

## ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш розповсюджених серцево-судинних захворювань. Розповсюдженість її в Україні серед працездатного населення сягає 30% (Коваленко В. М., Корнацький В. М., 2008). Артеріальна гіпертензія займає одне з перших місць в структурі загальної та серцево-судинної смертності (Сіренко Ю. М., 2002; Коваленко В. М., Корнацький В. М., 2008; Коваленко В. М., 2010). Поширеність АГ за останні десять років зростає в 1,8 рази (Коваленко В. М., 2010).

Незважаючи на існуючі стандарти лікування з включенням антигіпертензивних препаратів першого ряду, кількість хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) зростає (ESH/ESC, 2007), а чисельність хворих із цільовим рівнем артеріального тиску (АТ) прогресивно знижується (Wood D., 2007, Wood D., De Backer G., Faergeman O., et al., 1998). Дослідження, проведені національним науковим центром НДІ кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска АМН України довели, що близько 40% дорослого населення мають підвищений АТ (Коваленко В. М., Корнацький В. М., 2005, Сіренко Ю. М., 2005).

ГХ сьогодні розглядається як мультифакторне захворювання, у розвитку та становленні якого важливе місце займають нейроендокринна регуляція, ендотеліальна дисфункція (ЕД), які, зокрема, приводять до ремоделювання серцево-судинної системи та судин (Jorin E.E., 2006, Anderson T. J., 2006, Kannel W. B., 2007).

В артеріальних судинах еластичного та м'язового типу процес ремоделювання характеризується зміною діаметра артерій, збільшенням співвідношення між товщиною артеріальної стінки і діаметром артерій, розвитком гіпертрофії та гіперплазії сполучнотканинних елементів артеріальної стінки, потовщенням інтими і ушкодженням ендотеліальних клітин, що супроводжується порушенням функціонального стану ендотеліоцитів (Кошля В.І і співавтори 2006; Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А., 2006; Н.А. Kasikcioglu, L. Karasulu, E. Durgun, et al., 2005).

Формування АГ пов'язане не тільки з втратою адекватного контролю судинного тону, але й асоціюється з порушенням релаксаційних властивостей ендотелію (Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В., 2002; Бувальцев В.И., 2001; Derkx F H M., Tan-Thong L., Wenting G. J. et al., 1983). Сьогодні доведено, що ЕД є неодмінним чинником не лише прогресування АГ, але й прискорення ремоделювання серця і судин еластичного, м'язового типу та змін кровотоку в них (Брутинский З.К., Довгалюк Ю.В., Скрицкая О.Ю., 2003; Кобалава Т.Д., Котовская Ю.Р., Сафарова А.Ф. и др., 2008; Ковалева О.Н., Янкевич А.А., Латогуз Ю.И., 2004). Разом з цим змінам пружноеластичних властивостей артеріальних судин не приділяється достатньої уваги.

Численні дослідження підтверджують ефективність лікування ГХ інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), які не тільки ведуть

до зниження та досягнення цільового рівня АТ, але і позитивно впливають на ендотеліальну функцію та пружноеластичні властивості артеріальних судин (Дзяк Г.В., Ханюков О.О., 2004, Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Граніч В.М., Кушнір С.М., 2004)

В останні роки особливу увагу дослідників викликає селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор бетаксол, який разом з блокадою  $\beta_1$ -адренорецепторів стимулює звільнення з клітин ендотелію оксиду азоту (NO) (Коркушко О.В., Лишневська В.Ю., Чижова В.П., Дзяк Г.В., 2006; Мазур Н.А., 2000). Бетаксол, за даними ряду досліджень (Свищенко Е.П. и соавт., 2002; Лутай М.І., Лисенко А.Ф., 2003; Hwang Y.S. et al., 1998; Gryglewska B., Grodzicki T., 2003; Dabrowski R., Wozniak J., Kowalik I. et al., 2003) не тільки ефективно коригує цифри систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ), але й позитивно впливає на ендотеліальну функцію, пружноеластичні властивості великих середніх і дрібних артерій та в цілому на процеси ремоделювання серцево-судинної системи.

Вивчення особливостей діастолічної дисфункції та ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) в залежності від стану ендотеліальної функції і пружноеластичних властивостей артеріальних судин та корекція їх комбінованою антигіпертензивною терапією інгібітором АПФ периндоприлом та  $\beta$ -адреноблокатором бетаксол, важливими, як з наукової, так і з практичної точки зору.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана за планом науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Державного закладу «ЗМАПО МОЗ України» та є фрагментом планової наукової теми «Імунологічні аспекти розвитку ЕД і змін кардіогемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця та визначення факторів ризику в їх формуванні» (№ держреєстрації 0105U002396).

**Мета дослідження:** підвищення ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ на підставі дослідження впливу інгібіторів АПФ та  $\beta$ -адреноблокаторів на порушення діастолічної функції ЛШ, внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки з врахуванням динаміки ЕД та пружноеластичних властивостей артерій еластичного та м'язового типу.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити особливості діастолічної функції, структурно-геометричної, функціональної перебудови ЛШ та системної і периферичної гемодинаміки у хворих на ГХ.
2. Оцінити стан пружноеластичних властивостей артерій еластичного та м'язового типу у хворих на ГХ.
3. Вивчити функціональний стан ендотелію артерій та вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ.

4. Дослідити вираженість діастолічної дисфункції, структурно-геометричної, функціональної перебудови ЛШ та системної гемодинаміки в залежності від стану пружноеластичних властивостей артеріального русла, ЕД та ступеня артеріальної гіпертензії.

5. Проаналізувати вплив комбінованої антигіпертензивної терапії інгібітором АПФ та  $\beta$ -адреноблокатором на стан внутрішньосерцевої, системної та периферичної гемодинаміки та оцінити їх вплив на показники пружноеластичних властивостей артерій еластичного, м'язового типу та діастолічну функцію у хворих на ГХ.

*Об'єкт дослідження* – зміни системної і периферичної гемодинаміки, діастолічної функції, структурно-геометрична, функціональна перебудова ЛШ, функціональний стан ендотелію артерій, вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ та вплив комбінованої антигіпертензивної терапії.

*Предмет дослідження:* діастолічний профіль наповнення та стан систолічної функції ЛШ, системний та периферичний кровоток у басейнах великих, середніх та дрібних артерій, пружноеластичні властивості артерій плеча, стегна та внутрішньої сонної артерії (ВСА), ендотеліальна функція за даними реактивної гіперемії та рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1), комбінована терапія інгібітором АПФ периндоприлом та  $\beta$ -адреноблокатором бетаксололом.

