

Вплив багатокомпонентної терапії на діастолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

О.О. Матова¹, Л.А. Міщенко¹, О.Б. Кучменко²

¹ ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

² Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Мета роботи – визначити прогностичні фактори поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка (ДФЛШ) у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії упродовж трирічного лікування із застосуванням багатокомпонентної антигіпертензивної терапії.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 102 пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ). Пацієнти отримували потрібну фіксовану комбінацію (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи / антагоніст кальцію / діуретик), до якої додавали четвертий препарат (спіронолактон, еплеренон, моксонідин, тора-семід або небіволол). Стан ДФЛШ вивчали на початку та наприкінці дослідження. Проводили офісне та амбулаторне вимірювання артеріального тиску (АТ), ехокардіографію, оцінювали клінічні характеристики, особливості нейрогормонального, прозапального статусу.

Результати та обговорення. Порухення ДФЛШ встановлено в 75,5 % пацієнтів. Частіше спостерігали діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ) першого ступеня – 63,7 %. Пацієнтів розподілено на дві групи: перша (n=25) – особи без вихідних порушень ДФЛШ, друга (n=77) – пацієнти з ДДЛШ. Хворі з ДДЛШ були старшими за віком, мали більшу тривалість артеріальної гіпертензії, вищі показники індексу маси тіла, добової екскреції альбуміну з сечею, офісного та амбулаторного АТ, у них вдвічі частіше реєстрували порушення добового ритму АТ та супутній цукровий діабет. ДДЛШ у 100 % випадків асоціювалася з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), підвищенням вмісту в плазмі крові білків запалення (С-реактивного білка, фібрिनотину), цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α), збільшення активності лейкоцитарної еластази, макрофагальної матриксної металопротеїнази-12. Концентрація в крові альдостерону, активного реніну, добової екскреції метанефринів із сечею між групами не відрізнялася.

Висновки. Поліпшення та стабілізація показників ДФЛШ відбувалися одночасно із регресом ГЛШ (нормалізація індексу маси міокарда лівого шлуночка у 35,1 %, у інших 64,9 % – суттєве зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка) на тлі поліпшення контролю АТ, зменшення частки пацієнтів з порушенням його добового ритму. Незалежними чинниками величини відношення E/E' через 3 роки лікування були вихідні рівні альдостерону в плазмі крові ($\beta=0,556$; $p=0,0001$), глюкози ($\beta=0,366$; $p=0,0001$), активного реніну ($\beta=-0,223$; $p=0,004$), добова екскреція альбуміну із сечею ($\beta=0,188$; $p=0,016$), вік пацієнта ($\beta=0,192$; $p=0,023$). Шанси на поліпшення ДФЛШ зростали в 3,7 разу, якщо пацієнт з РАГ не мав цукрового діабету, відбувався регрес ГЛШ.

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, багатокомпонентна антигіпертензивна терапія, предиктори поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка.

Існують переконливі докази, що резистентність до антигіпертензивної терапії асоціюється з вищим ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень (ССУ) більш ніж удвічі порівняно з пацієнтами з контрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) [5, 11, 21]. Обсерваційні дослідження свідчать, що в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ) навіть після досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) зберігається вищий ризик ССУ порівняно з пацієнтами, у яких резистентності до лікування немає [11, 22]. Вища частота виявлення коморбідності порівняно з пацієнтами з контрольованою АГ, а саме цукрового діабету (ЦД) (48 % проти 30 %), хронічної хвороби нирок (ХХН) (45 % проти 24 %), ішемічної хвороби серця (ІХС) (41 % проти 22 %), цереброваскулярних захворювань (16 % проти 9 %), суттєво підвищує ризик виникнення ССУ в пацієнтів з РАГ [21]. Резистентність до антигіпертензивної терапії та, як наслідок, тривало підвищений АТ призводять до структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка (ЛШ), що значно збільшує частоту і ступінь вираження гіпертрофії (ГЛШ) та діастолічної дисфункції (ДДЛШ) лівого шлуночка. Відомо, що підвищення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) є предиктором розвитку ССУ, частота яких упродовж 10 років становить понад 20 % [14]. Одночасно доклінічна стійка або така, що прогресує, ДДЛШ пов'язана з розвитком серцевої недостатності (СН) та зростанням ризику загальної смерті в 1,8 разу незалежно від інших факторів серцево-судинного ризику [2, 7, 12]. ДДЛШ вважається критичною ланкою між АГ та СН, особливо у випадку СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), поширеність якої поступово зростає протягом останніх десятиліть [16]. За даними S. Ubaid-Girioli та співавторів [23], у більшості (95 %) пацієнтів з РАГ спостерігається ДДЛШ на тлі збереженої систолічної функції ЛШ. Враховуючи важливе прогностичне значення ДДЛШ, видається актуальним вивчення динаміки показників діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ) на тлі тривалої багатокомпонентної терапії в пацієнтів з РАГ.

Мета роботи – визначити прогностичні фактори поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії упродовж трирічного лікування із застосуванням багатокомпонентної антигіпертензивної терапії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У дослідження залучено 102 пацієнтів з істинною РАГ. Тривалість спостереження становила $(3,2 \pm 0,1)$ року. Впродовж цього періоду перші три місяці пацієнти отримували стандартизовану терапію у вигляді потрібної фіксованої комбінації (блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)/антагоніст кальцію/діуретик) у максимальних переносних дозах. Унаслідок недосягнення цільового рівня АТ на тлі трикомпонентної терапії за достатньої прихильності до лікування пацієнтам по чергово на три місяці додавали спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволлол. Після закінчення цього фрагмента дослідження до трикомпонентної терапії кожному пацієнту для подальшого застосування призначали найефективніший з перелічених четвертий антигіпертензивний препарат. Зокрема для 56,1 % осіб це були антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, для 26,8 % – торасемід, 14,6 % – небіволлол, 2,5 % – моксонідин. Задля поліпшення контролю АТ частині пацієнтів (35,2 %) додавали п'ятий антигіпертензивний препарат. При залученні в дослідження та на кожному етапі лікування пацієнтам надавали інформацію про засоби модифікації способу життя і корекції традиційних факторів серцево-судинного ризику.

Пацієнти були ознайомлені з умовами дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. В дослідження не залучали пацієнтів з вторинною АГ, наявністю перенесених менш як за 6 місяців інфаркту міокарда, ревазуляризації, мозкового інсульту, клінічних виявів СН, уражень клапанів серця, що потребують хірургічного втручання, онкологічних захворювань протягом останніх 5 років, вагітності, зловживання алкоголем або наркотиками, декомпенсованого ЦД ($HbA1c \geq 8\%$).

Середній вік на момент залучення в дослідження становив $(51,5 \pm 1,0)$ року, тривалість АГ – у середньому $(13,5 \pm 1,0)$ року; частка чоловіків (52 %) та жінок (48 %) суттєво не відрізнялася. Усім пацієнтам було проведено комплексне клінічне обстеження – аналіз характеру скарг, анамнестичних та об'єктивних даних на початку дослідження, а також на всіх етапах спостереження.

