	-0,16	0,41	0,27	0,25
ІЧГ САТ _н	0,05	0,05	0,13	-0,22	0,20	0,08	0,09

ППГ САТ ₂₄	0,01	0,01	0,47	-0,14	0,41	0,28	0,25
ППГ САТ _д	0,02	0,02	0,63	0,18	0,68*	0,61	0,55
ППГ САТ _н	-0,05	-0,05	0,41	-0,09	0,32	0,24	0,22

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – $p < 0,05$.

При проведенні кореляційного аналізу параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском у пацієнтів із ІD поліморфізмом гену АПФ не було знайдено жодних взаємозв'язків (табл. 5.2.2). У пацієнтів із DD поліморфізмом гену АПФ потовщення ТМШП було асоційовано із підвищенням значень індексів навантаження тиску, хоча ці зв'язки були недостовірні, але збільшення ММЛШ було асоційовано із збільшенням індексу площі гіпертензії САТ вдень ($p < 0,05$) (табл. 5.2.2).

За даними кореляційного аналізу індексів навантаження тиску ДАТ та параметрів ГЛШ не встановлено взаємозв'язків у пацієнтів із ІІ та DD поліморфізмом гена АПФ. У пацієнтів із ІD поліморфізмом гену АПФ збільшення ступеню ГЛШ за ІММЛШ було асоційовано із середньодобовими та середньонічними індексами часу та площі гіпертензії ДАТ (табл. 5.2.3).

Таблиця 4.4.3

Зв'язок параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском ДАТ у різні періоди доби за даними ДМАТ залежно від І/D поліморфізму гена АПФ у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип ІІ (n=10)							
ІЧГ ДАТ ₂₄	0,16	0,16	0,46	0,25	0,31	0,31	0,27
ІЧГ ДАТ _д	0,18	0,18	0,36	0,39	0,38	0,31	0,27
ІЧГ ДАТ _н	-0,33	-0,33	0,52	0,02	-0,06	0,09	0,13
ППГ ДАТ ₂₄	0,06	0,06	0,43	0,12	0,20	0,30	0,21
ППГ ДАТ _д	0,16	0,16	-0,07	0,01	0,05	0,15	-0,01

ІІГ ДАТ _н	-0,27	-0,27	0,43	-0,04	-0,09	-0,03	0,07
2 підгр., генотип ID (n=18)							
ІЧГ ДАТ ₂₄	0,16	0,16	0,02	0,20	0,27	0,54*	0,23
ІЧГ ДАТ _д	0,03	0,03	-0,00	0,33	0,17	0,44	0,20
ІЧГ ДАТ _н	0,30	0,30	0,28	-0,03	0,41	0,60*	0,30
ІІГ ДАТ ₂₄	0,08	0,08	0,25	0,18	0,30	0,59*	0,30
ІІГ ДАТ _д	-0,00	-0,00	0,09	0,32	0,18	0,47	0,23
ІІГ ДАТ _н	0,13	0,13	0,27	-0,02	0,32	0,54*	0,26
3 підгр., генотип DD (n=10)							
ІЧГ ДАТ ₂₄	-0,05	-0,05	0,29	-0,02	0,30	0,28	0,21
ІЧГ ДАТ _д	-0,04	-0,04	0,31	0,00	0,36	0,31	0,22
ІЧГ ДАТ _н	0,04	0,04	0,47	-0,02	0,41	0,46	0,40
ІІГ ДАТ ₂₄	-0,07	-0,07	0,43	-0,10	0,32	0,31	0,22
ІІГ ДАТ _д	-0,09	-0,09	0,38	-0,09	0,30	0,26	0,18
ІІГ ДАТ _н	0,04	0,04	0,47	-0,02	0,41	0,46	0,40

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – p<0,05.

За даними кореляційного аналізу В АТ та параметрів ГЛШ не встановлено взаємозв'язків у пацієнтів із ІІ поліморфізмом гена АПФ (табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.4

Зв'язок параметрів ГЛШ із варіабельністю АТ у різні періоди доби за даними ДМАТ залежно від I/D поліморфізму гена АПФ у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип ІІ (n=10)							
В САТ _д	-0,15	-0,15	-0,33	-0,13	-0,22	0,01	0,03
В САТ _н	-0,50	-0,50	-0,07	0,09	-0,28	0,09	0,11
В ДАТ _д	0,63	0,63	-0,32	0,26	0,45	0,35	0,25
В ДАТ _н	-0,48	-0,48	0,14	0,05	-0,22	0,11	0,11

2 підгр., генотип ID (n=18)							
В САТ _д	-0,80*	-0,80*	0,37	-0,03	-0,30	-0,29	-0,20
В САТ _н	0,11	0,11	0,36	-0,06	-0,26	-0,28	-0,18
В ДАТ _д	-0,53*	-0,53*	0,32	0,45	0,19	0,25	0,39
В ДАТ _н	0,06	0,06	0,31	-0,01	0,31	0,36	0,23
3 підгр., генотип DD (n=10)							
В САТ _д	-0,13	-0,13	0,53	0,64	0,73*	0,78*	0,78*
В САТ _н	-0,39	-0,39	0,69*	0,22	0,23	0,38	0,38
В ДАТ _д	0,23	0,23	0,43	0,37	0,80*	0,82*	0,82*
В ДАТ _н	0,12	0,12	0,44	0,02	0,52	0,50	0,50

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – $p < 0,05$.

У пацієнтів із ID поліморфізмом гену АПФ збільшення порожнини ЛШ було асоційовано із зниженням денної варіабельності як САТ, так і ДАТ (табл. 5.2.4). У пацієнтів із DD поліморфізмом гену АПФ потовщення ТМШП було асоційовано із підвищенням нічної В САТ, а збільшення ступеню ГЛШ за ММЛШ та його індексами було асоційовано із підвищенням денної В САТ та В ДАТ (табл. 5.2.4).

При проведенні кореляційного аналізу параметрів АТ, отриманих за допомогою ДМАТ, та ФВ ЛШ у пацієнтів із II та DD поліморфізмами гена АПФ не було знайдено жодного взаємозв'язку. У пацієнтів із ID поліморфізмом гену АПФ були встановлені прямі кореляційні взаємозв'язки середньої сили ФВ ЛШ та денної В САТ ($r=0,70$; $p < 0,05$), ІПГ₂₄ ($r=0,56$; $p < 0,05$) та ІПГ_д ($r=0,59$; $p < 0,05$), середньодобовим та середньоденним рівням ПАТ ($r=0,67$ та $r=0,63$ відповідно; $p < 0,05$).

За даними нашого дослідження II поліморфізм гена АПФ характеризувався асоціаціями потовщення ТМШП із підвищенням індексів часу гіпертензії САТ до доби та ніч та індексу площі гіпертензії САТ за ніч. ID поліморфізм гена АПФ продемонстрував взаємозв'язок збільшення ступеню ГЛШ за ІММЛШ із

середньодобовими та середньонічними індексами часу та площі гіпертензії ДАТ, а збільшення порожнини ЛШ було асоційовано із зниженням денної варіабельності як САТ, так і ДАТ. DD поліморфізм гена АПФ характеризувався асоціацією збільшення ступеню ГЛШ за ММЛШ із збільшенням індексу площі гіпертензії САТ вдень, підвищенням денної В АТ, а потовщення ТМШП було асоційовано із підвищенням нічної В САТ.

Для оцінки впливу рівнів АТ у різні періоди доби на структурно-функціональні параметри ЛШ враховуючи А1166С поліморфізм гена АGTR1 був проведений кореляційний аналіз (табл. 5.2.5).

Таблиця 5.2.5

Зв'язок параметрів ГЛШ із середніми рівнями САТ та ДАТ у різні періоди доби за даними ДМАТ враховуючи А1166С поліморфізму гена АGTR1 у пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип АА (n=18)							
САТд	-0,04	-0,04	0,26	0,15	0,20	0,24	0,17
САТн	0,15	0,15	0,47*	0,06	0,36*	0,35*	0,38
ДАТд	0,21	0,21	0,13	0,15	0,25	0,25	0,16
ДАТн	0,16	0,16	0,29	-0,02	0,23	0,18	0,11
2 підгр., генотип АС (n=12)							
САТд	0,16	0,16	0,28	-0,13	0,29	0,45	0,31
САТн	-0,12	-0,12	0,35	-0,22	0,09	0,27	0,25
ДАТд	-0,05	-0,05	0,01	-0,25	0,03	0,06	-0,15
ДАТн	-0,02	-0,02	0,36	0,36	-0,04	0,07	0,00
3 підгр., генотип СС (n=6)							
САТд	0,43	0,43	-0,31	0,83*	0,60	0,60	0,54
САТн	0,89*	0,89*	0,09	0,89*	0,89*	0,89*	0,77
ДАТд	0,77	0,77	-0,09	0,94*	0,94*	0,94*	0,83*

ДАТ _н	0,89*	0,89*	0,09	0,68	0,83*	0,83*	0,77
------------------	-------	-------	------	------	-------	-------	------

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – p<0,05.

Аналіз кореляційних зв'язків показав, що у хворих з АА генотипом гена AGTR1 лише середньонічний рівень САТ був асоційований з ТМШП, ММЛШ та ІММЛШ, а у пацієнтів із АС генотипом гена AGTR1 не було жодної асоціації між рівнем АТ за будь-який період доби та параметрами ЛШ. На відміну від пацієнтів 1 та 2 підгруп у пацієнтів із СС генотипом гена AGTR1 встановлені кореляційні зв'язки високої сили. Рівень нічного САТ та ДАТ був прямо асоційований з КДР та КДО (r=0,89, p<0,05). Збільшення ступеню ГЛШ було асоційовано перш за все з рівнем ДАТ переважно вдень, нічний рівень САТ та ДАТ також мали вплив, але менший за значенням, на зростання ТЗС, ММЛШ, ІММЛШ.

За даними кореляційного аналізу параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском САТ у пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ, із АА поліморфізмом гена AGTR1 був встановлений прямий кореляційний зв'язок між ТМШП та нічними індексами часу та площі гіпертензії САТ (табл. 5.2.6.).

Таблиця 5.2.6

Зв'язок параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском САТ у різні періоди доби за даними ДМАТ враховуючи А1166С поліморфізму гена AGTR1 у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип АА (n=18)							
ІЧГ САТ ₂₄	-0,01	-0,01	0,34	0,06	0,20	0,23	0,15
ІЧГ САТ д	-0,06	-0,06	0,28	0,10	0,18	0,25	0,17
ІЧГ САТ _н	0,11	0,11	0,49*	0,11	0,35*	0,33	0,27
ІІГ САТ ₂₄	-0,13	-0,13	0,37*	0,01	0,16	0,19	0,10
ІІГ САТ д	-0,19	-0,19	0,33	-0,01	0,16	0,21	0,13
ІІГ САТ _н	0,06	0,06	0,46*	0,11	0,27	0,28	0,20

2 підгр., генотип АС (n=12)							
ІЧГ САТ ₂₄	0,11	0,11	0,35	-0,17	0,31	0,41	0,30
ІЧГ САТ _д	0,22	0,22	0,40	-0,08	0,45	0,54	0,41
ІЧГ САТ _н	-0,09	-0,09	0,29	-0,24	0,12	0,23	0,16
ІІГ САТ ₂₄	0,09	0,09	0,47	-0,10	0,41	0,51	0,39
ІІГ САТ _д	0,15	0,15	0,40	0,13	0,49	0,56	0,43
ІІГ САТ _н	-0,11	-0,11	0,46	-0,24	0,11	0,33	0,34
3 підгр., генотип СС (n=6)							
ІЧГ САТ ₂₄	0,66	0,66	-0,43	0,83*	0,66	0,66	0,49
ІЧГ САТ _д	0,43	0,43	-0,49	0,77	0,54	0,54	0,43
ІЧГ САТ _н	0,67	0,67	0,35	0,58	0,75	0,75	0,81*
ІІГ САТ ₂₄	0,37	0,37	-0,43	0,60	0,43	0,43	0,37
ІІГ САТ _д	0,43	0,43	-0,49	0,77	0,54	0,54	0,43
ІІГ САТ _н	0,60	0,60	0,37	0,60	0,71	0,71	0,77

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – $p < 0,05$.

За даними кореляційного аналізу параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском САТ у пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ, із АС поліморфізмом гена AGTR1 не було отримано жодних взаємозв'язків. У пацієнтів із СС поліморфізмом гена AGTR1 потовщення ЗС ЛШ було асоційовано із підвищеним ІЧГ САТ₂₄, а зростання ІММЛШ, приведенного до зросту, із ІЧГ САТ_н (табл. 5.2.6).

Дані кореляційного аналізу параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском ДАТ у пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ, наведені в табл. 5.2.7.

Таблиця 5.2.7

Зв'язок параметрів ГЛШ із індексами навантаження тиском ДАТ у різні періоди доби за даними ДМАТ враховуючи А1166С поліморфізму гена AGTR1 у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r
--	-------------------------

	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип АА (n=18)							
ІЧГ ДАТ ₂₄	0,06	0,06	0,27	0,12	0,27	0,29	0,18
ІЧГ ДАТ _д	0,01	0,01	0,18	0,22	0,24	0,25	0,16
ІЧГ ДАТ _н	0,04	0,04	0,35*	-0,01	0,23	0,27	0,20
ІІГ ДАТ ₂₄	-0,04	-0,04	0,39*	0,12	0,27	0,34*	0,23
ІІГ ДАТ _д	-0,04	-0,04	0,21	0,20	0,22	0,29	0,18
ІІГ ДАТ _н	-0,00	-0,00	0,36*	-0,00	0,23	0,29	0,20
2 підгр., генотип АС (n=12)							
ІЧГ ДАТ ₂₄	-0,05	-0,05	0,19	0,28	0,33	0,34	0,09
ІЧГ ДАТ _д	-0,02	-0,02	0,13	0,05	0,20	0,25	0,01
ІЧГ ДАТ _н	-0,50	-0,50	0,54	0,21	0,05	0,23	0,19
ІІГ ДАТ ₂₄	-0,24	-0,24	0,45	0,08	0,23	0,39	0,18
ІІГ ДАТ _д	-0,02	-0,02	0,16	0,08	0,16	0,27	0,02
ІІГ ДАТ _н	-0,52	-0,52	0,63*	0,20	0,10	0,28	0,26
3 підгр., генотип СС (n=6)							
ІЧГ ДАТ ₂₄	0,26	0,26	0,14	0,83*	0,71	0,71	0,77
ІЧГ ДАТ _д	0,26	0,26	0,14	0,83*	0,71	0,71	0,77
ІЧГ ДАТ _н	0,60	0,60	0,48	0,60	0,83*	0,83*	0,94*
ІІГ ДАТ ₂₄	0,66	0,66	0,43	0,77	0,94*	0,94*	1,00
ІІГ ДАТ _д	0,37	0,37	0,08	0,77	0,77	0,77	0,83*
ІІГ ДАТ _н	0,60	0,60	0,49	0,60	0,83*	0,83*	0,94*

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – p<0,05.

У пацієнтів з АА поліморфізмом гена AGTR1 були виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки слабкої сили між ТМШП та ІЧГ ДАТ_н, ІІГ ДАТ добовим та нічним, а також ІММЛШ та ІІГ ДАТ₂₄ (табл. 4.4.7). У пацієнтів з АС поліморфізмом гена AGTR1 була виявлена асоціація потовщення МШП з підвищенням нічного ІІГ ДАТ (табл. 4.4.7). У пацієнтів з СС поліморфізмом гена AGTR1 потовщення ЗС ЛШ було асоційовано із середньодобовим та

середньоденним значеннями ІЧГ, а збільшення рівню ГЛШ за ММЛШ та його індексами із збільшенням нічних індексів навантаження тиском (табл. 4.4.7).

При проведенні кореляційного аналізу параметрів ГЛШ із В АТ у пацієнтів із АА поліморфізмом гена AGTR1 були отримані зворотні зв'язки слабкої сили КДР та КДО із денною варіабельністю САТ, прямі кореляційні зв'язки слабкої сили ТМШП та нічною В ДАТ, ТЗМ та денною В ДАТ, а також ІММЛШ та В ДАТ в усі періоди доби (табл. 5.2.8).

Таблиця 5.2.8

Зв'язок параметрів ГЛШ із варіабельністю АТ у різні періоди доби за даними ДМАТ враховуючи А1166С поліморфізму гена AGTR1 у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ

	Коефіцієнт кореляції, r						
	КДР	КДО	ТМШП	ТЗС	ММЛШ	ІММЛШ	ІММЛШ ^{2,7}
1 підгр., генотип АА (n=18)							
В САТ _д	-0,47*	-0,47*	0,11	0,11	-0,02	0,05	0,05
В САТ _н	-0,20	-0,20	0,28	0,16	0,07	0,14	0,13
В ДАТ _д	-0,11	-0,11	0,14	0,37*	0,30	0,35*	0,35
В ДАТ _н	-0,11	-0,11	0,41*	0,19	0,30	0,43*	0,39*
2 підгр., генотип АС (n=12)							
В САТ _д	-0,55	-0,55	0,70*	0,59	0,26	0,51	0,52
В САТ _н	-0,63*	-0,63*	0,69*	0,06	-0,14	0,23	0,33
В ДАТ _д	0,24	0,24	-0,03	0,55	0,45	0,38	0,13
В ДАТ _н	-0,39	-0,39	0,44	-0,24	-0,19	-0,07	0,04
3 підгр., генотип СС (n=6)							
В САТ _д	0,03	0,03	-0,37	-0,37	-0,14	-0,14	-0,09
В САТ _н	0,20	0,20	0,60	-0,03	0,14	0,14	0,26
В ДАТ _д	0,03	0,03	0,09	0,14	0,31	0,31	0,43
В ДАТ _н	0,20	0,20	0,60	-0,03	0,14	0,14	0,26

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; * – p<0,05.

У хворих на АГ, які перенесли ІМ, із АС поліморфізмом гена AGTR1 при кореляційному аналізі було знайдено асоціацію збільшення порожнини ЛШ та зниження нічної В САТ, а потовщення ТМШП було асоційовано із підвищеною В САТ в усі періоди доби (табл. 5.2.8). В той самий час не було виявлено кореляційних зв'язків варіабельності АТ та параметрів ГЛШ у хворих із СС поліморфізмом гена AGTR1 (табл. 5.2.8).

При кореляційному аналізі скоротливої функції ЛШ за ФВ із показниками тиску, отриманими за допомогою ДМАТ, було отримано наступне: у пацієнтів із АА поліморфізмом гена AGTR1 встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ФВ ЛШ та денної В САТ ($r=0,43$; $p<0,05$), слабкої сили ФВ ЛШ та денної В САТ ($r=0,43$; $p<0,05$), ІПГ САТ_д ($r=0,36$; $p<0,05$), середньоденним рівнем ПАТ ($r=0,45$; $p<0,05$), денної В ПАТ ($r=0,46$; $p<0,05$). У пацієнтів із АС поліморфізмом гена AGTR1 отриманий прямий кореляційний зв'язок середньої сили ФВ ЛШ та рівня ПАТ_д ($r=0,63$; $p<0,05$), ПАТ_н ($r=0,61$; $p<0,05$), а також В ПАТ_д ($r=0,86$; $p<0,05$). У пацієнтів із СС поліморфізмом гена AGTR1 був отриманий сильний зворотній кореляційний зв'язок ФВ ЛШ та середньонічного рівня САТ ($r=-0,83$; $p<0,05$) та ДАТ ($r=-0,83$; $p<0,05$), (рис. 5.2.1).

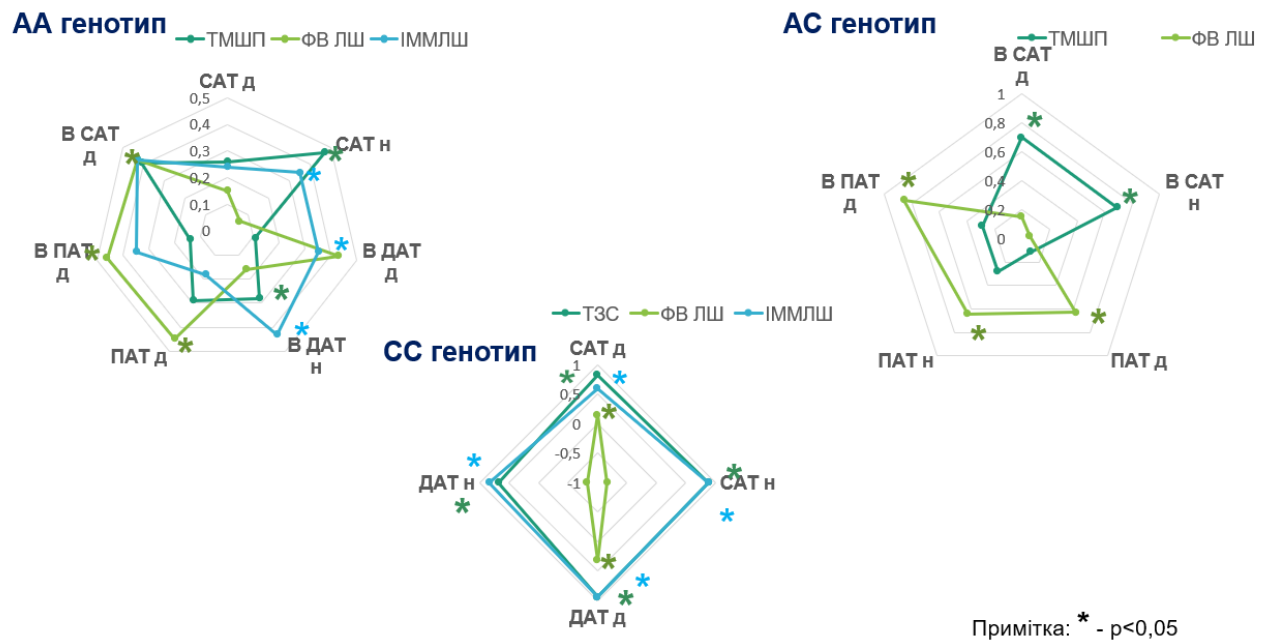


Рис. 5.2.1. Асоціації параметрів ГЛШ із рівнем АТ хворих основної групи у різні періоди доби за даними ДМАТ залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1.