**Методи дослідження:** клінічні (оцінка суб'єктивних та об'єктивних проявів, ефективності лікування ГХ); інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, доплерографія, зокрема, для проведення манжетної проби на реактивну гіперемію, плетизмографічні методи – для оцінки пружноеластичних властивостей та периферичного кровотоку в басейнах плечової, стегнової та внутрішньої сонної артерії); лабораторні (біохімічні, імуноферментний аналіз для визначення ЕТ-1 у сироватці крові); комп'ютерний аналіз отриманих результатів (розрахункові, статистичні методи).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримано нові дані щодо пружноеластичних властивостей судин та змін кровотоку в басейнах плечової, стегнової і внутрішньої сонної артерій у хворих на ГХ та виявлена залежність їх прогресування від стадії ГХ, ступеня АГ та типу системної гемодинаміки. Встановлено особливості ЕД за даними реактивної гіперемії плечової артерії, вмісту ЕТ-1 та кінцевих метаболітів NO у сироватці крові в процесі розвитку діастолічної дисфункції та формуванні гіпертензивного серця у хворих на ГХ. Вперше доведений прямий взаємозв'язок між показниками ендотеліальної функції, вмісту кінцевих метаболітів NO та показниками пружноеластичних властивостей плечової, стегнової та внутрішньої сонної артерій та визначено їх вплив на діастолічну, внутрішньосерцеву та системну гемодинаміку. Визначені особливості внутрішньосерцевої і системної гемодинаміки в формуванні діастолічної дисфункції ЛШ і гіпертензивного серця у хворих на ГХ; виділені основні чинники цього процесу: стадія ГХ, ступінь АГ, тип системної

гемодинаміки та залежні від них стан пружноеластичних властивостей артеріальних судин еластичного та м'язового типів і ступінь дисфункції ендотелію. Отримані нові дані щодо впливу комбінованої антигіпертензивної терапії інгібітором АПФ периндоприлом та  $\beta$ -адреноблокатором бетаксоллом на пружноеластичні властивості артеріальних судин, дисфункцію ендотелію, зниження цифр АТ, покращення системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки

**Практичне значення отриманих результатів.** Дослідження розширило наші уявлення про структурні зміни серцево-судинної системи та дає змогу рекомендувати використання показників, які характеризують тонус артерій та артеріальну гемодинаміку у хворих на ГХ для визначення плану лікування та контролю проведеної терапії на додаток до показників, що характеризують морфологічний та функціональний стан ЛШ. Отриманий тісний кореляційний взаємозв'язок між показниками пружноеластичних властивостей артеріальних судин, ендотеліальною функцією та показниками, що характеризують діастолічну функцію та ремоделювання ЛШ на ранніх стадіях (I стадія) розвитку ГХ, дозволяють рекомендувати більш раннє призначення комбінованої патогенетичної антигіпертензивної терапії. Високоєфективним антигіпертензивним засобом для зазначених хворих виявилась комбінація інгібітору АПФ периндоприлу та  $\beta$ -адреноблокатору бетаксолулу.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в практику терапевтичних та кардіологічних відділень Запорізької 9 багатопрофільної міської та 10 центральної районної лікарень м. Запоріжжя, багатопрофільної лікарні «ВітаЦентр», ВСП «Санаторій-профілакторій» ВАТ «Запоріжсталь», в Мелітопольській міській лікарні №2 та використовуються в навчально-педагогічному процесі на кафедрах терапії, клінічної фармакології та ендокринології; терапії, фізіотерапії, курортології з курсом профпатології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок здобувача в одержані результати є основним і полягає у підборі, обстеженні та лікуванні хворих. Здобувачем особисто проведено патентний пошук та проаналізовано наукову літературу. Це дозволило визначити напрямок дослідження, окреслити мету, завдання та методичні підходи до їх вирішення. Дисертантом власноруч проведено скринінг та обстеження хворих основної та контрольної групи практично здорових осіб. Виконано інструментальні та лабораторні дослідження, проведено лікування хворих та динамічне спостереження за його ефективністю. Самостійно проведено статистичний аналіз результатів, оформлення дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр терапії, клінічної фармакології та ендокринології;

терапії, фізіотерапії, курортології з курсом профпатології; сімейної медицини з курсом психотерапії та дерматовенерології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та кафедри внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету МОЗ України. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на I Українській науково-практичній конференції «Креативні напрямки у діагностиці, патогенезі і лікуванні внутрішніх хвороб» (2008 р.), науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини і фармації» (2009 р.), IV міжрегіональній науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини в фармації» (2010 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини і фармації» (29 вересня 2011 р.) та Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою і професійною патологією» (6-7 жовтня 2011 р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 робіт, з них 2 статті в журналах, 5 – в збірниках наукових праць, 4 роботи – у матеріалах наукових форумів. 7 робіт опубліковано у фахових виданнях. 5 робіт виконано здобувачем самостійно.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 180 сторінках друкованого тексту та складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 245 джерел (127 кирилицею та 118 латиницею). Робота ілюстрована 46 таблицями та 28 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 115 хворих у віці від 20 до 65 років, середній вік становив  $(52,39 \pm 0,82)$  років та 30 практично здорових осіб (чоловіків – 16, жінок – 14) у середньому віці  $(47,60 \pm 1,22)$  років. Критерії включення: наявність верифікованої ГХ I та II стадії, відсутність клінічно значущої супутньої патології, відсутність систематичної антигіпертензивної терапії протягом не менш ніж 1 місяця до моменту включення в дослідження, наявність інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення хворого з дослідження були: симптоматичний характер гіпертензії, наявність у хворого клінічно значущої супутньої патології, відмова хворого від участі в дослідженні.

Основну групу склали 115 хворих на ГХ, в т.ч. 55 з I стадію та 60 з II стадією. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, які відповідали основній групі за гендерним та віковим складом. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007 р), рекомендацій ВООЗ (Guidelines Subcommittee, 2006) і Української

асоціації кардіологів (2009) хворих розподілили за ступенем АГ та за стадією ГХ. У хворих на ГХ реєстрували всі три ступені АГ. Зважаючи на ускладнення з боку органів-мішеней хворих із третьою стадією АГ до дослідження не включали.

