Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**НЮШКО ТЕТЯНА ЮРІЇВНА**

УДК: 616-018.5:616.17:611.1:616.12-008.331.1:615.035

**ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ**

**ЗМІН ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ**

**СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

**З РІЗНИМ ДОБОВИМ ПРОФІЛЕМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ**

**ТА ЇХ ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.11 – кардіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2008

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Денисюк Віталій Іванович**,

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №3, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти**: доктор медичних наук, професор

**ТАЩУК** **Віктор Корнійович,**

Буковинський державний медичний університет

МОЗ України, кафедра кардіології, функціональної

діагностики, ЛФК та спортивної медицини,

завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор

**КОВАЛЬ Сергій Миколайович**,

державна установа “Інститут терапії ім. Л.Т. Малої”

АМН України, м. Харків, завідувач відділом

артеріальної гіпертонії

Захист дисертації відбудеться “ 14 ” листопада 2008 року о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий “ 8 ” жовтня 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор О.І. Дєльцова

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. За даними МОЗ, у 2007 році в Україні кількість осіб, хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) досягла 11,3 млн. Тривале існування АГ веде до ураження органів-мішеней: серця, головного мозку, нирок, периферійних судин (Вакалюк І.П., Юсипчук У.В., 2006, Жарінов О.Й., 2007). Тому необхідність лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) не викликає сумніву, оскільки навіть при невеликому зниженні артеріального тиску (АТ) можна досягнути значного зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності (Сіренко Ю.М. і співав., 2002, [Foading Deffo B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Foading+Deffo+B%22%5BAuthor%5D)., 2006).

При АГ змінюються функція і структура серця та судин. Функціональні порушення тісно пов’язані з морфологічними, які трактуються терміном “ремоделювання”. Актуальність вивчення механізмів ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) при АГ обумовлена тим, що в подальшому воно стає самостійним фактором ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, сприяє розвитку ішемії міокарда, раптової коронарної смерті, аритмій, діастолічної, систолічної дисфункції ЛШ, серцевої недостатності (СН) і негативно впливає на якість життя хворих та прогноз (Остроумова О.Д. и соавт., 2006, Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М., 2006, Muiesan M.L. et al., 2007).

Певну роль у розвитку ремоделювання серцево-судинної системи (ССС) відіграє дефіцит оксиду азоту (NO). Втрата протекторних та антипроліферативних ефектів при його зниженні обумовлює ураження органів-мішеней при АГ (Стешина Т.Э. и соавт., 2005, Корж А.Н., 2006, [Passeri J., Bloch K.D.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17386852&query_hl=1&itool=pubmed_docsum), 2005). Порушення функції ендотелію виникає ще на ранніх стадіях захворювань, тому розуміння механізмів ендотеліальної дисфункції (ЕД), які сприяють розвитку захворювань ССС, дозволить досягнути більш ефективної їх профілактики (Нейко Є.М. і співавт., 2005, Прибылов С.А., 2006, [Maru V.G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Maru+VG%22%5BAuthor%5D)., 2007).

Вищевикладене стало передумовою для проведення даного дослідження по вивченню взаємозв’язку між підвищеним АТ та змінами в органах-мішенях і пошуку методів корекції цих порушень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом конкурсної держбюджетної теми кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за замовленням МОЗ України: „Патогенетичні механізми міокардіальної та ендотеліальної дисфункції судин при захворюваннях серця, аритміях та серцевій недостатності та підвищення ефективності та безпеки лікування (клініко-експериментальне дослідження)” (№ державної реєстрації 0104U002883). Дисертант є співвиконавцем вищевказаної роботи.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність комбінованого антигіпертензивного лікування в хворих на ГХ ІІ стадії, гіпертензивним серцем із різним добовим профілем артеріального тиску шляхом оцінки динаміки структурно-функціональних показників лівого шлуночка та ендотеліальної функції судин.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості добового профілю АТ у хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) 0-І ст., І-ІІ функціональним класом (ФК).
2. Вивчити стан міокардіальної функції в хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК у залежності від добового профілю АТ та варіантів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ.
3. Оцінити стан функції ендотелію в хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК у залежності від добового профілю АТ та варіантів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ.
4. Встановити незалежні клініко-інструментальні критерії різних добових профілів АТ у хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК.
5. Оцінити вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на структурно-геометричні показники серця та судин, діастолічну функцію ЛШ та ендотеліальну функцію судин при різних добових профілях АТ і встановити найбільш ефективні методи комбінованої антигіпертензивної терапії.

**Об’єкт дослідження** – 110 хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І стадії, І-ІІ ФК.

**Предмет дослідження** – структурно-геометричні зміни ЛШ та судин; функціональний стан міокарда ЛШ та ендотелію судин у хворих на ГХ ІІ стадії, гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК з різним добовим профілем АТ; ефективність різних методів комбінованого антигіпертензивного лікування.

**Методи дослідження:** клінічне обстеження хворих; ЕКГ-дослідження; добове моніторування АТ (ДМАТ) для визначення середніх показників АТ, добового профілю АТ, показників навантаження тиском на органи-мішені; ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження в М-, В- і D- режимах для оцінки структурно-геометричного ремоделювання, внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічної функції ЛШ; визначення структурних показників судинної стінки, дослідження функції ендотелію методом доплерографії плечової артерії з проведенням компресійної та нітрогліцеринової проб.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше вивчено вплив тривалого (протягом 6 міс) комбінованого антигіпертензивного лікування хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК. Доведено, що і трикомпонентна (бісопролол, лізиноприл, гіпотіазид), і чотирикомпонентна (бісопролол, лізиноприл, гіпотіазид, амлодипін) антигіпертензивна терапія сприяють суттєвому зниженню АТ та зменшенню навантаження тиском на органи-мішені, що покращує внутрішньосерцеву гемодинаміку, діастолічну функцію (ДФ) ЛШ та ендотеліальну функцію (ЕФ) судин, зменшує прояви патологічного ремоделювання серця і судин.

Встановлений диференційований підхід щодо лікування хворих на ГХ ІІ стадії з добовим профілем “dipper” і “non-dipper”. Трикомпонентна комбінована антигіпертензивна терапія є достатньо ефективною в хворих “dipper” і малоефективною в пацієнтів “non-dipper”. У хворих “non-dipper” більш ефективною є чотирикомпонентна антигіпертензивна терапія.

За допомогою інформаційно-математичного аналізу встановлено, що незалежними критеріями профілю “dipper” і “non-dipper” виступили тривалість анамнезу ГХ, товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗСд ЛШ), швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А), фракція викиду (ФВ), індекс лівого передсердя (іЛП), товщина комплексу інтима-медіа (КІМ), приріст діаметру плечової артерії через 90 с після компресії та через 5 хв. після прийому нітрогліцерину. Досліджено, що добовий профіль “non-dipper” характеризувався більш тривалим анамнезом ГХ, більш тяжким структурно-геометричним ремоделюванням серця і судин, меншою скоротливою здатністю ЛШ та більш вираженим порушенням ЕФ судин у порівнянні з пацієнтами з добовим профілем АТ “dipper”.