Проведене дослідження демонструє, що АА поліморфізм гена AGTR1 характеризувався асоціацією збільшення ступеню ГЛШ за ТМШП, ММЛШ та ІММЛШ і підвищенням середньонічного рівня САТ та його нічними індексами навантаження тиском, а також з підвищенням В ДАТ в усі періоди доби. АС поліморфізм гена AGTR1 характеризувався асоціацією потовщення МШП з підвищенням нічного ІПГ ДАТ та підвищеною В САТ в усі періоди доби. СС поліморфізм гена AGTR1 характеризувався асоціацією збільшення ступеню ГЛШ з підвищеним середньоденним рівнем ДАТ, потовщення ЗС ЛШ було асоційовано із підвищеним ІЧГ САТ₂₄, зростання ІММЛШ, приведенного до зросту, із ІЧГ САТ_н, а зниження ФВ ЛШ було асоційовано із підвищенням середньонічним рівнем АТ.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Фурса ОВ. Стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, в залежності від поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту. Збірник тез доповідей II Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдорованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології». Рівне. 15 – 16 квітня, 2021. С. 191 -192.
2. Fursa OV. Effect of polymorphism of type 1 receptor of angiotension II in the structural condition of the left ventricle in patients with arterial hypertension after myocardial infarction. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро 19 – 20 травня 2021.
3. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості змін структурного стану лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 21.09.2021.
4. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Ремодельовання лівого шлуночка у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгреса кардіологів України. Київ. 2023.
5. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Зміни структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):187-199. DOI:10.29254/2077-4214-2023-1-168-187-199.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ ЗМІН ХАРАКТЕРИСТИК ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АТ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ, ОЦІНКИ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ ТА УСКЛАДНЕНЬ ЗА ДАНИМИ ДОВГОТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

6.1 Експертна оцінка ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за результатами ДМАТ враховуючи поліморфізм генів АПФ і AGTR1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

На другому етапі обстеження, проведеному через 38 (24,0; 48,0) місяців, спостерігалось зміни у структурі скарг. З одного боку, дещо збільшився відсоток пацієнтів основної групи - 32 (45,7%) - Δ 4,9%, які не мали скарг. В той же час, збільшився відсоток пацієнтів із скаргою на перебої у роботі серця 27 (38,6%) - Δ 17,3%. Зберіглись скарги на задишку при фізичному навантаженні у 38 (54,3%) пацієнтів, на слабкість та зниження працездатності - 25 (35,7%) хворих, на періодичний головний біль – 16 чоловіків (22,9%), напади стенокардитичного болю при фізичному навантаженні, які відповідали II або III ФК стенокардії у 13 (18,6%) чоловіків, пришвидшення серцебиття - 7 (10,0%) пацієнтів, запаморочення - 3 (4,3%), кардіалгії без зв'язку із фізичним навантаженням - 3 (4,3%) чоловіків. Серед пацієнтів групи порівняння поменшала кількість хворих, які скаржились на втомлюваність - 14 (53,8%) - Δ 9,1%, але майже не змінився відсоток хворих зі скаргами на задишку - 13 (50,0%) пацієнтів, зниження толерантності до фізичного навантаження - 12 (46,2%) чоловіків, слабкість 7 (26,9%) пацієнтів.

При антропометричному дослідженні встановлено, що ІМТ у пацієнтів обох груп залишився майже незмінним та відповідав надмірній вазі: 29,09 (26,36;

31,92) кг/м² у пацієнтів основної групи та 29,40 (27,74; 32,27) у хворих групи порівняння ($p > 0,05$).

Рівень «офісного» САТ та ДАТ був однаковий у пацієнтів обох груп та склав 140,00 (130,00; 150,00) мм рт.ст. та 90,00 (80,00; 100,00) мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$), при цьому можна відмітити достовірне зниження рівня офісного АТ за період спостереження у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

Частота серцевих скорочень за медіаною у пацієнтів основної групи становила 70,0 (64,0; 78,0) уд. за хвилину, у пацієнтів групи порівняння – 67,0 (59,0; 75,0). За даними ЕКГ в основній групі були зареєстровані такі порушення ритму: надшлуночкова екстрасистоля у 2 (2,9%) пацієнтів, шлуночкова екстрасистоля невисоких градацій у 2 (2,8%) пацієнтів, у 6 (8,6%) пацієнтів розвинулась фібриляція передсердь. У 5 (19,2%) осіб групи порівняння була зареєстрована шлуночкова екстрасистоля невисоких градацій.

Симптомна СН (стадія С) була у 100% пацієнтів основної групи, а саме: СН І стадії 2 ФК встановлено у 6 (8,6%) пацієнта, ПА 2 ФК - у 26 (37,1%), ПА 3 ФК – у 38 (54,3%) хворих. У групи порівняння СН стадії С, а саме І стадії мали 8 (30,8 %) хворих (7 (26,9 %) – І ФК і 1 (3,8 %) хворий – ІІ ФК СН), а СН ІІА стадії- 9 (34,6 %) хворих (5 (19,2 %) пацієнтів мали І ФК і 4 (15,4 %) – ІІ ФК СН). Доклінічну СН (стадія В) мали 9 (34,6%) осіб групи порівняння.

Рівень ХС у основній групі склав 4,67 (3,61; 5,44) ммоль/л, що було менше на 0,36 ммоль/л ніж при первинному обстеженні. Рівень ТГ у пацієнтів основної групи зменшився на 0,16 ммоль/л та склав 1,56 (1,22; 1,90) ммоль/л. Рівень ХС ЛПНЩ у хворих основної групи зменшився на 0,21 ммоль/л та склав 3,02 (2,43; 4,01) ммоль/л ($p > 0,05$). Рівень глюкози натще за медіаною у хворих основної групи майже не змінився та склав 5,00 (4,40; 5,84) ммоль/л. Величина швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ у хворих основної групи знизилась на 8,3 мл/хв/1,73м², але в цілому у групі була в межах норми та склала 81,02 (62,62; 100,49) мл/хв/1,73м² ($p > 0,05$).

Для оцінки ефективності АГТ хворим було проведено ДМАТ. Встановлено, що на фоні лікування у пацієнтів основної групи відбулося достовірне зниження рівня САТ, переважно вдень та індексів навантаження тиском з суттєвим зменшенням величини ІЧ САТ_д (на 27,9%) та ІІІ САТ_д (на 32,0%) ($p < 0,05$). Відзначено нормалізацію ІЧ САТ за добу і вдень у хворих основної групи, втім значення ІІІ САТ за всі періоди доби, незважаючи на суттєве та достовірне зниження, перевищували норму (табл. 6.1.1.).

Таблиця 6.1.1

**Динаміка параметрів АТ у обстежених хворих за даними ДМАТ,
Me (25%; 75%)**

Параметри	Основна група (n=70)		Група порівняння (n=26)	
	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)
САТ ₂₄ , мм рт. ст.	130,73 (121,84; 141,35)	-3,66 (-2,8)*	130,17 (122,36; 144,06)	-16,34 (-12,55)*
САТ _д , мм рт. ст.	133,63 (126,00; 144,00)	-3,55 (-2,7)*	131,83 (126,42; 144,28)	-19,60 (-14,87)*
САТ _н , мм рт. ст.	120,85 (112,54; 129,00)	-0,42 (-0,4)*	116,93 (110,40; 133,25)	-15,35 (-11,60)*
ІЧ САТ ₂₄ , %	34,13 (20,28; 63,68)	-11,16 (-27,4)*	48,98 (19,23; 79,49)	-83,3 (-62,97)*
ІЧ САТ _д , %	32,35 (12,44; 58,33)	-10,49 (-27,9)*	42,60 (18,65; 72,00)	-41,87 (-49,57)*
ІЧ САТ _н , %	46,43 (18,45; 76,47)	2,64 (6,6)	33,38 (11,11; 88,89)	-52,16 (-60,98)*
ІІІ САТ ₂₄ , мм рт. ст. × год/24 год	88,11 (32,90; 195,24)	-54,07 (-39,7)*	123,55 (26,32; 321,59)	-246,57 (-66,62)*
ІІІ САТ _д , мм рт. ст. × год/24 год	74,00 (24,00; 190,09)	-34,89 (-32,0)*	104,36 (28,03; 264,92)	-328,99 (-75,92)*
ІІІ САТ _н ,	112,00	-17,74 (-17,4)*	56,38	-233,04 (-80,52)*

мм рт. ст. × год/24 год	(35,00; 262,00)		(5,29; 305,56)	
ДАТ ₂₄ , мм рт ст	75,71 (70,00; 84,27)	-2,68 (-3,5)*	74,40 (70,55; 82,34)	-15,79 (-17,51)*
ДАТ _д , мм рт. ст	78,76 (72,04; 87,28)	-3,09 (-3,9)*	76,04 (71,32; 83,58)	-17,56 (-18,76)*
ДАТ _н , мм рт. ст.	68,19 (61,89; 75,00)	0,56 (0,8)	67,74 (61,67; 73,70)	-8,59 (-11,25)*
ІЧ ДАТ ₂₄ , %	18,41 (6,66; 37,06)	-2,38 (-11,5)*	21,14 (8,15; 50,62)	-55,04 (-72,25)*
ІЧ ДАТ _д , %	16,64 (6,78; 32,14)	-1,73 (-9,4)*	12,54 (3,83; 38,86)	-66,29 (-84,90)*
ІЧ ДАТ _н , %	21,13 (7,06; 45,83)	-7,1 (-25,2)	30,60 (3,53; 63,64)	-42,42 (-58,09)*
ІІ ДАТ ₂₄ , мм рт. ст. × год/24 год	24,31 (5,95; 67,97)	-42,7 (-68,66)	39,60 (10,56; 120,77)	-196,61 (-83,23)*
ІІ ДАТ _д , мм рт. ст. × год/24 год	21,05 (6,68; 65,00)	-6,22 (-22,8)*	31,01 (2,17; 85,60)	-217,81 (-87,54)*
ІІ ДАТ _н , мм рт. ст. × год/24 год	20,21 (3,69; 81,00)	-21,08 (-51,1)*	58,02 (9,31; 100,0)	-133,87 (-69,76)*

Примітка: *вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та обстеженні через 38 міс.

У пацієнтів групи порівняння на фоні лікування за медіаною відбулось нормалізація рівня САТ ($p < 0,05$), але, незважаючи на суттєве достовірне зниження індексів навантаження тиском, величини індексів перевищували норму (табл. 6.1.1).

Параметри ДАТ у пацієнтів основної групи значущо не змінилися, хоча і відмічалось зниження майже всіх показників, головним чином вдень ($p < 0,05$). У той самий час звертає увагу суттєве, більше ніж вдвічі, зниження ІІ ДАТ вночі (табл. 6.1.1). У пацієнтів групи порівняння відбулось нормалізація рівня ДАТ та індексів навантаження тиском (табл. 6.1.1).

Аналіз варіабельності АТ у пацієнтів основної групи через 38 міс спостереження продемонстрував тенденцію до зниження В САТ вдень та вночі, денної В ДАТ ($p > 0,05$) та зниження нічної В ДАТ ($p < 0,05$) (табл. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

**Динаміка варіабельності АТ у обстежених хворих за даними ДМАТ,
Me (25%; 75%)**

Параметри	Основна група (n=70)		Група порівняння (n=26)	
	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)
В САТ ₂₄ , мм рт. ст.	14,93 (11,39; 16,08)	0,41 (2,83)	14,14 (12,65; 16,76)	-1,59 (-10,11)
В САТ _д , мм рт. ст.	13,00 (10,72; 16,00)	-0,2 (-1,51)	13,22 (10,62; 14,83)	-0,60 (-4,34)
В САТ _н , мм рт. ст.	11,30 (9,25; 13,00)	-0,29 (-2,53)	10,00 (6,90; 12,73)	-0,68 (-6,37)
В ДАТ ₂₄ , мм рт. ст.	10,54 (9,60; 11,73)	-0,64 (-6,01)	9,50 (8,21; 11,34)	-2,18 (-18,66)
В ДАТ _д , мм рт. ст.	9,13 (8,00; 11,24)	-0,14 (-1,50)	7,55 (6,96; 10,48)	-2,06 (-21,44)
В ДАТ _н , мм рт. ст.	8,35 (7,00; 9,77)	-1,49 (-15,0)*	7,41 (6,07; 8,52)	-1,32 (-15,12)
В ПАТ ₂₄ , мм рт. ст.	9,33 (7,98; 11,00)	0,9 (10,68)	9,71 (8,46; 11,32)	-0,37 (-3,67)
В ПАТ _д , мм рт. ст.	9,55 (8,00; 11,33)	0,66 (6,91)	9,94 (8,37; 11,61)	-0,32 (-3,12)
В ПАТ _н , мм рт. ст.	6,55 (5,44; 8,00)	0,17 (2,66)	6,48 (4,93; 8,31)	-0,49 (-7,03)

Примітка: *вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та обстеженні через 38 міс.

Взагалі відбулося зниження кількості пацієнтів основної групи з підвищеною В АТ – 31 (44,3%) в цілому у групі. А от В ПАТ серед пацієнтів основної групи недостовірно збільшилась. У пацієнтів групи порівняння спостерігалась динаміка до зниження варіабельності САТ, ДАТ і ПАТ ($p > 0,05$) та відбулося зниження кількості пацієнтів із підвищеною варіабельністю до 15 (57,69%) осіб. Цікаво, що відмінностей у параметрах В АТ серед пацієнтів основної групи та чоловіків групи порівняння не було (табл. 6.1.2).

На фоні лікування відбулось зменшення кількості осіб із патологічними варіантами циркадного ритму, а саме тип *disper* був зареєстрований у 37 (52,9%)

чоловіків, non-dipper – 26 (37,1%), over-dipper - 3 (4,3%), night-peaker – 4 (5,7%). А серед пацієнтів групи порівняння структура циркадного типу САТ суттєво не змінилась: 12 (46,15%) мали циркадний тип САТ dipper, 9 (34,61%) – non-dipper, 3 (11,55%) – over-dipper, 2 (7,69%) – night-peaker.

На фоні лікування контрольовану АГ з досягненням цільового рівня АТ мали 38 (54,3%) пацієнтів. У 30 (42,9%) хворих спостерігалася систоло-діастолічна АГ, у тому числі, яка виявлялася лише за період сну – у 3 хворих (4,3%). Ізольована систолічна АГ відзначалась у 14 хворих (20,0%). Перевищення тільки діастолічного АТ було встановлено у 2 пацієнтів (2,9%). В цілому у хворих основної групи спостерігалось збільшення кількості нормотензивних суб'єктів, переважним чином за рахунок зменшення кількості пацієнтів з ізольованою систолічною АГ та з підвищенням ДАТ, але тільки 4 (5,7%) пацієнта поряд із досягненням цільового АТ мали нормалізацію циркадного ритму та варіабельності АТ.

Серед чоловіків групи порівняння цільового рівня АТ досягли 11 (42,31%) пацієнтів, серед яких тільки 3 (11,54%) пацієнтів мали нормалізацію циркадного ритму та варіабельності АТ.

За результатами ЕхоКГ (табл. 6.1.3) через 38 міс в цілому у хворих основної групи відмічено тенденцію до збільшення КДО на 4,68 мл ($p>0,05$) та тенденцію до зменшення ТЗС на 0,02 см ($p>0,05$) при достовірному потовщення ТМШП на 0,05 см. В той же час, індексовані показники ЛШ залишились майже незмінними.

Таблиця 6.1.3

**Динаміка морфо-функціональних параметрів ЛШ у обстежених хворих,
Me (25%; 75%)**

Параметри	Основна група (n=70)		Група порівняння (n=26)	
	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)
КДР, см	5,30 (5,05; 5,70)	-0,08 (-1,5)*	4,90 (4,68; 5,30)	-0,1 (-1)

іКДР	2,57 (2,44; 2,78)	-0,01 (-0,39)	2,36 (2,17; 2,53)	0
КДО, мл	135,34(118,24; 156,85)	4,68 (3,58)	112,88 (101,34; 135,34)	-5,36 (-4,53)
іКДО	66,45 (58,01; 77,40)	2,46 (3,84)	55,39 (46,20; 66,10)	0,14 (0,25)
ФВ, %	61,95 (55,24; 65,24)	-2,31 (-3,60)	66,53 (64,85; 72,52)	-3,87 (-5,50)
ТМШП, см	1,37 (1,25; 1,54)	0,05 (3,79) *	1,40 (1,34; 1,60)	-0,08 (-5,40)
ТЗС, см	1,10 (1,05; 1,20)	-0,02 (-1,79)	1,00 (1,00; 1,13)	-0,1 (-9,09)
ММЛШ, г	263,55(223,53; 321,45)	5 (1,94)	243,28 (206,37; 302,72)	-1,6 (-0,66)
ІММЛШ, г/м ²	129,70(112,30; 321,45)	0,15 (0,12)	116,69 (101,34; 140,70)	-4,55 (-3,74)
ІММЛШ ^{2,7} , г/м ^{2,7}	58,17 (47,71; 71,61)	-0,48 (0,82)	52,92 (46,14; 60,74)	0,46 (0,88)

Примітка: *вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та обстеженні через 38 міс.

У пацієнтів групи порівняння на фоні лікування навпаки відмічалась тенденція до регресу ГЛШ за рахунок зменшення КДО на 5,36 мл, ТМШП на 0,08 см та ІММЛШ на 4,55 г/м² ($p > 0,05$).

Фракція викиду ЛШ у хворих основної групи через 38 міс за медіаною мала тенденцію до зниження на 2,3% ($p > 0,05$), але в цілому у групі залишилась в нормі (табл. 6.1.3). Фракція викиду ЛШ у пацієнтів групи порівняння також мала тенденцію до зниження на 3,87% ($p > 0,05$) і залишилась в нормі (табл. 6.1.3).

Аналіз ефективності АГТ за даними ДМАТ **враховуючи I/D поліморфізм гена АПФ** продемонстрував, що у пацієнтів основної групи 1 підгрупи (генотип II) рівень САТ₂₄ зменшився на 1,23 мм рт.ст. (на фоні лікування - 124,82 (121,06; 142,00) мм рт.ст.), САТ_д на 3,21 мм рт.ст. (126,57 (122,89; 145,96) мм рт.ст.), але підвищився рівень САТ_н на 1,96 мм рт.ст. (119,21 (112,54; 126,29) мм рт.ст.) ($p > 0,05$). У пацієнтів 2 підгрупи (генотип ID) рівень САТ₂₄ зменшився на 2,94 мм рт.ст (130,73 (120,55; 131,56) мм рт.ст), САТ_д на 1,25 мм рт.ст. (132,42 (125,35; 137,00) мм рт.ст.), САТ_н на 2,25 мм рт.ст. (117,00 (109,07; 125,86) мм рт.ст.) ($p > 0,05$). У пацієнтів 3 підгрупи (генотип DD) рівень САТ₂₄ зменшився на 3,64

мм рт.ст. (на фоні лікування – 131,31 (122,98; 140,68) мм рт.ст.), САТ_д на 2,88 мм рт.ст. (136,12 (126,31; 144,00) мм рт.ст.), але незначно підвищився рівень САТ_н на 0,57 мм рт.ст. (124,67 (112,10; 124,43) мм рт.ст.) ($p>0,05$).

У пацієнтів групи порівняння 1 підгрупи рівень САТ₂₄ зменшився на 17,50 мм рт.ст. (на фоні лікування склав 124,50 (120,93; 153,52) мм рт.ст.), САТ_д на 20,11 мм рт.ст. (126,84 (122,78; 157,60) мм рт.ст.), САТ_н на 1,15 мм рт.ст. (123,55 (118,24; 134,27) мм рт.ст.) ($p>0,05$). У пацієнтів 2 підгрупи рівень САТ₂₄ зменшився на 17,81 мм рт.ст. (на фоні лікування склав 132,95 (125,20; 136,16) мм рт.ст.), САТ_д на 16,08 мм рт.ст. (139,27 (131,89; 140,0) мм рт.ст.), але не досяг цільового, а також спостерігалось надлишкове зниження рівню САТ_н на 15,75 мм рт.ст. (115,36 (107,43; 115,67) мм рт.ст.) ($p>0,05$). У пацієнтів 3 підгрупи відбулось зниження рівня САТ₂₄ на 21,59 мм рт.ст. (до 117,98 (112,26; 123,70) мм рт.ст.), САТ_д - на 28,29 мм рт.ст. (121,97 (116,07; 127,86) мм рт.ст.), САТ_н - на 22,09 мм рт.ст. (100,95 (96,31; 105,59) мм рт.ст.) ($p>0,05$).