Всі пацієнти проходили стандартне загальноклінічне обстеження (збирання анамнезу, фізикальне, інструментальне і лабораторне обстеження). Інструментальні методи, які використовувалися в роботі включали: вимірювання АТ в плечовій артерії непрямим методом Короткова; дослідження пружноеластичних властивостей судин за допомогою реографічного комплексу РЕОКОМ (ХАІ-медіка, м. Харків). Усім хворим проводилося ультразвукове обстеження серця на апараті «Sim 5000 plus» (Італія) в В- і М-режимах за стандартною методикою з частотою локації 2,5 МГц.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за допомогою ультразвукової методики визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії відповідно до рекомендацій Іванової О.В., Рогози А.Н., Балахонової Т.В. Рівень ET-1 визначали радіоімунним методом за допомогою набору 3420, Endothelin-1, DRG (США). Для визначення NO в сироватці крові використовувалося визначення вмісту нітрит-іона в колориметричній реакції з реактивом Грися.

Комбіновану антигіпертензивну терапію проведено 20 хворим на ГХ I стадії з третім ступенем АГ та 40 хворим на ГХ II стадії з другим та третім ступенем АГ інгібітором АПФ «Престаріум» (периндоприла аргінін) в добовій дозі 5-10 мг та  $\beta$ -адреноблокатором «Локрен» (бетаксолон) в дозі 10-20 мг. Всі названі хворі позитивно відреагували на антигіпертензивну терапію. Тривалість спостереження складала 12 тижнів.

Результати оброблено статистично з використанням пакетів прикладних програм “Microsoft® Excel” (Microsoft®), “STATISTICA® for WINDOWS 6.0” (StatSoft Inc.).

**Результати дослідження.** У хворих на ГХ I стадії мають місце зміни з боку діастолічної функції ЛШ, та зі збільшенням ступеня АГ ці зміни більш значущі. При першому ступені АГ зміни, що характеризують діастолічну дисфункцію виявлені лише у 4-х хворих (26,6%). При другій та третій ступені АГ ознаки діастолічної дисфункції наявні практично у всіх хворих, у 31 хворого (56,4%) виявлено псевдонормальний, у 11-ти хворих (20%) рестриктивний та у 2 (3,6%) хворих – гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції.

У хворих на ГХ II стадії діастолічна дисфункція виявилася більш значимою у порівнянні з I стадією та всі показники її високодостовірно відрізнялися від контрольної групи здорових осіб та від хворих на I стадію ГХ. У трьох хворих (5%) з АГ першого ступеня за ГХ II стадії не зареєстровано ехокардіографічних відхилень, що характеризують діастолічну дисфункцію. У

24 (40%) хворих реєструється псевдонормальний, у 21 (35%) хворого гіпертрофічний та у 12 (20%) рестриктивний типи діастолічної дисфункції.

Визначено пряму залежність діастолічної дисфункції ЛШ від рівня АГ. За першого ступеня АГ серед хворих на ГХ I стадії тільки у 4-х (26,6%) були ознаки псевдонормального типу діастолічної функції. За другого ступеня АГ у 14-ти хворих (70%) виявлено псевдонормальний тип діастолічної функції, а у 6 (30%) рестриктивний. Найбільш глибокі зміни виявлені при третьому ступені АГ – у 13-ти хворих (65%) – рестриктивний тип, у 2-х хворих (10%) – гіпертрофічний та у 5-ти (25%) псевдонормальний.

За II стадії ГХ зміни показників діастолічної функції вірогідно та більш суттєво відрізнялися у порівнянні з I стадією ГХ. Вже при АГ першого ступеня у 14 хворих (70%) визначався псевдонормальний тип діастолічної функції, у 1-го хворого (5%) – рестриктивний та у 2-х хворих (10%) – гіпертрофічний. І лише у 3-х хворих (15%) вірогідних змін діастолічної функції у порівнянні з контрольною групою здорових осіб не виявлено. За другого ступеня АГ у 7-ми хворих (35%) виявлено псевдонормальний тип діастолічної функції, у 5-ти хворих (25%) – рестриктивний та у 8-ми хворих (40%) – гіпертрофічний. За третього ступеня АГ відповідно – у 3-х хворих (15%) визначено псевдонормальний тип діастолічної функції, у 6-ти хворих (30%) – рестриктивний та у 11-ти хворих (55%) – гіпертрофічний тип. Виявлена пряма залежність діастолічної дисфункції від стадії розвитку та ступеня АГ.

У хворих на ГХ мали місце зміни з боку морфо-функціональних параметрів ЛШ, які проявлялися вже на ранніх етапах розвитку захворювання і залежали від стадії ГХ та ступеня АГ. За ГХ I стадії та першому ступені АГ мала місце лише нормальна геометрія ЛШ. За другого ступеня АГ у 17 хворих (85%) реєструвалася нормальна геометрія ЛШ та у трьох хворих (15%) – ексцентрична. За третього ступеня нормальна геометрія визначена лише у 4-х хворих (20%); ексцентрична геометрія – у 16-ти хворих (80%).

Інші співвідношення в структурі гіпертрофії, геометрії та ремоделювання ЛШ було отримано у хворих на ГХ II стадії в залежності від ступеня АГ. За першого ступеня АГ нормальна геометрія ЛШ визначена лише у 5-ти хворих (25%), у 12 хворих (60%) виявлена ексцентрична гіпертрофія ЛШ та у трьох хворих (15%) – концентрична гіпертрофія ЛШ. При другому ступені АГ ексцентрична гіпертрофія ЛШ реєструється у 9 хворих (45%) та концентричне ремоделювання ЛШ у 11 хворих (55%). При третьому ступені АГ ексцентрична гіпертрофія ЛШ реєструється у 5 хворих (25%), а концентричне ремоделювання ЛШ – у 15 хворих (75%). Отже, ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ починається вже за I стадії ГХ та залежить від ступеня АГ, досягаючи найбільшої вираженості за третього ступеня АГ у хворих на ГХ II стадії з переважанням концентричного ремоделювання ЛШ. Найбільш негативних змін

показники внутрішньосерцевої гемодинаміки та ремоделювання ЛШ набули при гіпокінетичному типі системної гемодинаміки.

Виявлено парні кореляційні взаємозв'язки між основними показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки. При дослідженні системної гемодинаміки у хворих на ГХ встановлено, що за ГХ II стадії у порівнянні з хворими на ГХ I стадії виявлено достовірно більш високі цифри САТ, ДАТ та середнього АТ (Сер.АТ), вірогідно підвищувалися ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм (ХО), систолічний індекс (СІ) та загальний периферичний опір судин (ЗПОС).

Встановлено, що вже на ранніх етапах розвитку ГХ, на I стадії мають місце вірогідні зміни системної гемодинаміки у порівнянні з контрольною групою здорових осіб, які проявляються підвищенням показників: САТ, ДАТ, Сер.АТ, УО, ХО та прогресивним підвищенням ЗПОС. Виявлено пряму залежність показників системної гемодинаміки від ступеня АГ та найбільш виразні зміни проявилися на третьому ступені АГ у хворих на ГХ II стадії.