Офісний та добовий амбулаторний АТ оцінювали на візиті залучення на тлі попередньої терапії, потім на фоні призначеного лікування. Офісний АТ вимірювали відповідно до правил вимірювання АТ у присутності медперсоналу осцилометричним методом, використовуючи автоматичний прилад

OMRON 705-IT [25]. Добове амбулаторне монітування АТ (ДМАТ) здійснювали за допомогою апарату АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою з 15-хвилинними інтервалами в денний (з 6:00 до 22:00) та 30-хвилинними інтервалами в нічний (з 22:00 до 6:00) періоди. Цільовим рівнем АТ за даними офісних вимірювань вважали < 140/90 мм рт. ст., за даними ДМАТ: для середньодобового АТ < 130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ < 135/85 мм рт. ст., середньонічного АТ < 120/70 мм рт. ст. [25].

Усім пацієнтам проводили ехокардіографію за стандартним протоколом на початку дослідження і наприкінці, через три роки. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи [14], визначали ІММЛШ як відношення маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла, а також до зросту пацієнта в степені 2,7 ($m^{2.7}$). Відносну товщину стінок (ВТС) обчислювали за формулою: $VTC = KDP / 2 T3C$, де КДР – кінцеводіастолічний розмір ЛШ, а ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ. ГЛШ діагностували при значеннях ІММЛШ понад 115 і 95 г/м² (або 50 кг/м^{2.7} і 47 кг/м^{2.7}) відповідно в чоловіків і жінок [19], концентричний характер змін ЛШ – при значеннях ВТС $\geq 0,43$ [19]. Розраховували об'єм лівого передсердя (ЛП) та індекс кінцеводіастолічного об'єму (ІКДО), ФВЛШ за загальноприйнятими формулами.

Стан ДФЛШ оцінювали за кривою трансмітрального кровотоку в імпульсно-хвильовому режимі доплерографії, також вивчали швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана методом тканинної доплерографії. Оцінювали такі показники: максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е), максимальну швидкість наповнення ЛШ у систолу передсердя (А), час сповільнення кровотоку в ранню фазу діастолі (DT), час ізовольмічного розслаблення (IVRT). Розраховували відношення швидкісних характеристик (Е/А). За даними тканинної доплерографії вимірювали максимальні швидкості діастолічних хвиль, відповідні ранньому (Е') і пізньому (А') наповненню ЛШ, їх відношення (Е'/А'), систолічну швидкість (S') руху фіброзного кільця мітрального клапана. Дослідження здійснювали в ділянці медіальної та латеральної частин фіброзного кільця мітрального клапана, розраховуючи середні значення швидкісних показників. Визначали відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості діастолічної хвилі руху мітрального кільця (Е/Е').

Біохімічні дослідження (вміст у крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти) виконували за

допомогою біохімічного аналізатора Biosystems A25 (Іспанія). Визначали імунотурбідиметричним методом рівень високочутливого С-реактивного білка (С-РБ), фібриногену, екскрецію альбуміну в добовому зразку сечі (ЕАС) на автоматичному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія). Функцію нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за формулою СКД-ЕРІ. Імуноферментним методом визначали концентрацію активного реніну (ІВЛ, Німеччина) і альдостерону (ІВЛ, Канада) в плазмі крові, метанефринів (ІВЛ, Німеччина) у добовій сечі, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у плазмі крові, використовуючи набори Labsystems iEMS (Фінляндія).

Активність протеолітичних ферментів – лейкоцитарної еластази (ЛЕ) та макрофагальної матриксної металопротеїнази-12 (ММП-12) у сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом А. Кубишкіна та співавторів [1].

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу оцінювали за тестом Колмогорова – Смірнова. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість та відсотки. Залежно від характеру розподілу змінних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна – Уїтні, для порівняння якісних показників – χ^2 за Пірсоном з побудовою таблиць спряження. Для визначення наявності і ступеня взаємозв'язку між змінними використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном або ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. Для визначення предикторів застосовували покроковий регресійний аналіз, а також бінарну логістичну регресію. При значенні $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ

При первинному обстеженні (до призначення фіксованої трикомпонентної комбінації антигіпертензивних препаратів) порушення ДФЛШ встановлено в 75,5 % (77 осіб) пацієнтів з РАГ, водночас у 24,5 % (25 осіб) ДДЛШ не було. Згідно з критеріями S.F. Nagueh та співавторів [17], частіше спостерігали ДДЛШ першого ступеня – 63,7 % (65 осіб), значно рідше діагностували ДДЛШ другого ступеня – в 11,8 % (12 осіб). Залежно від вихідного стану ДФЛШ пацієнти розподілені на дві групи: перша (n=25) – пацієнти без вихідних порушень

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією при первинному обстеженні залежно від наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка

Показник	Перша група (n=25)	Друга група (n=77)	p
Вік, роки	43,1±2,4	55,5±1,0	0,0001
Чоловіча стать	20 (80,0 %)	38 (49,4 %)	0,003
Тривалість АГ, роки	10,1±2,0	14,4±0,8	0,024
ІМТ, кг/м ²	31,4±0,8	33,4±0,5	0,034
Куріння	7 (28,0 %)	17 (22,1 %)	> 0,05
Сімейний анамнез ранніх ССЗ	20 (80,0 %)	48 (62,3 %)	> 0,05
Цукровий діабет	3 (12,0 %)	29 (37,7 %)	0,013
ІХС	5 (20,0 %)	9 (11,7 %)	> 0,05
Інсульт/ТІА	3 (12,0 %)	12 (15,6 %)	> 0,05
ХХН	6 (24,0 %)	29 (37,7 %)	> 0,05
Дисліпідемія	17 (68,0 %)	52 (67,5 %)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,2	6,4±0,2	0,001
Креатинін, мкмоль/л	90,13±3,8	97,1±3,5	> 0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	362,2±14,5	335,9 ±9,9	> 0,05
ШКФ, мл/(хв·1,73 м ²)	87,7±4,0	70,8±2,0	0,001
ЕАС, мг/24 год	24,9±3,2	49,9±8,4	0,006
С-РБ, мг/л	4,1±0,1	5,1±0,3	0,002
ФНП-α, пг/мл	6,7±0,2	7,6±0,4	0,043
Фібриноген, г/л	2,7±0,1	3,2±0,1	0,023
ІЛ-6, пг/мл	1,1±0,1	1,5±0,2	0,045
Активність ЛЕ, нмоль/мл · хв	0,214±0,024	0,295±0,009	0,004
Активність ММП-12, нмоль/мл · хв	0,141±0,009	0,176±0,019	0,013
Альдостерон, нг/дл	21,5±1,8	23,8±1,5	> 0,05
Ренін активний, нг/л	15,8±3,0	11,2±1,9	> 0,05
АРС, ум. од.	2,6±0,4	11,8±1,7	0,002
Метанефрини в сечі, мкг/24 год	159,4±14,9	155,3 ±9,3	> 0,05

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. ССЗ – серцево-судинні захворювання; ТІА – транзиторна ішемічна атака; АРС – альдостерон-ренінове співвідношення.