Рівень ДАТ у пацієнтів основної групи 1 підгрупи істотно не змінився, Δ ДАТ₂₄ склала 0,28 мм рт.ст. (на фоні лікування 74,45 (72,00; 79,76) мм рт.ст.), Δ ДАТ_д склала 1,14 мм рт.ст. (77,52 (72,17; 82,82) мм рт.ст.), Δ ДАТ_н склала 2,89 мм рт.ст. (68,79 (64,92; 71,94) мм рт.ст.) ($p>0,05$). Отримано тенденцію до зниження ДАТ у пацієнтів 2 підгрупи: Δ ДАТ₂₄ склала -6,91 мм рт.ст. (на фоні лікування 74,22 (68,00; 80,79) мм рт.ст.), Δ ДАТ_д склала -6,08 мм рт.ст. (77,51 (72,04; 84,00) мм рт.ст.), Δ ДАТ_н склала -5,32 мм рт.ст. (67,23 (59,00; 70,00) мм рт.ст.) ($p>0,05$). На противагу у пацієнтів 3 підгрупи відбулось підвищення рівня ДАТ: Δ ДАТ₂₄ склала 3,89 мм рт.ст. (80,04 (71,46; 85,00) мм рт.ст.), Δ ДАТ_д склала 3,38 мм рт.ст. (83,58 (74,65; 87,28) мм рт.ст.), Δ ДАТ_н – 8,53 мм рт.ст. (72,11 (61,89; 79,81) мм рт.ст.) ($p>0,05$). В цілому, привертає увагу найвищій середній рівень САТ та ДАТ у пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ, із генотипом DD.

У пацієнтів групи порівняння 1 підгрупи реєструвалась тенденція до зниження рівня ДАТ, а саме Δ ДАТ₂₄ склала 10,38 мм рт.ст. (на фоні лікування

76,99 (73,29; 89,84) мм рт.ст.), Δ ДАТ_д склала 14,46 мм рт.ст. (79,13 (73,81; 94,32) мм рт.ст.), Δ ДАТ_н склала 5,54 мм рт.ст. (72,33 (69,65; 75,72) мм рт.ст.) ($p > 0,05$). У чоловіків 2 підгрупи групи порівняння також спостерігалась тенденція до зниження рівня ДАТ: Δ ДАТ₂₄ – 4,59 мм рт.ст. (на фоні лікування 83,08 (72,71; 84,63) мм рт.ст.), Δ ДАТ_д – 2,5 мм рт.ст. (88,69 (75,15; 89,11) мм рт.ст.), Δ ДАТ_н – 7,55 мм рт.ст. (67,00 (59,67; 71,64) мм рт.ст.) ($p > 0,05$), хоча середньодобовий та середньоденний рівень ДАТ за медіаною залишились підвищеними. Серед пацієнтів 3 підгрупи відбулося нормалізація рівня ДАТ, на фоні довготривалого лікування ДАТ₂₄ склав 71,36 мм рт.ст. (Δ 16,35 мм рт.ст.), ДАТ_д – 74,40 (68,89; 79,91) мм рт.ст. (Δ 20,01 мм рт.ст.), ДАТ_н – 58,34 мм рт.ст. (Δ 15,79 мм рт.ст.) ($p > 0,05$).

Варіабельність САТ у хворих основної групи із генотипом II мала тенденцію до зниження на 1,76 мм рт.ст. вдень (на фоні лікування склала 11,42 (10,41; 13,00) мм рт.ст.) та на 0,25 мм рт.ст. вночі (11,40 (9,00; 12,22) мм рт.ст.) ($p > 0,05$). Варіабельність САТ у хворих основної групи із генотипом ID мала тенденцію до зниження на 1,58 мм рт.ст. вдень (на фоні лікування склала 12,82 (10,28; 17,00) мм рт.ст.), але зросла на 0,09 мм рт.ст. вночі (11,00 (8,48; 12,73) мм рт.ст.) ($p > 0,05$). А от у хворих із генотипом DD спостерігалось підвищення денної В САТ на 0,78 мм рт.ст. (14,81 (11,24; 16,31) мм рт.ст.), але незначне зниження нічної В САТ на 0,32 мм рт.ст. (12,03 (9,40; 13,08) мм рт.ст.) ($p > 0,05$). У хворих групи порівняння 1 та 2 підгруп В САТ суттєво не змінилась та склала вдень 14,03 (11,82; 20,53) мм рт.ст. (Δ 0,52 мм рт.ст.) і 14,83 (10,61; 17,54) мм рт.ст. (Δ 0,57 мм рт.ст.) та вночі 11,00 (9,64; 13,78) мм рт.ст. (Δ 0,79 мм рт.ст.) і 10,93 (4,51; 13,29) мм рт.ст. (Δ 0,85 мм рт.ст.) ($p > 0,05$). А у хворих 3 підгрупи спостерігалось зниження В САТ вдень на 1,9 мм рт.ст. (та склала 10,18 (9,73; 10,62) мм рт.ст.) та вночі на 4,32 мм рт.ст. (та склала 7,34 (6,48; 8,20) мм рт.ст.) ($p > 0,05$).

Варіабельність ДАТ у чоловіків основної групи 1 підгрупи майже не змінилась та склала вдень 8,85 (7,58; 10,47) мм рт.ст. (Δ -0,41 мм рт.ст.) та вночі

8,50 (6,98; 10,14) мм рт.ст. (Δ -0,64 мм рт.ст.). Встановлено тенденцію до зниження денної В ДАТ на 1,49 мм рт.ст. (9,82 (8,00; 10,88) мм рт.ст.) та нічної В ДАТ на 1,39 мм рт.ст. (8,35 (7,06; 9,77) мм рт.ст.) у чоловіків 2 підгрупи ($p > 0,05$). У хворих основної групи 3 підгрупи денна В ДАТ майже не змінилась та склала 9,41 (8,11; 12,00) мм рт.ст. (Δ 0,17 мм рт.ст.), але спостерігалась тенденція до зниження нічної В ДАТ на 2,83 мм рт.ст. (8,57 (8,00; 9,47) мм рт.ст.) ($p > 0,05$).

При аналізі змін В ДАТ серед пацієнтів групи порівняння були отримано наступне: у пацієнтів 1 підгрупи спостерігалось підвищення як денної 10,69 (7,46; 15,62) мм рт.ст. (Δ 1,88 мм рт.ст.), так і нічної – 8,15 (7,50; 11,64) (Δ 0,61 мм рт.ст.) ($p > 0,05$). Денна В ДАТ мала тенденцію до підвищення у чоловіків 2 підгрупи та склала 13,12 мм рт.ст. (Δ 1,79 мм рт.ст.), нічна В ДАТ у цій категорії хворих залишилась підвищеною 8,19 (6,07; 8,52) мм рт.ст. (Δ 0,73 мм рт.ст.). У той час як у хворих 3 підгрупи відбулась нормалізація рівня В ДАТ, яка вдень склала 5,96 (5,63; 6,29) мм рт.ст. (Δ -3,03 мм рт.ст.), а вночі – 7,29 (6,36; 8,22) мм рт.ст. (Δ -1,5 мм рт.ст.) ($p > 0,05$).

При аналізі змін параметрів ЛШ у пацієнтів основної групи із генотипом II не було виявлено суттєвої динаміки серед лінійних та об'ємних показників, а саме КДР склав 5,30 (5,00; 5,60) см (Δ 0,04 см), КДО – 131,56 (100,33; 138,31) мл (Δ -1,44 мл), ТМШП – 1,40 (1,20; 1,60) см (Δ 0,08 см), ТЗС – 1,10 (1,10; 1,17) см (Δ -0,04 см), але було встановлено тенденцію до зменшення ММЛШ – 254,57 (213,26; 326,39) г (Δ -14,76 г), ІММЛШ – 127,76 (110,18; 149,81) г/м² (Δ -9 г/м²), ІММЛШ^{2,7} – 55,48 (45,84; 72,02) г/м^{2,7} (Δ -4,45 г/м^{2,7}) ($p > 0,05$). У пацієнтів із генотипом ID простежувалась тенденція до зростання ГЛШ, а саме КДР склав 5,30 (5,10; 5,80) см (Δ 0,06 см), КДО – 126,66 (99,26; 163,30) мл (Δ -4,00 мл), ТМШП – 1,42 (1,28; 1,60) см (Δ 0,16 см), ТЗС – 1,10 (1,00; 1,20) см (Δ -0,05 см), ММЛШ – 265,52 (205,60; 311,75) г (Δ 11,55 г), ІММЛШ – 130,78 (105,63; 158,84) г/м² (Δ 5,71 г/м²), ІММЛШ^{2,7} – 59,19 (48,40; 71,41) г/м^{2,7} (Δ 2,89 г/м^{2,7}) ($p > 0,05$). Навпаки у пацієнтів із генотипом DD була отримана тенденція до регресу ГЛШ,

так КДР склав 5,40 (5,00; 5,60) см (Δ 0,2 см), КДО – 128,38 (107,59; 153,66) мл (Δ -1,19 мл), ТМШП – 1,35 (1,23; 1,50) см (Δ 0,01 см), ТЗС – 1,10 (1,03; 1,20) см (Δ -0,01 см), ММЛШ – 237,55 (202,47; 337,54) г (Δ -25,46 г), ІММЛШ – 123,21 (104,20; 168,84) г/м² (Δ -9,63 г/м²), ІММЛШ^{2,7} – 57,20 (46,86; 75,20) г/м^{2,7} (Δ -5,37 г/м^{2,7}) ($p > 0,05$).

У пацієнтів групи порівняння із генотипом ІІ спостерігалась тенденція до розвитку ГЛШ за рахунок збільшення КДР на 0,3 см (на фоні лікування 5,20 (4,90; 6,05) см), КДО на 16,7 мл (129,51 (113,42; 188,39) мл), потовщення ТЗС на 0,05 см (1,24 (1,00; 1,44) см), відповідно збільшення ММЛШ на 35,94 г (314,43 (260,84; 388,91) г), ІММЛШ на 11 г/м² (144,62 (123,72; 179,00) г/м²), ІММЛШ^{2,7} на 7,26 г/м^{2,7} (63,00 (51,71; 87,57) г/м^{2,7}) ($p > 0,05$). При цьому не змінилась ТМШП - 1,51 (1,43; 1,73) см при первинному обстеженні та 1,52 (1,32; 1,65) см на фоні лікування ($p > 0,05$). У пацієнтів групи порівняння із генотипом ІD розмір ЛШ не змінився, так на фоні лікування КДР ЛШ склав 5,00 (4,80; 5,10) см – Δ 0 см, КДО 118,24 (107,52; 123,81) мл – Δ 0 мл та спостерігалась тенденція до регресу ГЛШ за рахунок ТМШП – 1,35 (1,35; 1,40) см – Δ 0,09 см, ТЗС – 1,10 (1,00; 1,26) см – Δ 0,1 см, зменшення ММЛШ – 240,63 (219,13; 284,50) г – Δ -39,17 г, ІММЛШ – 117,99 (115,39; 140,70) г/м² – Δ 12,94 г/м², ІММЛШ^{2,7} – 54,78 (54,00; 60,74) г/м^{2,7} – Δ 6,59 г/м^{2,7} ($p > 0,05$). У пацієнтів групи порівняння із генотипом DD спостерігалась тенденція до регресу ГЛШ, а саме зменшення КДР на 0,45 см (4,45 (4,20; 4,70) см на фоні лікування), КДО на 22,34 мл (90,47 (78,58; 102,36) мл), ТМШП на 0,03 см (1,41 (1,17; 1,66) см), ТЗС на 0,26 см (0,90 (0,80; 1,00) см), ММЛШ на 53,83 г (190,15 (134,38; 245,93) г), ІММЛШ на 32,96 г/м² (91,26 (67,60; 114,93) г/м²), ІММЛШ^{2,7} на 10,27 г/м^{2,7} (42,75 (33,65; 51,84) г/м^{2,7}) ($p > 0,05$). Привертає увагу нормальна геометрія ЛШ у всіх хворих з підгрупи.

Фракція викиду ЛШ у пацієнтів основної групи дещо знизилась та склала 63,71 (49,82; 66,23) % (Δ -1,57%) у чоловіків 1 підгрупи, 63,69 (57,97; 66,92) % (Δ -0,16%) у чоловіків 2 підгрупи та 59,88 (54,00; 63,69) % (Δ -2,68%) у чоловіків 3

підгрупи ($p > 0,05$).

Фракція викиду ЛШ у пацієнтів групи порівняння 1 підгрупи зросла на 9,43% (на фоні лікування стала 73,89 (63,62; 79,91)%), у хворих 2 підгрупи знизилась на 2,09 % (63,36 (64,85; 76,26)%) та знизилась на 2,47% у чоловіків з 3 підгрупи (68,38 (65,62; 71,13) %) ($p > 0,05$) та залишилась в нормі у пацієнтів всіх підгруп.

Аналіз ефективності АГТ за даними ДМАТ враховуючи А1166С поліморфізм гену **AGTR1** свідчить, що у пацієнтів 1 підгрупи на фоні лікування відбулося достовірне зниження САТ та ДАТ вдень за медіаною, рівень АТ вночі залишився незмінним (рис. 1). У пацієнтів 2 підгрупи рівні АТ не змінилися при обстеженні через 38 місяців. На фоні лікування у пацієнтів 3 підгрупи зареєстровано зниження рівнів АТ та встановлено достовірне зниження саме вночі ($p < 0,05$) (рис. 6.1.1).

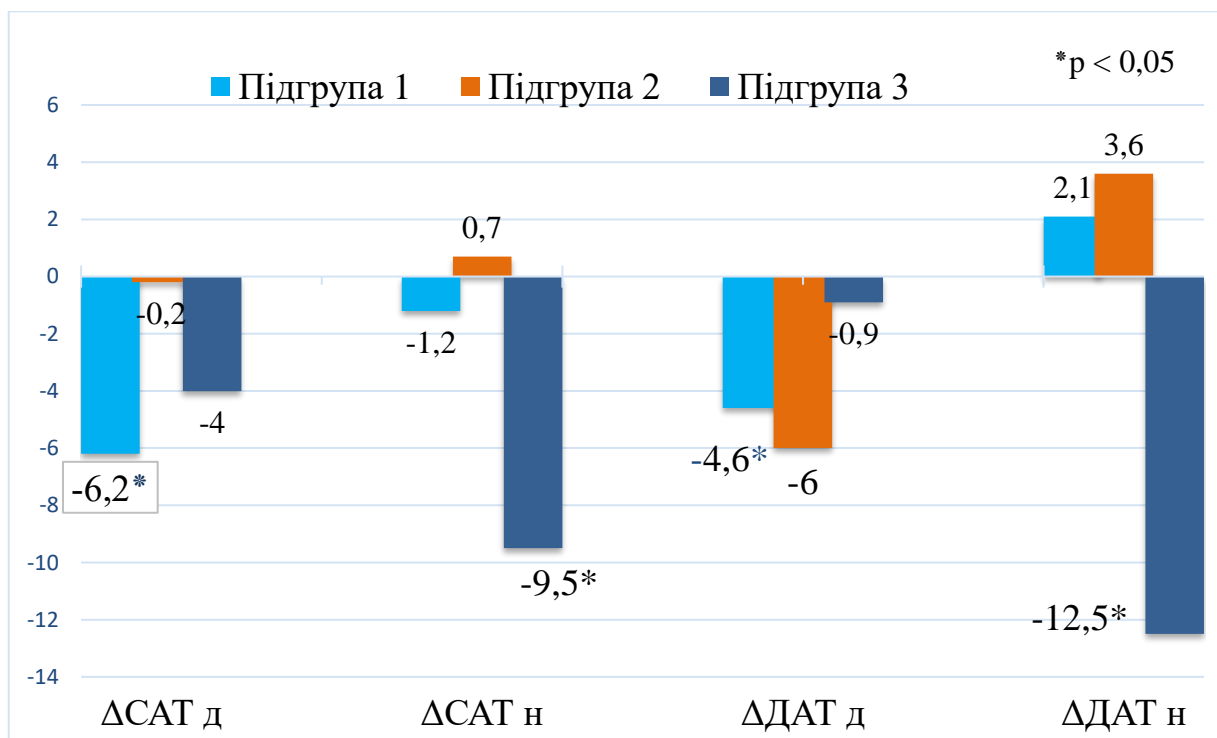


Рисунок 6.1.1. Динаміка змін рівня САТ та ДАТ у хворих на АГ, які перенесли ІМ залежно від А1166С поліморфізму гену **AGTR1**.

Аналіз змін рівня САТ та ДАТ у хворих групи порівняння продемонстрував тенденція до зниження рівня АТ у хворих 1 та 2 підгруп, а у хворих 3 підгрупи середньонічний рівень САТ мав тенденцію до підвищення, середньоденний САТ та ДАТ вдень та вночі суттєво не змінилися (рис. 6.1.2).

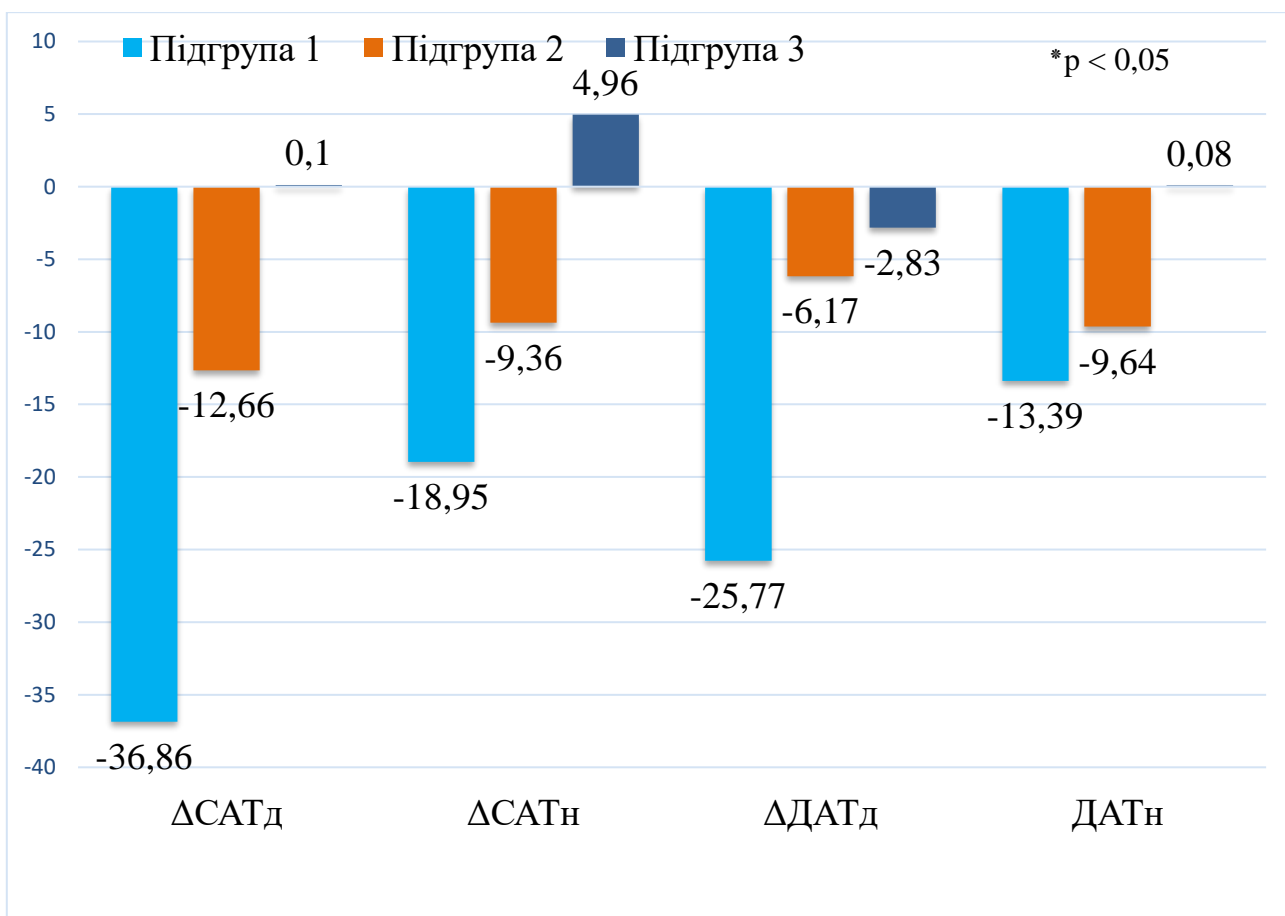


Рисунок 6.1.2. Динаміка змін рівня САТ та ДАТ у хворих групи порівняння залежно від А1166С поліморфізму гену AGTR1.

Порівняльній аналіз динаміки індексів навантаження тиском за даними ДМАТ в залежності від А1166С поліморфізму гену AGTR1 (табл. 6.1.4) дозволив виявити, що у на фоні лікування у пацієнтів 1 підгрупи встановлено зниження ІЧ САТ₂₄, ІЧ САТ_д та ІІІ САТ у всі періоди доби ($p < 0,05$), а також ІЧ САТ_н ($p > 0,05$).

