

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МАСЛЮК ЮЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК: 577.12:616.127:616.12.008.331.1+616-005.4-037

ДИСЕРТАЦІЯ
РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ ФІБРОЗУ В ПРОГНОЗУВАННІ РОЗВИТКУ
ЕЛЕКТРИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ МІОКАРДА В ПАЦІЄНТІВ ІЗ
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ БЕЗ/ТА В ПОСДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

22 Охорона здоров'я
222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Юлія Юріївна Маслюк

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор Валерій Павлович ІВАНОВ

Вінниця-2026

АНОТАЦІЯ

Маслюк Ю.Ю. Роль біомаркерів фіброзу в прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда в пацієнтів із гіпертонічною хворобою без/та в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2026.

Мета проведеного дослідження полягала в покращенні прогнозування ранніх проявів електричної нестабільності міокарда (ЕНМ) шлуночків і перебігу захворювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) без/та з ішемічною хворобою серця (ІХС) на підставі оцінки зв'язку біомаркерів фіброзу (альдостерону, галектину-3 (гал-3) і трансформуючого фактору росту- β 1 (ТФР- β 1)) з частою шлуночковою екстрасистолією (ШЕ), різними клінічними характеристиками, характером анатомічного ураження коронарних артерій (КА) і структурно-функціональним станом міокарда лівого шлуночка (ЛШ), визначення клінічних фенотипів пацієнтів з високим рівнем біомаркерів та предикторів ЕНМ.

Для досягнення поставленої мети були оцінені показники холтерівського моніторингу електрокардіограми (ЕКГ) (ХМ ЕКГ), характер анатомічного ураження КА та структурно-функціональний стан міокарда, зміни вмісту альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1 у плазмі в пацієнтів із ГХ залежно від наявності супутньої ІХС і частоти ШЕ, з'ясовані клінічні критерії відносно високих рівнів (ВВР) біомаркерів у плазмі та визначені клінічні фенотипи пацієнтів для кожного з них, визначені предиктори ранніх проявів ЕНМ шлуночків та розроблені інформативні критерії мономаркерної і полімаркерної діагностики цього стану.

Для виконання поставленої мети і завдань дослідження були використані наступні методи: загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивний огляд, дані амбулаторних і стаціонарних карт); антропометричні (зріст, маса тіла); лабораторні (біохімічний аналіз крові – загальний аналіз крові, ліпідний спектр

крові, глюкоза, креатинін; імуноферментний аналіз - плазмові концентрації альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1); інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), холтерівське моні торування ЕКГ (ХМ ЕКГ), інвазивна коронарографія (КВГ), ехокардіографія (ЕхоКГ)); розрахункові – індекс маси тіла (ІМТ) та статистичні.

Дисертаційне дослідження проведено у форматі відкритого когортного одномоментного порівняльного клінічного дослідження з участю 120 пацієнтів із ГХ з/та без супутньої ІХС з/та без частотої ШЕ, верифікованої за даними ХМ ЕКГ. Вік обстежених коливався від 34 до 74 і в середньому склав $57,3 \pm 0,9$ років. Серед них частіше зустрічались чоловіки (71,7 %), співвідношення чоловіків до жінок склало 2,5 до 1,0.

За наявності чи відсутності супутньої ІХС і частотої ШЕ було виділено чотири клінічні групи (по 30 пацієнтів у кожній). Так, першу клінічну групу склали пацієнти з ГХ без супутніх ІХС і ШЕ, виключеної за даними ХМ ЕКГ; другу – пацієнти з ГХ і частотою ШЕ; третю – пацієнти з ГХ і супутньою ІХС; і четверту – пацієнти з ГХ і супутніми ІХС та частотою ШЕ відповідно. Всі пацієнти, включені до дослідження, проходили лікування і обстеження на базі КЗ «Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології» (ВРКЛДЦССП) впродовж 2015-2020 років.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували: вік пацієнтів від 30 до 75 років; ГХ II стадії за рекомендаціями ESH (2023); супутня стенокардія напруги I-III функціонального класу (ФК) згідно рекомендацій ESC (2024) (необов'язкова умова включення), яка була верифікована інструментально (стрес-тести) та/або методами кардіовізуалізації (КВГ); симптомна часта ШЕ (необов'язкова умова включення) (> 30 епізодів екстрасистолії за будь-яку годину дослідження), верифіковану за допомогою ХМ ЕКГ; інформована згода пацієнта приймати участь у дослідженні. До критеріїв виключення належали: пацієнти молодші 30 та старші 75 років; ГХ I і III стадій та симптоматичні АГ; гострі форми коронарної хвороби (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда (ІМ)), перенесений в минулому ІМ і стабільна стенокардія напруги IV ФК; хронічна серцева недостатність (СН) (ХСН) стадія Д за Heart Failure Society of

America (HFSA), фракція викиду (ФВ) ЛШ < 50 % за даними ЕхоКГ, III-IV ФК за NYHA і 2а-3 стадії за Стражеско-Василенко (Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, 2024); кардіопатії, гострий або перенесений міокардит, клінічно значимі вроджені та набуті вади серця; повна блокада ніжок пучка Гіса, синоатріальна або атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, потреба в імплантації або імплантований штучний водій ритму; цукровий діабет, тяжкі та клінічно значимі коморбідні стани з порушенням функції органів, психічні розлади та зловживання алкоголем; відсутність інформованої згоди та небажання пацієнта приймати участь у дослідженні.

Результати проведення ХМ ЕКГ показали, що в пацієнтів із ГХ наявність супутніх ІХС і частоті ШЕ були асоційовані з порушеннями циркадної вегетативної регуляції серцевого ритму з ознаками переважання симпатoadреналової активації, які характеризувались значним зниженням величини циркадного індексу (ЦІ) і середньоденної частоти серцевих скорочень (ЧСС_{ден}) та зростанням – середньонічної ЧСС (ЧСС_{ніч}). Також було з'ясовано, що в пацієнтів із ГХ має місце поєднання ознак ЕНМ шлуночків і передсердь, що підтверджувалось реєстрацією частоті ШЕ і суправентрикулярної (СЕ) за даними ХМ ЕКГ. Доведено, що ранні прояви ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ, крім частоті ШЕ, можуть визначатись політопною ШЕ (ШЕ_{політ}) (48 % випадків), парною/груповою ШЕ (ШЕ_{пар}) (22 %) і короткочасними нестійкими епізодами шлуночкової тахікардії (ШТ) (у 7 %).

Вивчення характеру анатомічного ураження КА за даними КВГ показали, що наявність ЕНМ асоціюється з більш тяжкими анатомічними ураженнями КА практично у всіх басейнах коронарного русла, із суттєво вищою частотою реєстрації багатосудинних уражень (56,7 % проти 10,0 %, $p=0,0001$) і обструктивної ІХС (100 % проти 60,0 %, $p=0,0001$) та суттєво вищим сумарним балом ураження КА (5,3 проти 1,1 бали, $p<0,0001$). Останній показник був розрахований як сума ураження всіх КА, де субоклюзія – 1 бал і оклюзія КА – 2 бали відповідно. Було показано, що сумарний бал ураження КА виявив значимий

кореляційний зв'язок із чоловічою статтю ($R=0,28$), ФК стенокардії ($R=0,33$), тривалістю ШЕ ($R=0,71$), наявністю алоритмії ($R=0,27$) та добовою кількістю як СЕ ($R=0,54$), так і ШЕ ($R=0,63$).

Проведене ЕхоКГ-дослідження показало відсутність специфічних змін внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із ГХ залежно від наявності чи відсутності ознак ЕНМ шлуночків. З іншого боку, порівняльний аналіз між клінічними групами свідчив, що наявність супутньої ІХС у пацієнтів із ГХ асоційовано лише зі збільшенням випадків кальцифікації аортального клапану (АК) (33,3 % і 23,3 % у групах з ІХС проти 0 у групах без неї, $p=0,0005$ і $0,004$ відповідно). У той час як ранговий кореляційний аналіз Спірмена показав, що величина індексу маси міокарда ЛШ (ММЛШ та іММЛШ, відповідно) у $г/м^2$ виявляє значимий ($p<0,05$) ранговий кореляційний зв'язок зі статтю ($R=0,28$) і ФК стенокардії ($R=0,21$); величина ФВ ЛШ у % - з віком пацієнтів ($R=-0,19$), ФК стенокардії ($R=-0,31$) і тривалістю її анамнезу ($R=-0,34$), алкоголем, як тригером ШЕ ($R=-0,29$), величиною ЧСС_{ніч} ($R=-0,20$) і ЦІ за даними ХМ ЕКГ ($R=0,24$). У свою чергу, наявність кальцифікації АК виявила значимий ранговий кореляційний зв'язок із віком пацієнтів ($R=0,31$), стадією СН за HFSA ($R=0,33$) і стадією ХСН за Стражеско-Василенко ($R=0,30$), ФК стенокардії ($R=0,35$), тривалістю анамнезу стенокардії ($R=0,38$) і ГХ ($R=0,27$). Виходячи з цих даних, слід було констатувати той факт, що супутня ІХС, особливо високого ФК (III ФК) і у разі тривалого анамнезу, асоціюється з більш суттєвими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, порівняно з пацієнтами без неї.

Результати біохімічного дослідження вмісту біомаркерів фіброзу - альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1 у плазмі продемонстрували однонаправленість їх патофізіологічних ефектів у пацієнтів із ГХ, що характеризувалось асоціацією рівня маркерів із супутніми ІХС, частою ШЕ і ожирінням, віком пацієнтів, стадією СН за HFSA, кількістю застосованих антигіпертензивних препаратів та такими класами препаратів як сартани, тіазидні/тіазидоподібні діуретики, антитромбоцитарні та статини. У свою чергу, було доведено, що ВВР альдостерону > 153 пг/мл, гал-3 $> 2,5$ нг/мл і ТФР- β 1 > 222 пг/мл у плазмі в

загальній вибірці пацієнтів із ГХ був асоційований з ознаками симпатoadреналової активації та порушеннями вегетативної регуляції серцевого ритму, зростанням ЕНМ передсердь і шлуночків, більш тяжким ураженням КА і збільшенням випадків кальцифікації АК.

За даними дискримінантного аналізу були з'ясовані клінічні критерії відносно високого рівня (ВВР) біомаркерів фіброзу в плазмі (для альдостерону > 153 пг/мл, гал-3 $> 2,5$ нг/мл і ТФР- $\beta 1 > 222$ пг/мл) у пацієнтів із ГХ та показані можливі клінічні фенотипи пацієнтів при цих рівнях. Показано, що для формування клінічного фенотипу пацієнтів із ВВР альдостерону слід використовувати: вік ($F=20,04$), наявність ожиріння ($F=11,13$) і стенокардії II-III ФК ($F=5,70$), тривалість ШЕ (у разі частоті) ($F=9,83$); із ВВР гал-3: наявність супутньої ІХС ($F=10,85$), ожиріння ($F=87,72$) і кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ (КДР) у мм за даними ЕхоКГ ($F=6,44$); та для ВВР ТФР- $\beta 1$: наявність ожиріння ($F=48,26$), ФК стенокардії ($F=17,79$) і добову кількість ШЕ, визначеної за ХМ ЕКГ ($F=7,45$).

Так, у разі вмісту альдостерону > 153 пг/мл у пацієнтів із ГХ при відсутності у них ожиріння, ІХС і частоті ШЕ, мінімальний вік пацієнтів складає 69 років. Наявні супутні перераховані стани суттєво зменшують вік пацієнтів: ожиріння - на 14 років, супутня стенокардія II ФК - на 7, а III ФК - на 12 років та часта ШЕ - у залежності від тривалості аритмічного анамнезу (1 рік аритмії зменшує вік пацієнтів на 2 роки) відповідно. У свою чергу, високий рівень гал-3 можливий при значній дилатації ЛШ (КДР ≥ 74 мм) навіть у разі відсутності супутніх ІХС і ожиріння. Крім того, фенотипом пацієнтів може бути поєднання ожиріння і КДР ≥ 50 мм або супутня ІХС при КДР ≥ 64 мм. У разі поєднання супутніх ІХС і ожиріння високий рівень гал-3 передбачається при будь-якій величині КДР ЛШ.

У всіх пацієнтів із ГХ і супутнім ожирінням навіть при відсутності ІХС і частоті ШЕ очікується високий вміст ТФР- $\beta 1$ у плазмі. Наявність стенокардії II-III ФК визначає високий рівень гормону лише у разі поєднання з ожирінням або частою ШЕ. При цьому, при наявності II ФК стенокардії мінімальна кількість ШЕ

за добу складає 5 000, в той час як при III ФК – 2 500 епізодів. При наявності лише частоті ШЕ у пацієнтів із ГХ високий рівень ТФР- β 1 у плазмі можливий у разі > 10 000 епізодів ШЕ за добу.

Методом логістичної регресії були визначені незалежні предиктори ранніх проявів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ: сумарний бал ураження $КА \geq 5$ ((відношення шансів подій (ВШП) – 9,8 (6,9; 17,5), вміст альдостерону в плазмі ≥ 225 пг/мл (ВШП – 5,8 (1,5; 11,6), гал-3 $> 3,7$ нг/мл (ВШП – 4,7 (1,4; 12,2) і ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (ВШП – 2,4 (1,2; 5,4) та розрахована інформативність прогнозування за незалежними предикторами та їх комбінаціями. Показано, що у разі сумарного балу ураження $КА \geq 5$ за даними КВГ шанси розвитку ранніх ознак ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС підвищуються в 9,8 разів (чутливість – 100 %, специфічність – 68 %). Останнє демонструє той факт, що при наявності поліфокального ураження $КА$ у всіх випадках мають місце дуже високі шанси ЕНМ шлуночків і раптової аритмічної смерті.

Шанси розвитку ранніх ознак ЕНМ у пацієнтів із ГХ зростають в 5,8 разів у разі концентрації альдостерону ≥ 225 пг/мл (чутливість - 75 % і специфічність - 59 %), у 4,7 рази - у разі концентрації гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (чутливість - 75 % і специфічність - 59 %) і в 2,4 рази - у разі рівня ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (чутливість - 67 % і специфічність - 56 % відповідно). Використання комбінації з двох біомаркерів суттєво підвищує інформативність прогнозування: альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (чутливість - 86 % і специфічність - 69 %) і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (чутливість - 80 % і специфічність - 65 % відповідно). У свою чергу, використання всіх трьох біомаркерів - альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл надає можливість підвищити чутливість до 88 % і специфічність до 75 % прогнозування.