Встановлені статистично достовірні кореляційні зв’язки між показниками ДФ ЛШ та ЕФ судин. Доведено, що покращення ДФ ЛШ супроводжується позитивними змінами функції ендотелію судин.

Досліджено, що в хворих на ГХ ІІ стадії з діастолічною дисфункцією (ДД) прояви ЕД виражені більше, ніж у пацієнтів із нормальним типом діастолічного трансмітрального кровотоку (ДТМК).

**Практичне значення і впровадження результатів роботи в практику.** Для покращення діагностики та своєчасного призначення адекватного антигіпертензивного лікування хворим на ГХ ІІ стадії бажано проводити ДМАТ, визначення ДФ ЛШ та дослідження стану вазорегулюючої функції ендотелію (проба з реактивною гіперемією та нітрогліцеринова проба).

Із метою підвищення ефективності лікування хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем рекомендовано застосовувати комбіноване антигіпертензивне лікування. При недостатній ефективності трикомпонентної антигіпертензивної терапії, яка включає бета-адреноблокатор (БАБ) бісопролол, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) лізиноприл, діуретик гіпотіазид додаткове призначення антагоністу кальцію амлодипіну сприяє зниженню АТ до цільового рівня.

У пацієнтів “dipper” більш ефективною є трикомпонентна комбінована антигіпертензивна терапія (бісопролол, лізиноприл, гіпотіазид), у пацієнтів “non-dipper” – чотирикомпонентна (бісопролол, лізиноприл, гіпотіазид, амлодипін).

Диференційований підхід до лікування хворих на ГХ ІІ стадії з добовим профілем “dipper” і “non-dipper” дозволить більш ефективно і за менший проміжок часу знизити АТ до цільового рівня, нормалізувати порушений добовий профіль АТ, що сприятиме зменшенню навантаження тиском на органи-мішені, зниженню проявів патологічного ремоделювання серця і судин, покращенню ДФ ЛШ та ЕФ судин.

Вищеперераховані методи терапії впроваджені в лікувальний процес кардіологічних відділень Вінницької міської клінічної лікарні №1, Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, терапевтичних відділень ЦРЛ м. Вінниці, госпіталю інвалідів ВВВ м. Вінниці, Володарськ-Волинської ЦРЛ Житомирської обл., відділення реабілітації серцево-судинних захворювань санаторію “Хмільник” м. Хмільник, у педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведено: патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми, визначення мети і завдання наукового дослідження, підбір і клінічне обстеження хворих із використанням загальноклінічних та інструментальних методик, проведена статистична обробка і аналіз отриманих даних, оформлена дисертаційна робота, сформульовані висновки і практичні рекомендації, висвітлено результати проведеного наукового дослідження в статтях і тезах.

**Апробація результатів роботи.** Матеріали дисертації оприлюднені на VIII міжобласній науково-практичній конференції “Актуальні проблеми внутрішніх хвороб” (м. Вінниця, 2005), IX міжобласній науково-практичній конференції “Доказова внутрішня медицина: стандарти діагностики та лікування” (м. Вінниця, 2006), засіданні Вінницького міського товариства терапевтів (Вінниця, 2006), науково-практичних конференціях молодих вчених та фахівців у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, 2006, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з яких 4 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, серед них 3 одноосібно, 6 публікацій у збірниках наукових конгресів, пленумів, конференцій, 1 раціоналізаторська пропозиція.

**Обсяг і структура дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 159 сторінках основного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали та методи дослідження”, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Використано 294 джерел літератури – 177 кирилицею і 117 латиною. Робота ілюстрована 70 таблицями та 22 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Робота ґрунтується на результатах комплексного обстеження 110 хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК віком від 31 до 74 років (середній вік 54,19±0,89 років), із них – 70 жінок, 40 – чоловіків. Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб того ж віку (середній вік 52,22±0,41 років), із них жінок – 11, чоловіків – 17.

Критеріями включення хворих у дослідження були: ГХ ІІ стадії, гіпертензивне серце, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК. Критерії виключення: симптоматичні АГ, ІХС, старечий вік, порушення СА та АВ провідності ІІ-ІІІ ступеню, постійна форма фібриляції передсердь, часта шлуночкова та надшлуночкова екстрасистолія, ГХ І, ІІІ стадії, ХСН ІІ-ІІІ стадії, ІІІ-ІV ФК, цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легенів, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту і нирок у фазі загострення, захворювання щитоподібної залози, небажання хворого брати участь у дослідженні.

Обстеження включало: 1) клінічне обстеження хворого; 2) добове моніторування АТ за допомогою програмно-апаратного комплексу “Система холтерівська артеріального тиску”, реєстратор АТ, модель “АВР-01”, Сольвейг” (Україна, Київ) із визначенням середніх величин АТ за добу, день, ніч, відповідних індексів часу, добового профілю АТ, величини та швидкості ранкового підвищення САТ і ДАТ; 3) ЕКГ - дослідження в 12 загальноприйнятих відведеннях; 4) ЕхоКГ - дослідження в М-, В-, D- режимах на апараті “Logic 500 Sono Series” фірми General Electric (Корея) із визначенням типів ремоделювання серця, діастолічної функції ЛШ; 5) дослідження функції ендотелію судин методом доплерографії плечової артерії з проведенням компресійної та нітрогліцеринової проб.

Результати проведеного дослідження проаналізовані залежно від типу добового профілю АТ, варіанту структурно-геометричного ремоделювання ЛШ, типу ДТМК.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми StatSoft “Statistica” v. 6.0, ліцензійний № SN AXXR910A374605FA. Вираховували середні арифметичні величини (М), похибки середніх величин (m), t – критерій Стьюдента для парних вимірювань. Дані представлені в вигляді (М±m). Кореляційні співвідношення оцінювали методом лінійної кореляції для параметричних даних і методом рангової кореляції Спірмена для непараметричних даних. Парні групові порівняння проводились непараметричним методом Манн-Уітні. При аналізі залежних вибірок застосовувався критерій Вілкоксона. Для виявлення критеріїв явищ, які аналізувалися застосовували метод покрокової багатофакторної регресії (“Stervice Variable Selection”) із побудовою регресійної моделі, значущість зв’язку визначали за допомогою дисперсійного аналізу і критерію Фішера.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі показників ДМАТ (табл. 1) було виявлено, що в пацієнтів із добовим профілем “non-dipper” середньодобовий (Срдоб), середньоденний (Срден,), середньонічний (Срн) САТ і ДАТ достовірно вищий, ніж у пацієнтів “dipper” (р<0,05). Також відмічено, що в пацієнтів “non-dipper” навантаження тиском на органи-мішені значно перевищувало таке в хворих “dipper”, що проявлялося суттєво більшими індексами часу САТ і ДАТ за добу, день, ніч (р<0,001). Величина ранкового підвищення (ВРП) САТ і ДАТ не мали суттєвої різниці в обох клінічних групах (р>0,05). Проте, в пацієнтів “non-dipper” швидкість ранкового підвищення (ШРП) САТ та ДАТ була достовірно більшою в порівнянні з хворими “dipper” (р<0,05).