Таблиця 6.1.4

Динаміка змін індексів навантаження тиском АТ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1 за даними ДМАТ, Ме (25%; 75%)

Параметри	Основна група (n=36)						Група порівняння (n=26)					
	1 підгр., генотип АА (n=18)		2 підгр., генотип АС (n=18)		3 підгр., генотип СС (n=6)		1 підгр., генотип АА (n=4)		2 підгр., генотип АС (n=4)		3 підгр., генотип СС (n=3)	
	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Дані обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)
ІЧСАТ ₂₄ %	23,31 (11,77; 42,00)	-18,89 (44,76) [§]	38,48 (21,38; 61,20)	3,13 (8,85)	40,97 (28,54; 50,57)	-20,69 (33,55)	23,40 (1,57; 47,56)	-58,52 (-71,43)	43,25 (26,70; 50,43)	-26,04 (-37,57)	87,48 (23,78; 97,82)	0,69 (0,79)
ІЧСАТ _д %	22,22 (9,81; 42,76)	-14,67 (39,77) [§]	31,58 (19,93; 70,16)	-1,64 (-4,94)	46,32 (33,90; 47,06)	-20,84 (31,03)	19,24 (2,42; 35,55)	-67,51 (-77,82)	49,55 (34,20; 60,39)	-36,94 (-42,71)	84,13 (18,65; 100,00)	-7,69 (-8,37)
ІЧСАТ _н %	19,23 (0,00; 47,46)	-7,27 (27,43)	48,15 (33,33; 76,47)	1,28 (2,73)	55,88 (29,17; 69,40)	23,79 (29,86) [§]	34,15 (0,00; 70,51)	-39,22 (-53,45)	16,79 (5,51; 22,64)	-23,71 (-58,54)	93,33 (31,57; 93,55)	4,04 (4,52)
ІІСАТ ₂₄ мм рт.ст. × год/24 год	50,47 (18,82; 99,00)	-71,31 (58,58) [§]	128,64 (57,57; 231,00)	53,17 (70,45)	122,66 (110,47; 212,67)	-106,28 (46,41)	50,42 (1,53; 109,98)	-340,76 (87,11)	110,93 (57,75; 177,27)	-155,11 (-58,30)	448,21 (26,32; 998,78)	50,35 (12,65)
ІІСАТ _д мм рт.ст. × год/24 год	42,00 (16,50; 109,55)	-44,87 (51,65) [§]	88,84 (50,18; 186,00)	-1,89 (-2,08)	158,81 (139,82; 215,06)	90,97 (36,42)	37,42 (2,35; 80,17)	-450,14 (-92,34)	139,33 (72,58; 212,53)	-212,5 (-60,40)	455,05 (28,03; 1272,20)	-57,45 (-11,21)
ІІСАТ _н мм рт.ст. × год/24 год	67,39 (0,00; 123,43)	-3,74 (5,26) [§]	104,00 (73,65; 246,92)	10,25 (10,93)	166,55 (84,00; 209,65)	-222,53 (57,19)	55,02 (0,00; 147,86)	-182,64 (-76,85)	30,65 (2,65; 56,38)	-52,42 (-63,10)	409,60 (23,78; 478,06)	99,67 (32,16)

ІЧ ДАТ ₂₄	18,56	2,08	14,78	-4,53	28,44	-15,79	12,45	-64,26	32,22	-44,05	69,23	3,28
%	(6,10; 33,98)	(12,68)	(9,07; 37,06)	(-34,09)	(6,66; 44,16)	(35,60) [§]	(0,00; 34,83)	(-83,77)	(10,29; 57,08)	(-57,75)	(33,61; 95,64)	(4,97)
ІЧ ДАТ _д	16,94	0,15	12,30	-6,83	31,24	-12,78	4,33	-80,79	39,08	-39,75	59,52	-9,52
%	(6,87; 34,30)	(0,89)	(6,48; 28,95)	(-35,70)	(8,37; 44,35)	(29,03) [§]	(0,00; 23,75)	(-94,91)	(11,53; 68,23)	(-50,43)	(22,28; 100,00)	(-13,79)
ІЧ ДАТ _н	13,12	-1,18	22,22	-6,42	25,00	-45,90	22,27	-49,51	14,83	-42,31	86,67	7,38
%	(0,00; 42,86)	(8,25)	(15,84; 35,00)	(-22,42)	(0,00; 45,83)	(64,73) [§]	(0,00; 56,42)	(-68,97)	(1,76; 35,79)	(-74,05)	(50,83; 87,10)	(9,31)
ІП ДАТ ₂₄	23,83	4,93	21,18	-17,18	67,97	-42,58	20,51	-263,63	94,57	-62,20	173,27	-32,26
ммрп.ст. × год/24 год	(6,63; 51,46)	(26,08)	(5,95; 57,00)	(-44,77)	(3,30; 84,40)	(38,52) [§]	(0,00; 76,85)	(-98,78)	(37,89; 140,93)	(-39,67)	(48,66; 408,09)	(-15,70)
ІП ДАТ _д	21,05	-0,35	14,56	-24,82	76,47	-16,1	15,35	-300,29	106,09	-65,75	180,76	-35,77
ммрп.ст. × год/24 год	(8,62; 50,58)	(1,64)	(2,89; 54,58)	(-63,03)	(4,14; 87,94)	(17,39) [§]	(0,00; 58,14)	(-95,29)	(42,83; 168,66)	(-38,26)	(31,33; 529,83)	(-16,52)
ІП ДАТ _н	14,64	-16,27	22,29	-14,05	53,00	153,82	22,64	-132,45	43,95	-63,45	154,40	-37,49
ммрп.ст. × год/24 год	(0,00; 67,86)	(52,64)	(11,25; 43,59)	(-38,66)	(0,00; 81,00)	(74,37) [§]	(0,00; 125,51)	(-85,40)	(4,65; 85,66)	(-57,47)	(75,20; 178,06)	(-19,54)

Примітки: § вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між первинним обстеженням та обстеженням через 38 міс.

У пацієнтів 2 підгрупи основної групи параметри АТ залишились фактично незмінними. У пацієнтів 3 підгрупи зареєстровано зниження індексів навантаження тиском, серед яких встановлено достовірне зниження ІЧ САТ та ІІІ САТ саме вночі ($p < 0,05$). За ІЧ ДАТ за всі періоди доби хворі 1 та 2 підгруп при первинному обстеженні вірогідно не відрізнялись, хоча ІЧ ДАТ_н у 2 підгрупі дещо перевищував норму. Величина ІІІ ДАТ за всі періоди доби у хворих 1 та 2 підгруп був у межах норми. Натомість пацієнти 3 підгрупи мали підвищені індекси навантаження тиском у всі періоди доби та достовірно відрізнялись від пацієнтів 1 та 2 підгруп саме за нічними показниками ($p < 0,05$) (табл. 6.1.4).

При аналізі індексів навантаження тиском у хворих групи порівняння встановлено тенденцію до зниження індексів як САТ, так і ДАТ у чоловіків 1 та 2 підгрупи в усі періоди доби. У пацієнтів 3 підгрупи на фоні тенденції до зниження індексів навантаження тиском вдень, було виявлено тенденцію до зростання індексів навантаження вночі ($p > 0,05$) (табл. 6.1.4).

На фоні лікування було встановлено, що у пацієнтів 1 підгрупи значення СНЗ АТ суттєво не змінились, у пацієнтів 2 підгрупи відбулося зниження СНЗ САТ на ($p > 0,05$), але залишився більший відсоток патерну САТ non-dipper. Разом з тим, в 3 групі спостерігалось підвищення та “нормалізація” СНЗ САТ (12,37 (8,49; 12,44), $p > 0,05$) та ДАТ (17,80 (17,58; 18,56), $p < 0,05$), а отже зменшилась кількість суб’єктів з несприятливими варіантами добового профілю АТ. Серед пацієнтів групи порівняння на фоні зниження середнього рівня АТ відбулось зниження СНЗ САТ та ДАТ нижче 10 за медіаною у пацієнтів 1 та 3 підгрупи, що свідчить про великий відсоток циркадного ритму non-dipper, у пацієнтів 2 підгрупи навпаки за медіаною зросла СНЗ САТ та ДАТ більше 20, а отже збільшилась кількість пацієнтів із циркадним типом over-dipper.

Динаміка варіабельності АТ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, залежно від поліморфізму А1166С гена АGTR1 за даними ДМАТ, Ме (25; 75).

Параметри	Основна група пацієнтів залежно від генотипа АGTR1					
	1 підгр., генотип АА (n=18)		2 підгр., генотип АС (n=12)		3 підгр., генотип СС (n=6)	
	Обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)	Обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)
ВСАТ _д	12,55 (10,42; 16,00)	-0,45 (-3,46)	13,44 (10,72; 15,13)	0,04 (0,29)	14,79 (12,53; 19,35)	-1,18 (-7,39)
ВСАТ _н	10,00 (8,48; 11,65)	-1,45 (-12,66)	12,97 (11,15; 13,56)	2,61 (25,19)	11,30 (10,86; 13,43)	-3,34 (-22,8)
ВДАТ _д	8,83 (8,00; 10,72)	-0,05 (-0,56)	9,20 (7,96; 11,31)	-0,12 (-1,29)	10,99 (9,73; 11,70)	-0,14 (-1,26)
ВДАТ _н	8,00 (6,80; 9,00)	-1,29 (-13,88)*	9,23 (7,42; 9,99)	-0,73 (-7,33)	9,83 (8,40; 9,98)	-2,27 (-18,76)*

Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та обстеженні через 38 місяців.

На фоні лікування у пацієнтів основної групи спостерігалась тенденція до зниження ВСАТ вдень та вночі та денної ВДАТ. В той же час встановлено зниження саме нічної ВДАТ до норми у пацієнтів 1 та 3 підгрупи ($p < 0,05$) залежно від поліморфізму А1166С гена АGTR1. У пацієнтів 2 підгрупи спостерігалось недостовірне зниження ВДАТ_н до нормального рівня. Взагалі відбулося зниження кількості пацієнтів з підвищеною ВАТ – 10 (27,8%) в цілому у групі, зокрема у 5 (27,8%) пацієнтів 1 підгрупи була підвищена ВСАТ_д та у 1 (5,6%) пацієнта ВДАТ_н. Серед пацієнтів 2 підгрупи лише у 4 (33,3%) хворих було виявлено підвищення ВСАТ_д та у 1 (8,3%) з них ВСАТ_н. Серед пацієнтів 3 підгрупи підвищення ВСАТ_д було виявлено у 2 (33,3%) пацієнтів та підвищення ВСАТ_н у 1 (16,7%) з них.

Денна В САТ у пацієнтів групи порівняння 1 підгрупи мала тенденцію до нормалізації, а саме знизилась на 1,97 мм рт.ст. та склала 12,42 (9,75; 20,53) мм рт.ст., нічна В САТ знизилась на 3,61 мм рт.ст. та склала 8,71 (5,49; 11,00) мм

рт.ст. ($p>0,05$). Денна та нічна В САТ у пацієнтів 2 підгрупи майже не змінилась та склала 12,79 (10,17; 18,06) мм рт.ст. ($\Delta 1,28$ мм рт.ст.) та 9,56 (6,33; 14,06) мм рт.ст. ($\Delta -0,37$ мм рт.ст.) відповідно ($p>0,05$). У хворих 3 підгрупи В САТ вдень залишилась підвищеною 13,85 (9,78; 17,54) мм рт.ст. ($\Delta -0,48$ мм рт.ст.), а вночі мала тенденцію до підвищення на 3,2 мм рт.ст. та склала 13,20 (8,33; 16,51) мм рт.ст. ($p>0,05$)

При оцінці ефективності стандартизованої терапії, призначеної після перенесеного ІМ, з урахуванням поліморфізма А1166С гена AGTR1 встановлено, що серед пацієнтів 1 підгрупи 66,7% хворих досягли цільових рівнів АТ, 22,2% мали систоло-діастолічну АГ та 11,1% - ізольовану САГ. Відсоток хворих із контрольованою АГ у 2 підгрупі не змінився та склав 33,3%, зменшилась кількість хворих із ізольованим підвищенням САТ (16,7%) або ДАТ (8,3%), відповідно відносно збільшився відсоток хворих із систоло-діастолічною АГ. Серед пацієнтів 3 підгрупи 33,3% хворих досягли цільових рівнів АТ, недостатній контроль АГ залишився у 66,7% хворих, а саме наявність систоло-діастолічної АГ у 50%, відсоток хворих із ізольованим підвищенням ДАТ залишився незмінним.

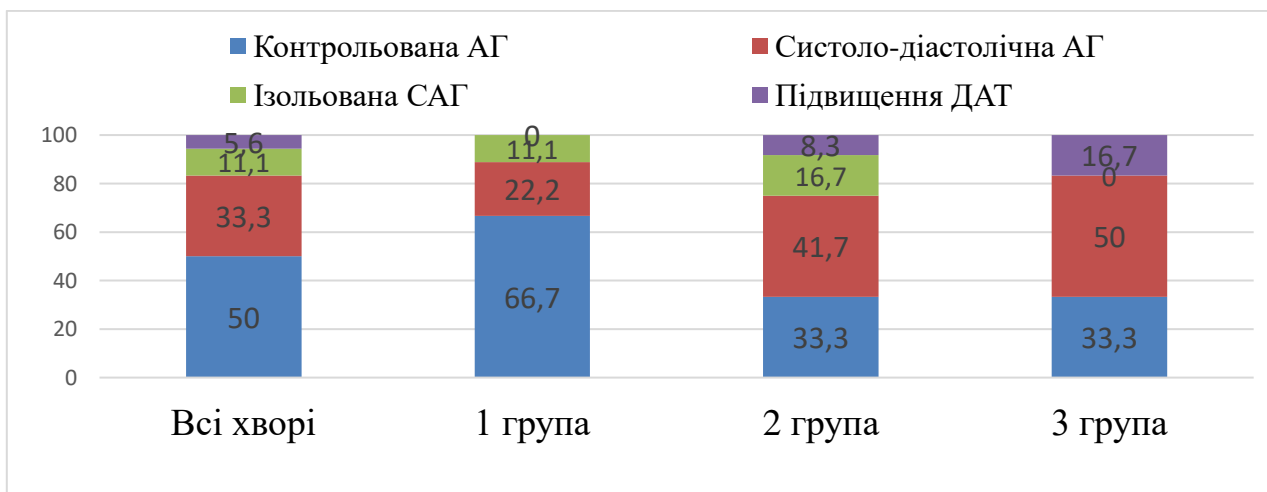


Рисунок 6.1.4. Розподіл пацієнтів основної групи за рівнями АТ за даними ДМАТ з урахуванням від А1166С поліморфізму гена AGTR1 при обстеженні через 38 місяців (%).

Серед пацієнтів групи порівняння цільового рівня АТ досягли 11 (42,31%) пацієнтів, систоло-діастолічну АГ була у 10 (38,46%), ізольоване підвищення САТ – у 5 (19,23%) пацієнтів.

При проведенні обстеження через 38 міс у пацієнтів основної групи 1 підгрупи було зареєстровано достовірне збільшення КДР, КДО та їх індексів, хоча й дані параметри залишились в нормальному діапазоні. Фракція викиду ЛШ суттєво не змінилась (табл. 6.1.4).

Таблиця 6.1.4

Динаміка морфо-функціональних параметрів ЛШ у хворих на АГ, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від А1166С поліморфізму гена AGTR1, Me (25%; 75%)

Параметри	Обстеження	Основна група пацієнтів враховуючи генотипи AGTR1		
		1 підгр., генотип AA (n=18)	2 підгр., генотип AC (n=12)	3 підгр., генотип CC (n=6)
КДР, см	первинне	5,28 (4,62; 5,54)	5,16 (4,89; 5,50)	4,98 (4,63; 5,97)
	через 38 міс	5,35 (5,12; 5,60) §	5,10 (5,00; 5,40)	5,80 (5,10; 6,07)
іКДР	первинне	2,56 (2,33; 2,75)	2,57 (2,42; 2,72)	2,42 (2,28; 2,82)
	через 38 міс	2,65 (2,49; 2,83) §	2,46 (2,43; 2,66)	2,52 (2,49; 2,95)
КДО, мл	первинне	133,88 (98,33; 149,90)	127,24 (112,28; 147,42)	116,88 (99,09; 178,57)
	через 38 міс	138,33 (124,94; 153,66) §	123,87 (118,24; 141,31)	166,56 (123,81; 184,83)
іКДО	первинне	67,16 (49,68; 74,74)	60,60 (56,78; 74,68)	56,83 (48,30; 83,95)
	через 38 міс	68,92 (60,90; 78,19)§	62,90 (57,10; 69,00)	76,59 (59,00; 84,80)
ФВ, %	первинне	64,26 (57,95; 68,22)	62,54 (57,05; 68,69)	67,60 (55,35; 71,26)
	через 38 міс	63,53 (54,45; 65,69)	61,29 (58,45; 64,35)	46,50 (45,38; 66,92)
ТМШП, см	первинне	1,26 (1,20; 1,49)	1,37 (1,26; 1,55)	1,69 (1,29; 1,83) *
	через 38 міс	1,33 (1,20; 1,50) §	1,38 (1,26; 1,56) §	1,70 (1,41; 1,75) *
ТЗС, см	первинне	1,10 (1,00; 1,20)	1,15 (1,10; 1,30)	1,25 (1,06; 1,42)
	через 38 міс	1,10 (1,05; 1,20)	1,10 (1,05; 1,20)	1,14 (1,10; 1,20)

ММЛШ, г	первинне	241,60 (206,71; 280,35)	273,50 (228,28; 299,54)	318,47 (258,11; 431,27)
	через 38 міс	268,67 (225,15; 304,70)	257,44 (224,17; 311,63)	331,28 (327,38; 404,90) #
ІММЛШ, г/м ²	первинне	118,46 (106,09; 144,43)	142,47 (114,51; 151,47)	154,86 (131,69; 196,65)*
	через 38 міс	135,58 (113,17; 156,71) §	124,63 (106,42; 138,72)	167,77 (161,00; 168,66) #
ІММЛШ ^{2,7} , г/м ^{2,7}	первинне	55,30 (47,77; 63,98)	61,42 (49,75; 67,93)	72,65 (58,74; 90,91)
	через 38 міс	61,16 (51,26; 72,36)	56,82 (49,23; 70,94)	76,96 (72,00; 82,82) #

Примітки: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA і CC,
вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами AA і CC та AC і CC,
§- вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та через 38 місяців.

Привертає увагу достовірне потовщення ТМШП на 0,07 см за медіаною при незмінній ТЗС та достовірний приріст ІММЛШ на 17,12 г/м², незважаючи на досягнення цільових рівнів АТ. У пацієнтів 2 групи зареєстровано зменшення гемодинамічних параметрів ЛШ (КДР, іКДР та КДО), а також зменшення ТЗС на 0,05 см та зменшення ІММЛШ на 17,84 г/м² за медіаною при незмінній ФВ ЛШ. Хоча вказані зміни були недостовірні, вони ілюструють тенденцію до регресу ГЛШ при досягненні цільових рівнів АТ та очікувану відповідь на довготривалу АГТ. У пацієнтів 3 групи було зареєстровано тенденцію до негативних змін гемодинамічних параметрів ЛШ за медіаною, а саме приріст КДР на 0,82 см, іКДР на 0,10, КДО на 49,68 мл та іКДО на 19,76, зменшення ФВ ЛШ на 21,10 % ($p > 0,05$). За рахунок дилатації ЛШ у пацієнтів 3 групи недостовірно збільшились ММЛШ на 12,81 г, ІММЛШ на 12,91 г/м² та ІММЛШ^{2,7} на 4,31 г/м² незважаючи на тенденцію до регресу ГЛШ за товщиною стінок (недостовірне зменшення ТЗС

на 0,11 см). Але при обстеженні через 38 міс хворі 1 та 2 групи достовірно відрізнялись від хворих 3 групи за ММЛШ, ІММЛШ та ІММЛШ^{2,7}.

У хворих групи порівняння 1 підгрупи КДР та КДО залишились незмінними (5,00 (4,75; 6,05) см та 118,51 (104,94; 188,39) мл), спостерігалась тенденція до потовщення ТМШП на 0,06 см (1,52 (1,42; 1,63) см при повторному обстеженні), тенденція до регресу ТЗС на 0,13 см (1,05 (1,00; 1,24) см), але в цілому параметри ГЛШ значуще не змінилися (Δ ММЛШ -2,09г, Δ ІММЛШ 1,94г/м², Δ ІММЛШ^{2,7} 0 г/м^{2,7}) ($p > 0,05$). У пацієнтів 2 підгрупи на фоні тенденції до збільшення порожнини ЛШ (Δ КДР 0,15 см та Δ КДО 8,21 мл) отримана тенденція до регресу ГЛШ за товщиною МШП (Δ -0,18 см) та ЗС (Δ -0,10 см), відповідно і зменшення ММЛШ (Δ -43,47 г), ІММЛШ (Δ -22,44 г/м²), ІММЛШ^{2,7} (Δ -7,39 г/м^{2,7}) ($p > 0,05$). У пацієнтів 3 підгрупи на фоні тенденції до зменшення порожнини ЛШ (Δ КДР -0,20 см та Δ КДО -10,25 мл) отримана тенденція до прогресування ГЛШ за товщиною МШП (Δ 0,11 см) та ЗС (Δ 0,23 см), відповідно і збільшення ММЛШ (Δ 4,91 г), ІММЛШ (Δ 2,07 г/м²), ІММЛШ^{2,7} (Δ 2,56 г/м^{2,7}) ($p > 0,05$). Фракція викиду ЛШ пацієнтів всіх підгруп групи порівняння суттєво не змінилась, окрім хворих на АГ з ІМ анамнезі з генотипом СС, у яких отримано тенденцію до зниження ФВ ЛШ на 21,2% (Δ -31,2%) (рис. 6.1.5).