При ГХ найменш вірогідні зміни показників системної гемодинаміки отримано у хворих з гіперкінетичним типом гемодинаміки. Більш виражені та вірогідні зміни показників системної гемодинаміки проявляються при еукінетичному типі гемодинаміки. У порівнянні з еукінетичним типом гемодинаміки, при гіпокінетичному типі названі показники були вірогідно найбільш зміненими та проявлялися збільшенням показників: САТ, ДАТ, Сер. АТ, середнього тиску в легеневій артерії, ЗПОС та зменшенням УО, ударний індекс (УІ), ХО, СІ.

Встановлено прямі сильні кореляційні взаємозв'язки між показниками внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки: кінцево-систолічним об'ємом (КСО) і кінцево-діастолічним об'ємом (КДО) і Сер.АТ ( $r = 0,45$   $P < 0,001$ ,  $r = 0,40$   $P < 0,01$ ). Зворотні, високо достовірні та сильні кореляційні взаємозв'язки отримано між показниками: КДО і ЗПОС ( $r = -0,51$   $P < 0,001$ ), УО і ЗПОС ( $r = -0,62$   $P < 0,001$ ), ХО і ЗПОС ( $r = -0,74$   $P < 0,001$ ). Показники УІ та СІ пов'язані високодостовірними позитивними кореляційними взаємозв'язками із КДО ( $r = 0,52$   $P < 0,001$ ,  $r = 0,50$   $P < 0,001$ ); КДО – з УО ( $r = 0,78$   $P < 0,001$ ). Зворотні кореляційні взаємозв'язки виявлено між показниками фракції викиду (ФВ) і Сер.АТ ( $r = -0,42$   $P < 0,01$ ), ФВ і ЗПОС ( $r = -0,50$   $P < 0,001$ ). Показники маси міокарду лівого шлуночка (ММЛШ) та індексу маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ) мали сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок з рівнем Сер.АТ ( $r = 0,70$   $P < 0,001$  та  $r = 0,66$   $P < 0,001$ ). Розмір ЛШ мав помірно виражений взаємозв'язок із Сер.АТ ( $r = 0,39$   $P < 0,01$ ), ММЛШ ( $r = 0,58$   $P < 0,001$ ), розмір лівого передсердя – з ІММЛШ ( $r = 0,58$   $P < 0,001$ ).

Встановлено, що у хворих на ГХ I стадії мало місце вірогідне зрушення показників, що характеризують пружноеластичні властивості плечової артерії: підвищення часу повільного кровонаповнення (tSKH), тонуусу крупних артерій (ТКА) та тонуусу середніх і дрібних артерій (ТСДА) у порівнянні з контрольною

групою здорових осіб. У хворих на ГХ II стадії всі показники, які характеризують пружноеластичні властивості плечової артерії були вірогідно збільшеними у порівнянні з контрольною групою здорових осіб та у порівнянні з хворими на ГХ I стадії: встановлено вірогідні відмінності показників коефіцієнта периферичного опору (КПО), ТКА, ТСДА та міжамплітудного показника діастолічної хвилі (МАДХ), які вказують на більш виразні процеси ремоделювання плечової артерії у зазначених хворих. За ГХ I стадії мало місце вірогідне зниження tSKH та підвищення показників амплітуди систолічної хвилі (АСХ) та ТСДА. За ГХ II стадії, у порівнянні з контрольною групою здорових осіб, мало місце вірогідне зниження tSKH та більш виразне вірогідне підвищення показників: АСХ, КПО та МАДХ.

Вірогідних змін між показниками, що характеризують пружноеластичні властивості стегна у хворих на I та II стадію ГХ не знайдено. На відміну від контрольної групи здорових осіб у хворих на ГХ I стадії, у басейні ВСА мало місце зменшення показника ТСДА, підвищувалися показники: tSKH, АСХ та ТКА. У хворих на ГХ II стадії у порівнянні з хворими на ГХ I стадії, вірогідно зменшувалися ТКА, МАДХ та збільшувалися показники: часу швидкого кровонаповнення (tQKH), tSKH, АСХ.

Встановлено, що за першого ступеня АГ між хворими на ГХ I стадії та контрольною групою здорових осіб не було відмінностей показників всіх трьох судинних басейнів, що вивчалися. Із збільшенням ступеня АГ мали місце вірогідні відмінності показників для плечової артерії: tSKH, ТКА, ТСДА; стегнової артерії – КПО, АСХ, ТСДА та МАДХ; судин басейну ВСА – tSKH, ТКА, МАДХ та АСХ. Найбільш вірогідних змін зазначені показники досягли за третього ступеня АГ.

У хворих на ГХ II стадії з першим ступенем АГ виявлені вірогідні зміни пружноеластичних властивостей, у порівнянні з групою здорових осіб які проявлялися вірогідним збільшенням tSKH, КПО плечової артерії; tSKH, АСХ, ТКА та зниженням показників ТСДА і МАДХ басейну ВСА. У порівнянні з першим, при другому ступені АГ збільшувалися показники: tSKH, ТКА, ТСДА плечової артерії, при третьому ступені, у порівнянні з першим та другим ступенем підвищувалися показники: tQKH, tSKH, ТКА та ТСДА. В басейні ВСА, у порівнянні з контрольною групою здорових осіб при II стадії ГХ, першим ступенем АГ мало місце вірогідне підвищення показників: tSKH, АСХ, ТКА та зменшення показника МАДХ. На стегновій артерії вірогідних змін набували лише показники АСХ і МАДХ між третім та першим ступенем АГ. У порівнянні з другим при третьому ступені набували вірогідних змін показники tSKH, АСХ, КПО, ТКА, ТСДА та МАДХ. Показник швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) по аорто-стегновому сегменті в залежності від ступеня АГ мав тенденцію до поступового збільшення з підвищенням ступеню АГ з I стадії АГ та вірогідне збільшення у порівнянні із контрольною групою

здорових осіб досягнуто лише при третьому ступені АГ. У хворих на II стадію ГХ зазначений показник вірогідно підвищувався при першому ступені АГ у порівнянні з контрольною групою здорових осіб та у подальшому вірогідно збільшувався при другому та третьому ступені АГ.

При ГХ I стадії мали місце зміни тонуусу крупних, середніх та дрібних артерій плеча, стегна та басейну внутрішньої сонної артерії, які залежали від ступеня АГ з тенденцією до більш виразних та вірогідних змін показників з боку плечової та внутрішньої сонної артерії. У хворих на ГХ II стадії показники названих судин були більш вірогідними та значними та найбільш інтенсивно проявлялися за третього ступеня АГ та в басейнах плечової і внутрішньої сонної артерії.