Результати проведеного дослідження демонструють перспективу раннього прогнозування ЕНМ шлуночків і високого ризику раптової серцевої смерті (РСС) в пацієнтів із ГХ за допомогою біомаркерів фіброзу та необхідність розробки фармакологічних заходів профілактики цього стану.

Ключові слова: електрична нестабільність міокарда, біомаркери фіброзу, біомаркерне і полібіомаркерне прогнозування, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, шлуночкові екстрасистолія, характер анатомічного ураження коронарних артерій, клінічні фенотипи пацієнтів із гіпертонічною хворобою, галектин-3, альдостерон, трансформуючий фактор росту- β 1, коронарографія, ехокардіографія, серцево-судинні захворювання, ремоделювання серця.

ANNOTATION

Masliuk Yu. Yu. The role of fibrosis biomarkers in predicting myocardial electrical instability in hypertensive patients depending on concomitant coronary heart disease.

Doctoral dissertation in specialty 222 – Medicine (22 – Public Health) – National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2026.

The objective of the study was to improve the predictive power of early manifestations of myocardial electrical ventricular instability (MEI) and disease course in hypertensive (HD) patients depending on a diagnosis of concomitant coronary heart disease (CAD), proceeding from the assessment of association of fibrosis biomarkers (aldosterone, galectin-3 (gal-3) and transforming growth factor- β 1 (TGF-beta-1)) value with frequent premature ventricular contractions (PVCs), various clinical readings, the nature of anatomical lesion of coronary arteries (CA), structural and functional state of the left ventricular (LV) myocardium, clinical footprint of patients with high blood concentrations of biomarkers and MEI predictors.

To achieve the objective of our study, we assessed Holter (Holter ECG) and electrocardiogram (ECG) readings, anatomical CA lesions, structural and functional state of the myocardium, changes in plasma aldosterone, gal-3 and TGF-beta-1 readings of HD patients depending on the diagnosis of concomitant CAD and premature ventricular contractions, determined clinical criteria for relatively high plasma biomarker levels (RHL) and clinical footprint for each patient, predictors of early manifestations of ventricular MEI, and developed informative criteria for monomarker and polymarker diagnostics.

To achieve the objectives of the study, we used such methods as general clinical (complaints, history, objective examination, review of outpatient and inpatient cards); anthropometric (height, body weight), laboratory (biochemical blood test, total blood count, blood lipid panel, glucose, creatinine; enzyme immunoassay - plasma concentration of aldosterone, gal-3 and TGF-beta-1), instrumental (ECG, Holter ECG,

invasive coronary angiography (ICA), echocardiographic (EchoCG) readings; and calculatory- descriptive (body mass index (BMI) and statistical data) ones.

The dissertation research was conducted in the format of open single-stage comparative clinical cohort study involving 120 HD patients with and without concomitant CAD and/or frequent premature ventricular contractions verified by Holter ECG readings. The age of the study subjects ranged from 34 to 74, average - 57.3 ± 0.9 years. Male patients were more common (71.7%) with male to female ratio 2.5 to 1.0.

The study subjects were subdivided into four clinical groups (30 patients each) depending on the current diagnosis of concomitant CAD and premature ventricular contractions. Thus, the first clinical group consisted of HD patients without concomitant CAD and PVCs excluded according to Holter ECG readings; the second group consisted of patients with HD and premature ventricular contractions; the third group involved patients with HD and concomitant CAD; and the fourth group – HD patients with concomitant CAD and premature ventricular contractions, respectively. All patients included in the study were provided with treatment and examination services at the public institution "Vinnytsia Regional Clinical Medical and Diagnostics Center for Cardiovascular Pathology" (VRCMDCCP) in 2015-2020.

The criteria for including patients in the study were: patients' age from 30 to 75 years; HD stage II according to ESH recommendations (2023); functional class (FC) I-III concomitant angina pectoris according to ESC recommendations (2024) verified instrumentally (stress tests) and/or by cardiac imaging methods (ICA) (optional inclusion condition); symptomatic Holter-verified premature ventricular contractions (optional inclusion condition) (> 30 episodes of extrasystoles in any hour of the study); and signed patient`s informed consent to participate in the study. The exclusion criteria were the following: patients under 30 and over 75-year-old; stage I-III HD and symptomatic hypertension; acute forms of coronary disease (unstable angina, acute myocardial infarction (AMI)), past AMI and stable effort angina of IV functional class (FC); stage D of Heart Failure Society of America (HFSA) chronic heart failure (CHF), ejection fraction (EF) LV < 50% according to EchoCG readings, NYHA III-IV FC and

Strazhesko-Vasylenko Stage 2a-3 (Recommendations of All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine on diagnostics, treatment and prevention of chronic heart failure, 2024); cardiopathia, acute or past myocarditis, clinically significant congenital and acquired heart defects; complete His bundle branch block, grade II-III sinoatrial or atrioventricular block, a need for implantation or implanted artificial pacemaker; diabetes mellitus, severe and clinically significant comorbid conditions associated with impaired organ functions, mental disorders and alcohol abuse; unsigned informed consent and unwillingness of the patient to participate in the study.

The Holter ECG readings showed that concomitant CAD and frequent premature ventricular contractions in HD patients were associated with disorders of circadian autonomic regulation of heart rate with manifestations of predominant sympathoadrenal activation, which were characterized by a significant drop of the circadian index (CI), average day-time heart rate (HR_{day}), and a surge of average night HR (HR_{night}). It was also found that HD patients had a combination of ventricular and atrial MEI manifestations confirmed by Holter-registered premature ventricular contractions and supraventricular (CV) tachycardia. It has been proven that early manifestations of ventricular MEI in HD patients, excluding premature ventricular contractions, can be recognized by polytopic PVCs (PVC_{poly}) (48%), paired/group PVCs (PVC_{pair}) (22%), and short-term unstable episodes of ventricular tachycardia (VT) (7%).

The ICA examination of the nature of anatomical CA lesion showed MEI association with severe anatomical CA lesions in almost all coronary basins, with significantly higher incidence of complex vascular lesions (56.7% vs. 10.0%, $p = 0.0001$), obstructive CAD (100% vs. 60.0%, $p = 0.0001$), and a significantly higher total score of CA lesions (5.3 vs. 1.1 points, $p < 0.0001$). The latter indicator was calculated as a sum of total CA lesions, where subocclusion and CA occlusion referred to 1 and 2 points, respectively. It was shown that total CA lesion score appeared to be significantly correlated with male gender ($R = 0.28$), angina FC ($R = 0.33$), PVCs duration ($R = 0.71$), allorhythmia ($R = 0.27$), and daily numbers of both CV ($R = 0.54$) and PVCs ($R = 0.63$).

EchoCG showed no specific changes in intracardiac hemodynamics of HD patients depending on the presence or absence of ventricular MEI manifestations. On the other hand, comparative analysis between clinical groups showed that concomitant CAD in HD patients was associated only with elevated incidence of aortic valve (AV) calcification (33.3% and 23.3% in the CAD groups vs. 0 in the CAD-free groups, $p = 0.0005$ and 0.004 , respectively). Spearman's rank correlation showed significant ($p < 0.05$) association of LV myocardial mass index (LVMMI) expressed in g/m^2 with gender ($R = 0.28$) and angina FC ($R = 0.21$), while EF LV expressed in % - with the patient age ($R = -0.19$), angina FC ($R = -0.31$), angina history length ($R = -0.34$), alcohol abuse as PVC trigger ($R = -0.29$), HR_{night} ($R = -0.20$), and Holter CI ($R = 0.24$). At the same time, AV calcification appeared to have a significant correlation with the age of patients ($R = 0.31$), HFSA HF stage ($R = 0.33$), Strazhesko-Vasylenko CHF stage ($R = 0.30$), angina FC ($R = 0.35$), angina history length ($R = 0.38$), and HD diagnosis ($R = 0.27$). Proceeding from the above, we can state that patients with concomitant CAD, especially of high FC (FC III) and long history, presented more severe intracardiac hemodynamic complications than those without the said diagnosis.

The results of biochemical plasma tests for fibrosis biomarkers, such as aldosterone, gal-3 and TGF-beta-1, demonstrated the concurrence of their pathophysiological effects in HD patients, characterized by an association of marker readings with a diagnosis of concomitant CAD, premature ventricular contractions and obesity, patient age, HFSA HF stage, administered antihypertensive medicines and some other classes of medicines, including sartans, thiazides/thiazide-like diuretics, antiplatelet agents and statins. On the other hand, it has been proven that plasma aldosterone $\text{RHL} > 153 \text{ pg}/\text{ml}$, gal-3 $> 2.5 \text{ ng}/\text{ml}$ and TGF-beta-1 $> 222 \text{ pg}/\text{ml}$ in the general population of HD patients was associated with signs of sympathoadrenal activation and disturbances of autonomic regulation of heart rate, elevated atrial and ventricular MEI, severe CA damage, and elevated incidence of AV calcification.

According to the findings of discriminant analysis, we clarified clinical criteria for plasma fibrosis biomarker RHLs (aldosterone $> 153 \text{ pg}/\text{ml}$, gal-3 $> 2.5 \text{ ng}/\text{ml}$, TGF-beta-1 $> 222 \text{ pg}/\text{ml}$) in HD patients and provided possible clinical phenotype of

patients with the above biomarker readings. We proved that the following characteristics should be considered specific for clinical phenotype of aldosterone RHL patients: age ($F = 20.04$), obesity ($F = 11.13$), angina FC II-III ($F = 5.70$), PVC duration (for frequent ones) ($F = 9.83$); of gal-3 RHL subjects: concomitant CAD ($F = 10.85$), obesity ($F = 87.72$), LV end-diastolic dimension (EDD) EchoCG readings (mm) ($F = 6.44$); and for TGF-beta-1 RHL patients: obesity ($F = 48.26$), angina FC ($F = 17.79$), and overnight Holter PVC readings ($F = 7.45$).

Thus, the minimum age of HD patients with plasma aldosterone > 153 pg/ml, without obesity, CAD and premature ventricular contractions was 69 years. The above-mentioned concomitant conditions significantly reduced the age of patients, specifically obesity, concomitant angina FC II, and FC III, by 14, 7, and 12 years, respectively, and premature ventricular contractions - depending on the duration of arrhythmic history (1-year arrhythmia reduced the age of patients by 2 years). In turn, high gal-3 readings were associated with significant LV dilation ($EDD \geq 74$ mm), even without concomitant CHD and obesity. On top of this, the common phenotype of such patients may be considered combined obesity and $EDD \geq 50$ mm, or concomitant CAD with $EDD \geq 64$ mm. In case of combined concomitant CAD and obesity, high gal-3 readings were expected associated with any LV EDD value.

All HD patients with concomitant obesity are expected having high plasma TGF-beta-1 readings even with no CAD and premature ventricular contractions. The diagnosis of angina FC II-III was associated with high hormone readings only in case of combination with obesity or frequent premature ventricular contractions; angina FC II patients demonstrated minimum 5,000 PVCs, while FC III patients - only 2,500 episodes per day. HD patients with only frequent premature ventricular contractions presented high plasma TGF-beta-1 readings only in case of $> 10,000$ PVC episodes per day.

We used logistic regression to identify independent predictors of early manifestations of ventricular MEI in HD patients: total CA lesion score ≥ 5 (odds ratio (OR) – 9.8 (6.9; 17.5), plasma aldosterone ≥ 225 pg/ml (OR – 5.8 (1.5; 11.6), gal-3 > 3.7 ng/ml (OR – 4.7 (1.4; 12.2), TGF-beta-1 ≥ 275 pg/ml (OR – 2.4 (1.2; 5.4), and to

calculate prediction power of independent predictors and combinations thereof. It was shown that in the case of total CA lesion score ≥ 5 according to ICA, the chances of developing early signs of ventricular MEI in HD patients with concomitant CAD increased by 9.8 times (sensitivity – 100%, specificity – 68%). The latter demonstrated the fact that polyfocal CA lesion suggested very high probability of ventricular MEI and sudden arrhythmic death in all cases.

The probability of developing early MEI signs in HD patients increased in case of aldosterone concentration ≥ 225 pg/ml (sensitivity - 75%, specificity - 59%), gal-3 concentration ≥ 3.7 ng/ml (sensitivity - 75%, specificity -59%), and TGF-beta-1 ≥ 275 pg/ml (sensitivity - 67%, specificity - 56%) by 5.8, 4.7, and 2.4, respectively. The use of a combination of two biomarkers significantly increased the prediction power: aldosterone ≥ 225 pg/ml + gal-3 ≥ 3.7 ng/ml (sensitivity - 86%, specificity - 69%), and gal-3 ≥ 3.7 ng/ml + TGF-beta-1 ≥ 275 pg/ml (sensitivity - 80%, specificity - 65%, respectively). In general, using all three biomarkers: aldosterone ≥ 225 pg/ml + gal-3 ≥ 3.7 ng/ml + TGF-beta-1 ≥ 275 pg/ml, made it possible to increase the sensitivity and specificity of prediction as far as 88% and 75%, respectively.

The results of the study demonstrate the prospects of early prediction of ventricular MEI and high SCD risk in HD patients by using fibrosis biomarkers, and a need for development of pharmacological preventive measures.

