

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ ІМЕНІ
Д. Ф. ЧЕБОТАРЬОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЯРОШ ВІТАЛІНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.12–008.331.1-053.9: 616.12–008.46–08:615.22

ДИСЕРТАЦІЯ

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ
ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В
ПОХИЛОМУ ВІЦІ: ВПЛИВ ДОВГОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ
СПРОНОЛАКТОНОМ ТА ТРИМЕТАЗИДИНОМ

14.01.11 - кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

Ярош В.О.

Науковий керівник:

Єна Лариса Михайлівна

доктор медичних наук, професор

Київ - 2017

АНОТАЦІЯ

Ярош В. О. Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому віці: вплив довготривалої терапії спіронолактоном та триметазидином. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія» - Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», Київ, 2017.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2017.

Дисертаційна робота мала на меті визначення клініко-патогенетичної обґрунтованості використання спіронолактона та його комбінації з триметазидином у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), ускладнену хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі збереженою фракцією викиду (ХСНЗФВ). Актуальність проблеми визначається пандемічним зростанням поширеності ХСНЗФВ, її патогенетичною гетерогенністю, незадовільними результатами лікування.

Обстежено 120 хворих віком 60 - 74 років ($68,7 \pm 1,2$ років), з яких 90 - з ГХ, ускладненою ХСНЗФВ (80 % - II функціональний клас (ФК) за NYHA, 20 % - III ФК за NYHA) та 30 – з неускладненою ГХ II стадії – група контролю. Динаміка структурних та функціональних параметрів хворих з ХСНЗФВ вивчалась вивчалась за умов 12-ти місячного лікування в трьох паралельних групах: 1) базисної терапії; 2) з включенням спіронолактона; 3) з включенням спіронолактона в комбінації з триметазидином.

Недостатній контроль артеріального тиску (АТ) та більш тривалий перебіг захворювання у хворих з ХСНЗФВ поєднувались з прискоренням ранкового підйому систолічного АТ (САТ), підвищеною варіабельністю

АТ, порушеннями добового ритму АТ з превалюванням патологічного типу non-dipper.

Висока частота гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за наявної ХСН – (93,3 % проти 33,3 % у контролі) поєднувалась з більшим ступенем ГЛШ, збільшенням лівого передсердя (ЛП) та поглибленням діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Кореляції E/E' з концентрацією мозкового натрійуретичного пропептида (Nt-proМНУП), якістю життя, ФК ХСН віддзеркалюють наростання тяжкості ХСНЗФВ з поглибленням діастолічної дисфункції. Тільки в групі ХСН у 30,5 % реєструвалась легенева гіпертензія 1-го ступеня. САТ у легеневій артерії (САТ_{ЛА}) на 37,3 % перевищував значення у хворих з неускладненою ГХ, зростав паралельно з поглибленням діастолічної дисфункції та асоціював з розширенням правого шлуночка.

При ХСНЗФВ зростала притаманна ГХ системна артеріальна жорсткість - підвищення пульсового АТ (ПАТ), регіональна та локальна жорсткість аорти - прискорення швидкості поширення пульсової хвилі та збільшення індексу жорсткості аорти, що супроводжувалось зростанням САТ та ПАТ аорті. Підвищена жорсткість аорти виступала чинником зниження толерантності до фізичного навантаження. Поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих з ХСНЗФВ – ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) в 3,1 рази менша порівняно з ГХ – відбувалось паралельно зі зростанням ГЛШ та жорсткості аорти. Значимість ендотеліальної дисфункції в формуванні синдрому ХСН засвідчують кореляції ЕЗВД з ФК за NYHA, концентрацією Nt-proМНУП та дистанцією 6-хвилинної ходьби.

Найбільш суттєве покращення якості життя реєструвалось при використанні спіронолактону та його комбінації з триметазидином, при цьому найбільший приріст дистанції 6-хвилинної ходьби та достовірне зменшення ФК за NYHA на 40 % відбувалось лише при застосуванні комбінації.

Додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином здійснювало більш виразний вплив щодо зниження САТ та ПАТ в аорті, уповільнення швидкості ранкового підйому АТ зі збільшенням ступеня нічного зниження АТ та зростанням частки пацієнтів з фізіологічним добовим профілем АТ - *dipper*. Позитивний вплив терапії з включенням спіронолактону та його комбінації з триметазидином засвідчує зростання еластичності аорти, покращення вазомоторної функції судинного ендотелію, відновлення діастолічної функції ЛШ, зменшення ЛП, нормалізація САТ_{ЛА}.

Тільки в разі використання комбінації з триметазидином збільшувалась швидкість клубочкової фільтрації, зростала частка хворих з І та ІІ ст. хронічної хвороби нирок на тлі зменшення ІІІ ст.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що на основі всебічного вивчення морфункціонального стану серцево-судинної системи розширено та доповнено уявлення щодо патофізіологічних механізмів формування «гіпертензивного фенотипу» ХСНЗФВ в пізньому онтогенезі. Вперше встановлено, що недостатній контроль артеріальної гіпертензії, її тривалий перебіг, які асоціюють з розвитком ХСН, поєднуються з порушеннями добового ритму АТ. Вперше поряд зі структурним та функціональним ремоделюванням серця визначено значення судинного фактора – підвищеної жорсткості аорти та ендотеліальної дисфункції – як важливої складової формування та прогресування ХСНЗФВ у хворих на ГХ в похилому віці.

Значення результатів дослідження для клінічної практики полягає у визначенні клінічної ефективності (зростання толерантності до фізичного навантаження, покращення якості життя) та патогенетичної обґрунтованості (позитивний вплив на добовий ритм АТ, морфофункціональний стан серця, магістральних артерій, тиск в легеневій артерії) терапії з включенням спіронолактону та його комбінації з триметазидином. Визначено додаткові позитивні впливи триметазидину -

зменшення ФК серцевої недостатності з переходом 66,7 % хворих в менший ФК, зростання швидкості клубочкової фільтрації, що засвідчує позитивний вплив триметазидину на функціональний стан нирок.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, гіпертонічна хвороба, спіронолактон, триметазидин.

SUMMARY

V. O. Yarosh Chronic heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: the influence of long-term therapy with spironolactone and trimetazidine. - Qualifying scientific work on rights of a manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 "cardiology" - State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2017.

The defense of the thesis will take place in State Institution "National Scientific Center" Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

The thesis is aimed to define clinical efficacy and pathogenetic validity of therapy with additional appointment of spironolactone and its combination with trimetazidine in elderly patients (pts) with essential hypertension (EH) complicated by chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (HFpEF). Relevance of the work is determined by pandemic rise of HFpEF prevalence, its pathogenetic heterogeneity, and unsatisfactory results of treatment.

120 pts aged 60 - 74 ($68,7 \pm 1,2$ yrs), 90 pts - with EH complicated by HFpEF (80 % - NYHA II, 20 % - NYHA III) and 30 pts - with uncomplicated EH as control group were included in the study. The dynamics of structural and functional parameters of the heart and main arteries in HFpEF pts were studied under 12-month treatment in three parallel groups: 1) stable base therapy; 2)

therapy with the addition of spironolactone; 3) therapy with the addition of spironolactone and trimetazidine.

Longer EH duration and poor blood pressure (BP) control in elderly hypertensive's with HFpEF was combined with elevated morning systolic BP (SBP) surge and increased BP variability, abnormal pattern of daily BP with prevailing non-dipper type.

Higher incidence of left ventricular hypertrophy (LVH) – 93,3% vs 33,3% in the control group - was accompanied by higher LVH degree, left atrium enlargement and left ventricle (LV) diastolic function deterioration. There was close association of diastolic dysfunction progression with heart failure deterioration assessed by Nt-proBNP concentration, quality of life, CHF functional class. Pulmonary hypertension of 1st degree was registered only in heart failure group (30,5 %), Systolic pressure in pulmonary artery (SBP_{PA}) observed increased with the diastolic dysfunction progression and showed association with the enlargement of right ventricle.

Characteristic for EH arterial rigidity increased in HFpEF at systemic level (the pulse BP (PBP) increase) and aorta regional and local level (pulse wave velocity acceleration and aorta stiffness index rise) and were accompanied by higher values of SBP and PBP in the aorta. Increased aorta stiffness associated with physical intolerance. Deterioration of endothelial function was characteristic for HF – flow-mediated dilatation (FMD) was by 3,1 times lower compared EH - and appeared to be parallel with LVH and pulse wave velocity growth. The significance of endothelial dysfunction in the HF syndrome formation was approved by FMD correlation with NYHA functional class, Nt-proBNP concentration and 6-minute walk distance.

Most marked improvement of the quality of life was registered in spironolactone and its combination with trimetazidine groups. The greatest increase of exercise tolerance as well as significant decrease of HF functional class (by 40,0 %) was recorded only with trimetazidine addition.

Pronounced reduce of SBP and PBP in aorta, significant slowing of SBP morning surge, an increased proportion of pts with physiological profile "dipper" unlike base therapy group were recorded in spironolactone and its combination groups. Positive impact of spironolactone and its combination with trimetazidine on artery functional improvements was evidenced by increased aorta elasticity and vascular endothelial function restoration and was accompanied by parallel improvement of LV diastolic function and complete normalization of SBP_{PA} .

Only treatment with trimetazidine addition led to the growth of glomerular filtration rate and the increase of pts with stage I and II chronic kidney disease with concomitant decrease of pts with stage III, which evidenced the nephroprotective influence of trimetazidine in HFpEF elderly hypertensive's.

The scientific novelty of research is defined basing on a comprehensive study of the cardiovascular system, the pathophysiological mechanisms of HFpEF "hypertensive phenotype" formation in late ontogenesis have been expanded and added. It was found that along with inadequate control of arterial hypertension and its longer duration, abnormal BP daily rhythm was associated with the development of HFpEF. For the first time, along with structural and functional cardiac remodeling there was determined the significance of vascular factor - increased aorta rigidity combined with vascular endothelial dysfunction - as an essential part of forming HF syndrome in elderly hypertensive's.

The value of research results for clinical practice is determined by approved clinical efficacy (the increase of exercise tolerance and the quality of life) and pathogenesis justification (positive effect on the circadian rhythm of blood pressure, structure and function of the heart and main arteries, pulmonary systolic artery pressure) therapy included spironolactone and its combination with trimetazidine. Additional positive effects of trimetazidine determined - the reduce of HF functional class and the improvement of renal function - are essential for elderly HFpEF patients.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, essential hypertension, spironolactone, trimetazidine.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ярош В. О. Взаємозв'язок між рівнем мозкового натрійуретичного пропептиду та морфофункціональним станом серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – № 3 (39). – С. 89–93.
2. Єна Л. М. Морфофункціональний стан серця у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Кардиология: от науки к практике. – 2016. – № 2 (21). – С. 19–30. *(Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Єна Л. М. Ендотеліальна дисфункція і її взаємозв'язок із морфофункціональним станом серця та артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Серце і судини. – 2016. – № 3 (55). – С. 71 – 76. *(Автором проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, загальноклінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником).*
4. Ярош В. О. Добове моніторування артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, Л. М. Єна // Український медичний часопис. – 2016. – № 6 (116). – С. 86–89. *(Автор обстежила переважну більшість хворих,*

статистично проаналізувала отримані дані, узагальнила результати дослідження, підготувала статтю до друку).

5. Єна Л. М. Аналіз впливу терапії спіронолактоном та його комбінації з триметазидином на динаміку клінічної симптоматики та параметрів морфо-функціонального стану серця хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 12 (8). – С. 57–63. *(Автором проаналізовано літературні джерела, проведено загально-клінічне та інструментальне обстеження хворих, статистично проаналізовано отримані дані, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).*

6. Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином / Л. М. Єна, В. О. Ярош, О. Г. Гаркавенко, І. В. Мудрук, Г. М. Христофорова // Sciences of Europe. – 2017. – № 11 (11), Vol. 2. – С. 89–95. *(Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистично проаналізовано та узагальнено отримані дані, написано статтю та підготовлено до друку).*

7. Єна Л. М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния / Л. М. Єна, В. О. Артеменко, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 112–121. *(Здобувач проаналізувала літературні джерела, приймала участь у підготовці тексту статті).*

8. Єна Л. М. Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в пожилом и старческом возрасте. Обзор / Л. М. Єна, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 3–4. – С. 18–27. *(Автором проведено інформаційний пошук і аналіз*

наукової літератури з проблеми, написано статтю та підготовлено до друку).

9. Ярош В. О. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики : матеріали наук.- практ. конф. та школи з міжнар. участю, (Київ, 26-27 трав. 2014 р.). – К., 2014. - С. 107 - 108.

10. Єна Л. М. Морфо-функціональний стан серця та показники центральної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю в похилому віці / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., (Львів, 26 - 27 груд. 2014 р.) – Львів, 2014. - С. 52-54. *(Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, виконала статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготувала матеріали до друку).*

11. Ярош В. О. Оцінка якості життя хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, В. О. Артеменко // Х ювілейна південно-українська науково-практична конференція : матеріали наук.-практ. конф., (Одеса, 9 квіт. 2015 р.). – Одеса, 2015. - С. 50. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистичну обробку, сформулювала висновки).*

12. Ярош В. О. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та без такої / В. О. Ярош // Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування : матеріали конф., (Київ, 12 - 13 листоп. 2015 р.). – К., 2015. - С. 173-174.

13. Єна Л. М. Спіронолактон та його комбінація з триметазидином у лікуванні хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Матеріали VI Національного конгресу геронтологів і геріатрів України «Проблемы старения и долголетия», (Київ, 19 - 21 жовт. 2016 р. – К., 2016. – Т. 25 (прилож.) - С. 64. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, статистичний аналіз даних, сформулювала текст тез та підготувала стендову доповідь).*
14. Yarosh V. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure with preserved ejection fraction patients : Heart Failure 2017 – 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris, France, 29 April -02 May 2017 / V. Yarosh, L. Yena, I. Mudruk // - European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. S1). - P. 246. *(Автором самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку тез та стендової доповіді).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	15
ВСТУП.....	19
 РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1. Патофізіологічні механізми хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	29
1.2. Особливості діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	32
1.2.1. Клінічна діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	32
1.2.2. Інструментальна діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	34
1.2.3. Лабораторна діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	36
1.3. Особливості терапевтичних підходів у хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду.....	40
1.3.1. Нейро - гуморальні антагоністи в лікуванні хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	40
1.3.2. Спіронолактон в лікуванні хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	41
1.3.3. Триметазидин в лікуванні хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.....	44

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
2.1. Загальноклінічна характеристика обстежених осіб.....	46
2.2. Методи дослідження використані у роботі.....	50
2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження.....	50
2.2.2. Клініко-інструментальні методи дослідження.....	52
2.3. Методи лікування.....	57
2.4. Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	58

РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ.....	60
3.1. Порівняння показників АТ та структурно-функціонального стану серця хворих у групах співставлення.....	60
3.2 Оцінка плазмового рівня мозкового натрійуретичного пропептиду та його взаємозв'язок з морфофункціональним станом серця та системною гемодинамікою у групах співставлення.....	70

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ.....	75
--	----

РОЗДІЛ 5. ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ І ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ.....	84
--	----

РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ДОДАТКОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ СПІРОНОЛАКТОНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ТРИМЕТАЗИДИНОМ	
--	--

НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ І СИСТЕМНУ ГЕМОДИНАМІКУ.....	99
6.1 Аналіз впливу терапії спіронолактоном та його комбінацією з триметазидином на динаміку клінічної симптоматики і параметрів морфо-функціонального стану серця хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду.....	99
6.2 Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином.....	111
6.3 Динаміка пружно-еластичних параметрів магістральних артерій та ендотеліальної функції під впливом лікування.....	120
6.4 Динаміка функціонального стану нирок під впливом лікування.....	126
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	131
ВИСНОВКИ.....	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	154
ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

А – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АТсер - середній артеріальний тиск

БРА –ІІ – блокатори рецепторів ангіотензину ІІ

ВДАТ – варіабельність діастолічного артеріального тиску

ВСАТ – варіабельність систолічного артеріального тиску

ВРП – величина ранкового підйому

ВТС ЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДАТд – середньоденний діастолічний артеріальний тиск

ДАТдоб – середньодобовий діастолічний артеріальний тиск

ДАТн – середньонічний діастолічний артеріальний тиск

ДД ЛШ – діастолічна дисфункція лівого шлуночка

ДІ – добовий індекс

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ДФ ЛШ – діастолічна функція лівого шлуночка

ЗСА – загальна сонна артерія

ЗС ЛШ – задня стінка лівого шлуночка

ЗХС – загальний холестерин

ЕГ ЛШ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація

ЕКГ – електрокардіограма

ЕхоКГ – ехокардіографія
ІАПФ – інгібітор ангіотензин–перетворюючого ферменту
ІЖА – індекс жорсткості аорти
ІКДО – індекс кінцево – діастолічного об’єму
ІКДР – індекс кінцево –діастолічного розміру
ІКСО – індекс кінцево –сistolічного об’єму
ІКСР – індекс кінцево –сistolічного розміру
ІЛП – індекс лівого передсердя
ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ – індекс маси тіла
ІОЛП – індекс об’єму лівого передсердя
ІСГ – ізольована систолічна гіпертензія
ІХС – ішемічна хвороба серця
ІЧ – індекс часу
КА – коефіцієнт атерогенності
КГ ЛШ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДО ЛШ – кінцевий діастолічний об’єм лівого шлуночка
КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КІМ – комплекс інтима – медіа загальної сонної артерії
КР ЛШ – концентричне ремоделювання лівого шлуночка
КСО ЛШ – кінцевий систолічний об’єм лівого шлуночка
КСР ЛШ – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
ММ ЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
МНУП – мозковий натрійуретичний пептид
МОЯЖ – Міннесотський опитувальник якості життя
МР – мінералокортикоїдні рецептори
НТГ ЛШ – нормальний тип геометрії лівого шлуночка

ОЛП – об'єм лівого передсердя
ОС – окружність стегон
ОТ – окружність талії
ПАТ – пульсовий артеріальний тиск
ПАТдоб – середньодобовий пульсовий артеріальний тиск
ППТ – площа поверхні тіла
ПШ – правий шлуночок
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
С – спіронолактон
САТ – систолічний артеріальний тиск
САТд – середньоденний систолічний артеріальний тиск
САТдоб – середньодобовий систолічний артеріальний тиск
САТ_{ла} – систолічний артеріальний тиск в легеневій артерії
САТн – середньонічний систолічний артеріальний тиск
СД ЛШ – систолічна дисфункція лівого шлуночка
Т – триметазидин
ТГ – тригліцериди
ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка
Т6Х – тест шестихвилинної ходьби
УІ – ударний індекс
УО – ударний об'єм
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ФК – функціональний клас
ФП – фібриляція передсердь
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХСН – хронічна серцева недостатність

ХСНЗФВ – хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШППХ – швидкість поширення пульсової хвилі

ШРП – швидкість ранкового підйому

dipper – тип циркадного ритму АТ з добовим індексом 10 – 20 %

DT – час сповільнення кровотоку в фазу швидкого наповнення

DT/RR – відношення DT до тривалості інтервалу RR

E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення

E/A – відношення максимальних швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення

E/E' – співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення та раннього діастолічного руху мітрального кільця

IVRT – час ізоволюметричного розслаблення

IVRT/RR – відношення IVRT до тривалості інтервалу RR за даними ЕКГ

M – середнє значення

m – похибка середнього значення

night-peaker – тип циркадного ритму з нічним підвищенням АТ

non-dipper – тип циркадного ритму АТ з добовим індексом 0 – 10 %

Nt-proМНУП – N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду

NYHA – New York Heart Association

over-dipper – тип циркадного ритму АТ з добовим індексом >20 %

SI – stiffness index

ВСТУП

Актуальність теми. Останні десятиріччя характеризуються зміною пріоритетів у клінічній кардіології, що пов'язано з драматичним зростанням ХСН [4, 122, 126, 146]. Пандемічне поширення синдрому ХСН пов'язують в першу чергу з постарінням населення та успіхами в лікуванні гострої патології, що збільшують тривалість життя хворих [146]. Вагомий внесок в цю динаміку здійснює артеріальна гіпертензія (АГ), яка на теперішній час виступає найбільш значущим популяційним фактором ризику ХСН зі збереженою фракцією викиду [20, 25, 64, 150, 181]. За даними епідеміологічних досліджень, в популяції людей літнього віку АГ за поширеністю посідає перше місце серед захворювань серцево-судинної системи [20, 52, 157]. На відміну від ХСН із систолічною дисфункцією, ХСНЗФВ превалює в старості та становить 55-70 % у структурі ХСН серед осіб старше 65 років, розвиваючись, як правило, на тлі АГ [51, 150]. Поширеність ХСНЗФВ зростає з віком та становить близько 0,5 % у віковій групі 20 - 39 років, та більше 10 % - серед осіб старше 80 років. Рівень захворюваності на ХСНЗФВ зростає вдвічі кожне десятиліття у популяції старше 65 років незалежно від статі [146, 147]. Численними дослідженнями доведений позитивний вплив антигіпертензивних препаратів на фатальні та нефатальні ускладнення АГ, зокрема інфаркт міокарда, інсульт, ХСН. Антигіпертензивна терапія в найбільшій мірі впливає на ризик розвитку ХСН. Так, якщо частота інсультів знижується в середньому на 35-40 %, інфаркту міокарда на 20-25 %, то ХСН — більш ніж на 50 %, що в значній мірі пов'язано з регресом ГЛШ [3, 25, 27, 113, 177]. Абсолютну більшість серед хворих із ХСН становлять люди похилого та старечого віку, в яких вона діагностована вперше саме в зв'язку з госпіталізацією: 80 % з них представлені хворими віком старше 65 років, 50 % — старше 75 років [25, 75].

На теперішній час встановлено, що патогенетичні механізми розвитку ХСН зі зниженою та збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ істотно різняться. Головними факторами ризику у розвитку ХСНЗФВ є старший вік, жіноча стать, АГ та наявність коморбідної патології — ожиріння, цукровий діабет (ЦД), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), хронічна хвороба нирок (ХХН), анемія [4, 22, 64]. Оскільки найбільший популяційний внесок у розвиток ХСНЗФВ належить саме АГ, численні дослідження сконцентровані на вивченні структурного та метаболічного ремоделювання серця як основи розвитку діастолічної дисфункції (ДД). На відміну від систолічної дисфункції (СД) ЛШ, де чітко визначено розмежування між нормальними та патологічними значеннями ФВ (<40 %), значимість окремих маркерів для визначення ДД постійно піддається перегляду [11]. Хоча численними дослідженнями встановлено, що розвиток ГЛШ за концентричним типом є основою для формування ДД, однак в дослідженнях з регресом ГЛШ не досягнуто поліпшення перебігу ХСНЗФВ зі зниженням функціонального класу за NYHA (*New York Heart Association*) [123, 154]. Згідно результатів проведених чисельних досліджень впливу на первинні кінцеві точки у хворих з ХСНЗФВ не досягнуто статистично достовірного впливу на прогноз при використанні інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та інших класів препаратів. Як перспективний шлях лікування ХСНЗФВ розглядають блокаду мінералокортикоїдних рецепторів у зв'язку з плеiotропністю ефектів - гальмування запалення та активації вільнорадикальних процесів, регрес ГЛШ, покращення еластичності судин та міокардіальної перфузії [5, 102].

Використання триметазидину у хворих з ХСН зі зниженою ФВ за даними мета-аналізу призводило до збільшення тривалості виконання навантажувальних тестів, покращення ФК та систолічної функції міокарду, що супроводжувалось зниженням загальної смертності, частоти серцево-судинних ускладнень та госпіталізацій [80]. Окрім вказаних вище

позитивних впливів, при використанні триметазидину у хворих з ХСН спостерігалось зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) - лабораторного маркера важкості ХСН. На фоні зниження частоти госпіталізацій, триметазидин не здійснював вплив на рівень загальної смертності [185]. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні встановлено зниження рівнів госпіталізацій, загальної та серцево-судинної смертності у хворих з ХСН, що отримували триметазидин [78]. Однак, вищезазначені дослідження не стосувались хворих з ХСНЗФВ. Існують нечисельні дані позитивного впливу триметазидину у хворих з ХСНЗФВ у віці 75 - 89 років [6, 13] та при ХСН неішемічного генезу [179, 186]. Відсутність даних про можливі позитивні ефекти та доцільність одночасного застосування спіронолактону та триметазидину з метою оптимізації лікування хворих з ХСНЗФВ визначила основне завдання нашого дослідження.

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

Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи відділу клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» «Розробка нових методів лікування хворих літнього та старечого віку з артеріальною гіпертензією, асоційованою з серцево-судинною патологією з використанням препаратів метаболічної та антифібротичної дії» (номер державної реєстрації 0112U000525). Автор був співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих похилого віку на гіпертонічну хворобу, ускладнену ХСНЗФВ шляхом вивчення особливостей клінічного статусу, структурно-функціонального стану серця, магістральних артерій, системної гемодинаміки, показників добового моніторування АТ, судинно-рухової функції ендотелію та впливу на вказані параметри додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином.

Для досягнення мети були сформульовані наступні завдання:

1. Визначити особливості циркадного ритму АТ та показників добового моніторування АТ, якість контролю офісного АТ у хворих на ГХ, перебіг якої ускладнився ХСН зі збереженою ФВ.
2. Дослідити морфофункціональний стан серця та системної гемодинаміки у хворих на неускладнену ГХ та ГХ, перебіг якої ускладнився ХСН зі збереженою ФВ.
3. Оцінити пружно-еластичні властивості артерій та функціональний стан ендотелію у хворих на ХСН зі збереженою ФВ.
4. Встановити зв'язок структурно-функціонального стану серця, параметрів пружно-еластичного стану артерій та ендотеліальної функції з якістю життя та переносимістю фізичних навантажень у хворих на ГХ похилого віку з ознаками ХСН зі збереженою ФВ.
5. Провести порівняльну оцінку впливу тривалої терапії спіронолактоном та його комбінації з триметазидином на морфо-функціональний стан серця, магістральних артерій, пружно-еластичні властивості артерій, добову динаміку АТ, якість життя, переносимість фізичних навантажень у хворих на ГХ, ускладнену ХСН зі збереженою ФВ.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду.

Предмет дослідження: структурно - функціональний стан серця, магістральних артерій, системної гемодинаміки, ендотеліальна дисфункція, показники добового моніторування АТ, рівень Nt-proMНУП, якість життя хворих з ХСНЗФВ в похилому віці.

Методи дослідження:

- загальноклінічні;
- антропометричні;

- анкетування за Міннесотським опитувальником якості життя (МОЯЖ) для хворих з ХСН;
- тест 6-хвилинної ходьби з метою оцінки переносимості фізичних навантажень та встановлення функціонального класу ХСН за класифікацією NYHA;
- трансторакальна ехокардіографія з тканинною доплерографією для визначення параметрів морфофункціонального стану серця;
- добове моніторування АТ (ДМАТ);
- дуплексне сканування загальних сонних артерій для оцінки товщини комплексу інтима-медіа;
- неінвазивне дослідження пружно-еластичних параметрів артерій з визначенням центрального аортального тиску та розрахункової швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ);
- проба на ендотелійзалежну вазодилатацію для оцінки вазомоторної функції ендотелію;
- біохімічне дослідження крові;
- визначення плазмового рівня Nt-proМНУП як лабораторного маркера ХСН зі збереженою ФВ;
- розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ для оцінки функціонального стану нирок;
- параметричні та непараметричні методи статистичної обробки отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше представлено комплексну характеристику хворих на ГХ, ускладнену ХСНЗФВ, що дало можливість поглибити уявлення про патофізіологічні механізми

формування «гіпертензивного фенотипу» ХСН зі збереженою ФВ в похилому віці.

Вперше, поряд з концентричною ГЛШ та діастолічною дисфункцією, з'ясовано роль судинного фактора – пружно-еластичних властивостей аорти та ендотеліальної дисфункції – як важливих складових формування ХСНЗФВ у хворих на ГХ в похилому віці. Зростання системної артеріальної, регіональної та локальної аортальної жорсткості при ХСНЗФВ відбувається паралельно з погіршенням діастолічної функції серця. Виявлено значущість метаболічних порушень - гіперурикемії та гіперглікемії – в поглибленні ендотеліальної дисфункції при «гіпертензивному фенотипі» ХСНЗФВ. Недостатній контроль АТ за даними ДМАТ асоціює з високою швидкістю ранкового підйому АТ та порушеннями циркадного ритму АТ з домінуванням типу non-dipper.

Аналіз тривалого лікування в трьох паралельних групах визначив роль як суто контролю АТ, так і фармакодинамічної специфіки препаратів в позитивній динаміці клінічного перебігу, зворотного ремоделювання серця та судин. На тлі співставного з базисною терапією зниження офісного АТ, лікування з додаванням спіронолактону призводило до більшого зростання толерантності до фізичного навантаження, покращення якості життя хворих з ХСН, більшої частоти відновлення порушеного циркадного ритму АТ, виразного зменшення ГЛШ, дилатації лівого передсердя (ЛП), САТ в легеневій артерії (САТ_{ЛА}) за рахунок суттєвого покращення діастолічної функції ЛШ. Приєднання триметазидину до спіронолактону дозволило досягти зменшення ФК за NYHA у 66,7% та зростання швидкості клубочкової фільтрації. Нефропротекторні властивості триметазидину підтверджує факт переходу 80 % хворих до менших стадій хронічної хвороби нирок.

Практичне значення отриманих результатів. Практична значущість дослідження визначається можливістю підвищення

ефективності лікування хворих на ГХ, що ускладнилась ХСНЗФВ. Додаткове призначення спіронолактону та спіронолактону з триметазидином у хворих з ХСНЗФВ призводить до більш виразного зростання толерантності до фізичного навантаження та якості життя, в разі комбінації - зменшення ФК ХСН через 12 місяців лікування.

Базисна терапія та терапія з включенням спіронолактону та триметазидину дозволяє ефективно контролювати АТ та відновлювати фізіологічний циркадний ритм АТ. Однак, тільки додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином призводило до статистично значущого зростання частки *dippers* та зменшення частки *non-dippers* через 12 місяців лікування з повною ліквідацією інших патологічних профілів АТ.

Визначено чинники, що обумовлюють позитивну клінічну динаміку – зміни в структурно-функціональному стані серця, магістральних артерій та нирок. Регрес ГЛШ, зменшення об'єму ЛП та поліпшення діастолічної функції ЛШ відбувались кількісно більш виразно в разі додаткового використання спіронолактона та його комбінації з триметазидином. Встановлено, що статистично значуще зниження систолічного тиску в легеневій артерії до нормальних значень відбувається лише в разі лікування з додаванням спіронолактону. Додавання комбінації спіронолактону та триметазидину до базисного лікування призводило до зростання ШКФ на 24,0 % через 12 місяців лікування.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику роботи терапевтичного відділення госпіталю «Печерський» для інвалідів та ветеранів Великої Вітчизняної Війни Печерського району м. Києва (08.12.2016 р.), Всеукраїнського центру професійної реабілітації інвалідів міністерства соціальної політики (с. Лютіж) (13.02.2017 р.), консультативно-діагностичного відділення Державної установи «Інститут серця МОЗ України» (12.01.2017 р.), відділення клінічної та епідеміологічної

кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (17.01.2017 р.), та в навчальний процес кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (01.03.2017 р.), що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автором обґрунтовані актуальність даного дослідження, проведено патентний пошук, здійснено аналіз наукової літератури, визначено його обсяг та відібрано тематичних хворих. Основний внесок дисертанта полягає в проведенні комплексного клініко-інструментального дослідження. Самостійно проведено обстеження хворих, включаючи ЕхоКГ у В- та М-режимах, доплерівське дослідження в імпульсному режимі внутрішньосерцевої гемодинаміки та загальних сонних артерій, визначено ЕЗВД та ШППХ в обстежуваних хворих. Дисертантом створено базу даних на персональному комп'ютері, проведено математичну та статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз, узагальнення та написання розділів дисертації, підготовлено до друку наукові статті у фахових виданнях та тези наукових доповідей. Мета, завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником. Здобувачем написаний та оформлений текст дисертаційної роботи. Запозичень ідей або розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені на Науково – практичній конференції та школі з міжнародною участю «Актуальні проблеми геронтології та геріатрії: від теорії до практики», присвяченій пам'яті академіка В. В. Фролькіса, Київ, 16 - 17 травня 2013 р.; Науково-практичній конференції та школі з міжнародною участю «Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики», присвячена 90 - річчю з дня народження академіка В. В. Фролькіса, Київ, 26 - 27 травня 2014 р.; на міжнародному конгресі

«Людина та ліки» - Україна 2015, Київ, 10 - 11 вересня 2015 р.; XVI Національному конгресі кардіологів України, Київ, 23 - 25 вересня 2015 р.; VI Національному конгресі геронтологів і геріатрів України, Київ, 19 - 21 жовтня 2016 р. - стендова доповідь; IV Світовому конгресі з гострої серцевої недостатності, Париж – Франція, 29 квітня -2 травня 2017 р. (Heart Failure 2017 – 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris – France) – стендова доповідь. Апробація дисертації відбулася на засіданні Наукової ради сектору клінічної геронтології та геріатрії Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (протокол № 1/17 від 14 березня 2017 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України (у тому числі 1 одноосібна, 3 у виданнях включених до міжнародних наукометричних баз); 1 стаття у закордонному спеціалізованому журналі, 2 статті в інших періодичних виданнях України; 6 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конгресів та конференцій.

РОЗДІЛ 1

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Пандемічне зростання поширеності та захворюваності на ХСН значною мірою пов'язано з прогресуючим постарінням населення. Вказані тенденції супроводжуються збільшенням економічних витрат на охорону здоров'я у розвинених країнах, що спрямовані на покращення клінічного статусу пацієнтів, якості їх життя та зниження рівнів смертності [126]. Старіння міокарда, в свою чергу, асоціює з наростанням гіпертрофії та фіброзу ЛШ, які визначають формування діастолічної дисфункції, що призводить до виникнення ХСН зі збереженою ФВ ЛШ. За даними різних досліджень частка хворих з ХСНЗФВ в загальній структурі синдрому ХСН складає близько 50 %, коливаючись в межах від 40 до 71% [4, 5, 106, 158]. ХСНЗФВ розглядають як важливу медико-соціальну проблему, що зумовлено високими рівнями захворюваності та поширеності, невтішними прогнозами і значними витратами на лікування.

Пацієнти з ХНЗФВ частіше жінки похилого віку, в яких реєструють фібриляцію передсердь та АГ з більшою частотою, ніж у хворих з ХСН зі зниженою ФВ, для яких етіологічним чинником виступає ішемічна хвороба серця [134]. Велика кількість коморбідних станів призводить до більш високих рівнів загальної смертності, що сягають майже 30 % у хворих з ХСНЗФВ, а також більшої частоти госпіталізації з некардіальних причин в порівнянні із хворими, що страждають на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [50, 56]. В результаті значної кількості механізмів розвитку та прогресування, а також наявних супутніх захворювань, ХСНЗФВ слід розглядати як складний клінічний синдром, в основі якого лежать множинні патофізіологічні зміни, що значно утруднює діагностику та лікування ХСНЗФВ.

1.1. Патофізіологічні механізми хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

В основі розвитку діастолічної дисфункції, що розглядається як обов'язкова складова формування ХСНЗФВ, лежать процеси порушення активної релаксації ЛШ та зростання пасивної жорсткості [187]. Порушення активної релаксації, що є енергозатратним процесом, може виникати внаслідок ішемії кардіоміоцитів або порушень їх енергетичного метаболізму [140, 170]. Окрім того, зростання жорсткості міокарда ЛШ призводить до підвищення кінцево-діастолічного тиску та зменшення серцевого викиду, що було показано у дослідженнях діастолічної функції у спокої та при навантаженнях за допомогою як інвазивних, так і неінвазивних вимірювань [140]. Субстратом «жорсткого» міокарда виступає надмірне відкладання колагену І типу поряд з дефіцитом фосфорилювання тітину, що результують підвищенням жорсткості екстрацелюлярного матриксу [76, 84]. Серед інших патофізіологічних механізмів вивчались зниження резерву периферичної вазодилатації, хронотропної відповіді, порушення лівошлуночково - судинного комплаєнсу, діастолічної та систолічної диссинхронії та дисфункції автономної нервової системи [55, 145, 175]. Загальновідомо, що гіперактивація РААС та симпатичної нервової системи при ХСНЗФВ сприяють прогресуванню захворювання [91]. Останнім часом значна кількість досліджень зосереджена на молекулярних розладах, а саме на вивченні зниження активності каскаду оксид азот - циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) - протеїнкіназа кінази G [112, 167], що поглиблює оксидантний стрес та призводить до дисфункції ендотелію та мікроваскулярного запалення [46, 55, 105, 178]. Системне запалення, що розвивається не тільки при серцево-судинній патології, а й у процесі фізіологічного старіння є тригером ендотеліальної та мікроваскулярної дисфункції [82, 167]. ЕД виступає важливим чинником підвищення

жорсткості артеріальних судин еластичного типу. Поряд зі змінами судинного ендотелію важливу роль у формуванні ригідності аорти як важливого екстракардіального чинника розвитку ХСНЗФВ, при старінні і АГ відіграє зменшення в стінці аорти вмісту еластичних волокон, їх витонщення, розщеплення та фрагментація на тлі збільшеного вмісту колагенових волокон, базальної речовини та відкладання кальцію [70]. В свою чергу, збільшення жорсткості аорти призводить до прискорення ШППХ, наростання амплітуди і тривалості відбитої хвилі сприяє зростанню систолічного і пульсового АТ. Цей механізм принципово важливий з точки зору формування гіпертрофії лівого шлуночка – центрального морфологічного субстрату розвитку ХСНЗФВ. Навантаження міокарда тиском сприяє сповільненню його релаксації [32, 53, 70]. Слід зазначити, що на теперішній час бракує комплексних досліджень, в яких би паралельно вивчалась функція судинного ендотелію та пружно - еластичні властивості артерій у хворих на АГ з ХСНЗФВ.

Роль супутніх захворювань, в тому числі АГ, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, фібриляції передсердь (ФП), ожиріння, обструктивного апное сну та ХХН є беззаперечною в патофізіологічному каскаді ХСНЗФВ [5, 43, 50]. За даними Fonarow G. C. та співавторів, вплив на прогноз хворих, які страждають ХСНЗФВ, здійснює наявність легеневої гіпертензії, хронічної ниркової недостатності, анемії, судинної патології, ФП. Рівень креатиніну сироватки крові більше 2 мг/дл асоціював з підвищеною смертністю в стаціонарі незалежно від ФВ ЛШ (4,8% при ХСНЗФВ; 8,4% при ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, $p < 0,0001$) [74]. Серед найбільш потужних предикторів внутрішньолікарняної летальності в обох групах виділяють підвищення азоту сечовини крові більше 37 мг/дл (відношення шансів - 2,53; 95% довірчий інтервал 2,22 - 2,87) і рівень САТ ≤ 125 мм рт.ст. (відношення шансів - 2,58; 95% довірчий інтервал 2,33 - 2,86) [182].

У дослідженні Dusa F. та співавт. вивчали вплив вмісту екстрацелюлярного матриксу, що вимірювався інвазивно, на гемодинамічні параметри та прогноз хворих з ХСН неішемічної етіології. Незалежно від значень фракції викиду ЛШ, у пацієнтів з площею екстрацелюлярного матриксу більше 30,5 % статистично вищою була частота госпіталізацій з приводу декомпенсації або серцево - судинна смерть протягом 9 - місячного періоду спостереження в порівнянні з хворими, у яких реєстрували меншу, ніж 30,5 % площу екстрацелюлярного матриксу. Встановлено прямі кореляційні взаємозв'язки між часткою екстрацелюлярного матриксу та кінцево-діастолічним тиском ЛШ, тиском заклинювання легеневих капілярів, середнім артеріальним тиском в легеневій артерії, а також тиском в правому передсерді [66].

Серед ЕхоКГ – параметрів найбільш жорстким предиктором несприятливого прогнозу є об'єм лівого передсердя (ОЛП). Tsang T.S. і співавт. визначили індекс ОЛП $>32 \text{ мл/м}^2$ як незалежний предиктор серцево-судинних подій у популяції пацієнтів старше 65 років [166]. Даний показник виступав предиктором виникнення першого серцево - судинного ускладнення на рівні з такими ЕхоКГ - показниками, як ІММ ЛШ $> 120 \text{ г/м}^2$, систолічна та діастолічна дисфункція ЛШ. Аналогічні дані отримані в ехокардіографічному субдослідженні препарату ірбесартан при ХСНЗФВ (I-PRESERVE), де збільшення лівого передсердя (ЛП) було більш вагомим у визначенні прогнозу, ніж доплерографічні показники ДД [189]. Важливість визначення розмірів ЛП, пов'язана з тим, що його збільшення не залежить від перевантаження серця об'ємом, і відображає наявність ДД протягом тривалого періоду.

Постійна актуальність ХСНЗФВ обумовлена невизначеністю її патогенезу, діагностики, відсутністю виразних позитивних результатів лікування. Актуальними залишаються питання поліпшення діагностики ХСНЗФВ в похилому віці з врахуванням високих рівнів поліморбідності. Обов'язковими етапами діагностики є лабораторні тести, перш за все

плазмовий рівень МНУП, та ехокардіографічні дані, що підтверджують наявність і вираженість діастолічної дисфункції.

1.2 Особливості діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.

1.2.1 Клінічна діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду.