ДФЛШ, друга (n=77) – обстежені з ДДЛШ. Зміни ДФЛШ на початку дослідження в пацієнтів з РАГ асоціювалися з деякими клінічними особливостями. Так, пацієнти другої групи були старшими за віком, мали значно більшу тривалість АГ та вищий індекс маси тіла (ІМТ), серед них була більшою частка жінок (табл. 1).

Пацієнти досліджуваних груп не відрізнялися за наявністю сімейного анамнезу ранніх серцево-судинних захворювань, ІХС, дисліпідемії, куріння, цереброваскулярних ускладнень, ХХН. Однак значно частіше в пацієнтів другої групи реєстрували супутній ЦД – 37,7 % проти 12 % осіб першої групи (p=0,013), спостерігали ниж-

Таблиця 2

Динаміка структурно-функціональних показників лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією залежно від вихідного стану діастолічної функції лівого шлуночка протягом періоду спостереження

Показник	Перша група (n=25)		Друга група (n=77)		P
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
ЛП, мл/м ²	25,8±0,7	23,3±1,5**	34,9±1,0	28,8±0,9***	0,0001
КДР, см	5,0±0,1	4,8±0,06	5,0±0,1	4,7±0,1*	> 0,05
ІКДО, мл/м ²	53,9±1,4	48,4±1,9	58,2±1,4	48,3±1,1*	0,032
ТЗС ЛШ, см	1,30±0,03	1,18±0,02*	1,42±0,02	1,30±0,02***	0,001
ТМШП, см	1,31±0,02	1,22±0,02*	1,44±0,02	1,34±0,02***	0,0001
ВТС ЛШ, ум. од.	0,52±0,01	0,49±0,01**	0,57±0,01	0,55±0,01****	0,001
ІММЛШ, г/м ²	118,6±4,1	96,9±2,4*	147,9±3,8	117,9±4,0****	0,0001
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	54,2±1,9	44,7±1,4*	73,1±1,9	57,8±1,9****	0,0001
ФВЛШ, %	63,9±0,7	64,6±0,6	62,8±0,7	64,8±0,5	> 0,05
E, см/с	72,8±2,9	71,0±1,6	73,2±2,3	64,1±1,8****	> 0,05
A, см/с	62,6±2,2	70,0±4,5*	79,6±2,6	76,2±2,4	0,0001
E/A	1,1±0,04	1,1±0,07	1,1±0,05	0,9±0,02***	> 0,05
DT, мс	178,5±2,8	169,1±3,7*	190,1±3,0	209,2±5,6****	0,013
IVRT, мс	90,9±2,9	89,3±2,0	107,9±2,5	103,7±2,3***	0,0001
E', см/с	11,3±0,4	11,1±0,7	8,3±0,2	8,7±0,3**	0,045
A', см/с	11,3±0,4	11,6±0,6	10,7±0,4	10,6±0,3	> 0,05
S', см/с	9,8±0,3	9,8±0,3	8,2±0,2	8,3±0,3**	0,002
E/E'	6,8±0,3	6,6±0,2	9,0±0,2	7,7±0,3***	0,0001
ЧСС за 1 хв	76,6±1,9	73,2±2,3	74,9±1,0	75,0±1,3	> 0,05

Дані наведено у вигляді $M \pm m$. p – статистична значущість відмінностей вихідних показників між групами. Статистична значущість відмінностей показників між групами при повторному обстеженні: # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001. Статистична значущість відмінностей показників порівняно з первинним обстеженням: * p<0,0001; ** p<0,05. ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ЧСС – частота скорочень серця.

чий показник ШКФ (p=0,001) та більшу альбумінурію (p=0,006). У пацієнтів з вихідними порушеннями ДФЛШ у 100 % випадків встановлено ГЛШ з ознаками концентричного ремоделювання (табл. 2). У групі пацієнтів з нормальною ДФЛШ у 6 (24 %) осіб за відсутності ГЛШ визначали концентричне ремоделювання ЛШ, у більшості (76 %; 19 осіб) також спостерігали концентричну ГЛШ, але істотно меншого ступеня, ніж у пацієнтів з ДДЛШ. У пацієнтів другої групи значення ІММЛШ становило (147,9±3,8) г/м², що на 24,7 % перевищувало аналогічний показник осіб першої групи – (118,6±4,1) г/м² (p=0,0001), переважно за рахунок потовщення стінок ЛШ.

Значення ВТС у пацієнтів з ДДЛШ було на 9,6 % більшим порівняно з пацієнтами першої групи (відповідно (0,57±0,01) та (0,52±0,01) ум. од.; p=0,001). Наявність діастолічних порушень ЛШ в осіб другої групи збігалася зі встановленою різницею між показниками швидкості A (p=0,0001), інтервалу DT (p=0,013), IVRT (p=0,0001) у досліджуваних групах, а також зі зниженням швидкості ранньої діастолічної хвилі E' (p=0,045), збільшенням показника E/E' (p=0,0001) у другій групі обстежених порівняно з пацієнтами першої групи. Як наслідок погіршення ДФЛШ, у пацієнтів другої групи встановлено на 35,3 % більший (p=0,0001) об'єм ЛП. Пацієнти обох груп мали

Таблиця 3

Динаміка артеріального тиску в пацієнтів першої та другої груп за період спостереження (M±m)

Показник	Перша група (n=25)		Друга група (n=77)		P
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
Офісний САТ, мм рт. ст.	165,7±3,1	134,2±2,4 ^{###}	176,2±1,8	135,1±2,1 ^{###}	0,005
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	100,1±3,1	82,0±2,4 [#]	95,1±1,5	80,4±1,4 ^{###}	> 0,05
Δ Офісного САТ, %		17,2±2,9		24,0±1,3	0,016
Δ Офісного ДАТ, %		14,3±1,6		16,6±1,3	> 0,05
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	162,2±3,0	145,5±1,9 [#]	169,0±1,3	138,7±1,8 ^{###}	0,045
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	96,0±2,8	84,9±2,7 [#]	93,3±1,5	78,8±1,4 ^{###}	> 0,05
Δ Середньодобового САТ, %		10,9±2,7		18,2±1,2	0,011
Δ Середньодобового ДАТ, %		11,1±3,0		15,5±1,4	> 0,05
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	168,7±3,2	151,0±2,3 ^{###}	173,5±1,3	143,8±1,9 ^{###}	> 0,05
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	101,4±3,1	88,8±3,2 ^{###}	97,0±1,5	83,1±1,6 ^{###}	> 0,05
Δ Середньоденного САТ, %		11,9±2,5		17,2±1,1	0,022
Δ Середньоденного ДАТ, %		12,6±2,9		14,3±1,2	> 0,05
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	149,6±3,1	134,3±2,9 [#]	160,5±1,6	128,2±1,9 ^{###}	0,003
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	84,9±2,6	76,4±1,9 [#]	85,4±1,5	69,6±1,2 ^{###}	> 0,05
Δ Середньонічного САТ, %		9,1±3,0		20,7±1,7	0,001
Δ Середньонічного ДАТ, %		8,4±3,1		19,3±2,0	0,005
ДІ САТ, %	11,4±1,3	10,7±2,3	7,3±0,7	10,7±0,9 [#]	0,008
ДІ ДАТ, %	16,1±1,3	13,0±2,2 [#]	11,6±0,8	15,7±1,1 [#]	0,006
ВСАТ за день, мм рт. ст.	14,3±0,6	13,4±0,7	17,0±0,4	14,7±0,5 [#]	0,001
ВДАТ за день, мм рт. ст.	10,7±0,3	11,2±0,4	11,4±0,3	12±0,4	> 0,05
ВСАТ за ніч, мм рт. ст.	14,7±0,8	13,0±0,6	14,7±0,5	14,2±0,7	> 0,05
ВДАТ за ніч, мм рт. ст.	10,7±0,5	10,4±0,3	10,3±0,3	11,3±0,5	> 0,05
Частка хворих з добовим ритмом АТ non-dipper, nigh-peaker, %	32,0	20,0 [#]	61,0	49,4 [#]	0,032