Виявлено деяку залежність змін показників пружноеластичних властивостей судин плеча, стегна та басейну ВСА від типу системної гемодинаміки. Найбільше змінювалися властивості плечової та внутрішньої сонної артерії, особливо при гіпокінетичному типі системної гемодинаміки. Показник ШРПХ у аорто-стегновому сегменті при гіпокінетичному типі системної гемодинаміки складав 14,9 м/с та вірогідно відрізнявся від контрольної групи здорових осіб, I стадії ГХ та від цього показника при гіперкінетичному та еукінетичному типах системної гемодинаміки.

У хворих на ГХ вже в I стадії мали місце вірогідні зміни показників, що характеризують ендотеліальну функцію, проявляючись збільшенням показника вихідного діаметра плечової артерії ( $d_{\text{вих}}$ ), максимальної швидкості ( $V_{\text{max}}$ ), навантаження зсуву на ендотелій ( $t$ ), зниженням показника здатності до вазодилатації ( $K$ ) та ЕЗВД, у порівнянні з контрольною групою здорових осіб.

У хворих на ГХ II стадії зміни всіх зазначених показників, що характеризують ендотеліальну функцію були вірогідно більш значущими та виразними та змінювалися в тому ж напрямку що і при ГХ I стадії.

Рівень ET-1 в сироватці крові у хворих на ГХ I стадії високовірогідно відрізнявся від контрольної групи здорових осіб. За ГХ II стадії рівень ET-1 вірогідно був більшим ніж за I стадії. Встановлено, що у хворих на ГХ I стадії мало місце порушення ендотеліальної функції в залежності від ступеня АГ, більш значиме та вірогідне при третьому ступені АГ. За ГХ II стадії зміни ендотеліальної функції були ще більш значимі та проявлялися вже при першому ступені АГ вірогідним підвищенням  $d_{\text{вих}}$ ,  $V_{\text{max}}$ ,  $t$ , ET-1 та зниженням ЕЗВД у порівнянні з контрольною групою здорових осіб. З підвищенням ступеня АГ зазначені показники змінювалися в одному напрямку та найбільш значимими зміни були при третьому ступені АГ.

Встановлені вірогідні кореляційні взаємозв'язки між основними показниками ендотеліальної функції з одного боку та показниками внутрішньо-серцевої, системної та периферичної гемодинаміки з другого боку вказують на важливе значення ендотеліальної функції у розвитку та становленні ГХ.

За даними наших досліджень, ЕД у обстежених хворих відповідає зниженню вмісту кінцевих метаболітів NO в сироватці крові та, відповідно, позитивно корелює з ними. У хворих на ГХ, як при I, так і при II стадії, має місце вірогідне зниження продуктів NO, при II стадії ГХ вони виявлялися вірогідно більш значущими. Виявлена пряма залежність концентрації метаболітів NO від ступеня АГ.

Сильні позитивні парні кореляційні взаємозв'язки виявлено між показниками: загального вмісту нітрат-іонів (NOx) та tQKH ( $r = 0,62$   $P < 0,001$ ), NOx та tSKH ( $r = 0,55$   $P < 0,001$ ), NOx та ЕЗВД ( $r = 0,62$   $P < 0,001$ ), NOx та К ( $r = 0,68$   $P < 0,001$ ). Зворотні парні кореляційні взаємозв'язки виявлено між показниками: NOx та  $V_{\max}$  ( $r = -0,46$   $P < 0,001$ ), NOx та t ( $r = -0,35$   $P < 0,01$ ), NOx та ШРПХ ( $r = -0,50$   $P < 0,001$ ). Високовірогідні кореляційні взаємозв'язки між рівнем концентрації NO та показниками ЕЗВД, К та ШРПХ підтверджує значення ЕД та метаболітів NO в механізмах розвитку серцево-судинних зрушень у хворих на ГХ.

Проведена терапія позитивно вплинула на самопочуття хворих. Практично не турбував головний біль, запаморочення, зниження та погіршення зору. Разом з цим, і у I стадії, і у II стадії ГХ за 12 тижнів лікування не визначено жодного гіпертензивного кризу. Антигіпертензивна терапія переносилася хворими задовільно та ускладнень не мала.

Вірогідне зниження АГ відзначалося вже у перші два тижні комбінованої антигіпертензивної терапії і на третьому тижні проводити корекцію терапії із збільшення доз інгібітору АПФ та  $\beta$ -адреноблокатора довелося лише трьом хворим (15%) на ГХ I стадії та 9-ти хворим (22,5%) на ГХ II стадії.

Під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ I стадії з третім ступенем АГ відбувалися вірогідні позитивні зміни з боку пружноеластичних властивостей судин басейну плечової, стегнової та внутрішньої сонної артерій, які проявлялися зниженням tQKH та tSKH, АСХ, ТКА та ТСДА басейну плечової та внутрішньої сонної артерій. На стегновій артерії показники, що характеризують пружноеластичні властивості змінювалися схожим чином, та вірогідних значень досягли лише показники: АСХ, ТСДА та МАДХ.

У хворих на ГХ II стадії з другим та третім ступенем АГ після проведеної комбінованої антигіпертензивної терапії зміни, що характеризують пружноеластичні властивості та периферичний кровоток плечової, стегнової артерії та басейну внутрішньої сонної артерії у порівнянні з хворими на ГХ I стадії з третім ступенем АГ виявилися менш значущими. На фоні вірогідного зниження САТ, ДАТ, вірогідного значення набували лише показники ТКА, ТСДА плеча та знижувалися показники ТКА і ТСДА басейну внутрішньої сонної артерії.

Менш виразні та достовірні зміни показників, що характеризують пружноеластичні властивості та периферичний кровоток у хворих на ГХ II стадії, у порівнянні з I стадією вказує на більш виразні патологічні процеси ремоделювання артеріальних судин у цієї категорії хворих. Після проведеної терапії вірогідно ( $P < 0,05$ ) знижувався показник ШРПХ у хворих на ГХ I стадії з третім ступенем АГ. У хворих на ГХ II стадії з другим та третім ступенем АГ даний показник також мав тенденцію до зниження ( $P > 0,05$ ), але зниження виявилось статистично недостовірним.

Після проведеної комбінованої антигіпертензивної терапії периндоприлом та бетаксололом у хворих на ГХ I стадії вірогідно підвищувався показник  $d_{\text{вих.}}$ ,  $V_{\text{max}}$ , ЕЗВД, К та знижувався рівень ЕТ-1 на фоні вірогідного підвищення сумарного рівня метаболітів оксиду азоту (NOx). У хворих на ГХ II стадії виявлено лише тенденцію ( $P > 0,05$ ) до підвищення показників  $d_{\text{вих.}}$ ,  $V_{\text{max}}$  та ЕЗВД, вірогідно підвищувалися показники t, К, знижувався рівень ЕТ-1 в сироватці крові, підвищувався вміст NOx.