Серед клінічних проявів ХСН розглядають наступні типові симптоми: задишка, периферичні набряки, легеневі хрипи, тахікардія, гепатомегалія, підвищений тиск в яремних венах, загальна слабкість, більшість з яких обумовлені затримкою натрію та рідини. Однак, у людей похилого віку їх чутливість та специфічність недостатня для діагностики ХСН, що зумовлено впливом коморбідних станів [11, 128]. В цілому, саме хворі з ХСНЗФВ характеризуються високим рівнем поліморбідності. Серед захворювань, що асоціюють з ХСНЗФВ, найбільш значуща питома вага АГ, ЦД 2 типу, ожиріння, ХХН, ХОЗЛ, ФП та анемії [123]. Останнім часом відзначають вплив субклінічного гіпотиреозу на розвиток ХСНЗФВ [153]. Порівняльний аналіз 2429 пацієнтів зі зниженою та 2167 зі збереженою ФВ ЛШ показав, що в середньому в групі пацієнтів з ХСНЗФВ частіше реєструвалися ожиріння, ФП і АГ, в той час як зі зниженою ФВ - ішемічна хвороба серця (ІХС) та клапанні ураження [134].

В цілому, для пацієнтів літнього віку характерна відсутність типових симптомів у третини хворих і, навпаки, наявність атипових симптомів, пов'язаних з супутньою патологією. У зв'язку з цим було проведено аналіз специфічності і чутливості симптомів у пацієнтів з передбачуваним синдромом ХСН, що мають супутні захворювання. Основними скаргами були зниження працездатності (40 %), задишка (35 %), когнітивні порушення (31 %) і порушення з боку опорно-рухового апарату (29 %). У половини пацієнтів було виявлено поєднання двох і більше симптомів. За результатами проведеного аналізу визначено незалежні детермінанти

серцевої недостатності: чоловіча стать, вік, пароксизмальна нічна задишка, відсутність свистячого дихання, втрата апетиту і низький індекс маси тіла (ІМТ) [133]. Легеневі хрипи і периферичні набряки часто виявляють при гострій декомпенсації серцевої недостатності, в той час як при хронічному перебігу інтерстиціальний набряк зменшується за рахунок посилення лімфатичного дренажу з легеневої тканини, що призводить до підвищення тиску в лівому передсерді при відсутності легеневого застою [163]. Неконтрольовану АГ частіше виявляли при ХСНЗФВ, а легеневі хрипи і підвищений тиск в яремних венах при ХСН із систолічною дисфункцією [74]. В цілому наявність типових симптомів ХСН більш характерно для ХСН із систолічною дисфункцією [188]. Серед супутніх захворювань, що «маскують» ХСН, особливе місце займає ХОЗЛ. Задишка, яка спостерігається в однієї третини пацієнтів з ХСН, є фактором підвищеного ризику серцево - судинної смертності [89]. Задишка також є симптомом таких захворювань як анемія, ожиріння, неврологічні захворювання (міопатії, тривожні розлади) [122]. Чутливість даного симптому в діагностиці ХСН становить 66 %, а специфічність - всього лише 52 %, в той час як більш висока специфічність притаманна ортопноє – 85 % та пароксизмальній задишці в нічний час – 76 %, при більш низькій чутливості [163].

У геріатричній популяції необхідно враховувати зв'язок між ХСН і когнітивними порушеннями [90]. Когнітивна дисфункція впливає на ставлення пацієнтів до стану свого здоров'я і на прихильність до лікування, а також ускладнює діагностичний пошук. У групі пацієнтів з когнітивною дисфункцією спостерігався більш високий рівень госпіталізацій і смертності. Результати недавніх досліджень показали, що нейро - психологічні функції можуть покращитися, але не нормалізуватися, після лікування декомпенсації ХСН [92, 95].

1.2.2. Інструментальна діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

Рутинні методи інструментальної діагностики – рентгенографія органів грудної клітини та електрокардіографія (ЕКГ) мають досить обмежену інформативність при ХСН. Якщо специфічність клінічних симптомів, згідно з даними ретроспективного дослідження, проведеного у літніх хворих з ХСН, становила 50 %, то значимість відхилень, виявлених при рентгенографії та ЕКГ – 20 % і 9 % відповідно [110]. Рентгенографія проводиться з метою виключення венозного застою в легенях і плеврального випоту. Найбільш характерними для ХСН змінами при рентгенографії є посилення легеневого малюнка за рахунок вен верхніх відділів, розширення коренів легень («крила метелика»), поява ліній Керлі типу Б, характерних для об'ємного перевантаження інтерстиція, альвеолярний набряк, накопичення рідини інтралобулярно (псевдопухлина) і в плевральній порожнині. Кардіомегалія характерна для обох варіантів ХСН [84].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) є «золотим стандартом диференціальної діагностики ХСН зі збереженою та зниженою ФВ та виявлення хронічної патології, що призвела до розвитку ХСН [4, 122, 136]. За останні роки для визначення ХСНЗФВ був запропонований ряд критеріїв. Перш за все, це поряд з наявністю клінічної картини ХСН, встановлення «нормальних» значень ФВ ЛШ. Якщо, згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, порогове значення нормальної ФВ ЛШ становить 50 %, то згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ХСН - ФВ ЛШ > 45%. Для виключення ексцентричного ремоделювання, слід враховувати нормальні розміри ЛШ - кінцево-діастолічний об'єм (КДО) і кінцево-діастолічний розмір (КДР) [4, 122, 129, 136]. Збільшення розмірів ЛП, ІММ ЛШ є значущими критеріями для оцінки діастолічної функції. Індекс кінцево-систолічного об'єму (ІКСО) є маркером ремоделювання ЛШ і визначається як співвідношення

кінцево-сistolічного об'єму до площі тіла. Згідно з даними D.D. McManus і співавт. (2009 р.) підвищений ІКСО (≥ 25 мл/м²) був предиктором 4-кратного збільшення частоти госпіталізацій пацієнтів із збереженою ФВ [121].

Наступним, після визначення ФВ ЛШ, є виявлення діастолічної дисфункції. Незважаючи на існуючі відмінності в значеннях рекомендованих критеріїв, можна виділити загальну стратегію діагностики ДД. За допомогою імпульсно - хвильової доплерографії трансімтрального кровотоку оцінюється співвідношення швидкостей раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ - Е/А, а також співвідношення систолічної та діастолічної антероградної хвилі в легеневих венах - S/D. При тканинній доплерографії визначається максимальна швидкість ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (Е'). Валідність оцінки ДД визначається кількісною величиною параметра Е/Е'. При величинах (13 і 15, і більше) він може бути єдиним параметром, що свідчить про наявність діастолічної дисфункції, при його коливаннях в межах 9 - 13 і 8 - 15, потрібна наявність додаткових критеріїв, що розрізняються за даними різних рекомендацій. [4, 122, 129, 136, 143].

З огляду на ту обставину, що у частини хворих ХСНЗФВ наявність ДД може бути встановлено виключно під час стрес - тестів, дослідницька група EU-FP7 MEDIA на підставі аналітичного огляду різноманітних тестів (велоергометрія, тредміл тест, стиснення динамометра, підняття нижніх кінцівок, створення негативного тиску в області нижніх кінцівок, черезстравохідна стимуляція передсердь, фармакологічні проби з добутаміном, нітропрусидом, об'ємне навантаження розчином хлориду натрію) рекомендувала велоергометричний тест в положенні напівсидячи з початковою потужністю 15 Вт і збільшенням 5 Вт/хв до субмаксимального рівня (частота серцевих скорочень 100 - 110 в хвилину або поява симптомів) [69].

Кардіоваскулярна магнітно - резонансна томографія – це метод, що дає найбільш точну характеристику структури, розмірів і функції серця. Має переваги в порівнянні з ЕхоКГ в точності і відтворюваності при оцінці таких складових діастолічної функції серця як розслаблення ЛШ, зміни жорсткості міокарда, порушення мітрального кровотоку, кровотоку в легеневих венах, а також діастолічної торсії. При підсиленні гадолінієм магнітно - резонансна томографія дає можливість встановити вираженість міокардіального фіброзу, ступінь якого в значній мірі визначає жорсткість міокарда ЛШ [49]. У дослідженнях з вивчення дифузного фіброзу встановлено, що при ХСНЗФВ на відміну від ХСН зі зниженою ФВ є чітка залежність між виразністю дифузного міокардіального фіброзу та порушенням діастолічної функції ЛШ [160].

Метод інвазивної оцінки при катетеризації серця є найбільш точним для встановлення ХСНЗФВ. Враховується індекс часу розслаблення ЛШ (τ) 48 мсек і більше, кінцево - діастолічний тиск у ЛШ більше 16 мм рт.ст. і тиск заклинювання легеневих капілярів більше 12 мм рт.ст. Такі вартісні методи як позитронно - емісійна томографія, мультиспіральна комп'ютерна томографія і однофотонна емісійна комп'ютерна томографія при оцінці діастолічної функції мають меншу інформативність, на відміну від ЕхоКГ і катетеризації серця [122].

1.2.3. Лабораторна діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

Очевидною є необхідність проведення лабораторних тестів для скринінгу пацієнтів з підозрою на ХСН. Найбільш досліджуваними біомаркерами при ХСНЗФВ є наступні: маркери міокардіального стресу, запалення та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу [60].

Плазмові рівні натрійуретичних пептидів, що відносяться до маркерів міокардального стресу, є загальновизнаними в діагностиці ХСН [4, 122]. З наростанням перевантаження міокарда шлуночків об'ємом або

тиском нарастає рівень попередника МНУП - proМНУП, з якого в подальшому формується неактивний N-кінцевий фрагмент МНУП (N-terminal - proМНУП) та активний МНУП [115]. МНУП - нейрогормон, антагоніст РААС, активація якої виступає ключовою ланкою в патогенезі ХСН. Проте, сучасні уявлення про патофізіологію натрійуретичних пептидів недостатні. Прикладом цьому є існування так званого «парадоксу натрійуретичних пептидів». Підвищення концентрації активного МНУП в крові супроводжується натрійурезом, вазодилатацією, поліпшенням релаксації міокарда, пригніченням РААС і адренергічної активності, що підтверджує його роль в регуляції відповіді на перевантаження шлуночків. Незважаючи на вже підвищені плазмові рівні активного МНУП, які визначаються при ХСН, його додаткове введення здійснює сприятливий вплив. Поясненням цього парадоксу может служити той факт, що при ХСН концентрація активного МНУП в крові відносно низька, що свідчить про порушення його секреції [168]. В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2012 р, 2016 р.) були встановлені граничні рівні, які відрізняються при гострому і хронічному перебігу ХСН. Для встановлення діагнозу серцевої недостатності при гострому виникненні симптомів враховується перевищення рівня NT-proМНУП більше 300 пг/мл, МНУП - понад 100 пг/мл; а при ХСН - понад 125 пг/мл і 35 пг/мл відповідно [122, 130, 143]. Таким чином, в порівнянні з попередніми рекомендаціями, відбулося значне зменшення діагностично значущих рівнів МНУП, які становили понад 220 пг/мл для NT-proМНУП і більше 200 пг/мл для МНУП відповідно, незалежно від перебігу серцевої недостатності [136].

Інтерпретація значень МНУП передбачає врахування чинників, що можуть змінювати його рівні як в сторону збільшення, так і зменшення. До екстракардіальних причин, що підвищують рівні натрійуретичних пептидів, відносять похилий вік, жіночу стать, хронічну ниркову недостатність, ХОЗЛ, легеневу гіпертензію, низький ІМТ, високий

пульсовий тиск. На тлі хронічної ниркової недостатності не тільки знижується кліренс пептидів, але також внаслідок існуючих кардіо - ренальних взаємодій відбувається затримка рідини, що призводить до збільшення об'єму циркулюючої крові [79]. Ожиріння, навпаки, супроводжується зниженням рівня МНУП. У популяції здорових людей, за даними Фремінгемського дослідження, плазмова концентрація МНУП помітно збільшується з віком [169, 176]. Це пов'язують з віковим фіброзом міокарда і зниженням функції нирок. Для більш точної інтерпретації лабораторних даних були розроблені норми показника МНУП відповідно до віку пацієнтів. Відзначено дворазове збільшення верхньої межі референтних значень у віці між 20 і 60 роками [77].

Значення МНУП важливі для диференціальної діагностики ХСН. У дослідженні більше 1500 пацієнтів, що надійшли з задишкою, яка виникла гостро, рівні МНУП були значно вищими при ХСНЗФВ, ніж при наявності задишки, зумовленої іншими причинами (413 проти 34 пг/мл, $p < 0,001$), однак, значно нижче, ніж у пацієнтів з ХСН з систолічною дисфункцією (413 проти 821 пг/мл, $p < 0,001$). Для підтвердження ДД рівень МНУП рівний 100 пг/мл володів 86 % чутливістю, 96 % негативною прогностичною значимістю та 75 % специфічністю в порівнянні з пацієнтами без явних симптомів ХСН [115]. Більш високі рівні NT-proМНУП асоціювали зі ступенем тяжкості ДД у пацієнтів з ХСНЗФВ [168]. Costello-Boerrigter L.C. і співавт. показали, що визначення NT-pro-МНУП було більш точним, ніж визначення МНУП, у пацієнтів похилого віку з СН і систолічною дисфункцією [62].

Існуючі рекомендації не виділяють значення пептидів окремо для ХСН зі зниженою та збереженою ФВ. У той же час в епідеміологічних дослідженнях показано, що підвищення рівнів МНУП більшою мірою характерно для систолічної дисфункції. Це пояснюється більш низьким міокардіальним стресом в період діастолі при діастолічній в порівнянні з систолічною формою ХСН. Таким чином, орієнтуючись виключно на

значення МНУП, можна ідентифікувати хворих високого ризику, але в цілому показники поширеності цієї патології будуть заниженими [171].

Встановлено певні особливості терапевтичних впливів залежно від вихідного рівня МНУП. При призначенні ірбесартана в дослідженні I-PRESERVE (Irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction) виявилось, що на лікування краще реагують пацієнти, у яких початковий рівень МНУП був нижче медіани [48]. У дослідженні TOPCAT зниження смертності в результаті 2,6-річного лікування спостерігалось саме у пацієнтів з підвищеним рівнем МНУП. Більш того, відмічені виражені «географічні» відмінності в результатах лікування, слід пов'язувати не з власне місцем проживання або етнічним походженням пацієнта, а з відмінностями в стратегії діагностики ХСН. Орієнтація на підвищені плазмові рівні натрійуретичного пептиду - обов'язковий діагностичний етап в країнах Західної Європи, США, Канади, що передуює інструментальній діагностиці ХСН, на відміну від країн Східної Європи (Росія, Грузія), де ці тести не використовувалися [103].

У дослідженні з вивчення взаємозв'язків рівнів NT-pro-MHUP з інструментальними методами діагностики ХСНЗФВ, встановлено, що значення NT-pro-MHUP володіли більшою негативною прогностичною цінністю, ніж інвазивне визначення кінцево-діастолічного тиску, параметрів тканинної доплерографії і традиційних ехокардіографічних вимірювань. Аналіз ROC-кривої показав, що діагностична цінність визначення NT-pro-MHUP була співставна лише з показниками тканинної доплерографії [168].

У спеціально спланованому дослідженні з вивчення МНУП у пацієнтів з ХСН зі збереженою та зниженою ФВ ЛШ встановлено, що підвищені рівні МНУП при збереженій ФВ відображають підвищення тиску наповнення ЛШ, в той час як при зниженій ФВ - ступінь міокардіальної дисфункції. При цьому, тільки при ХСНЗФВ відмічалась чітка кореляція між показником E/E' і зростанням МНУП [94].

Таким чином, діагностика ХСН як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ лівого шлуночка базується на виявленні клінічних проявів, даних інструментальних та лабораторних досліджень, зокрема визначення рівня МНУП або його амінотермінального попередника в плазмі крові [4, 122, 143]. При серцевій недостатності зі зниженою ФВ підвищений рівень МНУП асоціює з виразністю порушення систолічної функції міокарду [168]. В той же час, у відношенні хворих зі збереженою ФВ відмічається певна гетерогенність - у значному відсотку випадків визначаються нормальні значення МНУП, особливо на ранніх етапах захворювання. Існують дослідження, що в разі збереженої ФВ підвищення тиску наповнення ЛШ корелює з підвищенням рівня МНУП [94]. Однак, неоднозначними є дані щодо взаємозв'язку між рівнем МНУП, толерантністю до фізичного навантаження та прогресуванням діастолічної дисфункції, що і визначило одне із завдань нашого дослідження.

1.3 Особливості терапевтичних підходів у хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

1.3.1 Нейро - гуморальні антагоністи в лікуванні хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

ХСНЗФВ традиційно розглядають як гетерогенний синдром, що розвивається при одночасному залученні різноманітних патогенетичних механізмів. Одним з ключових механізмів вважають розвиток підвищеної жорсткості міокарда, що виникає в результаті прогресування ГЛШ та міокардіального фіброзу [84, 125]. Активация РААС сприяє розвитку фіброзу гіпертензивного серця. Це підтверджують результати 6-місячного лікування за допомогою лізиноприлу з відповідною блокадою РААС, що призводило до регресу міокардіального фіброзу, ступінь якого оцінювали за зниженням об'ємної фракції колагену та концентрацією гідроксипроліну в біоптатах міокарду з відповідним покращенням ДД, що відбувалось незалежно від ступеня регресу ГШЛ [57]. На відміну від ХСН зі зниженою

ФВ ЛШ, в дослідженнях CHARM (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*) із застосуванням кандесартану, I-PRESERVE (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study*), PEP-CHF (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*), результати блокади системи ренін - ангіотензин при ХСНЗФВ були нейтральними, а позитивний вплив обмежувався зниженням госпіталізацій [61, 119, 184] та покращенням клінічної симптоматики [61]. Так, за результатами *PEP-CHF*, що включало 850 досліджуваних з ХСН з відносно збереженою ФВ ЛШ >40 %, віком старше 70 років прийом периндоприлу в цільовій дозі 4 мг/добу протягом 26 місяців не зменшував рівень загальної смертності та госпіталізацій, пов'язаних з декомпенсацією ХСН в порівнянні з плацебо. Прийом периндоприлу супроводжувався покращенням вторинних кінцевих точок - збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби та зменшенням ФК за NYHA. Однак, у нечисельному дослідженні (n=71) використання еналаприлу у хворих з ХСН не покращувало толерантність до фізичного навантаження та еластичність аорти, однак, реєструвалась тенденція до покращення якості життя згідно МОЯЖ та збільшення еластичності загальних сонних артерій [97]. Причину незадовільних результатів вбачають в гетерогенності синдрому ХСНЗФВ, зумовлену високою частотою фенотипів ХСНЗФВ, що одночасно є факторами ризику розвитку даного синдрому [155].

1.3.2. Спіронолактон в лікуванні хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

Більш повна блокада РААС у хворих з ХСН досягається при застосуванні антагоністів альдостерону в доповненні до ІАПФ. Альдостерон, що синтезується в клубочковій зоні кори наднирників, вважають найпотужнішим з мінералокортикоїдів та одним з маркерів тяжкості ХСН. Серед механізмів підвищеного синтезу альдостерону у хворих з ХСН виділяють активацію РААС та ангіотензину II, подразнення

волюмо- та осморецепторів серця і судин при зменшенні хвилинного об'єму крові, підвищення центрального венозного тиску, що призводить до подразнення барорецепторів правого передсердя та порожнистих вен. Загальновідомі ефекти альдостерону полягають в затримці натрію та рідини з одночасним виділенням іонів калію та магнію. Активуючи мінералокортикоїдні рецептори в серці та судинах, циркулюючий і тканинний альдостерон сприяє активації фібробластів, посиленню утворення колагену та формуванню інтерстиціального міокардіального та периваскулярного фіброзу. А це, в свою чергу, призводить до збільшення жорсткості ЛШ, посилення ДД міокарда та виникнення ХСНЗФВ [19, 44, 131, 156].

Як перспективний шлях лікування ХСНЗФВ розглядають блокаду мінералокортикоїдних рецепторів (MR) у зв'язку з плеiotропністю ефектів - гальмування запалення та продукції вільних радикалів, регрес ГЛШ, покращення еластичності судин та міокардіальної перфузії [102]. Антагоніст MR спіронолактон покращує якість життя, діастолічну функцію ЛШ, що засвідчують результати досліджень Aldo-DHF, TOPCAT [67, 155]. Зокрема, в дослідженні *ALDO-DHF (ALDOsterone receptor blockade in Diastolic Heart Failure)* вивчали вплив 25 мг спіронолактону протягом 12 місяців в порівнянні з плацебо у 422 пацієнтів з ХСНЗФВ на показник E/E' та переносимість фізичних навантажень за піковим використанням кисню під час велоергометрії. Через 12 місяців лікування у групі хворих, що отримували спіронолактон достовірно покращувалась діастолічна функція (зменшення E/E'), що супроводжувалось одночасним зменшенням ММ ЛШ та рівня Nt-proMНУП при помірному зниженні АТ в середньому на 8/3 мм рт.ст. Однак, ці суттєві структурно - функціональні зміни серця не призводили до покращення переносимості фізичних навантажень, ФК за NYHA та якості життя. Серед побічних ефектів використання спіронолактону реєстрували погіршення функції нирок в 36 % пацієнтів в порівнянні з групою плацебо, де вказані зміни зафіксовано у 21 %, більша

частота гіперкаліємії, анемії (16 % проти 9 %) та гінекомастії (4 % проти 1 %) [67].

У дослідженні із застосуванням спіронолактону в добовій дозі 50 мг протягом 6 місяців у 92 хворих з ХСНЗФВ було досягнуто покращення діастолічної функції, що відображалось у зміні показників транмітрального кровоплину (збільшення швидкості хвилі Е, часу сповільнення хвилі Е та співвідношення Е/А при одночасному зменшенні швидкості хвилі А та часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ). Вказані зміни супроводжувались покращенням клінічної симптоматики, зниженням рівня Nt-proMНУП, що корелювало зі зменшенням ФК за NYHA [2]. Однак, оцінка ДД ЛШ проводилась лише із застосуванням оцінки транмітрального кровоплину, що в певній мірі обмежує значимість та інтерпретацію отриманих результатів.

Результати дослідження *TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone anTagonist)* за участі 3445 пацієнтів засвідчили достовірне зниження частоти госпіталізацій з приводу ХСНЗФВ у групі хворих, що приймали спіронолактон, однак зниження рівня смертності не було досягнуто. При аналізі підгруп в залежності від регіону дослідження у пацієнтів з таких країн як США, Канада, Аргентина та Бразилія первинні кінцеві точки (серцево-судинна смерть, раптова зупинка серця з успішною реанімацією) реєструвались в 3 рази частіше в групі плацебо, ніж у хворих, що лікувались спіронолактоном. На відміну від пацієнтів з Російської Федерації та Грузії, де вказаних відмінностей не було виявлено. Однак, і додаткове зниження АТ та більша частота гіперкаліємії в даній групі також не реєструвались, що ставить під сумнів правильність включення в дослідження східно-європейських пацієнтів та дотримання режиму прийому спіронолактону [139, 142, 154].

1.3.3. Триметазидин в лікуванні хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду

Відомо, що скорочення та активна релаксація шлуночків є енергозалежними процесами. Порушення енергетичного метаболізму сприяє сповільненню скорочення і розслаблення міокарда. На ранніх стадіях розвитку серцевої недостатності функція міокарда може не страждати. Однак, в міру прогресування ХСН відбувається пригнічення оксидативних процесів в мітохондріях, при якому з одного боку відбувається сповільнення окислення глюкози та жирних кислот, а з іншого – посилення гліколізу. Di Napoli та співавтори (2009 р.) показали, що при серцевій недостатності переключення метаболізму міокарду за допомогою триметазидину з переважної утилізації жирних кислот в бік окислення глюкози призводить до покращення скоротливої функції міокарду та покращує прогноз хворих з ХСН та систолічною дисфункцією ЛШ. Виявлені позитивні ефекти триметазидину, що полягають у підтриманні рівня клітинного фосфокреатину та аденозинтрифосфornoї кислоти, зменшенні клітинного апоптозу, покращенні функції ендотелія та зменшенні перевантаження клітин кальцієм, стосувались виключно ХСН ішемічного генезу [65, 148, 186]. Згідно мета-аналізу, проведеного Gao D. та співавт. (2011 р.), що включав 955 пацієнтів з 17 рандомізованих клінічних досліджень, використання триметазидину у хворих з ХСН призводило до достовірного покращення як клінічного статусу (збільшення тривалості виконання навантажувальних тестів та покращення ФК), так і систолічної функції міокарду. В разі ж тривалого застосування, вказані ефекти супроводжувались зниженням загальної смертності, частоти серцево-судинних ускладнень та госпіталізацій [80]. За даними Zhang та співавт. (2012 р.), крім вказаних вище позитивних впливів використання триметазидину у хворих з ХСН, також спостерігалось зниження рівнів МНУП - лабораторного маркера важкості ХСН. На фоні зниження рівнів госпіталізації, триметазидин не здійснював вплив на

рівень загальної смертності [185]. При цьому у багатоцентровому ретроспективному дослідженні, проведеному Fragasso та співавт. (2013 р.) було виявлено зниження рівнів госпіталізацій, загальної та серцево-судинної смертності у хворих, що отримували триметазидин в порівнянні з плацебо [78].

В нечисельних дослідженнях продемонстровано позитивні впливи триметазидину у хворих старечого віку з ХСНЗФВ – покращення не тільки морфофункціонального стану серця, а й магістральних артерій та нирок [6, 13, 179].

Відсутність даних про можливі позитивні ефекти при поєднанні антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактону та кардіоцитопротектора триметазидина у хворих похилого віку з ХСНЗФВ визначило одне із завдань нашого дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальноклінічна характеристика обстежених осіб

За результатами первинного обстеження в дослідження було включено 132 пацієнта віком від 60 - 74 років з ГХ II стадії, АГ 1-го, 2-го та 3-го ступенів, що знаходились на лікуванні у відділенні клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» з 2013 по 2016 роки. Всім пацієнтам проведено комплексне клініко-анамнестичне, антропометричне та лабораторно-інструментальні обстеження, на підставі яких встановлено діагноз ГХ та ХСН відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів з діагностики та лікування АГ та ХСН [1, 4, 122, 143].

Основними клінічними проявами ХСНЗФВ у досліджуваних хворих були задишка, серцебиття, загальна слабкість та підвищена втомлюваність при фізичних навантаженнях, наявність набряків нижніх кінцівок. Оскільки, окрім клінічної симптоматики, необхідною умовою для діагностики ХСН є визначення концентрації Nt-proMНУП, 12 пацієнтів, у яких цей показник був нижчим за регламентований діагностично значущий рівень >125 пг/мл, були виключені з подальшого дослідження.

На основі клінічних симптомів та дослідження лабораторно-інструментальних маркерів, що свідчать про наявність ХСН, 120 хворих (середній вік $68,7 \pm 1,2$ року) чоловіків – 36 (30,0 %), жінок – 84 (70,0 %) було залучено для дослідження та розподілено на дві групи. До 1 групи увійшли 30 (25,0 %) пацієнтів (чоловіків – 11 (36,7 %), жінок – 19 (63,3 %), середній вік - $67,7 \pm 1,4$ років), в яких діагностовано ГХ без клінічних ознак ХСН (табл. 2.1.). Другу групу склали 90 (75,0 %) - хворі на ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (чоловіків – 25 (27,8 %), жінок – 65 (72,2 %), середній вік – $69,6 \pm 1,5$ років). Групи були співставними за віком та статтю ($p > 0,05$).

Однак, тривалість АГ у групі хворих з ХСНЗФВ вдвічі перевищувала тривалість АГ у групі контролю.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=90)		
Вік, роки, $M \pm m$	67,7 $\pm$ 1,4			69,6 $\pm$ 1,5		
Стать, (чол./жін.), n (%)	11 (36,7 %)/19 (63,3 %)			25 (27,8%)/65 (72,2%)		
Тривалість АГ, роки $M \pm m$	6,4 $\pm$ 0,8			14,1 $\pm$ 0,9**		
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	4 (13,3)			19 (21,1)		
Хронічна хвороба нирок, n (%)	I ст.	II ст.	III ст.	I ст.	II ст.	III ст.
	6 (20)	22 (73,3)	2 (6,7)	7 (7,8)	54 (60)	29 (32,2)
ІМТ, кг/м ²	29,5 $\pm$ 0,9			31,5 $\pm$ 0,8		
ОТ, см	97,1 $\pm$ 1,2			102 $\pm$ 1,4*		
ОБ, см	106 $\pm$ 1,3			108 $\pm$ 1,5		
ФК за NYHA, n (%)	-			II ФК		III ФК
				72 (80,0)		18 (20,0)
МОЯЖ, бали ($M \pm m$)	-			40,1 $\pm$ 1,9		54,2 $\pm$ 4,4**

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з відповідними показниками групи 1;

** - $p < 0,001$ при порівнянні з відповідними показниками групи 1

Критерії встановлення діагнозу ХСНЗФВ:

- 1) наявність симптомів (ортопное, пароксизмальне нічне диспное, швидка втомлюваність, серцебиття) та/або ознак ХСН (двосторонні набряки гомілок, хрипи в легенях, серцеві шуми, зміщення верхівкового поштовху, підвищення тиску в яремних венах);
- 2) збережена ФВ ЛШ (≥ 40 %);

3) виявлення хоча б 1 додаткового критерія структурних та/або функціональних змін серця: індекс ОЛП $>34 \text{ мл/м}^2$, ІММ ЛШ $\geq 115 \text{ г/м}^2$ для чоловіків та $\geq 95 \text{ г/м}^2$ для жінок, співвідношення $E/E' \geq 13$ ум.од., середнє значення септально – латерального $E' < 9 \text{ см/с}$;

4) рівень Nt-proMНУП $\geq 125 \text{ пг/мл}$.

Критеріями виключення були інфаркт міокарда в анамнезі, нестабільна стенокардія, верифікована ІХС, фібриляція передсердь, вторинні артеріальні гіпертензії, ХСН I та IV ФК за NYHA, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, некомпенсований цукровий діабет, психічні чи онкологічні захворювання, декомпенсація супутніх захворювань, хронічна хвороба нирок зі значеннями ШКФ $< 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, клінічно значущі зміни лабораторних аналізів, в тому числі рівень калія $\geq 5,5 \text{ ммоль/л}$.

Обстеження пацієнтів проводилось за єдиною програмою після підписання інформованої згоди та включало на першому етапі ретельне вивчення анамнезу захворювання, проведення фізикального огляду та антропометричного дослідження (вага, зріст, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС)) з розрахунком індекса маси тіла (ІМТ). Пацієнти обох груп мали підвищений ІМТ, однак лише у 6 (6,7 %) хворих на ХСНЗФВ зареєстровано нормальний ІМТ в межах $18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$ на відміну від 5 (16,7 %) хворих на ГХ, надмірну вагу з ІМТ від 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ у 34 (37,8 %) та 9 (30,0 %) хворих вищезазначених груп, ожиріння I ступеня - у 26 (28,9 %) та 16 (53,3 %). Ожиріння II та III ступеню виявляли лише у хворих з ХСНЗФВ відповідно у 18 (20 %) та 6 (6,7 %). При цьому значення ОТ були достовірно вищими у хворих з ХСНЗФВ, що свідчить про превалювання абдомінального типу ожиріння.

На момент госпіталізації деталізували дані про тривалість АГ, початок та склад антигіпертензивного лікування, наявність та тривалість ЦД 2 типу, наявність миготливої аритмії чи інших хронічних захворювань. Серед супутніх захворювань у групах порівняння з однаковою частотою

виявляли ЦД 2 типу та хронічну хворобу нирок, стадію котрої встановлювали з врахуванням значень ШКФ за формулою СКD-EPI [108]. Найчастіше в досліджуваних групах реєструвалась II стадія хронічної хвороби нирок зі ШКФ в межах 60 - 89 мл/хв/1,73 м² (табл.2.1). III стадію хронічної хвороби нирок (ШКФ 30 - 59 мл/хв/1,73 м²) з більшою частотою виявляли у хворих з ХСНЗФВ (32,2 %) на відміну від 6,7 % хворих з ГХ ($\chi^2=7,7$; $p<0,01$). За частотою виявлення ЦД 2 типу досліджувані групи достовірно не відрізнялись.

Усім пацієнтам з ХСН з метою об'єктивізації стану здійснювали оцінку функціонального класу за результатом тесту 6-хвилинної ходьби (Т6Х). При подоланні дистанції від 426 до 550 м встановлювали I ФК за NYHA, II ФК – 301 - 425 м, III ФК – 151 - 300 м, IVФК - ≤ 150 м [72, 93]. Переважна більшість включених в дослідження хворих з ХСНЗФВ (80 %) згідно Т6Х відповідала II ФК за NYHA з дистанцією $368,6 \pm 5,3$ м (табл. 2.1.). У решти хворих (20 %) встановлено III ФК за NYHA та відповідно середня дистанція 6-хвилинної ходьби, що склала $249,3 \pm 12,6$ м ($p<0,001$) [41].

Якість життя пацієнтів з ХСН визначали за анкетуванням згідно Міннесотського опитувальника якості життя для хворих з ХСН [138]. Опитувальник складається з 21 запитання, оцінка відповідей на які дозволяє лікарю визначити, в якій мірі наявна ХСН обмежує, в першу чергу, фізичну активність хворого (можливість самообслуговування, самостійного пересування, адекватного сну та відпочинку, толерантність до фізичних, соціальних і психо-емоційних навантажень). По-друге, опитувальник дає можливість оцінити соціально – економічну та громадську активність пацієнта (участь в житті сім'ї, спілкування з друзями, матеріальне забезпечення та витрати, пов'зані з лікуванням, виконання професійних обов'язків), а також позитивне емоційне сприйняття життя (відчуття себе «тягарем» для близьких, відчуття безпорадності, втрата контролю над життям, страх за майбутнє). Про

найкращу якість життя свідчить 0 балів згідно МОЯЖ, про найгіршу – максимальна кількість – 105 балів. Кількість балів за МОЯЖ була достовірно вищою у хворих з ХСНЗФВ III ФК в порівнянні з хворими з II ФК за NYHA, що свідчить про погіршення якості життя хворих з ХСН при зростанні ФК за NYHA [39].

Безпосередньо після госпіталізації моніторувались показники АТ, пульсу, проводилось ЕКГ-дослідження.

2.2. Методи дослідження використані у роботі

2.2.1. Клініко-лабораторні методи дослідження

Всім пацієнтам проводили загальноклінічний аналіз крові та сечі, біохімічні аналізи крові з визначенням рівнів глюкози, сечової кислоти, загального білірубіну, ферментів (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази), сечовини, креатиніну. ШКФ оцінювалась за розрахунком кліренсу креатиніну згідно формули СКД - EPI [108] (табл.2.2). Хворі досліджуваних груп були співставними за вищевказаними показниками, окрім плазмової концентрації сечової кислоти, що була вищою у хворих з ХСНЗФВ ($z = -2,21$; $p < 0,05$). При співставних значеннях креатиніну у хворих з ХСНЗФВ визначались достовірно нижчі значення ШКФ за СКД – EPI.

З метою діагностики дисліпідемій, проводилось дослідження крові з визначенням рівнів загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Плазмову концентрацію мозкового натрійуретичного пропептиду для лабораторного підтвердження ХСНЗФВ визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест – системи Biomedica (Німеччина). Як зазначалось раніше, на етапі скринінгу за результатами первинного обстеження в дослідження було включено 132 хворих на неускладнену ГХ та ГХ з ознаками ХСН. Однак, після визначення рівнів

Nt-proМНУП у 12 хворих з клінічними ознаками ХСН виявлено рівень Nt-proМНУП, що був меншим діагностично значимого – 125 пг/мл і вище при хронічному перебігу серцевої недостатності, що призвело до виключення цих хворих з подальшого дослідження та спостереження.

Таблиця 2.2

Показники біохімічного аналізу крові, ліпидограми, ШКФ та рівня Nt-proМНУП хворих на ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 0,5	6,7±0,5
Сечова кислота, мкмоль/л	309,7 ± 15,5	346,9 ± 10,5*
Загальний холестерин, ммоль/л	6,2 ± 0,3	5,78 ± 0,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,1
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	4,2 ± 0,3	3,7 ± 0,3
Креатинін, мкмоль/л	77,5 ± 2,5	86,0 ± 2,4
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	78,1 ± 2,8	66,3 ± 2,0**
K ⁺ , ммоль/л	4,7 ± 0,2	4,5 ± 0,1
Nt-proМНУП, пг/мл	86,1±15,7	249,5 ± 36,4**

Примітка: * - p<0,05 при порівнянні з відповідними показниками групи 1;

** - p<0,001 при порівнянні з відповідними показниками групи 1

З метою виключення з дослідження пацієнтів з порушеною функцією щитоподібної залози, проводилось визначення в крові рівня тиреотропного гормону. При перевищенні референтних значень даного показника (0,4-4,05 мкМО/мл) пацієнти не включались у дослідження.

Визначення концентрації K⁺ відбувалось при первинному обстеженні. В подальшому моніторингування його значень хворі, що отримували спіронолактон 25 мг 1 р./добу в доповнення до базисної

терапії, проводили самостійно через 4 - 12 тижнів та через 6 та 12 місяців лікування.

2.2.2. Клініко-інструментальні методи дослідження

Серед інструментальних методів обстеження застосовували ЕКГ, ЕхоКГ, оцінку стану системної гемодинаміки, пружно-еластичних властивостей аорти та плечової артерії, визначення товщини комплексу інтима-медіа (КИМ) ЗСА та добового моніторування АТ.

Ехокардіографічне дослідження. Двомірну ЕхоКГ та доплерографічне дослідження проводили на апараті Xario SSA-660A (Toshiba, Японія) з використанням датчика PST-30BT 3 та 7,5 МГц за стандартною методикою з опцією тканинної доплерографії [35]. Визначали такі показники: кінцево-сistolічний розмір (КСР) і кінцево-сistolічний об'єм (КСО) ЛШ, кінцево-діастолічний розмір (КДР) і кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, діастолічний розмір та об'єм лівого передсердя (ЛП, ОЛП), відношення КСР, КДР, КДО, КСО, ЛП та ОЛП до площі поверхні тіла в м², що розраховувалась за формулою Дюбуа (індекси – ІКСР, ІКДР, ІКДО, ІКСО, ІЛП, ІОЛП відповідно). Розраховували масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) за формулою Американського товариства ЕхоКГ (Пенсильванська конвенція):

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times (1,04[(\text{КДР} + \text{ТМШП} + \text{ТЗС ЛШ})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6 \text{ г} \quad (21, 107)$$

ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки,

ТЗС ЛШ - товщина задньої стінки ЛШ.

Критерієм ГЛШ була величина ІММ ЛШ, яка перевищувала 115 г/м² у чоловіків і 95 г/м² – у жінок.

Для визначення типу геометричного ремоделювання серця розраховували відносну товщину стінки ЛШ (ВТС ЛШ) за формулою: $\text{ВТС} = (2 \times \text{ТЗС ЛШ}) / \text{КДР}$. Нормальним значенням ВТС ЛШ вважали 0,42. Виділяли наступні типи ремоделювання ЛШ:

- нормальна геометрія ЛШ - $\text{ІММ ЛШ} \leq 115/95 \text{ г/м}^2$, $\text{ВТС ЛШ} \leq 0,42$;

- концентричне ремоделювання ЛШ – нормальні значення IMM ЛШ, $BTC > 0,42$;
- концентрична ГЛШ – IMM ЛШ $> 115/95 \text{ г/м}^2$, $BTC \text{ ЛШ} > 0,42$,
- ексцентрична ГЛШ – IMM ЛШ $> 115/95 \text{ г/м}^2$, $BTC \text{ ЛШ} \leq 0,42$.

Визначали скоротливу функцію міокарда – ФВ ЛШ.

Під час аналізу трансмітрального потоку визначали максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ та їх співвідношення (Е/А), час сповільнення раннього потоку (DT) і час ізоволюмічної релаксації ЛШ (IVRT), відношення DT та IVRT до тривалості інтервалу RR (DT/RR і IVRT/RR відповідно). Дилатацію відділів серця реєстрували за систолічного розміру ЛП більше 4,0 см, а правого шлуночка (ПШ) – за діастолічного розміру більше 3,0 см. Тканинну доплерографію виконували з апікального доступу для отримання швидкостей руху мітрального кільця [174]. Пробний об'єм встановлювали з септального та латерального сегментів мітрального кільця в межах 1 см від прикріплення стулок. Визначали максимальну швидкість ранньої діастолічної хвилі руху фіброзного кільця мітрального клапана (Е'), максимальну швидкість пізньої хвилі (А') та співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення та швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (Е/Е'). Останнє співвідношення відіграє важливу роль у визначенні тиску наповнення ЛШ. За величин 15 і більше цей показник може бути єдиним параметром, що свідчить про наявність діастолічної дисфункції, а при його значеннях у межах 8–15 потрібні додаткові критерії [8, 122]. Для розрахунку систолічного тиску в легеневій артерії (САТ_{ЛА}) використовували постійно-хвильову доплерограму трикуспідальної регургітації, з якої розраховували максимальний градієнт тиску за максимальною швидкістю регургітації з урахуванням систолічного тиску у правому передсерді. За умови колабування нижньої порожнистої вени після глибокого вдиху більше 50 % тиск у правому передсерді має становити 5 мм рт.ст. Якщо

спадання нижньої порожнистої вени становить менше 50 %, тиск у правому передсерді має дорівнювати 15 мм рт.ст. [23, 120]. Така оцінка тісно корелює з інвазивно встановленим середнім тиском у легеневій артерії. Нормальними вважаються ті значення, що не перевищують 25 мм рт.ст. Легку легеневу гіпертензію (І ступінь) встановлюють за значень 25–45 мм рт.ст., помірну (ІІ ступінь) – за 46–60 мм рт. ст., виражену (ІІІ ступінь) – за ≥ 60 мм рт. ст. [120, 144].