Таблиця 1

**Характеристика показників добового моніторування АТ в обстежених хворих у залежності від добового профілю АТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Основна група (n=110) |
| хворі “dipper” (n=67) | хворі “non-dipper” (n=43) |
| Срдоб САТ, мм рт. ст. | 148,12±2,03 | 159,42±2,44\*\*\* |
| Срдоб ДАТ, мм рт. ст. | 92,24±1,77 | 98,05±2,03\* |
| Срден САТ, мм рт. ст. | 154,78±1,82 | 162,98±1,93\*\* |
| Срден ДАТ, мм рт. ст. | 96,16±1,74 | 101,12±2,13 |
| Срн САТ, мм рт. ст. | 132,94±1,96 | 151,86±2,28\*\*\* |
| Срн ДАТ, мм рт. ст. | 82,34±1,61 | 93,49±1,99\*\*\* |
| СНЗ САТ, % | 14,11±1,41 | 6,82±0,44\*\*\* |
| СНЗ ДАТ,% | 14,37±0,41 | 7,54±0,45\*\*\* |
| ІЧдоб САТ,% | 68,01±2,28 | 81,72±2,44\*\*\* |
| ІЧдоб ДАТ,% | 49,19±2,10 | 68,58±2,26\*\*\* |
| ІЧден САТ,% | 69,84±2,07 | 83,02±1,64\*\*\* |
| ІЧден ДАТ,% | 52,73±1,95 | 70,40±2,22\*\*\* |
| ІЧн САТ,% | 62,09±2,25 | 81,86±2,48\*\*\* |
| ІЧн ДАТ,% | 42,42±1,96 | 71,05±2,44\*\*\* |
| ВРП САТ, мм рт. ст. | 36,45±1,85 | 32,30±2,11 |
| ВРП ДАТ, мм рт. ст. | 26,03±1,91 | 25,72±1,86 |
| ШРП САТ, мм рт. ст. | 11,79±0,65 | 15,61±1,45\* |
| ШРП ДАТ, мм рт. ст. | 8,27±0,73 | 11,57±1,32\* |

Примітка: вірогідність різниці величин між показниками хворих “dipper” і “non-dipper” - \* - (р<0,05); \*\* - (р<0,01); \*\*\* - (р<0,001)

Отримані дані свідчать, що в пацієнтів “non-dipper” у порівнянні з хворими “dipper” відмічався не лише недостатній ступінь нічного зниження АТ, а й вищі цифри АТ за добу, день, ніч та більша ШРП тиску, що сприяє більшому навантаженню тиском на органи-мішені, в тому числі серце і судини.

Аналіз даних ЕхоКГ-дослідження показав достовірне збільшення лінійних показників, а саме індексу кінцево-діастолічного розміру (іКДР), індексу кінцево-систолічного розміру (іКСР), іЛП як у хворих “dipper” (2,85±0,06 см/м2, 1,93±0,08 см/м2, 2,17±0,05 см/м2), так і “non-dipper” (2,81±0,07 см/м2, 1,97±0,06 см/м2, 2,23±0,07 см/м2) у порівнянні з контролем (2,6±0,06 см/м2, 1,64±0,05см/м2, 1,49±0,02 см/м2) (р<0,01). ТЗСДЛШ у пацієнтів “dipper” становила 1,25±0,03 см, у “non-dipper” – 1,29±0,04 см проти 0,73±0,03 см у здорових осіб (р<0,001), ТМШПД – 1,29±0,03 см, 1,35±0,06 см проти 0,57±0,03 см у групі контролю (р<0,001). ІММ ЛШ у пацієнтів “dipper” склав 109,61±2,89 г/м2, у “non-dipper” - 113,46±3,18 г/м2 проти 56,08±4,92 г/м2 у здорових осіб (р<0,001). Суттєвої різниці між даними показниками в хворих “dipper” і “non-dipper” відмічено не було.

При дослідженні ДФ ЛШ виявлено значне її погіршення при обох типах добового профілю в порівнянні зі здоровими особами. Так, у хворих “dipper” та “non-dipper” було відмічено суттєве зменшення швидкості Е (0,63±0,07 м/с та
0,53±0,02 м/с) у порівнянні з контрольною групою (0,78±0,02 м/с) (р<0,05); збільшення швидкості А (0,67±0,06 м/с, 0,67±0,03 м/с) проти контролю
(0,40±0,01 м/с) (р<0,001); подовження Тdec (161,72±7,81 мс та 176,16±6,53 мс) у порівнянні зі здоровими особами (122,00±1,94 мс) (р<0,001); збільшення %ΔА (36,79±4,51 % та 41,97±1,31 %) у порівнянні з контролем (23,92±0,63 %) (р<0,01). Суттєвої різниці між даним показниками при обох типах добового профілю відмічено не було. Однак, у пацієнтів “non-dipper” відмічена тенденція до зменшення швидкості Е, подовження Тdec та збільшення відсотку вкладу ЛП у наповнення ЛШ у порівнянні з пацієнтами “dipper”.

Тобто, більше навантаження тиском на серце як орган-мішень у пацієнтів “non-dipper” сприяло хоча не суттєвим, але дещо більшим структурно-геометричним змінам ЛШ та вищому ступеню його гіпертрофії в порівнянні з пацієнтами “dipper”, що призвело до більших порушень ДФ ЛШ внаслідок збільшення жорсткості міокарда ЛШ.

При оцінці структурних змін судин у хворих із визначеними типами добового профілю АТ відмічено, що в пацієнтів “non-dipper” товщина КІМ (0,53±0,02 мм) суттєво перевищує таку в хворих “dipper” (0,46±0,01 мм, р<0,001). Аналіз ЕФ судин виявив достовірно менший приріст діаметру плечової артерії в хворих “non-dipper” як після реакції гіперемії (8,29±0,16 %), так і після нітрогліцеринової проби (16,80±0,17%) у порівнянні з хворими “dipper” (10,14±0,15%, 19,09±0,20% відповідно) (р<0,001). Тобто, недостатній ступінь нічного зниження АТ сприяв більш значним структурним змінам стінки судини в вигляді потовщення КІМ та глибшим порушенням функції ендотелію, що проявлялося зниженням ендотелійзалежної (ЕЗВД) і ендотелійнезалежної (ЕНВД) вазодилатації.

Аналіз структурно-функціональних показників судин у хворих у залежності від типу ДТМК показав, що хворі з ДД по типу порушення розслаблення мали тенденцію до збільшення товщини КІМ (0,49±0,01 мм) у порівнянні з пацієнтами з нормальним ДТМК (0,45±0,03 мм) (р>0,05). Приріст діаметру плечової артерії в пацієнтів із нормальним ДТМК після реакції гіперемії (10,33±0,32 %) та нітрогліцеринової проби (20,18±0,36) % достовірно перевищував такий у порівнянні з хворими з ДД (9,19±0,15 %, 17,69±0,16 % відповідно) (р<0,001). Тобто, в хворих із порушеною діастолічною функцією ЛШ у порівнянні з пацієнтами з нормальним ДТМК спостерігалися більш виражені структурні зміни судинної стінки у вигляді потовщення КІМ та більш значні порушення функції ендотелію, що проявлялося зменшенням як ЕЗВД, так і ЕНВД.

У обстежених нами пацієнтів на ГХ були встановлені кореляційні зв’язки між показниками ДФ ЛШ та структурно-функціональними показниками судин (табл. 2).