Дані наведено у вигляді M±m. p – статистична значущість відмінностей вихідних показників між групами. Статистична значущість відмінностей показників між групами при повторному обстеженні: * p<0,05; ** p<0,01. Статистична значущість відмінностей показників порівняно з первинним обстеженням: # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,0001.

збережену систолічну функцію ЛШ – ФВЛШ була в межах нормальних значень, хоча систолічна швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана S', що корелює із скоротливістю ЛШ, у пацієнтів з ДДЛШ була істотно меншою (p=0,002).

На початку дослідження до призначення трикомпонентної антигіпертензивної терапії рівень систолічного АТ (САТ) за даними офісного вимі-

рювання (p=0,005) і за даними ДМАТ (p=0,045) у пацієнтів з ДДЛШ перевищував відповідні значення в першій групі (табл. 3). Суттєва різниця середнього САТ за добу була пов'язана зі збільшенням у групі пацієнтів з діастолічними порушеннями ЛШ рівня САТ протягом ночі, що асоціювалося зі зниженням добового індексу (ДІ) САТ. Тобто пацієнти другої групи мали більш виражені порушення добового ритму АТ (p=0,032) у вигляді добового

профілю АТ за типом non-dipper та nigh-peaker порівняно з пацієнтами першої групи (61 % проти 32 %; $p=0,032$). Незважаючи на відсутність істотних розбіжностей щодо значення діастолічного АТ (ДАТ), офісного та за даними ДМАТ, у пацієнтів з ДДЛШ виявлено нижчий показник ДІ ДАТ ($p=0,001$). Це підтверджує, що для пацієнтів з РАГ та ДДЛШ характерним є недостатнє зниження також рівня ДАТ уночі. Виявлено суттєво вищу варіабельність САТ (ВСАТ) у пацієнтів другої групи порівняно з першою групою (відповідно $(17,0\pm 0,4)$ та $(14,3\pm 0,6)$ мм рт. ст.; $p=0,001$). Варіабельність ДАТ (ВДАТ) між групами суттєво не відрізнялася.

Вивчаючи можливий вплив РААС та симпато-адреналової системи на формування ДДЛШ у пацієнтів з РАГ, спостерігали зіставний рівень активного реніну та альдостерону в плазмі крові в групах порівняння. Однак виявлено, що показник АРС був у 4,5 рази більшим у групі пацієнтів з ДДЛШ ($p=0,002$) порівняно з першою групою, хоча він не перевищував нормальне значення і не відповідав рівню, притаманному первинному альдостеронізму [4]. Статистично значущої різниці за значенням добової екскреції метанефринів не виявлено.

Показники, що характеризують інтенсивність запалення низької градації, а саме вміст білків гострої фази запалення – С-РБ і фібриногену, прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ФНП- α , а також активність ЛЕ та МММ-12 в осіб з ДДЛШ були значно більшими, ніж у пацієнтів без діастолічних порушень ЛШ.

Так, вміст С-РБ на 24,3 % ($p=0,002$), фібриногену на 18,5 % ($p=0,023$), ІЛ-6 на 36,4 % ($p=0,045$), ФНП- α на 13,4 % ($p=0,043$), активність ЛЕ на 37,9 % ($p=0,004$), а МММ-12 на 24,8 % ($p=0,013$) перевищували відповідні показники пацієнтів без ДДЛШ.

Через три роки лікування спостерігали поліпшення ДФЛШ у пацієнтів другої групи. Кількість осіб з порушенням ДФЛШ зменшилася на 42,3 % ($p<0,05$). Тобто, у 33 (42,3 %) пацієнтів другої групи ознак ДДЛШ на момент останнього обстеження не було. ДДЛШ зберігалася в 57,7 % пацієнтів, з них ДДЛШ першого ступеня реєстрували у 53,2 % (41 особа), частка пацієнтів з ДДЛШ другого ступеня зменшилася втричі і становила 3,8 % (3 особи). За даними трансмітральної і тканинної доплерографії виявили суттєве зменшення відношення E/E' з $9,0\pm 0,2$ до $7,7\pm 0,3$ ($p<0,0001$), що свідчить про позитивний вплив антигіпертензивного лікування на тиск наповнення ЛШ. Показники доплерографії трансмітрального кровотоку мали різноспрямовану динаміку, що відбувалося за рахунок покращання діастолічних влас-

тивостей ЛШ і трансформації ДДЛШ другого ступеня в перший у частини пацієнтів. Поліпшення стану ДФЛШ у пацієнтів другої групи асоціювалося із суттєвим зменшенням об'єму порожнини ЛП на 17,5 % ($p=0,001$). Вивчаючи фактори, що сприяли позитивній динаміці показників ДФЛШ, встановлено зниження значення ІММЛШ (за площею поверхні тіла) на 20,3 % ($p<0,0001$) за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ (товщини міжшлуночкової перегородки – на 7,9 % ($p<0,0001$), товщини задньої стінки – на 8,5 % ($p<0,0001$)) та його порожнини (ІКДО) – на 17,0 % ($p<0,0001$). Якщо на початку дослідження концентрична ГЛШ була визначена у 100 % осіб другої групи, то через 3 роки повний регрес ГЛШ спостерігали в 35,1 % пацієнтів (після закінчення дослідження діагностовано концентричне ремоделювання ЛШ), у решти – 64,9 % пацієнтів встановлено концентричну ГЛШ, але значно меншого ступеня порівняно з вихідними даними.