Keywords: myocardial electrical ventricular instability, fibrosis biomarkers, biomarker and polybiomarker prediction, hypertension, coronary heart disease, premature ventricular contractions, nature of coronary arteries anatomical lesion, clinical phenotypes of patients with hypertension, galectin-3, aldosterone, transforming growth factor- β 1, invasive coronary angiography, echocardiographic, cardiovascular diseases, cardiac remodeling.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Masliuk, Y.Y., Ivanov, V.P. (2025). Features of anatomical lesions of coronary arteries in patients with hypertension and concomitant chronic coronary disease depending on the presence or absence of frequent ventricular extrasystole. *Перспективи та інновації науки*, 10(56), 2259-2267. **(Фахове видання України).**

2. Masliuk, Y.Y. (2025). Structural and functional state of the myocardium according to echocardiography in hypertension patients related to concomitant chronic coronary disease and frequent premature ventricular contractions. *Перспективи та інновації науки*, 11(57), 2696-2705. **(Фахове видання України).**

3. Іванов, В.П., Маслюк, Ю.Ю. (2025). Особливості циркадної регуляції та порушень серцевого ритму в пацієнтів із гіпертонічною хворобою залежно від супутньої хронічної коронарної хвороби. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(4), 661-665. **(Фахове видання України).**

4. Masliuk, Y.Y. (2025). The Blood Plasma Aldosterone Concentration in Stage II Hypertension Patients with Comorbid Chronic Coronary Artery Disease, Frequent Ventricular Extrasystoles and Different Clinical Indicators. *Львівський клінічний вісник*, 4 (52), 21-29. **(Фахове видання України).**

5. Masliuk, Y.Y., Ivanov, V.P. (2025). Assotiation of plasma aldosterone levels in stage II hypertension patients with indicators of instrumental research methods. *Перспективи та інновації науки*, 12(58), 1961-1970. **(Фахове видання України).**

6. Masliuk, Y.Y. (2026). Assotiation of plasma transforming growth factor- β 1 levels in stage II hypertension patients with indicators of instrumental research methods. *Перспективи та інновації науки*, 1(59), 2012-2022. **(Фахове видання України).**

7. Ivanov, V.P., Masliuk, Y.Y. (2026). Clinical portrait of patients with stage II hypertension at different levels of transforming growth factor β 1 in blood plasma. *Перспективи та інновації науки*, 2(60), 1724-1732. **(Фахове видання України).**

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Masliuk, Y.Y., Ivanov, V.P., Afanasiuk, O.I. (2026). Concentration of galectin-3 in blood plasma in patients with stage III hypertension and its changes in the presence of comorbid chronic coronary disease and frequent ventricular extrasystole. *Український кардіологічний журнал*, 33(1), 50-59. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

9. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Афанасюк, О.І., Данильчук, А.Є., Сіліна, С.М. (2020). Електрична нестабільність міокарда як проблема сучасної терапевтичної практики–реалії прогнозування (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 22(5), 719-726. **(Огляд літератури).**

10. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Афанасюк, О.І., Пентюк, Л.О. (2020). Місце біомаркерів фіброзу міокарда в прогнозуванні аритмій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця (огляд літератури). *Медичні перспективи*, 25(4), 22-31. **(Огляд літератури).**

11. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Данильчук, І.В., Щербак, В.П., Цибрій, Т.Ю. (2021). Роль біомаркерів фіброзу у прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 23(2), 293-303. **(Огляд літератури).**

12. Masliuk, Y.Y. (2026). Association of plasma galectin-3 concentration in stage II hypertensive disease patients with instrumental test indicators. *Grail of science*, 61, 953-961. **(Міжнародний науковий журнал).**

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

13. Шушковська Ю.Ю. Зв'язок варіабельності серцевого ритму з електричною нестабільністю міокарда. *Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021»*. Вінниця, 2021. С. 563. **(Тези).**

14. Шушковська Ю.Ю. Шлуночкова екстрасистолія на тлі гіпертонічної хвороби у поєднанні із стабільною ішемічною хворобою серця. *Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «Topical issues of the development of modern science»*. Софія, Болгарія, 2020. С. 990-998. **(Тези)**.

15. Маслюк Ю.Ю. Вміст альдостерону в залежності від показників холтерівського моніторингу електрокардіограми у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. *V Correspondence International Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development»*. Вінниця, Україна. Відень, Австрія. Grail of Science, 2025. № 54. С. 1151-1153. **(Тези)**.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	15
ЗМІСТ.....	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. ЕЛЕКТРИЧНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ МІОКАРДА ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ПРАКТИКИ, РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ ФІБРОЗУ В ПРОГНОЗУВАННІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ І РОЗВИТКУ ЕЛЕКТРИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ МІОКАРДА.....	34
1.1. Електрична нестабільність міокарда як проблема сучасної терапевтичної практики: клінічні прояви та інструментальні ознаки, патофізіологічні передумови, наслідки.....	34
1.2. Роль біомаркерів фіброзу в прогнозуванні ураження серцево-судинної системи та електричної нестабільності міокарда.....	41
РОДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ	50
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	50
2.2. Методи дослідження та статистичного аналізу.....	66
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ В ЗАГАЛЬНІЙ ВИБІРЦІ ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ СУПУТНЬОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЧАСТОЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ.....	73
3.1. Аналіз показників ХМ ЕКГ у загальній вибірці хворих.....	73
3.2. Характер змін показників ХМ ЕКГ у пацієнтів різних клінічних груп.....	75

РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕР АНАТОМІЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ЗА ДАНИМИ КОРОНАРОГРАФІЇ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЗА ДАНИМИ ЕХОКГ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЧАСТОЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ.....	78
4.1. Характер анатомічного ураження коронарного русла за даними КВГ у пацієнтів з ГХ і супутньою ІХС залежно від наявності частої ШЕ.....	78
4.2. Структурно-функціональний стан міокарда за даними ЕхоКГ у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутньої ІХС і частої ШЕ.....	84
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕР ЗМІН МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ (АЛЬДОСТЕРОНУ, ГАЛЕКТИНУ-3 І ТФР-β1) У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ І ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ.....	93
5.1. Характер змін рівня альдостерону в плазмі в пацієнтів з ГХ залежно від різних клінічних і інструментальних показників.....	93
5.2. Характер змін рівня гал-3 у плазмі в загальній групі пацієнтів залежно від різних клінічних і інструментальних показників.....	114
5.3. Характер змін рівня ТФР-β1 в плазмі в загальній когорті пацієнтів залежно від різних клінічних і інструментальних показників.....	132
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНІ ПОРТРЕТИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ РІЗНИХ РІВНЯХ НЕЙРОГОРМОНІВ У ПЛАЗМІ, МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕЛЕКТРИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ МІОКАРДА ШЛУНОЧКІВ.....	151
6.1. Клінічний фенотип пацієнтів з ГХ II стадії при різних концентраціях альдостерону в плазмі	152
6.2. Клінічний фенотип пацієнтів з ГХ II стадії при різних концентраціях гал-3 в плазмі	160
6.3. Клінічний фенотип пацієнтів з ГХ II стадії при різних концентраціях ТФР-β1 в плазмі	163

6.4. Можливості прогнозування та незалежні предиктори ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ II стадії	166
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	173
ВИСНОВКИ.....	195
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	197
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	200
ДОДАТКИ.....	233

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АК – аортальний клапан
- АМР - антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
- АТ – артеріальний тиск
- АТ II – ангіотензиноген II
- ВВР – відносно високий рівень
- ВНР – відносно низький рівень
- ВНС – вегетативна нервова система
- ВСР - варіабельність серцевого ритму
- ВТМ - відносна товщина міокарда
- ВШП – відношення шансів подій
- Гал-3 – галектин-3
- ГІМ – гострий інфаркт міокарда
- ГІМ – гострий інфаркт міокарда
- ГКМП – гіпертрофічна кардіоміопатія
- ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка
- ГХ – гіпертонічна хвороба
- ДДЛШ - діастолічна дисфункція лівого шлуночка
- ЕКГ – електрокардіограма
- ЕНМ – електрична нестабільність міокарда
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс
- іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
- ІД – ізольована діастолічна артеріальна гіпертензія
- ІМ – інфаркт міокарда
- іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
- ІМТ – індекс маси тіла
- ЮЛП – індекс об'єму лівого передсердя

ІС – ізольована систолічна артеріальна гіпертензія
ІХС – ішемічна хвороба серця
КА – коронарна артерія
КВГ – коронаровентрикулоангіографія
КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КСО – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
КСР - кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка
ЛП – ліве передсердя; передньо-задній розмір лівого передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
МК – мітральний клапан
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
МРТ - магнітно-резонансна томографія
ППШ - пізні потенціали шлуночків
ПСР – порушення серцевого ритму
ПШ – передньо-задній розмір правого шлуночка
РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РСС – раптова серцева смерть
СД – систоло-діастолічна артеріальна гіпертензія
СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія
СН – серцева недостатність
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССР – серцево-судинний ризик
ТЗЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу
ТІМ – товщина інтима-медіа сонних артерій
ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу
ТСР - турбулентність серцевого ритму
ТФР- β 1 - трансформуючий фактор рост – β 1
УО – ударний об'єм лівого шлуночка
ФВ – фракція викиду лівого шлуночка

$ФВ_{\text{глоб}}$, % – глобальна фракція викиду лівого шлуночка, розрахована за методом Сімпсона

ФК – функціональний клас

ФМ – фіброз міокарда

ФП – фібриляція передсердь

ФШ – фібриляція шлуночків

ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування електрокардіограми

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦІ – циркадний індекс

ЧСС - частота серцевих скорочень

$ЧСС_{\text{ден}}$ – середньоденна частота серцевих скорочень

$ЧСС_{\text{доб}}$ – середньодобова частота серцевих скорочень

$ЧСС_{\text{ніч}}$ – середньонічна частота серцевих скорочень

ША – шлуночкова аритмія

ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

$ШЕ_{\text{пар}}$ – парна шлуночкові екстрасистолія

$ШЕ_{\text{політ}}$ – політопна шлуночкові екстрасистолія

ШТ – шлуночкова тахікардія

dA - діаметр аорти

dQT – дисперсія інтервалу QT

ESC - European Society of Cardiology

ESH - European Society of Hypertension

HFSA - Heart Failure Society of America

ICEB – Index of cardiac electrophysiological balance

ICEBc – коригований iCEB

NYHA - New York Heart Association

QTc – коригований інтервал QT

RMSSD – середньоквадратична різниця між сусідніми NN-інтервалами

SDNN – стандартне відхилення величин нормальних інтервалі NN протягом 24 год

Tr-e (« T_{peak} - T_{end} ») – інтервал дисперсії фази реполяризації

TO – turbulence onset

TS - turbulence slope

VLF – показник наднизьких частот варіабельності ритму серця

LM – left main coronary artery, стовбур лівої коронарної артерії

LAD – left anterior descending artery, ліва передня низхідна (міжшлуночкова) коронарна артерія

LADp – proximal left anterior descending artery, проксимальний відділ лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) коронарної артерії

DIA1 – first diagonal branch of the left anterior descending artery, перша діагональна гілка лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) коронарної артерії

LADm – mid left anterior descending artery, середній відділ лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) коронарної артерії

DIA2 – second diagonal branch of the left anterior descending artery, друга діагональна гілка лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) коронарної артерії

LADd – distal left anterior descending artery, дистальний відділ лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) коронарної артерії

A. intermedia – intermediate artery of the left coronary artery, проміжна артерія лівої коронарної артерії

LCXp – proximal left circumflex branch, проксимальний відділ огинаючої гілки лівої коронарної артерії

LCXm – mid left circumflex branch, середній відділ огинаючої гілки лівої коронарної артерії

LCXd – distal left circumflex branch, дистальний відділ огинаючої гілки лівої коронарної артерії

PLCX – ramus marginalis sinister, гілка тупого краю лівої коронарної артерії

ONCX - obtuse marginal, гілка тупого краю лівої огинаючої коронарної артерії

RCA – right coronary artery, права коронарна артерія

RCAp – proximal right coronary artery, проксимальний відділ правої коронарної артерії

RCAm – mid right coronary artery, середній відділ правої коронарної артерії

RCAd – distal right coronary artery, дистальний відділ правої коронарної артерії

RPD - right posterior descending, задня міжшлуночкова гілка правої коронарної артерії

ВСТУП

Актуальність теми.

Провідне місце в структурі серцево-судинної патології і смертності займають артеріальна гіпертензія (АГ) та ІХС. АГ та ІХС є провідними причинами розвитку різних порушень серцевого ритму (ПСР) і раптової аритмічної смерті населення, в тому числі і населення України [3, 94, 211].

Як АГ, так й ІХС сприяють розвитку фіброзу міокарда (ФМ), структурному ремоделюванню (гіпертрофії) ЛШ, що є провідною патоморфологічною основою розвитку ЕНМ і виникнення ПСР, таких як фібриляція передсердь (ФП) та шлуночкові аритмії (ША), в тому числі й фатальні [55, 124, 223].

Найпоширенішим варіантом ША є ШЕ приблизна поширеність якої складає 1-4 % при записі звичайної ЕКГ та 40-75 % - при 24- чи 48-годинному ХМ ЕКГ [50]. Часта ШЕ підвищує тригерну активність та збільшує ймовірність розвитку більш тяжких і фатальних ША, особливо в пацієнтів із структурними змінами міокарда [104].

З іншого боку, ПСР займають біля 30 % у структурі серцево-судинної смертності, а половина хворих з ІХС помирає раптово внаслідок розвитку ЕНМ і розвитку фатальних ША [5, 21, 41]. Тому зрозуміло, що проблема первинної стратифікації ризику ЕНМ (до розвитку фатальних аритмій), ще на етапі неускладнених коронарними катастрофами та СН захворювань, є актуальною і практично важливою для сучасної медичної практики.

Слід звернути увагу на той факт, що на сьогодні не існує визначеної дефініції ЕНМ, в тому числі і її ранніх проявів [26]. Більшість дослідників вважають, що в якості її провідної ознаки може виступати часта ШЕ (> 30 епізодів за 1 годину), а також інша ектопічна активність шлуночків у вигляді поліморфних, групових та парних ШЕ, коротких епізодів ШТ (нестійка ШТ) [163, 164, 175]. З точки зору патофізіології ЕНМ демонструє порушення («хаотичність», «гетерогенність») реполяризації міокарда шлуночків і його готовність до реалізації механізму «re-entry» та розвитку шлуночкового

ектопізму. Останнє, як правило, є проявом незворотної структурної перебудови міокарда шлуночків у вигляді утворення вогнищ фіброзу/склерозу та інших змін, що і складає умови для гетерогенності проведення імпульсу по міокарду [170, 175].

З іншого боку все більшої актуальності в сучасній медичній практиці набуває проблема біомаркерної діагностики різних станів та ускладнень, в тому числі ЕНМ та РСС. При цьому наукових досліджень, присвячених вивченню цієї проблеми за допомогою біомаркерів фіброзу, обмежена кількість. Проте саме маркери фіброзу, такі як альдостерон, гал-3 і ТФР- β 1 є альтернативою морфологічному дослідженню у вивченні процесів фіброзування і проліферації в тканинах і органах та можуть використовуватись в якості індикатора еволюції цих процесів у пацієнтів з АГ та ІХС [8]. Саме для вирішення цієї проблеми і присвячене сплановане нами дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова “Моно- та полімаркерна стратифікація захворювань серцево-судинної системи у поєднанні з різними КО- та поліморбідними станами, оцінка ефективності лікування”, Спеціальність: 222 – Медицина, 22 – Охорона здоров'я (термін виконання - 2025-2030 роки, N державної реєстрації 0125U003725), співвиконавцем якої є дисертантка.