Таблиця 2

**Коефіцієнт кореляції (r) між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та структурно-функціональними показниками судин**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Основна група (n=110) |
| КІМ | ЕЗВД | ЕНЗД |
| r | р | r | Р | r | р |
| Е, м/с | -0,34 | <0,0003 | 0,53 | <0,0001 | 0,63 | <0,0001 |
| Е/А, м/с | -0,26 | <0,01 | 0,40 | <0,0001 | 0,54 | <0,0001 |
| Те, мс | 0,28 | <0,003 | -0,32 | <0,001 | -0,48 | <0,0001 |
| Та, мс | 0,28 | <0,003 | -0,49 | <0,0001 | -0,57 | <0,0001 |
| Еі, м2 | -0,29 | <0,002 | 0,52 | <0,0001 | 0,58 | <0,0001 |
| %ΔА, % | 0,26 | <0,005 | -0,48 | <0,0001 | -0,63 | <0,0001 |
| Тdec, мс | 0,34 | <0,0003 | -0,38 | <0,0001 | -0,61 | <0,0001 |

Помірний непрямий кореляційний зв’язок між швидкістю раннього діастолічного наповнення (Е), співвідношенням швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення (Е/А) та товщиною КІМ, помірний прямий кореляційний зв’язок між часом уповільнення Е (Тdec), відсотком вкладу ЛП у наповнення ЛШ (%ΔА) та товщиною КІМ свідчить про те, що погіршення ДФ ЛШ супроводжується патологічними структурними змінами судинної стінки. Помірний прямий кореляційний зв’язок між Е, Е/А та ЕЗВД і ЕНВД, а також помірний непрямий кореляційний зв’язок між %ΔА, Тdec та ЕЗВД, ЕНВД свідчить про те, що покращення ДФ супроводжується позитивними змінами функції ендотелію у вигляді збільшення приросту діаметру плечової артерії як після реакції гіперемії, так і після нітрогліцеринової проби.

Нами були виявлені незалежні клініко-інструментальні критерії характеру добової регуляції АТ. B якості критеріїв профілю “dipper” виступили: анамнез ГХ ≤9 років, ТЗСДЛШ ≤ 1,26 см, А ≥ 0,72 м/с, ФВ ЛШ ≥ 62%,00, іЛП ≤ 2,20 см/м2, товщина КІМ плечової артерії ≤ 0,50 мм, приріст діаметру плечової артерії через 90 с після компресії ≥12,20% та через 5 хв. після прийому нітрогліцерину ≥20,00%. Тобто, даний профіль АТ характеризувався нетривалим анамнезом ГХ, нетяжким структурно-геометричним ремоделюванням ЛШ, ЛП, судин, високою скоротливою здатністю ЛШ та відносно збереженою ЕЗВД та ЕНВД. Для профілю “non-dipper” були властиві більш тривалий анамнез ГХ (≥ 13 років), більш тяжке ремоделюванням ЛШ (ТЗСДЛШ ≥ 1,31 см), ЛП (іЛП ≥ 2,31 см/м2), судин (товщина КІМ плечової артерії ≥ 0,60 мм), менша скоротлива здатність ЛШ (ФВ ≤ 58,00%) та порушена ЕЗВД і ЕНВД (приріст діаметру плечової артерії через 90 с після компресії ≤ 9,80% та через
5 хв. після прийому нітрогліцерину ≤ 17,60%).

Для визначення ефективності застосування даних критеріїв розраховували чутливість та специфічність ознак. В якості незалежних високочутливих критеріїв профілю “dipper” слід розглядати ФВ ≥62,00%, приріст діаметру плечової артерії після реакції гіперемії ≥12,20%. Однак низька специфічність цих критеріїв (ФВ 47%,00 та ЕЗВД 46,00%) не дозволила застосовувати їх для діагностики патологічного профілю АТ. Незалежними високочутливими критеріями профілю “non-dipper” виступили іЛП ≥ 2,31 см/м2 та приріст діаметру а. brachialis через 5 хв. після прийому нітрогліцерину ≤ 17,60%. Специфічність визначених критеріїв не переходила нижче 61,00%, що демонструвало їх достатню інформативність для виключення профілю “non-dipper”.

Одним із завдань нашого дослідження було вивчення ефективності комбінованого антигіпертензивного лікування та диференційований підхід до лікування хворих із різним добовим профілем АТ. Початково всім хворим призначалася трикомпонентна комбінована антигіпертензивна терапія: БАБ бісопролол у дозі 5 мг/добу, іАПФ лізиноприл у дозі 10 мг/добу, діуретик гіпотіазид 12,5 мг/добу. Тривалість стартового лікування коливалася 5-10 днів. При його недостатньому ефекті дозу лізиноприлу збільшували до 20 мг/добу. При неефективності цієї терапії в подальшому збільшували дозу бісопрололу до 10 мг/добу. При неможливості досягнення цільового рівня на вищевказаній трикомпонентній терапії, до неї додавали АК амлодипін у дозі 5 мг/добу (бісопролол 10 мг/добу, лізиноприл 20 мг/добу, гіпотіазид 12,5 мг/добу, амлодипін 5 мг/добу). При недостатньому ефекті даної терапії дозу амлодипіну збільшували до 10 мг/добу. У разі неефективності чотирикомпонентної терапії хворого виключали з дослідження. Після досягнення цільового рівня АТ, при необхідності, дозу бісопрололу і амлодипіну зменшували з 10 до 5 мг/добу.

Таким чином, із 110 хворих основної групи 57 пацієнтів отримували трикомпонентну антигіпертензивну терапію, а 53 – чотирикомпонентну. При оцінці ефективності запропонованих методів лікування в хворих iз визначеними добовими профілями АТ було встановлено, що з 67 хворих “dipper” трикомпонентна терапія була ефективною в 53-х пацієнтів, а 14 хворим для зниження АТ до цільового рівня було необхідним додаткове призначення амлодипіну. Із 43 пацієнтів “non-dipper” трикомпонентна терапія сприяла адекватному зниженню АТ до цільового рівня лише в 4-х хворих, а 39 пацієнтам було необхідним додавання амлодипіну.

Терапія бісопрололом, лізиноприлом, гіпотіазидом у пацієнтів “dipper” сприяла суттєвому зниженню Срдоб, Срден, Срн САТ і ДАТ, а також індексів часу за добу, день, ніч (р<0,001), ВРП САТ (р<0,01), ШРП САТ (р<0,05) як через 3, так і 6 міс лікування. Дана терапія в хворих “non-dipper” впродовж 3 міс сприяла достовірному зниженню Срдоб САТ, Срдоб ДАТ, Срден САТ, Срден ДАТ, Срн САТ, Срн ДАТ (р<0,05) та показників навантаження тиском на органи-мішені: ІЧдоб САТ, ІЧдоб ДАТ, ІЧден САТ, ІЧден ДАТ, ІЧн САТ, ІЧн ДАТ (р<0,05). Через 6 міс відмічено подальше зниження середніх показників АТ: Срдоб САТ, Срдоб ДАТ, Срден САТ, Срден ДАТ, Срн САТ, Срн ДАТ (р<0,05) та всіх індексів часу (р<0,001). Важливим є те, що вже через 3 міс спостерігалася нормалізація патологічного добового профілю АТ у всіх хворих “non-dipper”, що характеризувалося збільшенням СНЗ САТ і ДАТ (р<0,01) із подальшим покращенням цих показників (СНЗ САТ, СНЗ ДАТ (р<0,01)) через 6 міс.