У пацієнтів без вихідних порушень ДФЛШ протягом спостереження відбувалися зміни деяких показників ДФЛШ трансмітрального кровотоку: збільшення швидкості А на 3,8 % ($p<0,0001$), зменшення тривалості інтервалу DT на 5,3 % ($p<0,0001$), але істотної динаміки показників за даними тканинної доплерографії – E/E' , швидкості E' – не встановлено. Індивідуальний аналіз продемонстрував, що за 3 роки у 2 (8 %) осіб цієї групи стан ДФЛШ погіршився та сформувалася ДДЛШ першого ступеня, в більшості пацієнтів (92 %; 23 особи) ДФЛШ не зазнала суттєвих змін. У середньому по групі зменшився об'єм ЛП на 9,7 % ($p=0,016$), виявили зниження значення ІММЛШ (за площею поверхні тіла) на 18,3 % ($p<0,0001$) за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ (товщини міжшлуночкової перегородки – на 6,9 % ($p<0,0001$), товщини задньої стінки – на 9,2 % ($p<0,0001$)), тобто в пацієнтів без вихідних порушень ДФЛШ на тлі помірної ГЛШ спостерігали нормалізацію ІММЛШ (за площею поверхні тіла). Наприкінці дослідження 3 (12 %) пацієнти мали нормальну геометрію ЛШ, в інших 22 (88 %) пацієнтів діагностовано концентричне ремоделювання ЛШ. Різниця між першою та другою групами за відповідними показниками структури і ДФЛШ через 3 роки була збережена.

Поліпшення стану ДФЛШ у пацієнтів з вихідними діастолічними порушеннями ЛШ, а також відсутність у більшості осіб погіршення діастолічних показників ЛШ, отримано на тлі багатокомпонентної антигіпертензивної терапії, яка сприяла суттєвому зниженню АТ. Через 3 роки в обох групах спостерігали середній офісний АТ менше ніж 140/90 мм рт. ст. Одночасно цільового АТ за даними офісного вимірювання досягли 56 % пацієнтів

першої групи та 70,1 % осіб другої групи ($p > 0,05$). Наприкінці дослідження рівень середньодобового САТ і ДАТ, середньоденного САТ, а також середньонічного ДАТ у пацієнтів з вихідною ДДЛШ виявився дещо нижчим, ніж відповідні показники пацієнтів першої групи. Це було пов'язано з більшим ступенем зниження САТ протягом доби, дня, а також САТ і ДАТ протягом ночі. Нормалізація офісних та амбулаторних показників АТ була встановлена у 12 % пацієнтів першої та 46,8 % осіб другої груп ($p < 0,05$). У той же час феномен неконтрольованої маскованої РАГ реєстрували у 44 % пацієнтів першої групи і лише у 24,5 % пацієнтів з вихідною ДДЛШ. Через 3 роки в обох групах частка осіб з порушенням добового ритму за типом non-dipper та high-peaker знизилася: у першій групі – з 32 до 20 % ($p < 0,05$), у другій – з 61 до 49,4 % ($p < 0,05$). У другій групі це збіглося із суттєвим збільшенням ДІ АТ ($p < 0,01$). Тобто умовою суттєвого поліпшення стану ДФЛШ у пацієнтів з РАГ є значне зниження як офісного, так і добового АТ, а також зменшення порушень профілю АТ.

Для встановлення факторів, які мають прогностичне значення щодо поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ, проведений парний кореляційний аналіз між вихідними гуморальними, гемодинамічними показниками, клінічними характеристиками обстежених та показником E/E' наприкінці дослідження. Виявлено позитивний зв'язок між значенням E/E' та віком ($r = 0,539$; $p = 0,0001$), наявністю ЦД ($r = 0,435$; $p = 0,0001$), рівнем глюкози в крові ($r = 0,393$; $p = 0,001$), ЕАС ($r = 0,301$; $p = 0,011$), альдостерону плазми ($r = 0,401$; $p = 0,001$) та АРС ($r = 0,313$; $p = 0,010$), показником добового САТ ($r = 0,228$; $p = 0,027$) за рахунок САТ протягом ночі ($r = 0,255$; $p = 0,013$). Зворотний зв'язок встановлено між E/E' та активністю ММП-12 ($r = -0,324$; $p = 0,006$), рівнем активного реніну плазми ($r = -0,308$; $p = 0,012$), показниками ДАТ, як при офісному вимірюванні ($r = -0,254$; $p = 0,0001$), так і протягом доби ($r = -0,298$; $p = 0,0001$), дня ($r = -0,308$; $p = 0,003$) і ночі ($r = -0,239$; $p = 0,021$), а також ДІ САТ ($r = -0,203$; $p = 0,049$).

На основі виявлених кореляцій було створено регресійну модель для визначення предикторів значення E/E' через 3 роки обстеження. За результатом аналізу незалежними чинниками показника E/E' в пацієнтів з РАГ є вихідні концентрації в крові альдостерону ($\beta = 0,556$; $p = 0,0001$), глюкози ($\beta = 0,366$; $p = 0,0001$), активного реніну ($\beta = -0,223$; $p = 0,004$), ЕАС ($\beta = 0,188$; $p = 0,016$), а також вік пацієнта ($\beta = 0,192$; $p = 0,023$). Значення коефіцієнта детермінації $R^2 = 0,564$ та скорегованого $R^2 = 0,543$ свідчать, що вказані чинники описують 54 % дисперсії показника E/E' . У модель бінарної логістичної регресії для прогнозування поліпшення

ДФЛШ були додані незалежні змінні: наявність на початку обстеження ЦД, регресу ГЛШ (зменшення ІММЛШ на $> 10,0$ г/м² та/або $> 5,0$ г/м^{2,7} від початкового значення), ступінь зниження АТ протягом періоду спостереження. За даними цього аналізу, відношення шансів (ВШ) поліпшення ДФЛШ зростає в 3,7 рази, якщо в пацієнта відсутній при первинному обстеженні ЦД (ВШ 3,69; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,51–9,05; $p = 0,004$), але за відсутності регресу ГЛШ ймовірність позитивної динаміки показників ДФЛШ зменшується у 2,6 рази (ВШ 2,56; 95 % ДІ 1,20–6,36; $p = 0,051$). У цій моделі ступінь зниження АТ не впливав на динаміку ДФЛШ.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані демонструють, що більшість (76 %) пацієнтів з резистентним перебігом АГ мають ДДЛШ. Поширеність змін ДФЛШ серед осіб з АГ варіює від 18 до 86 % [16]. У нашому дослідженні для пацієнтів з ДДЛШ, а це, частіше жінки, порівняно з пацієнтами без ДДЛШ, характерні тривала АГ, вищий ІМТ, старший вік, наявний супутній ЦД. Саме така клінічна картина притаманна і пацієнтам, які не мають резистентності до антигіпертензивної терапії, що встановлено в інших дослідженнях [3,18]. Водночас ознаками пацієнтів з РАГ та ДДЛШ є вірогідно нижча ШКФ та більша ЕАС, ніж у пацієнтів без ДДЛШ, хоча різниця між частотою супутньої ХХН не досягає статистичної значущості.

За даними L.R. Nazário та співавторів [18], наявність ГЛШ збільшує в 3,6 рази шанси діагностувати ДДЛШ в осіб з АГ. ДДЛШ у пацієнтів з РАГ розвинулася на тлі значної ГЛШ за концентричним типом, а ІММЛШ (147,9 г/м²) перевищував на 25 % аналогічний показник у пацієнтів без діастолічних порушень ЛШ ($p = 0,0001$).

Формування ДДЛШ тісно пов'язане з неконтрольованою АГ (ВШ 36,9; 95 % ДІ 7,9–171,6; $p < 0,001$) [18]. У групі пацієнтів з вихідною ДДЛШ виявлено більший рівень САТ протягом доби, дня і ночі, а також офісного САТ при первинному обстеженні. Для цих пацієнтів були характерні майже вдвічі частіші порушення добового ритму АТ типу non-dipper та high-peaker порівняно з пацієнтами без вихідних діастолічних порушень ЛШ.