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради ВНМУ ім. М.І.Пирогова (протокол № 2 від 28 листопада 2017 року).

Мета дослідження: покращити прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків і перебігу захворювання в пацієнтів із ГХ без/та з ІХС на підставі оцінки зв'язку біомаркерів фіброзу (альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1) з частою ШЕ, різними клінічними характеристиками, характером анатомічного ураження КА і структурно-функціональним станом міокарда ЛШ та визначення клінічних фенотипів пацієнтів для високих рівнів маркерів і предикторів виникнення ЕНМ.

Завдання дослідження:

1. Оцінити показники ХМ ЕКГ у загальній вибірці хворих із ГХ та залежно від наявності супутньої ІХС і частої ШЕ.
2. Визначити характер анатомічного ураження коронарного русла за даними КВГ та структурно-функціональний стан міокарда за даними ЕхоКГ у пацієнтів із ГХ залежно від наявності супутньої ІХС і частої ШЕ.
3. Оцінити характер змін маркерів фіброзу (альдостерону, гал-3, ТФР- β 1) у загальній вибірці пацієнтів із ГХ, залежно від наявності супутньої ІХС і частої ШЕ та від різних клінічних та інструментальних показників.
4. З'ясувати клінічні критерії ВВР маркерів фіброзу (альдостерону, гал-3, ТФР- β 1) у плазмі та визначити клінічні фенотипи пацієнтів із ГХ для кожного з цих маркерів.
5. Визначити предиктори прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ та розробити інформативні критерії мономаркерної і полімаркерної діагностики цього стану.

Об'єкт дослідження - ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ з/та без супутньої ІХС.

Предмет дослідження: рівень альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1 у плазмі; циркадна регуляція серцевого ритму; ПСР; ША; ШЕ; анатомічне ураження КА; структурно-функціональний стан міокарда; варіанти структурного ремоделювання ЛШ; кальцифікація мітрального (МК) і аортального клапанів АК; асоціативні зв'язки між різними клінічними та інструментальними показниками, клінічні фенотипи пацієнтів із ГХ при високих рівнях маркерів фіброзу, предиктори і прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків.

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивний огляд, дані амбулаторних і стаціонарних карт); антропометричні (ріст, маса тіла); лабораторні (біохімічний аналіз крові – загальний аналіз крові, ліпідний спектр крові, глюкоза, креатинін; імуноферментний аналіз - плазмові концентрації альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1); інструментальні (ЕКГ, ХМ ЕКГ, ЕхоКГ; розрахункові (ІМТ); статистичний аналіз (критерій Shapiro–Wilk W-test; критерій

Manna-Whitney і Kruskal-Wallis ANOVA & mediantest, критерій χ^2 , t-test one-way ANOVA і LSD test, ранговий кореляційний аналіз Спірмена, дискримінантний аналіз, множинна логістична регресія).

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Клінічну частину роботи та набір матеріалу здійснювали на клінічній базі кафедри – кардіологічний центр 1-ої міської клінічної лікарні м. Вінниці.

Наукова новизна отриманих результатів.

Розширено наукові уявлення та доповнено дані щодо покращення прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків і перебігу захворювання у пацієнтів із ГХ з/та без супутньої ІХС.

Показано, що в пацієнтів із ГХ має місце поєднання ознак ЕНМ шлуночків і передсердь, що підтверджується реєстрацією частоті ШЕ і СЕ за даними ХМ ЕКГ. Підтверджено, що ЕНМ шлуночків супроводжується підвищеною активністю симпатoadреналової системи та порушенням циркадної вегетативної регуляції серцевого ритму. Доведено, що ранні прояви ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ, крім частоті ШЕ, можуть визначатись політопною (48 % випадків), парною/груповою ШЕ (22 %) і короткочасними нестійкими епізодами ШТ (у 7 %).

Підтверджений факт зв'язку ранніх ознак ЕНМ шлуночків з більш тяжкими анатомічними ураженнями КА, збільшенням випадків багатосудинних уражень і обструктивної ІХС. Вперше показано, що сумарний бал ураження КА за даними КВГ у пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС виявляє значимий ранговий кореляційний зв'язок із чоловічою статтю ($R=0,28$), ФК стенокардії ($R=0,33$), тривалістю ШЕ у роках ($R=0,71$), наявністю алоритмії ($R=0,27$) та добовою кількістю СЕ ($R=0,54$) і ШЕ ($R=0,63$) за даними ХМ ЕКГ. З'ясовано, що в пацієнтів із ГХ супутня ІХС асоційована з більш низькою ФВ ЛШ, збільшенням іММЛШ та зростанням випадків із кальцифікацією АК.

Вперше доведена одновекторність патофізіологічних зв'язків альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1 у пацієнтів із ГХ, що характеризується асоціацією всіх маркерів із супутніми ІХС, частою ШЕ і ожирінням, віком пацієнтів, стадією СН за HFSA,

кількістю застосованих антигіпертензивних препаратів та такими препаратами як сартани, тiazидні/тiazидоподібні діуретики, антитромбоцитарні та статини. У свою чергу, вперше показано, що ВВР альдостерону > 153 пг/мл, гал-3 $> 2,5$ нг/мл і ТФР- $\beta 1 > 222$ пг/мл у плазмі в загальній вибірці пацієнтів із ГХ асоційований з ознаками симпатoadреналової активації та порушеннями вегетативної регуляції серцевого ритму, зростанням ЕНМ передсердь і шлуночків, більш тяжким ураженням КА і збільшенням випадків кальцифікації АК.

Вперше з'ясовані клінічні критерії ВВР біомаркерів фіброзу в плазмі (для альдостерону > 153 пг/мл, гал-3 $> 2,5$ нг/мл і ТФР- $\beta 1 > 222$ пг/мл) у пацієнтів із ГХ та показані можливі клінічні фенотипи пацієнтів при цих рівнях. Показано, що для формування клінічного фенотипу пацієнтів із ВВР альдостерону слід використовувати: вік ($F=20,04$), наявність ожиріння ($F=11,13$) і стенокардії II-III ФК ($F=5,70$), тривалість ШЕ (у разі частоті) ($F=9,83$), у разі гал-3: наявність супутньої ІХС ($F=10,85$) і ожиріння ($F=87,72$), КДР ЛШ у мм за даними ЕхоКГ ($F=6,44$) і для ТФР- $\beta 1$: наявність ожиріння ($F=48,26$), ФК стенокардії ($F=17,79$) і добова кількість ШЕ, визначених за ХМ ЕКГ ($F=7,45$).

Вперше визначені незалежні предиктори ранніх проявів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ: сумарний бал ураження КА ≥ 5 (ВШП – 9,8 (6,9; 17,5), вміст альдостерону в плазмі ≥ 225 пг/мл (ВШП – 5,8 (1,5; 11,6), гал-3 $> 3,7$ нг/мл (ВШП – 4,7 (1,4; 12,2) і ТФР- $\beta 1 \geq 275$ пг/мл (ВШП – 2,4 (1,2; 5,4) та розрахована інформативність прогнозування за незалежними предикторами та їх комбінаціями.

Практичне значення отриманих результатів. В роботі встановлено можливі клінічні портрети пацієнтів із ВВР біомаркерів фіброзу (альдостерон > 153 пг/мл, гал-3 $> 2,5$ нг/мл і ТФР- $\beta 1 > 222$ пг/мл).

У разі вмісту альдостерону > 153 пг/мл у пацієнтів із ГХ при відсутності у них ожиріння, ІХС і частоті ШЕ мінімальний вік пацієнтів складає 69 років. Наявні супутні перераховані стани суттєво зменшують вік пацієнтів: ожиріння - на 14 років, супутня стенокардія II ФК - на 7, а III ФК – на 12 років та часта ШЕ - у

залежності від тривалості аритмічного анамнезу (1 рік аритмії зменшує вік пацієнтів на 2 роки) відповідно.

Високий рівень гал-3 можливий при значній дилатації ЛШ (КДР ≥ 74 мм) навіть у разі відсутності супутніх ІХС і ожиріння. Крім того, фенотипом пацієнтів може бути поєднання ожиріння і КДР ≥ 50 мм або супутня КХС при КДР ≥ 64 мм. У разі поєднання супутніх ІХС і ожиріння високий рівень гал-3 передбачається при будь-якій величині КДР ЛШ.

У всіх пацієнтів із ГХ і супутнім ожирінням навіть при відсутності ІХС і частої ШЕ очікується високий вміст ТФР- $\beta 1$ у плазмі. Наявність стенокардії II-III ФК визначає високий рівень гормону лише у разі поєднання з ожирінням або частою ШЕ. При цьому, при наявності II ФК стенокардії мінімальна кількість ШЕ за добу складає 5000, в той час як при III ФК – 2500 епізодів. При наявності частої ШЕ як незалежного чинника фенотипу високого рівня ТФР- $\beta 1$ у плазмі можливо лише у разі > 10000 епізодів ШЕ за добу.

Отримані в дослідженні дані демонструють перспективу раннього прогнозування ЕНМ шлуночків і високого ризику РСС у пацієнтів із ГХ за допомогою біомаркерів фіброзу та необхідність розробки фармакологічних заходів профілактики цього стану. У разі сумарного балу ураження КА ≥ 5 за даними КВГ шанси розвитку ранніх ознак ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС підвищуються в 9,8 разів (чутливість – 100 %, специфічність – 68 %). Шанси розвитку ранніх ознак ЕНМ у пацієнтів із ГХ зростають в 5,8 разів у разі концентрації альдостерону ≥ 225 пг/мл (75 % і 59 %), у 4,7 рази - в разі концентрації гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (75 % і 59 %) і в 2,4 рази - у разі рівня ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл (67 % і 56 % відповідно). Використання комбінації з двох біомаркерів суттєво підвищує інформативність прогнозування: альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (чутливість 86 % і специфічність 69 %) і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл (80 % і 65 % відповідно). У свою чергу використання всіх 3-ох біомаркерів - альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл надає можливість підвищити чутливість до 88 % і специфічність до 75 % прогнозування.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність кардіологічного відділення, кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології» та відділення інвазивної кардіології та інтервенційної радіології № 1 КНП «Хмельницький бласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради, а також у навчальний процес кафедр – пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3 та внутрішньої медицини медичного факультету № 2.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею дисертантки. Разом із науковим керівником визначено ідеологію наукового дослідження, окреслено мету і завдання та розроблено дизайн дослідження. Дисертанткою особисто проведений аналіз наукової літератури і набір пацієнтів. Вона безпосередньо брала участь в обстеженні пацієнтів та заповненні протоколів дослідження та електронної матриці даних, провела статистичний аналіз та систематизацію отриманих даних, здійснила їх узагальнення, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Дисертанткою самостійно написано усі розділи дисертації, підготовлено наукові статті і тези до друку, забезпечено впровадження результатів дослідження та розроблених рекомендацій у практику.

Дисертантка не використовувала ідей та наукових розробок співавторів опублікованих праць. Права співавторів публікацій не порушені, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (Вінниця, 2018) – усна доповідь; XVIII Науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (Вінниця, 2021) – усна доповідь та публікація тез; VI Міжнародній науково-практичній конференції «Topical issues of the development of modern science» (Софія, Болгарія, 2020) – публікація тез; V

Міжнародної науково-практичної конференції «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development» (Вінниця, Україна. Відень, Австрія, 2025) – публікація тез.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, із них: 8 статей у фахових наукових виданнях України (одне з них входить до міжнародної наукометричної бази Scopus), 1 стаття - у закордонному виданні, 3 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних конференцій та статті у фахових виданнях України, що додатково відображають результати дослідження.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 259 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому клінічній характеристиці хворих та опису методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 259 сторінок друкованого тексту. Робота містить 22 таблиці та 50 рисунків. Список використаних джерел налічує 241 найменувань, з яких 43 викладені кирилицею і 198 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ЕЛЕКТРИЧНА НЕСТАБІЛЬНІСТЬ МІОКАРДА ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ПРАКТИКИ, РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ ФІБРОЗУ В ПРОГНОЗУВАННІ УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ І РОЗВИТКУ ЕЛЕКТРИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ МІОКАРДА

1.1. Електрична нестабільність міокарда як проблема сучасної терапевтичної практики: клінічні прояви та інструментальні ознаки, патофізіологічні передумови, наслідки

Поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) у світі на 2025 рік становила 598 мільйонів [76], в той час як найбільш частого захворювання серцево-судинної системи ГХ - близько 1,28 мільярда серед дорослого населення [38, 205, 231]. Провідне місце в смертності серед ССЗ займає ІХС - від 32 % у структурі загальної смертності [213, 217, 221]. ІХС призводить до майже 70-80 % випадків РСС [103].

Майже 50 % серед причин серцево-судинної смертності посідають ПСР [195]. 50 % випадків РСС відбувається внаслідок гострих фатальних аритмій переважно шлуночкових [120]. Спричинене ГХ та ІХС, а також їхнім поєднанням, структурне ремоделювання міокарду та іонних каналів призводить до виникнення фібриляції передсердь (ФП) і ША, що підвищує ризик РСС у цих пацієнтів [211].

Таким чином, ПСР становлять зростаючий тягар для системи охорони здоров'я в усьому світі, а їхня поширеність збільшується зі старінням населення [141]. Тому, глибоке розуміння механізмів захворювання, що лежать в основі передсердних та ША є дуже важливим для розробки нових ефективних профілактичних та лікувальних стратегій.

Актуальною проблемою сучасної кардіології є різні ПСР, які можуть виникати у будь-якому віці при будь-якій кардіальній та екстракардіальній

патології. Крім того, ПСР часто виявляються випадково у практично здорових людей під час запису ЕКГ чи проведення ХМ ЕКГ [45, 118]. Так, ШЕ реєструють на ЕКГ у 0,7 – 1 % здорових осіб та у 50 % при ХМ ЕКГ [141].