Добове моніторування АТ. ДМАТ проводили на тлі антигіпертензивної терапії, що не змінювалась не менш як 3 місяці, з використанням апарату BPLab (ООО «Петр Телегин», Російська Федерація) осцилометричним методом. Тривалість дослідження становила 24 - 26 год. Усім пацієнтам рекомендували дотримуватись режиму дня зі звичною фізичною активністю, фіксувати зміни самопочуття, психо - емоційні навантаження, тривалість нічного сну і час ранкового підйому у щоденнику самоконтролю. Використовували дорослу середню манжету для вимірювання АТ зі швидкістю виміру 5 мм рт.ст./с. Інтервали вимірювання становили кожні 15 хвилин в активний період (з 7 год ранку до 23 год вечора) і кожні 30 хв в пасивний період (з 23 год вечора до 7 год ранку). Порогові значення САТ/ДАТ в активний період – 135/80 мм рт.ст., в пасивний 120/70 мм рт.ст. [1].

При аналізі даних, отриманих під час ДМАТ виділяли 4 основні групи показників:

1. Середньодобові величини САТ (САТдоб), ДАТ (ДАТдоб), а також середні величини САТ і ДАТ в денний та нічний періоди (САТд, ДАТд та САТн, ДАТн відповідно), середню ЧСС.

2. Індекс часу САТ і ДАТ в денний та нічний періоди.

3. Характеристики добового ритму АТ:

- добовий індекс (ДІ) АТ, за яким визначали належність пацієнтів до категорії dipper (диппер), non-dipper (нон-диппер), over-dipper (овер-диппер) та night-peaker (найтпікер);

- швидкість ранкового підйому (ШРП) АТ (для САТ верхня межа ≥ 10 мм рт.ст./год, для ДАТ - ≥ 6 мм рт.ст./год);

- величина ранкового підйому (ВРП) АТ - приріст АТ в порівнянні з нічними годинами (для САТ в нормі < 56 мм рт.ст., для ДАТ - < 36 мм рт.ст.).

4. Варіабельність САТ і ДАТ (ВСАТ, ВДАТ відповідно) розцінювали як підвищену, якщо стандартне відхилення (SD) перевищувало норму хоча одного із параметрів: > 15 мм рт.ст. для САТ у денний та нічний час, або > 14 мм рт.ст. для ДАТ у денний час або > 12 мм рт.ст. у нічний [7, 29, 30, 137].

Оцінка пружно-еластичних властивостей магістральних артерій. Визначали жорсткість аорти шляхом вимірювання максимального та мінімального діаметра аорти в мм з розрахунком індексу жорсткості аорти (ІЖА) за формулою:

$$SI = \ln(CAT/ДАТ) / ((d Ao \max - d Ao \min) / d Ao \min) \quad (114)$$

SI - Stiffness Index ум.од.

$\ln$ – натуральний логарифм

$d Ao \max$ – максимальний діаметр аорти, мм

$d Ao \min$ – мінімальний діаметр аорти, мм

Дуплексне сканування ЗСА з визначенням товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) виконували при комфортному температурному режимі після 10-хвилинного відпочинку перед проведенням дослідження.

Оцінка показників центральної гемодинаміки та пружно - еластичних властивостей аорти відбувалась з використанням апарату BPLab (ООО «Петр Телегин», Російська Федерація) із застосуванням прикладних програм Vasotens Office шляхом аналізу контуру пульсової хвилі осцилометричним методом [45]. Проводилась оцінка параметрів центрального аортального тиску: САТ в аорті, ДАТ в аорті, середній та пульсовий АТ в аорті. Вивчалися наступні показники жорсткості:

розрахункова ШППХ, індекс аугментації, індекс жорсткості артерій. Також оцінювали тривалість періоду вигнання ЛШ, що визначалась як проміжок часу від початку пульсації до інцизури (момент закриття аортального клапану), та ампліфікацію пульсового тиску, що розраховувалась як співвідношення ПАТ в плечовій артерії до центрального пульсового тиску, індекс ефективності субендокардіального кровотоку – співвідношення площі під кривою пульсації в аорті (судинна діастола) до судинної систоли.

Традиційним вважається виявлення ригідності магістральних артерій шляхом визначення ШППХ в аорті при «каротидно-феморальному» накладанні датчиків. Незалежно від модифікацій апаратів, що серійно випускаються для проведення даного дослідження, процедура потребує достатнього досвіду роботи, затрат часу та врахування етичних аспектів, пов'язаних з накладанням датчика в ділянці стегнової артерії. В останні роки широкого розповсюдження набула повністю автоматизована версія сфігмоаналізатора VaSera – 1000 (Fukuda, Японія), в котрій реалізовано метод визначення ШППХ в аорті при «плече - гомілковому» розташуванні датчиків [127]. Проведені в Японії дослідження показали високий ступінь кореляції отриманих показників зі швидкістю пульсової хвилі в аорті, що визначалась інвазивно, а також високу відтворюваність методу [180]. За аналогічним принципом аналізу форми периферичної пульсової хвилі (сфігмограми) осцилометричним методом працює апарат BPLab (ООО «Петр Телегин», Російська Федерація), що був використаний в представленому дослідженні [45].

Оцінка судинно-рухової функції ендотелію.

Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) оцінювали за зміною діаметра плечової артерії на піку реактивної гіперемії за методикою, описаною D. Celermajer та співавторами, у сучасній модифікації [59, 87, 164]. Ця методика базується на вимірюванні пікового діаметра плечової артерії на 60-й секунді після декомпресії манжети. Однак роботи останніх років

показали, що такий підхід призводить до недооцінки ступеня ЕЗВД на 25 — 40 % [164]. Враховуючи індивідуальні та популяційні відмінності в тривалості часового інтервалу до піку реактивної гіперемії, більш прийнятним вважають послідовні вимірювання діаметра плечової артерії впродовж перших 180 с після декомпресії з найбільшою частотою в перші 120 с.

2.3. Методи лікування

Хворих з ХСНЗФВ було розподілено на три групи в залежності від способу лікування, з подальшим спостереженням через 6 та 12 місяців. Всі пацієнти отримували однотипне лікування згідно рекомендацій з діагностики та лікування ХСН (2012 р.) [4], що включало призначення інгібітору ангіотензинперетворювального фермента (ІАПФ), або блокатора рецепторів ангіотензину-II (БРА-II) при непереносимості ІАПФ – 100,0 %, β -блокатора – 67,8 %, діуретика – 79,5 %, антагоніста кальцію – 45,5 % в максимально толерантних дозах. В групі Б (n=30) хворі отримували виключно базисну терапію, що була незмінною не менш як 3 місяці до включення у дослідження та не змінювалась в подальшому, в групі С (n=30) - додатково призначали спіронолактон (25 мг/доба), в групі С+Т (n=30) – додатково спіронолактон (25 мг/доба) та триметазидин (35 мг двічі/доба). На момент госпіталізації досліджувані групи були співставні за характером базисної терапії (табл. 2.3).

Середній вік досліджуваних хворих також був співставним та складав у групі Б $67,2 \pm 2,4$ року, у групі С $71,2 \pm 1,3$ та у С+Т $70,1 \pm 1,8$ року.

Таблиця 2.3

Порівняльна характеристика антигіпертензивних препаратів, що отримували хворі з ХСНЗФВ, %.

Препарати	Група Б (n=30)	Група С (n=30)	Група С+Т(n=30)
ІАПФ (периндоприл)	66,7	73,3	70,0
БРА-II (вальсартан)	33,3	26,7	30,0
β-блокатор (небіволол/бісопролол)	66,7	70,0	66,7
Діуретик (індапамід)	83,3	76,7	80,0
Антагоніст кальцію (амлодипін)	46,6	46,6	43,3
Спіронолактон 25 мг	0	100	100
Триметазидин 35 мг 2 р./д.	0	0	100

2.4. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Дані, які характеризували клініко – анамнестичні характеристики, результати антропометричних, лабораторних та інструментальних методів дослідження були внесені до ліцензійного офісного пакету Excel 2007 (Microsoft Office, USA). Попередній статичний аналіз з метою виявлення загальних закономірностей і оцінки відповідності кількісних даних нормальному розподілу проводили за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Аналіз та статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням параметричних методів за допомогою пакету прикладних програм статистичної комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., США) [24]. Визначення методу статистичної обробки залежало від типу вихідних даних і характеристик розподілу параметричних і непараметричних ознак. Розраховували значення середнього арифметичного (М), помилки

середньоарифметичного (m) та довірчий інтервал. Під час аналізу значущості розбіжностей між двома групами за виразністю показника, що вимірюється числом, використовували t -критерій Ст'юдента. Непараметричний критерій Манна-Уїтні застосовувався для визначення вірогідності різниці між середніми величинами двох неоднорідних вибірок. Аналіз розбіжностей ознак здійснено з використанням критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2) у таблицях співпряженості. Кореляційний та регресійний аналіз використовували з метою встановлення наявності взаємозв'язку між окремими показниками. При значеннях $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично значущими. Наявність взаємозв'язків між окремими показниками встановлювали за допомогою однофакторного непараметричного кореляційного аналізу методом визначення коефіцієнта кореляції Спірмена.

Таким чином, комплекс використаних у роботі методів адекватний меті та завданням дослідження.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ

3.1. Порівняння показників АТ та структурно – функціонального стану серця хворих у групах співставлення

При вивченні показників офісного систолічного та діастолічного АТ встановлено, що середні значення САТ в кожній з груп перевищують верхню границю нормативних значень (табл. 3.1). При цьому середні значення ДАТ у більшості хворих були в межах нормальних значень, що засвідчує превалювання ізольованої систолічної гіпертензії - типової форми АГ для хворих старшого віку [10, 22]. Однак, у 29 (32,2 %) хворих з ХСНЗФВ реєстрували незначне перевищення цільових значень ДАТ, в той час як групі контролю подібне перевищення зафіксовано лише у 4 (13,3 %) хворих ($\chi^2=4,0$; $p<0,05$). Порівняльний аналіз продемонстрував також достовірно вищі середні цифри САТ та пульсового АТ у хворих із ХСНЗФВ. В сукупній вибірці, що об'єднувала всіх хворих, ізольована систолічна гіпертензія виявлялась у кожного третього обстеженого пацієнта [14, 17].

За ступенем підвищення АТ, що визначався при первинному обстеженні, переважна більшість хворих обох груп мала АГ 1 ступеня (значення САТ в межах 140 - 159 мм рт.ст., ДАТ – 90 - 99 мм рт.ст.). Значно меншою була частка хворих з АГ 2 ступеня (САТ в межах 160 - 179 мм рт.ст., ДАТ – 100 - 109 мм рт.ст.), що становила 10 % у групі неускладненої ГХ та 18,9 % - у групі хворих з ХСНЗФВ. Підвищення значень офісного АТ вище АГ 3 ступеня ($>180/110$ мм рт.ст.) реєструвалось у 5 хворих з ХСНЗФВ при відсутності вказаного ступеня АГ у хворих на ГХ.

Таблиця 3.1

Показники офісного АТ та ЧСС у хворих на неускладнену ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2), ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)
САТ, мм рт.ст.	145,5 $\pm$ 2,3	154,3 $\pm$ 1,4*
ДАТ, мм рт.ст.	84,7 $\pm$ 1,5	88,4 $\pm$ 1,0*
ПАТ, мм рт.ст.	60,2 $\pm$ 2,4	65,9 $\pm$ 2,5*
АГ 1 ступеня, (%)	18 (60,0%)	62 (68,9%)
АГ 2 ступеня, (%)	3 (10,0%)	17 (18,9%)
АГ 3 ступеня, (%)	-	5 (5,5%)
ЧСС, хв ⁻¹	62,9 $\pm$ 1,4	65,4 $\pm$ 1,6*

Примітка * — $p < 0,05$ порівняно зі значеннями показників у групі ГХ

За результатами первинного обстеження виявлено, що у 30,0% хворих з ГХ було досягнуто цільових значень АТ за допомогою раніше призначеної антигіпертензивної терапії, що застосовувалась не менше трьох місяців до включення у дослідження. В той час у групі хворих з ХСНЗФВ контроль АТ був задовільним лише у 6,7 % випадків ($\chi^2=11,2$; $p < 0,01$). Таким чином, у зазначеній вибірці хворих виявлявся недостатній контроль АТ. В більшій мірі неефективність медикаментозного лікування стосувалась хворих на ХСНЗФВ. Навіть з урахуванням останніх рекомендацій з лікування АГ (2013 р.), згідно яких для осіб похилого віку цільовими рівнями АТ вважають $<150/90$ мм рт.ст., у досліджуваній групі хворих на ХСНЗФВ реєструється достовірне перевищення вказаних граничних значень САТ в порівнянні з групою контролю [117]. В результаті проведеного нами кореляційного аналізу не було встановлено взаємозв'язку між дистанцією шестихвилинної ходьби та рівнем офісного АТ в діапазоні до 154,3 $\pm$ 1,4 мм рт.ст., що свідчить про відсутність лімітуючого впливу підвищеного АТ на фізичну активність пацієнтів з

початковими стадіями ХСН. Разом з тим, зниження толерантності до фізичного навантаження корелювало з рівнем АТ при врахуванні тривалості АГ ($r=0,33$; $p<0,05$).

Таким чином, більш високий рівень САТ з перевищенням цільових значень підтверджує відомий факт, що недостатній контроль АТ є вагомим фактором у формуванні ХСН [109, 177]. Загальновідомо, що для старших вікових груп притаманний гемодинамічний профіль АГ із підвищеними значеннями САТ та ПАТ та нормальними — ДАТ. Оскільки різниця між САТ та ДАТ відображає пружно - еластичні характеристики магістральних артерій еластичного типу, ПАТ розглядається як маркер підвищення жорсткості аорти, а його значення більше 60 мм рт.ст. виступає фактором ризику несприятливих серцево - судинних подій у хворих з АГ літнього та старечого віку [1].

Частота серцевих скорочень (ЧСС) була вірогідно вищою у хворих із ХСН, однак знаходилась в регламентованих межах нормальних значень. Більш низька ЧСС у хворих із ХСНЗФВ на противагу ХСН із систолічною дисфункцією пов'язана з меншою нейро - гуморальною активацією, а також зі зменшенням діапазону хронотропної реакції.

ХСНЗФВ розвивається за умов більш тривалого перебігу АГ. Про це свідчать достовірні розбіжності в тривалості АГ у хворих обстежуваних груп - ($14,1\pm0,9$) років у групі ХСНЗФВ та ($6,4\pm0,8$) років у групі неускладненої ГХ ($p<0,001$).

Після загальноклінічного обстеження хворих наступним діагностичним етапом було проведення ЕхоКГ в групах порівняння з обов'язковим визначенням ФВ ЛШ та ознак діастолічної дисфункції ЛШ.

При вивченні структурно - функціонального стану міокарда встановлено певні міжгрупові відмінності, за виключенням структурних та функціональних характеристик ЛШ. Так, розміри порожнини ЛШ (в діастолу та в систолу) були співставними в досліджуваних групах, що є характерним для ХСНЗФВ (табл.3.2). Більш того, ІКДО менше 97 мл/м^2 ,

що прийнято вважати додатковим критерієм ДД, реєструвався у хворих обох досліджуваних груп. Це в певній мірі обумовлено розвитком ГЛШ при збереженому розмірі порожнини ЛШ, що обумовлює підвищену жорсткість та знижену здатність до релаксації міокарда ЛШ [4, 122].

Таблиця 3.2

Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на неускладнену ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2), ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (n=30)		Група 2 (n=90)	
СтПШ, мм	4,6±0,1		4,8±0,1	
ПШ, мм	29,1±0,6		30,6±0,6*	
ЛП, мм	36,8±0,9		40,2±0,8*	
ІЛП, мм/м ²	19,0±0,5		20,0±0,4*	
ОЛП, мл	40,5±3,0		60,4±3,5*	
ІОЛП, мл/м ²	20,8±1,5		29,8±1,6*	
ТМШП, мм	11,2±0,4		12,7±0,2**	
ТЗС ЛШ, мм	11,0±0,4		11,3±0,3	
ВТС, ум.од.	0,48±0,02		0,47±0,01	
ФВ ЛШ, %	62,0±1,8		61,1±1,6	
КДР, мм	46,1±1,1		48,2±1,2	
ІКДР, мм/м ²	23,8±0,7		24,7±0,7	
КСР, мм	26,5±1,0		28,7±1,3	
ІКСР, мм/м ²	13,7±0,5		14,6±0,6	
КДО, мл	94,2±5,9		89,5±5,8	
ІКДО, мл/м ²	48,2±2,8		44,9±2,5	
КСО, мл	36,4±3,0		36,3±3,1	
ІКСО, мл/м ²	18,6±1,5		18,1±1,3	
УО, мл	56,9±4,0		54,1±3,3	
індУО, мл/м ²	29,2±1,9		27,2±1,4	
СІ, л/(хв·м ²)	3,7±0,3		3,5±0,2	
САТ _{ЛА} , мм рт.ст.	20,4±1,3		28,0±1,6**	
ІММ ЛШ, г/м ²	115,7±6,1		133,4±3,3**	
ІММ ЛШ, г/м ²	чол	жін	чол	жін
	114,7±5,8	103,2±6,0	146,3±4,2**	128,3±2,9**

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні зі значеннями показників у групі ГХ

** — $p < 0,001$ при порівнянні зі значеннями показників у групі ГХ

Достовірних відмінностей при оцінці скоротливої функції ЛШ також не виявлено: в обох групах ФВ ЛШ знаходилась в межах нормальних значень, що становили $> 45 \%$ відповідно до рекомендацій з діагностики та лікування ХСН 2012 р., а також знаходилась в рекомендованому діапазоні згідно рекомендацій 2016 р., що виділяють ХСН з середньою ФВ ЛШ ($40 - 49 \%$) та ХСН зі збереженою ФВ ЛШ ($\geq 50 \%$) [11, 122, 143]. При цьому, гіперкінетичний тип гемодинаміки ($CI > 3,5 \text{ л/(хв} \cdot \text{м}^2)$) на $15,5 \%$ частіше реєстрували у групі хворих з ХСНЗФВ ($58,8 \%$ проти $43,3 \%$ у групі неускладненої ГХ).

За умов підвищення тиску наповнення ЛШ у фазу діастолі, що є наслідком формування діастолічної дисфункції, відбувається компенсаторна гіперфункція ЛП з розвитком його дилатації [8]. Закономірним при цьому виглядає статистично значуще збільшення ЛП в групі ХСНЗФВ, як за об'ємом, так і за розміром. Так, збільшення розмірів ЛП (більше $4,0 \text{ см}$) було зареєстровано тільки у $13,3 \%$ хворих на ГХ, тоді як у групі ХСНЗФВ виявлялось у $43,3 \%$ обстежених ($p=0,03$). При цьому ОЛП у групі хворих з ХСНЗФВ був на $49,1 \%$ більшим в порівнянні з хворими з ГХ ($p<0,05$).

Значення ТЗС ЛШ були співставні в досліджуваних групах. У той же час, ТМШП була на 15% більшою у групі ХСНЗФВ, що частіше зумовлювалось S-подібним її потовщенням ($p<0,001$). Саме з асиметричним потовщенням стінок ЛШ можна пов'язати той факт, що нами не зареєстровано вірогідного збільшення показника ВТС, що вираховується на основі ТЗС ЛШ та КДР ЛШ [17].

ГЛШ виявляли при неускладненій ГХ лише у 11 ($36,7 \%$) пацієнтів, тоді як у хворих із ХСНЗФВ — у 84 ($93,3\%$). При цьому значення ММ ЛШ у групі хворих з ХСНЗФВ на $18,9 \%$ перевищували такі в групі неускладненої ГХ ($224,4 \pm 12,3 \text{ г}$ проти $266,7 \pm 14,2 \text{ г}$, $p<0,05$) та з високою достовірністю відрізнялись при аналізі індексованого показника — ІММ

ЛШ (табл. 3.2). При аналізі ІММ ЛШ в залежності від статі в групі ХСНЗФВ перевищення рекомендованих значень для осіб чоловічої статі становило 27,2 % ($146,3 \pm 4,2$ г/м² при ХСНЗФВ проти $114,7 \pm 5,8$ г/м² при неускладненій ГХ). При цьому хворі жіночої статі обох груп демонстрували перевищення середніх значень ІММ ЛШ ≥ 95 г/м² на 31,5 % ($128,3 \pm 2,9$ г/м²) при ХСНЗФВ та на 8,6 % ($103,2 \pm 6,0$ г/м²) - в разі ГХ. У переважної більшості хворих жіночої статі виявляли ГЛШ: у 62 (95,4 %) хворих в групі ХСНЗФВ та у 10 (52,6 %) – в групі ГХ.

Встановлені нами міжгрупові відмінності ІММ ЛШ знайшли відображення при розподілі за типами ремоделювання ЛШ, що графічно зображені на рис. 3.1, 3.2.

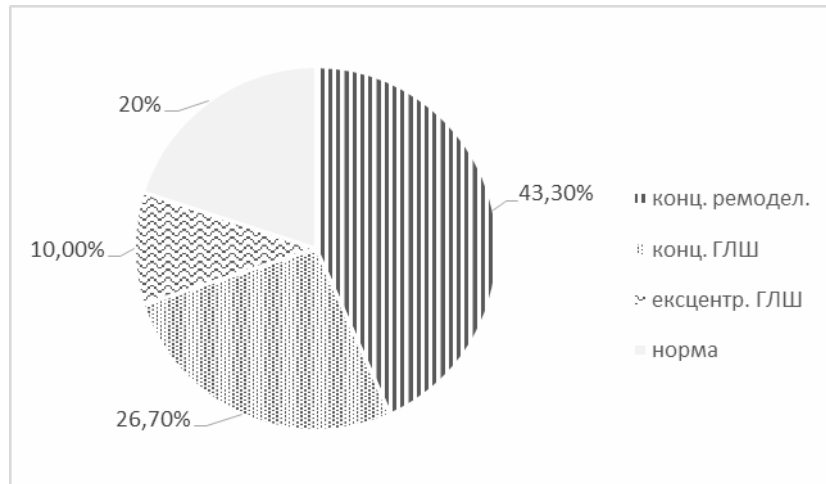


Рисунок 3.1 Геометричне ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ.

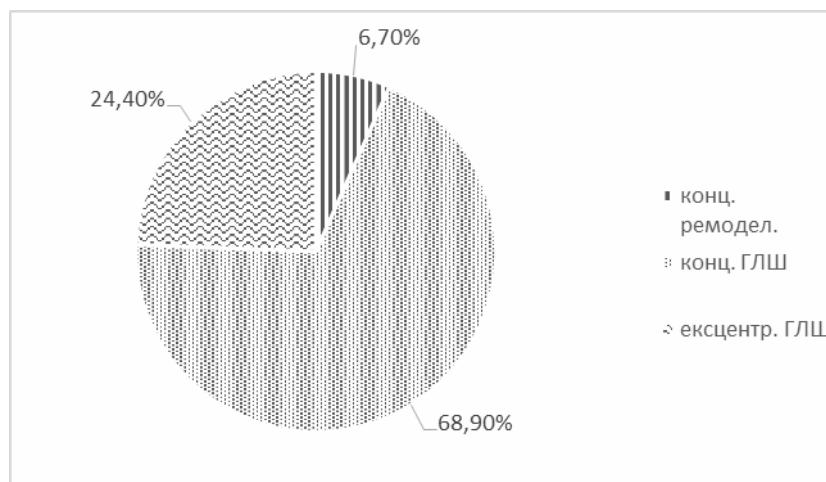


Рисунок 3.2 Геометричне ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ, ускладнену ХСНЗФВ.

Так, у групі хворих з неускладненою ГХ з найбільшою частотою виявлялось концентричне ремоделювання - у 13 (43,3 %) пацієнтів, тобто в 6 разів частіше, ніж у групі ХСН – у 6 (6,7 %) хворих, ($\chi^2=22,7$; $p<0,01$).

У той же час, у хворих із ХСНЗФВ превалював концентричний тип ГЛШ, частота виявлення якого була вірогідно вищою порівняно з групою хворих з неускладненою ГХ (68,9 % проти 26,7 %, відповідно) та реєструвалась майже у 2/3 хворих ($\chi^2=16,5$; $p<0,01$). Разом з тим, за частотою ексцентричного типу ГЛШ не було встановлено достовірних відмінностей, хоча його реєстрували в 2,4 рази частіше в групі ХСНЗФВ (24,4 % проти 10 %, відповідно), ($\chi^2=2,8$; $p>0,05$).

Слід зазначити, що нормальний тип геометрії ЛШ реєструвався лише у 6 (20 %) хворих з групи неускладненої ГХ та був відсутнім у хворих з ХСНЗФВ.

Одним із наступних етапів ЕхоКГ дослідження було виявлення ДД для підтвердження діагнозу ХСНЗФВ у хворих з клінічними ознаками серцевої недостатності. При аналізі показників діастолічної функції найбільш виражені відмінності виявлено в тривалості IVRT та показниках тканинної доплерографії (табл. 3.3). Так, IVRT в групі ХСНЗФВ перевищував верхню межу нормальних значень, що становить < 110 мс, і був на 29,4 мс (на 34,7 %) довшим порівняно з показником IVRT у групі з ГХ. Ще більш виражені відмінності виявлено при аналізі коригованого показника IVRT/RR — подовження зростало на 45,6 %.

При оцінці іншого часового показника ДД — часу сповільнення потоку раннього наповнення (DT) — у групі хворих з ускладненою ГХ встановлено подовження $DT>220$ мс у кожного другого хворого (49 хворих – 54,4 %), тоді як у хворих на неускладнену ГХ – вдвічі рідше (у 7 хворих – 23,3 %). Коригований показник DT/RR демонстрував подібні міжгрупові відмінності з більш виразним збільшенням вказаного показника у хворих із ХСНЗФВ. Слід зазначити, що у решти хворих значення цього показника знаходились близько граничних меж [17].

Показник співвідношення максимальних швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення (E/A), що є показником діастолічної дисфункції при оцінці трансмітрального кровотоку, був зниженим в обох групах. При цьому найнижчі значення, тобто поглиблення діастолічної дисфункції, відзначалось в групі із ХСНЗФВ: його значення були на 5,7 % нижчими порівняно з показником у групі ГХ.

Таблиця 3.3

Параметри діастолічної функції серця хворих на неускладнену ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2), ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)
IVRT, мс	84,7 ± 6,0	114,1 ± 5,5 [*]
IVRT/RR, ум. од.	89,1 ± 3,2	129,7 ± 3,6 [*]
DT, мс	204,4 ± 12,1	231,3 ± 11,1 [*]
DT/RR, ум. од.	215,2 ± 9,7	262,8 ± 8,9 [*]
E, см/с	59,8 ± 2,4	69,5 ± 2,9 ^{**}
A, см/с	65,9 ± 2,1	79,6 ± 4,0 [*]
E/A, ум. од.	0,92 ± 0,06	0,87 ± 0,04
E' латеральне, см/с	10,7 ± 0,7	7,2 ± 0,4 [*]
E' септальне, см/с	8,9 ± 0,5	6,1 ± 0,3 [*]
E' середнє, см/с	9,8 ± 0,5	6,7 ± 0,3 [*]
E/E', ум. од.	6,1 ± 0,4	10,7 ± 0,5 ^{**}

Примітка: ^{*} — $p < 0,05$ при порівнянні зі значеннями показників у групі ГХ

^{**} — $p < 0,001$ при порівнянні зі значеннями показників у групі ГХ

Трансмітральний кровотік за типом порушення релаксації ($E < A$) реєструвався у більшості хворих з ХСНЗФВ (67 пацієнтів – 74,4%), у решти хворих співвідношення E/A знаходилось в межах від 1 до 2, що при відсутності тканинної доплерографії утруднює діагностику типу кровотоку та потребує проведення проби Вальсальви. У групі неускладненої ГХ частка хворих з порушенням релаксації була аналогічною та складала 70% (21 пацієнт). Слід зазначити, що середня

величина максимальної швидкості піка А, що відображає вклад систоли лівого передсердя у пізніе діастолічне наповнення ЛШ, у хворих з ХСНЗФВ на 13,7 см/с перевищувала відповідні значення у групі контролю ($p < 0,05$). Для уточнення типу діастолічної дисфункції використовувались показники, отримані за допомогою імпульсно-хвильової тканинної доплерографії, що на теперішній час є найбільш чутливими маркерами діастолічної функції ЛШ. В сучасних міжнародних та національних рекомендаціях як глобальний показник діастолічної дисфункції розглядається співвідношення E/E' . Як видно з табл. 3.3, у хворих із неускладненою ГХ цей показник знаходиться в межах нормальних значень. У той же час, він вірогідно підвищений (на 75,4 %) у хворих із ХСНЗФВ. Слід зазначити, що діапазон значень широкий і знаходження їх в інтервалі від 8 до 15 розцінюється як неоднозначне, так звана «сіра зона». Таким чином, більшість обстежених нами пацієнтів (91,1 %) попадає у «сіру зону», зону невизначеності, і тільки у 8,9 % пацієнтів він становив більше 15 ум. од. За умов знаходження показника в «сірій зоні» необхідна наявність додаткових показників, а саме ГЛШ та збільшення індексу об'єму ЛП > 34 мл/м². Зростання співвідношення E/E' при ХСНЗФВ свідчить про підвищення кінцево - діастолічного тиску наповнення ЛШ у даної когорти хворих [4, 122].

У групі пацієнтів із ГХ середні показники ранньодіастолічної швидкості руху мітрального кільця (E' латеральне, E' септальне, E' середнє) були задовільними при значному погіршенні у хворих із ХСНЗФВ, у яких реєструвалось зменшення відповідно на 32,7 %, 31,4 % і 31,6 % (всі $p < 0,05$).

Розподіл пацієнтів за характером порушення діастолічної функції ЛШ показав, що третина хворих на ГХ мають нормальну діастолічну функцію, у решти виявлено порушення за типом сповільненої релаксації. У жодного хворого із ХСНЗФВ не зареєстровано нормальної діастолічної функції ЛШ. Як і в разі ГХ, переважає ДД за типом порушення релаксації,

однак більш тяжкі порушення за типом псевдонормалізації було виявлено у кожного п'ятого хворого [17].

Відповідно до рекомендацій з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2016 року для встановлення діагнозу ХСНЗФВ необхідним є наявність симптомів ХСН при значеннях ФВ ЛШ $> 40\%$ та рівні МНУП > 35 пг/мл, або Nt-proМНУП > 125 пг/мл, та виявленні хоча б 1 додаткового критерія. В якості додаткових структурних критеріїв ХСНЗФВ розглядають ГЛШ або ІОЛП > 34 мл/м², серед функціональних – співвідношення $E/E' \geq 13$ ум.од. або середнє значення септально – латеральної швидкості руху мітрального кільця $E' < 9$ см/с [143]. У всіх хворих з ХСН та ФВ ЛШ $> 40\%$ провели аналіз з визначенням частоти виявлення додаткових критеріїв згідно останніх рекомендацій (табл. 3.4). З найбільшою частотою реєструвалась ГЛШ – у 93,3% пацієнтів з ХСН та зменшення середньої септально - латеральної швидкості – у 92,2 %, що виявилось превалюючим поєднанням додаткових критеріїв незалежно від статі. При цьому у 6,7 % з концентричним ремоделюванням ЛШ значення E' менші 9 см/с у хворих з ХСНЗФВ жіночої статі у 66,7 % випадків виявлялись у поєднанні зі значеннями $E/E' \geq 13$ ум.од., в той час як для хворих чоловічої статі характерним було поєднання зі збільшеним ІОЛП.

Таблиця 3.4
Додаткові структурні та функціональні критерії ХСНЗФВ

Показник	Кількість хворих, (n)	Частка хворих, (%)
ІММ ЛШ ≥ 115 г/м ² , (чол.)	22	24,4
ІММ ЛШ ≥ 95 г/м ² , (жін.)	62	68,9
ІОЛП > 34 мл/м ²	31	34,4
$E/E' \geq 13$ ум. од.	14	15,6
E' середнє < 9 см/с	83	92,2

Прогресування ХСН з притаманними їй порушеннями інтракардіальної гемодинаміки поєднується з розвитком і зростанням в міру підвищення ФК ХСН легеневої гіпертензії. У обстежених нами

хворих із неускладненою ГХ значення САТ в легеневій артерії не перевищували верхню границю норми. У хворих на ГХ, ускладнену ХСН в середньому по групі значення САТ_{ЛА} на 37,3 % були вищими порівняно із хворими контрольної групи. При цьому у 1/3 хворих групи ХСНЗФВ реєструвалась легенева гіпертензія 1-го ступеня. Слід зазначити, що визначення тиску в легеневій артерії методом ЕхоКГ розглядається як скринінговий метод, і його клінічно значиме підвищення потребує подальшої верифікації з використанням інвазивних методів дослідження, зокрема катетеризації правих відділів серця [23].

При вирішенні питання значущості виявленого нами підвищення тиску в легеневій артерії слід враховувати включення в патогенетичну ланку прогресування серцевої недостатності правого шлуночка (ПШ), оскільки вираженість як ЛГ, так і зростання розмірів ПШ асоціюють зі зростанням смертності [83]. Як видно з табл. 3.2, у хворих із ХСНЗФВ розміри ПШ вірогідно більші порівняно з групою ГХ. При індивідуальному аналізі в разі наявності серцевої недостатності більш ніж у половини хворих значення ПШ виходили за верхню границю нормальних значень.

Встановлено, що поглиблення діастолічної дисфункції (Е/Е') корелює з підвищенням САТ_{ЛА} ($r=0,24$, $p<0,05$), що в свою чергу поєднується з розширенням ПШ ($r=0,32$, $p<0,01$).

3.2 Оцінка плазмового рівня мозкового натрійуретичного пропептиду та його взаємозв'язок з морфофункціональним станом серця та системною гемодинамікою у групах співставлення

У хворих на ХСН в порівнянні з пацієнтами з неускладненою ГХ вірогідно підвищена плазмова концентрація натрійуретичного пропептиду - $249,5 \pm 36,4$ пг/мл проти $86,1 \pm 15,7$ пг/мл. Слід зазначити, що ні в кого з хворих з неускладненою ГХ рівень Nt-proМНУП не перевищував границю нормальних значень, що становить 125 пг/мл [37]. Підгрупу пацієнтів

(n=12) з клінічними симптомами ХСН та I ФК НУНА за дистанцією 6-хвилинної ходьби після визначення в них рівня Nt-proМНУП в діапазоні 120 - 124 пг/мл було виключено з подальшого аналізу. В той же час, в жодного з пацієнтів зі значеннями Nt-proМНУП більшими за 125 пг/мл не було зареєстровано I ФК, у 80,0 % встановлено II ФК та у 20,0 % - III ФК за НУНА. Зростання концентрацій натрійуретичного пептиду та Nt-proМНУП відбувається зі зростанням тяжкості серцевої недостатності [151, 168]. Як засвідчують наші результати, це відбувається і на ранніх етапах ХСНЗФВ, особливо відчутно, починаючи з II ФК за НУНА, про що засвідчує обернений кореляційний взаємозв'язок між рівнем Nt-proМНУП та дистанцією 6-хвилинної ходьби ($r = -0,23$; $p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу в групі хворих на ГХ, необтяжену ХСНЗФВ, не було встановлено статистично значущих зв'язків між концентрацією Nt-proМНУП та параметрами морфофункціонального стану серця. В той же час, у групі хворих з ХСНЗФВ зі зростанням в крові концентрації Nt-proМНУП асоціювало збільшення розмірів ЛП ($r = 0,43$, $p < 0,02$). Як відомо, збільшення камери ЛП є маркером порушення діастолічної функції серця [4, 122]. Встановлений зв'язок вказує на включення ЛП в патогенетичну ланку переходу від латентної ДД до маніфестної серцевої недостатності.

У хворих з ХСНЗФВ реєструються більш високі плазмові концентрації креатиніну ($86,0 \pm 2,4$ мкмоль/л) порівняно з пацієнтами з неускладненою ГХ ($77,5 \pm 2,5$ мкмоль/л), в той час як ШКФ, розрахована за формулою СКД – EPI, знижується ($66,3 \pm 2,0$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ проти $78,1 \pm 2,8$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ у групі ГХ, $p < 0,001$). В результаті кореляційного аналізу була встановлена від'ємна залежність між концентрацією Nt-proМНУП та ШКФ ($r = -0,39$, $p < 0,03$), що свідчить про паралелізм між зростанням тяжкості серцевої недостатності та погіршенням функціонального стану нирок вже на початкових стадіях ХСН, коли рівень креатиніну ще знаходиться в межах нормальних значень.

За результатами ROC (*receiver operating characteristic*) – аналізу встановлено, що $\text{ШКФ} \leq 72$ мл/хв/1,73 м² виявляли у 69,9 % пацієнтів з ХСНЗФВ (чутливість даного показника в якості діагностичного становить 69,9 %). При цьому специфічність дорівнює 70,0 %, тобто, у 70 % пацієнтів з неускладненою ГХ виявляли $\text{ШКФ} > 72$ мл/хв/1,73 м² (рис.3.1).

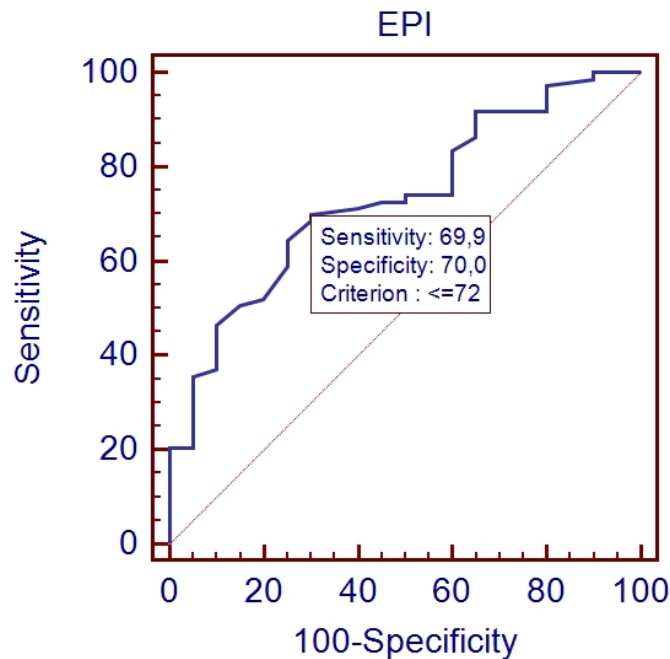


Рис. 3.1. Чутливість та специфічність ШКФ за формулою СКД – EPI у виявленні хворих з ХСНЗФВ.

Модель має гарну прогностичну силу, AUC (Area Under Curve) = 0,734, $p < 0,001$ в порівнянні з діагоналлю (AUC = 0,5), що говорить про хорошу якість моделі за цим показником.

Таким чином, результати вивчення рівнів натрійуретичного пропептида у хворих на ГХ, ускладнену ХСНЗФВ свідчать про паралелізм між зростанням рівня Nt-proМНУП і порушенням діастолічної функції ЛШ, розширенням лівого передсердя та правого шлуночка, погіршенням функціонального стану нирок.

Підвищений плазмовий рівень Nt-proМНУП ($249,5 \pm 36,4$ пг/мл порівняно з $86,1 \pm 15,7$ пг/мл при неускладненій ГХ, $p < 0,001$) асоціює зі зростанням важкості ХСН (підвищення ФК за NYHA) та зниженням толерантності до фізичного навантаження згідно тесту 6-хвилинної ходьби.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Ярош В. О. Взаємозв'язок між рівнем мозкового натрійуретичного пропептиду та морфофункціональним станом серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – № 3 (39). – С. 89–93.
2. Єна Л. М. Морфофункціональний стан серця у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Кардиология: от науки к практике. – 2016. – № 2 (21). – С. 19–30. *(Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Єна Л. М. Морфо-функціональний стан серця та показники центральної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю в похилому віці / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., (Львів, 26 - 27 груд. 2014 р.) – Львів, 2014. - С. 52-54. *(Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, виконала статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготувала матеріали до друку).*
4. Єна Л. М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния / Л. М. Єна, В. О. Артеменко, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 112–121. *(Здобувач*

проаналізувала літературні джерела, приймала участь у підготовці тексту статті).

5. Ена Л. М. Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в пожилом и старческом возрасте. Обзор / Л. М. Ена, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 3–4. – С. 18–27. *(Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, написано статтю та підготовлено до друку).*

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ

Поряд з переважним підвищенням систолічного і пульсового АТ, що зумовлює широку розповсюдженість ізольованої систолічної гіпертензії, у пацієнтів старших вікових груп реєструються численні непритаманні хворим молодшого та середнього віку гіпер - та гіпотензивні стани («гіпертензія білого халату», маскована АГ, ортостатична та постпрандіальна гіпотензія) [1, 10]. Відомо, що такі параметри, як середньодобовий систолічний АТ (САТдоб), нічний САТ (САТн) та варіабельність АТ, отримані в результаті добового моніторування АТ в більшій мірі асоціюють з серцево - судинними подіями та загальною смертністю, ніж рівень офісного АТ [71, 159, 162]. Для пацієнтів похилого віку характерною особливістю добового ритму АТ є збільшення швидкості ранкового підйому та варіабельності АТ з порушенням циркадного ритму [7, 137]. Зазначені вікові зміни варіабельності АТ, що обумовлена зростанням артеріальної жорсткості та зниженням барорефлекторної активності, є ключовим чинником розвитку судинних ускладнень, зокрема ХСНЗФВ, та ураження органів – мішеней [4, 86, 95].