Порівняльний аналіз активності показників РААС та САС не виявив суттєвих розбіжностей між групами. За даними інших авторів [10], за участю пацієнтів з РАГ встановлено, що ДДЛШ була присутня незалежно від рівня добової екскреції альдостерону із сечею, як у пацієнтів з нормаль-

ним, так і в осіб з підвищеним рівнем екскреції альдостерону.

Збільшення величин показників, які характеризують інтенсивність запалення низької градації, в пацієнтів з ДДЛШ порівняно з пацієнтами з нормальною ДФЛШ підтверджує роль активації системного запалення у формуванні діастолічних порушень ЛШ. Так, СРП, ФНП- α , ІЛ-6 на рівні міоцитів здатні посилювати процес апоптозу та викликати гіпертрофію або дилатацію. Зростання вмісту цитокінів при ДДЛШ є результатом дизрегуляції, внаслідок чого виділяються медіатори, які беруть участь у розвитку фіброзу міокарда [15].

Доведено, що зростання концентрації ІЛ-6 може розглядатися як маркер безсимптомної ДДЛШ. При зростанні концентрації ФНП- α відбуваються індукція апоптозу та посилення ригідності міокарда, що відіграє важливу роль у прогресуванні ДДЛШ [15]. У цілому відомо, що підвищений рівень прозапальних біомаркерів у пацієнтів з ішемічною та неішемічною СН зі збереженою ФВ корелює з тяжкістю захворювання та погіршенням прогнозу життя [6]. Результати нашого дослідження демонструють, що порівняно з пацієнтами без ДДЛШ підвищення в плазмі крові вмісту білків запалення (С-РБ, фібриногену), цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) асоціюється з діастолічними порушеннями ЛШ у пацієнтів з РАГ. Разом з цим, в осіб з ДДЛШ спостерігали також збільшення активності лейкоцитарної еластази та ММП-12, які беруть участь у ремоделюванні міжклітинного матриксу, що визначає жорсткість міокарда. Субстратами лейкоцитарної еластази є не тільки компоненти позаклітинного матриксу, а й цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α), гідролізуючи які, цей фермент виступає також у ролі регулятора запалення. Лейкоцитарна еластаза також бере участь в активації ММП. Тобто активація системного запалення, зростання активності ЛЕ та ММП-12 притаманні пацієнтам з РАГ та ДДЛШ.

Через три роки лікування спостерігали поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з вихідними діастолічними порушеннями ЛШ: зменшення відношення Е/Е', об'єму ЛП, а також нормалізацію діастолічних показників ЛШ у 42 % осіб. Частка обстежених з ДДЛШ другого ступеня зменшилася втричі. Позитивна динаміка показників ДФЛШ відбувалася паралельно зі зниженням значення ІММЛШ на 20 % ($p < 0,0001$). Після закінчення дослідження повний регрес ГЛШ спостерігали у 35,1 % пацієнтів, у решти (64,9 %) осіб визначено концентричну ГЛШ значно меншого ступеня порівняно з даними при первинному обстеженні.

У групі пацієнтів без вихідних порушень ДФЛШ у більшості (92 %) ДФЛШ не зазнала суттєвих змін. Через 3 роки встановлено зменшення об'єму ЛП, але не спостерігали динаміки показни-

ка Е/Е'. Стабілізація стану ДФЛШ відбувалася на тлі зниження значення ІММЛШ на 18 % ($p < 0,0001$). Після закінчення дослідження ГЛШ у пацієнтів цієї групи не реєстрували, у 88 % хворих було виявлено концентричне ремоделювання ЛШ.

Результати нашої роботи продемонстрували, що поліпшення та відсутність негативної динаміки показників ДФЛШ відбувалися на тлі значного зниження АТ порівняно з вихідними даними в обох групах пацієнтів. Цільових значень АТ за даними офісного вимірювання досягли 56 % і 70,1 % осіб, відповідно першої і другої групи, нормалізація офісних та амбулаторних показників АТ встановлена у 12 % і 46,8 % обстежених, відповідно першої і другої групи ($p < 0,05$). Зменшення рівня АТ через 3 роки в обох групах супроводжувалося зниженням частки пацієнтів з порушенням добового ритму АТ типу non-dipper та high-peaker.

У дослідженні встановлено фактори, що мають прогностичне значення щодо поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ. D. Zhoua та співавтори [26] продемонстрували, що співвідношення Е/Е' є потужним предиктором ССУ в осіб з АГ зі збереженою ФВ. Показано, що зростання значення Е/Е' на одиницю асоціюється зі збільшенням уперше виниклих серцево-судинних подій на 20 %, а з урахуванням факторів серцево-судинного ризику та особливостей геометрії ЛШ – на 26 %. У нашому дослідженні за результатами регресійного аналізу незалежними чинниками співвідношення Е/Е' наприкінці обстеження були вихідні концентрації альдостерону ($\beta = 0,556$; $p = 0,0001$), рівень глюкози ($\beta = 0,366$; $p = 0,0001$), активного реніну в крові ($\beta = -0,223$; $p = 0,004$), ЕАС ($\beta = 0,188$; $p = 0,016$), а також вік пацієнта ($\beta = 0,192$; $p = 0,023$). Вказані чинники описують 54 % дисперсії показника Е/Е'. Підвищення рівнів альдостерону, глюкози, зниження активності реніну в крові, збільшення ЕАС є факторами, що сприяють прогресуванню ДДЛШ. Не виявлено впливу вихідного рівня АТ, структурних параметрів ЛШ на зміни співвідношення Е/Е' через 3 роки. Відносно збільшення альдостерону в плазмі крові на тлі зниження активного реніну є фактором погіршення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ у нашому дослідженні. Альдостерон стимулює фіброласти, викликаючи проліферацію та посилення синтезу колагену, як опосередковано, так і безпосередньо [9], тому використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів як четвертого антигіпертензивного препарату може позитивно впливати на діастолічні властивості міокарда ЛШ. Хоча за даними A. Gupta і співавторів [10], короткотривале (6 місяців) використання спіронолактону в дозі 50 мг/добу в пацієнтів з РАГ та ГЛШ без СН не сприяло поліпшенню ДФЛШ та зниженню в крові маркера синтезу колагену типу I, незважаючи на зменшення АТ та регрес

ГЛШ. У групі осіб з ХХН без СН, 58 % яких страждали на ЦД, додавання спіронолактону в дозі 25 мг/добу через 8 тижнів супроводжувалося позитивною динамікою показників ДФЛШ [20]. Послідовна блокада нефрону із застосуванням комбінації діуретиків (спіронолактон 25 мг, фуросемід 20–40 мг та амilorид 5 мг) (1-ша група) через 12 тижнів поліпшувала стан ДФЛШ у пацієнтів з РАГ без СН, які приймали комбінацію препаратів (ірбесартан 300 мг/добу, гідрохлоротіазид 12,5 мг/добу, амлодипін 5 мг/добу), порівняно з пацієнтами, яким додавали раміприл у дозі 5–10 мг та бісопролол у дозі 5–10 мг (2-га група). Частка пацієнтів з ДДЛШ в 1-й групі зменшилася з 31 % до 3 %, а в 2-й – збільшилася з 19 % до 32 %. При багатофакторному регресійному аналізі позитивна динаміка показників ДФЛШ на тлі лікування з послідовним призначенням діуретиків була асоційована зі зниженням рівня мозкового натрійуретичного пептиду незалежно від віку, статі, функції нирок, зміни рівня АТ та ЧСС [8].