Проведена комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на ГХ I стадії позитивно вплинула на внутрішньосерцеву гемодинаміку, що виражалось вірогідним зменшенням об'ємних показників ЛШ, ММЛШ, ІММЛШ. ФВ мала тенденцію до збільшення ( $P > 0,05$ ). Позитивні зміни простежувалися і з боку діастолічної функції. У хворих на ГХ II стадії зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки відповідали таким, що проявлялися за I стадії ГХ та були менш значними. Разом з цим, покращувалися показники системної гемодинаміки, які виражалися у високовірогідному зниженні САД, ДАТ. Цільовий рівень АТ був досягнутий у 16 хворих на ГХ I стадії (80 %) та у 29 хворих на ГХ II стадії (72,5%). Підвищувалися показники УО, УІ, ХО на фоні вірогідного зниження ЗПОС, знижувались показники тонусу периферичних артерій та ШРПХ, підвищувалась АСХ. Встановлено, що на динаміку САД, ДАТ та Сер.АТ мав вплив вихідний рівень показників ендотеліальної функції.

Таким чином, наші дослідження вказують на здатність комбінованої антигіпертензивної терапії інгібіторами АПФ периндоприлом та  $\beta$ -адреноблокатором бетаксололом позитивно впливати на зниження АТ через покращення ендотеліальної функції, зниження ЗПОС, покращення систолічної та діастолічної функції ЛШ, периферичного кровотоку.

## ВИСНОВКИ

У дисертації надано теоретичне узагальнення результатів і вирішене конкретне наукове завдання – на підставі вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії інгібітором АПФ і  $\beta$ -адреноблокатором на діастолічну функцію ЛШ, системну і внутрішньосерцеву гемодинаміку, фактори несприятливого прогнозу, ендотеліальну функцію судин та

пружноеластичні властивості артерій покращено ефективність лікування хворих на ГХ.

1. У 56,4% хворих на ГХ I стадії діастолічна функція змінювалась за псевдонормальним, у 20% — за рестриктивним та у 3,6% — за гіпертрофічним типом на відміну від контрольної групи здорових осіб. Виявлено вірогідні зміни об'ємних, лінійних показників і показників, що характеризують систолічну функцію ЛШ, що у 34,6% хворих відповідають ексцентричній гіпертрофії. Системна гемодинаміка проявлялась вірогідним підвищенням показників САТ, ДАТ, Сер.АТ, УО, ХО, СІ та ЗПОС.

При II стадії ГХ, у порівнянні з I стадією, у 40% виявлявся псевдонормальний, у 35% – гіпертрофічний та у 20% – рестриктивний типи діастолічної дисфункції. У 48,4% переважало концентричне ремоделювання, у 43,3% визначалося ексцентричне ремоделювання ЛШ. Вірогідно підвищувалися САТ, ДАТ, Сер.АТ, ЗПОС та знижувалися УО, УІ, ХО.

2. Пружноеластичні властивості та ремоделювання артеріальних судин плеча і басейну внутрішньої сонної артерії у хворих на ГХ характеризуються ураженням різного їх рівня та проявляються підвищенням жорсткості та зниженням еластичності крупних судин і підвищенням асиметрії кровотоку та жорсткості судин м'язового типу.

У хворих на ГХ I стадії у порівнянні з контрольною групою здорових осіб периферичний кровоток в басейнах плечової та внутрішньої сонної артерій характеризується вірогідним підвищенням показників ТКА, ТСДА та tSKN, а в басейні стегнової артерії – вірогідним підвищенням ТСДА, АСХ та зменшенням tSKN.

У хворих на ГХ II стадії у порівнянні з першою стадією в басейні плечової артерії має місце вірогідне підвищення показників: ТКА, ТСДА, КПО, МАДХ; в басейні ВСА – показників ТКА, tSKN, tQKN та АСХ. В басейні стегнової артерії вірогідних змін показників не виявлено.

3. ЕД у хворих на ГХ виявляється на всіх етапах її формування, що підтверджується вірогідною зміною показників реактивної гіперемії плечової артерії. На першій стадії ГХ вірогідно збільшуються показники:  $d_{\text{вих.}}$ ,  $V_{\text{max}}$ ,  $t$ ,  $K$ , ЕЗВД; на 56,5 % зростає концентрація ЕТ-1 та на 8,9 % зменшується вміст NOx в сироватці крові у порівнянні з контрольною групою здорових осіб.

На другій стадії ГХ всі показники, що характеризують ендотеліальну функцію змінюються подібно та однонаправлено показникам на першій стадії, але вони вірогідно більш значущі: вміст ЕТ-1 збільшується на 26,2 %, а NOx зменшується на 32,1 % в сироватці крові. Встановлена пряма залежність ЕД від ступеня АГ та типу системної гемодинаміки.

4. У хворих на ГХ I на II стадії встановлена пряма залежність показників внутрішньосерцевої, периферичної гемодинаміки та жорсткості периферичних артерій від ступеня АГ та типу системної гемодинаміки. Найбільш вірогідні та

виражені зміни виявлені при третьому ступені АГ та гіпокінетичному типі системної гемодинаміки.

Достовірні кореляційні взаємозв'язки між показниками пружноеластичних властивостей артеріальних судин, вираженістю ЕД за даними реактивної гіперемії, вмісту ЕТ-1 та NOx в сироватці крові та їх залежність від типу ремоделювання ЛШ з одного боку, та зміни внутрішньосерцевої, системної, периферичної гемодинаміки з максимальними їх порушеннями при третьому ступені АГ, концентричному ремоделюванні ЛШ та гіпокінетичному типі системної гемодинаміки з іншого боку, свідчать про вірогідний вплив пружноеластичних властивостей судин та ЕД на ремоделювання міокарда у формуванні гіпертензивного серця.