При аналізі середньодобових показників АТ, як і в разі офісного АТ, виявлено перевищення значень САТ при нормальних рівнях ДАТ в обох досліджуваних групах (табл. 4.1), що згідно вітчизняної Настанови та клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012 р.) становлять 130/80 мм рт. ст. [1]. Середньодобовий САТ в групі хворих на ХСНЗФВ був достовірно вищим по відношенню до контрольної групи. Так, перевищення вищевказаних рекомендованих значень реєструвалось на 16,7 % частіше (у 83,3 % хворих з ХСНЗФВ та у 66,6 % хворих з неускладненою ГХ) [38].

Аналогічна тенденція відмічена при вивченні середньоденних та середньонічних значень САТ. Однак, ступінь зазначених розбіжностей відрізнявся в залежності від періоду доби: в денний час різниця середніх значень між групами ХСНЗФВ та неускладненої ГХ складала 7,9 мм рт.ст., тоді як в нічний - досягала 12,5 мм рт.ст.

Таблиця 4.1.

Показники ДМАТ у хворих на неускладнену ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)	Значення р
САТдоб, мм рт. ст.	131,6±1,9	141,0±1,5	<0,001
САТд, мм рт. ст.	136,7±2,03	144,6±1,5	<0,01
САТн, мм рт. ст.	121,5±3,2	134,0±1,8	<0,001
ДАТдоб, мм рт. ст.	77,2±1,6	77,7±1,0	н/д
ДАТд, мм рт. ст.	80,6±1,6	81,0±1,0	н/д
ДАТн, мм рт. ст.	70,5±1,7	71,2±1,1	н/д
ПАТдоб, мм рт. ст.	54,9±1,4	63,2±0,9	<0,001
ЧССд, уд/хв	68,6±1,7	67,8±1,0	н/д
ЧССн, уд/хв	60,3±1,4	60,2±0,8	н/д
ІЧ САТд, %	39,7±4,5	56,4±2,8	<0,01
ІЧ САТн, %	48,5±5,7	66,1±3,5	<0,01
ІЧ ДАТд, %	24,9±3,8	26,8±2,7	н/д
ІЧ ДАТн, %	33,4±5,1	35,2±3,5	н/д

Примітка: н/д – статистично недостовірні відмінності

Вірогідних відмінностей при аналізі середніх значень ДАТ у обстежених групах пацієнтів не виявлено, однак встановлено незначне перевищення рекомендованих порогових, що становлять 80 та 70 мм рт.ст. в денні та нічні години відповідно.

Таким чином, як і при аналізі офісного АТ, дані ДМАТ засвідчують недостатній контроль АТ в обох групах, при чому в групі ХСНЗФВ частіше виявляли перевищення середніх значень САТ. Відомо, що недостатній контроль АТ є одним з головних чинників розвитку ХСН. Зокрема, в дослідженні за участю 1191 пацієнта похилого віку з АГ протягом 9 років спостереження зафіксовано 123 випадки розвитку ХСН, з яких ХСНЗФВ діагностували у 67 пацієнтів, у решти – ХСН із систолічною дисфункцією (зі зниженою ФВ). При цьому в результаті регресійного аналізу встановлено, що саме рівень САТдоб, на відміну від офісного, незалежно асоційований із розвитком ХСН, як зі збереженою, так і зниженою ФВ [141].

За результатами дослідження RIUMA значення середньодобового ПАТ (ПАТдоб), що перевищують 53 мм рт.ст. розглядаються в якості предиктора серцево-судинної смертності [172]. У обстежених нами хворих ПАТсер незначно перевищував вищевказаний рівень у пацієнтів із ГХ, та був достовірно вищим у хворих на ХСНЗФВ. Перевищення порогових рівнів ПАТ є одним із вагомих чинників розвитку судинних ускладнень, тому його високі значення в обох групах є прогностично несприятливими [124]. Рівні ЧСС у денний та нічний час не відрізнялись у досліджуваних групах та не перевищували граничних значень.

З метою сумарної оцінки епізодів підвищеного АТ використовували індекс часу (ІЧ) гіпертензії – відсоток часу, упродовж якого величина АТ перевищувала нормальний рівень. Індекс часу САТ, як в денні, так і в нічні години, перевищував граничні значення у пацієнтів обох груп. Однак, зазначений показник був на 42,1 % вищим у хворих на ХСНЗФВ в порівнянні з групою хворих на неускладнену ГХ в активний період доби, та на 36,0 % - у нічний час. При аналізі отриманих рівнів ІЧ ДАТ не встановлено міжгрупових відмінностей. Слід зазначити, що в активний період доби даний показник був в межах встановленої норми в обох групах без достовірної різниці. Проте, в нічні години значення ІЧ ДАТ

перевищували 30 % в обох групах, що згідно з програмою «Vasotens Office», є граничним рівнем [38].

Проведений аналіз виявив високу варіабельність САТ (BCAT) в активний період доби та його нормальні значення в нічний час (табл. 4.2). При цьому варіабельність значень ДАТ у пацієнтів з ГХ залишалась в межах норми. Індивідуальний аналіз хворих з ХСНЗФВ встановив підвищення варіабельності показника ДАТ у 35 (38,9 %) хворих вдень та у 28 (31,1 %) - вночі. Вікове зростання варіабельності АТ пов'язують зі зниженням барорефлекторної чутливості, причиною якого одні автори вважають «ураження» синокаротидного рефлекторного поля, а інші - зниження еластичності магістральних артерій [29, 95, 116].

Швидкість та величина ранкового підйому (ВРП) АТ є важливими показниками, що вивчаються в аспекті формування ураження органів - мішеней та розвитку серцево - судинних катастроф. Так, за даними Gosse P. та співавторів, зростання АТ під час пробудження у осіб з АГ в більшій мірі корелює з масою міокарда, ніж значення офісного чи випадково виміряного АТ [85]. Як видно з табл. 4.2, у хворих обох груп встановлено високу швидкість ранкового підйому (ШРП) САТ, зокрема у хворих з ХСНЗФВ відмічалось перевищення рекомендованих значень показника в 3,2 рази, в той час у хворих на ГХ – у 2,4 рази ($p < 0,01$). Подібні прискорення спостерігали і щодо швидкості ранкового підйому ДАТ в досліджуваних групах пацієнтів з достовірним перевищенням в групі ХСНЗФВ на $7,1 \pm 0,5$ мм рт.ст. в порівнянні з групою неускладненої ГХ ($p < 0,05$). ВРП САТ знаходились в межах норми та достовірно не відрізнялась у групах порівняння. ВРП ДАТ була підвищена в обох групах, при цьому в групі пацієнтів із ХСНЗФВ в 1,2 рази вище, ніж в осіб із неускладненою ГХ ($p < 0,05$).

Відсутність адекватного зниження АТ в нічний час розглядають як незалежний фактор ризику смерті від серцево - судинних захворювань. Загалом кожне збільшення співвідношення день/ніч (для САТ або ДАТ) на

5 % асоціює зі підвищенням ризику смерті на 20 %. Зауважимо, що зазначена лінійна залежність між добовим індексом (ДІ) та ризиком смерті зберігається навіть тоді, коли середньодобові значення АТ знаходяться в нормотензивних межах, тобто не перевищують рекомендовані 135/80 мм рт.ст. [30]. Значення ДІ САТ були зниженими в обох групах та становили $7,3 \pm 0,7$ % у хворих на ХСНЗФВ проти $9,2 \pm 1,2$ % у хворих на неускладнену ГХ, достовірно не відрізняючись.

Таблиця 4.2.

Показники варіабельності та циркадного ритму АТ у хворих з ГХ (група 1) та ГХ, ускладненою ХСНЗФВ (група 2)

Показник	Група 1(n=30)	Група 2(n=90)	Значення р
ВСАТ _д , мм рт.ст.	$16,0 \pm 0,6$	$17,4 \pm 0,5$	н/д
ВСАТ _н , мм рт.ст.	$12,6 \pm 0,7$	$14,0 \pm 0,5$	н/д
ВДАТ _д , мм рт.ст.	$12,4 \pm 0,5$	$13,8 \pm 0,4$	н/д
ВДАТ _н , мм рт.ст.	$9,1 \pm 0,6$	$10,6 \pm 0,4$	н/д
ДІ САТ, %	$9,2 \pm 1,2$	$7,3 \pm 0,7$	н/д
ДІ ДАТ, %	$12,4 \pm 1,3$	$12,6 \pm 0,8$	н/д
ВРП САТ, мм рт.ст.	$48,2 \pm 4,4$	$53,9 \pm 2,0$	н/д
ШРП САТ, мм рт.ст./год	$23,7 \pm 3,8$	$32,4 \pm 2,6$	$<0,01$
ВРП ДАТ, мм рт.ст.	$37,1 \pm 2,9$	$44,6 \pm 2,0$	$<0,05$
ШРП ДАТ, мм рт.ст./год	$16,8 \pm 2,3$	$23,9 \pm 1,7$	$<0,05$

Примітка: н/д – статистично недостовірні відмінності

Серед хворих на ХСНЗФВ будь-які відхилення добового індексу САТ виявили у 54 (60,0 %), ДАТ - 37 (41,1 %) осіб, водночас серед пацієнтів із неускладненою ГХ – лише у 13 (43,3 %) та 6 (20,0 %) відповідно. При цьому середні величини ДІ ДАТ знаходились в межах норми ($12,6 \pm 0,8$ та $12,4 \pm 1,3$ % відповідно). Разом з цим за нормальними

показниками ДІ ДАТ приховується наявність хворих з таким несприятливим циркадним ритмом АТ як over-dipper (ДІ ≥ 20 %). Однаково часто у хворих обох груп реєстрували ще один несприятливий профіль АТ – night-peaker [183].

При вивченні типів добового профілю АТ за ступенем нічного зниження САТ та ДАТ нормальний циркадний ритм з ДІ 10 - 20 % (dipper) реєстрували у 12 (40,0 %) хворих на неускладнену ГХ та значно менша частка була характерна для групи ХСНЗФВ – 16 (17,8 %) хворих ($\chi^2=6,21$; $p<0,05$) (рис. 4.1).

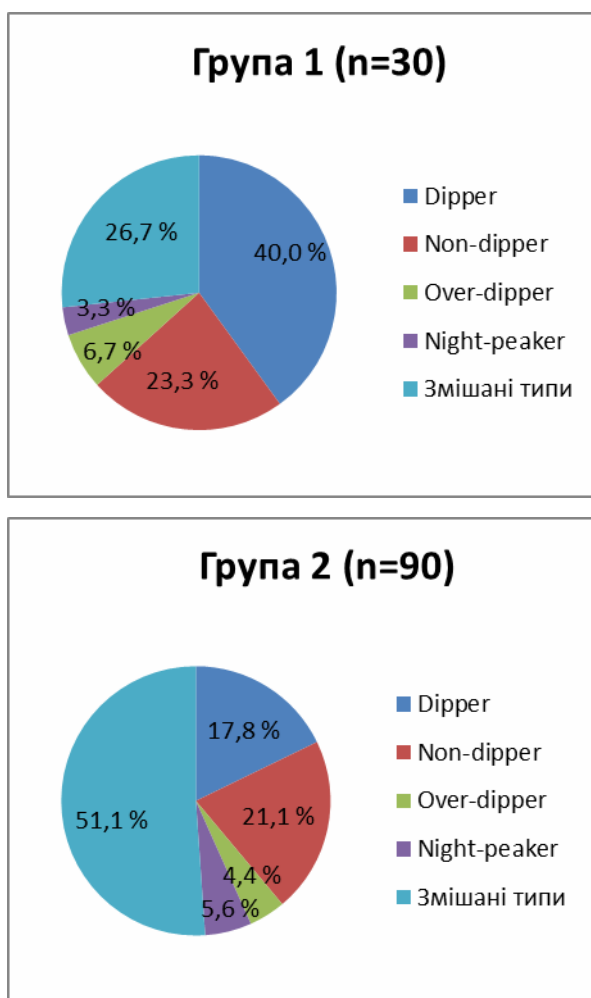


Рисунок 4.1. Добові профілі АТ за рівнями зниження САТ та ДАТ у хворих на ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2).

Таким чином, у хворих обох груп в структурі добового профілю АТ домінували порушення циркадного ритму з переважанням кривої з ДІ < 10% - non-dipper. Співставною була частка пацієнтів із недостатнім нічним зниженням одночасно обох перемінних АТ: 7 (23,3 %) у групі з неускладненою ГХ та 19 (21,1 %) – у групі ХСНЗФВ. Значною в обох групах була частка пацієнтів із різноспрямованими зрушеннями САТ та ДАТ - наприклад, non-dipper за рівнем САТ та over-dipper за рівнем ДАТ, що були включені до групи «змішані» типи, що реєструвались у половини хворих з ХСНЗФВ в порівнянні з 26,7 % хворих з неускладненою ГХ [38, 183].

Водночас феномен «ізолюваного незниження» САТ реєстрували в 4 рази частіше, ДАТ – в 5 разів частіше серед хворих на ХСНЗФВ. В одному із довгострокових досліджень, де вивчали вплив параметрів ДМАТ на розвиток ХСН у пацієнтів похилого віку із АГ, встановлено, що недостатнє нічне зниження АТ асоційоване із розвитком ХСНЗФВ (відносний ризик - 2,27). На відміну від ХСНЗФВ, на розвиток ХСН із систолічною дисфункцією більший вплив має величина ранкового підвищення АТ з пороговим рівнем >23 мм рт.ст. [141].

Аналіз за Пірсоном виявив у хворих на ХСНЗФВ пряму кореляційну залежність між ДІ САТ і ДАТ та показником Е/А, що характеризує діастолічну функцію ЛШ ($r=0,23$ та $r=0,25$ відповідно; $p<0,05$). Для більшості обстежених нами хворих на ХСНЗФВ характерним є порушення діастолічної функції за типом сповільнення релаксації, при якому реєструють зниження значень показника $E/A < 1$. При цьому встановлений кореляційний зв'язок є свідченням певного паралелізму в погіршенні діастолічної функції та порушеннях добового ритму АТ. Водночас підвищення ВСАТд у цій групі хворих зворотно корелює зі значеннями показника Е/А ($r=-0,24$; $p<0,05$). Таким чином, підвищення і ВСАТд, і ВДАТд асоційоване із порушенням діастолічної функції ЛШ.

Слід відмітити, що у хворих на ХСНЗФВ на відміну від групи з неускладненою ГХ, реєструвались підвищені рівні офісного САТ, а також його середньодобового, денного та нічного значень. Це є додатковим свідченням того, що недостатній контроль АТ, зокрема САТ, є вагомим фактором розвитку ХСНЗФВ. При цьому неадекватний контроль офісного АТ у хворих на ХСН сполучається з підвищеною варіабельністю САТ та ДАТ, прискоренням ранкового підйому САТ, недостатнім ступенем нічного зниження САТ, що вказує на підвищений у них ризик розвитку серцево-судинних ускладнень в порівнянні з хворими на неускладнену ГХ. Підвищена варіабельність та недостатнє зниження САТ асоціюється з порушенням діастолічної функції ЛШ у хворих з ХСНЗФВ. Фізіологічний тип циркадного ритму АТ реєструвався тільки у 17,8 % хворих на ХСНЗФВ. Серед патологічних типів з найбільшою частотою виявляли криву за типом «non-dipper» [15].

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Ярош В. О. Добове моніторування артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, Л. М. Єна // Український медичний часопис. – 2016. – № 6 (116). – С. 86–89. *(Автор обстежила переважну більшість хворих, статистично проаналізувала отримані дані, узагальнила результати дослідження, підготувала статтю до друку).*
2. Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином / Л. М. Єна, В. О. Ярош, О. Г. Гаркавенко, І. В. Мудрук, Г. М. Христофорова // Sciences of Europe. – 2017. – № 11 (11), Vol. 2. – С. 89–95. *(Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистично*

проаналізовано та узагальнено отримані дані, написано статтю та підготовлено до друку).

3. Yarosh V. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure with preserved ejection fraction patients : Heart Failure 2017 – 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris, France, 29 April -02 May 2017 / V. Yarosh, L. Yena, I. Mudruk // - European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. S1). - P. 246. *(Автором самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку тез та стендової доповіді).*

4. Ена Л. М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния / Л. М. Ена, В. О. Артеменко, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 112–121. *(Здобувач проаналізувала літературні джерела, приймала участь у підготовці тексту статті).*

РОЗДІЛ 5

ПРУЖНО - ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ І ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ

Дослідження показників центрального аортального тиску, що проводилось на 2-й, 3-й день після госпіталізації з метою мінімізації частки хворих з гіпертензією «білого» халату, не виявило вірогідних відмінностей в значеннях систолічного центрального аортального тиску (САТ в аорті) у групах порівняння (табл.5.1). У той же час, рівень діастолічного аортального тиску (ДАТ в аорті) був вірогідно нижчим у хворих із ХСНЗФВ — на $(5,9 \pm 1,2)$ мм рт.ст. Як результат ПАТ в аорті виявився істотно вищим у хворих із ХСНЗФВ — на $(9,5 \pm 1,5)$ мм рт.ст. Відомо, що збільшення ПАТ засвідчує характерне для процесу старіння підвищення жорсткості аорти, а значення ДАТ є головною детермінантою коронарного кровопостачання, що відбувається в діастолу та лімітує його при зниженні значень ДАТ [31]. Підвищення ПАТ як у брахіальній артерії, так і в аорті, у обстежених хворих з ХСНЗФВ сполучалось зі зниженням ДАТ, що віддзеркалює погіршення пружно - еластичних властивостей аорти та розглядається в якості прогностично несприятливого чинника.

Аналогічно підвищенню ПАТ в аорті у хворих з ХСНЗФВ спостерігалось підвищення похідного показника співвідношення периферичного та центрального ПАТ – показника ампліфікації ПАТ. Підвищений ПАТ, як відомо, відображає підвищену системну жорсткість.

Разом з тим, в нашому дослідженні не було встановлено достовірних відмінностей при порівнянні таких показників системної жорсткості як індекс аугментації, тривалість періоду вигнання ЛШ та індексу ефективності субендокардіального кровотоку (ІЕСК). В нормі індекс аугментації для пульсацій в плечовій артерії негативний. В разі високої жорсткості артерій та/або підвищеної амплітуди зворотної хвилі величина

даного показника набуває позитивного значення, що спостерігалось у кожного третього хворого з ХСНЗФВ [14, 16].

Таблиця 5.1

Показники системної гемодинаміки та пружно - еластичного стану артерій у хворих на ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2) за результатами ангіологічного дослідження осцилометричним методом, ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)	Значення p
САТ, мм рт.ст.	142,1 $\pm$ 2,4	148,7 $\pm$ 1,9*	0,05
ДАТ, мм рт.ст.	85,6 $\pm$ 1,5	79,8 $\pm$ 1,2*	0,01
ПАТ, мм рт.ст.	56,5 $\pm$ 1,7	68,9 $\pm$ 1,4**	0,0001
САТ в аорті, мм рт.ст.	135,2 $\pm$ 2,2	138,8 $\pm$ 1,8	н/д
ДАТ в аорті, мм рт.ст.	86,5 $\pm$ 1,6	80,6 $\pm$ 1,3*	0,01
ПАТ в аорті, мм рт.ст.	48,7 $\pm$ 1,5	58,2 $\pm$ 1,3**	0,0001
Середній АТ в аорті, мм рт.ст.	109,8 $\pm$ 2,3	112,7 $\pm$ 1,8	0,39
ШПІХ, м/с	8,2 $\pm$ 0,2	9,5 $\pm$ 0,1**	0,001
Індекс ригідності артерій, мм рт.ст.	153,6 $\pm$ 5,9	198,5 $\pm$ 7,4**	0,0001
Індекс аугментації, % до ЧСС 75/хв	-39,1 $\pm$ 27,1	-36,5 $\pm$ 22,1	н/д
Період вигнання ЛШ, мс	356,4 $\pm$ 10,8	350,2 $\pm$ 7,1	н/д
Ампліфікація ПАТ, %	115,7 $\pm$ 1,3	119,3 $\pm$ 0,8*	0,02
ІЕСК, %	138,1 $\pm$ 7,6	137,2 $\pm$ 4,4	н/д
САТ гомілка, мм рт.ст.	170,7 $\pm$ 3,1	179,5 $\pm$ 2,9	н/д
Гомілково-плечовий індекс	1,2 $\pm$ 0,02	1,2 $\pm$ 0,01	н/д

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно зі значеннями показників у групі ГХ

** — $p < 0,001$ порівняно зі значеннями показників у групі ГХ

Середні величини САТ, що вимірювався на лівій гомілці, достовірно не відрізнялись у групах порівняння. Незважаючи на суттєві відмінності за рівнем САТ на плечовій артерії, значення гомілково - плечового індексу були співставними у досліджуваних групах.

Оцінка регіональної жорсткості проводилась шляхом визначення розрахункової ШППХ по аорті, значення котрої перевищували нормативні для даної методики межі ($< 7,9$ м/с) в кожній із груп. При індивідуальному аналізі виявлено більшу частку хворих з високими значеннями ШППХ в групі ХСНЗФВ - 64 хворих (71 %) в порівнянні з групою ГХ - 12 хворих (40 %) ($\chi^2=9,4$; $p \leq 0,01$). Виявлено кореляційну залежність між ШППХ та показником E/E' , що виступає одним з діагностичних критеріїв ХСНЗФВ ($r=0,20$; $p < 0,01$). Про зростання жорсткості артерій свідчить також показник індексу ригідності артерій, що був на 25 % вищим в групі ХСНЗФВ ($p < 0,0001$).

Окрім структури стінки судин, їх еластичність також залежить від тиску розтягування, що в основному визначається середнім АТ. Чим вищим є середній АТ, тим більше розтягнуті артерії і тим менша в них можливість розтягуватися ще більше під час серцевого викиду. Серцевий викид крові ініціює пульсову хвилю, що поширюється в напрямку периферії. У місці, де опір найбільший (в артеріолах), пульсова хвиля відбивається і починає рухатися в зворотному напрямку до серця, зустрічається з прямою хвилею. Форма результуючої пульсової хвилі утворюється шляхом сумачії прямої та зворотної хвиль [111].

Еластичність артерій та умови відбивання пульсової хвилі (час поширення в прямому та зворотному напрямках) обумовлюють форму результуючої пульсової хвилі. Чим більший час та еластичність судин, тим пізніше пряма та зворотна хвилі зустрічаються. У молодих осіб ця зустріч

відбувається в діастолу, і САТ визначається лише серцевим викидом. Коли ж пульсова хвиля повертається раніше — у систолу (у людей похилого віку та при захворюваннях) — відбувається сумація хвиль (амплітуда результуючої пульсової кривої збільшується), і САТ, обумовлений серцевим викидом, додатково збільшується завдяки цій сумації. При цьому на серце буде припадати додаткове навантаження через таке збільшення рівня САТ [34].

Таким чином, в досліджуваних групах не зафіксовано відмінностей між значеннями САТ в аорті та рівнем середнього АТ в аорті, однак достовірно вищі значення офісного САТ у хворих з ХСНЗФВ можуть свідчити про більш виразні зміни периферичних судин та підвищену жорсткість аорти. Кореляційний аналіз встановив взаємозв'язок між рівнем САТ в аорті та ІММ ЛШ у групі хворих з ХСНЗФВ ($r=0,27$; $p<0,05$).

При сонографічному вивченні локальної жорсткості аорти встановлено високодостовірне збільшення, майже в 2 рази в порівнянні з групою контролю, розрахункового індексу жорсткості аорти (ІЖА) у хворих ХСНЗФВ (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Ехокардіографічний показник локальної жорсткості аорти та товщина КІМ загальних сонних артерій у хворих на неускладнену ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2), ($M\pm m$)

Показник	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=90)
d Ao min, мм	33,0 $\pm$ 0,8	33,3 $\pm$ 0,7
d Ao max, мм	35,9 $\pm$ 1,0	34,6 $\pm$ 0,8
ІЖА, ум. од.	15,1 $\pm$ 2,2	27,1 $\pm$ 2,9*
КІМ, мм	0,92 $\pm$ 0,02	1,04 $\pm$ 0,02**

Примітка: * — $p<0,05$ порівняно зі значеннями показників у групі ГХ

** — $p<0,001$ порівняно зі значеннями показників у групі ГХ

В результаті аналізу з метою виявлення можливих взаємозв'язків розрахункового ІЖА як показника локальної жорсткості аорти, та певних критеріїв ХСНЗФВ встановлено, що зростання ІЖА поєднується зі зменшенням дистанції шестихвилинної ходьби ($r=-0,27$; $p<0,05$), тобто обмежує функціональні можливості хворих з ХСН, та знаходиться у прямій залежності від індексованого ОЛП ($r=0,21$; $p<0,05$), що відображає структурну перебудову камер серця у хворих з ХСНЗФВ.

Старіння судин також суттєво впливає на жорсткість сонних артерій. З віком зменшується здатність до розтягування. Причому це пов'язано не стільки зі змінами тиску розтягування, скільки із структурними та функціональними змінами. До структурних змін відносять потовщення КІМ, що виявлялось у переважної більшості досліджуваних хворих з ХСНЗФВ. При цьому в середньому по групі з неускладненою ГХ зареєстровано незначне перевищення рекомендованих значень товщини КІМ, що становить $<0,9$ мм у 12 (40 %) хворих, в той час як у групі ХСНЗФВ частка хворих з потовщенням КІМ була вищою – 75,5 % ($\chi^2=12,8$; $p\leq 0,01$). Потовщення стінки артерій еластичного типу, зокрема сонної артерії, є одним з механізмів формування підвищеної ригідності магістральних артерій. Потовщення КІМ, що виступає в якості маркера атеросклеротичного ураження магістральних артерій, у групі хворих з ХСНЗФВ відбувається паралельно зі структурною перебудовою міокарда: збільшенням ІОЛП ($r=0,36$; $p<0,05$), зростанням ІММ ЛШ ($r=0,24$; $p<0,05$) та погіршенням діастолічної функції за показником E/E' ($r=0,23$; $p<0,05$), на відміну від групи хворих на ГХ, де не встановлені вищевказані залежності.

Таким чином, у групі хворих ХСНЗФВ реєструється збільшення жорсткості артерій, що на системному рівні виражається у зростанні значень ПАТ, на регіональному – в підвищенні ШППХ. Однак, найбільшою мірою зміни пружно-еластичних характеристик відбуваються на рівні локальної жорсткості аорти та ЗСА.

Ще один важливий патогенетичний фактор серцевої недостатності - порушення функціонального стану судинного ендотелію [118]. Роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) у формуванні захворювань гіпертензивного та атеросклеротичного генезу достатньо широко висвітлена в літературі [36, 73, 149, 164]. Останнім часом зростає інтерес до вивчення ролі ЕД у формуванні ХСНЗФВ ЛШ [167].

У обстежених нами хворих контрольної групи ступінь ЕЗВД впродовж перших 60 секунд був майже втричі менший при ХСНЗФВ і склав $2,35 \pm 0,65$ % тоді як у хворих на ускладнену ГХ $-7,40 \pm 1,11$ %. (Рис.5.1). На більш пізніх строках реактивної гіперемії (наступні 120 с) цей параметр становив $7,32 \pm 0,46$ % групі ХСН проти $10,30 \pm 1,03$ % в групі ГХ ($p < 0,001$) [16].

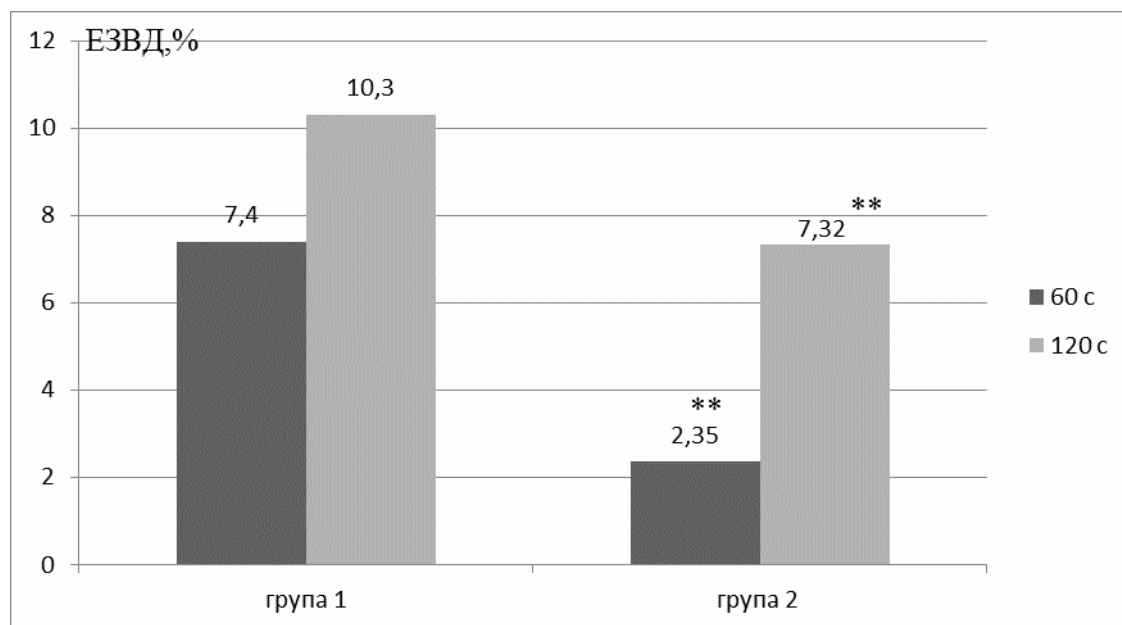
Аналіз в залежності від типу порушення ендотеліальної функції продемонстрував відсутність нормального реагування плечової артерії у хворих на ХСН - найбільш характерним типом ЕЗВД в них була недостатня вазодилатація, що реєструвалась у 64 (71 %) хворих. У 1 (1,1 %) хворого на ХСНЗФВ була відсутня реакція, а у 3 хворих (3,3 %) спостерігалась парадоксальна реакція - вазоконстрикція. У той же час у 60 % хворих на ГХ визначався нормальний тип реагування судинного ендотелію, у решти хворих реєструвалась недостатня вазодилатація.

В результаті проведеного кореляційного аналізу нами виявлено негативний зв'язок між віком та величиною приросту діаметру плечової артерії ($r = -0,20$; $p < 0,05$), що кореспондує з даними літератури [36]. Відомо, що фізіологічний процес старіння супроводжується гістологічними змінами в стінках артерій, передусім в медіальному та внутрішньому шарах. Ендотеліальні клітини іншими змінюють свій розмір і форму, їх функція прогресивно погіршується. Відзначається потовщення внутрішнього шару, відокремлення ендотеліальних клітин від гладком'язових, що виступає значущим чинником розвитку ЕД [87, 88].

Тривалість перебігу АГ у нашому дослідженні також асоціювалась з погіршенням функції судинного ендотелію ($r=-0,26$; $p<0,05$). Слід зазначити, що цей чинник відіграє важливу роль в розвитку ХСНЗФВ. Так, досліджувані групи хворих достовірно відрізнялись за тривалістю ГХ, що була в 2,2 рази більшою у групі ХСНЗФВ в порівнянні з групою неускладненої ГХ ($p<0,001$).

При аналізі за Пірсоном у групі хворих ХСНЗФВ встановлено зворотній кореляційний зв'язок між ступенем ЕЗВД і концентрацією в крові сечової кислоти ($r = -0,25$; $p<0,05$) та глюкози ($r = -0,23$; $p<0,05$). Виявлені нами зв'язки засвідчують певний внесок метаболічних факторів у формування ЕД при ХСНЗФВ. Була виявлена тенденція між зниженням ЕЗВД та зростанням рівня натрійуретичного пропептида ($r = -0,30$; $p < 0,1$).

Таким чином, на відміну від ГХ, що не ускладнена ХСН, для усіх хворих з ХСНЗФВ була характерна наявність ЕД. Іншою особливістю порушень вазомоторної функції у хворих на ХСН є торпідний характер з майже цілковитою відсутністю фізіологічного збільшення діаметру брахіальної артерії на ранніх строках реактивної гіперемії [40].



Примітка: ** — $p<0,001$ порівняно зі значеннями показників у групі ГХ.

Рисунок 5.1 Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих на ГХ (група 1) та ГХ, ускладнену ХСНЗФВ (група 2)

Як відомо, однією з ключових характеристик хворих із ХСНЗФВ є зниження толерантності до фізичного навантаження, оцінку якого проводять за результатами тесту шестихвилинної ходи (Т6Х). Його значення є орієнтиром для визначення ФК серцевої недостатності. У хворих на ХСНЗФВ погіршення функціонального стану та якості життя тісно пов'язане з порушенням ЕЗВД. При проведенні Т6Х за стандартною методикою для визначення ФК за NYHA та оцінці якості життя хворих з ХСН встановлено вірогідні відмінності при порівнянні між підгрупами хворих з II та III ФК за NYHA. Як зазначалось раніше, у 80 % хворих з ХСНЗФВ встановлено II ФК за NYHA з відповідними значеннями пройденої дистанції шестихвилинної ходьби $368,6 \pm 5,3$ м, у решти 20 % хворих визначався III ФК за NYHA з середньою дистанцією ходи $249,3 \pm 12,6$ м ($p < 0,001$). При оцінці якості життя хворих з ХСН за МОЯЖ виявлено збільшення кількості балів при зростанні ФК ХСН. Так, хворі з ХСНЗФВ II ФК за NYHA мали достовірно меншу кількість балів за МОЯЖ ($40,1 \pm 1,9$) в порівнянні з хворими з III ФК ($54,2 \pm 4,4$ бали, $p < 0,001$), що свідчить про погіршення якості життя при наростанні симптомів ХСН [39, 41].

У обстежених хворих з ХСНЗФВ відмічено поглиблення ендотеліальної дисфункції при підвищенні ФК ХСН з одночасним погіршенням якості життя. Це засвідчує від'ємний зв'язок між ступенем ЕЗВД та ФК ($r = -0,38$; $p < 0,01$), а також між ЕЗВД та кількістю балів згідно Міннесотського опитувальника ($r = -0,40$; $p < 0,01$). Слід зазначити, що зниження ступеня ЕЗВД асоціює зі зменшенням дистанції шестихвилинної ходьби ($r = 0,37$; $p < 0,01$). Серед показників, що в найбільшій мірі обмежують дистанцію шестихвилинної ходи в групі хворих з ХСНЗФВ за результатами проведеного дослідження відмічені вік ($r = -0,50$; $p < 0,05$) та тривалість АГ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), в меншій мірі – розрахунковий ІЖА ($r =$

0,27; $p < 0,05$) та вищі значення ПАТ за результатами добового моніторування ($r = -0,25$; $p < 0,05$).

Негативна кореляційна залежність між ШППХ та ЕЗВД ($r = -0,2$; $p < 0,05$), що була виявлена при аналізі сукупної вибірки, засвідчує взаємозв'язок між погіршенням ендотеліальної функції та пружно – еластичних властивостей аорти.

Наростання ІММ та товщини МШП відбувається паралельно з погіршенням ендотеліальної функції, про що свідчать виявлені кореляційні зв'язки між ЕЗВД та ІММ ($r = -0,25$; $p < 0,05$), ЕЗВД та товщиною МШП ($r = -0,35$; $p < 0,01$) у групі хворих з ХСНЗФВ на відміну від хворих на ГХ. Про погіршення шлуночково – артеріальної взаємодії внаслідок зростанням жорсткості міокарда свідчать дані дослідження AGES-Reykjavik (*Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study*), де за допомогою МРТ аорти встановлено, що підвищена ригідність аорти асоціюється зі збільшенням ступеню ГЛШ незалежно від АТ [54]. В обстежених нами хворих з ХСНЗФВ зростання ступеня ГЛШ переважно за рахунок потовщення МШП відбувалось паралельно з погіршенням ендотеліальної функції.

Таким чином, хворим з АГ та ХСНЗФВ притаманний розвиток ендотеліальної дисфункції, вираженість якої зростає з підвищенням функціонального класу ХСН. Поряд зі старшим віком, важливим фактором формування ХСН у осіб похилого віку виступають метаболічні порушення, зокрема збільшення рівнів сечової кислоти та глюкози, що поєднувались з поглибленням ендотеліальної дисфункції. Виявлені нами зв'язки засвідчують поєднанність метаболічних факторів та порушень судинно – рухової функції ендотелію у хворих з ХСНЗФВ.

У 100 % хворих з ХСНЗФВ виявлено вірогідне порушення судинно-рухової функції ендотелію. Встановлено залежність між виразністю ендотеліальної дисфункції та ступенем ГЛШ ($r = -0,25$, $p < 0,05$) та підвищенням жорсткості аорти за показником ШППХ ($r = -0,2$, $p < 0,05$).

Значимість ендотеліальної дисфункції в формуванні синдрому ХСН засвідчує зв'язок між ступенем ЕЗВД та ФК ($r=-0,38$, $p<0,01$), ЕЗВД та дистанцією 6-хвилинної ходьби ($r=0,37$, $p<0,01$).

Прискорення розрахункової ШППХ, зростання пульсового тиску в аорті та плечовій артерії, підвищення локальної аортальної жорсткості виявлене у хворих на АГ з ХСНЗФВ, свідчить про зростання жорсткості магістральних артерій еластичного типу. Одним з механізмів формування підвищеної жорсткості великих артерій виступає потовщення комплексу інтима – медіа, що реєструвалось при оцінці ЗСА з достовірними міжгруповими відмінностями. У хворих на ХСНЗФВ порушення вазодилататорної функції ендотелію асоціювало з погіршенням пружно – еластичних властивостей артерій, зростанням ступеню ГЛШ та збільшенням розмірів ЛП як маркера діастолічної дисфункції ЛШ.

З метою виявлення показників, що характеризують пружно – еластичний стан артерій та параметрів ДМАТ, що найбільш тісно пов'язані з ХСНЗФВ, проведено множинний логістичний регресійний аналіз. До аналізу включено перемінні, що достовірно відізнялись при міжгруповому порівнянні та в певній мірі корелювали з діагностичними критеріями ХСНЗФВ (Nt-proMНУП, ІОЛП, ІММ ЛШ, E' , E/E'), зокрема КІМ, САТ в аорті, ШППХ, ступінь ЕЗВД на 60 с та 120 с, ІЖА, САТдоб, ПАТдоб, ІЧ САТд, ІЧ САТн. В результаті покрокового регресійного аналізу встановлено значення коефіцієнтів для кожного з вищевказаних показників, що можуть застосовуватись в діагностичній моделі ХСНЗФВ (табл.5.3).

χ^2 регресійної моделі при включенні всіх вищезазначених перемінних становив 36,6 ($p<0,0001$). Про хорошу прогностичну силу даної моделі свідчить значення AUC = 0,87. При застосуванні даної моделі наявність ХСНЗФВ можна передбачити з точністю 94,5 %, водночас точність передбачення ГХ становить лише 65,0 %.

Таблиця 5.3

Значення коефіцієнтів та стандартних помилок перемінних (за результатами регресійного аналізу)

Перемінна	Коефіцієнт	Ст. помилка	Значення p
KIM, см	6,06	2,6	0,02
САТ в аорті, мм рт.ст.	-0,01	0,02	0,62
ШППХ, м/сек	-0,009	0,3	0,9
ЕЗВД 60 сек, %	-0,1	0,1	0,2
ЕЗВД 120 сек, %	-0,1	0,1	0,3
IЖА, ум. од.	0,05	0,02	0,07
САТдоб, мм рт.ст.	0,07	0,03	0,18
ПАТдоб, мм рт.ст.	0,08	0,05	0,13
ІЧ САТд, %	-0,004	0,02	0,84
ІЧ САТн, %	0,008	0,02	0,62

Примітка: Ст. помилка – стандартна помилка

Наступним етапом аналізу було проведення множинної логістичної регресії з виключенням малоінформативних перемінних. З метою оцінки специфічності та чутливості діагностичної моделі застосовували ROC – аналіз (табл. 5.4). Як інтегральний показник прогностичної цінності певного параметра для діагностики ХСНЗФВ розраховували площу під ROC-кривою (Area Under Curve – AUC). Модель вважали адекватною при площі під кривою більше 0,5 та значеннях $p < 0,05$. При значеннях AUC в інтервалі 0,5-0,6 оцінювали як низьку, 0,6-0,7 – як середню, 0,7-0,8 – хорошу та більше 0,8 як високу прогностичну значимість метода діагностики.

В результаті ROC – аналізу виділено 3 показники, що мали найвищу діагностичну цінність (KIM, ступінь ЕЗВД 120 с, ПАТдоб), решта показників було виключено як малоінформативні. Для ідеального класифікатора графік ROC – кривої проходить через верхній лівий кут, де частка істинно позитивних випадків становить 100 % або 1,0 (ідеальна чутливість), а частка хибно позитивних прикладів дорівнює нулю. Тому

чим ближче крива до верхнього лівого кута, тим вище прогностична значимість моделі. Навпаки, чим менше вигин кривої і чим ближче вона розташована до діагональної прямої, тим менш ефективна модель. Діагональна лінія відповідає «марному» класифікатору, тобто повній нерозрізненості двох класів. Оцінка площі під кривою змінюється від 0 до 1,0. Оскільки модель характеризують криві, розташовані вище позитивної діагоналі, то зазвичай говорять про зміни від 0,5 («марний класифікатор») до 1,0 («ідеальна» модель). З великими припущеннями можна вважати, що чим більше показник AUC, тим кращою прогностичною силою володіє модель [24, 26].