У моделі логістичної регресії із введенням у якості предикторів ЦД, регресу ГЛШ і ступеня зниження АТ найвагомішою умовою поліпшення ДФЛШ у пацієнтів з РАГ є відсутність ЦД при первинному обстеженні, шанси зростають в 3,7 разу. Крім того, в 2,6 разу зменшується вірогідність позитивної динаміки показників ДФЛШ, якщо в пацієнтів не відбувається регрес ГЛШ. Водночас нами не виявлено впливу зниження АТ на прогнозування стану ДФЛШ в осіб з РАГ. У метааналізі S. Wang та співавторів [24] за участю пацієнтів з РАГ на тлі використання катетерної денервації нирок зменшення E/E' не продемонструвало залежності від зменшення рівня АТ. Аналогічні дані були отримані в іншому аналізі [13]. Відповідно до даних регресійного аналізу, поліпшення ДФЛШ (зниження E/E' через 6, 12 міс) при застосуванні денервації нирок у пацієнтів з РАГ спостерігалось поза зв'язком з вихідним рівнем АТ та ступенем зниження АТ. З патофізіологічної точки зору гормональні, гуморальні механізми, можливо, мають вагоме значення у формуванні та прогресуванні ДДЛШ у пацієнтів з РАГ.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією та діастолічною дисфункцією лівого

шлуночка без ознак застійної серцевої недостатності порівняно з пацієнтами з нормальною діастолічною функцією лівого шлуночка характеризуються старшим віком, більшою тривалістю артеріальної гіпертензії та частотою цукрового діабету, вищими показниками індексу маси тіла, екскреції альбуміну із сечею, офісного та амбулаторного артеріального тиску, а також удвічі частішими порушеннями добового ритму артеріального тиску за типом non-dipper та high-peaker.

2. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією у 100 % випадків асоціюється з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка за концентричним типом. У пацієнтів з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка спостерігається вищий вміст у плазмі крові білків запалення (С-реактивного білка, фібриногену) і прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α), більша активність лейкоцитарної еластази та матриксної металопротеїнази-12 порівняно з пацієнтами без порушення діастолічної функції лівого шлуночка; при цьому концентрація в крові альдостерону, активного реніну та добової екскреції метанефринів із сечею у них не відрізняється.

3. Поліпшення та стабілізація показників діастолічної функції лівого шлуночка впродовж 3 років у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією відбулися паралельно з регресом гіпертрофії лівого шлуночка (нормалізація індексу маси міокарда лівого шлуночка – у 35,1 %, у інших 64,9 % – суттєве зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка), який спостерігали на тлі значного поліпшення контролю середньодобового артеріального тиску та зменшення частки пацієнтів з порушенням його добового ритму під впливом багатокомпонентної антигіпертензивної терапії.

4. Незалежними чинниками величини відношення E/E' через 3 роки лікування були вихідні рівні в плазмі крові альдостерону ($\beta=0,556$; $p=0,0001$), глюкози ($\beta=0,366$; $p=0,0001$) і активного реніну ($\beta=-0,223$; $p=0,004$), добова екскреція альбуміну із сечею ($\beta=0,188$; $p=0,016$), а також вік пацієнта ($\beta=0,192$; $p=0,023$). Шанси на поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка зростають в 3,7 разу, якщо в пацієнта з резистентною артеріальною гіпертензією немає цукрового діабету, а також відбувається регрес гіпертрофії лівого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – О.М., Л.М.; збір матеріалу – О.М., О.К.; формування бази даних – О.М.; статистичне опрацювання результатів – О.М.; написання тексту, редагування статті – О.М., Л.М., О.К.

Література

1. Кубишкін А.В., Харченко В.З., Семенець П.Ф. та ін. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах / Методичні рекомендації. – К., 2010. – 28 с.
2. Aljaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 (6). – P. 782–788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066423.
3. Álvarez-Aliaga A., Frómeta-Guerra A., Suárez-Quesada A. et al. Prognostic model of the adaptive changes from hypertensive cardiopathy: from mild diastolic dysfunction to depressed systolic function. Modelo pronóstico de los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva: desde la disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida // *Medwave*. – 2020. – Vol. 20 (3). – P. e7873. doi: 10.5867/medwave.2020.03.7873.
4. Baron S., Amar L., Faucon A.L. et al. Criteria for diagnosing primary aldosteronism on the basis of liquid chromatography-tandem mass spectrometry determinations of plasma aldosterone concentration // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36 (7). – P. 1592–1601. doi: 10.1097/HJH.0000000000001735.
5. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125 (13). – P. 1635–1642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
6. Dutka M., Bobiński R., Ulman-Włodarz I. et al. Various aspects of inflammation in heart failure // *Heart Fail. Rev.* – 2020. – Vol. 25 (3). – P. 537–548. doi: 10.1007/s10741-019-09875-1.
7. Echouffo-Tcheugui J.B., Erqou S., Butler J. et al. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: A systematic overview and meta-analysis // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4 (4). – P. 237–248. doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
8. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A. et al. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7(5). – P. 2561–2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.
9. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities // *Mol. Aspects Med.* – 2019. – Vol. 65. – P. 70–99. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.001.
10. Gupta A., Schiros C.G., Gaddam K.K. et al. Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy // *J. Hum. Hypertens.* – 2015. – Vol. 29 (4). – P. 241–246. doi: 10.1038/jhh.2014.83.
11. Kaczmarski K.R., Sozio S.M., Chen J. et al. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 138. doi: 10.1186/s12882-019-1315-0.
12. Kane G.C., Karon B.L., Mahoney D.W. et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306 (8). – P. 856–863. doi: 10.1001/jama.2011.1201.
13. Kordalis A., Tsiachris D., Pietri P. et al. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36 (8). – P. 1614–1621. doi: 10.1097/HJH.0000000000001798.
14. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27 (11). – P. 2121–2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
15. Mocan M., Mocan Hognogi L.D., Anton F.P. et al. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction // *Dis Markers*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7583690. doi: 10.1155/2019/7583690.
16. Nadruz W., Shah A.M., Solomon S.D. Diastolic dysfunction and hypertension // *Med. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 101 (1). – P. 7–17. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.013.
17. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. 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. – Vol. 29 (4). – P. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
18. Nazário Leão R., Marques da Silva P., Marques Pocinho R. et al. Determinants of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients Factores Asociados a la Disfunción Diastólica del Ventrículo Izquierdo en Pacientes con Hipertensión Arterial // *Hipertensión Riesgo Vascular*. – 2018. – Vol. 35 (4). – P. 160–168. doi: 10.1016/j.hipert.2017.12.002.
19. Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M. et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 35 (9). – P. 1727–1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000001396.
20. Şengül E., Sahin T., Çağlayan C., Yilmaz A. Effect of Spironolactone on Diastolic Heart Function in Patients with Chronic Kidney Disease // *Turkish. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 19. – P. 186–191. doi: 10.5262/tndt.2010.1003.06.
21. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88 (3). – P. 622–632. doi: 10.1038/ki.2015.142.
22. Tsioufis C., Kasiakogias A., Kordalis A. et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (2). – P. 415–422. doi: 10.1097/HJH.000000000000023.
23. Ubaid-Girioli S., Adriana de Souza L., Yugar-Toledo J.C. et al. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2009. – Vol. 11 (5). – P. 245–252. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00110.x.
24. Wang S., Yang S., Zhao X., Shi J. Effects of Renal Denervation on Cardiac Structural and Functional Abnormalities in