Терапія бісопрололом, лізиноприлом, гіпотіазидом, амлодипіном у хворих із добовим профілем “dipper” сприяла достовірному зниженню Срдоб САТ, Срдоб ДАТ, Срден САТ, Срден ДАТ, Срн САТ, Срн ДАТ (р<0,01), а також відповідних індексів часу (р<0,001) та ВРП САТ (р<0,05). Через 6 міс спостерігалося подальше зменшення Срдоб, Срден, Срн САТ і ДАТ та індексів часу (р<0,001), а також ВРП САТ (р<0,05). Під впливом чотирикомпонентної терапії в пацієнтів із добовим профілем АТ “non-dipper” відмічено суттєве зниження середніх показників АТ та індексів часу за добу, день та ніч (р<0,001) через 3 і 6 міс, а також ШРП САТ і ДАТ (р<0,05) через 3 міс і ШРП САТ і ДАТ (р<0,01) через 6 міс. Нормалізація добового профілю АТ відбулася вже через 3 міс, що проявлялося достовірним підвищенням СНЗ САТ і ДАТ (р<0,001) із наступним покращенням даного показника через 6 міс.

При порівнянні ефективності методів лікування через 6 міс виявлено, що і в пацієнтів “dipper” і “non-dipper”, в яких трикомпонентна терапія виявилася недостатньо ефективною і яким для зниження АТ до цільового рівня був додатково призначений амлодипін достовірної різниці в порівнянні з пацієнтами, в яких трикомпонентна терапія була ефективною з самого початку, відмічено не було. Хоча різниця була несуттєвою, однак чотирикомпонентна терапія мала дещо вищий ефект, оскільки відсоток зниження середніх показників АТ через 6 міс у порівнянні з початковими даними був дещо більший у пацієнтів, які отримували амлодипін.

Аналізуючи дані ЕхоКГ-дослідження, відмічено, що в пацієнтів “dipper” обидві схеми лікування через 3 міс не викликали суттєвого покращення таких лінійних показників як іКДР, іКСР, іЛП. Через півроку трикомпонентна терапія сприяла достовірному зменшенню іКДР на 8,80% (р<0,001), іКСР на 8,85% (р<0,05), іЛП на 6,48% (р<0,001). На фоні чотирикомпонентної терапії також відмічено зменшення таких лінійних показників як іКДР на 9,06% (р<0,01), іКСР на 11,5% (р<0,05), іЛП на 6,79% (р>0,05). Суттєве зменшення іММ ЛШ спостерігали лише через 6 міс як на фоні трикомпонентної (з 109,39±3,05 г/м2 до 92,45±1,86 г/м2 (р<0,001)), так і чотирикомпонентної (з 110,41±3,05 г/м2 до 93,67±1,75 г/м2 (p<0,001)) терапії. Оцінка ДФ ЛШ показала, що трикомпонентна терапія не викликала її суттєвого покращення ні через 3, ні через 6 міс. Додаткове призначення амлодипіну вже через 3 міс зменшило прояви ДД, що характеризувалося збільшенням Е на 9,38% (р<0,05), зменшенням А на 15,28% (р<0,01) у порівнянні з вихідними даними, з подальшим покращенням даних показників через 6 міс (збільшення Е на 12,12% (р<0,01) та зменшення А на 16,67% (р<0,001)).

У пацієнтів “non-dipper” трикомпонентна терапія не викликала суттєвого зменшення порожнин серця (іКДР, іКСР, іЛП) навіть через 6 міс. Під впливом чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії достовірне зменшення порожнин лівих відділів серця було відмічено лише через півроку: іКДР на 7,09% (р<0,05), іКСР на 10,66% (р<0,01), іЛП на 8,04% (р<0,05). Обидві схеми лікування через 3 міс не сприяли значному зниженню іММ ЛШ. Через 6 міс терапія бісопрололом, лізиноприлом, гіпотіазидом сприяла суттєвому зменшенню іММ ЛШ (із 111,73±2,50 г/м2 до 96,70±1,97 г/м2) (p<0,05). Додаткове призначення амлодипіну сприяло більш значному зниженню іММ ЛШ (із 113,64±3,21 г/м2 до 97,21±2,22 г/м2) (р<0,001).

Аналіз ДФ ЛШ у хворих “non-dipper”, показав, що жодна зі схем лікування не викликала її суттєвого покращення через 3 міс. Через 6 міс відмічено достовірне зменшення проявів ДД як під впливом трикомпонентної (збільшення Е на 16,92% (р<0,05), зменшення А на 10,45% (р<0,05)), так і чотирикомпонентної (збільшення Е на 15,87% (р<0,01), зменшення А на 10,45% (р<0,05)) антигіпертензивної терапії.

При порівнянні ефективності обох методів лікування стосовно їх впливу на структурно-функціональні показники ЛШ через 6 міс достовірної різниці відмічено не було, однак чотирикомпонентна терапія сприяла більш позитивній їх динаміці.

Оцінивши динаміку структурно-функціональних показників судин у обстежених нами хворих із визначеними типами добового профілю АТ під впливом запропонованих схем лікування ми отримали наступні результати. У пацієнтів “dipper” на фоні трикомпонентної терапії відмічено достовірне зменшення товщини КІМ на 13,33% (р<0,01) вже через 3 міс та на 22,22% (р<0,001) через півроку. Чотирикомпонентна терапія також призвела до суттєвого зменшення товщини КІМ через 3 міс на 12,77% (р<0,05) та на 17,02% (р<0,05) через 6 міс. Аналіз ЕФ судин показав, що в пацієнтів “dipper” обидві схеми лікування сприяли її суттєвому покращенню. Так, тримісячна терапія бісопрололом, лізиноприлом та гіпотіазидом сприяла збільшенню приросту діаметру плечової артерії після реакції гіперемії з 10,18±0,18 % до 21,24±0,32 % (р<0,001) із наступним його приростом до 23,70±0,21 % через півроку (р<0,001). Оцінка ЕНВД показала збільшення приросту діаметру плечової артерії з 19,23±0,23 % до 28,48±0,39 % (р<0,001) через 3 міс, зі збільшенням приросту даного показника через 6 міс до 29,81±0,31 % (р<0,001). Чотирикомпонентна терапія також сприяла покращенню як ЕЗВД, так і ЕНВД: через 3 міс спостерігали збільшення приросту діаметру плечової артерії після реакції гіперемії з 10,00±0,21 % до 19,48±0,57 % (р<0,01) та до 22,82±0,49 % (р<0,001) через 6 міс терапії; на фоні нітрогліцеринової проби діаметр артерії зріс із 18,53±0,41 % до 26,58±0,45 % через
3 міс і до 28,73±0,50 % через півроку (р<0,001).