Таблиця 5.4

ROC - аналіз з включенням показників пружно-еластичного стану артерій та ДМАТ

Перемінна	AUC	95 % ДІ	Порогове значення	Значення р
КІМ, мм	0,75	0,65 – 0,83	>1	0,0001
САТ в аорті, мм рт.ст	0,57	0,47 - 0,68	>150	0,23
ШППХ, м/сек	0,61	0,50 – 0,70	>8	0,15
ЕЗВД 60 с, %	0,79	0,69 - 0,87	≤6	0,001
ЕЗВД 120 с, %	0,79	0,69 – 0,87	≤9,3	0,0001
ІЖА, ум. од.	0,67	0,57 – 0,78	>19,2	0,007
ПАТдоб, мм рт.ст.	0,75	0,65 - 0,84	>58	0,0001
ІЧ САТд, %	0,70	0,60 – 0,79	>39,5	0,001
ІЧ САТн, %	0,63	0,53 - 0,73	>84	0,04

Найвищою чутливістю володів показник ступінь ЕЗВД 120 с, тобто частка пацієнтів у групі ХСНЗФВ зі ступенем ЕЗВД 120 сек ≤9,3 % складала 75,3 % (рис. 5.2). В той час як у 67,1 % пацієнтів з ХСНЗФВ

виявляли ПАТдоб>58 мм рт.ст. (рис.5.3) та у 56,2 % - товщину КІМ>1,0 мм.

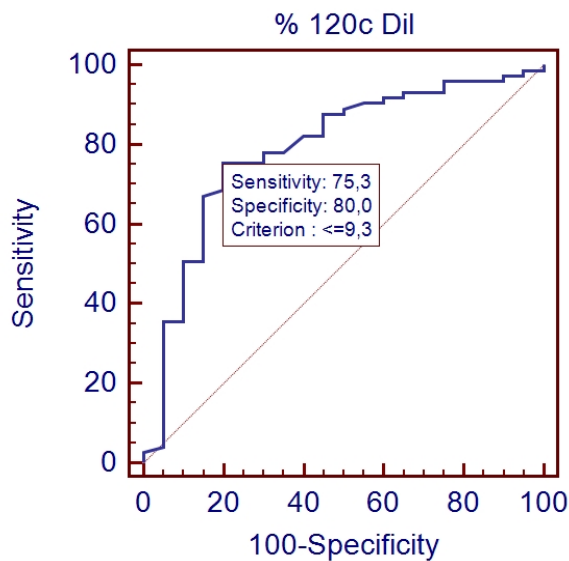


Рисунок 5.2 Чутливість та специфічність ступеню ЕЗВД 120 сек для виявлення хворих з ХСНЗФВ.

Показник специфічності найбільш діагностично значимих параметрів відображає частку пацієнтів без ХСНЗФВ, тобто хворих на неускладнену ГХ, у котрих не виявлявся досліджуваний параметр з вказаним пороговим значенням.

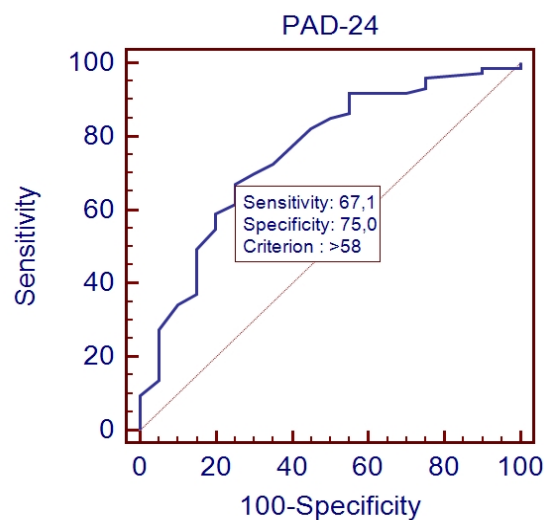


Рисунок 5.3 Чутливість та специфічність ПАТ доб при виявленні хворих з ХСНЗФВ

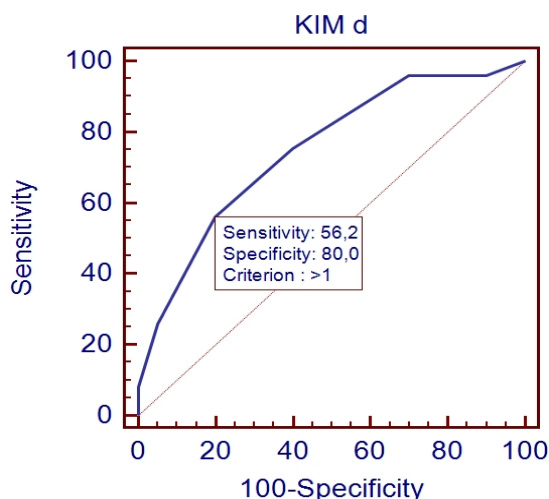


Рисунок 5.4 Чутливість та специфічність товщини КІМ при виявленні хворих з ХСНЗФВ.

Встановлено формулу логістичної регресії:

$$l(0) = -0,18 * \text{ЕЗВД } 120\text{с} + 6,25 * \text{КІМ} + 0,095 * \text{ПАТдоб} - 8,7467$$

$$\chi^2 = 30,9, p < 0,001$$

Для даної моделі логістичної регресії значення площі під кривою (AUC) становить 0,847, що свідчить про хорошу прогностичну силу моделі. Стан з кодом 1 (наявність ХСНЗФВ) можна передбачити з точністю 95,9 %.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Єна Л. М. Ендотеліальна дисфункція і її взаємозв'язок із морфофункціональним станом серця та артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Серце і судини. – 2016. – № 3 (55). – С. 71 – 76. *(Автором проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, загальноклінічне та*

інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником).

2. Ярош В. О. Оцінка якості життя хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, В. О. Артеменко // X ювілейна південно-українська науково-практична конференція : матеріали наук.-практ. конф., (Одеса, 9 квіт. 2015 р.). – Одеса, 2015. - С. 50. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистичну обробку, сформулювала висновки).*

3. Ярош В. О. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та без такої / В. О. Ярош // Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування : матеріали конф., (Київ, 12 - 13 листоп. 2015 р.). – К., 2015. - С. 173-174.

4. Ярош В. О. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики : матеріали наук.- практ. конф. та школи з міжнар. участю, (Київ, 26-27 трав. 2014 р.). – К., 2014. - С. 107 - 108.

5. Єна Л. М. Морфо-функціональний стан серця та показники центральної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю в похилому віці / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., (Львів, 26 - 27 груд. 2014 р.) – Львів, 2014. - С. 52-54. *(Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, виконала статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготувала матеріали до друку).*

РОЗДІЛ 6

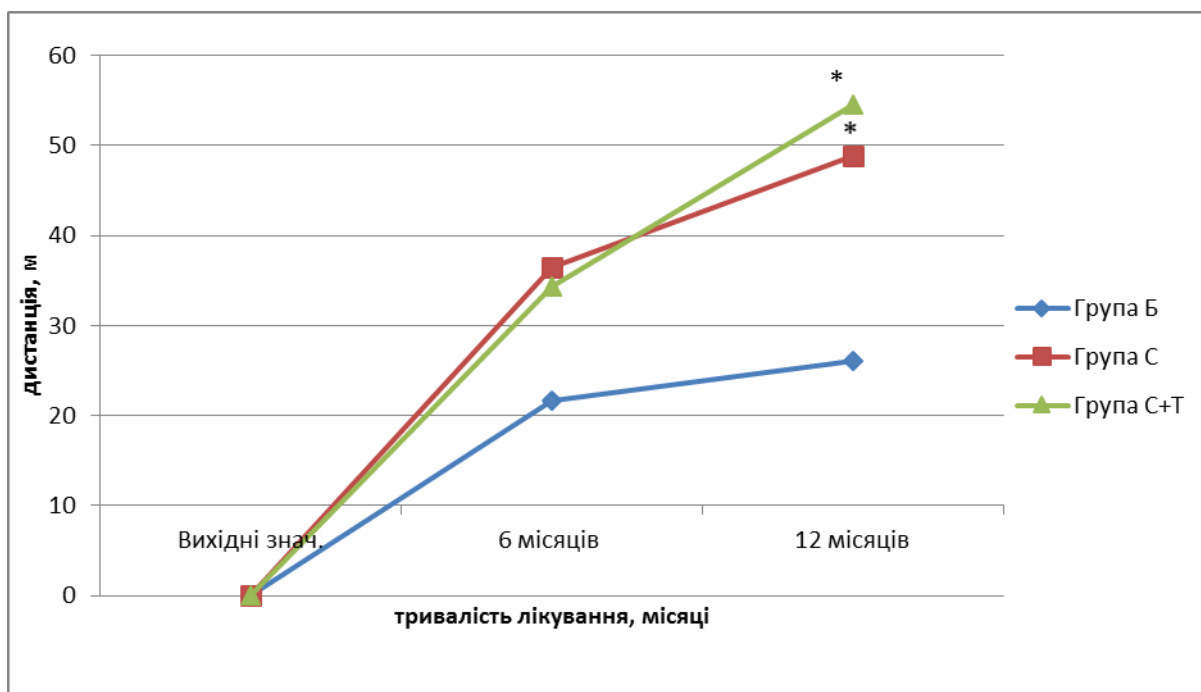
ВПЛИВ ДОДАТКОВОГО ПРИЗНАЧЕННЯ СПІРОНОЛАКТОНУ ТА ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА МОРФО- ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ І СИСТЕМНУ ГЕМОДИНАМІКУ

6.1 Аналіз впливу терапії спіронолактоном та його комбінацією з триметазидином на динаміку клінічної симптоматики і параметрів морфофункціонального стану серця хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду

Хворих з ХСНЗФВ (n=90) було розподілено на три групи в залежності від способу лікування, з подальшим спостереженням через 6 та 12 місяців. Всі пацієнти отримували однотипне патогенетичне лікування згідно рекомендацій з діагностики та лікування ХСН (2012 р.) [4], що включало призначення препаратів з груп ІАПФ (периндоприл, середня доза $6,8 \pm 0,2$ мг/добу) – 70 %, або БРА-II при непереносимості ІАПФ (вальсартан, середня доза $189,0 \pm 24,6$ мг/добу) – 30,0 %, β -блокатора (бісопролол/небіволол у максимально толерантній дозі) – 67,8 %, діуретика (індапамід $1,3$ мг $\pm 0,1$ мг/добу) – 79,5 %, антагоніста кальцію (амлодипін $4,2 \pm 0,1$ мг/добу) – 45,5%. На момент включення у дослідження усі хворі приймали базисне лікування у співставних дозах та комбінаціях препаратів (табл. 2.3). В групі Б (n=30) хворі отримували виключно базисну терапію, що була незмінною не менш як 3 місяці до включення у дослідження та не зазнавала змін в подальшому, в групі С (n=30) – додатково призначали спіронолактон (25 мг/добу), в групі С+Т (n=30) – додатково спіронолактон (25 мг/добу) та триметазидин (35 мг двічі/добу). При досягненні цільових значень АТ у групах додаткового застосування спіронолактону, за потребою вибірково зменшували дози інших антигіпертензивних препаратів, окрім спіронолактона.

Середній вік досліджуваних хворих також був співставним та складав у групі Б $69,2 \pm 2,4$ року, у групі С $71,2 \pm 1,3$ та у С+Т $70,1 \pm 1,8$ року (для всіх $p > 0,05$).

В усіх групах на тлі лікування відмічено позитивний клінічний ефект - покращення загального самопочуття, зменшення задишки, ліквідація набряків нижніх кінцівок, підвищення толерантності до фізичного навантаження за результатами Т6Х. Так, дистанція 6-хвилинної ходьби збільшувалась в усіх хворих через 6 місяців лікування. В кількісному відношенні найбільш виразний приріст спостерігався в групі С (на 10 %) та С+Т (на 9,5 %), на відміну від групи Б (на 5,7 %). Приріст дистанції 6-хвилинної ходьби відбувався і через 12 місяців лікування (на 13,4 % в порівнянні з вихідними значеннями у групі С, на 15,1 % - у групі С+Т), демонструючи достовірні розбіжності з групою хворих, що отримували базисну терапію, де приріст пройденої дистанції був відічі меншим (на 6,8 %) (рис 6.1).



Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з динамікою показника в групі Б

Рисунок 6.1. Приріст дистанції 6-хвилинної ходьби під впливом різних схем лікування

Важливими терапевтичними цілями в лікуванні хворих з ХСН є полегшення симптомів та покращення самопочуття. В особливій мірі це відноситься до літніх хворих, оскільки по відношенню до геріатричного контингенту змінюються пріоритети лікування на користь покращення якості життя [58]. На тлі проведеного лікування достовірно покращувалась якість життя у хворих усіх трьох досліджуваних груп. Через 6 місяців лікування відбувалось вірогідне зменшення кількості балів за МОЯЖ в порівнянні з вихідними значеннями: в групі, що отримувала виключно базисне лікування (група Б) на 15,4 %, в групі С – на 27,7 % та в групі С+Т – на 24,2 %. Виразність цього покращення була значно більшою в разі додавання спіронолактону та спіронолактону в комбінації з триметазидином (табл. 6.1.1). Подібна динаміка спостерігалась і через 12 місяців лікування зі зменшенням кількості балів на 25,0 %, 36,8 % та 33,2 % у групах Б, С та С+Т відповідно. При аналізі міжгрупових відмінностей встановлено, що зниження балів за МОЯЖ було більш суттєвим в групах додаткового застосування спіронолактону та його комбінації з триметазидином в порівнянні з базисною терапією як через 6 місяців, так і через 12 місяців лікування (всі $p < 0,05$) при відсутності відмінностей між групами С та С+Т на етапах спостереження. Виявлена динаміка покращення якості життя супроводжувалась суттєвим поліпшенням функціонального стану пацієнтів, в яких реєструвалось збільшення дистанції ходьби при проведенні Т6Х на тлі 12 –місячного лікування в групах додаткового застосування спіронолактону. Встановлено зростання дистанції 6-хвилинної ходьби в 2 рази через 12 місяців лікування у групах С та С+Т в порівнянні з приростом дистанції у групі Б (табл. 6.1.1). Динаміка зростання дистанції при виконанні Т6Х в групах С та С+Т зберігалась впродовж всього періоду спостереження. На противагу цьому, в групі базисного лікування (група Б) достовірне збільшення пройденої відстані відмічалось через 6 місяців, однак в подальшому різко уповільнювалось [12, 18]. Слід відмітити, що в ряді досліджень результати

Т6Х достовірно не змінювались під впливом лікування із застосуванням антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактона [67, 135]. Однак, при використанні кардіо – респіраторного навантажувального тесту з метою оцінки впливу спіронолактона на функціональний стан хворих з ХСНЗФВ зареєстровано значуще покращення, що корелювало зі зменшенням вираженості діастолічної дисфункції за показником E/E' та зростанням пікового споживання кисню [101].

Вірогідне зменшення ФК, що лежить в основі оцінки тяжкості ХСН, відбувалось лише в разі додавання триметазидину - на 40 % та супроводжувалось переходом 66,7 % хворих в менший ФК за NYHA (табл. 6.1.1). В той час як в групі С спостерігалась лише тенденція до зниження ФК за NYHA на 10 % від вихідного рівня. Позитивні зрушення з боку функціонального стану та якості життя можна частково пов'язати зі зниженням АТ.

Як видно з табл. 6.1.1, в усіх групах відбулось достовірне зниження обох перемінних АТ (офісного САТ та ДАТ). Через 6 місяців лікування встановлено зниження САТ на 7,7 % у групі Б, на 10,7 % у групі С та на 9,5 % у групі С+Т в порівнянні з вихідними значеннями у відповідних групах. Разом з тим, на тлі лікування спіронолактоном та його комбінацією з триметазидином реєструвалось більш виразне зниження офісного САТ через 12 місяців лікування (на 4,6 % та 2,5 % відповідно в порівнянні з групою Б, всі $p < 0,05$), що може бути зумовлено плеiotропністю ефектів спіронолактону. Значення офісного ДАТ зазнавали співставних змін у групах порівняння через 6 та 12 місяців спостереження [15].

Таблиця 6.1.1

Динаміка офісного АТ, функціонального стану та якості життя хворих під впливом базисного лікування (Б), його комбінації з спіронолактоном (С) та при додаванні спіронолактону з триметазидином (С+Т)

Показник	Група Б			Група С			Група С+Т		
	вихідні	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}	вихідні	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}	вихідні	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
САТ, мм рт.ст.	155,4 $\pm$ 2,8	-12,0 $\pm$ 1,9 [*]	-14,6 $\pm$ 2,0 [*]	154,1 $\pm$ 2,4	-16,5 $\pm$ 2,0 [*]	-21,5$\pm$2,8^{*#}	152,7 $\pm$ 2,6	-14,5 $\pm$ 2,0 [*]	-18,1$\pm$2,5^{*#}
ДАТ, мм рт.ст.	89,3 $\pm$ 1,7	-5,7 $\pm$ 1,6 [*]	-7,9 $\pm$ 1,2 [*]	90,3 $\pm$ 1,8	-9,0 $\pm$ 1,5 [*]	-11,0 $\pm$ 1,4 [*]	88,0 $\pm$ 1,9	-7,5 $\pm$ 1,4 [*]	-9,3 $\pm$ 1,8 [*]
Т6Х ходьби, м	380,7 $\pm$ 13,5	21,7 $\pm$ 8,3 [*]	26,0 $\pm$ 8,7 [*]	363,1 $\pm$ 13,5	36,4 $\pm$ 9,2 [*]	48,8$\pm$3,9^{*#}	361,0 $\pm$ 12,9	34,3 $\pm$ 6,2 [*]	54,6$\pm$8,0^{*#}
ФК, ум. од.	1,9 $\pm$ 0,1	-0,1 $\pm$ 0,1	-0,1 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1	-0,2 $\pm$ 0,1	-0,2 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1	-0,3 $\pm$ 0,1 [*]	-0,4 $\pm$ 0,1 [*]
МОЯЖ, бал	39,6 $\pm$ 3,0	-6,1 $\pm$ 1,9 [*]	-9,9 $\pm$ 2,4 [*]	46,5 $\pm$ 2,7	-12,9$\pm$1,9^{*#}	-17,1$\pm$2,6^{*#}	38,8 $\pm$ 3,1	-9,4$\pm$1,9^{*#}	-12,9$\pm$2,3^{*#}

Примітка: ^{*} - $p < 0,05$ при порівнянні з вихідними показниками відповідної групи

[#] - $p < 0,05$ при порівнянні з відповідними показниками групи Б

Таблиця 6.1.2

Динаміка параметрів структурно-функціонального стану серця під впливом базисного лікування через 6 та 12 місяців (група Б)

Показник	Вихідні значення	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
ММ ЛШ, г	261,5±8,1	-9,3±7,6	-10,4±4,4 [*]
ІММ ЛШ, г/м ²	130,1±4,9	-4,5±3,4	-5,0±2,1 [*]
ТМШП, мм	12,6±0,3	-0,4±0,3	-0,7±0,3 [*]
ЗС ЛШ, мм	11,4±0,3	0,2±0,3	-0,1±0,3
ВТС ЛШ, ум.од.	0,46±0,01	-0,01±0,01	-0,02±0,01
КДР, мм	49,9±0,9	0,4±1,0	0,6±0,8
КСР, мм	30,1±1,3	0,9±1,4	-1,3±1,4
КДО, мл	96,0±5,6	-0,7±3,7	6,1±3,4
КСО, мл	38,5±3,1	0,8±2,3	0,2±2,3
ФВ ЛШ, %	60,3±1,5	2,2±1,4	1,5±1,5
ОЛП, мл	56,6±3,4	-1,0±2,5	-1,3±2,8
ІОЛП, мл/м ²	27,7±1,5	-0,5±1,3	-0,8±1,4
Е/А, ум.од.	0,84±0,05	0,01±0,04	0,08±0,05
DT, мс	226,1±11,1	-5,8±4,1	-10,3±5,0 [*]
IVRT, мс	109,0±4,6	-7,0±6,0	-5,0±5,3
Е/Е', ум.од.	10,5±0,6	-1,3±0,7	-1,2±0,7
ПШ, мм	31,2±0,6	-0,8±0,6	-0,3±0,5
САТ _{ЛА} , мм рт.ст.	25,8±1,4	2,0±1,6	1,6±1,5

Примітка: ^{*} - $p < 0,05$ при порівнянні з вихідними показниками

^{**} - $p < 0,001$ при порівнянні з вихідними показниками відповідної групи.

Під впливом лікування відбувався регрес ГЛШ в усіх досліджених групах, що досягав статистично достовірних значень лише через 12 місяців

спостереження. В групі базисного лікування через 6 місяців спостереження зменшення ММ ЛШ було несуттєвим та не досягало статистично значимого рівня (табл. 6.1.2). При оцінці впливу базисної терапії через 12 місяців регрес ГЛШ становив близько 4,0 %, досягаючи достовірного зниження ($p<0,05$).

Таблиця 6.1.3

Динаміка параметрів структурно-функціонального стану серця під впливом додаткового призначення спіронолактону через 6 та 12 місяців (група С)

Показник	Вихідні значення	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
ММ ЛШ, г	249,1±16,9	-10,0±8,2	-22,1±7,9^{***}
ІММ ЛШ, г/м ²	126,8±7,4	-5,0±3,8	-11,2±3,7^{***}
ТМШП, мм	13,1±0,5	-1,4±0,6 [*]	-1,6±0,5 [*]
ЗС ЛШ, мм	10,8±0,4	-0,5±0,4	-0,4±0,3
ВТС ЛШ, ум.од.	0,46±0,03	-0,03±0,01 [*]	-0,03±0,01 [*]
КДР, мм	46,6±1,8	1,2±2,0	1,2±1,8
КСР, мм	28,0±1,6	-0,5±1,5	0,6±2,0
КДО, мл	83,4±6,7	5,2±7,8	3,1±4,4
КСО, мл	35,7±3,0	-1,0±2,5	-3,0±1,7
ФВ ЛШ, %	60,8±1,6	1,5±1,6	2,2±1,8
ОЛП, мл	68,0±4,1	-7,6±2,1 [*]	-9,3±2,4^{***}
ІОЛП, мл/м ²	34,6±1,7	-3,9±1,2 ^{**}	-4,7±1,2^{***}
Е/А, ум.од.	0,82±0,08	0,03±0,04	0,04±0,05
DT, мс	245,7±10,9	-42,8±10,6^{*#}	-24,9±8,5^{*#}
IVRT, мс	122,1±7,4	-18,5±8,0 [*]	-7,8±10,5
Е/Е', ум.од.	10,7±0,6	-1,9±1,0	-2,3±0,8^{*#}
ПШ, мм	30,1±0,7	-0,4±0,9	-0,8±0,5
САТ _{ЛА} , мм рт.ст.	29,7±1,9	-1,8±2,6	-4,6±2,1^{*#}

Примітка: * - $p<0,05$ та ** - $p<0,001$ при порівнянні з вихідними показниками;

- $p < 0,05$ при порівнянні з відповідними показниками групи Б.

Водночас додаткове застосування спіронолактону протягом 12 місяців зумовило зменшення ММ ЛШ та ІММ ЛШ на 8,9 % ($p < 0,001$) в порівнянні з вихідними значеннями показника та достовірно відрізнялось в кількісному відношенні при порівнянні з групою Б (табл. 6.1.3). Найбільш виражена позитивна динаміка через 12 місяців лікування зареєстрована у групі С+Т, де зміни ММ ЛШ та ІММ ЛШ становили 11,0 % ($p < 0,001$) та були значуще більшими в порівнянні з динамікою відповідних показників в групі Б (табл. 6.1.4). Відмінностей у зворотньому розвитку ГЛШ при порівнянні груп С та С+Т не виявлено.

Регрес ГЛШ відбувався, в основному, за рахунок зменшення ТМШП, що в групах додаткового застосування спіронолактону (С та С+Т) спостерігалось вже через 6 місяців (всі $p < 0,05$), в той час як за умов базисної терапії – лише через 12 місяців.

Вихідні значення товщини ЗС ЛШ та показників ВТС ЛШ, що розраховується на основі ЗС ЛШ та КДР, були співставними у групах порівняння. Однак, під впливом додаткового застосування спіронолактону та його комбінації з триметазидином спостерігалось зменшення величини ВТС ЛШ ($p < 0,05$), що не реєструвалось у групі базисного лікування.

При аналізі показників, що характеризують лінійні розміри ЛШ (КДР, КСР) та об'ємні параметри (КДО, КСО) не виявлено достовірних міжгрупових відмінностей на всіх етапах спостереження, що є типовим проявом ремоделювання серця при ХСНЗФВ (табл. 6.1.2, 6.1.3, 6.1.4).

Показник глобальної скоротливості – ФВ ЛШ не змінювався під впливом зазначених схем лікування.

Як видно з табл. 6.1.2, у групі Б реєструвалось незначне зменшення ОЛП за індексованим показником (ІОЛП) на 1,7 % через 6 місяців та на 2,3 % через 12 місяців лікування в порівнянні з вихідними значеннями ($p>0,05$).

Таблиця 6.1.4.

Динаміка параметрів структурно-функціонального стану серця під впливом лікування спіронолактоном і триметазидином через 6 та 12 місяців (група С+Т)

Показник	Вихідні значення	Δ_{0-6}	Δ_{0-12}
ММ ЛШ, г	259,9±13,1	-13,0±7,3	-28,6±7,7^{**#}
ІММ ЛШ, г/м ²	133,7±6,0	-6,5±3,8	-14,7±4,1^{**#}
ТМШП, мм	12,7±0,5	-0,8±0,4 [*]	-1,4±0,4 [*]
ЗС ЛШ, мм	11,8±0,5	-0,4±0,3	-0,7±0,5
ВТС ЛШ, ум.од.	0,47±0,02	-0,01±0,01	-0,02±0,01 [*]
КДР, мм	49,3±1,0	-0,1±1,0	0,3±0,9
КСР, мм	28,1±1,0	0,7±0,8	1,8±1,0
КДО, мл	88,9±5,3	-0,1±3,8	1,4±5,0
КСО, мл	34,8±3,2	-2,2±2,3	-2,4±3,1
ФВ ЛШ, %	62,2±1,5	1,4±1,6	1,9±1,6
ОЛП, мл	56,5±3,1	-7,6±2,2 ^{**}	-8,8±2,3^{**#}
ІОЛП, мл/м ²	29,3±1,6	-2,9±1,0 ^{**}	-4,4±1,1^{**#}
Е/А, ум.од.	0,96±0,06	-0,06±0,05	-0,12±0,05^{*#}
DT, мс	222,2±11,5	-16,8±5,2^{**#}	-20,9±6,8^{**#}
IVRT, мс	111,1±4,6	-3,5±5,9	-5,9±0,9 ^{**}
Е/Е', ум.од.	10,9±0,5	-2,0±0,7 [*]	-2,8±0,5^{**#}
ПШ, мм	30,5±0,5	-0,1±0,6	-0,3±0,5
САТ _{ЛА} , мм рт.ст.	28,6±1,3	-1,4±1,1	-4,2±1,8^{*#}

Примітка: * - $p<0,05$ та ** - $p<0,001$ при порівнянні з вихідними показниками;

- $p<0,05$ при порівнянні з відповідними показниками групи Б.

Статистично значиме зменшення ІОЛП реєструвалось виключно групах С та С+Т: вже через 6 місяців спостереження динаміка змін була достовірною в порівнянні з вихідними значеннями та складала 11,3 % у групі С (табл. 6.1.3) та 9,9 % у групі С+Т (табл.6.1.4.).

Через 12 місяців лікування спостерігалось подальше зменшення ІОЛП на 13,6 та 15,0 % в порівнянні з вихідними значеннями відповідних груп (табл. 6.1.3 та 6.1.4). Аналіз міжгрупових відмінностей встановив, що зменшення ОЛП та його індексованого показника у групах С та С+Т досягало статистично значущих відмінностей з порівнянні з групою, що отримувала виключно базисне лікування, через 12 місяців лікування. З метою аналізу впливу різних схем лікування на регрес збільшеного ЛП (ІОЛП>34 мл/м²), що згідно сучасних рекомендацій з діагностики та лікування ХСН виділяють в якості структурного параметра ДД, провели виявлення частки хворих у кожній з груп лікування та їх зміни у кількісному відношенні на етапах контролю. Так, при первинному обстеженні у групі базисного лікування вказаний параметр реєструвався у 20 % хворих та залишався незмінним під впливом 6 та 12 –місячного лікування. На відміну від групи С, де реєструвалось зменшення частки хворих зі збільшеним ІОЛП з 66,7 % до 40,0 % через 6 місяців лікування ($\chi^2=4,28$; $p<0,05$) та до 26,7 % через 12 місяців лікування ($\chi^2=9,64$; $p<0,001$). Схожі за динамікою зміни відмічено у групі С+Т, де ІОЛП>34 мл/ м² реєструвався у 33,3 % хворих при первинному обстеженні та виявлявся лише у 16,7 % хворих через 6 місяців лікування ($\chi^2=2,22$; $p>0,05$), зменшуючись до 6,7 % через 12 місяців лікування ($\chi^2=6,67$; $p<0,001$).

При вивченні впливу різних схем лікування на діастолічну функцію ЛШ достовірних змін за показником Е/А не виявлено, за виключенням його зменшення у групі С+Т через 12 місяців лікування ($p<0,001$).

При аналізі часових параметрів ДФ в досліджуваних групах встановлено збільшення вихідних середніх значень IVRT та відсутність значущого впливу

на цей показник лікування в групах Б та С. При цьому у групі С+Т реєструвалось статистично значиме зменшення часу ізоволюметричної релаксації на 5,3 % через 12 місяців лікування ($p<0,001$). Достовірно скорочувався часовий показник ДФ ЛШ - інтервал DT в групах С та С+Т через 6 та 12 місяців лікування, досягаючи міжгрупових відмінностей з групою Б. Аналогічно, достовірне зменшення показника E/E' мало місце лише у групах із застосуванням спіронолактону. Слід зазначити, що статистично значуща динаміка змін показника E/E' реєструвалась через 6 місяців спостереження у групі С+Т та через 12 місяців у групах С та С+Т ($p<0,05$) при відсутності достовірних відмінностей вказаних схем лікування в порівнянні з базисною терапією. У 80,0 % обстежених хворих реєструвалась ДД за І типом, ДД за ІІ типом – лише у 20 % хворих. Тому зменшення показника E/A у хворих в групі С+Т через 12 місяців лікування не є свідченням прогресування ДД, а пов'язане з трансформацією у частки хворих більш важкого порушення ДД за типом псевдонормалізації до більш легкого – сповільненої релаксації.

Згідно проведеного аналізу найбільш чутливим показником ДД, що зазнавав достовірних змін під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином, виявився показник E' . У групі Б частка хворих з показником $E'>9$ см/с становила 86,7 % при вихідному оцінюванні та достовірно не змінювалась під впливом лікування. Однак, у групі С виявлено достовірне зменшення кількості хворих з вказаним параметром ДД на 66,7 % в порівнянні з вихідною кількістю ($\chi^2=26,8$; $p<0,01$) та у групі С+Т на 63,4 % ($\chi^2=26,4$; $p<0,01$) через 12 місяців лікування.

В кожній із досліджуваних груп реєстрували частку осіб з ознаками помірної легеневої гіпертензії, що становила 36,6 % (11 хворих), 46,6 % (14 хворих) та 60,0 % (18 хворих) у групах Б, С та С+Т відповідно. Під впливом базисної терапії вірогідних змін $САТ_{ЛА}$ не спостерігалось, в той час як в групах з додаванням спіронолактону та його комбінації з триметазидином реєстрували

його достовірне зниження (на 15,5 % та на 14,7 % відповідно) через 12 місяців лікування.

Важливість впливу на збільшене ліве передсердя, що виступає маркером тяжкості ДД, підтверджується даними обсерваційних досліджень, де індекс ОЛП >34 мл/м² виступав незалежним предиктором як серцево-судинної, так і загальної смертності, розвитку маніфестної серцевої недостатності, фібриляції передсердь та ішемічного інсульту незалежно від наявності ГЛШ [63]. Відповідно, зменшення ЮЛП під впливом лікування спіронолактоном та його комбінацією з триметазидином потребує подальшого детального вивчення з метою виявлення можливого прогноз – модифікуючого впливу спіронолактону у хворих з ХСНЗФВ.

Покращення діастолічної функції (за динамікою показників E/E' , E' та DT), призводило до зниження $САТ_{ЛА}$, що відбувалось виключно в групах С та С+Т – відповідно на $4,6 \pm 2,3$ мм рт.ст. та $4,2 \pm 1,8$ мм рт.ст. через 12 місяців лікування. Розміри ПШ, що визначались з парастернального доступу по довгій осі серця, були співставними у групах порівняння та не змінювались під впливом лікування. Однак, у 60,0 % хворих групи Б реєструвалось незначне перевищення розмірів ПШ $>30,0$ мм, що виявлялось у 33,3 % хворих в групі С та у 20,0 % хворих групи С+Т.

Важливість такої позитивної динаміки з боку цього параметра легеневої гемодинаміки підтверджують проведені дослідження, в яких продемонстровано роль легеневої гіпертензії і збільшення розмірів правого шлуночка як факторів, лімітуючих виживання хворих з ХСНЗФВ [83].

6.2. Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином

Для пацієнтів похилого віку характерною особливістю добового профілю АТ є порушення циркадного ритму, збільшення швидкості ранкового підйому та варіабельності АТ [7, 137]. У одному з проспективних обсерваційних досліджень за участі 516 пацієнтів з ХСН вивчали загальну смертність та частоту виникнення серцево-судинних подій (медіана спостереження 20,9 місяців) в залежності від добового профілю АТ. Було встановлено, що у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ циркадний ритм АТ за типом «non-dipper» в 2,3 рази підвищував ймовірність настання несприятливих наслідків, на відміну від пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [100].

Згідно з даними японських авторів у пацієнтів з ХСНЗФВ реєструються більш високі рівні АТ та більша частота порушень добового ритму АТ за типом «night-peaker» в порівнянні з пацієнтами, у яких ФВ знижена [99].

Показники ДМАТ в більшій мірі асоціюють з серцево - судинними подіями та загальною смертністю, ніж рівень офісного АТ [71, 159, 162]. За даними Pierdomenico S. D. та співавт., саме рівень середньодобового систолічного АТ (САТдоб), на відміну від офісного АТ, незалежно асоціює з розвитком ХСН [141]. Разом з тим слід зазначити, що дослідження профілю АТ та впливу на них лікування з призначенням препаратів антифібротичної (спіронолактон) та метаболічної дії (триметазидин) у осіб похилого віку з ХСНЗФВ недостатньо висвітлені та суперечливі у доступних джерелах, що і визначило одне із завдань нашого дослідження.

Через 6 місяців базисного лікування відбувалось достовірне зниження перемінних офісного АТ (табл. 6.2.1). Разом з тим, у 63,3 % хворих, що отримували базисне лікування, не було досягнуто цільових значень САТ (<140

мм рт.ст.) та у 40,0 % хворих – ДАТ (<90 мм рт.ст.). Аналогічні по спрямованості зміни виявлено при оцінці показників ДМАТ: показник САТдоб достовірно знижувався через 6 місяців лікування, при цьому ДАТдоб досягав достовірних змін лише через 12 місяців. Показник середньодобового пульсового АТ (ПАТдоб) достовірно знижувався на всіх етапах контролю лікування [15].

Таблиця 6.2.1

Динаміка офісного АТ та параметрів ДМАТ під впливом базисного лікування

Показник	Вихідні значення	6-місячне лікування	12-місячне лікування
САТоф, мм рт.ст.	155,4±2,8	143,4±2,2*	140,8±1,8*
САТдоб, мм рт.ст.	143,0±3,0	135,4±2,4*	130,2±2,0*
САТд, мм рт.ст.	146,6±3,1	138,3±2,6*	136,1±2,0*
САТн, мм рт.ст.	136,2±3,6	124,4±2,2*	121,4±2,1*
ДАТоф, мм рт.ст.	89,3±1,7	83,6±1,4*	81,5±1,3*
ДАТдоб, мм рт.ст.	76,9±2,0	75,0±1,4	72,5±1,2*
ДАТд, мм рт.ст.	81,3±1,8	79,4±1,3	78,3±1,2
ДАТн, мм рт.ст.	71,5±2,2	69,0±1,3	66,6±1,0*
ПАТдоб, мм рт.ст.	64,9±2,1	57,9±1,8*	56,7±1,6*
ЧССд, уд/хв.	65,9±1,8	71,4±1,4	72,1±1,2
ЧССн, уд/хв.	58,8±1,5	61,9±1,8	59,4±1,1
ІЧ САТд, %	57,8±4,9	49,9±4,0*	40,1±6,1*
ІЧ САТн, %	67,0±5,0	46,7±4,1*	46,7±7,1*
ІЧ ДАТд, %	27,4±4,7	20,6±2,7	18,4±2,1*
ІЧ ДАТн, %	37,1±6,0	28,1±4,6	15,3±2,2*

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з вихідними показниками

Найбільш виразне зниження офісного САТ та ДАТ (на $16,5 \pm 2,0$ та $9,0 \pm 1,5$ мм рт.ст. відповідно) спостерігалось у групі з додаванням спіронолактону через 6 місяців лікування, при цьому лише у 6 (20,0 %) пацієнтів реєструвались цифри САТ вищі цільових та у 2 (6,7 %) перевищення порогових значень ДАТ, що мали незначну тенденцію до зниження при подальшому лікуванні (табл.6.2.2).

Таблиця 6.2.2

Динаміка офісного АТ та параметрів ДМАТ під впливом додаткового призначення спіронолактону

Показник	Вихідні значення	6-місячне лікування	12-місячне лікування
САТоф, мм рт.ст.	$154,1 \pm 2,4$	$137,6 \pm 1,8^*$	$132,6 \pm 1,5^{* \#}$
САТдоб, мм рт.ст.	$141,0 \pm 3,5$	$130,2 \pm 2,4^*$	$129,9 \pm 2,0^*$
САТд, мм рт.ст.	$144,3 \pm 3,7$	$135,7 \pm 2,5^*$	$134,7 \pm 2,3^*$
САТн, мм рт.ст.	$137,1 \pm 3,9$	$123,8 \pm 2,8^*$	$117,0 \pm 2,7^*$
ДАТоф, мм рт.ст.	$90,3 \pm 1,8$	$81,3 \pm 1,2^*$	$79,3 \pm 1,0^*$
ДАТдоб, мм рт.ст.	$78,0 \pm 1,6$	$74,5 \pm 2,4$	$70,5 \pm 1,5^*$
ДАТд, мм рт.ст.	$81,2 \pm 3,4$	$80,5 \pm 2,7$	$75,0 \pm 1,7^*$
ДАТн, мм рт.ст.	$73,8 \pm 2,2$	$68,9 \pm 2,2$	$65,9 \pm 1,4^*$
ПАТ, мм рт.ст.	$62,6 \pm 1,7$	$57,2 \pm 1,2^*$	$56,2 \pm 1,8^*$
ЧССд, уд/хв.	$68,2 \pm 3,1$	$71,3 \pm 3,2$	$67,3 \pm 1,9$
ЧССн, уд/хв.	$60,5 \pm 2,3$	$62,0 \pm 1,6$	$60,6 \pm 1,7$
ІЧ САТд, %	$58,7 \pm 4,8$	$45,7 \pm 3,8$	$39,8 \pm 4,9^*$
ІЧ САТн, %	$68,1 \pm 5,9$	$43,0 \pm 4,0^*$	$36,3 \pm 5,4^*$
ІЧ ДАТд, %	$31,4 \pm 8,2$	$25,6 \pm 6,4$	$13,3 \pm 1,9^*$
ІЧ ДАТн, %	$38,2 \pm 7,9$	$33,0 \pm 6,9$	$14,5 \pm 2,4^*$

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з вихідними показниками

- $p < 0,05$ при порівнянні з відповідними показниками групи Б

Недосягнення цільових рівнів АТ у групі хворих, що додатково отримували комбінацію спіронолактону та триметазидину, реєструвалось з частотою подібною до групи з додаванням спіронолактону: за рівнем САТ у 5 (16,6 %) хворих через 6 та 12 місяців, за рівнем ДАТ у 6 (20,0 %) через 6 місяців, що вдвічі зменшувалась через 12 місяців лікування (табл. 6.2.3). При аналізі з врахуванням цільових рівнів АТ для осіб похилого віку $<150/90$ мм рт.ст. в кожній з досліджуваних груп залишалась частка хворих, що не досягли цих значень: у групі базисного лікування – 9 (30 %), тоді як у групі С лише у 2 (6,7 %) та у групі С+Т у 1 (3,3 %) пацієнтів.

Як відомо, у нелікованих пацієнтів з АГ середньодобові значення САТ на 4-15 мм рт.ст., а ДАТ на 3-9 мм рт.ст. нижчі величин, отриманих при однократних вимірюваннях в клініці [98]. Для пацієнтів похилого віку характерними є більш значні розбіжності, що можуть складати 25 мм рт.ст. для офісного САТ та 10 мм рт.ст. для ДАТ, в порівнянні з середньодобовими значеннями. При цьому середні величини САТ та ДАТ в нічний період часу були нижчими на 14 та 13 мм рт.ст. за відповідні середньоденні рівні [152]. Ці дані свідчать про взаємодоповнюваність цих методик та необхідність вимірювання як офісного АТ, так і проведення його добового моніторування.