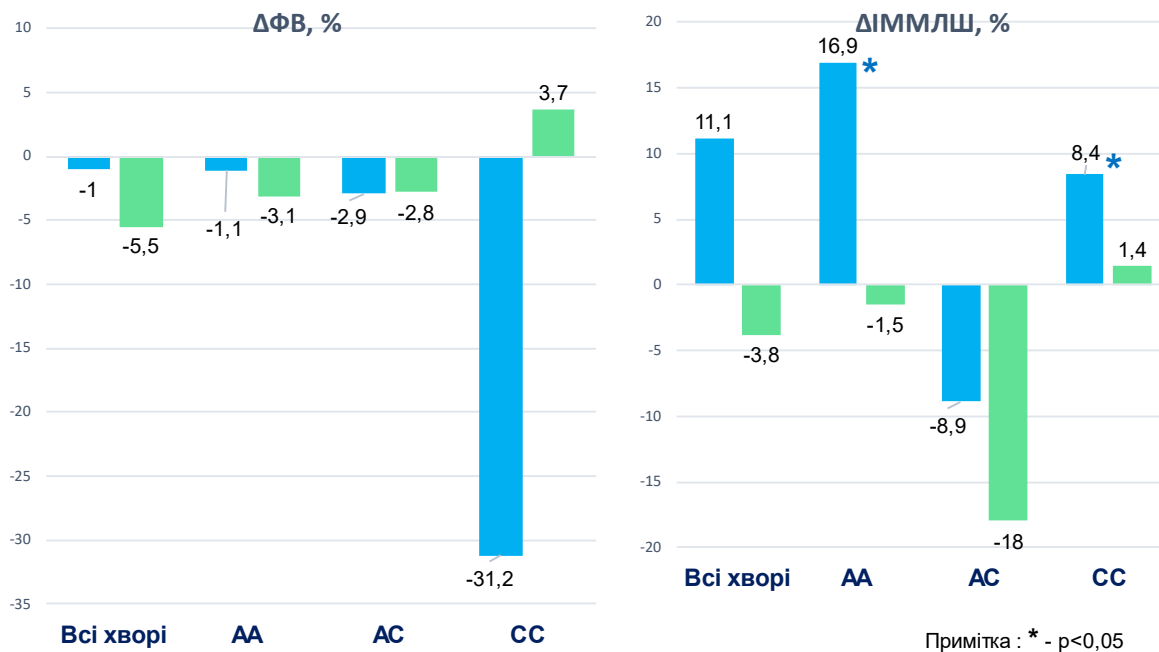


Рис. 6.1.5. Динаміка ІММЛШ та ФВ ЛШ у групах дослідження залежно від А1166С поліморфізму гена АТ1R за результатами довготривалого спостереження.

Пацієнти із СС генотипом гену рецепторів ангіотензину II типу 1 з АГ незалежно від наявності ІМ в анамнезі демонструють вкрай несприятливий перебіг АГ, а саме найбільший середньонічний рівень артеріального тиску, який асоційований із найвищими значеннями параметрів ремоделювання лівого шлуночка. У пацієнтів з перенесеним ІМ встановлено погіршення систолічної функції ЛШ, а саме зниження ФВ ЛШ на 31,2%.

6.2 Оцінка частоти серцево-судинних ускладнень через 38 місяців спостереження та прогнозування виникнення подій у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда

За період спостереження у 28 (16,1%) хворих основної групи були встановлені наступні клінічні події: процедура реваскуляризації (n=6, 21,4%), встановлення діагнозу ЦД (n=3, 10,7%), випадок венозного тромбозу (n=2, 7,1%), повторний ІМ (n=1, 3,6%), початок стенокардії (n=3, 10,7%), розвинення фібриляції передсердь (n=6, 21,4%), виявлення клінічно значущого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок (n=5, 17,9%), інсульт (n=1, 3,6%), випадок СССВ та імплантація ЕКС (n=1, 3,6%). Померло 4 (5,7% з хворих основної групи), 1 з них від інсульту та 3 від інших причин (рис.6.2.1).

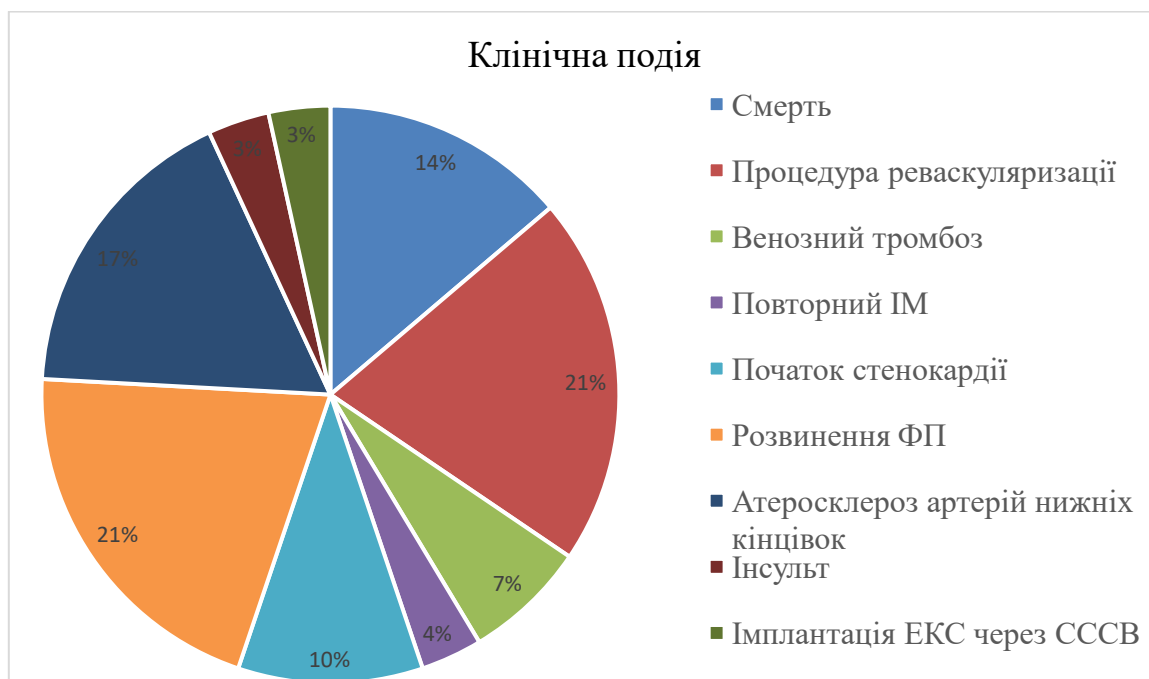


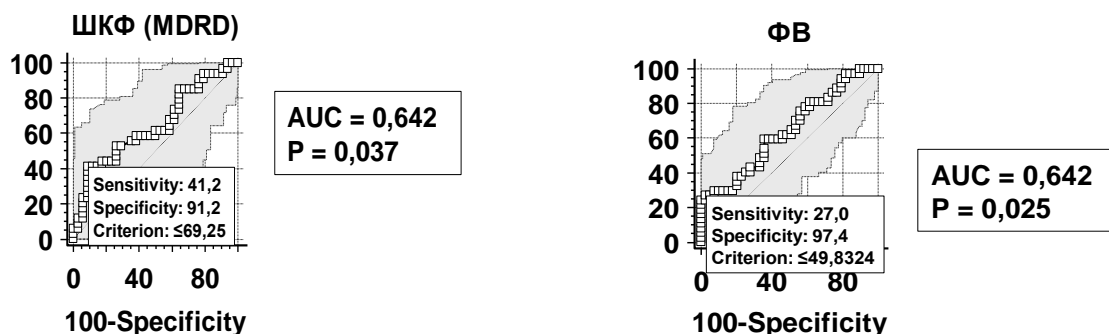
Рисунок 6.2.1. Структура клінічних подій у пацієнтів основної групи за період спостереження.

За період спостереження клінічні події було зафіксовано у 8 (11,4%) хворих групи порівняння: 5 (62,5%) пацієнтів перенесли ГПМК (один з летальним

наслідком), у 2 (25,0%) пацієнтів розвинулась ФП, у 1 (12,5%) пацієнта виникла стенокардія.

За результатами ROC-аналізу була визначена предиктивна цінність показників стану ССС, отриманих при обстеженні пацієнтів, щодо виникнення кардіоваскулярних ускладнень, в тому числі фатальних.

Ризик виникнення ССУ продемонстрували: рівень ДАТof 85 мм рт.ст. та більше (площа під кривою $0,657 \pm 0,063$; 95 % довірчий інтервал $0,534-0,780$; чутливість 67,6%; специфічність 63,2 %; $p=0,012$), зниження ШКФ нижче ніж $69,25 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ (площа під кривою $0,642 \pm 0,068$; 95 % довірчий інтервал $0,509-0,775$; чутливість 41,2%; специфічність 91,2 %; $p=0,03$), ФВ ЛШ нижче $49,83\%$ (площа під кривою $0,642 \pm 0,063$; 95 % довірчий інтервал $0,518-0,767$; чутливість 27,0%; специфічність 97,4%; $p=0,025$), площа ЛП більше ніж $18,2 \text{ см}^2$ (площа під кривою $0,733 \pm 0,090$; 95 % довірчий інтервал $0,556-0,910$; чутливість 61,9%; специфічність 80,0%; $p=0,010$), збільшення індексу площі ЛП більше $8,71$ (площа під кривою $0,628 \pm 0,062$; 95 % довірчий інтервал $0,505-0,750$; чутливість 43,2%; специфічність 88,6%; $p=0,041$), наявність діастолічної дисфункції (площа під кривою $0,625 \pm 0,049$; 95 % довірчий інтервал $0,595-0,720$; чутливість 86,5%; специфічність 38,5%; $p=0,010$), зниження дельта S до $26,53\%$ та менше (площа під кривою $0,646 \pm 0,063$; 95 % довірчий інтервал $0,522-0,770$; чутливість 29,7%; специфічність 94,9%; $p=0,021$) (рис. 6.2.2.)



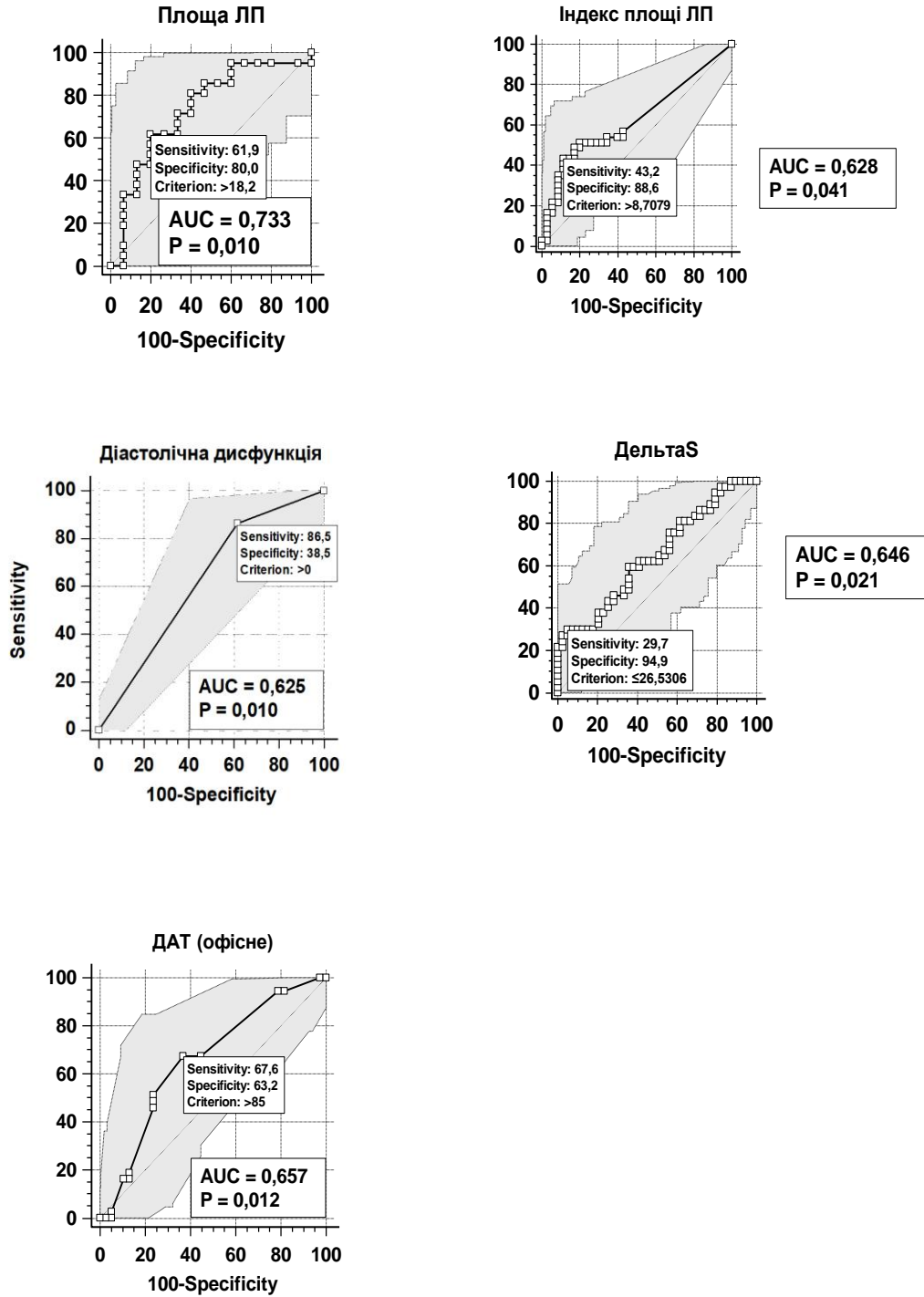


Рисунок 6.2.2. Предиктивна цінність деяких показників стану серцево-судинної системи, отриманих при обстеженні пацієнтів на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда.

Для прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, була побудована математична модель.

Моделювання базувалось на даних 42 хворих на АГ, які перенесли ІМ, розподілених на 2 групи: 1 групу склали 15 хворих, в яких за період довготривалого спостереження зафіксовано кардіо-васкулярні події (смерть, повторний інфаркт, інсульт, реваскуляризація міокарду, венозний тромбоз, початок стенокардії, розвинення ФП, клінічно значущий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, імплантація ЕКС через СССВ); інших 27 хворих на АГ, які перенесли ІМ, але за 38 міс спостереження не мали серцево-судинних ускладнень (ССУ) віднесли у 2 групу.

За результатами кореляційного аналізу статистично значущих зв'язків характеристик перебігу АГ, структурно-функціонального стану серця та судин, поліморфізму генів АПФ, даних моніторингу ДМАТ з розвитком кардіо-васкулярних подій у обстежених хворих було виділено 9 показників, які можуть виступати предикторами для прогнозування ризику розвитку ССУ у хворих на АГ, які перенесли ІМ (табл. 6.2.1).

Таблиця 6.2.1

Характеристики предикторів серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда

Показник, одиниці виміру	Кореляційний аналіз	ROC-аналіз				Проста логістична регресія
		г	AUC (95% ДІ)	Критерій	Індекс Йодена	
САТ оф, мм рт. ст.	0,478 ***	0,785 *** (0,631; 0,897)	> 155	0,556	66,7; 88,9	16,0 *** (3,2; 80,1)
ДАТ оф, мм рт. ст.	0,498 ***	0,795 *** (0,642; 0,904)	> 85	0,57	86,7; 70,4	15,4 *** (2,8; 84,7)
В ПАТд, мм рт.ст.	0,390 *	0,735 ** (0,576; 0,859)	> 8,36	0,422	86,7; 55,6	8,1 * (1,5; 43,2)
КСО, мл	0,378 *	0,727 ** (0,568; 0,853)	> 41,6	0,357	80,0; 55,6	5,0 * (1,1; 21,9)

КДО/ММЛШ, мл/г	0,355 *	0,736 ** (0,577; 0,860)	> 0,4	0,378	93,3; 44,4	11,2 * (1,3; 97,7)
ФВ,%	-0,379 *	0,728 ** (0,569; 0,854)	< 62,7	0,407	66,7; 74,1	5,7 * (1,4; 22,6)
ΔS, %	-0,342 *	0,706 * (0,546; 0,836)	≤ 34	0,370	66,7; 70,4	4,7 * (1,2; 18,4)
Діастолічна дисфункція	0,284	0,637 * (0,474; 0,780)	так	0,274	86,7; 40,7	4,5 (0,84; 23,9)
ШКФ (MDRD), мл/хв/1,73 м ²	-0,318 *	0,691* (0,530; 0,824)	< 67,5	0,393	46,7; 92,6	10,9 ** (1,9; 63,7)

Примітка: рівень статистичної значущості показника: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

За допомогою ROC-аналізу і простої логістичної регресії оцінено прогностичний потенціал виділених ймовірних предикторів (за величиною площі під ROC-кривою - AUC), обчислено дискримінаційний критерій віднесення пацієнтів до 1 чи 2 групи (точка відсікання – cut-off point), виходячи з найкращого співвідношення між показниками чутливості (Se) і специфічності (Sp) за індексом Youden, та показник відношення шансів (OR) розвитку ускладнення.

Аналіз даних табл. 6.2.1 показав, що несприятливий прогноз перебігу АГ у хворих, які перенесли ІМ, достовірно асоціюється з підвищеним рівнем офісних САТ ($r=0,478$, $p < 0,001$) та ДАТ ($r=0,498$, $p < 0,001$), підвищенням денної варіабельності ПАТ ($r=0,390$, $p=0,011$), збільшенням КСО ($r=0,378$, $p=0,014$), збільшенням співвідношення КДО/ММЛШ ($r=0,355$, $p=0,021$), та зниженими рівнями ФВ ($r= -0,379$, $p=0,013$) і ΔS ($r= -0,342$, $p=0,026$) за даними ЕхоКГ та ШКФ ($r= -0,318$, $p=0,040$). За результатами ROC-аналізу усі вищезазначені показники, окрім ШКФ, мають хороший прогностичний потенціал (AUC від 0,7 до 0,8). Прогностична цінність ШКФ і діастолічної дисфункції для прогнозування серцево-судинних ускладнень – середня (AUC від 0,6 до 0,7).

Задля покращення прогностичних характеристик виділених предикторів і визначення ступеня ризику розвитку ССУ у обстежених хворих було побудовано

багатофакторну модель. Математична модель є шкалою бальних оцінок (діагностичних коефіцієнтів – ДК) для кожного предиктора, розрахованих за умовами дискримінаційного критерію, методика Вальда (табл. 6.2.2). Виключення з моделі бальної оцінки показників САТ, ΔS та КСО пов'язано із їхньою закономірно сильною кореляцією між собою (мультиколінеарність): показників САТ з рівнем ДАТ ($r= 0,876, p<0,001$), ΔS з ФВ ($r= 0,977, p<0,001$), ΔS з КСО ($r= -0,778, p<0,001$), ФВ з КСО ($r= -0,775, p<0,001$)).

Імовірність (P) розвитку серцево-судинних ускладнень у хворого на АГ, який переніс ІМ, оцінювали за рівнянням логістичної регресії (формули 6.2.1 та 6.2.2), де аргументом є сума ДК за 6 показниками (ДАТ_{оф}, наявність діастолічної дисфункції, КДО/ ММЛШ, денна варіабельність ПАТ, ШКФ, ФВ).

$$P = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)}; \quad (6.2.1)$$

$$y = -5,9236 + 0,4591 * x \quad (6.2.2)$$

де P – теоретична імовірність розвитку ускладнень,
x - сума ДК.

Згідно із результатами математичного моделювання підвищення офісного ДАТ у пацієнта понад 85 мм рт. ст. оцінюється у 4,7 балів, стандартного відхилення ПАТ за день > 8,36 мм рт.ст. - у 2.9 балів, співвідношення КДО/ММЛШ > 0,4 мл/г – у 2,3 бали, зниження ФВ ЛШ менше 62,7% - у 4,1 бал, зниження ШКФ менше 67,5 мл/хв/1,73 м² – у 8 балів, наявність діастолічної дисфункції - у 1,7 балів (табл. 6.2.2).

Математична модель бальної оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ, які перенесли інфаркт міокарда

Показник	Дискримінаційний критерій	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
ДАТ оф, мм рт. ст.	> 85	4,7
Діастолічна дисфункція ЛШ	наявність	1,7
КДО/ ММЛШ, мл/г	> 0,4	2,3
В ПАТд, мм рт. ст.	> 8,36	2,9
ШКФ, мл/хв/1,73	< 67,5	8,0
ФВ ЛШ, %	< 62,7	4,1
Сума ДК: мінімальна - 0, максимальна -23,7		
Характеристики логістичної регресії оцінки ризику		
Рівняння	$P = \exp(-5,9236 + 0,4591 * \Sigma \text{ДК}) / (1 + \exp(-5,9236 + 0,4591 * \Sigma \text{ДК}))$	
Адекватність (за критерієм χ^2)	$\chi^2 = 30,26, p < 0,001$	
Тест згоди Хосмера-Лемешова	$\chi^2 = 7,23, p = 0,405$	
Прогностична якість (за ROC-аналізом)	AUC=0,938 (0,818; 0,989), $p < 0,001$, дискримінаційний критерій $\Sigma \text{ДК} > 12,6$, чутливість – Se=86,7%, специфічність – Sp=92,6%, діагностична ефективність – De=90,5%	

Характеристики якості побудованої моделі логістичної регресії за сумарною бальною оцінкою 6 показників, представлені у табл. 6.2.2, свідчать про

її адекватність (відповідність властивостям об'єкту моделювання з прийнятною точністю) за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=30,26$, $p<0,001$), добру узгодженість між прогнозованим за моделлю і реально зафіксованим результатом за тестом згоди Хосмера-Лемешова ($\chi^2=7,23$, $p=0,405$), а також про відмінну прогностичну цінність моделі за ROC-аналізом ($AUC=0,938$ (0,818; 0,989), $p<0,001$).