Важлива умова для виникнення аритмій - наявність структурної патології серця, яка під дією будь-яких функціональних факторів може перетворюватися у нестабільний субстрат. Дана ЕНМ вважається головною патофізіологічною основою розвитку раптової аритмічної смерті [26]. На сьогодні чіткого визначення поняття «ЕНМ» не існує. Так деякі автори описують ЕНМ як схильність до розвитку фатальних аритмій та РСС [225]. Водночас існує думка, що ЕНМ - це порушення реполяризації структурного генезу, що супроводжується виникненням ША [170].

Доведено, що АГ має зв'язок із ЕНМ і розвитком фатальних, перш за все, ША [212]. У цьому відношенні велика увага науковців приділяється вивченню маркерів ЕНМ, завдяки яким з'являється можливість попередження тяжких ША і РСС у цих пацієнтів.

Ще у 1974 році дослідником Н. Wellens запропонована концепція ЕНМ, яка базувалась на морфологічному субстраті і тригерах розвитку аритмій [26]. Про наявність патологічного субстрату в міокарді може свідчити наявність ША, які є клінічним проявом ЕНМ [175]. Так маркером ЕНМ є нестійка ШТ та часта ШЕ [164]. Існує поняття «електричний шторм» - загрозовий для життя синдром, який є проявом ЕНМ і пов'язаний із безперервними епізодами ШТ, а саме – ≥ 3 епізодів стійкої ШТ або фібриляції шлуночків (ФШ) за 24 години [163].

Серед багатьох ПСР у повсякденній медичній практиці найбільш часто зустрічаються ФП та ШЕ, які чинять безпосередній вплив на прогноз та якість життя пацієнтів та складають суттєву проблему для практичної охорони здоров'я [179, 211].

Ішемічні зміни в міокарді сприяють виникненню ЕНМ та аритмогенезу з потенційно неблагоприємним прогнозом [185]. Так, серед пацієнтів з ІХС близько у 20 % визначається екстрасистоля, серед якої ШЕ є найпоширенішою [240]. Підвищення катехоламінів та ангіотензину II (АТ II) при АГ посилюють

збудливість міокарда, що сприяє ЕНМ [214]. Відомо, що АГ є незалежним фактором розвитку гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), яка є потужним предиктором ША [1]. Взаємообтяжливу дію має поєднання АГ з ІХС, що сприяє підвищенню кардіоваскулярного ризику. Так, поєднання ГХ та ІХС призводить до збільшення пацієнтів із ПСР, у тому числі, і з ШЕ високих градацій за Лауном [124].

ФМ виникає при багатьох ССЗ і є субстратом для розвитку аритмій [146, 186, 200, 201]. Відомо, що фібробласти у здоровому серці відповідають за структурну цілісність серця, координують синтез і деградацію колагену та клітинного матриксу. Фібробласти активуються до міофібробластів у разі захворювань серця збільшують та виділяють надмірну кількість білків екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), таких як колаген, особливо I та III типів [44, 54, 207], який порушує нормальний рух електричних імпульсів, сприяючи розвиток аритмій [95].

Розвиток аритмій відбувається не тільки внаслідок прямого впливу електрофізіологічних відхилень, а й пов'язаний із непрямими механізмами, спричиненими ФМ, який має місце при гіпертрофії, запаленні та ремоделюванні серця [60, 128]. Міофібробласти здатні секретувати та вивільняти фіброзні фактори росту, які збільшують синтез білків ЕЦМ паракринним способом, сприяючи подальшому розвитку фіброзу та гіпертрофії міокарда і формуючи морфологічний субстрат аритмій [182]. Унаслідок цих змін відбувається подовження тривалості потенціалу дії та інтервалу QT, посилення неоднорідності реполяризації та хаотичного руху електричних імпульсів по міокарду, що призводить до розвитку аритмій, спричинених механізмом «re-entry» [128]. Механізм «re-entry» відноситься до повільної провідності, що блокує шляхи навколо анатомічних бар'єрів у пошкодженій тканині (фіброзні ділянки), що вважається звичайним механізмом аритмій, особливо ШТ [215].

У свою чергу тригерна активність виникає внаслідок дисбалансу іонообміну. Незбалансований гомеостаз Ca^{2+} є основною причиною запуску ранньої постдеполяризації та затримки постдеполяризації, яка визначає

схильність кардіоміоцитів до передсердного і шлуночкового аритмогенезу та сприяє розвитку ШТ [208].

Компактний або замісний ФМ повністю заміняє кардіоміоцити та зменшує скоротливість і створює бар'єри для провідності. Неоднорідний (плямковий) та інтерстиціальний ФМ розділяє пучки кардіоміоцитів та порушує електричний зв'язок між ними, спричиняючи неоднорідність провідності [77]. Натомість, за думкою деяких дослідників, дифузний ФМ більше пов'язаний із несприятливими аритмічними подіями, ніж вогнищевий [198].

ФМ призводить до змін еластичності серцевого м'язу та діастолічної дисфункції ЛШ (ДДЛШ), тому може бути пов'язаний з тяжкістю ПСР [122]. Так, у спортсменів вогнищевий базальний нижньо-латеральний ФМ ЛШ та збільшений кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО ЛШ) асоціюються із підвищеним ризиком виникнення ШТ [111].

На сьогодні використання магнітно-резонансної томографії (МРТ), неінвазивної методики для оцінки ступеня ФМ, є ефективним інструментом для прогнозування виникнення аритмій [202]. В сучасному світі МРТ серця з контрастуванням дозволяє прижиттєво виявити ФМ, відповідно, і можливий аритмогенний субстрат [164].

В якості критеріїв ЕНМ можна розглядати структурні захворювання: коронарний атеросклероз, перенесений інфаркт міокарда (ІМ), аневризму ЛШ, гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП), дилатаційну кардіоміопатію, аритмогенну кардіоміопатію правого шлуночка, міокардит будь-якої етіології, амілоїдоз серця, синдроми Бругада та подовженого інтервалу QT [82, 164, 214, 215, 234].

Розглянемо неінвазивні методи визначення ЕНМ. За допомогою ЕхоКГ можна оцінити структурно-функціональний стан міокарда [31], але ці дані не будуть специфічними для ФМ та ЕНМ. Структурне ремоделювання при СН, як при зниженій, так і при збереженій ФВ ЛШ, сприяє аритмогенезу [193]. ФВ ЛШ кількісно відображає систолічну дисфункцію ЛШ і, відповідно, також – ЕНМ. Так, у пацієнтів із СН та зниженою ФВ ЛШ, визначено гіршу виживаність, у порівнянні із пацієнтами із СН та збереженою ФВ ЛШ [197]. Однак, у пацієнтів із

ГКМП навіть при ФВ ЛШ $> 40\%$ та індукованої ШТ ризик РСС був низьким [56]. У дослідженні Y. Liu et al. продемонстровано, що в осіб із ІХС та ФВ ЛШ $\geq 55\%$, у порівнянні із пацієнтами із ФВ ЛШ $\geq 65\%$, рівень смертності та ризик розвитку несприятливих подій зростали [139]. Також ризик РСС у пацієнтів із ГКМП може відображати розмір лівого передсердя (ЛП), адже він пов'язаний із ремоделюванням передсердь внаслідок посилення фіброзування у шлуночках, що підвищує схильність до аритмій [164]. ГЛШ внаслідок електрофізіологічних змін може сприяти аритмогенезу [63]. Так у пацієнтів з амілоїдозом серця наявність стійкої та нестійкої ШТ були пов'язані із нижчою ФВ та ГЛШ за даними ЕхоКГ [214].

Як предиктори ША можна використовувати інтервал QT та коригований інтервал QT (QTc), інтервал Tr-e (від піку і до кінця зубця T) та співвідношення Tr-e/QTc. Також для прогнозування ризику ША можна розраховувати відносно новий показник - індекс серцевого електрофізіологічного балансу (ICEB, index of cardiac electrophysiological balance) – співвідношення QT/QRS, який є інформативнішим за вищеописані параметри [235]. ICEB відображає зміну балансу потенціалу дії, а саме - співвідношення між деполяризацією та реполяризацією шлуночків. Високі значення ICEB пов'язані із ШТ по типу «torsades de pointes», тоді як зниження ICEB - із неопосередкованими «torsades de pointes» ШТ і ШФ [52, 57]. Зниження ICEB пов'язане із частою ШЕ, що може використовуватися як неінвазивний маркер для прогнозування ШЕ у пацієнтів без структурних захворювань серця [45]. Коригований ICEB (ICEBc) - співвідношення QTc до тривалості комплексу QRS. Так, підвищення ICEBc у дорослих чоловіків $\geq 4,57$ та у жінок $\geq 4,98$ середнього віку у загальній популяції - незалежний фактор ризику РСС або загальної смерті [73]. Значення ICEB підвищується при перикардиті, міокардиті, ГКМП, АГ у дітей [117, 134, 235].

ХМ ЕКГ - найбільш широко використовуваний метод виявлення аритмій серця. Враховуючи те, що багато клінічно значущих аритмій часто мають безсимптомний перебіг, їх виявлення та лікування мають вирішальне значення для зниження смертності [63, 183]. При ХМ ЕКГ звертають увагу на тривалість

інтервалу QT та добові коливання інтервалу QTc, який свідчить про ЕНМ, адже навіть нетривале його збільшення може призводити до виникнення пароксизмів ШТ типу «torsade de pointes» [37, 63]. Подовження інтервалу QTc > 440 мс у чоловіків та > 450 мс у жінок вважається маркером стратифікації ризику злоякісних аритмій [56].

Одним із неінвазивних методів виявлення ділянок ФМ, а відповідно, й оцінки ЕНМ, є виявлення пізніх потенціалів шлуночків (ППШ). Ділянки міокарда зі сплесками активності низької амплітуди через неоднорідність тканини фрагментованим сповільненням шлуночкової деполяризації є основою для ППШ [129]. Відомо, що ділянки ФМ оточені нормальною здоровою тканиною і відіграють головну роль у виникненні механізму «re-entry» [164]. Тож під час запису усередненої ЕКГ після комплексу QRS реєструються сигнали електричної активності, що пов'язані з механізмом «re-entry», за яким, як відомо, виникає більшість ШТ, тому їх і називають ППШ. ППШ можуть вказувати на ймовірність розвитку ША у майбутньому [89]. Найбільше досліджень щодо клінічного значення ППШ проведено після перенесеного ІМ. Так, у цієї когорти пацієнтів ППШ є маркером прогнозування ША у майбутньому [101].

Однією із головних причин ЕНМ є негомогенність процесів реполяризації шлуночків, яку можна оцінити завдяки вивчення дисперсії інтервалу QT (dQT) інтервалу (різниця між найдовшим та найкоротшим інтервалом QT у 12 відведеннях) [147]. Відповідно, визначення dQT може дозволяти передбачати злоякісні ПСР та РСС [178]. У пацієнтів із ІМ з елевацією сегменту ST dQT > 66 мс та тривалість інтервалу QT > 529 мс передбачали виникнення ША [72].

До методів діагностики ЕНМ також відносяться визначення альтернації зубця Т, що відображає гетерогенність реполяризації [142]. Альтернація зубця Т при структурних захворюваннях серця вважається маркером розвитку шлуночкових ПСР [83]. Так, мікрвольтна альтернація зубця Т ≥ 65 мкВ вважається маркером стратифікації РСС [56].

Ще одним із методів визначення ЕНМ є турбулентність серцевого ритму (ТСР), що є фізіологічною двофазною відповіддю синусового вузла на ШЕ. При

аналізі ТСР визначають два показники: 1) початок турбулентності («turbulence onset») (ТО) - показник початку синусового ритму відразу після ШЕ; 2) нахил турбулентності («turbulence slope») (ТС) - інтенсивність сповільнення синусового ритму, яке виникає після його збільшення [85]. Дуже високим ризиком розвитку ША є $ТО \geq 0\%$ або $ТС \leq 2,5 \text{ мс/RR}$ [56]. ТСР - предиктор смерті від ССЗ після перенесеного ІМ, при застійній СН та дилатаційній кардіоміопатії. Однак, вона має низьку чутливість і залежить від базової ЧСС, а саме - погіршується при збільшенні ЧСС [222].

Відносно новим маркером з визначення ЕНМ на сьогодні є Тр-е - інтервал дисперсії фази реполяризації (« $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$ »), подовження якого асоціюється із ШТ [63]. Зоною ризику для РСС визначені показники $Тр-е > 70-80-100 \text{ мс}$ [20]. Однак, співвідношення $Тр-е/QT$ є більш точнішим щодо прогнозування ША, ніж окремо інтервали Тр-е, QT та QTс. Інтервал Тр-е та співвідношення $Тр-е/QT$ збільшуються при синдромі Бругада, синдромах вкороченого та подовженого інтервалу QT, ІХС, гострому ІМ, ХСН, та можуть бути пов'язані зі збільшеним ризиком ША [132, 235].

Аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) надає інформацію щодо стану вегетативної нервової системи (ВНС), яка регулює електричну активність серця, однак, у клінічній практиці цей метод використовується не часто, що пов'язано із залежністю показників ВСР від ЧСС [232]. Фактором ризику РСС також виступає порушення регуляції ВНС з переважанням симпатичної активності, маркером чого є зниження ВСР. Одним із проявів ЕНМ вважають порушення вегетативної регуляції роботи серця, що є субстратом для виникнення фатальних аритмій [85]. Так, підвищення активності симпатичної нервової системи сприяє виникненню та підтримці ША [234]. В останній час велика увага дослідників зосереджена на прогностичному значенні, що надає оцінка змін показників ВСР [63].

Зниження ВСР, а саме стандартного відхилення величин нормальних інтервалів NN протягом 24 год (SDNN) $< 70 \text{ мс}$ вважається маркером стратифікації РСС [56]. Так, у пацієнтів з ІХС та ІХС у комбінації із ГХ при розвитку ШЕ реєструвалося зниження SDNN, при чому на зміни даного

показника лікування ШЕ не впливало [40]. Також показник наднизьких частот (VLF) ВСР найсильніше пов'язаний із частотою аритмій і смертністю від усіх причин [222].

У дослідженні В. К. Тащук та ін. [39] у пацієнтів із ША на тлі ІХС та ГХ визначили більшу кількість ШЕ із $TO > 0 \%$, зниження SDNN при $TS < 2,5$ мс/RR, тоді як при $TS > 2,5$ мс/RR - збільшення RMSSD (середньоквадратична різниця між сусідніми NN-інтервалами). Зниження RMSSD вказує про зниження і ВСР (як наслідок стресу), тоді як його підвищення – про високу ВСР (як наслідок хорошої адаптації до стресу).