5. Комбінована антигіпертензивна терапія хворих на ГХ периндоприлом аргініном та бетаксоллом приводила до вірогідного покращення пружноеластичних властивостей артеріальних судин за рахунок зниження ТКА, ТСДА, ШРПХ, tQKH та tSKH, позитивного впливу на ендотеліальну функцію, за даними показників манжетної проби (підвищення показників:  $d_{\text{вих.}}$ , t, K, ЕЗВД), вірогідного зниження концентрації ЕТ-1 на 16,1% та підвищення NOx – на 4,8%. Покращення стану системної гемодинаміки проявлялось вірогідним зниженням САД, ДАТ, Сер.АТ, ЗПОС. У 80% хворих на ГХ I стадії і у 72,5% хворих на ГХ II стадії було досягнуто цільових рівнів АТ. Внутрішньосерцева гемодинаміка характеризувалася позитивною трансформацією трансмітрального кровотоку рестриктивного чи гіпертрофічного до псевдонормального та нормального типів. За даними показників ММЛШ, ІММЛШ та ФВ покращувалася систолічна функція ЛШ.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Системне дослідження кровотоку та пружноеластичних властивостей крупних, середніх та дрібних судин басейнів плечової, внутрішньої сонної та стегнової артерій допомагає вчасно виявити ремоделювання артерій еластичного та м'язового типів і може бути рекомендоване в комплексі діагностичних процедур при першій та другій стадіях ГХ.

2. Зважаючи на достовірний позитивний вплив на периферичний кровоток, покращення пружноеластичних властивостей артерій м'язового типу, ендотеліальної функції, внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, комбінована антигіпертензивна терапія інгібітором АПФ периндоприла аргініном у добовій дозі 5-10 мг та  $\beta$ -адреноблокатором бетаксоллом у добовій дозі 10-20 мг може бути рекомендована як альтернативна антигіпертензивна терапія при третьому ступені АГ за I стадії та другому, третьому ступенях АГ за II стадії ГХ.

3. Динаміка основних показників, що відображають ЕД – манжетної проби ( $d_{\text{вих.}}$ , t, K, ЕЗВД), вмісту у сироватці крові ЕТ-1 та сумарних продуктів

оксида азоту (NOx), можуть використовуватися як маркери ремоделювання серцево-судинної системи та ефективності лікування хворих на ГХ I і II стадій.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фуштей И.М. Упругоэластические свойства артериальных сосудов и диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью / И.М. Фуштей, Ю.А.Перекрест // Вісник Сумського державного університету. – Суми, 2009. – Т. 1, №2. – ISSN 1817-9215. – С.154-161. *(Особисто дисертант обґрунтував актуальність роботи, провів аналіз отриманих результатів, брав участь в роботі над текстом статті).*

2. Перекрест Ю.А. Диастолическая и эндотелиальная дисфункция у больных с гипертонической болезнью / Ю.А. Перекрест, Е.С. Чабанная // Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.А. Можаяева. – Т. 11, №4. – Луганськ, 2010 – С.125-129. *(Особисто дисертант проаналізував літературні джерела, провів клінічне обстеження і підготував текст статті).*

3. Перекрест Ю.А. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / Ю.А. Перекрест, И.М. Фуштей, Хишем Самаали // Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць ЗМАПО. – Випуск 71, Т. 1. – Запоріжжя, 2007. – С.347-352. *(Особисто дисертант проаналізував літературні джерела, статистично проаналізував отримані дані і підготував текст статті).*

4. Самаали Хишем. Упруго-эластические свойства артериальных сосудов при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. Диагностика и лечение / Хишем Самаали, Ю.А. Перекрест, И.А. Кулинич. // Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць ЗМАПО. – Випуск 73, Т.1, Кн. 1. – Запоріжжя, 2008. – С.233-246. *(Особисто дисертант проаналізував літературні джерела, провів клінічне обстеження і підготував текст статті).*

5. Самаали Хишем. Возрастные и половые особенности ремоделирования артериальных сосудов у пациентов с артериальной гипертензией. / Хишем Самаали, Ю.А. Перекрест, И.А. Кулинич. // Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць ЗМАПО. – Випуск 74, Кн. 1. – Запоріжжя, 2008. – С.141-146. *(Особисто дисертант проаналізував літературні джерела, провів клінічне обстеження і підготував текст статті).*

6. Фуштей И.М. Упруго-эластические свойства сосудов при артериальной гипертензии / И.М.Фуштей, Ю.А. Перекрест, А.В. Ковтун. // Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць ЗМАПО. – Випуск 74, Кн. 2. – Запоріжжя, 2008. – С.302-311. *(Особисто*

дисертант проаналізував літературні джерела, статистично проаналізував отримані дані і підготував текст статті).

7. Перекрест Ю.А. Внутрисердечная и системная гемодинамика у больных эссенциальной гипертензией в процессе медикаментозной коррекции / Ю.А. Перекрест // Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць ЗМАПО. – Випуск 77, Т. 1, Кн. 1. – Запоріжжя, 2010. – С.192-199. *(Роботу виконано самостійно).*

8. Перекрест Ю.А. Внутрисердечная и системная гемодинамика у больных с гипертонической болезнью II стадии. / Ю.А. Перекрест // Тези за матеріалами I Української науково-практичної конференції «Креативні напрямки у діагностиці, патогенезі і лікуванні внутрішніх хвороб». – Запоріжжя, 2008. – С. 25-26. *(Роботу виконано самостійно).*

9. Перекрест Ю.А. Упругоэластические свойства артериальных сосудов и диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью. / Ю.А. Перекрест // Тези за матеріалами науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини і фармації». –2009. – С.32-33. *(Роботу виконано самостійно).*

10. Перекрест Ю.О. Ендотеліальна функція у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі комбінованої антигіпертензивної терапії. / Ю.О. Перекрест // Тези за матеріалами IV міжрегіональної науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини в фармації». – Запоріжжя, 2010. – С.23. *(Роботу виконано самостійно).*

11. Перекрест Ю.А. Ингибитор АПФ периндоприл и бета-адреноблокатор бетаксол в коррекции упругоэластических свойств артерий эластического и мышечного типов у больных гипертонической болезнью I и II стадии. / Ю.А. Перекрест // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання медицини і фармації» 29 вересня 2011 р. та Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою і професійною патологією» 6-7 жовтня 2011 р. - Запоріжжя, 2011. – С. 36-37. *(Роботу виконано самостійно).*

## АНОТАЦІЯ

**Перекрест Ю.О. Ендотеліальні та пружноеластичні властивості артеріальних судин, діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу і їх медикаментозна корекція. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2012.

У дисертації на базі комплексного клініко-лабораторного, інструментального та радіоімунного дослідження 115 хворих на ГХ,

узагальнені дані щодо ролі пружноеластичних властивостей артеріальних судин, ЕД в патогенетичних механізмах ремоделювання ЛШ. Встановлено прямі залежності показників внутрішньосерцевої гемодинаміки від ступеня АГ, типу системної гемодинаміки, вираженості діастолічної та систолічної функції ЛШ та виявлена вірогідна залежність підвищення жорсткості судин плеча та басейну внутрішньої сонної артерії від ступеня АГ та типу системної гемодинаміки. Встановлено, що формування несприятливої ексцентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання ЛШ у хворих на ГХ асоціюється з вираженими порушеннями пружноеластичних властивостей артеріальних судин та ендотеліальною дисфункцією. Визначена патогенетична роль зростання концентрації ET-1 у сироватці крові та зменшення в ній вмісту NOx. Доведена ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприлу аргініну та β-адреноблокатора бетаксололу щодо поліпшення стану ендотеліальної функції, кардіогемодинаміки, пружноеластичних властивостей артеріальних судин, регресу гіпертрофії ЛШ у хворих на ГХ.