Оптимальним дискримінаційним критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику несприятливого перебігу АГ є сума ДК понад 12,6 балів при імовірності $P > 0,47$ (рис. 6.2.3). За таких умов модель забезпечує точність прогнозування (діагностичну ефективність) на рівні 90,5%, чутливість – 86,7%, специфічність – 92,6%.

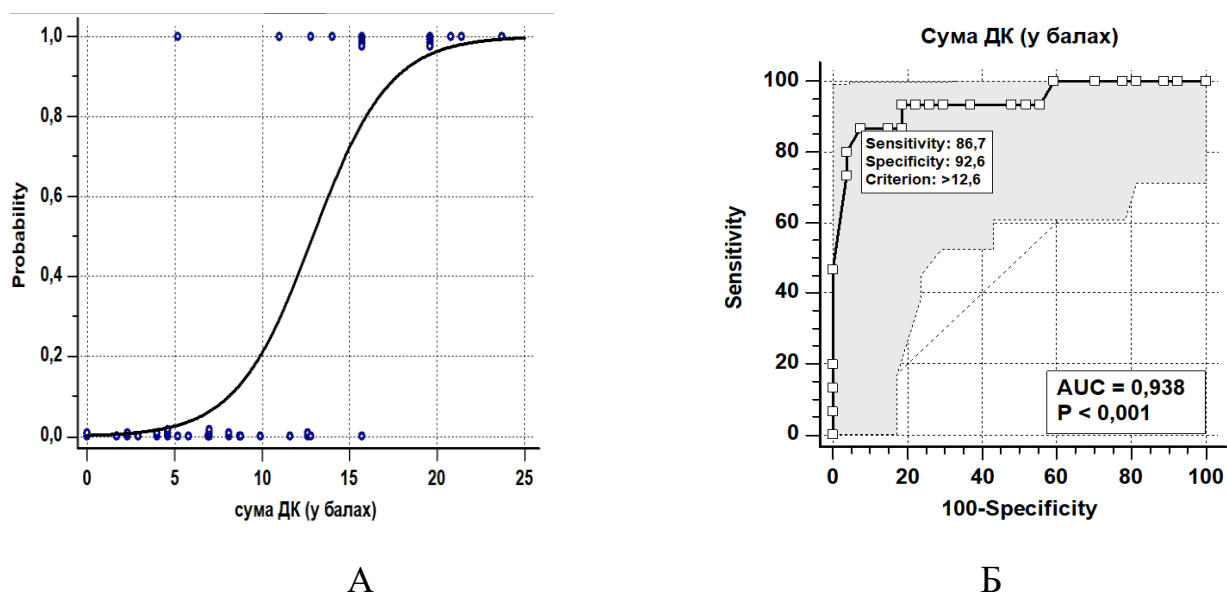


Рис. 6.2.3 Графічне зображення логістичної регресії (А) та ROC-кривої (Б) оцінки імовірності розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ за сумарним балом ДК, розрахованих за 6 показниками

Розрахунки за рівнянням логістичної регресії (формула 6.2.1) продемонстрували, що при сумі ДК=0 (відсутність факторів ризику, що задовольняють дискримінаційним критеріям) ризик ускладнень $P = 0,003$, при

максимальній сумі ДК =23,7 балів – P =0,993. Дуже низький ризик ($P \leq 0,05$) прогнозується при сумарному балі ДК $\leq 6,5$ балів, низький ($0,05 < P \leq 0,22$) - якщо сума ДК знаходиться у діапазоні від 6,6 до 10,1 бали, помірний ($0,22 < P \leq 0,47$) - якщо сума ДК у діапазоні від 10,2 до 12,6 балів, високий ($0,47 < P \leq 0,89$) – при сумі ДК від 12,7 до 17,6 балів, дуже високий ($P \geq 0,90$) – якщо сума ДК $\geq 17,7$ балів.

Для персоніфікованого прогнозу ризику розвитку ССУ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, за фактичними значеннями вищезазначених предикторів був проведений множинний логістичний регресійний аналіз з покроковим включенням досліджених змінних з $p < 0.1$. У підсумку до рівняння логістичної регресії (формула 6.2.1) увійшли 5 показників: ДАТоф, КДО/ ММЛШ, денна В ПАТ, ШКФ, ФВ ЛШ (формула 6.2.3).

$$y = -2,7967 + 0,03847 * x_1 + 13,0434 * x_2 + 1,1613 * x_3 - 0,0779 * x_4 - 0,2054 * x_5 \quad (6.2.3)$$

де x_1 – значення офісного ДАТ у мм рт. ст.; x_2 – співвідношення КДО/ММЛШ у мл/г; x_3 – стандартне відхилення ПАТ за день у мм рт.ст x_4 – ШКФ у мл/хв/1,73 м²; x_5 – ФВ у %.

Дане рівняння повністю відповідає критеріям якісної прогностичної моделі (табл. 6.2.3) і дозволяє передбачати високий ризик ($P \geq 0,5$) несприятливого перебігу АГ у пацієнтів, що перенесли ІМ, з точністю $De=88,1\%$, чутливістю $Se=80,0\%$, специфічністю $Sp=92,6\%$.

Таблиця 6.2.3

Характеристики якості математичної моделі оцінки ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ, які перенесли інфаркт міокарда, за фактичними значеннями предикторів

	Дискримінаційний критерій	Діагностичний коефіцієнт (ДК)
Показник	Статистичні характеристики	

Адекватність (за критерієм χ^2)	$\chi^2=32,13, p<0,001$
Тест згоди Хосмера-Лемешова	$\chi^2=3,58, p=0,937$
Коефіцієнт детермінації Нейджелкера	$R^2 = 0,734$
Прогностична якість (за ROC-аналізом)	AUC=0,951 (0,836; 0,994), $p<0,001$, дискримінаційний критерій $P \geq 0,5$, чутливість – Se=80,0%, специфічність – Sp=92,6%, діагностична ефективність – De=88,1%

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Вплив поліморфізма гена рецепторів ангіотензину II типу 1 на ефективність антигіпертензивної терапії у хворих із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда за результатами довготривалого спостереження. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023;8(1):122-132. DOI: 10.26693/jmbs08.01.122.
2. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Зміни структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):187-199. DOI:10.29254/2077-4214-2023-1-168-187-199.
3. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості змін структурного стану лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український

кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 21.09.2021.

4. Фурса ОВ., Колесник ТВ. Динаміка зміни варіабельності артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 за результатами довготривалого спостереження. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 2022.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Артеріальна гіпертензія є найпоширенішим захворюванням кардіо-васкулярної системи, яка суттєво підвищує рівень загальної та серцево-судинної смертності. Клінічний перебіг АГ та прогноз для життя хворого визначаються ураженням органів, які асоційовано з АГ та розвитком ССУ, багатofакторний патогенез яких пов'язаний із недостатнім контролем АТ, поведінковими факторами ризику [1], генетичним поліморфізмом [67].

Важливість досягнення цільових рівнів АТ у теперішній час не має сумніву. Чим вищий ризик ССУ, тим жорсткіше повинен бути контроль профілю АТ. Пацієнти, які перенесли серцево-судинну катастрофу, як правило, знають про наявність АГ та необхідність АГТ. Але лише близько 40% пацієнтів із АГ досягає цільових рівнів тиску за даними світової статистики [2, 4]. На жаль, в Україні впродовж багатьох років зберігається невеликий відсоток обізнаності щодо АТ та прихильності до лікування [1], а серед пацієнтів із ІХС лише близько 15% досягають цільового рівня АТ [120].

В умовах недостатнього контролю АТ прогресують морфо-функціональні зміни серця, насамперед ГЛШ. Загальновідомо, що ГЛШ є самостійним маркером серцево-судинних ускладнень [28], особливою мішенню для лікування АГ. Але у хворих, які вже перенесли ІМ, регрес або прогресування ГЛШ не використовується для оцінки прогнозу. Взагалі вплив попередньої артеріальної гіпертензії на постінфарктне ремоделювання ЛШ вивчено недостатньо.

Логічним продовженням серцево-судинного континуума є ІХС – одне з найзагрозливіших ускладнень АГ та основний чинник захворюваності, інвалідизації та смертності [1]. Тому останні роки ми спостерігаємо переорієнтацію світової медицини від стратифікації факторів ризику ССЗ на персоналізовану профілактику та прогнозування. Виявлення осіб з груп високого

та дуже високого ризику на етапі первинної медичної допомоги, програми підвищення свідомості, особливо серед молоді, участь громади допоможуть наступному поколінню в зниженні смертності від ССЗ, як розв'язання соціальної проблеми [1].

За останні десятиліття стало відомо, що на 25% визначає здоров'я людини генетика. Знання генетичної складової багатофакторних захворювань має велике прогностичне значення і може використовуватись для профілактики ще до початку хвороби і при виборі персоніфікованого лікування [121]. На сьогодні для багатьох захворювань встановлені або запропоновані гени-кандидати, продукти експресії яких прямо чи опосередковано залучені до патологічного процесу. Найголовніші гени-кандидати в розвитку та прогресуванні АГ та ІХС – гени RAS, як такі, що пов'язані із регуляцією АТ [70].

На сьогодні питання визначення індивідуального прогнозу, впровадження ризик-стратегії ведення та розробки персоніфікованих схем лікування у хворих дуже високого ризику залишається актуальним.

Тому метою нашого дослідження стало підвищення якості персоніфікованого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії та оцінки ефективності антигіпертензивної терапії у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда на основі вивчення змін клінічної картини, характеристик добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серця і визначення I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого фермента і A1166C поліморфізму гена рецепторів 1-го типу до ангіотензину II за даними довготривалого спостереження.

У ході дослідження вирішувались наступні задачі:

1. Вивчити структурно-функціональний стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і A1166C поліморфізму гена рецепторів першого типу до ангіотензину II (AGTR1).

2. Встановити особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від I/D поліморфізму гена АПФ і A1166C поліморфізму гена AGTR1.
3. Встановити взаємозв'язок між показниками структурно-функціонального стану серця, характеристиками добового профілю артеріального тиску та поліморфізмом генів АПФ і AGTR1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда.
4. Провести експертну оцінку ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за результатами ДМАТ враховуючи поліморфізм генів АПФ і AGTR1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.
5. Розробити модель персоніфікованого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда, на підставі вивчення змін характеристик добового профілю АТ й структурно-функціонального стану серця, оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень за даними довготривалого спостереження.

В рамках не інтервенційного дослідження було обстежено 244 чоловіка із АГ II та III стадій (ІМ в анамнезі). Дисертаційну роботу виконано на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини, кафедрі сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини Дніпровського державного медичного університету.

Відповідно поставлених задач пацієнти були розділені на 2 групи: до основної групи увійшли 174 пацієнта із АГ III стадії, які перенесли ІМ більше 1 року тому, до групи порівняння – 70 чоловіків із АГ II стадії. Дослідження проведено в два етапи. На I етапі здійснено клініко-лабораторне обстеження та молекулярно-генетичне дослідження з визначенням генів RAS, на II етапі - довготривале (38 (26; 48) міс) спостереження, де проведено оцінку ефективності АГТ по результатах ДМАТ згідно концепції тріади ідеального контролю за К.

Kario (2016) й ЕхоКГ та оцінку частоти серцево-судинних ускладнень та подій.

Стандартну ЕхоКГ проводили на апараті LOGIC P5 PRO (GE, США) та апараті УЗД Philips HD 7 Diagnostic Ultrasound System. Добове моніторування АТ виконували за допомогою системи АВРМ-04 («Meditech», Угорщина). У 63 пацієнтів основної групи та у 33 пацієнтів групи порівняння було проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена АПФ (Insertion/Deletion) та гена АТ1 рецепторів до ангіотензину II (A1166C) в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України набором NeoPrep50 DNA (NEOGENE).

Результати дослідження обробляли з використанням пакетів комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA), «Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PVPG3KT). Величини подані у вигляді медіани та інтерквартильного розподілу даних (Me (25,0 %; 75,0 %)). Порівняльний аналіз незалежних груп проводили за допомогою теста Мана-Уїтні, критерія χ^2 Пірсона (у тому числі, з поправкою Йейтса), точного критерія Фішера, для порівняння даних у динаміці використовували тест Уїлкоксона. Для оцінки сили та напрямлення кореляційного зв'язку використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Був проведений ROC-аналіз та проста логістична регресія із визначенням співвідношення показниками чутливості (Se) і специфічності (Sp) за індексом Йодена, та показник відношення шансів (OR) розвитку ускладнення, тест згоди Хосмера-Лемешова, коефіцієнт детермінації Нейджелкера. Різниця вважалася вірогідною при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати власних досліджень I етапу викладені в 3, 4 та 5 розділах і присвячені визначенню особливостей структурно-функціонального стану серця та параметрів добового профілю АТ у чоловіків з АГ, які перенесли ІМ, залежно від I/D поліморфізма гена АПФ та A1166C поліморфізма гена AGTR1.

Було виявлено, що у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ, спостерігається ГЛШ за рахунок збільшення об'єму ЛШ та потовщення стінок разом із

збільшенням співвідношення КДО до ММЛШ. В той час у пацієнтів із АГ, які не переносили ІМ, але подібні за віком, стажем гіпертонії, ІМТ, спостерігається ГЛШ головним чином за рахунок потовщення стінок. Отримані результати співставні із даними літератури, так згідно із мета-аналізом 2020 року об'єми ЛШ є найбільш строгими прогностичними критеріями у пацієнтів, які перенесли ІМ [122]. За результатами молекулярно-генетичного дослідження при визначенні I/D поліморфізму гена АПФ пацієнти були розділені на 3 підгрупи: II генотип був зареєстрований у 18 (30,0%) чоловіків, ID генотип – у 23 (38,3%) чоловіків, DD – у 19 (31,7%) чоловіків. Достовірної різниці при порівняльному аналізі параметрів структурно-функціонального стану серця та характеристик АТ за результатами ДМАТ, а також взаємозв'язків між цими показниками залежно від I/D поліморфізму гена АПФ між генотипами у хворих основної групи та групи порівняння отримано не було.

При визначенні A1166C поліморфізму гену AGTR1 AA генотип був зареєстрований у 34 (56,7%) чоловіків, AC генотип – у 18 (30,0%) чоловіків, CC – у 8 (13,3%) чоловіків. Пацієнти як основної групи, так і групи порівняння залежно від A1166C поліморфізму гену AGTR1 відрізнялись за ІММЛШ, найвищі значення ІМЛШ мали пацієнти із генотипом CC гена AGT1R при АГ з ІМ в анамнезі - 154,86 (131,69; 196,65) г/м² та 145,54 (123,54; 180,45) г/м² при АГ без ІМ в анамнезі, ($p < 0,05$). Отримані данні співставні з даними літератури, де продемонстрований зв'язок С-алеля та розвиток ГЛШ за рахунок потовщення стінок ЛШ і саме потовщення ТМШП [99, 100]. В нашому дослідженні привертає увагу значна ГЛШ саме у хворих 3 підгрупи.

За результатами нашого дослідження у пацієнтів основної групи середній рівень АТ за медіаною незначно перевищував норму, пацієнти групи порівняння мали вірогідно вищий середній рівень АТ. Але, лише 29 (27,88%) хворих основної групи досягли цільового рівня АТ, в групі порівняння цільовий рівень АТ був досягнутий лише у 1 (1,43%) особи. Тобто рівень прихильності до

лікування без сумніву був вищий у пацієнтів, які перенесли ІМ, що не суперечить даним світової статистики та статистики України [1, 17].

При аналізі даних ДМАТ були виявлені підвищення значень індексів навантаження тиску у хворих обох груп, навіть із досягненням цільового рівня АТ, що демонструє недостатній контроль АГ. Нічна варіабельність САТ та ДАТ перевищувала норму у пацієнтів основної групи ($p > 0,05$). Циркадний ритм САТ *disrupt* було зареєстровано у 42 (40,38 %) пацієнтів основної групи, в той час як у групі порівняння, незважаючи на суттєво вищий рівень АТ, кількість пацієнтів із фізіологічним зниженням САТ в нічні години була більшою на 13,91 % - 38 (54,29 %) ($p > 0,05$). Тому за результатами нашого дослідження ми рекомендуємо проведення ДМАТ у пацієнтів із АГ, які перенесли ІМ, для оцінки ефективності АГТ згідно концепції триади ідеального контролю за Каріо (досягнення цільового рівня АТ та індексів навантаження тиском, зниження варіабельності та нормалізації патологічних добових патернів АТ) [66].

Було встановлено, що найвищий середньонічний рівень САТ та ДАТ, а також найвищі рівні денної В САТ та нічної В ДАТ були у пацієнтів із генотипом СС ($p < 0,05$). Згідно даним літератури генотип СС [99] та наявність алелю С [123] може впливати на перебіг АГ та ефективність АГТ.

Потовщення ТМШП, ТЗС та збільшення ММЛШ було асоційовано із підвищенням рівня АТ у хворих обох груп. Підвищення ФВ ЛШ у пацієнтів основної групи корелювало із зниженням середньодобового рівня ДАТ, а у пацієнтів групи порівняння – із зниженням рівня САТ за всі періоди доби та нічного рівня ДАТ ($p < 0,05$). Отримані дані видаються цілком логічними та не суперечать загальновідомим фактам [23].

У пацієнтів із АА генотипом гена *AGTR1* потовщення ТМШП та збільшення ІММЛШ було асоційовано з підвищенням нічного рівня САТ та підвищенням нічної варіабельності ДАТ, збільшення ІММЛШ було асоційовано із підвищенням денної В ДАТ ($p < 0,05$). У хворих основної групи з АС генотипом

потощення МШП було асоційовано з підвищеною В САТ за всі періоди доби ($p < 0,05$). У пацієнтів з генотипом СС підвищення ІММЛШ корелювало з підвищенням нічного рівня САТ та рівня ДАТ в усі періоди доби, а зниження ФВЛШ асоційовано із підвищенням нічного рівня АТ ($p < 0,05$). Отримані дані кореляційного аналізу параметрів ГЛШ і рівня АТ підтверджують сучасну концепцію про найбільш вагоме прогностичне значення саме нічного рівня АТ як предиктора несприятливих кардіоваскулярних подій, у тому числі і фатальних [124].

На другому етапі дослідження (6 розділ власних досліджень) було обстежено 70 чоловіків основної групи та 26 із групи порівняння, проведено повторне ЕхоКГ для оцінки регресу ГЛШ та ДМАТ для оцінки ефективності довготривалої АГТ. Встановлено збільшення ІММЛШ у хворих основної групи на 11,1% ($p < 0,05$), що ймовірно ілюструє неспроможність реверсії ГЛШ після перенесеного ІМ. У хворих групи порівняння зареєстровано тенденцію до регресу ГЛШ, а саме зменшення ІММЛШ на 3,9% ($p > 0,05$). У хворих основної групи і групи порівняння відбулося за медіаною зниження та нормалізація середнього рівня АТ ($p < 0,05$). Безумовно, нормалізація циркадних коливань АГ є одним із завдань АГТ. Відомо, що недостатнє зниження АТ в нічний час асоціюється з більшою частотою виникнення інсультів, альбумінурії, розвитком ГЛШ та ІХС [64]. В нашому дослідженні спостерігалось збільшення кількості нормотензивних суб'єктів переважним чином за рахунок зменшення кількості пацієнтів з ізольованою систолічною АГ та з підвищенням ДАТ.

Однією із умов АГТ є відсутність негативного впливу на варіабельність АТ, так як зростання В АТ є незалежним предиктором розвитку ГЛШ, ІХС, інсульту та появи нових випадків ФП [4, 7]. На фоні довготривалого лікування спостерігалось зниження кількості пацієнтів із підвищеною ВАТ на 44%, що безумовно характеризує позитивний вплив АГТ з точки зору профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

У пацієнтів основної групи з генотипом АА гена AGTR1, незважаючи на досягнення цільових середньодобових рівнів САТ та ДАТ відбувся приріст ІММЛШ на 20 г/м² (16,9%), ($p < 0,05$). У пацієнтів з АС генотипом рівні САТ та ДАТ суттєво не змінилась та недостовірно зменшився ІММЛШ на 12,71 г/м² (9,8%) ($p > 0,05$). У пацієнтів із генотипом СС відбувся приріст ІММЛШ на 12,96 г/м² (8,4%) та зниження ФВ ЛШ на 21,1% (31,2% від початкового) на фоні нормалізації нічного рівня САТ та ДАТ ($p < 0,05$). В нашому дослідженні на фоні лікування отримано зменшення кількості хворих з несприятливими добовими профілями АТ, переважно за рахунок пацієнтів з СС поліморфізмом гену АТ1R, в яких відбулася нормалізація СНЗ АТ. При аналізі динаміки В АТ на фоні лікування в залежності від А1166С поліморфізму гена AGTR1 найвищу В САТ та В ДАТ і вдень, і вночі серед груп мали пацієнти з СС генотипом. На фоні лікування спостерігалось зниження нічної В ДАТ у пацієнтів з гомозиготними АА та СС генотипами, яке можна розглядати як сприятливий прогностичний чинник у цих пацієнтів [4, 7].