Ще одним маркером, який може вказувати про ЕНМ є просторовий кут QRS-T – це електрокардіографічний кут між тривимірним зображенням векторів комплексу QRS (деполяризація шлуночків) та зубця Т (реполяризація шлуночків). Кут QRS-T вважається маркером гетерогенності реполяризації, яка призводить до ЕНМ та РСС [110, 126]. Кут QRS-T є показником стратифікації ризику серцевих подій, в тому числі РСС у загальній популяції за різних клінічних умов [110]. Розширення кута QRS-T пов'язане із ФМ. Його зміни вказують про порушення електричної однорідності, що сприяє утворенню аритмогенних зон [61].

Отже, на сьогоднішній день доведено, що в розвитку аритмій важливу роль відіграє наявність ФМ, що й вказує на зв'язок між ФМ та ЕНМ. Для визначення предикторів ЕНМ існує багато неінвазивних методик, кожна з яких має свою діагностичну значущість і доступність. Однак дане питання на сьогодні залишається актуальним та продовжує вивчатись.

1.2. Роль біомаркерів фіброзу в прогнозуванні ураження серцево-судинної системи та електричної нестабільності міокарда

Біологічні маркери – це показники, які можна виміряти кількісно та оцінити як індикатор нормальних біологічних процесів, певної патології або фармакологічної реакції на призначене лікування [87]. Визначати індивідуальний ризик розвитку ССЗ і розробляти заходи для їхньої нормалізації можна шляхом контролю змін біомаркерів [174].

На сьогоднішній день вивчаються біомаркери ССЗ з метою розробки біомаркер-контрольованої терапії, перевага надається одночасному визначенню кількох маркерів [173]. Так, застосування біомаркерів для верифікації ССЗ продемонстровано в багатьох дослідженнях, велика увага при цьому приділяється біомаркерам ФМ [88, 123, 216, 230].

Відомо, що ФМ виникає на пізній стадії розвитку більшості ССЗ, таких як ІМ [75, 136], АГ, ІХС [59], кардіоміопатія [209] тощо.

При формуванні ФМ фіброblastи збільшують синтез та активність білків ЕЦМ, їхнє надмірне накопичення у міокарді [75]. Існує два типи ФМ – реактивний (інтерстиціальний та периваскулярний), який пов'язаний із метаболізмом білків ЕЦМ, і репаративний (замісний), який виникає після некрозу міоцитів, при якому посилюється ріст і проліферація фіброblastів та синтез колагену [59]. Так, при ІМ розвивається замісний фіброз, тоді як реактивний – при перенавантаженні тиском або об'ємом, метаболічних впливах, старінні [188].

Причини, які сприяють активації ФМ, наступні: гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що призводить до посиленого утворення АТ II та альдостерону [4, 86]; підвищення концентрації гал-3, що слугує міграції макрофагів, проліферації фіброblastів і, відповідно, синтезу колагену в кардіоміоцитах [135].

Головним методом діагностики ФМ вважають проведення ендоміокардіальної біопсії з гістопатологічним аналізом тканин та виявленням показників об'ємної фракції колагену. До неінвазивних методів діагностики ФМ відносять МРТ з виявленням збільшеного позаклітинного об'єму сполучної тканини [99, 151]. Альтернативним методом визначення ФМ є визначення біохімічних маркерів [190]. На теперішній час існує значна кількість маркерів

фіброзу серцевого м'яза, але їхня клінічна роль, трактовка, прогностична значимість залишаються дискусійними.

Виходячи з вищеприведеного, стає зрозумілим інтерес науковців щодо вивчення різних маркерів ФМ. Так, на сьогодні багато уваги приділяється вивченню таких маркерів як гал-3, альдостерону і ТФР- β 1 [113, 210].

FIBROTARGETS – це багатонаціональний академічно-промисловий консорціум з вивчення інтерстиційного ФМ, основним завданням якого є впровадження лікування з використанням індивідуально підібраних антифібротичних методів. У FIBROTARGETS вивчаються такі групи біомаркерів: 1) пов'язані із основними профібротичними медіаторами (альдостерон, гал-3, ТФР- β , апелін, кардіотрофін-1, ліпокалін, асоційований із нейтрофільною желатиназою); 2) пептиди, отримані з метаболізму колагену (С-кінцевий пропептид проколагену I типу, С-кінцевий телопептид колагену I типу, N-кінцевий пропептид проколагену III типу, матриксна металопротеїназа-1); 3) білки клітинного матриксу (остеоглїцин, остеоонектин, остеоопонтин, люмікан, біглікан, тромбоспондин-2); 4) медіатори запалення (агуті-споріднений білок, фактор росту і диференціації-15, розчинний стимулюючий фактор росту-2, білок CD40L); 5) циркулюючі мікроРНК та їхні мішені [93].

Фібробласт – це основна клітинна форма сполучної тканини органів і тканин. Багатофункціональний профібротичний цитокін ТФР- β 1 є маркером активності фібробластів, який контролює склад клітинного матриксу [35]. Встановлено, що TGF- β 1 є каталізатором епітеліально-мезенхімального переходу, який сприяє утворенню зрілих фібробластів, і, в свою чергу, призводить до розвитку ФМ [125, 191].

TGF- β 1, як маркер фіброзу, вивчається при багатьох захворюваннях: серця [210], печінки [84], онкозахворюваннях [114], нирок [92], легень [80].

На сьогодні відомо більше 40 видів TGF- β та описані три різні ізоформи - TGF- β 1, 2 та 3, найбільш поширеною з яких є TGF- β 1 [140]. При активації TGF- β 1 відбувається проліферація фібробластів та синтез білків ЕЦМ, і, відповідно, підвищення рівнів колагену та фібронектину [241]. Пірфенідон –

антифібротичний препарат, який пригнічує не лише синтез та виділення TGF- β 1 фібробластами серця, а й проліферацію та активацію фіброblastів, а також профібротичні шляхи. У дослідженні PIROUETTE у пацієнтів із СН та збереженою ФВ ЛШ використання пірфенідону сприяло зменшенню ФМ [131].

В свою чергу АТ II активує синтез TGF- β 1, що й свідчить про зв'язок АГ із ФМ [137]. Серцеві фіброblastи при дії на них АТ II мігрують до ушкодженого міокарда і перетворюються на міофіброblastи [79]. Відповідно, якщо знизити рівень АТ II, то можна зменшити процес фіброзування в міокарді.

ГЛШ - фактор ризику СН та аритмій, тому раннє виявлення та лікування АГ досить важливе [58, 168]. Визначено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією TGF- β 1 з рівнями артеріального тиску (АТ) та наявністю ГЛШ у дітей із первинною АГ [138].

Відносно новою молекулою в сучасній кардіології є гал-3, експресія якого відбувається майже всіма клітинами організму, в тому числі фіброblastами міокарда [112, 152, 206, 236].

Гал-3 - плейотропний лектин, що зв'язує β -галактозид, аномально збільшується при фіброзних захворюваннях у різних системах органів, включаючи серце, печінку, нирки та легені, і пов'язаний із поганим прогнозом [46, 203, 228, 236].

У певній кількості гал-3 експресується багатьма органами, в тому числі, й у серці, за умови нормального функціонування органів та систем. При патологічних станах його рівень зростає [144, 199]. Так підвищені рівні гал-3 визнаються при більшості ССЗ - ІХС, АГ, вадах серця, ФП, гострій СН та ХСН [90, 133, 172, 187, 227].

Концентрація гал-3 17,8 нг/мл використовується для визначення низького та високого ризиків при СН [166].

Фіброз передсердь ініціює ФП. Так, рівні гал-3 залежать від форми ФП. При персистоючій формі ФП рівень гал-3 вищий, ніж при пароксизмальній [187]. У порівнянні із групою контролю (пацієнти із суправентрикулярними тахікардіями), рівні гал-3 визначаються вищими в групах пароксизмальної та аперсистоючої ФП.

Після проведення катетерної абляції ФП при її рецидиві визначалися вищі рівні гал-3, ніж у пацієнтів без рецидиву [143].

Велика увага дослідників привернута до ФМ, при якому на тлі хронічних запальних реакцій запускаються процеси структурної перебудови міокарда. При нормальному функціонуванні організму, коли немає ознак захворювання, запалення завершується процесами регенерації тканини, але за умови наявності хвороби, хронічне запалення сприяє виникненню фіброзних змін [67, 75, 125, 206].

Фіброзні зміни міокарда сприяють погіршенню його еластичних властивостей з подальшим розвитком ДДЛШ, а пізніше - порушення скоротливої функції міокарда з розвитком систолічної дисфункції, погіршення коронарного кровотоку [97, 233], а також зловиякісних аритмій [172]. При ФМ виникає дисфункція шлуночків і підвищується ризик РСС та, відповідно, ША [237]. Підвищення рівня гал-3 асоціюється із тяжкістю ДДЛШ [100].

ФМ сприяє змінам морфо-функціонального стану серця, порушенню механо-електричного зв'язку, в результаті чого посилюється жорсткість ЛШ, сповільнюється цикл систола-діастола, і, як наслідок, розвиток аритмій [192].

Підвищення рівня гал-3 при ХСН має прогностичне значення як для смертності від будь-якої причини, так і для серцево-судинної смертності [74].

Підвищення рівня гал-3 активує фібробласти і посилює ФМ, що сприяє виникненню ША, в тому числі нестійкої ШТ. Так, у пацієнтів із СН як ішемічного, так і не ішемічного походження, яким проведено імплантацію кардіовертера-дефібрилятора, підвищення концентрації гал-3 передбачало розвиток подальших ША незалежно від наявності попередніх ША в анамнезі [148].

У дослідженні Morig-Janiszewska E. et al. [167] рівень гал-3 у дітей із ідіопатичними надшлуночковими та ША не відрізнявся від здорових дітей. Також не було виявлено зв'язку між концентрацією гал-3 та віком і статтю обстежених дітей.

Гал-3 пов'язаний із атеросклерозом, він стимулює запалення та оксидативний стрес, відкладання ліпідів, а також міграцію судинних клітин, що призводить до утворення атеросклеротичних бляшок [48, 166, 180]. При ІХС вищі концентрації гал-3 визначаються при багатосудинному ураженні КА [78]. Так, у пацієнтів з ІХС та трьохсудинним ураженням рівні гал-3 найвищі, у порівнянні із одно- чи двохсудинним ураженням [64].

У пацієнтів із гострим коронарним синдромом рівень гал-3 у плазмі крові $\geq 1,778$ нг/мл пов'язаний із значним ризиком несприятливих подій, незалежно від віку, статі, ГХ, дисліпідемії чи цукрового діабету [228].

Рівень гал-3 на 30-й день після гострого ІМ (ГІМ) функціонував як незалежний предиктор ризику як ДДЛШ, так і систолічної дисфункції протягом 6 місяців після ішемічної події. Ця кореляція більш доречна для прогнозу, ніж рівні гал-3, виміряні у 1-й або 5-й день ГІМ [165].

Рівень гал-3 $\geq 12,57$ мкг/мл є незалежним фактором ризику несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГІМ через 3 роки після черезшкірного коронарного втручання [239]. Тому вчасне та відповідне лікування з урахуванням змін концентрації гал-3 може сприяти зменшенню смертності у пацієнтів з ІМ з елевацією сегменту ST [229].

Гал-3 можливо розглядати як маркер ефективності статинотерапії при систолічній СН ішемічної етіології [220]. Так, у дослідженні CORONA, висока ефективність розувастатину визначалася при рівні гал-3 < 19 нг/мл [98].

При визначенні концентрації гал-3 у пацієнтів із АГ встановлено, що вона була достовірно вищою в групі із АГ із ГЛШ, ніж у групі без ГЛШ. Встановлено кореляційний зв'язок між ЕхоКГ-показниками, а саме - товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд), діаметром ЛП, КДР ЛШ [115].

На сьогодні для лікування ФМ використовують інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та бета-блокатори з метою пригнічення профіброзної активності [206].

Використання спіронолактону знижує концентрацію гал-3 у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ, що вказує на інгібування РААС. Натомість, даний ефект

можливо застосовувати для профілактики ФМ та процесів ремоделювання серця [219].

У дослідженні, яке включало пацієнтів, госпіталізованих для планової операції аортокоронарного шунтування та/або операції на клапані (заміна або реконструкція клапану) гал-3 передбачав смертність після кардіохірургічного втручання у 4,4 рази більше та у 3,3 рази вищий ризик розвитку післяопераційної ФП при рівні показника $> 11,70$ нг/мл, порівняно з рівнем гал-3 $\leq 5,82$ нг/мл. Дане дослідження чітко демонструє, що циркулюючий рівень гал-3 є незалежним прогностичним фактором післяопераційної ФП та смертності у пацієнтів, яким проводять планове кардіохірургічне втручання [194].

У пацієнтів з ФП після проведення радіочастотної катетерної абляції при рівнях гал-3 $> 14,57$ пг/мл та альдостерону $> 243,61$ пг/мл частіше реєстрували випадки рецидивів ФП, порівняно з пацієнтами із нижчими рівнями показників [196].

Гал-3 рядом дослідників розглядається як маркер структурного ремоделювання передсердь і шлуночків. Гал-3 індукує проліферацію серцевих фібробластів, активацію та трансформацію фібробластів у міофібробласти, що виробляють білки ЕЦМ [192]. Крім того, гал-3 сприяє інфільтрації макрофагів і вивільненню TGF- β 1 [69] і бере участь в активації сигнального шляху TGF- β 1/SMAD, який є ключовим шляхом при фіброзуванні [162].

Інший маркер фіброзу – альдостерон, під впливом АТ II відіграє важливу роль в регулюванні АТ [47]. При підвищенні рівня альдостерону у плазмі можливий розвиток АГ, резистентної до лікування, внаслідок його сприяння таким механізмам як окислювальний стрес та запальна реакція, в результаті яких виникає ендотеліальна дисфункція, посилюється синтез профіброзних молекул, в тому числі й TGF- β 1 та гал-3, що призводить до фіброзування у серцево-судинній системі та нирках [62].