У пацієнтів “non-dipper” трикомпонентна терапія не призвела до суттєвого зменшення товщини КІМ навіть через 6 міс (р>0,05). Чотирикомпонентна терапія сприяла більш вираженому зменшенню проявів патологічного ремоделювання стінок судин, що проявлялося суттєвим зменшенням товщини КІМ на 13,21% (р<0,01) через 3 міс та на 22,64% (р<0,001) через 6 міс. Аналізуючи ЕФ судин, відмічено, що на фоні трикомпонентної терапії діаметр плечової артерії після реакції гіперемії збільшився з 8,58±0,41 % до 18,40±0,68 % (р<0,05) через 3 міс та до 21,80±0,75 % (p<0,05) через півроку і після нітрогліцеринової проби з 17,54±0,66 % до 23,83±1,31 % (p<0,05) через 3 міс і до 27,04±0,66 % (p<0,05) через 6 міс. Чотирикомпонентна терапія сприяла більшому покращенню як ЕЗВД, так і ЕНВД, що проявлялося збільшенням приросту діаметру плечової артерії після компресійної проби з 8,26±0,18 % до 19,00±0,32 % (p<0,001) протягом тримісячної терапії та до 22,01±0,31 % через 6 міс (p<0,001) та після нітрогліцеринової проби з 16,72±0,17 % до 26,18±0,29 % (p<0,001) через 3 міс і до 27,67±0,20 % через півроку (p<0,001).

Таким чином, отримані нами результати свідчать про значне покращення функції ендотелію та зменшення проявів патологічного ремоделювання судин у пацієнтів “dipper” і “non-dipper” як під впливом три-, так і чотирикомпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії. Хоча достовірної різниці між структурно-функціональними показниками судин при обох схемах лікування і у хворих “dipper” і “non-dipper” відмічено не було, але додаткове призначення амлодипіну сприяло дещо більшому їх покращенню.

**ВИСНОВКИ**

У роботі представлено теоретичне і клінічне обґрунтування вирішення актуального завдання – підвищити ефективність комбінованого антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК із різним добовим профілем АТ шляхом оцінки динаміки структурно-функціональних показників ЛШ та ендотеліальної функції судин.

1. У хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК з добовим профілем “non-dipper” зареєстровані достовірно вищі середньодобовий, середньонічний систолічний та діастолічний АТ, середньоденний ДАТ, відповідні індекси часу, швидкість ранкового підвищення САТ і ДАТ, ніж у пацієнтів із добовим профілем “dipper” (р<0,05). У хворих із концентричною ГЛШ середні показники АТ, індекси часу, величина та швидкість ранкового підвищення АТ перевищують такі в хворих з ексцентричною ГЛШ.
2. У хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК з добовими профілем “dipper” і “non-dipper” достовірної різниці між показниками, які характеризують гіпертрофію міокарда ЛШ не виявлено. У пацієнтів “dipper” концентрична гіпертрофія розвинулася в 58 (52,73%) пацієнтів, ексцентрична – в 9 (8,18%), у хворих “non-dipper” концентрична ГЛШ виникла в 37 (33,64%) пацієнтів, ексцентрична – у 6 (5,45%). У всіх хворих із добовим профілем “non-dipper” і в 45 пацієнтів (67,16%) із добовим профілем АТ “dipper” визначалася діастолічна дисфункція по типу порушення розслаблення. У хворих на ГХ ІІ стадії з нормальним ДТМК у порівнянні зі здоровими особами визначалися початкові прояви порушення активної релаксації ЛШ, збільшення вкладу ЛП у діастолічне наповнення ЛШ (зменшення Е, збільшення А, %ΔА, Тdec (р<0,05)). Діастолічна дисфункція по типу порушення розслаблення спостерігалася в усіх хворих з ексцентричною гіпертрофією ЛШ і в 73 пацієнтів (76,84%) з концентричною ГЛШ.
3. У хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК з групи “non-dipper” у порівнянні з пацієнтами “dipper” діагностовано більш виражені структурно-геометричні зміни судин, що проявлялося збільшенням товщини КІМ (р<0,001) та більш значні порушення функції ендотелію, що характеризувалося меншим приростом діаметра плечової артерії як після реакції гіперемії, так і нітрогліцеринової проби (р<0,001).
4. У хворих на ГХ ІІ стадії з гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК як з концентричною, так і ексцентричною ГЛШ, зареєстровано порушення вазорегулюючої функції ендотелію, що проявлялося зниженням ЕЗВД і ЕНВД. У хворих із концентричною гіпертрофією ЛШ визначався достовірно більший приріст діаметру плечової артерії через 5 хв. після прийому нітрогліцерину (р<0,05) у порівнянні з пацієнтами з ексцентричною ГЛШ. У хворих із діастолічною дисфункцією відмічається достовірне погіршення ЕЗВД і ЕНВД (р<0,001) у порівнянні з пацієнтами з нормальним ДТМК.
5. Встановлено, що в пацієнтів з ГХ ІІ стадії, гіпертензивним серцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК у якості незалежних високочутливих критеріїв профілю “dipper” є: ФВ ЛШ ≥ 62,00% та приріст діаметру плечової артерії через 90 с після компресії ≥ 12,20%, профілю “non-dipper” – величина іЛП ≥ 2,31 см/м2 та приріст діаметру плечової артерії через 5 хв. після прийому нітрогліцерину ≤ 17,60%.
6. Комбінована терапія бісопрололом, лізиноприлом та гіпотіазидом виявилася ефективною в більшості хворих із добовим профілем АТ “dipper” (79,10%), оскільки адекватно знижувала тиск до цільового рівня, сприяла зменшенню навантаження тиском на органи-мішені, сповільненню процесів дезадаптивного ремоделювання ЛШ, покращувала внутрішньосерцеву гемодинаміку та діастолічну функцію ЛШ. У пацієнтів із добовим профілем “non-dipper” терапія бісопрололом, лізиноприлом та гіпотіазидом виявилася ефективною лише в 4 хворих (9,30%), 39 пацієнтам (90,70%) було необхідним приєднання до трикомпонентної терапії амлодипіну, що сприяло у них досягненню цільового рівня АТ, ефективному зниженню середньонічного систолічного і діастолічного АТ, нормалізації порушеного добового профілю АТ, зменшенню навантаження тиском на органи-мішені.
7. Терапія бісопрололом, лізиноприлом, гіпотіазидом та амлодипіном у порівнянні з терапією бісопрололом, лізиноприлом, гіпотіазидом призвела до дещо більшого, але недостовірного, зниження середніх показників АТ за добу, день, ніч; ступеню ГЛШ (зменшення ТЗС ЛШд, ТМШПд, іММ ЛШ), лінійних, об’ємних показників ЛШ (іКДР, іКСР, іЛП, іКДО, іКСО) та покращення діастолічної функції ЛШ внаслідок зменшення жорсткості міокарда, що характеризувалося збільшенням швидкості Е, співвідношення Е/А, зменшенням Тdec, %ΔА (р>0,05).
8. Додаткове призначення амлодипіну до трикомпонентної терапії сприяло більшому, однак несуттєвому, покращенню ендотеліальної функції судин, що проявлялося більшим приростом діаметру плечової артерії як після реакції гіперемії, так і нітрогліцеринової проби в порівнянні з трикомпонентною антигіпертензивною терапією.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Із метою покращення діагностики та своєчасного призначення адекватного антигіпертензивного лікування хворим на ГХ ІІ стадії бажано проводити добове моніторування АТ, визначення діастолічної функції ЛШ (ЕхоКГ з доплерографією) та дослідження стану вазорегулюючої функції ендотелію (проба з реактивною гіперемією та нітрогліцеринова проба).
2. У хворих на ГХ ІІ стадії з добовим профілем “non-dipper” для досягнення цільового рівня АТ та нормалізації добового профілю АТ до комбінованої трикомпонентної терапії (бета-адреноблокатор бісопролол у дозі 5-10 мг/добу, іАПФ лізиноприл у дозі 10-20 мг/добу та діуретик гіпотіазид у дозі 12,5 мг/добу) доцільно приєднувати антагоніст кальцію амлодипін у дозі 5-10 мг/добу.
3. Пацієнтам на ГХ ІІ стадії з добовим профілем АТ “dipper” із нормальним ДТМК доцільно використовувати комбіновану терапію бісопрололом у дозі 5 мг/добу, лізиноприлом у дозі 10-20 мг/добу, гіпотіазидом у дозі 12,5 мг/добу. Хворим із добовим профілем “dipper” при неможливості досягнення цільового рівня АТ рекомендується призначати чотирикомпонентну антигіпертензивну терапію: бета-адреноблокатор бісопролол у дозі 5-10 мг/добу, іАПФ лізиноприл у дозі 10-20 мг/добу, діуретик гіпотіазид у дозі 12,5 мг/добу, антагоніст кальцію амлодипін у дозі 5-10 мг/добу.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Нюшко Т. Ю. Оцінка показників добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії в залежності від структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка та їх зміна під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії / Т. Ю. Нюшко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – № 10 (1). – С. 51-54.
2. Нюшко Т. Ю. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка та ендотеліальна функція судин у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії в залежності від типу ремоделювання лівого шлуночка / Т. Ю. Нюшко, В. І. Денисюк // Biomedical and biosocial anthropology. – 2006. – № 7. – С. 79-83. *Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз результатів, формулювання висновків, оформлення до друку. Проф. Денисюк В.І. відредагував висновки.*
3. Нюшко Т. Ю. Структурно-функціональні зміни та діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії в залежності від добового профілю артеріального тиску / Т. Ю. Нюшко // Галицький лікарський вісник. – 2007. – № 1. – Т. 14. – С. 59-60.
4. Нюшко Т. Ю. Ефективність комбінованого антигіпертензивного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії / Т. Ю. Нюшко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – № 12 (1). – С. 89-94.
5. Нюшко Т. Ю. Зміни показників добового моніторування артеріального тиску під впливом комбінованої гіпотензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу /
Т. Ю. Нюшко, В. І. Денисюк // Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії : укр. наук.-практ. конф., 16-18 бер. 2006 р. : тези доп. – К., 2006 – С. 68-69. *Дисертантом проведений підбір хворих, їх обстеження, обробка даних, підготовка тез до друку. Проф. Денисюк В.І. відредагував тези.*
6. Нюшко Т. Ю. Структурно-геометричні зміни лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії в залежності від змін добового артеріального тиску /
Т. Ю. Нюшко, В. І. Денисюк, Г. І. Коцута // Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії : укр. наук.-практ. конф., 16-18 бер. 2006 р. : тези доп. – К., 2006. – С. 67-68. *Дисертантом проведений підбір хворих, їх обстеження, обробка даних, підготовка тез до друку. Проф. Денисюк В.І., доц. Коцута Г.І. редагували тези.*
7. Нюшко Т. Ю. Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії / Т. Ю. Нюшко // Молодь та медична наука на початку ХХІ століття : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 30-31 бер. 2006 р. : тези доп. – Вінниця, 2006. – С. 116-117.
8. Нюшко Т. Ю. Показники добового моніторування артеріального тиску в залежності від типу ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії / Т. Ю. Нюшко // Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології та ревматології : Всеукр. наук.-практ. конф., 7-8 гр., 2006 р. : тези доп. – Вінниця, 2006. – С. 73-74.
9. Нюшко Т. Ю. Діастолічна функція лівого шлуночка та ендотеліальна функція судин у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії в залежності від типу ремоделювання лівого шлуночка / Т. Ю. Нюшко // ХІІІ університетська (ХХХХІІІ вузівська) наук.-практ. конф. молодих вчених та фахівців, 24 тр. 2007 р. : тези доп. – Вінниця, 2007. – С. 43-44.
10. Нюшко Т. Ю. Незалежні клініко-інструментальні предиктори різних добових профілів артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії /
Т. Ю. Нюшко // VІІІ нац. конгресу кардіологів України, 20-22 вер. 2007 р. : тези доп. – К., 2007. – С. 129-130.
11. Нюшко Т. Ю. Спосіб диференційованого комбінованого антигіпертензив-ного лікування хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії. Свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію № 2 від 22 січня 2008 р., видане ВНМУ
ім. М.І. Пирогова.