- Patients with Resistant Hypertension or Diastolic Dysfunction // Sci Rep.– 2018.– Vol. 8 (1). – P.1172. doi: 10.1038/s41598-017-18671-6.
25. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39.– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
26. Zhou D., Huang Y., Fu M. et al. Prognostic value of tissue Doppler E/e' ratio in hypertension patients with preserved left ventricular ejection fraction // Clin. Exp. Hypertens.– 2018.– Vol. 40 (6).– P. 554–559. doi: 10.1080/10641963.2017.1407332.

Влияние многокомпонентной терапии на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Е.А. Матова¹, Л.А. Мищенко¹, Е.Б. Кучменко²

¹ ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

² Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя

Цель работы – определить прогностические факторы улучшения диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) у пациентов с резистентным течением артериальной гипертензии в течение трех лет с применением многокомпонентной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 102 пациента с истинной резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Применяли тройную фиксированную комбинацию (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / антагонист кальция / диуретик), к которой добавляли четвертый препарат (спиронолактон, эплеренон, моксонидин, торасемид или небиволол). Состояние ДФЛЖ изучали в начале и в конце исследования. Проводили офисное и амбулаторное измерения артериального давления (АД), эхокардиографию, оценивали клинические характеристики, особенности нейрогуморального, провоспалительного статуса.

Результаты и обсуждение. Нарушение ДФЛЖ выявлено у 75,5 % пациентов. Чаще наблюдали диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) первой степени – 63,7 %. Пациенты были разделены на две группы: первая (n=25) – лица без исходных нарушений ДФЛЖ, вторая (n=77) – пациенты с ДДЛЖ. Пациенты с ДДЛЖ были старше, имели большую продолжительность артериальной гипертензии, более высокие показатели индекса массы тела, суточной экскреции альбумина с мочой, офисного, амбулаторного уровня АД, более частые (в 2 раза) нарушения суточного ритма АД и сопутствующий сахарный диабет. ДДЛЖ в 100 % случаев ассоциировалась с выраженной гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), увеличением концентрации в плазме белков воспаления (С-реактивного белка, фибриногена), цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α), повышением активности лейкоцитарной эластазы, макрофагальной матриксной металлопротеиназы-12. Концентрация в крови альдостерона, активного ренина, суточной экскреции метанефринов с мочой не отличалась между группами.

Выводы. Улучшение и стабилизация показателей ДФЛЖ происходили параллельно с регрессом ГЛЖ (нормализацией индекса массы миокарда левого желудочка у 35,1 % лиц, у 64,9 % – существенное снижение индекса массы миокарда левого желудочка) на фоне улучшения контроля АД, уменьшения доли пациентов с нарушением его суточного ритма. Независимыми факторами величины отношения E/E' через 3 года лечения были исходные концентрации в плазме крови альдостерона ($\beta=0,556$; $p=0,0001$), глюкозы ($\beta=0,366$; $p=0,0001$), активного ренина ($\beta=-0,223$; $p=0,004$), суточная экскреция альбумина с мочой ($\beta=0,188$; $p=0,016$), возраст пациента ($\beta=0,192$; $p=0,023$). Шансы на улучшение ДФЛЖ увеличивались в 3,7 раза, если у пациента с РАГ отсутствовал сахарный диабет, происходил регресс ГЛЖ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка, многокомпонентная антигипертензивная терапия, предикторы улучшения диастолической функции левого желудочка.

Effect of multicomponent therapy on left ventricular diastolic function in resistant hypertension patientsO.O. Matova¹, L.A. Mishchenko¹, O.B. Kuchmenko²¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Nizhyn Gogol State University, Nizhyn, Ukraine

The aim – to determine prognostic factors of improving left ventricular diastolic function (LV DF) in resistant hypertension (RH) patients (pts) treated with multicomponent antihypertensive therapy during three years.

Materials and methods. 102 patients with true RH were included. Patients received triple fixed combination (blocker of the renin-angiotensin-aldosterone system / calcium antagonist / diuretic), to which has been added a fourth drug (spironolactone, eplerenone, moxonidine, torasemide or nebivolol). The state of LV DF was studied at the beginning and at the end of the study. Office and 24-h ambulatory blood pressure (BP) measurements, echocardiography, clinical characteristics, neurohumoral and proinflammatory status were assessed.

Results and discussion. Impairment LV DF was detected in 75.5 % of pts. The first degree of LV diastolic dysfunction (DD) was observed in 63.7 %. The patients were divided into 2 groups: the first group included persons without initial impairment of LV DF (n=25), the second – pts with LV DD (n=77). Patients with LV DD were older, had a longer duration of hypertension, higher body mass index, 24-h urinary albumin excretion, office BP and 24-h ambulatory BP, more often (in 2 times) disorders of circadian BP rhythm and concomitant diabetes mellitus (DM). Left ventricular DD in 100 % of cases was associated with severe LV hypertrophy (LVH), increased plasma concentration of inflammatory proteins (CRP, fibrinogen), cytokines (IL-6, TNF- α), increased activity of leukocyte elastase, macrophage matrix metalloproteinase-12. The concentration in the blood of aldosterone, active renin, 24-h urinary excretion of metanephrines did not differ between the groups.

Conclusions. Improvement and stabilization of LV DF occurred in parallel with regression of LVH (normalization of LVMI in 35.1 % of pts and significant decrease of LVMI in 64.9 %) against the background of decrease of BP and in the proportion of pts with disturbed circadian BP rhythm. The independent factors of the E/E' ratio were the initial plasma concentrations of aldosterone ($\beta=0.556$; $p=0.0001$), glucose ($\beta=0.366$; $p=0.0001$), active renin ($\beta=-0.223$; $p=0.004$), 24-h urinary albumin excretion ($\beta=0.188$; $p=0.016$), age ($\beta=0.192$; $p=0.023$). The odds of an improvement in LV DF increased by 3.7 times, if the patient with RH had no DM, LVH regression occurred.

Key words: resistant arterial hypertension, left ventricular diastolic dysfunction, multicomponent antihypertensive therapy, predictors of left ventricular diastolic function improvement.