Проведене дослідження демонструє різний тип перебігу АГ у хворих, які перенесли ІМ, враховуючи АА11СС поліморфізм гену AGTR1. Отримані дані щодо несприятливого перебігу АГ у хворих із гомозиготними генотипами та тенденцію до розвитку СН у хворих із СС генотипом гену AGTR1 знаходять підтвердження в літературі. Хоча загалом дані літератури стосовно вивчення АА11СС поліморфізму гену AGTR1 неоднорідні, що ймовірно пов'язано з різним дизайном досліджень, неоднорідністю груп, факторами навколишнього середовища або, що ще важливіше, може бути зв'язано з особливою генетичною структурою досліджуваної популяції [5, 6, 96, 98, 99, 100]. Тим не менш, вважаємо, що визначення АА11СС поліморфізму гену AGTR1 може бути корисним для індивідуального прогнозування клінічних результатів та пошуку персоналізованих схем лікування.

За результатами довготривалого спостереження нами було проведено оцінку частоти серцево-судинних ускладнень та подій. У 28 (16,1%) хворих основної групи та 8 (11,4%) хворих групи порівняння були зареєстровані клінічні події (повторний ІМ, розвинення стенокардії, процедура ревазуляризації, ФП, атеросклероз артерій нижніх кінцівок, інсульт, випадок СССВ із імплантацією ЕКС, встановлення діагнозу ЦД), з яких померло 4 (5,7%) хворих основної групи, з них 1 від інсульту та 3 від інших причин, та 1 (8,3%) хворий групи порівняння від інсульту. За даними світової статистики найбільш несприятливий прогноз мають хворі в пізньому післяінфарктному періоді, в яких протягом року показник летальності в 8 разів вище, порівняно з особами на ІХС без ІМ, а результати статистичних досліджень ННЦ “Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска” АМН України свідчать, що протягом року після перенесеного інфаркта помирає кожний п’ятий хворий [1, 17]. В нашому дослідженні відсоток хворих із великими клінічними подіями, особливо фатальними, менший, ймовірно за рахунок більш жорсткого контролю АТ за результатами ДМАТ у обстежуваних хворих.

Пацієнт, який переніс ІМ, за стратифікацією кардіо-васкулярного ризику відноситься до групи дуже високого ризику [2, 4], але вочевидь серед цієї категорії пацієнтів необхідно виявляти хворих із вкрай несприятливим прогнозом. В нашому дослідженні, проаналізувавши показники стану серцево-судинної системи, ми виділили ряд параметрів, які легко отримати та відтворити в клінічній практиці, та вони можуть бути використані як предиктори несприятливого прогнозу. Ми побудували математичну модель бальної оцінки ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень ($AUC=0,938$ (0,818; 0,989), $p<0,001$, дискримінаційний критерій $\Sigma DK >12,6$, чутливість – $Se=86,7\%$, специфічність – $Sp=92,6\%$, діагностична ефективність – $De=90,5\%$). Також для персоніфікованого прогнозу розробили формулу для персоніфікованого прогнозу ризику розвитку ССУ, яка повністю відповідає критеріям якісної прогностичної моделі і дозволяє передбачати високий ризик ($P \geq 0,5$)

несприятливого перебігу АГ у пацієнтів, що перенесли ІМ, з точністю $De=88,1\%$, чутливістю $Se=80,0\%$, специфічністю $Sp=92,6\%$.

В нашому дослідженні вперше був вивчений вплив поліморфізму генів RAS на структурно-функціональний стан серця та особливості добової поведінки АТ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, та доповнені існуючі дані стосовно взаємозв'язків між показниками структурно-функціонального стану серця, характеристиками добового профілю АТ та поліморфізмом генів АПФ і AGTR1. Вперше була проведена експертна оцінка ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за результатами ДМАТ згідно концепції тріади ідеального контролю за Каріо (досягнення цільового рівня АТ та його індексів, зниження варіабельності та нормалізації патологічних патернів циркадного ритму АТ) враховуючи поліморфізм генів АПФ і AGTR1 у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда. Продемонстровано необхідність проведення ДМАТ у чоловіків, які перенесли ІМ. Аргументовано доцільність визначення поліморфізму генів системи АПФ і AGTR1 для визначення індивідуальної ризик-стратегії лікування АГ у чоловіків. Вперше була розроблена та запропонована модель бальної оцінки та рівняння персоніфікованого прогнозу для чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда, на підставі вивчення характеристик добового профілю АТ, структурно-функціонального стану серця, оцінки частоти серцево-судинних подій та ускладнень за даними довготривалого спостереження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального завдання сучасної кардіології щодо вдосконалення персоніфікованого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії, як одного з найважливіших факторів ризику ішемічної хвороби серця, та оптимізації контролю ефективності антигіпертензивної терапії за даними довготривалого спостереження на основі вивчення змін клінічної картини, характеристик добового профілю артеріального тиску, структурно-функціонального стану серцево-судинної системи і визначення I/D поліморфізму гена АПФ і A1166С поліморфізму гена AGT1R у чоловіків з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда.

1. У хворих з АГ, які перенесли ІМ, на відміну від пацієнтів з АГ без ІМ в анамнезі встановлено достовірно вищий ступінь ГЛШ за ІММЛШ до площі поверхні тіла на 5 г/м^2 (4%) і ІММЛШ до зросту на $5,75 \text{ г/м}^{2,7}$ (9,9%) та нижчий на 7,78% (11%) рівень ФВ лівого шлуночка. Найвищі значення ІМЛЛШ мали пацієнти із генотипом СС гена AGT1R при АГ з перенесеним ІМ - 154,86 (131,69; 196,65) г/м^2 та 145,54 (123,54; 180,45) г/м^2 при АГ без ІМ в анамнезі ($p < 0,05$).

2. За даними ДМАТ у пацієнтів з АГ, які перенесли ІМ, порівняно з хворими на АГ без ІМ в анамнезі встановлено вірогідно менший рівень САТ (на 9,8% за добу, 9,2% за день та 7,6% вночі) і ДАТ (на 10,2% за добу, 10,0% за день та 4,5% вночі) та ПАТ (на 4,5% за добу та 7,6% вдень). Варіабельність САТ вночі на 13,3% та ДАТ вночі на 14,5% вірогідно перевищувала варіабельність у хворих з АГ без ІМ в анамнезі.

3. Порівняльний аналіз характеристик добового профілю АТ у хворих на АГ, які перенесли ІМ, враховуючи I/D поліморфізму гена АПФ достовірної різниці між генотипами не показав, на відміну від поліморфізму гена AGT1R - у пацієнтів з генотипом СС встановлено, що середньонічний рівень САТ був на 19,4% більший ніж у хворих із генотипом АА та на 15,2% - ніж у хворих із генотипом АС, а середньонічний рівень ДАТ на 21,3% був більший ніж у хворих

із генотипом AA та на 17,8% - ніж у хворих із генотипом AC ($p<0,05$). Денна варіабельність САТ (15,97 (14,82; 20,84) мм рт.ст.) та нічна варіабельність ДАТ (12,10 (10,47; 14,11) мм рт.ст.) значно перевищувала діапазон норми та була найвищою ($p<0,05$) у пацієнтів з генотипом CC з АГ, які перенесли ІМ.

4. Кореляційний аналіз не продемонстрував асоціацій залежно від I/D поліморфізму гена АПФ. Натомість, генотип AA характеризувався асоціацією збільшення ступеню ГЛШ за ІММЛШ з підвищенням рівня середньонічного САТ ($r=0,35$; $p<0,05$), середньодобового індексу навантаження ДАТ ($r=0,34$; $p<0,05$), зі зростанням варіабельності ДАТ вдень ($r=0,35$; $p<0,05$) та вночі ($r=0,43$; $p<0,05$). При генотипі AC потовщення МШП було асоційовано зі зростанням нічного індексу площі ДАТ ($r=0,63$; $p<0,05$) та підвищенням варіабельності САТ вдень ($r=0,70$; $p<0,05$) та вночі ($r=0,69$; $p<0,05$). У пацієнтів з генотипом CC збільшення ступеню ГЛШ було асоційовано з підвищенням середньонічного рівня САТ ($r=0,89$; $p<0,05$) та підвищення рівня ДАТ вдень ($r=0,94$; $p<0,05$) та вночі ($r=0,83$; $p<0,05$), а зниження ФВ ЛШ було асоційовано ($p<0,05$) зі зростанням рівня САТ ($r=-0,83$) і ДАТ ($r=-0,83$) в нічні години.

5. При оцінці ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії за даними ДМАТ досягнення цільового рівня АТ у поєднанні з нормалізацією індексів навантаження тиском встановлено у 54,3% чоловіків з АГ та ІМ в анамнезі та у 43,2% чоловіків з АГ без ІМ в анамнезі.

6. Аналіз особливостей антигіпертензивної відповіді враховуючи поліморфізм A1166C гену AGTR1 у хворих на АГ з ІМ в анамнезі демонструє, що саме при генотипі AA на фоні довготривалої антигіпертензивної терапії встановлено найбільший відсоток досягнення цільового рівня АТ (66,7%) у поєднанні з нормалізацією циркадного ритма АТ. Серед пацієнтів з генотипом AC досягли цільового рівня АТ 33,3%, але без нормалізації патологічних патернів циркадного ритму АТ та варіабельності АТ. Найбільш несприятливий варіант перебігу артеріальної гіпертензії був асоційований з генотипом CC: на фоні

нормалізації циркадного ритму АТ, зниження рівня АТ з досягненням цільового рівня у 33,3% пацієнтів залишилися підвищеними індекси навантаження тиском, збільшився ІММЛШ на 8,4% та погіршилась систолічна функція ЛШ (ΔФВ - 31,2%).

7. Вивчення частоти і структури серцево-судинних подій за період довготривалого спостереження у хворих з АГ та ІМ в анамнезі дозволило виявити стенокардію напруження (10,7%), процедуру ревазуляризації (21,4%), фібриляцію передсердь (21,4%), повторний ІМ (3,6%), інсульт (3,6%), випадок СССВ з імплантацією ЕКС (3,6%), клінічно значущий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (17,9%), вперше виявлений ЦД (10,7%). Померло 4 (5,7%) хворих, з них 1 від інсульту та 3 від інших причин. За період спостереження клінічні події було зафіксовано у 8 (11,4%) хворих з АГ без ІМ в анамнезі: 5 (62,5%) пацієнтів перенесли інсульт (один з летальним наслідком), у 2 (25,0%) пацієнтів розвинулась ФП, у 1 (12,5%) пацієнта виникла стенокардія.

8. За результатами ROC-аналізу була визначена предиктивна цінність показників стану серцево-судинної системи, отриманих при обстеженні пацієнтів, щодо виникнення кардіоваскулярних ускладнень, в тому числі фатальних: ДАТоф 85 мм рт.ст. та більше, збільшення співвідношення КДО до ММЛШ більше 0,4 мл/г, підвищення денної В ПАТ більше 8,36 мм рт ст, зниження ФВ ЛШ менше 62,7%, зниження ШКФ нижче ніж 67,5 мл/хв/1,73 м² за формулою ШКФ-ЕРІ, наявність діастолічної дисфункції ЛШ, які стали основою для побудови математичної моделі бальної оцінки ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворі на артеріальну гіпертензію з інфарктом міокарда в анамнезі є цільовою категорією для проведення добового моніторування АТ з метою встановлення індивідуальних особливостей коливань АТ протягом доби, варіабельності АТ, фенотипу циркадного ритму АТ та для проведення експертної оцінки ефективності антигіпертензивної терапії.

2. Для своєчасного визначення індивідуальної ризик-стратегії лікування артеріальної гіпертензії у чоловіків молодше 45 років доцільно визначати поліморфізм генів АПФ і AGTR1.

3. Для оцінки ризику розвитку ускладнень, в тому числі фатальних, у чоловіків з АГ та ІМ в анамнезі пропонується враховувати рівень ДАТоф 85 мм рт.ст. та більше, збільшення співвідношення КДО до ММЛШ більше 0,4 мл/г, підвищення денної варіабельності ПАТ більше 8,36 мм рт ст, зниження ФВ ЛШ менше 62,7%, зниження ШКФ нижче ніж 67,5 мл/хв/1,73 м² за формулою СКД-ЕРІ та наявність діастолічної дисфункції ЛШ окремо або у сукупності, використовуючи модель бальної оцінки.

4. Спеціально розроблене рівняння за фактичними значеннями рівня ДАТоф, співвідношення КДО до ММЛШ, денної варіабельності ПАТ, ФВ ЛШ, ШКФ за формулою СКД-ЕРІ та діастолічної функції рекомендовано використовувати для персоніфікованого прогнозу ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Проблеми охорони здоров'я України в умовах наслідків пандемії COVID-19 і воєнних дій: посібник/за ред. ВМ Коваленка, ВМ Корнацького. Черкаси. 2023. 180 с.
2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 7 September 2021;42(34):3227–3337. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
3. Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. *Буковинський медичний вісник*. 2020;24(4):96–100. URL: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/227111>.
4. Bryan W, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39(33):3021-04. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
5. Holmes L, Lim A, Comeaux CR, Dabney KW, Okundaye O. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN- γ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):4829. DOI: [10.3390/ijerph16234829](https://doi.org/10.3390/ijerph16234829).
6. Krishnan R, Sekar D, Karunanithy S, Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes Dis*. 2016 Mar

- 25;3(2):159-163. doi: 10.1016/j.gendis.2016.03.001. PMID: 30258884; PMCID: PMC6146176.
7. Mancia(Chairperson) G, Kreutz(Co-Chair) R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension* ():10.1097/HJH.0000000000003480, June 21, 2023. | DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
 8. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
 9. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nature Reviews Cardiology*. (2022);19:643-654. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>.
 10. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021 Jul 1;39(7):1293-1302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843. PMID: 33710173.
 11. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26724178.
 12. Peri-Okonny PA, Patel KK, Jones PhG, Breeding T, Gosch KL, et al. Low diastolic blood pressure is associated with angina in patients with chronic

- coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(11):1227-1232, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.075>.
13. Boone J, Davids AH, Joffe D, Arese Lucini F, Oakley DS, et al. In-Clinic Measurements of Vascular Risk and Brain Activity. *Journal of Ageing and Longevity*. 2022; 2(3):240-251. <https://doi.org/10.3390/jal2030020>.
 14. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:2579832. doi: 10.1155/2016/2579832. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26989555; PMCID: PMC4775793.
 15. Miller L, Penta R. Investigating the effects of microstructural changes induced by myocardial infarction on the elastic parameters of the heart. *Biomech Model Mechanobiol*. 2023 Jun;22(3):1019-1033. doi: 10.1007/s10237-023-01698-2. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36867283; PMCID: PMC10167178.
 16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Epub 2021 Aug 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520. PMID: 34450083; PMCID: PMC8446938.
 17. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня: посібник/за ред.: ВМ. Коваленко, ВМ. Корнацького. Київ. 2019. 224 с.
 18. Кармазіна ОО. Соціальний захист населення України [Internet]. Розповсюдження статистичних видань Держстату Держаналітінформ; 2018. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2018/zb/07/zb_szn_2017.pdf
 19. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association.

- Circulation. 2022 Feb 22;145(8):153-639. DOI:<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001052>.
20. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757. Epub 2020 Jan 29. PMID: 31992061.
 21. McHale S, Cowie A, Brown S, Butler T, Carver K, et al. Research priorities relating to the delivery of cardiovascular prevention and rehabilitation programmes: results of a modified Delphi process. *Open Heart*. 2023 Apr;10(1):e002248. doi: 10.1136/openhrt-2022-002248. PMID: 37012072; PMCID: PMC10083848.
 22. Johnson K, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Prevention of Heart Failure in Hypertension-Disentangling the Role of Evolving Left Ventricular Hypertrophy and Blood Pressure Lowering: The ALLHAT Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Apr 16;8(8):e011961. doi: 10.1161/JAHA.119.011961. PMID: 30943832; PMCID: PMC6507192.
 23. Zhang W, Chen Y, Huang Q, Wang JG, Xu T, Fu X. Rationale and Design of a Randomized Controlled Trial on Intensive Management of Blood PRESSure and Cholesterol in Elderly Chinese with Hypertension and Atrial FibrillatION (IMPRESSION). *Cardiology Discovery*. 2021;01(03):173–8.
 24. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR, Shmerling RH, Beach JL, Ishak A, Mukamal KJ. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):954-960. doi: 10.1097/HJH.0000000000002359. PMID: 31977576; PMCID: PMC7244334.

25. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019 Aug 6;322(5):409-420. doi: 10.1001/jama.2019.9811. PMID: 31386134; PMCID: PMC6822661.
26. Mesquita Bastos J, Ferraz L, Pereira FG, Lopes S. Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure Are Predictors of Future Cardiovascular Events in Patients with True Resistant Hypertension. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 22;13(10):1817. doi: 10.3390/diagnostics13101817. PMID: 37238300; PMCID: PMC10217577.
27. Mahtta D, Elgendy IY, Pepine CJ. Optimal medical treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018 Oct 08;16(11):815-823. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1534069>.
28. Levine GN, O`Gara PT, Halperin JL, Al-Khatib SM, Beckman JA, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2018 March;12(3):238. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>.
29. Casadonte L, Verhoeff BJ, Piek JJ, VanBavel E, Spaan JAE, Siebes M. Influence of increased heart rate and aortic pressure on resting indices of functional coronary stenosis severity. *Basic Res Cardiol*. 2017 Sep 13;112(6):61. doi: 10.1007/s00395-017-0651-0. PMID: 28905113; PMCID: PMC5597688.
30. Присяжнюк ВП, Ілащук ТО, Сидорчук ЛП, Присяжнюк ПВ, Бобкович КО, Бачук-Понич НВ. Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази М1. *Lviv Clinical Bulletin*. 2020, 2(30): 14-20. <https://doi.org/10.25040/lkv2020.02.014>

31. Bondarchuk SA, Andrievsky OG. Сучасні аспекти лікування гіпертонічної хвороби, поєднаної з ішемічною хворобою серця. Ліки України. 2020;1(237):28–32. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.1\(237\).214171](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2020.1(237).214171).
32. Матова ОО, Міщенко ЛА, Купчинська ОГ, Сербенюк КІ. Трирічна динаміка структурних показників лівого шлуночка у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі чотирикомпонентної терапії. Запорізький медичний журнал. 2020;22(6):740-748. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218296>.
33. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь [Електронний ресурс] / М. І. Яловенко, О. О. Ханюков // Медичні перспективи. - 2018. - Т. 23, № 4. - С. 81-87. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2018_23_4_14.
34. Mirmojarabian SA, Lammentausta E, Liukkonen E, Ahvenjärvi L, Junttila J, et al. Myocardium Assessment by Relaxation along Fictitious Field, Extracellular Volume, Feature Tracking, and Myocardial Strain in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy. *International Journal of Biomedical Imaging*. 2022;2022(9198691):9. <https://doi.org/10.1155/2022/9198691>.
35. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016. *PLoS ONE* 11(12): e0168349. doi:10.1371/journal.pone.0168349.
36. Soliman Elsayed Z., Ambrosius Walter T., Cushman William C., Zhang Zhu-ming, Bates Jeffrey T., Neyra Javier A., et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension. *Circulation*. 2017 Aug 1;136(5):440–50
37. 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;28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
38. Лазоришинець ВВ, Коваленко ВМ, Поташев СВ, Федьків СВ, Руденко АВ, та ін. Ехокардіографічне кількісне оцінювання камер серця у дорослих. Практичні рекомендації Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів. *Український журнал серцево-судинної хірургії.* 2020;4(41):97-116. Lazoryshynets VV, Kovalenko VM, Potashev SV, Fedkiv SV, Rudenko AV, et al. Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: Recommendations from the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and Ukrainian Society of Cardiology. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery,* (4 (41), 96-117. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4112/096-117.16.12.22020>.
39. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015;28(7):727-754. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.002>.
40. Lavie CJ, Milani RV, Shah RV et al. Impact of left ventricular geometry on prognosis-a review of ochsner studies. *Ochsner J.* 2008;8(1):11–17. PMID: PMC3096422.
41. Ramón Castelló Brescan. The Prognostic Significance of Left Ventricular Geometry: Fantasy or Reality? *Rev Esp Cardiol.* 2009.;62(3):235-8. DOI: 10.1016/S1885-5857(09)71550-6.
42. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

- Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137–61.
43. Nicolas D., Sylvestre N. Prognostic significance of left ventricular concentric remodelling in patients with aortic stenosis Valeur pronostique du remodelage ventriculaire gauche dans la sténose valvulaire aortique. *Archives Of Cardiovascular Diseases*. 2017;110:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.05.010>.
 44. Palmiero P, Zito A, Maiello M, Cameli M, Modesti PA, Muiesan ML, et al. Left Ventricular Diastolic Function in Hypertension: Methodological Considerations and Clinical Implications. *J Clin Med Res*. 2015 Mar;7(3):137–44.
 45. Parikh JD, Hollingsworth KG, Wallace D, Blamire AM, MacGowan GA. Left ventricular functional, structural and energetic effects of normal aging: Comparison with hypertension. *PLOS ONE*. 2017 Nov 5;12(5):e0177404.
 46. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.
 47. Prediction of all-cause mortality by the left atrial volume index in patients with normal left ventricular filling pressure and preserved ejection fraction / D. A. Patel, C. J. Lavie, Y. E. Gilliland et al. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(11):1499–1505. DOI: [10.1016/j.mayocp.2015.07.021](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.021).
 48. Mizukoshi K, Takeuchi M, Nagata Y, Addetia K, Lang RM, Akashi YJ, et al. Normal values of left ventricular mass index assessed by transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:51–61.

49. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 17;163(10):778–86.
50. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada’s 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol.* 2016;32(5):569–88.
51. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 [cited 2019 Aug 8]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
52. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res.* 2014 Apr;37(4):253–390.
53. O’Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2018;20(7):1108–11.
54. Mancia G, Facchetti R, Seravalle G, Cuspidi C, Corrao G, Grassi G. Adding home and/or ambulatory blood pressure to office blood pressure for cardiovascular risk prediction. *Hypertension* 2021;77:640–649.
55. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet* 2023; doi: 10.1016/S0140-6736(23)00733-X. [Epub ahead of print].
56. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general

- population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49:1265–1270.
57. Колесник ТВ. Новітні інформаційні технології оперативного аналізу і моделювання як інструмент удосконалення діагностики хронобіологічних особливостей артеріальної гіпертензії. *Клин. информат. и Телемед.* 2015;11(12):91–97.
 58. Волошин ОІ, Бойчук ТМ, Ілащук ТО, Волошина ЛО, Окіпняк ІВ. Десинхронози в клініці внутрішніх хвороб як додаткові патогенетичні фактори, особливості діагностики. Вікові та хронобіологічні аспекти медицини і фармації: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (4-5 жовтня 2018 року). – Чернівці: БДМУ, 2018. – С. 23-26. <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/14329>.
 59. Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, et al. Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *JAMA*. 2016;315(16):1726–1734. doi:10.1001/jama.2016.4454.
 60. Leyvraz M, Chatelan A, da Costa BrR, Taffé P, Paradis G, et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies, *International Journal of Epidemiology*, Volume 47, Issue 6, December 2018, Pages 1796–1810, <https://doi.org/10.1093/ije/dyy121>.
 61. Bilo G, Dolan E, O'Brien E, Facchetti R, Soranna D, Zambon A, et al. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: data from the Dublin Outcome Study. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:355–364.
 62. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Cozzio S, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens* 2019; 37:1419–1426.

63. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 2023; 41:527–544.
64. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015; 116:1034–1045.
65. Kokubo A, Kuwabara K, Ota Y, et al. Nocturnal blood pressure surge in seconds is a new determinant of left ventricular mass index. *J Clin Hypertens.* (2022);24:271–282. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14383>.
66. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis. *Circulation.* 2020 Nov 10;142(19):1810–20
67. Колесник МЮ, Михайлевський ЯМ. Поширеність алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2019;12(1,29):53–58. DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159128.
68. Височина ІЛ, Буртняк ТЗ, Потабашний ВА. Особливості змін судинного віку та рівня кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень. *FAMILY MEDICINE / СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.* 2021;94-95(2-3):48-52. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.2-3.2021.240764>.
69. Saik OV, Demenkov PS, Ivanisenko TV, et al. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. *BMC Medical Genomics.* 2018;11(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12920-018-0331-4>.
70. Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics.* 2019; 35(22): 4851-3. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz469>.

71. Riveros-Mckay F, Weale ME, Moore R, Selzam S, Krapohl E, Sivley RM, et al. Integrated polygenic tool substantially enhances coronary artery disease prediction. *Circ Genom Precis Med* 2021; 14:e003304.
72. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50:1219–1224. doi: 10.1038/s41588-018-0183-z.
73. Wünnemann F, Sin Lo K, Langford-Avelar A, Busseuil D, Dubé MP, Tardif JC, Lettre G. Validation of genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease in French Canadians. *Circ Genom Precis Med.* 2019; 12:e002481. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002481.
74. Elliott J, Bodinier B, Bond T, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Moons K, Dehghan A, Muller DC, Elliott P, Tzoulaki I. Predictive accuracy of a polygenic risk score–enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *J Am Med Assoc.* 2020;323:636–645.
75. Mosley JD, Gupta DK, Tan J, Yao J, Wells QS, Shaffer CM, Kundu S, Robinson-Cohen C, Psaty BM, Rich SS, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score compared with a clinical risk score for incident coronary heart disease. *JAMA.* 2020;323:627–635. doi: 10.1001/jama.2019.21782.
76. Riveros-Mckay F, Weale ME, Moore R, Selzam S, Krapohl E, Sivley RM, et al. Integrated polygenic tool substantially enhances coronary artery disease prediction. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e003304.
77. Rani B, Kumar A, Bahl A, Sharma R, Prasad R, Khullar M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Mol Cell Biochem.* 2017 Mar;427(1–2):1–11.
78. Bahramali E, Firouzabadi N, Rajabi M, Manafi A, Zarghami M, Mousavi SM, et al. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms

- with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case-control study. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):371–6.
79. Bahramali E, Firouzabadi N, Rajabi M, Manafi A, Zarghami M, Mousavi SM, et al. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case-control study. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):371–6.
80. Fushtey IM, Podluzhnyi SG, Sid' EV. Effect of RAAS genes polymorphism for recurrence of paroxysmal atrial fibrillation among patients with coronary heart disease combined with hypertension. *bmgt*. 2020;7(1):25–30.
81. Lozinska MS, Zhebel VM. Significance of aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphism as a component of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of myocardial hypertrophy in hypertension: literature review and own experience. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2019 Jun 27;23(2):321–9.
82. Riad M, Adhikari P, Bhattarai S, Gupta A, Ali E, Ali M, Mostafa JA. Risk Assessment Using the Association Between Renin-Angiotensin Genes Polymorphisms and Coronary Artery Disease. *Cureus*. 2021 Mar 24;13(3):e14083. doi: 10.7759/cureus.14083. PMID: 33907634; PMCID: PMC8065096.
83. Angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism: its impact on cardiac remodeling. Albuquerque FN de, Brandão AA, Silva DA da, et al. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102:70–79.
84. Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients. Hmimech W, Idrissi HH, Diakite B, et al. *BMC Res Notes*. 2017;10:763.
85. Mengesha HG, Petrucka P, Spence C, Tafesse TB (2019) Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-

- analysis and systematic review. PLoS ONE 14(2): e0211054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211054>.
86. Tsegaye Adane Birhan, Meseret Derbew Molla, Mohamed Abdulkadir et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with risk of hypertension among the Ethiopian population, 13 July 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1853439/v1>].
 87. He Q, Fan C, Yu M, Wallar G, Zhang ZF, et al. (2016) Correction: Associations of ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism, ACE Activity, and ACE mRNA Expression with Hypertension in a Chinese Population. PLOS ONE 11(5): e0156564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156564>.
 88. Digishaben DP, Nirupma DD. Analysis of serum angiotensin converting enzyme (ACE) activity across ace genotype in newly diagnosed hypertensive patients. National journal of medical research. 2017;7(2):88-92. print ISSN: 2249 4995 | eISSN: 2277 8810.
 89. Krishnan R, Sekar D, karunanithy S, Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. Genes & Diseases. 2016;3(2):159–63.
 90. Alsafar H, Hassoun A, Almazrouei S, Kamal W, Almaini M, Odama U, et al. Association of Angiotensin Converting Enzyme Insertion-Deletion Polymorphism with Hypertension in Emiratis with Type 2 Diabetes Mellitus and Its Interaction with Obesity Status. Disease Markers. 2015;2015:7.
 91. Ndong Atome G-R, Roger G, Obame Engonga L-C, Felix O. Correlation between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin conversion enzyme gene and hypertension among the Gabonese population. International Journal of Biosciences (IJB). 2018;12:44–52.
 92. Kabadou IA, Soualmia H, Jemaa R, Feki M, Kallel A, Souheil O, et al. G protein beta3 subunit gene C825T and angiotensin converting enzyme gene

- insertion/deletion polymorphisms in hypertensive Tunisian Page 17/19 population. *Clin Lab*. 2013;59(1–2):85–92.
93. Umburanas RC, Estabile PC, Mateus RC, et al. ACE Gene I/D polymorphism and systemic arterial hypertension in different classes of hypertensive individuals. *MOJ Biol Med*. 2019;4(1):22-28. DOI: 10.15406/mojbm.2019.04.00108.
 94. Moorthy N, Saligrama Ramegowda K, Jain S, Bharath G, Sinha A, Nanjappa MC, Christopher R. Role of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) gene polymorphism and ACE activity in predicting outcome after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Jan 1;32:100701. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100701. PMID: 33426268; PMCID: PMC7782316.
 95. Tran DC, Le LH, Thai TT, Hoang SV, Do MD, Truong BQ. Association between ACE I/D genetic polymorphism and the severity of coronary artery disease in Vietnamese patients with acute myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.*, 03 May 2023;10:1-7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1091612>
 96. Synergistic effect of angiotensin II type-1 receptor 1166A/C with angiotensin-converting enzyme polymorphism on risk of acute myocardial infarction in north Indians. Kaur R, Das R, Ahluwalia J, Kumar RM, Talwar KK. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13:440–445.
 97. Zhang Y, Yang T, Zhou W, Huang Y. A meta-analysis on the association of genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and coronary artery disease in the chinese population. *Rev Assoc Médica Bras*. 2019;65:923–929.
 98. Manosroi W, Williams G. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. Jun 2019;40(3):825–856. DOI: 10.1210/er.2018-00071.
 99. Zaitseva MM. Features of treatment of hypertension with concomitant nonalcoholic fatty liver disease: the role of the angiotensin II type 1 receptor

- A116C6C gene polymorphism. *Medicine today and tomorrow*. 2014;4(65):50 – 58. (in Ukrainian).
100. Gorący I, Peregud-Pogorzelska M, Safranow K, Ciechanowicz A. Key genetic variants in the renin-angiotensin system and left ventricular mass in a cohort of Polish patients with heart failure. *Kardiol Pol*. 2021;79(7-8):765-772. doi: 10.33963/KP.15989. Epub 2021 May 20. PMID: 33926172.
 101. Gorący I, Peregud-Pogorzelska M, Safranow K, Ciechanowicz A. Key genetic variants in the renin-angiotensin system and left ventricular mass in a cohort of Polish patients with heart failure. *Kardiol Pol*. 2021;79(7-8):765-772. doi: 10.33963/KP.15989. Epub 2021 May 20. PMID: 33926172.
 102. Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists on the prevention and treatment of arterial hypertension. Order of the Ministry of Health of May 24, 2012 No. 384. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012_kn_ag.pdf. (in Ukrainian).
 103. Deepak N. Parchwani, Digisha D. Patel, Jairam Rawtani and Dharmveer Yadav. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with Essential Hypertension. *Indian J Clin Biochem*. Jan 2018;33(1):53–60. DOI: 10.1007/s12291-017-0644-7.
 104. Fajar JK, Susanti M, Pikir BS, Saka PT, Sidarta EP, Tamara F et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet*. 2019;20:14. <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0016-3>.
 105. Нетяженко ВЗ, Божко ЛІ, Гідзинська ІМ, Волобуєва ЗВ, Клименко ЛВ. Клінічна настанова Артеріальна гіпертензія [Internet]. https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/. [cited 2019 Dec 16]. Available from: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf

106. Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з артеріальної гіпертензії.
URL: [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ Cardio_4_2020/ Cardio_4_2020_st25_27.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Cardio_4_2020/Cardio_4_2020_st25_27.pdf).
107. Адаптовано з Juhani Knuuti, William Wijns and all, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The European Society of Cardiology 2019. Передруковано з «Український кардіологічний журнал» 2020, №1 з дозволу редакції: <http://practice.ucardioj.com.ua/>, дата доступу – 20.05.2020. <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/209>.
108. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗУ від 23 грудня 2021 року за № 2857.
URL: https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf
109. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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. *European Heart Journal*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
110. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленок ВМ, Коркушко ОВ et al. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). *Ukrainian Journal of Cardiology* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Jul 31]; Available from: <http://journal.ukrcardio.org/voronkov-moderator-1-3-2018/>.
111. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular

- Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:1742–1767.
112. Eyal O, Ben-Dov IZ. The Role of Blood Pressure Load in Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Adults: A Literature Review of Current Evidence. *Diagnostics*.2023;13(15):2485. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152485>.
 113. Kasliwal RR, Kaushik M, Grewal HK, Bansal M. Carotid ultrasound for cardiovascular risk prediction: From intima-media thickness to carotid plaques. *J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging*. Apr 2017. 7;(1):39–46.
 114. Touboul P, Hennerici M, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290–6.
 115. Baigent C., Mach F., Catapano A.L. et al. (2019) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, Aug. 31. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
 116. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1–S87.
 117. eGFR Calculator. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.
 118. Набор для выделения ДНК из различных биологических препаратов объемом 100 мкл. Инструкция NeoPrep⁵⁰ DNA. Киев: 2013.
 119. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-изд. – Київ: Мединформ; 2018. 579 с.
 120. Kornelia Kotseva K, Vacquer D, Backer G, Ryde L, Jennings C, Gyberg V, Abreu A, Aguiar C, Conde AC, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Kolesnik T, Kosova H et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of

- cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions.; *European Journal of Preventive Cardiology*, 2016, Vol. 23(18): 2007–2018. DOI 10. 1177/2047487316667784.
121. Zięba A, Matosiuk D, Kaczor AA. The Role of Genetics in the Development and Pharmacotherapy of Depression and Its Impact on Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 2;24(3):2946. doi: 10.3390/ijms24032946. PMID: 36769269; PMCID: PMC9917784.
 122. Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020;22(2):254-260.
 123. Worapaka M and Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019 Jun; 40(3): 825–856. DOI: 10.1210/er.2018-00071.
 124. Liu Y, Kong X, Jiang Y, Zhao M, Gao P, Cong X, Cao Y, Ma L. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9*3 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan. *International Journal of Hypertension*. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/7677252>.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості добового профілю артеріального тиску з урахуванням поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда. Медичні перспективи. 2022;27(3):56-64. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265931> *(Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку).*
2. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Вплив поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 на ефективність антигіпертензивної терапії у хворих із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда за результатами довготривалого спостереження. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023;8(1):122-132. DOI: 10.26693/jmbs08.01.122. *(Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку).*
3. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Зміни структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):187-199. DOI:10.29254/2077-4214-2023-1-168-187-199. *(Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку).*

4. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості короткострокової варіабельності артеріального тиску при різних типах циркадного ритму у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2023;46:22–32. DOI: 10.26565/2313-6693-2023-46-03. *(Дисертантом здійснено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, висновки сформульовано спільно з керівником, підготовка статті до друку).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

5. Фурса ОВ. Аналіз поліморфізму генів ренін-ангіотензинової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро. 2020. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка стендової доповіді).*

6. Фурса ОВ. Стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, в залежності від поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту. Збірник тез доповідей II Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та обдорованої молоді «Новини науки: дослідження, наукові відкриття, інноваційні технології». Рівне. 15 – 16 квітня, 2021. С. 191 -192. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

7. Fursa OV. Effect of polymorphism of type 1 receptor of angiotension II in the structural condition of the left ventricle in patients with arterial hypertension after myocardial infarction. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпро 19 – 20 травня 2021. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження,*

статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка онлайн доповіді).

8. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Особливості змін структурного стану лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 21.09.2021. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка стендової доповіді).*

9. Фурса ОВ., Колесник ТВ. Динаміка зміни варіабельності артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 за результатами довготривалого спостереження. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 2022. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка*
онлайн
доповіді).

<https://cardiocongress.org.ua/%d0%b4%d0%b8%d0%bd%d0%b0%d0%bc%d1%96%d0%ba%d0%b0-%d0%b7%d0%bc%d1%96%d0%bd-%d0%b2%d0%b0%d1%80%d1%96%d0%b0%d0%b1%d0%b5%d0%bb%d1%8c%d0%bd%d0%be%d1%81%d1%82%d1%96-%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%b5%d1%80%d1%96/>

10. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Циркадні коливання артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, в залежності від поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України. Київ. 2022. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання*
тез). <https://cardiocongress.org.ua/wp->

content/uploads/2022/09/%D0%94%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BA_1_2022-%D0%9A%D0%BE%D0%BD%D0%B3%D1%80%D0%B5%D1%81-%D1%81%D0%B6%D0%B0%D1%82%D1%8B%D0%B9.pdf

11. Колесник ТВ, Фурса ОВ. Ремодельовання лівого шлуночка у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгреса кардіологів України. Київ. 2023. *(Дисертантом проведено відбір хворих, їх інструментальне обстеження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, написання тез і підготовка стендової доповіді).*

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник медичної служби
КНП «Міська клінічна лікарня №4»
Дніпровської міської ради
Інна КУСЛІЙ


«20» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування:

«Експертна оцінка ефективності антигіпертензивної терапії у чоловіків із артеріальною гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда».

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів:

Дніпропетровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49600. Кафедра сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини. Т.В. Колесник, О.В. Фурса

3. Джерело інформації:

Колесник ТВ, Фурса ОВ. Вплив поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу I на ефективність антигіпертензивної терапії у хворих із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда за результатами довготривалого спостереження. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023;8(1):122-132. DOI: 10.26693/jmbs08.01.122.

4. Установа, в якій здійснено впровадження:

КНП «Міська клінічна лікарня №4» Дніпровської міської ради, кардіологічне відділення.

5. Термін впровадження: 2023 рік.**6. Загальна кількість спостережень: 36.**

7. Ефективність впровадження. Впровадження методики дозволить підвищити якість експертної оцінки ефективності антигіпертензивного лікування у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда. Використання запропонованих критеріїв при проведенні добового моніторингу артеріального тиску дозволить лікарю призначити персоналізоване антигіпертензивне лікування та, як наслідок, знизить несприятливі події та підвищить прихильність до лікування.

«20» _____ 2023 р.

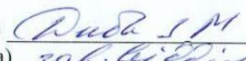
(підпис)



Відповідальний за впровадження:

(П.І.Б.)

(посада)


зав. відділенням
гіпертензивної
кардіології

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «Криворізька міська клінічна лікарня
№2» Криворізької міської ради
Климович О.В.



_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування:

«Експертна оцінка ефективності антигіпертензивної терапії у чоловіків із артеріального гіпертензією, які перенесли інфаркт міокарда».

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів:

Дніпропетровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49600. Кафедра сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини. Т.В. Колесник, О.В. Фурса

3. Джерело інформації:

Колесник ТВ, Фурса ОВ. Вплив поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II типу 1 на ефективність антигіпертензивної терапії у хворих із гіпертонічною хворобою, які перенесли інфаркт міокарда за результатами довготривалого спостереження. Український журнал медицини, біології та спорту. 2023;8(1):122-132. DOI: 10.26693/jmbs08.01.122.

4. Установа, в якій здійснено впровадження:

КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» Криворізької міської ради, кардіологічне відділення.

5. Термін впровадження: 2023 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 36.

7. Ефективність впровадження. Впровадження методики дозволить підвищити якість експертної оцінки ефективності антигіпертензивного лікування у чоловіків, які перенесли інфаркт міокарда. Використання запропонованих критеріїв при проведенні добового моніторингу артеріального тиску дозволить лікарю призначати персоналізоване антигіпертензивне лікування та, як наслідок, знизить несприятливі події та підвищить прихильність до лікування.

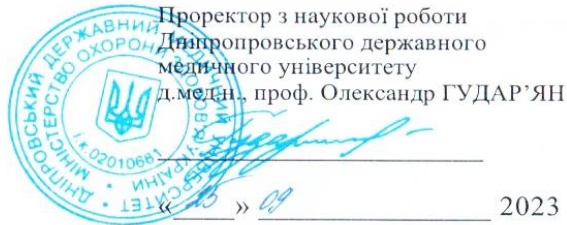
« 13 » 09 _____ 2023 р.

(підпис) _____

Відповідальний за впровадження:

Соломкіна А.Ю.
зав. кардіологічним відділенням

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування:

«Визначення поліморфізму генів ангіотензинперетворюючого фактору та поліморфізму генів рецепторів 1 типу до ангіотензину II для визначення індивідуальної ризик-стратегії лікування артеріальної гіпертензії у чоловіків».

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів:

Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49600. Кафедра сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини.

Т.В. Колесник, О.В. Фурса

3. Джерело інформації:

Колесник Т.В., Фурса О.В. Зміни структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 при довготривалому динамічному спостереженні. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):187-199. DOI:10.29254/2077-4214-2023-1-168-187-199.

4. Установа, в якій здійснено впровадження:

Кафедра педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО Дніпровського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: 2023 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 36.

7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для курсантів за спеціальністю 222 медицина.

« 20 » _____ 2023 р.

(підпис) _____

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., проф. Світлана ШЕЙКО
завідувач кафедрами педіатрії,
сімейної медицини та клінічної
лабораторної діагностики ФПО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету
д.мед.н., проф. Олександр ГУДАР'ЯН



» 09 _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування:

«Визначення поліморфізму генів ангіотензинперетворюючого ферменту та поліморфізму генів рецепторів I типу до ангіотензину II для визначення індивідуальної ризик-стратегії лікування артеріальної гіпертензії у чоловіків».

2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища та ініціали авторів:

Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49600. Кафедра сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини.

Т.В. Колесник, О.В. Фурса

3. Джерело інформації:

Колесник ТВ, Фурса ОВ. Зміни структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда, з урахуванням поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу I при довготривалому динамічному спостереженні. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):187-199. DOI:10.29254/2077-4214-2023-1-168-187-199.

4. Установа, в якій здійснено впровадження:

Кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: 2023 рік.

6. Загальна кількість спостережень: 36.

7. Ефективність впровадження: матеріали використовуються при проведенні практичних занять з внутрішньої медицини для курсантів за спеціальністю 222 медицина.

« 20 » 09 _____ 2023 р.

(підпис) _____

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., проф. Валерій ПОТАБАШНИЙ
завідувач кафедри терапії, кардіології та
сімейної медицини ФПО Дніпровського
державного медичного університету