**АНОТАЦІЯ**

**Нюшко Т.Ю. Особливості структурно-функціональних змін лівого шлуночка та ендотеліальної функції судин у хворих на гіпертонічну хворобу з різним добовим профілем артеріального тиску та їх динаміка під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, 2008.

Робота присвячена вивченню структурно-функціональних змін лівого шлуночка та ендотеліальної функції судин у хворих на гіпертонічну хворобу
ІІ стадії з різними добовим профілем АТ та ефективності комбінованого антигіпертензивного лікування. У пацієнтів “non-dipper” визначений вищий АТ, більші прояви патологічного ремоделювання серця і судин, діастолічної дисфункції ЛШ та ендотеліальної дисфункції у порівнянні з пацієнтами “dipper”. Встановлено, що комбінована антигіпертензивна терапія, яка включає бісопролол, лізиноприл, гіпотіазид є достатньо ефективною у хворих “dipper” і малоефективною в пацієнтів “non-dipper”. У пацієнтів “non-dipper” більш ефективною є терапія, що містить бісопролол, лізиноприл, гіпотіазид, амлодипін.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, діастолічна дисфункція, ендотеліальна дисфункція, “dipper”, “non-dipper”, бісопролол, лізиноприл, амлодипін, гіпотіазид.

**АННОТАЦИЯ**

**Нюшко Т.Ю. Особенности структурно-функциональных изменений левого желудочка и эндотелиальной функции сосудов у больных гипертонической болезнью с разным суточным профилем артериального давления и их динамика под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2008.