В результаті проведеного нами аналізу показників ДМАТ у пацієнтів з ХСНЗФВ виявлено подібну вищевказаній картину в порівнянні зі значеннями офісного АТ. В усіх досліджуваних групах відмічалось підвищення середньодобових, денних та нічних значень САТ, що під впливом 6-місячного лікування найбільш значуще змінювались в групах з додаванням спіронолактону та його комбінації з триметазидином (таб. 6.2.2, 6.2.3), однак не досягали рекомендованих порогових значень. Лише через 12 місяців лікування здійснювався більш виразний вплив на добові величини САТ у хворих, що додатково отримували спіронолактон та його комбінацію з триметазидином в

доповненні до базисної терапії ХСН: САТдоб був нижчим 130 мм рт.ст., САТд <135 мм рт.ст. та САТн <120 мм рт.ст. Слід зазначити, що у всіх хворих незалежно від призначеної терапії, зниження САТ через 6 та 12 місяців лікування були достовірними. При аналізі відповідних показників ДАТ встановлено, що його середньодобові величини не перевищували рекомендовані 80 мм рт.ст. в жодній з досліджуваних груп та достовірно знижувались в усіх групах тільки через 12 місяців лікування ($p < 0,05$). При цьому нами відмічено незначне перевищення середньоденних (> 80 мм рт.ст.) та середньонічних (> 70 мм рт.ст.) вихідних значень ДАТ [1]. Слід зазначити, що достовірне зниження ДАТн відбувалось лише через 12 місяців лікування в усіх трьох групах лікування. Однак, додаткове призначення триметазидину призводило до статистично значущого зниження середніх значень ДАТ в нічний період часу вже через 6 місяців спостереження (табл. 6.2.3).

В той час як цільові рівні АТ для загальної популяції хворих з АГ є встановленими та враховують підвищення АТ з віком і відповідно більш високі порогові значення для пацієнтів похилого віку, для показників ДМАТ не існує диференційованого підходу. Так, за даними Sega R. та співавторів середні значення АТ вдень, що визначались у 800 амбулаторних та госпіталізованих пацієнтів з АГ старше 65 років, коливались в межах від 128/77 мм рт.ст. до 140/78 мм рт.ст. [152]. За даними інших авторів середньодобові значення АТ становили 138/82 мм рт.ст. для пацієнтів похилого віку та 147/83 мм рт.ст. для хворих старечого віку (старше 80 років) [132]. Без врахування вікових особливостей АТ виникає певний дисонанс при аналізі показників ДМАТ та завищення частки пацієнтів, що не досягли цільових рівнів, що можливо потребують дещо вищих референтних значень, ніж пацієнти середнього віку.

Величина середньодобового ПАТ, що перевищує 53 мм рт.ст., виступає важливим предиктором серцево-судинних ускладнень особливо для пацієнтів похилого віку [172]. Незважаючи на достатній контроль АТ з досягненням

цілових рівнів у переважної більшості пацієнтів, значення ПАТ залишались досить високими на етапах контролю, хоча знижувались достовірно як через 6 місяців, так і через 12 місяців терапії.

Таблиця 6.2.3

Динаміка офісного АТ та параметрів ДМАТ під впливом додаткового призначення спіронолактону та триметазидину

Показник	Вихідне значення	6-місячне лікування	12-місячне лікування
САТоф, мм рт.ст.	152,7±2,6	138,2±1,6*	134,6±1,7*[#]
САТдоб, мм рт.ст.	138,2±2,8	128,3±2,3*	123,8±2,0*
САТд, мм рт.ст.	141,2±2,5	135,6±1,8*	132,6±1,8*
САТн, мм рт.ст.	130,2±3,1	121,5±2,2*	115,7±2,1*
ДАТоф, мм рт.ст.	88,0±1,9	80,5±1,4*	78,7±1,4*
ДАТдоб, мм рт.ст.	76,2±2,0	71,2±1,4	69,8±1,4*
ДАТд, мм рт.ст.	79,7±1,8	76,6±1,3	76,0±1,5
ДАТн, мм рт.ст.	70,1±2,1	65,8±1,3*	63,6±1,1*
ПАТ, мм рт.ст.	61,1±1,6	56,7±1,3*	55,6±1,5*
ЧССд, уд/хв.	68,8±1,5	71,0±1,5	70,5±1,9
ЧССн, уд/хв.	61,4±1,5	61,2±1,2	58,8±1,3
ІЧ САТд, %	49,2±5,1	40,6±4,4*	33,4±4,0*
ІЧ САТн, %	60,7±6,8	40,5±3,9*	29,5±4,8*
ІЧ ДАТд, %	23,1±4,2	16,7±2,5	13,1±1,8*
ІЧ ДАТн, %	30,1±6,0	17,0±3,8*	12,1±2,2*

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з вихідними показниками

[#] - $p < 0,05$ при порівнянні з відповідними показниками групи контролю

ЧСС в денний та нічний час спостереження знаходилась в межах норми у пацієнтів усіх трьох груп та не зазнавала значущих змін під впливом лікування.

З метою кількісної оцінки епізодів підвищеного АТ використовують показники «навантаження тиском», серед яких в нашому дослідженні вивчався індекс часу обох перемінних АТ в різний час доби. Даний показник більш чітко, ніж середні значення АТ характеризує гіпербаричне навантаження на органи-мішені, та вважається нормальним при перевищенні порогових значень АТ в денний та нічний час не більше 15 % вимірювань та підвищенням в разі $>30\%$ [30]. Як видно з таблиць 6.2.1. – 6.2.3, величина ІЧ САТ перевищувала вказані межі в усіх групах спостереження як при вихідному визначенні, так і в подальшому на етапах контролю. Проведене лікування призводило до достовірного зниження даного показника в кожній із груп, при цьому найбільш виражена динаміка ІЧ САТ зі зниженням на 13,0 % через 6 місяців лікування реєструвалась в групі С (табл. 6.2.2). При аналізі ІЧ ДАТ встановлено, що його зниження не досягало вірогідних значень через 6 місяців лікування в групі Б та групі С, однак прийом триметазидину призводив до більш виразного зниження ІЧ ДАТ в нічний час через 6 місяців лікування ($p=0,04$). Через 12 місяців лікування в групах з додаванням спіронолактону та його комбінації з триметазидином було досягнуто цільових значень ІЧ ДАТ як в денний, так і в нічний час (всі $p<0,05$).

Як відомо, фізіологічний профіль циркадного ритму АТ представляють у вигляді двофазної кривої зі зниженням значень САТ та ДАТ в нічний час на 10 – 20 % в порівнянні з денними. У сукупній вибірці хворих з ХСНЗФВ найчастіше виявляли недостатнє нічне зниження обох перемінних АТ (у 21,1% випадків). Водночас, у досліджуваних групах реєструвався феномен «ізолюваного незниження» САТ або ДАТ. Добові профілі САТ та ДАТ хворих з ХСНЗФВ представлені на трьох діаграмах в залежності від способу лікування (рис. 6.2.1, 6.2.2, 6.2.3). Добовий індекс САТ був зниженим в усіх групах та складав $7,1\pm 1,5\%$ у групі Б, $5,0\pm 2,3\%$ у групі С та $7,7\pm 1,3\%$ у групі С+Т, що обумовлено переважно часткою хворих з добовим профілем АТ за типом поп-

dipper. Вихідні значення ДІ ДАТ були дещо вищими та становили відповідно $12,2 \pm 1,5$, $10,4 \pm 1,8$ та $13,0 \pm 1,5$ %.

Як видно з рис. 6.2.1 під впливом базисної 12-місячної терапії відбувалось збільшення частки пацієнтів з нормальним добовим профілем САТ, однак вказані зміни були статистично незначущі ($\chi^2=2,5$; $p>0,05$). Водночас в групі С (рис. 6.2.2) достовірно збільшилась частка хворих з добовим профілем АТ за типом dipper та зменшилась частка non-dippers ($\chi^2=4,44$; $p<0,05$). В групі С+Т (рис. 6.2.3) спостерігались ще більш виразні зміни, що відображалось у зростанні ДІ САТ, що перевищив $10,0$ % в середньому по групі та становив через 12 місяців лікування $11,9 \pm 1,2$ %, що зумовлено зростанням частки dippers ($\chi^2=5,55$; $p<0,05$) та несуттєвим збільшенням over-dippers.

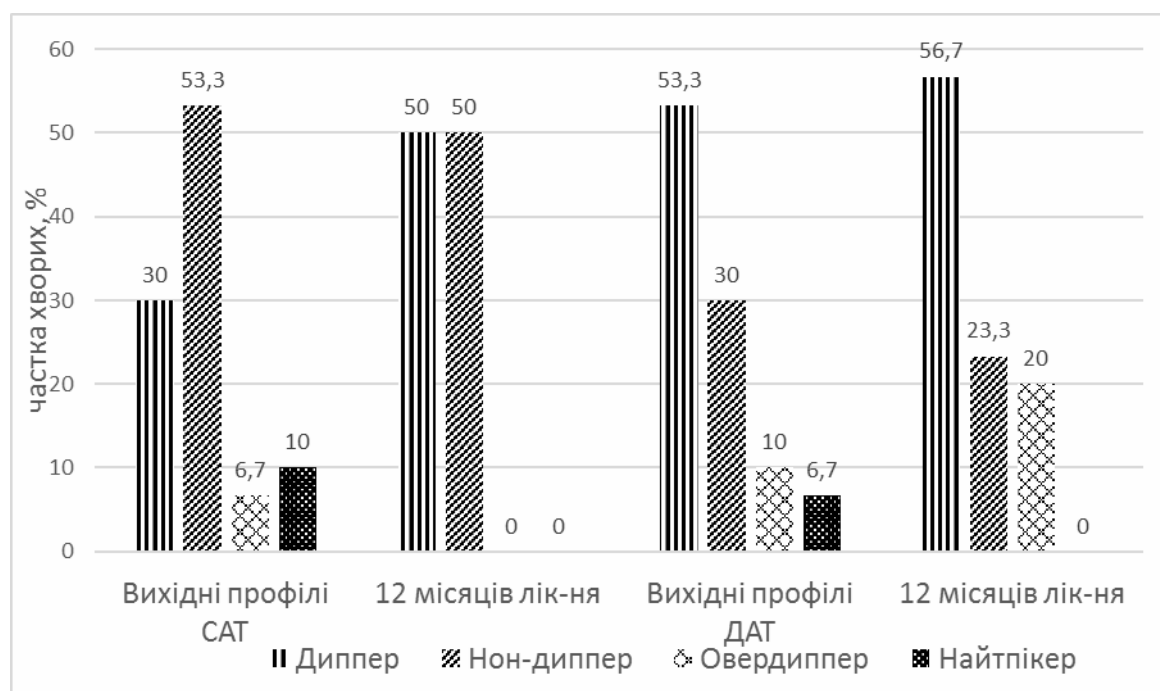


Рисунок 6.2.1 Зміни добового профілю АТ під впливом базисного лікування

Під впливом базисної терапії добові профілі ДАТ не зазнали суттєвих змін, за виключенням переходу 2 хворих з найбільш несприятливим профілем за типом night-peaker у профіль за типом non-dipper та збільшення частки over-dippers в 2 рази в порівнянні з вихідними даними (рис. 6.2.1).

Зміни добового профілю за рівнем ДАТ були найбільш виражені у групі С (рис. 6.2.2). Під впливом додаткового призначення спіронолактону частка хворих з профілем non-dipper зменшилась майже вдвічі ($\chi^2=4,29$; $p<0,05$) та в 2,5 рази збільшилась частка dippers ($p<0,01$). При цьому повністю ліквідувались патологічні профілі з надмірним зростанням та зниженням ДАТ.

Як видно з рис. 6.2.3, лікування з додатковим призначенням комбінації спіронолактону та триметазидину на кінцевому етапі контролю призводило до нормалізації циркадного профілю ДАТ майже у 2/3 хворих ($p<0,05$). Однак, міжгрупових відмінностей в порівнянні з базисною терапією не було виявлено.

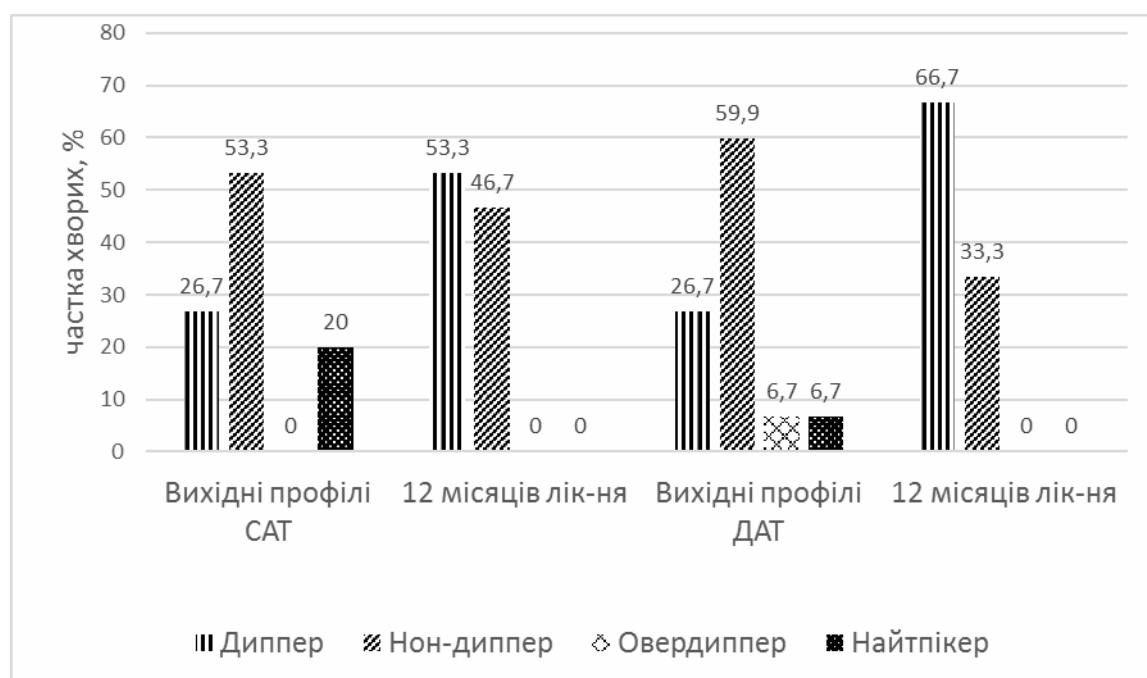


Рисунок 6.2.2 Зміни добового профілю АТ під впливом додаткового застосування спіронолактону

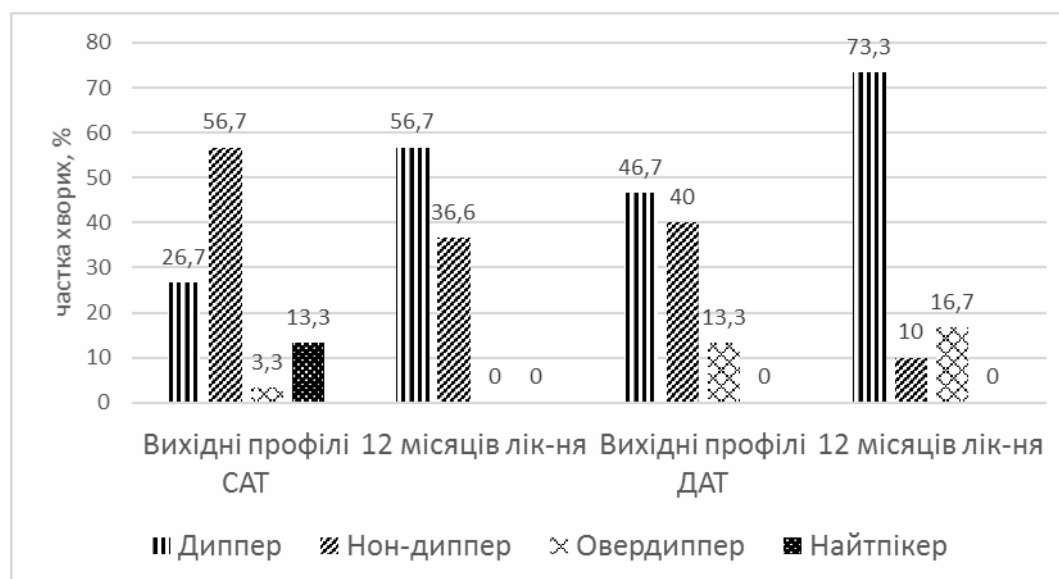


Рисунок 6.2.3 Зміни добового профілю АТ під впливом додаткового застосування спіронолактону в комбінації з триметазидином.

Під впливом лікування реєструвалось достовірне уповільнення швидкості ранкового підйому САТ в усіх групах: з $33,6 \pm 5,9$ мм рт.ст/год до $18,5 \pm 1,1$ у групі Б, з $28,4 \pm 4,2$ до $18,4 \pm 1,6$ мм рт.ст/год у групі С та з $33,1 \pm 3,7$ до $19,3 \pm 2,6$ мм рт.ст./год у групі С+Т. При цьому величина ранкового підйому САТ не зазнавала статистично значущих змін під впливом лікування.

6.3 Динаміка пружно - еластичних параметрів магістральних артерій та ендотеліальної функції під впливом лікування

Вихідні характеристики центрального аортального тиску (САТ, ДАТ та ПАТ в аорті) були співставними у трьох досліджуваних групах хворих з ХСНЗФВ (табл. 6.3.1, 6.3.2, 6.3.3). Базисне лікування не призводило до статистично значущих змін цих параметрів на етапах контролю через 6 та 12 місяців (табл. 6.3.1).

В разі додаткового застосування спіронолактону через 12 місяців лікування відбувалось зниження САТ в аорті на $6,1 \pm 0,7$ мм рт.ст. в порівнянні з вихідними значеннями ($p < 0,05$) та відповідне зниження ПАТ в аорті на $6,1 \pm 0,6$

мм рт.ст. через 6 місяців лікування ($p < 0,05$) та на $6,9 \pm 0,8$ мм рт.ст. через 12 місяців ($p < 0,05$) (табл. 6.3.2). Аналогічна динаміка з вірогідним зниженням САТ та ПАТ реєструвалась в групі С+Т (табл. 6.3.3). Однак, міжгруповий аналіз не виявив відмінностей в залежності від виду лікування.

Таблиця 6.3.1.

Зміни показників центральної гемодинаміки та пружно – еластичного стану артерій під впливом базисного лікування, ($M \pm m$)

Показник	Вихідні значення	6-місячне лікування	12-місячне лікування
САТ в аорті, мм рт.ст.	$142,6 \pm 2,4$	$144,5 \pm 2,9$	$139,3 \pm 3,2$
ДАТ в аорті, мм рт.ст.	$82,9 \pm 2,3$	$84,9 \pm 1,6$	$81,3 \pm 2,1$
ПАТ в аорті, мм рт.ст.	$59,7 \pm 3,0$	$59,4 \pm 3,0$	$58,1 \pm 2,4$
ШППХ, м/с	$9,5 \pm 0,2$	$9,4 \pm 0,2$	$9,4 \pm 0,2$
ІЖА, ум. од.	$26,3 \pm 4,1$	$12,1 \pm 1,9^*$	$12,2 \pm 2,7^*$
КІМ, см	$1,06 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,02^*$

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ в порівнянні з вихідними значеннями

Показник ШППХ, що є ключовим параметром регіональної жорсткості аорти, при оцінці вихідних даних був співставним в досліджуваних групах. В групі базисного лікування динаміка змін ШППХ не досягла статистично значущого рівня. При цьому у групах з додатковим застосуванням спіронолактону та його комбінації з триметазидином реєструвалось достовірне та однакове за величиною зменшення ШППХ через 6 місяців лікування на $0,30 \pm 0,05$ м/с з подальшим зниженням через 12 місяців на $0,50 \pm 0,07$ м/с в порівнянні з вихідними значеннями ($p < 0,05$).

Таблиця 6.3.2.

Зміни показників центральної гемодинаміки та пружно – еластичного стану артерій під впливом додаткового призначення спіронолактону, ($M \pm m$)

Показник	Вихідні значення	6-місячне лікування	12-місячне лікування
САТ в аорті, мм рт.ст.	140,6 $\pm$ 3,0	136,8 $\pm$ 3,2	134,5 $\pm$ 2,9*
ДАТ в аорті, мм рт.ст.	80,3 $\pm$ 2,2	82,5 $\pm$ 2,3	80,9 $\pm$ 1,6
ПАТ в аорті, мм рт.ст.	60,4 $\pm$ 2,4	54,3 $\pm$ 2,0*	53,5 $\pm$ 2,2*
ШППХ, м/с	9,4 $\pm$ 0,2	9,1 $\pm$ 0,1*	8,9 $\pm$ 0,2*
ІЖА, ум. од.	23,2 $\pm$ 3,1	17,5 $\pm$ 2,9*	9,3 $\pm$ 2,2**
КІМ, см	1,10 $\pm$ 0,01	1,07 $\pm$ 0,02*	1,05 $\pm$ 0,02*

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ в порівнянні з вихідними значеннями

Показник ІЖА, що характеризує локальну жорсткість аорти, достовірно знижувався в усіх групах лікування як через 6 місяців, так і через 12 місяців спостереження. Найбільш виразне зменшення показника ІЖА відбувалось у групі С - в 2,5 рази ($p < 0,001$) та у групі С+Т – в 3,5 рази ($p < 0,0001$) на відміну від групи базисного лікування, де зниження ІЖА в 2,2 рази від вихідного показника було меншим в кількісному відношенні ($p < 0,05$).

При оцінці величини показника КІМ у групах лікування С та С+Т було досягнуто статистично значимого зниження через 6 та 12 місяців спостереження. В групі хворих, що отримували базисне лікування, зменшення величини КІМ на $0,05 \pm 0,01$ мм відмічалось лише через 12 місяців.

Таблиця 6.3.3.

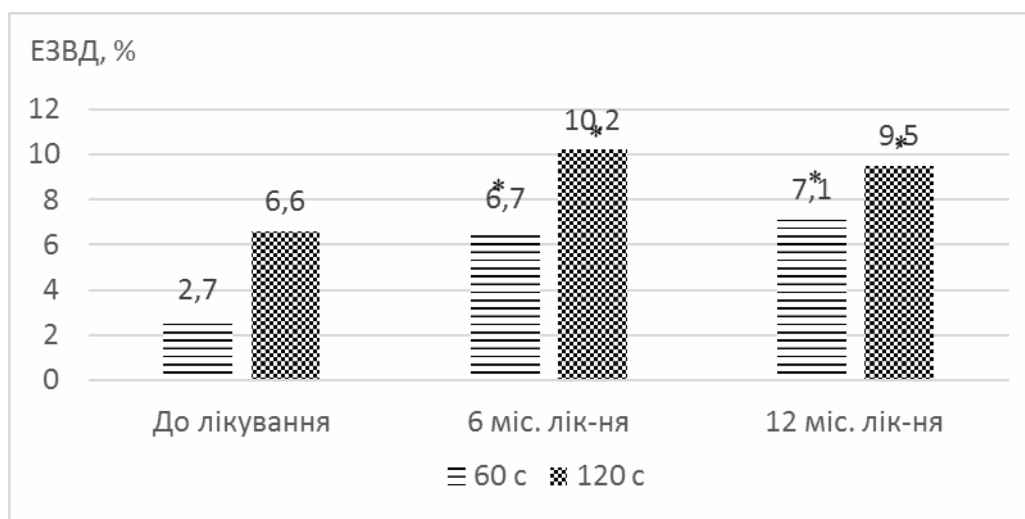
Зміни показників центральної гемодинаміки та пружно – еластичного стану артерій під впливом додаткового призначення комбінації спіронолактону з триметазидином, ($M \pm m$)

Показник	Вихідні значення	6-місячне лікування	12-місячне лікування
САТ в аорті, мм рт.ст.	$136,2 \pm 2,6$	$132,8 \pm 2,5$	$130,1 \pm 2,0^*$
ДАТ в аорті, мм рт.ст.	$77,3 \pm 1,8$	$79,9 \pm 1,6$	$78,5 \pm 1,9$
ПАТ в аорті, мм рт.ст.	$58,5 \pm 1,9$	$53,3 \pm 1,8^*$	$52,5 \pm 2,2^*$
ШППХ, м/с	$9,5 \pm 0,2$	$9,2 \pm 0,1^*$	$9,0 \pm 0,2^*$
ІЖА, ум. од.	$28,0 \pm 4,4$	$17,4 \pm 3,9^*$	$7,9 \pm 1,4^{**}$
КІМ, мм	$1,10 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,02^*$	$1,00 \pm 0,01^*$

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ в порівнянні з вихідними значеннями

Вазомоторна функція ендотелію, що оцінювалась за ступенем ЕЗВД, при первинному обстеженні була співставною у групах порівняння та коливалась у межах 2,7 % – 3,1 % – 3,1 % на 60 с реактивної гіперемії, зростаючи до 6,6 % – 7,3 % – 7,8 % через 120 с (рис.6.3.1, 6.3.2, 6.3.3).

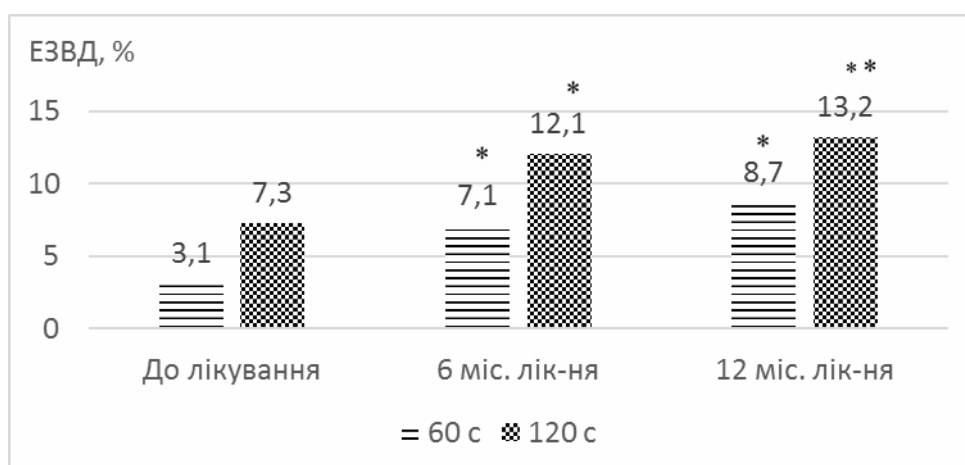
Найбільш виразні позитивні зрушення ЕЗВД спостерігались на ранніх етапах реактивної гіперемії: через 6 місяців базисного лікування відмічався приріст ступеня ЕЗВД на 4 % від вихідного рівня при оцінці на перших 60 с, тобто в 2,5 рази, та залишався сталим до 12 місяця лікування (рис. 6.3.1). Ступінь зростання ЕЗВД на 120 с на тлі базисного лікування був дещо меншим та складав 3,8 % від вихідного рівня через 6 місяців лікування та змінювався несуттєво через 12 місяців спостереження.



Примітка: * — $p < 0,05$ в порівнянні з вихідними значеннями

Рисунок 6.3.1. Вплив базисного лікування на судинно - рухову функцію ендотелію хворих з ХСНЗФВ

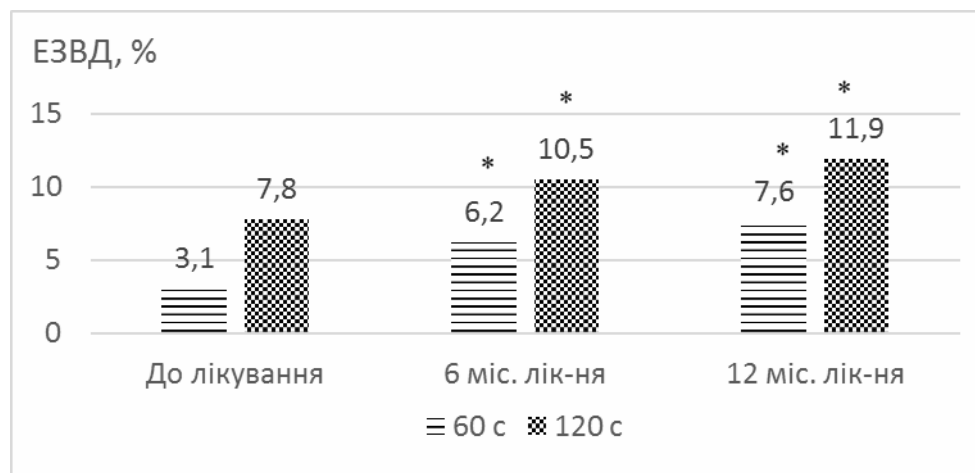
На тлі лікування в групі С виявлено зростання ЕЗВД $> 10\%$ на 120 с реактивної гіперемії як через 6, так і через 12 місяців лікування, приріст становив 4,8 та 5,9 % відповідно в порівнянні з вихідним значенням, що складало 7,3 % (рис.6.3.2).



Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ в порівнянні з вихідними значеннями

Рисунок 6.3.2. Вплив додаткового застосування спіронолактону на судинно - рухову функцію ендотелію хворих з ХСНЗФВ

Додаткове застосування спіронолактону в комбінації з триметазидином демонструвало подібний вплив на ЕЗВД, як і в разі доповнення базисного лікування лише спіронолактоном (рис. 6.3.3).



Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ в порівнянні з вихідними значеннями

Рисунок 6.3.3 Вплив додаткового застосування спіронолактону та триметазидину на судинно - рухову функцію ендотелію хворих з ХСНЗФВ

Аналіз впливу лікування на ступінь зростання ЕЗВД через 12 місяців спостереження виявив достовірне зростання частки хворих, у яких ступінь ЕЗВД досягав значень більше 10 %, у групі додаткового застосування спіронолактону – 80 % (24 хворих) в порівнянні з 20 % (6 хворих) при первинному обстеженні ($\chi^2=21,60$; $p < 0,01$) та у 70 % (21 хворий) в порівнянні з 20 % (6 хворих) при первинному обстеженні у групі додаткового застосування спіронолактону в комбінації з триметазидином ($\chi^2=15,15$; $p < 0,01$). Водночас достовірного зростання частки хворих з ЕЗВД > 10 % у групі базисного лікування не було зареєстровано ($\chi^2=1,00$; $p > 0,05$). Таким чином, запропоновані схеми лікування з включенням спіронолактону здійснювали кількісно більш

виразний вплив на функцію судинного ендотелію в порівнянні з базисною терапією.

6.4. Динаміка функціонального стану нирок під впливом лікування

Вихідні середні величини креатиніну не перевищували нормативні значення у обстежених хворих та складали $88,0 \pm 2,7$ мкмоль/л у групі Б, $78,1 \pm 3,1$ мкмоль/л у групі С та $86,2 \pm 3,2$ мкмоль/л у групі С+Т. Однак, вихідні значення ШКФ були зниженими у хворих усіх груп (табл. 6.4.1). Так, І стадію ХХН зі значеннями ШКФ >90 мл/хв/1,73 м² при первинному обстеженні виявлено у 3 хворих (10,0 %) групи Б, та з однаковою частотою близько 7 % у хворих в групах С та С+Т.

Таблиця 6.4.1

Зміни функціонального стану нирок під впливом лікування

Показник	Група Б		Група С		Група С+Т	
	Вихідні	12 міс.	Вихідні	12 міс.	Вихідні	12 міс.
Креатинін, мкмоль/л	$88,0 \pm 2,7$	$85,2 \pm 3,4$	$78,1 \pm 3,1$	$76,3 \pm 2,2$	$86,2 \pm 3,2$	$83,4 \pm 2,9$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$69,2 \pm 2,9$	$72,0 \pm 2,8$	$69,5 \pm 2,8$	$68,2 \pm 2,8$	$62,1 \pm 2,4$	$77,0 \pm 2,6^{**}$
ХХН І ст., к-сть хворих	3	5	2	2	2	5
ХХН ІІ ст., к-сть хворих	18	20	22	22	14	23
ХХН ІІІ ст., к-сть хворих	9	5	6	6	14	2

Примітка: ** — $p < 0,001$ в порівнянні з вихідними значеннями показника відповідної групи

У обстежених хворих груп Б та С найчастіше реєстрували II стадію ХХН зі значеннями ШКФ в межах 60 - 89 мл/хв/1,73 м²: у 18 хворих (60,0 %) в групі Б, у 22 хворих (73,0 %) в групі С. Водночас у хворих групи С+Т з однаковою частотою виявляли ХХН II та III стадій (у 14 хворих - 46,5 % відповідно). Показник ШКФ в межах 30 - 59 мл/хв/1,73 м² з однаковою частотою виявляли у хворих групи Б (30 %) та групи С (20 %).

За допомогою дисперсійного аналізу за Фрідманом вивчали вплив різних видів лікування на функціональний стан нирок, зокрема на показник ШКФ, що розраховувався за формулою СКД-EPI. Під впливом лікування були встановлені певні розбіжності в динаміці показника ШКФ (рис. 6.4.1, 6.4.2, 6.4.3). В групі Б достовірних змін ШКФ через 12 місяців лікування не було зареєстровано, що відображалось у наступному розподілі хворих на стадії ХХН: I стадію виявляли у 5 (16,5 %) хворих, II ст. – у 20 (67,0 %), III ст. – у 5 хворих (16,5 %), що суттєво не відрізнялось від вихідного розподілу (табл. 6.4.1).

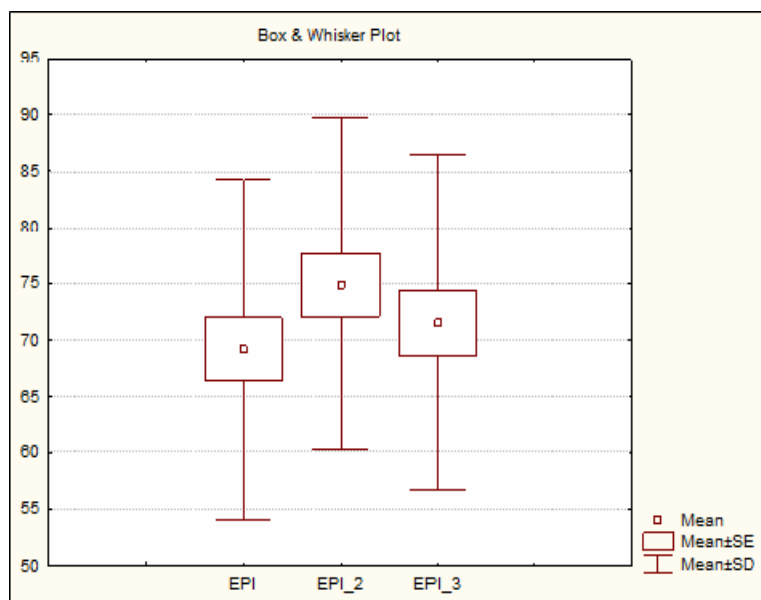


Рисунок 6.4.1 Зміни ШКФ за СКД-EPI через 6 (EPI_2) та 12 (EPI_3) місяців базисного лікування.

В групі С середні значення креатиніну та ШКФ не досягали статистично значущих змін та відповідно розподіл хворих за стадіями ХХН залишався незмінним, як через 6 місяців спостереження, так і через 12 місяців (табл. 6.4.1, рис.6.4.2).

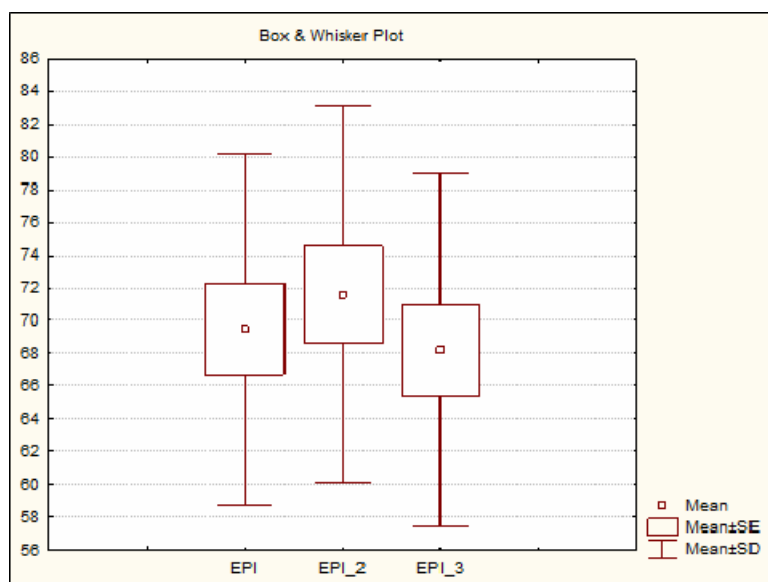


Рис. 6.4.2. Зміни ШКФ за CKD-EPI через 6 (EPI_2) та 12 (EPI_3) місяців лікування з додаванням 25 мг спіронолактона

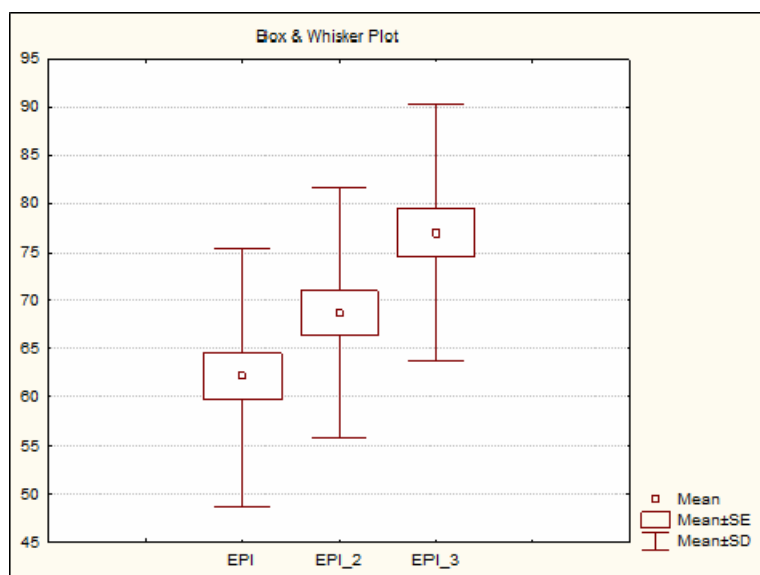


Рис. 6.4.3 Зміни ШКФ за CKD-EPI через 6 (EPI_2) та 12 (EPI_3) місяців лікування з додаванням спіронолактона та триметазидину

Водночас в групі С+Т реєструвалось зростання ШКФ через 6 міс лікування з $62,1 \pm 2,4$ до $68,7 \pm 2,1$ мл/хв/ м^2 та через 12 місяців до $77,0 \pm 2,6$ мл/хв/ м^2 , що досягало статистично достовірної різниці ($p < 0,001$). Ця позитивна динаміка ШКФ відобразилась у збільшенні частки хворих з І ст. та ІІ ст. ХХН ($\chi^2 = 5,71$; $p < 0,05$) та у відповідному зменшенні кількості хворих з ІІІ стадією ХХН через 12 місяців лікування ($\chi^2 = 12,27$; $p < 0,01$).

Таким чином, застосування дисперсійного аналізу продемонструвало наявність відмінностей у впливі різних схем лікування на функціональний стан нирок. Вірогідне зростання швидкості клубочкової фільтрації (на $14,9 \pm 0,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) виключно при додатковому призначенні спіронолактону в комбінації з триметазидином засвідчує позитивний вплив триметазидину на функціональний стан нирок.

Основні положення та результати цього розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином / Л. М. Єна, В. О. Ярош, О. Г. Гаркавенко, І. В. Мудрук, Г. М. Христофорова // Sciences of Europe. – 2017. – № 11 (11), Vol. 2. – С. 89–95. *(Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистично проаналізовано та узагальнено отримані дані, написано статтю та підготовлено до друку).*
2. Єна Л. М. Аналіз впливу терапії спіронолактоном та його комбінації з триметазидином на динаміку клінічної симптоматики та параметрів морфо-функціонального стану серця хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // ScienceRise: Medical

Science. – 2016. – № 12 (8). – С. 57–63. *(Автором проаналізовано літературні джерела, проведено загально-клінічне та інструментальне обстеження хворих, статистично проаналізовано отримані дані, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).*

3. Єна Л. М. Спіронолактон та його комбінація з триметазидином у лікуванні хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Матеріали VI Національного конгресу геронтологів і геріатрів України «Проблемы старения и долголетия», (Київ, 19 - 21 жовт. 2016 р. – К., 2016. – Т. 25 (прилож.) - С. 64. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, статистичний аналіз даних, сформулювала текст тез та підготувала стендову доповідь).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пандемічне поширення синдрому ХСН пов'язують в першу чергу з постарінням населення та успіхами в лікуванні гострої патології, що призводять до збільшення тривалості життя хворих. Вагомий внесок в цій динаміці належить АГ – найбільш значущому популяційному фактору ризику ХСН зі збереженою фракцією викиду [106, 177]. На відміну від ХСН зі зниженою ФВ, ХСНЗФВ превалює в старечомі віці та становить 55 - 70 % у структурі ХСН серед осіб старше 65 років [64, 86]. Це пов'язано зі значною поширеністю АГ в популяції людей літнього віку і обумовлює превалювання в структурі ХСНЗФВ «гіпертензивного фенотипу» [33, 109, 150].

Результати чисельних досліджень свідчать про позитивний вплив антигіпертензивних препаратів – блокаторів РААС та β -блокаторів – на клінічний перебіг та прогноз ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Водночас у хворих з АГ та ХСНЗФВ за результатами проведених досліджень CHARM-preserved (кандесартан), PER – CHF (периндоприл), I – preserved (ірбесартан) на противагу систолічній ХСН використання нейро-гуморальних модуляторів не покращувало прогноз хворих, а призводило лише до покращення клінічного статусу та зниження рівнів госпіталізації з приводу декомпенсації ХСНЗФВ [61, 119, 123, 184]. Серед причин невдалих результатів терапевтичних впливів слід відзначити відсутність всебічного уявлення про патогенетичні механізми розвитку ХСНЗФВ, патофізіологічну гетерогенність цього синдрому, високу частоту коморбідних станів [50, 51, 56, 58, 150].