**Ключові слова:** пружноеластичні властивості артеріальних судин, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна функція, лікування.

## АННОТАЦІЯ

**Перекрест Ю.А. Эндотелиальные и упругоэластические свойства артериальных сосудов, диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью и их медикаментозная коррекция. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, Донецк, 2012.

Диссертация посвящена изучению эффективности комбинированной антигипертензивной терапии больных гипертонической болезнью (ГБ) на основании исследования влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокатора на улучшение функции левого желудочка (ЛЖ), системную гемодинамику с учетом положительной динамики эндотелиальной функции и упругоэластических свойств артерий эластического и мышечного типов.

В диссертации приведены данные комплексного клинико-лабораторного, инструментального и радиоиммунного обследования 115 больных ГБ в возрасте от 20 до 65 лет. У больных ГБ уже при I стадии имеет место нарушение внутрисердечной гемодинамики, которое проявляется у 56,4% больных псевдонормальным, у 20% рестриктивным и у 3,6% больных – гипертрофическим типом диастолической дисфункции. У 34,6% больных

проявляется эксцентрической гипертрофией ЛЖ. У больных II стадией ГБ в сравнении с I стадией в 40 % случаев отмечали псевдонормальный, в 35 % – гипертрофический и в 20 % – рестриктивный тип диастолической дисфункции. Лишь у 8,3% больных имела место нормальная геометрия ЛЖ. В 48,4 % случаев отмечалось концентрическое ремоделирование, а в 43,3 % – эксцентрическое ремоделирование ЛЖ.

У больных I стадией ГБ в сравнении с контрольной группой здоровых лиц достоверно повышаются систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД, среднее АД, ударный объем (УО), минутный объем кровотока (МОК), систолический индекс и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), а периферический кровоток в бассейнах плечевой и внутренней сонной артерии характеризуются достоверным повышением тонуса крупных артерий, тонуса средних и мелких артерий (ТСМА) и времени медленного кровенаполнения (tSKH), а в бедренной артерии – достоверным повышением ТСМА, амплитуды систолической волны и уменьшением tSKH. У больных II стадией ГБ по сравнению с I стадией достоверно повышаются систолическое, диастолическое и среднее АД, ОПСС, снижаются УО, ударный индекс, МОК.

Упругоэластические свойства и ремоделирование артериальных сосудов плеча и бассейна внутренней сонной артерии у больных ГБ характеризуются поражением сосудов разного уровня и проявляются повышением жесткости, снижением эластичности крупных сосудов, повышением асимметрии кровотока и жесткости периферических сосудов мышечного типа. Эндотелиальная дисфункция у больных ГБ проявляется на разных этапах формирования болезни, что подтверждается достоверным изменением показателей реактивной гиперемии плечевой артерии и прямо зависит от стадии развития ГБ и уровня артериальной гипертензии.

12-недельный курс комбинированной антигипертензивной терапии периндоприла аргинином и бетаксололом, включенными в комплексное лечение больных ГБ, оказал позитивное влияние на упругоэластические свойства артериальных сосудов, эндотелиальную функцию, внутрисердечную, системную гемодинамику и процессы ремоделирования ЛЖ.

**Ключевые слова:** упругоэластические свойства артериальных сосудов, гипертоническая болезнь, эндотелиальная функция, лечение.

## ANNOTATION

**Perekrest Y. Endothelial and viscoelastic properties of arterial vessels, diastolic function of the left ventricle in patients with arterial hypertension and medical correction. – Manuscript.**

The dissertation for obtaining the Candidate's degree in speciality 14.01.11 – cardiology. – Donetsk national medical university by M. Gorky Ministry of Public Health of Ukraine, Donetsk, 2012.

Information in relation to the role of the clinical manifestations and endothelial dysfunction in pathogenetic mechanisms of left ventricle remodeling was generalized in the dissertation on the basis of the complex clinical-laboratorial, instrumental and radioimmune determination of 115 patients with essential arterial hypertension (AH).

It was identified close relationship between the predictors of intracardiac circulatory dynamics and degree of AH and also between the type of system circulatory dynamics, expressiveness of diastolic and system function of left ventricle and degree of AH and the type of system circulatory dynamics. It was also revealed feasible relation of the brachial and carotid arterial stiffness and the degree of AH, the type of system hemodynamic.

Ascertained that forming of negative eccentric hypertrophy and concentric remodeling of the left ventricle in patients with AH associates with feasible and more expressive endothelial dysfunction. Defined the role of increase of the endothelin-1 in serum of blood and decrease of NO in it. It was proved effectiveness of the combined anti-hypertensive therapy of inhibitor of angiotensin-converting enzyme and perindopril arginine to the refinement of endothelial function, cardiac hemodynamics, regress of the left ventricle hypertrophy in patients with AH.

**Key words:** arterial stiffness, arterial hypertension, endothelial function, treatment.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент
АСХ	– амплітуда систолічної хвилі
АТ	– артеріальний тиск
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД	– ендотелій-залежна вазодилатація
ЕТ-1	– ендотелін-1
ЗПОС	– загальний периферичний опір судин
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
ЛШ	– лівий шлуночок
МАДХ	– міжамплітудний показник діастолічної хвилі
ММЛШ	– маса міокарду лівого шлуночка
САТ	– систолічний артеріальний тиск
Сер.АТ	– середній артеріальний тиск
СІ	– систолічний індекс
ТКА	– тонус крупних артерій
ТСДА	– тонус середніх і дрібних артерій
УІ	– ударний індекс
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ХО	– хвилинний об'єм
ШРПХ	– швидкості розповсюдження пульсової хвилі
$d_{\text{вих.}}$	– діаметр плечової артерії після проби з реактивною гіперемією
NO	– оксид азоту
NO <sub>x</sub>	– загальний вміст нітрат-іонів
P	– вірогідність відмінностей
t	– напруга зсуву на ендотелій
tQKN	– час швидкого кровонаповнення
tSKH	– час повільного кровонаповнення
$V_{\text{max}}$	– максимальна швидкість
K	– чутливість плечової артерії до напруги зсуву