Работа посвящена изучению структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) и эндотелиальной функции сосудов у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с гипертензивным сердцем, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 0-I ст., I-II функциональным классом (ФК) и разным суточным профилем артериального давления (АД), а также изучению эффективности комбинированной антигипертензивной терапии. С этой целью было обследовано 110 пациентов ГБ II стадии с гипертензивным сердцем, ХСН 0-І ст., І-ІІ ФК. В ходе исследования изучались особенности клинического течения заболевания с последующим инструментальным обследованием пациентов, которое включало суточный мониторинг артериального давления, ЭхоКГ, определение эндотелиальной функции сосудов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с суточным профилем “non-dipper” наблюдается не только недостаточное снижение АД ночью, но и повышение среднесуточного, среднедневного, средненочного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также увеличение скорости утреннего подъема САД и ДАД в сравнении с больными “dipper”, что оказывает у них большую нагрузку давлением на сердце как орган-мишень. В конечном итоге, у пациентов с недостаточным ночным снижением АД в сравнении с больными с сохраненным суточным профилем АД, это ведет к более выраженным патологическим структурно-геометрическим изменениям ЛЖ, а также развитию большей степени его гипертрофии, о чем свидетельствует утолщение стенок и повышение массы миокарда ЛЖ с последующим более значительным нарушениям его диастолической функции вследствие повышения жесткости миокарда и нарушения процессов расслабления. Оценка структурно-функциональных показателей сосудов показала, что у пациентов “non-dipper” отмечается утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) и меньший прирост диаметра плечевой артерии после реакции гиперемии и нитроглицериновой пробы в сравнении с больными “dipper”, что свидетельствует о более выраженных структурных изменениях стенки сосудов и более значительных нарушениях их вазорегулирующей функции. Отмечено, что ухудшение диастолической функции ЛЖ сопровождается утолщением КИМ плечевой артерии. Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ сопровождается улучшением эндотелиальной функции сосудов, что проявляется увеличением прироста диаметра плечевой артерии как после реакции гиперемии, так и нитроглицериновой пробы.

Установлено, что при недостаточной эффективности трёхкомпонентной антигипертензивной терапии, которая включает бета-адреноблокатор (БАБ) бисопролол, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприл и диуретик гипотиазид дополнительное назначение антагониста кальция (АК) амлодипина способствует снижению АД к целевому уровню. Трёхкомпонентная терапия достаточно эффективна у больных “dipper” и малоэффективна у больных “non-dipper”. У пациентов с недостаточным снижением АД ночью более эффективна четырёхкомпонентная терапия, которая включает БАБ бисопролол, иАПФ лизиноприл, диуретик гипотиазид и АК амлодипин. Отмечено, что обе схемы лечения уже через 3 мес ведут к достоверному снижению АД до целевого уровня и у пациентов “dipper” и “non-dipper” с последующим улучшением соответствующих показателей через 6 мес. Статистически значимое улучшение линейных, объемных показателей ЛЖ, уменьшение толщины стенок и массы миокарда ЛЖ у пациентов “dipper” отмечено на фоне лечения как трёх-, так четырёхкомпонентной схемой только через 6 мес. У пациентов “non-dipper” существенное улушение даных показателей отмечено тоже через полгода и только при использовании четирёхкомпонентной терапии. Достоверное улучшение дистолической функции ЛЖ у больных “dipper” и “non-dipper” наблюдалось через 6 мес при использовании четырёхкомпонентной терапии. У пациентов “dipper” АД обе схемы лечения уже через 3 мес уменьшали толщину КИМ и улучшали вазорегулирующую функцию сосудов. У больных “non-dipper” значимое снижение толщины КИМ отмечено только при дополнительном назначении амлодипина, однако существенное улучшение функции сосудов отмечено уже через 3 мес на фоне обеих схем лечения.

В работе показано, что для статистически значимого уменьшения массы миокарда ЛЖ, улучшения его диастолической функции необходимо использование длительной, не менее 6 мес комбинированной антигипертензивной терапии.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, диастолическая дисфункция, эндотелиальная дисфункция, “dipper”, “non-dipper”, бисопролол, лизиноприл, амлодипин, гипотиазид.

**SUMMARY**

**Nyushko T.Y. Peculiarities of structural and functional changes of left ventricular and endothelial function of vessels in patients with arterial hypertension with different profile of blood pressure and their dynamic under the influence of combinative antihypertensive therapy.** – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences by speciality 14.01.11 – Cardiology. – Ivano-Frankivsk’s State Medical University, Ivano-Frankivsk, 2008.

The investigation was devoted to study of structural and functional changes of left ventricular and endothelial function of vessels in patients with II stage of essential hypertension with different profile of blood pressure and the effectiveness of combinative antihypertensive therapy. The “non-dipper” to have a higher arterial pressure, the more significant pathological the remodeling of left ventricular, vessels, diastolic, endothelial dysfunction in comparison with the “dipper”. It was determined that therapy which included the bisoprolol, lisinopril, hypothiazid is sufficiently effective in patients of “dipper” and insufficiently effective in patients of “non-dipper”. The therapy which included the bisoprolol, lisinopril, hypothiazid, amlodipin is more effective in “non-dipper”.

**Key words:** essential hypertension, diastolic dysfunction endothelial dysfunction, “dipper”, “non-dipper”, bisoprolol, lisinopril, amlodipin, hypothiazid.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АК – антагоністи кальцію

АТ – артеріальний тиск

БАБ – бета-адреноблокатори

ВРП ДАТ – величина ранкового підвищення діастолічного артеріального тиску

ВРП САТ – величина ранкового підвищення систолічного артеріального тиску

ДД – діастолічна дисфункція

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ДТМК – діастолічний трансмітральний кровотік

ДФ – діастолічна функція

ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація

ЕНВД – ендотелійнезалежна вазодилатація

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювальгого ферменту

ІКДР – індекс кінцевого діастолічного розміру

ІКСР – індекс кінцевого систолічного розміру

ІЛП – індекс лівого передсердя

ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІЧден ДАТ – індекс часу денного діастолічного артеріального тиску

ІЧден САТ – індекс часу денного систолічного артеріального тиску

ІЧдоб ДАТ – індекс часу добового діастолічного артеріального тиску

ІЧдоб САТ – індекс часу добового систолічного артеріального тиску

ІЧн ДАТ – індекс часу нічного діастолічного артеріального тиску

ІЧн САТ – індекс часу нічного систолічного артеріального тиску

КІМ – комплекс інтима-медіа

ЛШ – лівий шлуночок

СН – серцева недостатність

СНЗ ДАТ – ступінь нічного зниження діастолічного артеріального тиску

СНЗ САТ – ступінь нічного зниження систолічного артеріального тиску

Срден ДАТ – середньоденний діастолічний артеріальний тиск

Срден САТ – середньоденний систолічний артеріальний тиск

Срдоб ДАТ – середньодобовий дістолічний артеріальний тиск

Срдоб САТ – середньодобовий систолічний артеріальний тиск

Срн ДАТ – середньонічний діастолічний артеріальний тиск

Срн САТ – середньонічний систолічний артеріальний тиск

ТЗС ЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХСН – хронічна серцева недостатність

ШРП ДАТ – швидкість ранкового підвищення діастолічного артеріального тиску

ШРП САТ – швидкість ранкового підвищення систолічного артеріального тиску

Tdec – час уповільнення раннього діастолічного потоку

А – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення

Е – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення

Е/А – співвідношення максимальної швидкості раннього до швидкості

 пізнього діастолічного наповнення

Еі – площа під кривою раннього діастолічного наповнення

Та – час пізнього діастолічного наповнення

Те – час раннього діастолічного наповнення

Підписано до друку 01.10.2008 р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 при. Зам. № 1200.

21018, м.Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>