Порушення регуляції альдостерону відіграє важливу роль у багатьох ССЗ. Тому, на сьогодні ліки, які блокують РААС, такі як іАПФ, сартани, антагоністи

мінералокортикоїдних рецепторів (AMR), ефективні щодо пригнічення активації фібробластів та ремоделювання серця [51, 188].

Альдостерон сприяє фіброзу, індукуючи перехід макрофагів до міофібробластів як наслідок активації мінералокортикоїдних рецепторів і посилення експресії TGF- β 1 та гал-3 [184, 189].

При підвищенні альдостерону вище норми він стимулює процеси фіброзування та гіпертрофічні процеси в міокарді; посилює запальні ефекти у судинах, виникнення ендотеліальної дисфункції та розвиток і нестабільність атеросклеротичних бляшок [66, 70].

Активація РААС та симпатичної нервової системи при ГХ впливає на виникнення аритмій [145]. Так, блокатори РААС зменшують розвиток ФП при ГХ [150].

У > 70% пацієнтів із ФП визначається ГХ, тоді як пацієнти із ГХ мають до 73 % ймовірність виникнення ФП [96, 119]. ФМ передсердь є аритмогенним субстратом для розвитку та рецидивів ФП у майбутньому. Маркери TGF- β та гал-3 беруть участь у запальних та профібротичних механізмах у серці, впливають на вираженість ФМ, і, відповідно, на структурно-електричне ремоделювання передсердь [162, 218].

Під впливом альдостерону підвищується виділення інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- α у міокарді та гладеньких м'язах стінок судин, які є прозапальними цитокінами [91]. Дані цитокіни посилюють розвиток та дестабілізацію атеросклеротичних бляшок [169], що підвищує ризик розвитку ІМ та інсульту [121].

При надлишку альдостерону виникає електрофізіологічна нестабільність внаслідок порушення функції іонних каналів. Незначні зміни у роботі кальцієвих каналів порушують фазу плато потенціалу дії кардіоміоцитів і викликають порушення ритму та провідності серця [204]. Так альдостерон сприяє підвищенню регуляції потенціалзалежних кальцієвих каналів L- та T-типів, що збільшує час провідності у правому передсерді та тривалість зубця Р на ЕКГ, відповідно, і розвиток ФП [66].

Через перевантаження кальцієм активуються профібротичні шляхи у міокарді передсердь, відкладається колаген, що сприяє ремоделюванню передсердь та розвитку постійної ФП [71, 116, 181]. У подальшому утворюються рубці, порушується нормальна електрична провідність, створюються нові ділянки сповільненої та рецидивуючої провідності, що також підвищує ризик ФП [81, 116]. АМР можуть зменшити фіброзування та дилатацію передсердь, тим самим зменшуючи прогресування розвитку персистуючої ФП [160].

Відомо, що альдостерон посилює виведення калію нирками, сприяючи гіпокаліємії [181]. Виражена гіпокаліємія сприяє подовженню інтервалу QT, що може призвести до виникнення небезпечної аритмії, такої як «пірует-тахікардія» [102].

ФМ, посилений альдостероном, призводить до погіршення релаксації міокарда під час діастоли, що сприяє розвитку ДДЛШ та СН зі збереженою ФВ ЛШ [49, 53].

Дослідження маркерів фіброзування в прогнозуванні ураження серцево-судинної системи досягли значного успіху. З цієї позиції вивчення біомаркерів ФМ, таких як гал-3, альдостерон і ТФР- β 1 на даний час є вельми перспективним, адже відкриває нові можливості прогнозування та перебігу ЕНМ, і, відповідно, прогнозування РСС.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [17-19].

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дисертаційне дослідження проведено у форматі відкритого когортного одномоментного порівняльного клінічного дослідження та базується на обстеженні 120 пацієнтів із ГХ з/та без супутньої ІХС з/та без часткої ШЕ, верифікованої за даними ХМ ЕКГ. Вік обстежених коливався від 34 до 74 і в середньому склав $57,3 \pm 0,9$ років (медіана віку – 58,0 та інтерквартильний розмах – 51,5 і 64,5 років відповідно).

Рис. 2.1 демонструє розподіл обстежених пацієнтів за віковими градаціями (ВООЗ, 2025) та статтю.

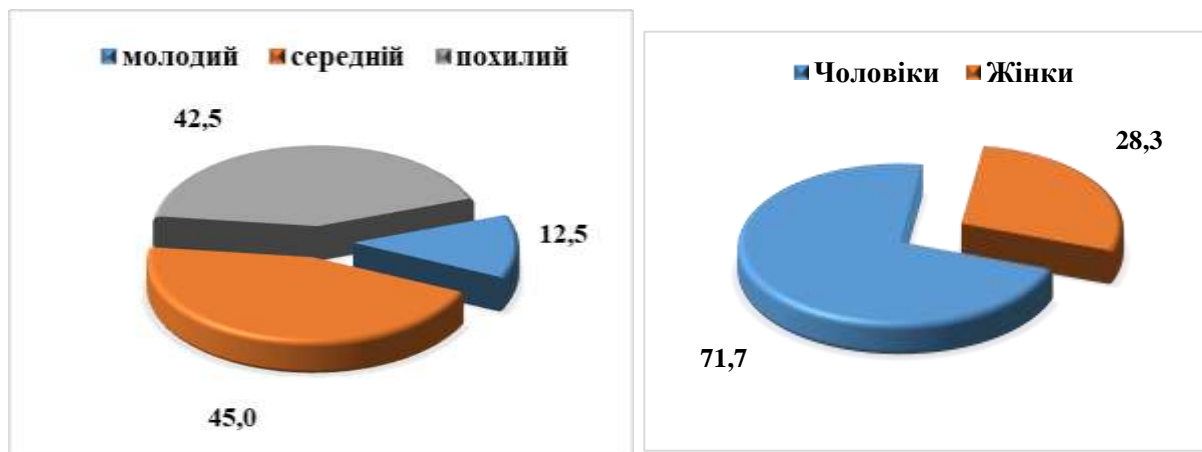


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за віковими градаціями та статтю (у %)

Спостерігалось, що в когорті обстежених, насамперед, увійшли пацієнти середнього (від 45 до 60 років) – 45,0 % (n=54) і похилого віку (від 60 до 75 років) – 42,5 % (n=51). Пацієнти молодого віку (до 45 років) склали лише 12,5 % (n=15).

Слід сказати, що старечий вік (75 років і старше) був критерієм не включення в проведене дослідження.

Серед основного масиву 86 (71,7 %) обстежених були чоловіки і 34 (28,3 %) – жінки відповідно, що демонструвало гендерну неоднорідність ($\chi^2=46,1$; $p<0,0001$) обстеженої групи хворих та суттєве переважання в ній пацієнтів чоловічої статі. Співвідношення чоловіків до жінок склало 2,5 до 1,0.

За наявності чи відсутності супутньої ІХС і частой ШЕ було виділено чотири клінічні групи пацієнтів із ГХ (по 30 пацієнтів у кожній). Так, першу клінічну групу склали пацієнти з ГХ без супутніх ІХС і ШЕ, виключеної за даними ХМ ЕКГ, другу – пацієнти з ГХ і частою ШЕ, третю – пацієнти з ГХ і супутньою ІХС і четверту – пацієнти з ГХ і супутніми ІХС та частою ШЕ відповідно. Слід звернути увагу, що у наступних розділах дисертації саме між цими клінічними групами проводився порівняльний аналіз отриманих даних.

Всі пацієнти, включені до дослідження, проходили лікування і обстеження на базі КЗ «Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології» (ВРКЛДЦССП) впродовж 2015-2020 років.

Дослідження проведене згідно основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Протокол дослідження затверджений комісією з біомедичної етики ЗВО Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (протокол № 8 від 05 жовтня 2017 року).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження слугували:

1. Вік пацієнтів від 30 до 75 років.
2. ГХ II стадії за рекомендаціями European Society of Hypertension (ESH), 2023 [149] та клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з ГХ (2024) [27].
3. Супутня ІХС (необов'язкова умова включення), яка верифікована інструментально (стрес-тести) та/або методами кардіовізуалізації (КВГ) [30], і включала лише один клінічний варіант – стенокардію напруги II-III ФК згідно

рекомендацій European Society of Cardiology (ESC), 2024 [226] і уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2021 року № 265) [28].

4. Симптомна часта ШЕ (необов'язкова умова включення) (> 30 епізодів екстрасистолії за будь-яку годину дослідження), верифіковану за допомогою ХМ ЕКГ (Настанова 00051. Амбулаторне моніторування ЕКГ) [29].

5. Інформована згода пацієнта приймати участь у дослідженні.

Критеріями не включення пацієнтів у дослідження були:

1. Пацієнти молодші 30 та старші 75 років.

2. ГХ I і III стадій та симптоматичні АГ.

3. Гострі форми коронарної хвороби (нестабільна стенокардія, ГІМ), перенесений в минулому ІМ і стабільна стенокардія напруги IV ФК.

4. ХСН стадія Д за HFSA, ФВ < 50 % за даними ЕхоКГ, III-IV ФК за New York Heart Association (NYHA) і 2-3 стадії за Стражеско-Василенко (Рекомендації ESC, 2023 [161] і Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, 2024 [36]).

5. Кардіопатії, гострий або перенесений міокардит, клінічно значимі вроджені та набуті вади серця.

6. Повна блокада ніжок пучка Гіса, синоатріальна або атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, потреба в імплантації або імплантований штучний водій ритму.

7. Цукровий діабет, тяжкі та клінічно значимі коморбідні стани з порушенням функції органів, психічні розлади та зловживання алкоголем.

8. Відсутність інформаційної згоди та небажання пацієнта приймати участь в дослідженні.

Клінічні характеристики ГХ обстеженої вибірки пацієнтів (n=120). За основними характеристиками ГХ, як зазначалось вище, в дослідження були включені лише пацієнти II стадії, що свідчило про відсутність у них судинних катастроф і суттєвих уражень органів-мішеней з порушенням їх функції. I і III

стадії ГХ та симптоматична АГ були критеріями не включення в проведене дослідження.

Тривалість гіпертензивного анамнезу коливалась від 1 до 25 і в середньому складала $8,6 \pm 6,0$ років. У більшості (60,8 %, $n=73$) обстежених гіпертензивний анамнез був не тривалим та не перевищував десяти років. У свою чергу, в 24,2 % ($n=29$) пацієнтів він склав від десяти до п'ятнадцяти років і лише в 15,0 % ($n=18$) - перевищив п'ятнадцять років (**рис. 2.2**). Як видно з рисунку, кількість пацієнтів з анамнезом до десяти років суттєво перевищувала кількість пацієнтів з іншою тривалістю ГХ ($p < 0,0001$ і $< 0,0001$ відповідно). Отже, слід було констатувати, що більша половини пацієнтів, включених у дослідження, мали не тривалу АГ, термін якої не перевищував десяти років.

На **рис. 2.3** показаний розподіл обстежених за ступенем АГ. Спостерігали, що найменшу частку (20,8 %) серед обстежених склали пацієнти з першим ступенем - м'яка АГ (АГ у межах 140-159/90-99 мм рт. ст.). Частка пацієнтів з другим (помірна) і третім ступенем (тяжка) АГ (160-179/100-109 і $\geq 180/\geq 110$ мм рт. ст. відповідно) була практично однаковою (40,0 % і 39,2 % відповідно) і суттєво перевищила % пацієнтів з першим ступенем ($p = 0,005$ і $0,008$ відповідно).

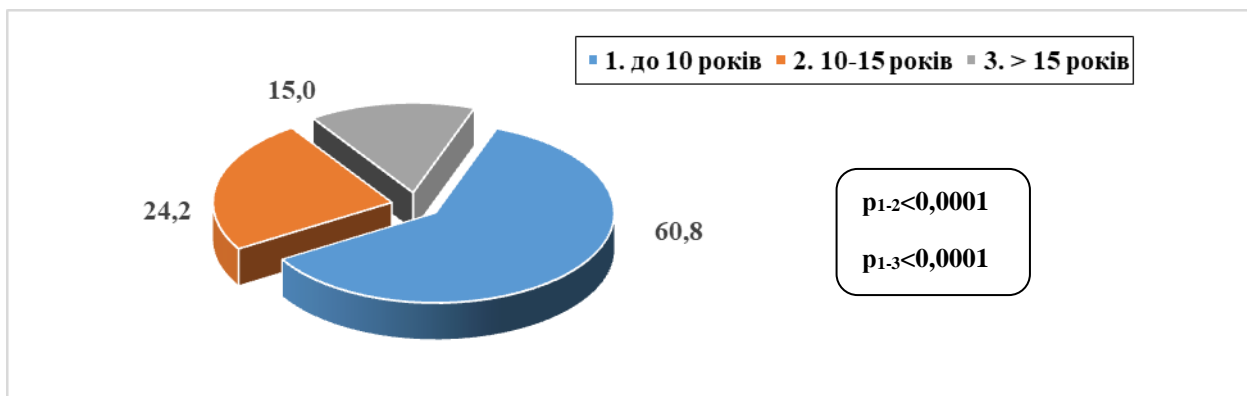


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів залежно від тривалості анамнезу ГХ (у %)

Примітка. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

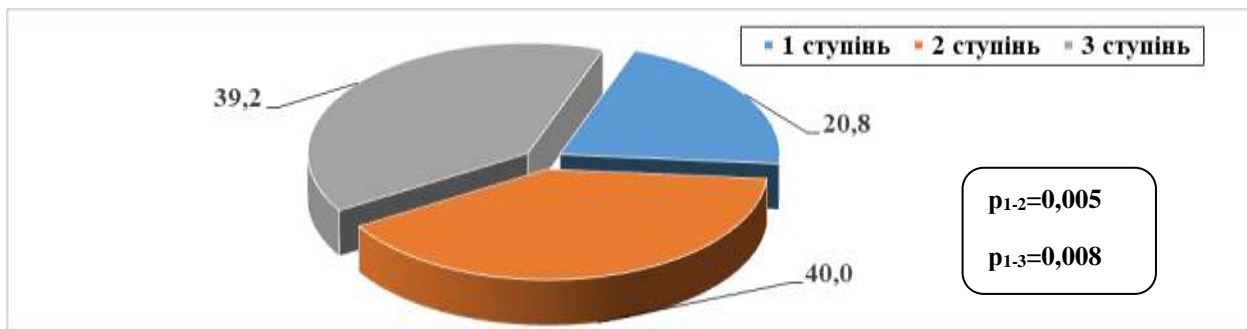


Рис. 2.3. Розподіл пацієнтів залежно від ступеня АГ (у %)

Примітка. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

У проведеному дослідженні домінували пацієнти із систоло-діастолічною АГ (90,0 %, $n=108$) (рис. 2.4). Пацієнти з ізольованою систолічною (ІС) і ізольованою діастолічною (ІД) АГ, як і в загальній популяції хворих з АГ, зустрічались значно рідше (7,5 %, $n=9$ і 2,5 %, $n=3$ відповідно), що визначало високу статистичну достовірність по відношенню до пацієнтів із систоло-діастолічною (СД) АГ ($p < 0,0001$ і $< 0,0001$ відповідно).