Доказана висока ефективність антагоністів МР в терапії ХСН зі зниженою ФВ зумовила інтерес до вивчення цієї групи препаратів при ХСНЗФВ, враховуючи їхній вплив на регрес ГЛШ, антифібротичну, протизапальну, антиоксидантну дію [102, 135]. Разом з тим, за результатами дослідження TOPCAT антагоніст МР спіронолактон не призводив до зниження смертності. Неоднозначність отриманих результатів залишила відкритим

питання про доцільність його використання в лікуванні хворих з ХСНЗФВ [139].

Серед інших перспективних шляхів фармакотерапії ХСНЗФВ, і це підкреслено в рекомендаціях з ХСН (2016 р.), чинне місце посідають регулятори енергетичного метаболізму міокарда, зокрема триметазидин [143]. Позитивні результати, які включають вплив на клінічний перебіг, зниження рівнів госпіталізації та загальної смертності отримані виключно для ХСН зі зниженою ФВ. Щодо ХСН зі збереженою ФВ існують лише поодинокі роботи [13, 179].

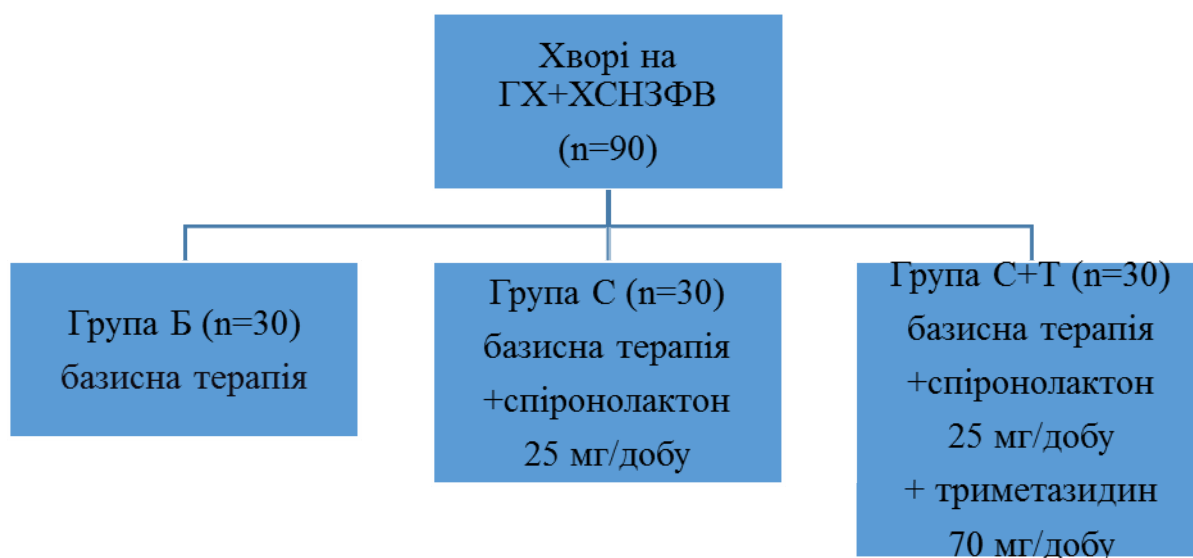
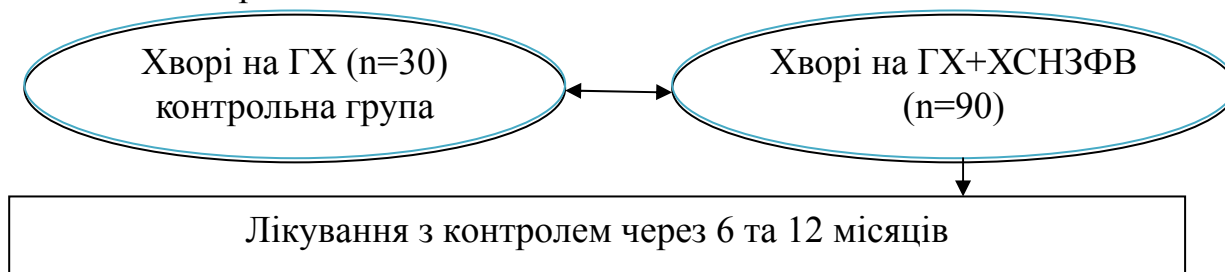
Мета нашого дослідження полягала у покращенні результатів лікування хворих на ГХ, ускладнену ХСНЗФВ, на основі встановлення особливостей структурно-функціонального стану серця, магістральних артерій, системної гемодинаміки, циркадного ритму АТ, судинно-рухової функції ендотелію в поєднанні з клінічною симптоматикою та їх динамікою під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином в порівнянні з базисним лікуванням.

Завдання дослідження полягало, по-перше, у визначенні особливостей патогенетичних механізмів розвитку синдрому ХСНЗФВ у хворих на ГХ в похилому віці та виявленні мішеней лікування і, по-друге, встановлення клінічної ефективності та патогенетичної обґрунтованості терапії з включенням спіронолактону та його поєднання з триметазидином.

В дослідження було включено 132 пацієнта віком від 60 - 74 років (середній вік $68,7 \pm 1,2$ року) з ГХ II стадії, АГ 1 - 3-го ступенів, що знаходились на лікуванні у відділенні клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» з 2013 по 2016 роки. Діагноз ГХ та ХСН верифіковано згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів з діагностики та лікування АГ та ХСН [1, 4, 122]. Оскільки, окрім клінічної симптоматики,

необхідною умовою для діагностики синдрому ХСН є визначення Nt-proМНУП, 12 пацієнтів, у яких цей показник був нижчим за регламентований рівень >125 пг/мл, були виключені з дослідження.

Нижче приводиться дизайн дослідження.



Метою нашого лікування було досягнення цільових рівнів АТ у всіх групах. Проводилась корекція антигіпертензивної терапії зі зменшенням дозувань гіпотензивних препаратів, окрім спіронолактону, з метою подальшої оцінки впливу препарату на показники структурно-функціональної перебудови серця і судин.

Групу контролю склали 30 хворих на неускладнену ГХ: чоловіків – 11 (36,7 %), жінок – 19 (63,3 %), середній вік - $67,7 \pm 1,4$ роки. Досліджувану групу склали 90 хворих на ХСН: чоловіків – 25 (27,8%), жінок – 65 (72,2%), середній вік – $69,6 \pm 1,5$ року, серед яких 80 % з II ФК за NYHA, 20 % - з III ФК за NYHA. Групи були співставними за віком та статтю ($p > 0,05$).

Для вирішення поставлених в дисертаційній роботі задач усім хворим проведено загальноклінічне обстеження, визначались антропометричні показники, здійснено анкетування з використанням Міннесотського опитувальника якості життя для хворих з ХСН, оцінку переносимості фізичних навантажень (тест 6-хвилинної ходьби). Серед інструментальних обстежень виконувались ЕКГ, трансторакальна ЕхоКГ з тканинною доплерографією, добове моніторування АТ, дуплексне сканування сонних артерій для оцінки їх діаметру та товщини комплексу інтима-медіа, неінвазивне дослідження пружно - еластичних параметрів артерій з визначенням центрального аортального тиску, розрахункової ШППХ, проба на ЕЗВД. Досліджували плазмові рівні Nt-proMНУП, розраховували ШКФ за формулою СКD – EPI. Опрацювання та аналіз отриманих даних здійснено з використанням параметричних та непараметричних методів статистичного аналізу, регресійного, ROC та дисперсійного аналізів за допомогою програмного забезпечення «Statistica 6.1» for Windows.

Однією з клінічних характеристик хворих на ГХ, що ускладнилась ХСНЗФВ, є зниження толерантності до фізичного навантаження. При визначенні дистанції 6-хвилинної ходьби як показника ФК ХСН встановлено II ФК за NYHA з відповідними значеннями пройденої дистанції $368,6 \pm 5,3$ м та III ФК за NYHA - $249,3 \pm 12,6$ м ($p < 0,001$). Виявлено, що в міру зростання ФК зменшується дистанція ходьби та погіршується якість життя хворих з ХСНЗФВ, в найбільшій мірі за рахунок фізичної складової.

У хворих на ХСНЗФВ в порівнянні з пацієнтами з неускладненою ГХ виявлено вірогідно підвищену плазмову концентрацію Nt-proMНУП - $249,5 \pm 36,4$ пг/мл проти $86,1 \pm 15,7$ пг/мл. Слід зазначити, що в жодного хворого з неускладненою ГХ рівень натрійуретичного пропептиду не перевищував нормативних значень. Рівні натрійуретичного пропептиду підвищуються в міру зростання тяжкості ХСН, що засвідчує його кореляція з дистанцією 6-хвилинної ходьби ($r = -0,23$; $p < 0,05$), за значеннями якої і визначався ФК за NYHA [37].

Для хворих з ХСНЗФВ характерним є більш тривалий перебіг ГХ та недостатній контроль АТ. Так, тривалість ГХ у групі хворих з ХСНЗФВ становила $(14,1 \pm 0,9)$ років, що вдвічі перевищувало тривалість ГХ у групі контролю - $(6,4 \pm 0,8)$ років, ($p < 0,001$). Про недостатній контроль АТ свідчать підвищені рівні офісного АТ, що були зафіксовані у 93,3 % хворих з ХСНЗФВ, на відміну від 70 % пацієнтів з ГХ ($\chi^2 = 11,2$, $p < 0,01$). Значення САТ у групі ХСНЗФВ складала $154,3 \pm 1,4$ мм рт.ст., перевищуючи цільові на 10,2 %, в порівнянні з $145,5 \pm 2,3$ мм рт.ст. у хворих з ГХ, що були вищими цільових лише на 3,9 % ($p < 0,01$). Значення ДАТ становили $88,4 \pm 1,0$ та $84,7 \pm 1,5$ мм рт.ст. відповідно, хоча були достовірно вищими у хворих з ХСНЗФВ. Про більшу тяжкість ГХ у хворих з ХСНЗФВ засвідчує і більш високий рівень пульсового АТ у брахіальній артерії, який в середньому по групі склав $65,9 \pm 2,5$ мм рт.ст., що на 9,5 % вище, ніж у групі ГХ ($p < 0,05$).

У хворих на ХСНЗФВ за результатами добового моніторування АТ виявлено достовірне підвищення середньодобових, денних та нічних значень САТ в порівнянні з групою контролю. На відміну від значень офісного ДАТ, що не перевищували рекомендовані границі у хворих груп порівняння, значення ДАТ при ДМАТ дещо перевищували рекомендовані у хворих обох груп. Реєструвались вищі значення середньодобового пульсового АТ у хворих на ХСНЗФВ ($63,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. порівняно з $54,9 \pm 1,4$ мм рт.ст. у хворих на ГХ,

$p < 0,05$), що розглядається як один із факторів серцево-судинного ризику. Таким чином, у хворих на ХСНЗФВ зареєстровано недостатній контроль АТ за даними як офісного вимірювання, так і ДМАТ.

Ці дані є свідченням того, що недостатній контроль АТ є значимим фактором розвитку ХСНЗФВ. В результаті проведеного нами кореляційного аналізу не було встановлено взаємозв'язку між дистанцією шестихвилинної ходьби та рівнем офісного АТ в діапазоні до $154,3 \pm 1,4$ мм рт.ст., що свідчить про відсутність лімітуючого впливу підвищеного АТ на фізичну активність пацієнтів з початковими стадіями ХСН. Разом з тим, зниження толерантності до фізичного навантаження корелювало з рівнем АТ при врахуванні тривалості АГ ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

Недостатній контроль офісного АТ у хворих на ХСН сполучається з підвищеною варіабельністю САТ та ДАТ, прискоренням ранкового підйому САТ, недостатнім ступенем нічного зниження САТ. Відомо, що для хворих з ХСНЗФВ характерним є підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень в порівнянні з хворими на неускладнену ГХ. Підвищена варіабельність та недостатнє зниження САТ асоціюється з порушенням діастолічної функції ЛШ у хворих з ХСНЗФВ [71, 137].

При вивченні добового профілю АТ встановлено, що нормальний циркадний ритм АТ реєструвався в 2 рази частіше у хворих з неускладненою ГХ порівняно з ХСНЗФВ (40,0 та 17,8 % відповідно, $\chi^2 = 11,8$; $p < 0,01$). Серед патологічних типів з найбільшою частотою виявляли криву за типом «non-dipper». В групі хворих на ХСНЗФВ будь-які відхилення добового індексу САТ виявили у 54 (60,0 %) осіб, ДАТ - у 37 (41,1 %), водночас серед пацієнтів на неускладнену ГХ - у 13 (43,3 %) та 6 (20,0 %) відповідно. Частка хворих з відхиленнями ДІ САТ при порівнянні досліджуваних груп не відрізнялась, в той час як відхилення ДІ ДАТ реєстрували вдвічі частіше у хворих з ХСНЗФВ ($\chi^2 = 4,4$; $p < 0,05$). Хворим на ХСНЗФВ притаманна висока частота (82,2 %)

порушень циркадного ритму АГ з домінуванням патологічного типу «non-dipper» [38, 183].

Отримані дані проведеного дослідження вказують на те, що недостатній контроль АТ є вагомим чинником розвитку ХСН як зі збереженою, так і зі зниженою ФВ ЛШ, що засвідчують також дані літератури. Зокрема, в дослідженні за участю 1191 пацієнта похилого віку з АГ протягом 9 років спостереження зафіксовано 123 випадки розвитку ХСН, з яких ХСНЗФВ діагностували у 67 пацієнтів, у решти – ХСН зі зниженою ФВ [141]. За даними Olmsted County та Фремінгемського досліджень поширеність АГ у хворих з ХСН перевищувала 50 %. Однак, атрибутивний ризик АГ відрізнявся в залежності від статі та коливався від 59 % у жінок до 13 % у пацієнтів чоловічої статі [147].

Враховуючи значимість ГЛШ за концентричним типом у розвитку ХСНЗФВ, численні дослідження націлені на вивчення структурно-функціонального, метаболічного та електричного ремоделювання серця як основи розвитку діастолічної дисфункції, що є невід'ємною складовою ХСНЗФВ [9, 28, 117]. При проведеному порівняльному аналізі показників морфофункціонального стану серця хворих з неускладненою ГХ та ГХ, що ускладнилась ХСНЗФВ, було встановлено, що досліджувані групи найбільш виразно відрізнялись за величинами ММ ЛШ. Так, цей показник у хворих з ХСНЗФВ на 42,3 г перевищував значення групи порівняння та складав $266,7 \pm 14,2$ г проти $224,4 \pm 12,3$ г ($p < 0,05$). ІММ ЛШ також був достовірно вищим у хворих з ХСНЗФВ ($133,4 \pm 3,3$ та $115,7 \pm 6,1$ г/м², $p < 0,05$). При врахуванні нормативних значень ІММ ЛШ відповідно до статі було встановлено відсутність гендерних розбіжностей: перевищення середніх значень становило 27,2 % у чоловіків ($146,3 \pm 4,2$ г/м² при ХСНЗФВ проти $114,7 \pm 5,8$ г/м² при неускладненій ГХ) та на 24,3 % у жінок ($128,3 \pm 2,9$ г/м² проти $103,2 \pm 6,0$ г/м², відповідно). Таким чином, для хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ

характерним є більший ступінь ГЛШ та вища частота її виявлення - у 93,3 % пацієнтів з ХСН в порівнянні з 33,3 % у групі контролю ($\chi^2=47,7$; $p<0,01$).

Встановлено співставні розміри та об'ємні показники, що характеризують порожнину ЛШ в систолу та діастолу. Не відрізнялись у досліджуваних групах товщина задньої стінки ЛШ та розрахунковий показник відносної товщини стінки ЛШ. Слід зауважити, що товщина МШП у хворих з ХСНЗФВ в середньому по групі склала $12,7\pm0,2$ мм проти $11,2\pm0,4$ мм у групі контролю ($p<0,001$), що зумовлено більшою частотою виявлення S-подібного потовщення МШП у хворих з ХСНЗФВ.

При аналізі за типом ремоделювання ЛШ у хворих на неускладнену ГХ встановлено превалювання концентричного ремоделювання, що виявлялось у 6 разів частіше, ніж у хворих на ХСНЗФВ ($p<0,01$). Водночас у групі ХСНЗФВ переважав концентричний тип ГЛШ, що реєструвався у 68,9 % обстежених хворих. За частотою виявлення ексцентричного типу ГЛШ вірогідних відмінностей не встановлено. Згідно даних дослідження LIFE, найбільш несприятливим з огляду на розвиток ускладнень та смертності у хворих з АГ є концентричний тип ГЛШ [81]. Навіть, в когорті осіб без наявних серцево-судинних захворювань в результаті 8-річного спостереження виявлено, що концентричний тип ГЛШ обумовлює гірший прогноз порівняно з іншими типами ремоделювання ЛШ [104].

Обов'язковою складовою в діагностиці ХСНЗФВ є підтвердження наявності діастолічної дисфункції методом доплерЕхоКГ. Хоча показник співвідношення максимальних швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А) був на 5,7 % нижчим порівняно з групою контролю ($0,87\pm0,04$ проти $0,92\pm0,06$ ум. од.), достовірних міжгрупових відмінностей не встановлено.

При аналізі часових параметрів ДФ найбільш виражені відмінності виявлено в тривалості часу ізоволюмічної релаксації (IVRT). Так, IVRT в групі

ХСНЗФВ перевищував верхню межу нормальних значень, що становить <110 мс, і був на 29,4 мс (на 34,7 %) довшим порівняно з показником IVRT у групі з ГХ. Ще більш виражені відмінності виявлено при аналізі коригованого показника IVRT/RR — подовження зростало на 45,6 %. При оцінці іншого часового показника ДД — часу сповільнення потоку раннього наповнення (DT) — у групі хворих з ускладненою ГХ встановлено подовження $DT > 220$ мс у кожного другого хворого (49 хворих – 54,4 %), тоді як у хворих на неускладнену ГХ – вдвічі рідше (у 7 хворих – 23,3 %). Коригований показник DT/RR демонстрував подібні відмінності у досліджуваних групах з більш виразним збільшенням вказаного параметру у хворих із ХСНЗФВ. Слід зазначити, що у решти хворих значення цього показника знаходились близько граничних меж.

В сучасних міжнародних та національних рекомендаціях як глобальний показник ДД розглядається співвідношення E/E' , при аналізі значень якого виявлено більш виражені міжгрупові відмінності [4, 143]. У хворих на неускладнену ГХ цей показник знаходився в межах нормальних значень (<9 ум.од.) та становив $6,1 \pm 0,4$ ум.од. В той же час він був достовірно підвищений (на 75,4 %) у хворих з ХСНЗФВ - $10,7 \pm 0,5$ ум.од.

Було проведено розподіл хворих за типом порушення ДФ з урахуванням даних трансмітрального кровотоку та тканинної доплерографії. Загалом у 30 % (9 хворих) на ГХ не зареєстровано порушень діастолічної функції, частка осіб з порушенням релаксації сягала 70 % (21 пацієнт). В той же час у 74,4 % (67 пацієнтів) з групи ХСНЗФВ реєструвався тип порушення релаксації, у 23,6 % - псевдонормалізація.

За даними різних досліджень поширеність ДД ЛШ у хворих з АГ коливається від 34 до 72 % та виступає незалежним фактором серцево-судинної та загальної смертності [42, 47]. Abhayaratna W. P. та співавтори (2006) в ролі предикторів ДД виділили старший вік, цукровий діабет, ожиріння, АГ та ІМ в

анамнезі. Водночас у хворих зі збереженою ФВ наявність ДД асоціювала з більшим ступенем ГЛШ, розширенням ЛП, підвищенням концентрації циркулюючого МНУП та погіршенням якості життя, що дозволяє віднести таких пацієнтів до групи високого кардіоваскулярного ризику [42]. Це співпадає з нашими даними, що засвідчують встановлені кореляції між маркером ДД (E/E') та дистанцією 6-хвилинної ходьби, кількістю балів за МОЯЖ.

Збільшення розмірів лівого передсердя розглядають як закономірний наслідок існуючих порушень ДФ - підвищення кінцево-діастолічного тиску наповнення ЛШ призводять до гіперфункції та дилатації ЛП. У групі хворих з ХСНЗФВ розміри ЛП на 9,2 % перевищували значення в контрольній групі ($p < 0,05$). При цьому ступінь розбіжностей при аналізі об'ємного показника був більш показовим та складав 29,3 % (індекс ОЛП в групі контролю – $20,8 \pm 1,5$ мл/м² проти $29,8 \pm 1,6$ мл/м² у групі ХСНЗФВ). Більша чутливість об'ємного параметру визначила рекомендації щодо його використання для оцінки гіпертрофії/дилатації ЛП [142]. Встановлений зв'язок між зростанням в крові концентрації Nt-proМНУП, що відображає тяжкість серцевої недостатності, та збільшенням розмірів ЛП ($r = 0,43$, $p < 0,02$).

Важливою характеристикою важкості хворих з ХСНЗФВ є наявність та ступінь легеневої гіпертензії, що визначалась скринінговим ЕхоКГ методом [119]. У всіх хворих із неускладненою ГХ значення САТ в легеневій артерії не перевищували верхню границю норми. У хворих на ГХ, ускладнену ХСН, значення САТ_{ЛА} по групі були на 37,3% вищими порівняно із хворими контрольної групи ($28,0 \pm 1,6$ мм рт.ст. проти $20,4 \pm 1,3$ мм рт.ст., $p < 0,001$). При цьому у 30 % хворих групи ХСНЗФВ реєструвалась легенева гіпертензія 1-го ступеня. Підвищення тиску в легеневій артерії свідчить про включення в патогенетичну ланку прогресування серцевої недостатності і правого шлуночка, що є прогностично несприятливим маркером, оскільки вираженість

ЛГ з одночасним збільшенням розмірів ПШ асоціюють зі зростанням смертності [82]. У хворих із ХСНЗФВ розміри ПШ були вірогідно більшими порівняно з групою ГХ та становили $30,6 \pm 0,6$ проти $29,1 \pm 0,6$ мм ($p < 0,05$). При індивідуальному аналізі в разі наявності серцевої недостатності більш ніж у половини хворих значення ПШ виходили за верхню границю нормальних значень.

В результаті проведеного кореляційного аналізу встановлено, що поглиблення діастолічної дисфункції за показником E/E' асоціює з підвищенням $\text{SAT}_{\text{ЛА}}$ ($r = 0,24$, $p < 0,05$) та погіршенням функціонального стану — зростанням ФК ХСН ($r = 0,22$, $p < 0,05$). Зростання $\text{SAT}_{\text{ЛА}}$ в свою чергу поєднувалось з розширенням ПШ ($r = 0,32$, $p < 0,01$). В досліджуваній нами групі хворих з ХСН має місце паралелізм між зростанням рівня Nt-proMНУП і порушенням діастолічної функції ЛШ, розширенням лівого передсердя, що є взаємопов'язаними параметрами, котрі характеризують важкість та прогресування ХСНЗФВ [37].

Хворим із АГ притаманний розвиток ендотеліальної дисфункції, що виступає важливою патогенетичною ланкою у формуванні ХСНЗФВ [167]. У хворих з ХСНЗФВ реєструвалось зменшення ЕЗВД в 3,1 рази в порівнянні з неускладненою ГХ. Особливістю порушень вазомоторної функції у хворих на ХСН є торпідний характер реакції з майже цілковитою відсутністю фізіологічного збільшення діаметру брахіальної артерії в перші 60 с реактивної гіперемії ($2,35 \pm 0,65$ %) та частковим її відновленням на пізніх етапах — наступні 120 с ($7,32 \pm 0,46$ %) [16]. Частота порушення функції судинного ендотелію у хворих з ХСН складала 100 % , в той час як у хворих з ГХ — 40 % ($\chi^2 = 63,53$; $p < 0,01$).

Ступінь ендотеліальної дисфункції зростає з підвищенням ФК ХСН. Підтвердженням цьому слугує обернений зв'язок між ступенем вазодилатації та ФК ($r = -0,38$; $p < 0,01$), а також сумарною кількістю балів згідно Міннесотського

опитувальника ($r=-0,40$; $p<0,01$) та пряма залежність ЕЗВД з дистанцією шестихвилинної ходьби ($r=0,37$; $p<0,01$). Була виявлена тенденція між зниженням ступеня ЕЗВД та зростанням рівня натрійуретичного пропептиду ($r = -0,30$, $p<0,1$). Нами встановлено зв'язок між тривалістю АГ та ступенем ЕЗВД ($r = -0,26$; $p<0,05$). Погіршення ендотеліальної функції відбувається паралельно зі збільшенням ІММ ЛШ ($r= -0,25$; $p<0,05$), товщини МШП ($r = -0,35$; $p<0,01$) та зростанням ригідності аорти – прискоренням ШППХ ($r= -0,20$; $p<0,05$). У хворих на ХСНЗФВ порушення судинно-рухової функції ендотелію асоціює з погіршенням пружно-еластичних властивостей артерій, зростанням ступеню ГЛШ та збільшенням розмірів ЛП. Про погіршення шлуночково – артеріальної взаємодії внаслідок зростання жорсткості міокарда свідчать дані дослідження AGES-Reykjavik (Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study), де за допомогою МРТ аорти встановлено, що підвищена ригідність аорти асоціюється зі збільшенням ступеню ГЛШ незалежно від значень АТ [54].

Виявлено зворотній зв'язок між віком та величиною приросту діаметру плечової артерії ($r=-0,2$; $p<0,05$), що кореспондує з даними літератури [36]. Відомо, що фізіологічний процес старіння супроводжується гістологічними змінами в стінках артерій, передусім в медіальному та внутрішньому шарах. Ендотеліальні клітини іншими змінюють свій розмір і форму, їх функція прогресивно погіршується. Відзначається потовщення внутрішнього шару, відокремлення ендотеліальних клітин від гладком'язових, що виступає значущим чинником розвитку ЕД [88].

Поряд з віком важливим фактором формування ЕД у осіб похилого віку з ХСН виступають метаболічні порушення, зокрема вуглеводного та пуринового обміну. Свідченням цього є зворотній кореляційний зв'язок між ступенем ЕЗВД і концентрацією в крові глюкози ($r = -0,23$; $p<0,05$) та сечової кислоти ($r = -0,25$; $p<0,05$). Виявлені нами зв'язки засвідчують певний внесок метаболічних факторів у формування ЕД при ХСНЗФВ.

При вивченні пружно-еластичних характеристик аорти встановлено прискорення ШППХ у хворих з ХСНЗФВ ($9,5 \pm 0,1$ м/с в порівнянні з $8,2 \pm 0,2$ м/с у хворих контрольної групи, $p < 0,001$), достовірне зростання пульсового тиску в аорті на 19,5 %, підвищення локальної аортальної жорсткості – ІЖА - на 79,5 %. Одержані дані свідчать про зростання жорсткості магістральних артерій еластичного типу. Одним з механізмів її формування виступає потовщення комплексу інтима-медіа: товщина КІМ у хворих на ГХ складала $0,92 \pm 0,02$ мм в порівнянні з хворими на ХСНЗФВ $1,04 \pm 0,02$ мм ($p < 0,001$).

За даними Tokitsu T., Yamamoto E. (2016), значення ПАТ (визначення проводилось за допомогою приладу з плечо – гомілковим розташуванням датчиків) в діапазоні нижче 45 мм рт.ст. та вище 75 мм рт.ст. мали найбільш несприятливий вплив на розвиток серцево-судинних ускладнень у хворих з ХСНЗФВ та були представлені у формі U- та J-подібних кривих. В той час як розвиток власне коронарних подій в залежності від величини ПАТ, мав лінійну залежність з найбільшою частотою у хворих на ХСНЗФВ з найвищими значеннями ПАТ. Автори також встановили прямий кореляційний взаємозв'язок між величиною центрального ПАТ та ШППХ, а також індексом ударного об'єму ЛШ. Водночас рівні гломерулярної фільтрації та гемоглобіну мали зворотні кореляції з величиною ПАТ. При цьому найвищу плазмову концентрацію МНУП реєстрували у хворих, що мали відхилення ПАТ від діапазону 45 - 74 мм рт.ст в ту чи іншу сторону. Представлені дані дозволяють розглядати значення центрального ПАТ в якості показника для стратифікації ризику та прогнозу у хворих з ХСНЗФВ. [165].

Негативна кореляційна залежність між ШППХ та ЕЗВД ($r = -0,2$; $p < 0,05$), що була виявлена при аналізі сукупної вибірки, засвідчує взаємозв'язок між погіршенням ендотеліальної функції та пружно – еластичних властивостей аорти. Системне запалення, що розвивається не тільки при серцево - судинній патології, а й у процесі фізіологічного старіння є тригером ендотеліальної та

мікровазкулярної дисфункції [82, 167]. ЕД виступає важливим чинником підвищення жорсткості артеріальних судин еластичного типу. Поряд зі змінами судинного ендотелію важливу роль у формуванні ригідності аорти як важливого екстракардіального чинника розвитку ХСНЗФВ, при старінні і АГ відіграє зменшення в стінці аорти вмісту еластичних волокон, їх витонщення, розщеплення та фрагментація на тлі збільшеного вмісту колагенових волокон, базальної речовини та відкладання кальцію [70]. В свою чергу, збільшення жорсткості аорти призводить до прискорення ШППХ, наростання амплітуди і тривалості відбитої хвилі сприяє зростанню САТ і ПАТ. Цей механізм принципово важливий з точки зору формування ГЛШ – центрального морфологічного субстрату розвитку ХСНЗФВ. Навантаження тиском асоціює з порушенням люзітропної функції серця - сприяє сповільненню релаксації міокарда [53, 70].

12-місячне лікування в трьох паралельних групах - базисної терапії, додаткового призначення спіронолактону 25 мг/добу та його комбінації з триметазидином 35 мг двічі на добу – супроводжувалось позитивною динамікою з боку клінічної симптоматики, показників ТФН та якості життя. При проведенні тесту шестихвилинної ходьби було встановлено достовірне збільшення пройденої дистанції в усіх групах лікування вже через 6 місяців лікування: в кількісному відношенні приріст був співставним - в групі спіронолактону на 36 ± 9 м, його комбінації з триметазидином - на 34 ± 6 м, в групі базисного лікування - 22 ± 8 м. В послідуєчому дистанція 6-хвилинної ходьби продовжувала зростати і через 12 місяців зростала у групі С на 49 ± 4 м та у групі С+Т на 55 ± 8 м, демонструючи достовірні відмінності порівняно з групою базисного лікування (26 ± 9 м). Покращення функціонального стану хворих з вірогідним зменшенням середніх значень ФК за NYHA на 40 % відбувалось лише за умов додаткового застосування триметазидину, що реєструвалось через 12 місяців лікування. При індивідуальному аналізі

спостерігалось зростання частки пацієнтів з I ФК (відбувся перехід 9 пацієнтів з II у I ФК) та зменшення кількості пацієнтів з III ФК на 75 %. При цьому додавання спіронолактону до базисної терапії демонструвало лише тенденцію до зниження середніх значень ФК на 10 % від вихідного рівня як через 6, так і через 12 місяців лікування.

Покращення якості життя хворих з ХСНЗФВ відмічалось в усіх групах через 6 та 12 місяців лікування. Зменшення кількості балів згідно Міннесотського опитувальника через 6 місяців на 27,7 % зареєстровано в групі спіронолактону та на 24,2 % в разі додавання триметазидину, що було співставним при порівнянні зазначених груп. Тоді як застосування базисної терапії призводило до зниження балів на 15,4 % в порівнянні з вихідними значеннями ($p < 0,05$).

Отримані позитивні зміни функціонального стану та якості життя хворих при лікуванні з додаванням спіронолактону та його комбінації з триметазидином частково можуть бути пов'язані з додатковим зниженням АТ під впливом терапії.

В усіх трьох групах спостерігалось достовірне зниження рівнів як офісного АТ, так і показників добового моніторування АТ. Зниження АТ відбувалось в усіх групах вже через 6 місяців лікування, однак більш виразні зміни реєстрували через 12 місяців. Базисна терапія та терапія з включенням спіронолактону та триметазидину призводили до статистично значущого зниження офісного САТ та ДАТ вже через 6 місяців лікування. Однак, додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином здійснювало більш виразний вплив щодо зниження показників САТ і через 12 місяців лікування (на $21,5 \pm 2,8$ мм рт.ст. та на $18,1 \pm 2,5$ мм рт.ст. відповідно проти $14,6 \pm 2,0$ мм рт.ст. у групі базисного лікування, $p < 0,05$). Відомий антигіпертензивний ефект спіронолактона був підтверджений даними

дослідження PARAMOUNT у хворих з резистентною АГ – додаткове зниження САТ на 12,6 мм рт.ст. [68].

Зниження офісного АТ супроводжувалось зниженням середньоденного АТ, відновленням циркадного ритму АТ, зменшенням швидкості ранкового приросту САТ. Всі види терапії призводили до збільшення кількості пацієнтів з фізіологічним профілем АТ. При застосуванні базисного лікування впродовж 12 місяців відбувалось зменшення частки хворих з патологічними профілями АТ, однак вказані зміни були статистично незначущі ($\chi^2=2,50$; $p>0,05$). Водночас додатковий прийом спіронолактону призводив до достовірного збільшення частки *dippers* та зменшення частки *non-dippers* ($\chi^2=4,44$; $p<0,05$). В групі лікування з використанням спіронолактону та триметазидину спостерігались ще більш виразні зміни, що відображалось у зростанні ДІ САТ, що перевищив 10 % в середньому по групі та становив через 12 місяців лікування $11,9\pm1,2$ %, що зумовлено зростанням частки *dippers* ($\chi^2=5,55$; $p<0,05$) та несуттєвим збільшенням *over-dippers*.

Суттєві розбіжності в залежності від типу лікування виявлено з боку морфо-функціональної перебудови серця. Регрес ГЛШ відбувався у всіх групах, але найбільш виразні зміни ІММ ЛШ зареєстровано на тлі додаткового призначення спіронолактону на 8,8 % ($11,2\pm3,7$ г/м², $p<0,001$) та його комбінації з триметазидином на 11,0 % ($14,7\pm4,1$ г/м², $p<0,001$) порівняно з базисною терапією – на 3,9 % ($5,0\pm2,1$ г/м², $p<0,05$). Вища ефективність при застосуванні спіронолактону та його комбінації з триметазидином відображалась також у динаміці змін об'єму лівого передсердя (ІОЛП зменшувався на 13,6 % у групі С та 15,0 % у С+Т на противагу відсутності достовірних змін у групі Б 2,8 %). Слід зазначити, що частка хворих з ІОЛП>34 мл/м² у групі базисного лікування становила 20 % при первинному обстеженні та залишалась незмінною під впливом 6-ти та 12 –місячного лікування. На відміну від групи С, де реєструвалось зменшення частки хворих зі збільшеним ІОЛП з 66,7 % до 40,0

% через 6 місяців лікування ($\chi^2=4,28$; $p<0,05$) та до 26,7 % через 12 місяців лікування ($\chi^2=9,64$; $p<0,001$). Схожі за динамікою зміни відмічено у групі С+Т, де ІОЛП >34 мл/ м² реєструвався у 33,3 % хворих при первинному обстеженні та виявлявся лише у 16,7 % хворих через 6 місяців лікування ($\chi^2=2,22$; $p>0,05$), зменшуючись до 6,7 % через 12 місяців лікування ($\chi^2=6,67$; $p<0,001$).

Регрес ГЛШ супроводжувався покращенням діастолічної функції ЛШ: показник E/E' достовірно зменшувався у групі С на 21,5 % ($2,3\pm0,8$ ум.од.), у С+Т на 25,7 % ($2,8\pm0,5$ ум.од.) та на 11,4 % ($1,2\pm0,7$ ум.од.) у групі Б ($p>0,05$) через 12 місяців лікування. Це поєднувалось зі скороченням тривалості інтервалу DT на $24,9\pm8,5$ мс ($p<0,05$) у групі С, на $20,9\pm6,8$ мс у С+Т ($p<0,001$) та $10,3\pm5,0$ мс у групі Б ($p<0,05$).

Важливим результатом лікування було зменшення САТ у легеневій артерії: на $4,6\pm2,1$ мм рт.ст. у групі С ($p<0,05$), на $4,2\pm1,8$ мм рт.ст. у групі С+Т ($p<0,05$) на противагу $1,6\pm1,5$ мм рт.ст. у групі Б ($p>0,05$). Якщо до лікування 1 ст. ЛГ реєструвався у третини хворих з ХСНЗФВ у групах, що лікувались спіронолактоном та його комбінацією з триметазидином, то через 12 місяців лікування відмічалась повна нормалізація рівня САТ у легеневій артерії.

На відміну від базисної терапії додаткове призначення спіронолактона та його комбінації з триметазидином призводило до покращення функціонального стану аорти: розрахункова ШППХ кількісно однаково знижувалась (на $0,50\pm0,07$ м/с), зменшувався індекс жорсткості аорти (на 59,9 % та 71,7 %, відповідно). Це частково можна пов'язати зі зворотнім розвитком судинної гіпертрофії. Товщина КІМ в разі використання С та С+Т достовірно зменшувалась вже через 6 місяців лікування, за умов базисної терапії – через 12 міс.

Закономірним наслідком покращення пружно-еластичних властивостей аорти було достовірне зниження САТ та ПАТ в аорті через 12 місяців лікування, що відбувалось виключно під впливом додаткового призначення

спіронолактону та його комбінації з триметазидином: з $140,6 \pm 3,0$ до $134,5 \pm 2,9$ мм рт.ст. та з $60,4 \pm 2,4$ до $53,5 \pm 2,2$ мм рт.ст. відповідно у групі С; з $136,2 \pm 2,6$ до $130,1 \pm 2,0$ мм рт.ст. та з $58,5 \pm 1,9$ до $52,5 \pm 2,2$ мм рт.ст. у групі С+Т; на відміну від групи Б – $142,6 \pm 2,4$ до $139,3 \pm 3,2$ мм рт.ст. та з $59,7 \pm 3,0$ до $58,1 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($p > 0,05$).

Ці дані співзвучні з дослідженнями, що засвідчують вплив спіронолактону на морфологічний субстрат підвищеної жорсткості аорти [170]. Щодо впливу триметазидину, то дослідження проведені у хворих на ГХ з ХСНЗФВ, але в більш старшій віковій групі – (75-89 років), також продемонстрували виразне зниження локальної аортальної жорсткості за ІЖА [6].

Зростання ЕЗВД під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином було суттєво більшим і супроводжувалось її нормалізацією у 80 % та у 70 % хворих ($\chi^2=21,60$; $p < 0,01$; $\chi^2=15,15$; $p < 0,01$ відповідно) на противагу від групи, що отримувала базисну терапію – у 23,3 % хворих ($\chi^2=1,00$; $p > 0,05$).

Таким чином, включення спіронолактону та його комбінації з триметазидином до базисної терапії ХСН дозволяє досягти більш виразного зростання толерантності до фізичного навантаження, покращити якість життя хворих з ХСН. Про патогенетичну обґрунтованість такої терапії засвідчують позитивні зрушення в центральних ланках патогенезу ХСН: нормалізація центрального аортального тиску, регресу ГЛШ та зменшення виразності ДД, зниження підвищеного тиску в легеневій артерії, покращення пружно-еластичних властивостей судин та функціонального стану судинного ендотелію.

Проведеним аналізом встановлено, що приєднання триметазидину до спіронолактону поєднувалось з більш виразним покращенням перебігу ХСН - вірогідним зменшенням ФК за NYHA на $0,40 \pm 0,01$ ум.од. з переходом 66,7 %

хворих в менший ФК за НУНА. Також спостерігалось достовірне зростання швидкості клубочкової фільтрації (на $14,9 \pm 0,8$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) виключно при сумісному використанні спіронолактону з триметазидином, що засвідчує позитивний вплив триметазидину на функціональний стан нирок. Ця позитивна динаміка ШКФ відобразилась у збільшенні частки хворих з I ст. ($\chi^2=1,46$; $p>0,05$) та II ст. ХХН ($\chi^2=5,71$; $p<0,05$ відповідно) в порівнянні з вихідним розподілом та відповідним зменшенням кількості хворих з III стадією ХХН через 12 місяців лікування ($\chi^2=12,27$; $p<0,01$), що є свідченням позитивного впливу триметазидину на функціональний стан нирок у хворих з ХСНЗФВ.

ВИСНОВКИ

На основі дослідження структурно-функціонального стану серця та артерій, системної гемодинаміки, рівнів мозкового натрійуретичного пропептиду, функціонального стану та якості життя хворих похилого віку з ГХ та ХСН зі збереженою ФВ II-III ФК за NYHA та їх змін на тлі лікування з додатковим використанням спіронолактону та його комбінації з триметазидином вирішено актуальну задачу кардіології – покращення лікування хворих з ХСН зі збереженою ФВ.

1. Більша тривалість АГ на тлі недостатнього її контролю призводить до розвитку ХСН зі збереженою ФВ та виступає, поряд з віком, чинником погіршення толерантності до фізичного навантаження (г з віком $-0,50$, $p<0,05$ та з дистанцією 6-хвилинної ходьби $-0,37$; $p<0,05$).

В порівнянні з хворими на неускладнену ГХ у хворих з ХСН реєструються більш високі рівні офісного, середньодобового, денного та нічного АТ, швидкості ранкового підйому АТ. Частота порушень циркадного ритму АТ складає 60 % в разі неускладненої ГХ та 82,2 % в разі ХСНЗФВ ($\chi^2=11,8$, $p<0,01$) з домінуванням патологічного типу циркадного ритму non-dipper в обох групах.

2. Концентрична гіпертрофія є переважним типом структурної перебудови ЛШ хворих з ХСН зі збереженою ФВ (68,9 %), концентричне ремоделювання - у хворих з неускладненою ГХ 43,4 % ($\chi^2=13,7$; $p<0,01$). Збільшення ІММ ЛШ при ХСНЗФВ в порівнянні з неускладненою ГХ ($133,4\pm3,3$ г/м² та $115,7\pm6,1$ г/м², $p<0,05$) поєднується зі зростанням індексу об'єму ЛП ($29,8\pm1,6$ мл/м² та $20,8\pm1,5$ мл/м², $p<0,05$), виразністю діастолічної дисфункції за E/E' ($10,7\pm0,5$ ум.од та $6,1\pm0,4$ ум.од., $p<0,001$), підвищенням САТ в легеневій артерії ($28,0\pm1,6$ мм рт.ст проти $20,4\pm1,3$ мм рт.ст., $p<0,001$) та розвитком легеневої гіпертензії 1 ступеня в 30,5 % хворих з ХСНЗФВ.

3. Для хворих з ХСН зі збереженою ФВ в порівнянні з неускладненою ГХ характерно достовірне зростання системної артеріальної жорсткості (підвищення ПАТ на $12,4 \pm 0,5$ мм рт.ст.), регіональної (прискорення ШППХ на $1,30 \pm 0,04$ м/с) та локальної аортальної жорсткості (збільшення індексу жорсткості аорти на 44,2 %). Збільшення індексу жорсткості аорти асоціює зі скороченням дистанції 6-хвилинної ходьби ($r = -0,23$; $p < 0,05$).

Поглиблення ендотеліальної дисфункції у хворих з ХСН – зменшення ЕЗВД в 3,1 рази в порівнянні з неускладненою ГХ – відбувається паралельно зі збільшенням ІММ ЛШ ($r = -0,25$; $p < 0,05$) та прискоренням ШППХ ($r = -0,20$; $p < 0,05$). Значимість ендотеліальної дисфункції в формуванні синдрому ХСНЗФВ засвідчує зв'язок ЕЗВД з ФК за NYHA ($r = -0,38$; $p < 0,01$), з дистанцією 6-хвилинної ходьби та концентрацією Nt-proМНУП ($r = 0,37$; $p < 0,01$ та $r = -0,30$; $p < 0,1$ відповідно). Зниження ЕЗВД пов'язано з метаболічними порушеннями – гіперурикемією ($r = -0,25$; $p < 0,05$) та гіперглікемією ($r = -0,23$; $p < 0,05$).

4. Клінічна ефективність 12-місячного лікування з додатковим застосуванням спіронолактону та його комбінації з триметазидином порівняно з базисною терапією виражалась у достовірно більшому прирості дистанції шестихвилинної ходьби (на 13,4 %, 15,1 % та 6,8 % відповідно), зменшенні балів за Міннесотським опитувальником якості життя хворих з ХСН (на 11,8% та 8,2 % відповідно). Це сполучалось зі зниженням офісного і середньоденного АТ, відновленням циркадного ритму АТ, зменшенням швидкості ранкового приросту САТ.

5. Додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином призводило до більш суттєвого зменшення ІММ ЛШ (на $11,2 \pm 3,7$ та $14,7 \pm 4,1$ г/м², відповідно) порівняно з базисною терапією - на $5,0 \pm 2,1$ г/м² ($p < 0,05$). Більший регрес ГЛШ на тлі лікування з включенням спіронолактона та його комбінації з триметазидином, на відміну від базисної терапії, супроводжувався достовірним зменшенням індексу об'єму ЛП (на

4,7±1,2 мл/м² та 4,4±1,1 мл/м²), покращенням діастолічної функції ЛШ (зменшення E/E' на 2,3±0,8 та 2,8±0,5 ум. од.), зниженням САТ_{ЛА} (на 4,6±2,1 та 4,2±1,8 мм рт.ст.).

6. На відміну від базисної терапії додаткове призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином призводило до достовірного зниження систолічного та пульсового АТ в аорті, покращенням функціонального стану аорти: розрахункова ШППХ кількісно однаково знижувалась (на 0,50±0,07 м/с), зменшувався індекс жорсткості аорти (на 59,9 % та 71,7 %, відповідно).

Зростання ступеня ЕЗВД під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином було більш суттєвим і супроводжувалось її нормалізацією у 80 % та у 70 % хворих ($\chi^2=21,60$; $p<0,01$; $\chi^2=15,15$; $p<0,01$ відповідно) на противагу базисній терапії – лише у 23,3 % хворих ($\chi^2=1,00$; $p>0,05$).

7. Приєднання триметазидину до спіронолактону поєднувалось з виразним покращенням перебігу ХСН – вірогідним зменшенням ФК за NYHA на 0,40±0,01 ум.од. з переходом 66,7 % хворих в менший ФК за NYHA. Достовірне зростання швидкості клубочкової фільтрації (на 14,9±0,8 мл/хв/1,73 м²) виключно при сумісному використанні спіронолактону з триметазидином засвідчує позитивний вплив триметазидину на функціональний стан нирок.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування спіронолактону в дозуванні 25 мг/добу в доповненні до базисної терапії хворих похилого віку з ГХ, ускладненою ХСН зі збереженою ФВ, обґрунтовується більш виразним покращенням толерантності до фізичного навантаження, якості життя, забезпеченням ефективного контролю АТ з відновленням його циркадного ритму, регресом ГЛШ, покращенням діастолічної функції ЛШ, зниженням систолічного АТ в легеневій артерії, покращенням пружно-еластичних властивостей аорти, нормалізацією функції судинного ендотелію.

2. Спільне використання триметазидину (70 мг/добу) з спіронолактоном (25 мг/добу) на тлі базисної терапії дозволяє зменшити ФК за NYHA, покращити функціональний стан нирок, що обґрунтовує його використання у хворих з більш високим ФК серцевої недостатності, та за умов зниженої швидкості клубочкової фільтрації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артеріальна гіпертензія. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – К., 2012. – 107 с.
2. Василенко В. А. Вплив спіронолактону на трансмітральний діастолічний кровоплин і перебіг хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. А. Василенко // Запорозький медичний журнал. – 2015. – № 5 (92). – С. 9–12.
3. Ватутин Н. Т. Рекомендации 2014 года по ведению пациентов с высоким артериальным давлением. Доклад the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / Н. Т. Ватутин, Е. В. Ещенко, Ю. П. Гриценко // Практична ангіологія. – 2014. – № 1. – С. 5–20.
4. Воронков Л. Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Дод. 1. – 43 с.
5. Воронков Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого возраста / Л. Г. Воронков // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 107–111.
6. Грушовська В. М. Структурно-функціональний стан серця, магістральних артерій у хворих старечого віку на артеріальну гіпертензію з хронічною серцевою недостатністю під впливом антигіпертензивної та метаболічної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. кардіологія / Грушовська В. М. – К., 2012. – 22 с.
7. Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
8. Долженко М. Н. Эхокардиография у больных сердечной недостаточностью / М. Н. Долженко, С. В. Поташев. – Донецк, 2011. – 216 с.

9. Дядык А. И. Патогенез гипертрофии левого желудочка сердца у больных артериальными гипертониями / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, И. А. Лебедь [и др.] // Кардиология. – 1995. – № 1. – С. 59–63.
10. Ена Л. М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния / Л. М. Ена, В. О. Артеменко, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. - № 3-4 – 2013. – С. 112 – 121.
11. Ена Л. М. Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в пожилом и старческом возрасте: обзор / Л. М. Ена, В. О. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 3–4. – С. 18–28.
12. Єна Л. М. Аналіз впливу терапії спіронолактоном та його комбінації з триметазидином на динаміку клінічної симптоматики та параметрів морфо-функціонального стану серця хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 12 (8). – С. 57–63.
13. Єна Л. М. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної та метаболічної терапії / Л. М. Єна, В. М. Грушовська // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 90–96.
14. Єна Л. М. Морфо-функціональний стан серця та показники центральної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю в похилому віці / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : матеріали міжнародної наук.-практ. конф., (Львів, 26–27 груд. 2014 р.). – Львів, 2014. – С. 52–54.
15. Єна Л. М. Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом

додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином / Л. М. Єна, В. О. Ярош, О. Г. Гаркавенко, І. В. Мудрук, Г. М. Христофорова // Sciences of Europe. – 2017. – № 11 (11), Vol. 2. – С. 89–95.

16. Єна Л. М. Ендотеліальна дисфункція і її взаємозв'язок із морфофункціональним станом серця та артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Серце і судини. – 2016. – № 3 (55). – С. 71–76.

17. Єна Л. М. Морфофункціональний стан серця у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Кардиология: от науки к практике. – 2016 – № 2 (21). – С. 19–30.

18. Єна Л. М. Спіронолактон та його комбінація з триметазидином у лікуванні хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Матеріали VI Національного конгресу геронтологів і геріатрів України, Київ, 19 - 21 жовтня 2016 р. - Проблемы старения и долголетия – Т. 25 (приложение) - С. 64.

19. Жарінов О. Й. Нейрогуморальні «мішені» для лікування хронічної серцевої недостатності [Електронний ресурс] // Мистецтво лікування. – Режим доступу : <http://m-l.com.ua/?aid=266>.

20. Коваленко В. М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький [та співавт.] // Аналітично-статистичний посібник. – К., 2013. – 239 с.

21. Коваленко В. М. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації

«Асоціація фахівців з ехокардіографії» / В. М. Коваленко, Ю. І. Іванів, М. М. Долженко [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 359 – 34 с.

22. Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. – К. : Морион, 2009. – 376 с.

23. Крахмалова Е. О. Эхокардиография в диагностике легочной гипертензии / Е. О. Крахмалова // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – № 1. – С. 6–14.

24. Лапач С. Н. Статистические методы в медико – биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К., 2001. – 408 с.

25. Матова Е. А. Артериальная гипертензия и сердечная недостаточность // Артериальная гипертензия у особых категорий больных. – К., 2009. – С. 206–255.

26. Москаленко В. Ф. Біостатистика / В. Ф. Москаленко, О. П. Гульчій, М. В. Голубчиков [та ін.] ; за ред. В. Ф. Москаленка. – К. : Книга плюс, 2009. – 184 с.

27. Ощепкова Е. В. Принципы профилактики нарушений мозгового кровообращения // Здоров'я України. – 2006. – № 23–24. – С. 16–17.

28. Радченко Г. Д. Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 4 (12). – С. 82–90.

29. Ратова Л. Г. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике / Л. Г. Ратова, В. В. Дмитриев, С. Н. Толпыгина, И. Е. Чазова // Consilium Medicum.-2001.- №13 (приложение).

30. Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А. Н. Рогоза, М. В. Агальцов, М. В. Сергеева. – Н. Новгород : ДЕКОМ, 2005. – 64 с.

31. Розендорфф К. Основы кардиологии. Принципы и практика / К. Розендорфф– 2-е изд. – Львів, 2007. – 1060 с.
32. Свищенко Е. П. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана [Електронний ресурс] / Е. П. Свищенко, Е. А. Матова, Л. А. Мищенко // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 2 (22). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/28839>.
33. Свищенко Е. П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Свищенко Е. П., Коваленко В. Н. – К. : Либідь, 2002. – С. 12–52.
34. Сіренко Ю. М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення в практиці лікаря – кардіолога [Електронний ресурс] / Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д. // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 4 (6). – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/10136>.
35. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Х. Фейгенбаум. – 5-е изд. – М. : Видар, 1999. – 496 с.
36. Шишкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315–319.
37. Ярош В. О. Взаємозв'язок між рівнем мозкового натрійуретичного пропептиду та морфофункціональним станом серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – № 3 (39). – С. 89–93.
38. Ярош В. О. Добове моніторування артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, Л. М. Єна // Український медичний часопис. – 2016. – № 6 (116). – С. 86–89.

39. Ярош В. О. Оцінка якості життя хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, В. О. Артеменко // X ювілейна південно-українська науково-практична конференція, матеріали науково-практичної конференції, Одеса, 9 квітня 2015 р., С. 50.

40. Ярош В. О. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та без такої / В. О. Ярош // Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування : матеріали конф., (Київ, 12–13 листоп. 2015 р.). – С. 173–174.

41. Ярош В. О. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // «Сучасні аспекти геронтології та гериатрії: від теорії до практики», матеріали науково-практичної конференції та школи з міжнародною участю, Київ, 26 - 27 травня 2014 р., С. 107 - 108.

42. Abhayaratna W. P. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey / W. P. Abhayaratna, T. H. Marwick, W. T. Smith, N. G. Becker // Heart. – 2006. – Vol. 92 (9). – P. 1259–1264.

43. Abramov D. The impact of extra cardiac comorbidities on pressure volume relations in heart failure and preserved ejection fraction / D. Abramov, K.-L. He, J. Wang [et al.] // Journal of Cardiac Failure. – 2011. – Vol. 17 (7). – P. 547–555.

44. Achong N. Evolution and outcome of diastolic dysfunction / Achong N., Wahi S., Marwick T.H. // Heart. – 2009. – Vol. 95 (10). – P. 813–818. doi: 10.1136/hrt.2008.159020.

45. Ageenkova O. A. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by

oscillometry / O. A. Ageenkova, M. A. Purygina // Vascular Health and Risk Management. – 2011. – Vol. 7. – P. 649–656.

46. Akiyama E. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction / E. Akiyama, S. Sugiyama, Y. Matsuzawa [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60, № 18. – P. 1778–1786.

47. Aljaroudi W. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W. Aljaroudi, M. C. Alraies, C. Halley [et al.] // Circulation – 2012. – Vol. 125 (6). – P. 782–788.

48. Anand I. S. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial / I. S. Anand, T. S. Rector, J. G. Cleland [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2011. – № 5. – P. 569–577.

49. Assoumull R. G. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart failure / R. G. Assoumull, D. J. Penell, S. K. Prasad // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 8. – P. 985–992.

50. Ather S. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction / S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – P. 998–1005.

51. Becher P. M. Challenging aspects of treatment strategies in heart failure with preserved ejection fraction: «Why did recent clinical trials fail?» / P. M. Becher, N. Fluschnik, S. Blankenberg [et al.] // World J. Cardiol. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 544–554.

52. Beckett N. S. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher [et al.] The HYVET Study Group. // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 18. – P. 1887–1898.

53. Bell V. Influence of vascular function and pulsatile hemodynamics on cardiac function / V. Bell, G. F. Mitchell // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 580.

54. Bell V. Relations between aortic stiffness and left ventricular structure and function in older participants in the Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study [Electronic resource] / V. Bell, S. Sigurdsson, J. J. Westenberg [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 8, № 4. – <https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCIMAGING.114.003039>

55. Borlaug B. A. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction / B. A. Borlaug, V. Melenovsky, S. D. Russell [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, no. 20. – P. 2138–2147.

56. Braunstein J. B. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure / J. B. Braunstein, G. F. Anderson, G. Gerstenblith [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42 (7). – P. 1226–1233.

57. Brilla C. G. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / C. G. Brilla, R. C. Funck, H. Rupp // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102 (12). – P. 1388–1393.

58. Butler J. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions / J. Butler, G. Fonarow, M. Zile [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2, Issue 2. – P. 97–112.

59. Celermajer D. S. Non-invasive detection of mediated brachial artery vasodilatation in human subjects / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Circulat. Res.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

60. Cheng J. M. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review / J. M. Cheng, K. M. Akkerhuis, L.C. Battes [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 1350–1362.

61. Cleland J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study / J. Cleland, M. Tendera, J. Adamus [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2338–2345.
62. Costello-Boerrigter L. C. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction / L. C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, M. M. Redfield [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 345–353.
63. Dharmendrakumar A. Left Atrial Volume Index Predictive of Mortality Independent of Left Ventricular Geometry in a Large Clinical Cohort With Preserved Ejection Fraction / A. Dharmendrakumar, C. Lavie, R. Milani [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2011. – Vol. 86, Issue 8. – P.730–737.
64. Dhingra A. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / A. Dhingra, A. Garg, S. Kaur [et al.] // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2014. – Vol. 11. – P. 354–365.
65. Di Napoli P., Barsotti A. Prognostic relevance of metabolic approach in patients with heart failure / P. Di Napoli, A. Barsotti // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15 (8). – P. 883–892.
66. Duca F. Cardiac extracellular matrix is associated with adverse outcome in patients with chronic heart failure / F. Duca, C. Zotter-Tufaro, A. A. Kammerlander // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19, Issue 4. – P. 502–511.
67. Edelmann F. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial / F. Edelmann, R. Wachter, A. Schmidt [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, Issue 8. – P. 781–791.
68. ElGuindy A. M. ALDO-DHF & Paramount / A. M. ElGuindy // *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* – 2012 (2). – P. 12–14.

69. Erdei T. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group / T. Erdei, O. A. Smiseth, P. Marino, A. G. Fraser // *Eur. J. Heart Fail.* –2014. –Vol. 16, № 12. – P. 1345–1361.
70. Faber M. The human aorta. Part V. Collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta / M. Faber, G. Moller-Hou // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1952. – Vol. 31. – P. 377–382.
71. Fagard R. H. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease / R. H. Fagard, L. Thijs, J. A. Staessen [et al.] // *Blood Press. Monit.* – 2008. – Vol. 13 (6). – P. 325–332.
72. Faggiano P. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature / P. Faggiano, A. D'Aloia, A. Gualeni // *The European Journal of Heart Failure.* – 2004. – Vol. 6. – P. 687–691.
73. Flammer A. J. The Assessment of Endothelial Function – From Research into Clinical Practice / A. J. Flammer, T. Anderson, D. S. Celermajer [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, № 6. – P.753–767.
74. Fonarow G. C. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the Optimize HF registry / G. C. Fonarow, W. G. Stough, W. T. Abraham [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768–777.
75. Formiga F. Predictors of in-hospital mortality present at admission among patients hospitalised because of decompensated heart failure / F. Formiga, D. Chivite, N. Manito [et al.] // *Cardiology.* – 2007. – 108, № 2. – P. 73–78.
76. Franssen C. Relative importance of titin and collagen for myocardial stiffness in metabolic risk-induced heart failure with preserved ejection fraction / C.

Franssen, N. Hamdani, C. A. Ottenheijm, W. J. Paulus / Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 10. – P. E696–E696.

77. Fradley M. G. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study) / M. G. Fradley, M. G. Larson, S. Cheng [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108, № 9. – P. 1341–1345.

78. Fragasso G. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study / G. Fragasso, G. Rosano, S. H. Baek [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 10. – № 163 (3). – P. 320–325.

79. Gaggin H. K. Biomarkers and diagnostics in heart failure / H. K. Gaggin, J. L. Januzzi // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 1832 (12). – P. 2442–2450.

80. Gao D. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure / D. Gao, N. Ning, X. Niu [et al.] // Heart. – 2011. – Vol. 97 (4). – P. 278–286.

81. Gerds E. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study) / E. Gerds, D. Cramariuc, G. de Simone // European Journal of Echocardiography. – 2008. – № 9. – P. 809–815

82. Giamouzis G. Growing Evidence Linking Microvascular Dysfunction With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [Electronic resource] / G. Giamouzis, E. B. Schelbert, J. Butler // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, № 2. – doi: 10.1161/JAHA.116.003259.

83. Goliash G. Outcome in heart failure with preserved ejection fraction: The role of myocardial structure and right ventricular performance [Electronic resource] / G. Goliash, C. Zotter-Tufaro, S. Aschauer [et al.] // PLoS One. – 2015. – doi: 10.1371/journal.pone.0134479.

84. González A. Filling pressure and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction / A. Gonzalez, B. Lopez, R. Querejeta [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, № 6. – P.1418–1424.
85. Gosse P. Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure / P. Gosse, P. Ansoborlo, P. Lemetayer, J. Clementy // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10 (5 Pt 1). – P. 505–510.
86. Guo L. Prevalence and Risk Factors of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Population-Based Study in Northeast China [Electronic resource] / L. Guo, X. Guo, Y. Chang [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2016. – Vol. 13 (8). – <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijerph13080770>
87. Harris R. A. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilation / R. A. Harris, S. K. Nishiyama, D. W. Wray [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1075–1085.
88. Harvey A. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications / A. Harvey, A. C. Montezano, R. A. Lopes [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 659–668.
89. Hawkins N. M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N. M. Hawkins, M. C. Petrie, P. S. Jhund [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 130–139.
90. Heckman G. A. Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities / G. A. Heckman, C. J. Patterson, C. Demers [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. – 2007. – Vol. 2, № 2. – P. 209–218.
91. Hogg K. Neurohumoral pathways in heart failure with preserved systolic function / K. Hogg, J. McMurray // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2005. – Vol. 47, № 6. – P. 357–366.
92. Huijts M. Cognitive impairment in heart failure: results from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart

Failure (TIME-CHF) randomized trial / M. Huijts, R. J. van Oostenbrugge, A. Duits [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 699–707.

93. Ingle L. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk-test in elderly patients with chronic heart failure / L. Ingle, R. J. Shelton., A. S. Rigby [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1742–1751.

94. Ishigaki T. Different Implication of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Those with Reduced Ejection Fraction / T. Ishigaki, T. Yoshida, H. Izumi [et al.] // Echocardiography. – 2015. – № 32 (4). – P. 623–629.

95. Kario K. Blood pressure variability in elderly patients / K. Kario, T. G. Pickering // Lancet. – 2000. – Vol. 355 (9215). – P. 1645–1646.

96. Kindermann I. Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study / I. Kindermann, D. Fischer, J. Karbach [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 404–413.

97. Kitzman D. W. A Randomized Double-Blind Trial of Enalapril in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Effects on Exercise Tolerance and Arterial Distensibility / D. W. Kitzman, W. G. Hundley, P. H. Brubaker [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2010 – Vol. 3 (4). – P. 477–485.

98. Kleinert H. D. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? / H. D. Kleinert, G. A. Harshfield, T. G. Pickering // Hypertension. – 1984. – Vol. 6 (4). – P. 574–578.

99. Komori T. Riser Pattern: Another Determinant of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / T. Komori, K. Eguchi, T. Saito [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). -2016. – 18(10). – P.994 – 999.

100. Komori T. Riser Pattern Is a Novel Predictor of Adverse Events in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction / T. Komori, K. Eguchi, T. Saito [et al.] // *Circ. J.* – 2016. – doi: 10.1253/circj.CJ-16-0740. [Epub ahead of print].

101. Kosmala W. Effect of Aldosterone Antagonism on Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / W. Kosmala, A. Rojek, M. Przewlocka-Kosmala [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, Issue 17. – P. 1823–1834.

102. Kurrelmeyer K. Effects of spironolactone treatment in elderly women with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / K. Kurrelmeyer, Y. Ashton, J. Xu [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2014. – Vol. 20, Issue 8. – P. 560–568.

103. Kristensen S. L. International geographic variation in event rates in trials of heart failure with preserved and reduced ejection fraction / S. L. Kristensen, L. Køber, P. S. Jhund [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 1. – P. 43–53.

104. Krumholz H. V. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study / H. V. Krumholz, M. Larson, D. Levy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 879–884.

105. Lam C. S. Endothelial dysfunction: a pathophysiologic factor in heart failure with preserved ejection fraction / C. S. Lam, D. L. Brutsaert // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. – Vol. 60, № 18. – P. 1787–1789.

106. Lam C. S. P. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C. S. P. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 18–28.

107. Lang R. M. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // *Eur. J. of Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.

108. Levey A. S. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612.
109. Levy D. The progression from hypertension to congestive heart failure/ D. Levy, M. G. Larson, R. S. Vasan [et al.] // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275, № 20. – P. 1557–1562.
110. Lien C. T. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, comorbidities, polypharmacy and treatment dilemmas / C. T. Lien, N. D. Gillespie, A. D. Struthers, M. E. McMurdo // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 91–98.
111. London G. Central blood pressure reduction: a key to organ protection / G. London // *Medicographia.* – 2005. – Vol. 27. – P. 144–147.
112. L. van Heerebeek. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction / L. van Heerebeek., C. P. Franssen, N. Hamdani [et al.] // *Current Heart Failure Reports.* – 2012. – Vol. 9 (4). – P. 293–302.
113. Lv J. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta – analysis / J. Lv, B. Neal, P. Ehteshami [et al.] // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9 (8). – doi: 10.1371/journal.pmed.1001293.
114. Mackenzie I. S. Assessment of arterial stiffness in clinical practice / I. S. Mackenzie, I. B. Wilkinson, J. R. Cockcroft // *QJM: An International Journal of Medicine.* – 2002. – Vol. 95, № 2. – P. 67–74.
115. Maisel A. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, K. Adams [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, № 9. – P. 824–839.
116. Mancia G. Arterial baroreceptor control of blood pressure in man / G. Mancia, G. Grassi, G. J. Bertinieri [et al.] // *Auton. Nerv. Syst.* – 1984. – Vol. 11 (2). – P. 115–124.

117. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] / European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.

118. Marti C. N. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure / C. N. Marti, M. Gheorghiade, A. P. Kalogeropoulos [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 16. – P. 1455–1469.

119. Massie B. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B. Massie, P. Carson, J. McMurray [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2456–2467.

120. McLaughlin V. V. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension / V. V. McLaughlin, S. L. Archer, D. B. Badesch [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 53 (17). – P. 1573–1619.

121. McMannus D. D. Prognostic value of left ventricular end-systolic volume index as a predictor of heart failure hospitalization in stable coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study / D. D. McMannus, S. J. Shah, M. R. Fabi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 190–197.

122. McMurray J. J. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – № 14 (33) – P. 1787–1847.

123. McMurray J. J. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial

/ J. J. McMurray, P. E. Carson, M. Komajda [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 149–156.

124. Mediavilla García J. D. Ambulatory blood pressure monitoring in the elderly [Electronic resource] / J. D. Mediavilla García, F. Jaén Águila, C. Fernández Torres [et al.] // Int. J. Hypertens. – 2012. – doi: 10.1155/2012/548286.

125. Mitchell J. A. Early recognition and treatment of hypertensive heart disease / J. A. Mitchell, H. O. Ventura, M. R. Mehra // Curr. Opin. Cardiol. – 2005. – Vol. 20 (4). – P. 282–289.

126. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A. W. Hoes // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 9. – P. 1137–1146.

127. Munakata M. Clinical usefulness of novel measurement device for pulse wave velocity in human [abstract] / M. Munakata, T. Nunokawa, N. Ito [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19, № 2. – P. 23.

128. Murad K. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implication for management / K. Murad, D. W. Kitzman // Heart Fail. Rev. – 2012. – Vol. 17, № 4–5. – P. 581–588.

129. Nagueh S. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 165–193.

130. Nagueh S. F. 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 / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 277–314.

131. Oghlakian G. O. Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Have We Been Pursuing the Wrong Paradigm? / G. O. Oghlakian // Mayo Clin. Proc. – 2011. – Vol. 86 (6). – P. 531–539

132. O'Sullivan C. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in community-dwelling elderly men and women, aged 60–102 years / C. O'Sullivan C., J. Duggan, N. Atkins, E. O'Brien // *Journal of Hypertension*. – 2003. – Vol. 21 (9). – P.1641–1647.

133. Oudejans I. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests / I. Oudejans, A. Mosterd, J. A. Bloemen [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 518–527.

134. Owan T. E. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T. E. Owan, D. O. Hodge, R. M. Herges [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 251–259.

135. Pandey A. Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients With Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review [Electronic resource] / A. Pandey, S. Garg, S. Matulevicius [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4, Issue 10. e002137. – doi: 10.1161/JAHA.115.002137.

136. Paulus W. J. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W. J. Paulus, C. Tschope, J. E. Sanderson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 20. – P. 2539–2550.

137. Parati G. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32 (7). – P. 1359–1366.

138. Parazon T. Use of the Minnesota Living with Heart Failure Quality of life Questionnaire in Spain / T. Parazon, J. Lupon, B. Conzallz [et al.] // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2004. – Vol. 57 (2). – P. 155–160.

139. Pfeffer M. A. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial / M. A. Pfeffer, B. Claggett, S. F. Assmann [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 34–42.

140. Phan T. T. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency / T. T. Phan, K. Abozguia, G. Nallur Shivu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 402–409.

141. Pierdomenico S. D. Ambulatory blood pressure parameters and heart failure with reduced or preserved ejection fraction in elderly treated hypertensive patients / S. D. Pierdomenico, A. M. Pierdomenico, Coccina F. [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 29 (8). – P. 1001–1007.

142. Pitt B. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M. A. Pfeffer, S. F. Assmann [et al.]; TOPCAT Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1383–1392.

143. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) / P. Ponikowski A. A. Voors, St. D. Anker [et al.] // *Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.

144. Quinones M. A. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of

Echocardiography / M. A. Quinones, C. M. Otto, M. Stoddard [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – Vol. 15. – P. 167–184.

145. Redfield M. M. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study / M. M. Redfield, S. J. Jacobsen, B. A. Borlaug, R. J. Rodeheffer, D. A. Kass // Circulation. – 2005. – Vol. 112, no. 15. – P. 2254–2262.

146. Roger V. L. Epidemiology of heart failure / V. L. Roger // Circ. Res. – 2013. – Vol. 113 (6). – P. 646–659.

147. Roger V. L. Heart Disease and Stroke Statistics-2011 update: a report from the American Heart Association [Electronic resource] / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. – 2011. – № 123 (4). – e18-e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.

148. Rosano G. Metabolic approach to heart failure: The role of metabolic modulators / G. M. C. Rosano, C. Vitale, I. Spoletini // The Egyptian Heart Journal. – 2015. – Vol. 67, Issue 3. – P. 177–181.

149. Ruggiero D. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications / D. Ruggiero, S. Paolillo, G. D. Ratta [et al.] // Monaldi Arch. Chest Dis. – 2013. – Vol. 80, № 3. – P. 106–110.

150. Samson R. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [Electronic resource] / R. Samson, A. Jaiswal, P. V. Ennezat et al. // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – № 5 (1). – doi: 10.1161/JAHA.115.002477.

151. Sanders-van Wijk S. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction / S. Sanders-van Wijk, V. van Empel, N. Davarzani // Eur. J. Heart Fail. – 2015. – Vol. 17 (10). – P. 1006–1014.

152. Segal R. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population / R. Segal, G. Cesana, C. H. Milesi // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30 (1 Pt 1). – P. 1–6.

153. Selvaraj S. Association of serum triiodothyronine with B-type natriuretic peptide and severe left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / S. Selvaraj, I. Klein, S. Danzi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, № 2. – P. 234–239.

154. Shah A. M. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) / A. M. Shah, B. Claggett, N. K. Sweitzer [et al.] // *Trial. Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 740–751.

155. Shah S. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap / S. J. Shah, D. W. Kitzman, B. A. Borlaug [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, Issue 1. – P. 73–90.

156. Sica D. A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Treatment of Hypertension and Heart Failure / D. A. Sica // *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* – 2015. – Vol. 11 (4). – P. 235–239.

157. Sleight P. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study / P. Sleight, J. Redon, P. Verdecchia [et al.] // *J. Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 1360–1369.

158. Steinberg B. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes [Text] / B. Steinberg, X. Zhao, P. Heidenreich [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, Issue 1. – P. 65–75.

159. Staessen J. A. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic

Hypertension in Europe Trial Investigators / J. A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard [et al.] // JAMA. – 1999. – Vol. 282 (6). – P. 539–546.

160. Su M. Y. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF / M. Y. Su, L. Y. Lin, Y. H. Tseng [et al.] // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 991–997.

161. Su Q. Diagnostic values of NT-proBNP in acute dyspnea among elderly patients / Qin Su, Hongsheng Liu, Xian Zhang [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8 (10). – P. 13471–13476.

162. Suzuki Y. Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-h blood pressure / Y. Suzuki, I. Kuwajima, Aono T. [et al.] // Hypertens Res. – 2000. – Vol. 23. – P. 323–330.

163. Szidon J. P. Pathophysiology of the congested lung / J. P. Szidon // Cardiol. Clin. – 1989. – Vol. 7, № 1. – P. 39–48.

164. Thijssen D. H. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline / D. H. Thijssen, M. A. Black, K. E. Pyke [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 300, № 1. – P. 2–12.

165. Tokitsu T. Clinical significance of pulse pressure in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction / T. Tokitsu, E. Yamamoto, Y. Hirata // Eur. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (11). – P. 1353–1361.

166. Tsang T. S. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography / T. S. Tsang, M. E. Barnes, B. J. Gersh [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1199–1205.

167. Tschöpe C. New insights in (inter)cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction / C. Tschöpe, S. Van Linthout // Curr. Heart Fail. Rep. – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 436–444.

168. Tschöpe C. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements / C. Tschöpe, M. Kasner, D. Westermann [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 20. – P. 2277–2284.

169. Vaes B. The impact of confounders on the test performance of natriuretic peptides for cardiac dysfunction in subjects aged 80 and older / B. Vaes, D. Gruson, G. Van Pottelbergh [et al.] // *Peptides.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 118–126.

170. Vanhecke T. E. Myocardial ischemia in patients with diastolic dysfunction and heart failure / T. E. Vanhecke, R. Kim, S. Z. Raheem, P. A. McCullough // *Current Cardiology Reports.* – 2010. – Vol. 12, no. 3. – P. 216–222.

171. van Veldhuisen D. J. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / D. J. van Veldhuisen, G. C. Linssen, T. Jaarsma [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 14. – P. 1498–1506.

172. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications / P. Verdecchia // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 844–851.

173. Vizzardi E. The effect of aldosterone-antagonist therapy on aortic elastic properties in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy / E. Vizzardi, P. D. Pina, G. Caretta [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2015. – Vol. 16 (9). – P. 597–602.

174. Waggoner A. D. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function / A. D. Waggoner, S. M. Bierig // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2001. – Vol. 14. – P. 1143–1152.

175. Wang J. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy / J. Wang, K. M. Kurrelmeyer, G.

Torre-Amione, S. F. Nagueh // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 1. – P. 88–96.

176. Wang T. J. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90, № 3. – P. 254–258.

177. Wassertheil-Smoller S. Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women / S. Wassertheil-Smoller, B. Psaty, P. Greenland [et al.] // J. Amer. Med. Association. – 2004. – Vol. 292, № 23. – P. 2849–2859.

178. Westermann D. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction / D. Westermann, D. Lindner, M. Kasner [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 4, no. 1. – P. 44–52.

179. Winter J. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study / J. Winter, P. Castro, J. Quintana [et al.] // J. Card. Fail. – 2014. – Vol. 20, Issue 3. – P. 149–154.

180. Yamashina A. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda // Hypertens. Res. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 359–364.

181. Yancy C.W. 2013 ACCF/AHA Heart Failure Guideline: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, J. L. Anderson [et al.] // JACC. – 2013. – Vol. 62, № 16. – P. 147–239.

182. Yancy C. W. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database / C. W. Yancy, M. Lopatin,

L. W. Stevenson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 76–84.

183. Yarosh V. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure with preserved ejection fraction patients / V. Yarosh, L. Yena, I. Mudruk // Heart Failure 2017 – 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris- France, 29 April – 02 May 2017. – European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. S1). – P. 246.

184. Yusuf S. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial [Text] / S. Yusuf, M. Pfeffer, K. Swedberg [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362, Issue 9386. – P. 777–781.

185. Zhang L. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / L. Zhang, Y. Lu, H. Jiang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 6, № 59 (10). – P. 913–922.

186. Zhou X. Is Treatment with Trimetazidine Beneficial in Patients with Chronic Heart Failure? / X. Zhou, J. Chen // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (5). – e94660. doi: 10.1371/journal.pone.0094660.

187. Zile M. R. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (19). – P. 1953–1959.

188. Zile M. R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment / M. R. Zile, D. L. Brutsaert // Circulation. – 2002. – Vol. 105, № 12. – P.1503–1508.

189. Zile M. R. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction / M. R. Zile, J. S. Gottdiener, S. J. Hetzel [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 23. – P. 2491–2501.

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Ярош В. О. Взаємозв'язок між рівнем мозкового натрійуретичного пропептиду та морфофункціональним станом серця у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – № 3 (39). – С. 89–93.
2. Єна Л. М. Морфофункціональний стан серця у хворих похилого віку з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Кардиология: от науки к практике. – 2016. – № 2 (21). – С. 19–30. *(Автором проведено обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Єна Л. М. Ендотеліальна дисфункція і її взаємозв'язок із морфофункціональним станом серця та артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Серце і судини. – 2016. – № 3 (55). – С. 71 – 76. *(Автором проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, загальноклінічне та інструментальне обстеження пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником).*
4. Ярош В. О. Добове моніторування артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, Л. М. Єна // Український медичний часопис. – 2016. – № 6 (116). – С. 86–89. *(Автор обстежила переважну більшість хворих, статистично проаналізувала отримані дані, узагальнила результати дослідження, підготувала статтю до друку).*

5. Єна Л. М. Аналіз впливу терапії спіронолактоном та його комбінації з триметазидином на динаміку клінічної симптоматики та параметрів морфо-функціонального стану серця хворих з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – № 12 (8). – С. 57–63. *(Автором проаналізовано літературні джерела, проведено загально-клінічне та інструментальне обстеження хворих, статистично проаналізовано отримані дані, аналіз результатів та висновки сформульовано спільно з керівником, написано статтю та підготовлено до друку).*
6. Зміни добового профілю артеріального тиску у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду під впливом додаткового призначення спіронолактону та його комбінації з триметазидином / Л. М. Єна, В. О. Ярош, О. Г. Гаркавенко, І. В. Мудрук, Г. М. Христофорова // Sciences of Europe. – 2017. – № 11 (11), Vol. 2. – С. 89–95. *(Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистично проаналізовано та узагальнено отримані дані, написано статтю та підготовлено до друку).*
7. Ена Л. М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер-гипотензивные состояния / Л. М. Ена, В. О. Артеменко, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 112–121. *(Здобувач проаналізувала літературні джерела, приймала участь у підготовці тексту статті).*
8. Ена Л. М. Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в пожилом и старческом возрасте. Обзор / Л. М. Ена, В. А. Ярош // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 3–4. – С. 18–27. *(Автором проведено інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми, написано статтю та підготовлено до друку).*

9. Ярош В. О. Толерантність до фізичного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / В. О. Ярош // Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики : матеріали наук.- практ. конф. та школи з міжнар. участю, (Київ, 26-27 трав. 2014 р.). – К., 2014. - С. 107 - 108.
10. Єна Л. М. Морфо-функціональний стан серця та показники центральної гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю в похилому віці / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., (Львів, 26 - 27 груд. 2014 р.) – Львів, 2014. - С. 52-54. *(Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, виконала статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготувала матеріали до друку).*
11. Ярош В. О. Оцінка якості життя хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду / В. О. Ярош, В. О. Артеменко // X ювілейна південно-українська науково-практична конференція : матеріали наук.-практ. конф., (Одеса, 9 квіт. 2015 р.). – Одеса, 2015. - С. 50. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистичну обробку, сформулювала висновки).*
12. Ярош В. О. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та без такої / В. О. Ярош // Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування : матеріали конф., (Київ, 12 - 13 листоп. 2015 р.). – К., 2015. - С. 173-174.
13. Єна Л. М. Спіронолактон та його комбінація з триметазидином у лікуванні хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі

збереженою фракцією викиду / Л. М. Єна, В. О. Ярош // Матеріали VI Національного конгресу геронтологів і геріатрів України «Проблемы старения и долголетия», (Київ, 19 - 21 жовт. 2016 р. – К., 2016. – Т. 25 (прилож.) - С. 64. *(Автор провела відбір та обстеження пацієнтів, статистичний аналіз даних, сформулювала текст тез та підготувала стендову доповідь).*

14. Yarosh V. Ambulatory blood pressure monitoring in heart failure with preserved ejection fraction patients : Heart Failure 2017 – 4th World Congress on Acute Heart Failure, Paris, France, 29 April -02 May 2017 / V. Yarosh, L. Yena, I. Mudruk // - European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (Suppl. S1). - P. 246. *(Автором самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено інструментальне обстеження переважної більшості хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовку тез та стендової доповіді).*

Додаток Б

Відомості про апробацію

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на Науково – практичній конференції та школі з міжнародною участю «Актуальні проблеми геронтології та геріатрії: від теорії до практики», присвяченій пам'яті академіка В.В. Фролькіса, Київ, 16 - 17 травня 2013 р.; Науково-практичній конференції та школі з міжнародною участю «Сучасні аспекти геронтології та геріатрії: від теорії до практики», присвячена 90 - річчю з дня народження академіка В.В. Фролькіса, Київ, 26 - 27 травня 2014 р.; на міжнародному конгресі «Людина та ліки» - Україна 2015, Київ, 10 - 11 вересня 2015 р.; XVI Національному конгресі кардіологів України, Київ, 23 - 25 вересня 2015 р.; VI Національному конгресі геронтологів і геріатрів України, Київ, 19 - 21 жовтня 2016 р. - стендова доповідь; на IV Світовому конгресі з гострої серцевої недостатності, Париж – Франція, 29 квітня -2 травня 2017 р. – стендова доповідь..

Апробація дисертації відбулася на засіданні Наукової ради сектору клінічної геронтології та геріатрії ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова» Національної академії медичних наук України (протокол № 1/17 від 14 березня 2017 р.).