Стратифікація загального серцево-судинного ризику (ССР) згідно чинних рекомендацій (ESH, 2023) показала, що у 36 (30,0 %) обстежених визначали високий ССР, в той час як у 84 (70,0 %) – дуже високий ССР. Останнє свідчило про доволі значиму проблемність обстежених пацієнтів із ГХ і необхідність призначення їм прогнозмодифікуючої терапії.

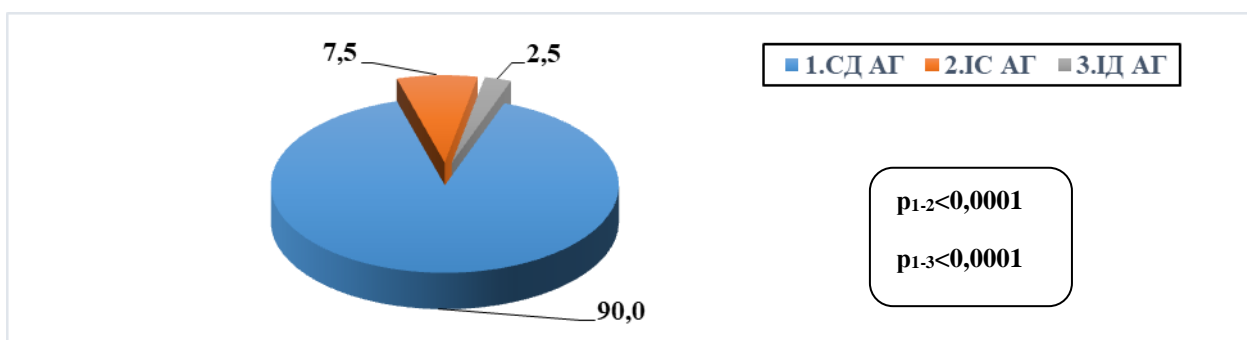


Рис. 2.4. Розподіл пацієнтів залежно від варіанта ГХ (у %)

Примітка. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

У свою чергу аналіз (рис. 2.5) одного з провідних критеріїв метаболічного синдрому – ІМТ, показав, що лише (9,2 %, n=11) пацієнтів із ГХ мали нормальну масу (ІМТ- 20-25 кг/м²). У 41,7 % (n=50) з них виявлялась зайва маса (ІМТ- 25-30 кг/м²) і майже у половини (49,2 %, n=59) цих пацієнтів мали місце ознаки конституційно-аліментарного ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²).

Усі обстежені на етапі амбулаторного лікування, до включення їх у дослідження, отримували комбіновану антигіпертензивну терапію, призначену лікарем. Оцінка її ефективності (рис. 2.6) впродовж останніх трьох місяців показала, що лише у 26,7 % (n=32) з них більшу частину доби був досягнутий цільовий рівень АТ (<140/<90 мм рт. ст.) (контрольована АГ), в той час як у більшості пацієнтів (73,3 %, n=68) рівень АТ виходив за рамки цільового і був неконтрольованим (неконтрольована АГ). Частка останніх суттєво перевищувала таку з контрольованою АГ ($p < 0,0001$).



Рис. 2.5. Розподіл пацієнтів з ГХ залежно від величини індексу маси тіла (у %)

Примітка. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

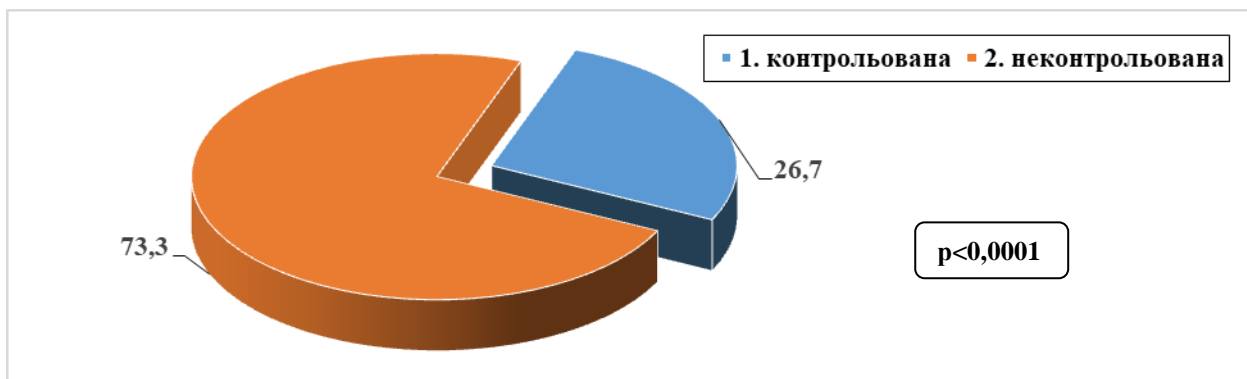


Рис. 2.6. Розподіл пацієнтів залежно від ефективності лікування ГХ (у %)

Примітка. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

Усі обстежені, з антигіпертензивною метою (табл. 2.1), отримували блокатори РААС: 68,3 % - іАПФ і 31,7 % - блокатори рецепторів аніготензину II (сартани). 83,3 % пацієнтів використовували тiazидні/тiazидоподібні діуретики, частіше у фіксованих комбінаціях з блокаторами РААС, 60,8 % - блокатори кальцієвих каналів і 56,7 % - бета-адреноблокатори. Лише 4,2 % пацієнтів використовували АМР і 1,7 % - петльові діуретики. Звертає увагу, що доволі високий % обстежених на амбулаторному етапі застосовували прогностомодифікуючі препарати – 84,2 % - антитромбоцитарні засоби і 81,7 % - статини.

Таблиця 2.1

**Характер антигіпертензивної терапії до включення пацієнтів
у дослідження**

Група препаратів	К-ть пацієнтів (%) n=120
іАПФ (лізиноприл, еналаприл, периндоприл, раміприл)	82 (68,3 %)
Сартани (ірбесартан, валсартан, телмісартан, олмесартан, кандесартан)	38 (31,7 %)
Бета-адреноблокатори (бетаксоллол, бісопролол, карведилол, небіволол)	68 (56,7 %)
Тіазидні/тіазидноподібні діуретики (гідрохлортіазид, індапамід)	100 (83,3 %)
Петльові діуретики (торасемід, фуросемід)	2 (1,7 %)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон)	5 (4,2 %)
Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лерканідипін, верапаміл)	73 (60,8 %)
Антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель)	101 (84,2 %)
Статини (аторвастатин, розувастатин, симвастатин)	98 (81,7 %)

Аналіз, наведений на **рис. 2.7** демонструє, що більшість пацієнтів (68,3 %) з антигіпертензивною метою застосовували три препарати, значно рідше (16,7 %) для контролю рівня АТ використовувалось два препарати та ще рідше - чотири (10,8 %) та більше чотирьох (4,2 %) антигіпертензивних препаратів відповідно.

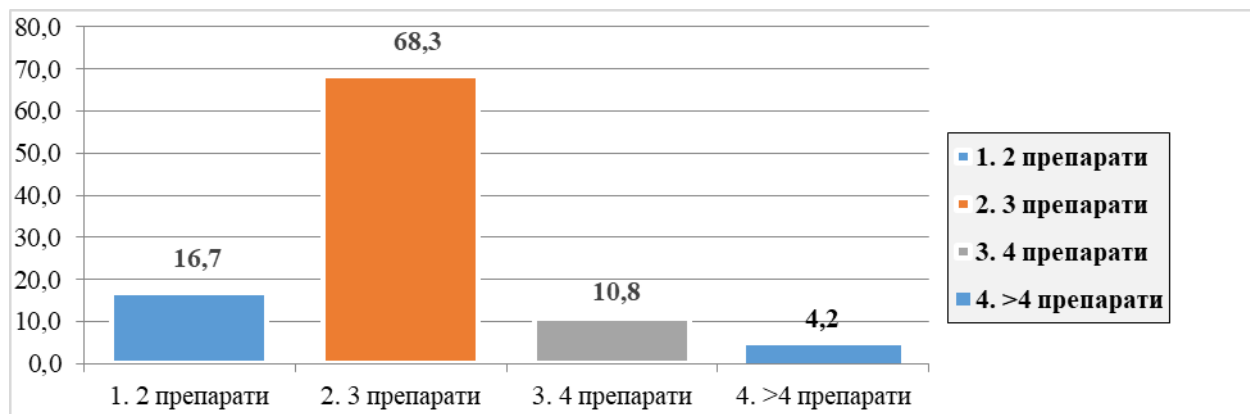


Рис. 2.7. Кількість антигіпертензивних препаратів у пацієнтів з ГХ до включення їх у дослідження (у %)

Характеристика ІХС (n=60). Як зазначалось вище, у дослідження включені пацієнти без/та з супутньою ІХС, яка на стаціонарному етапі була верифікована за допомогою КВГ, та включала лише один клінічний варіант – стенокардію напруги II-III ФК згідно рекомендацій (ESC, 2024) і уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2021). На амбулаторному етапі лікування у 61,7 % (n=37) пацієнтів ІХС була верифікована за допомогою стрес-тестів (третміл-тест, велоергометрія). У свою чергу в 70,0 % (n=42) пацієнтів без ІХС стрес-тести проводились з метою виключення захворювання.

Серед клінічних проявів ІХС домінував біль за грудиною (55,0 %, n=33). Дещо рідше пацієнти скаржились на дискомфорт в ділянці серця та за грудиною (25,0 %, n=15) і задишку при фізичному навантаженні (20,0 %, n=12). Тривалість

проявів стенокардії коливалась від 1 до 10 років і в середньому складала $4,8 \pm 2,6$ років.

Як видно з даних **рис. 2.8** у дослідженні однаково часто зустрічались пацієнти з II і III ФК стенокардії (41,7 % проти 58,3 %, $p=0,19$). Пацієнти з тяжкою стенокардією (IV ФК) не включені у проведене дослідження.

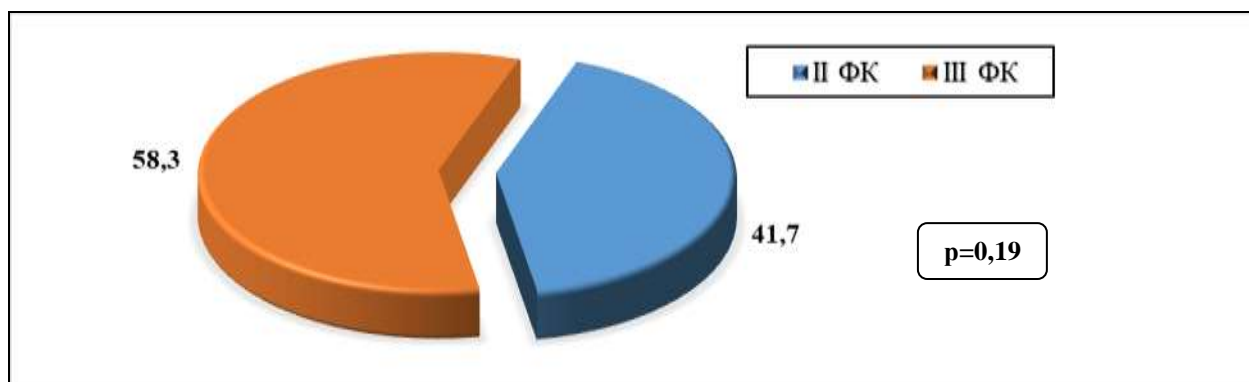


Рис. 2.8. Розподіл хворих з ІХС залежно від ФК стенокардії (у %)

Примітка. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

Аналіз антиангінальної терапії (**табл. 2.2**), яку пацієнти застосовували на амбулаторному етапі, до включення їх у дослідження, свідчив, що 90,0 % з них приймали різні форми нітрогліцерину як за необхідністю (у разі нападів стенокардії), так і для превентивного лікування (для попередження нападів стенокардії та зменшення їх проявів). 66,7 % пацієнтів з антиангінальною метою використовували бета-адреноблокатори і 58,3 % - блокатори кальцієвих каналів. Різні метаболічні препарати були застосовані в 71,7 % випадків, а основна прогнозмодифікуюча терапія (антитромбоцитарні препарати і статини) у всіх без виключення пацієнтів.

Характеристика СН (n=120). Згідно розробленого дизайну, в проведене дослідження включені пацієнти з B і C стадіями СН за HFSA, зі збереженою ФВ

(ФВ > 50 % за даними ЕхоКГ), I-II ФК за NYHA і першою стадією за Стражеско-Василенко [36, 161]. Із наведених даних видно, що в дослідження включені пацієнти з початковими проявами міокардіальної дисфункції та не тяжкою СН.

Таблиця 2.2

Характер антиангіальної терапії до включення пацієнтів у дослідження

Група препаратів	К-ть пацієнтів (%) n=60
Бета-адреноблокатори (бетаксоллол, бісопролол, карведилол, небіволол)	40 (66,7 %)
Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін, лерканідипін, верапаміл)	35 (58,3 %)
Нітрати (нітрогліцерин таблетки/спрей, пролонговані нітрати)	54 (90,0 %)
Препарати метаболічної дії (триметазидин, тівортін, L-карнітин)	43 (71,7 %)
Антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель)	60 (100 %)
Статини (аторвастатин, розувастатин, симвастатин)	60 (100 %)

Дані **рис. 2.9** демонструють, що в дослідженні суттєво переважали пацієнти із стадією С СН (64,2 %, $n=77$ проти 35,8 %, $n=43$, $p<0,0001$), а саме - хворі з маніфестною СН і наявними симптомами. Пацієнти із стадією В не мали клінічних проявів СН при наявності структурно-функціональних змін міокарда (ознаки ГЛШ і ДДЛШ).

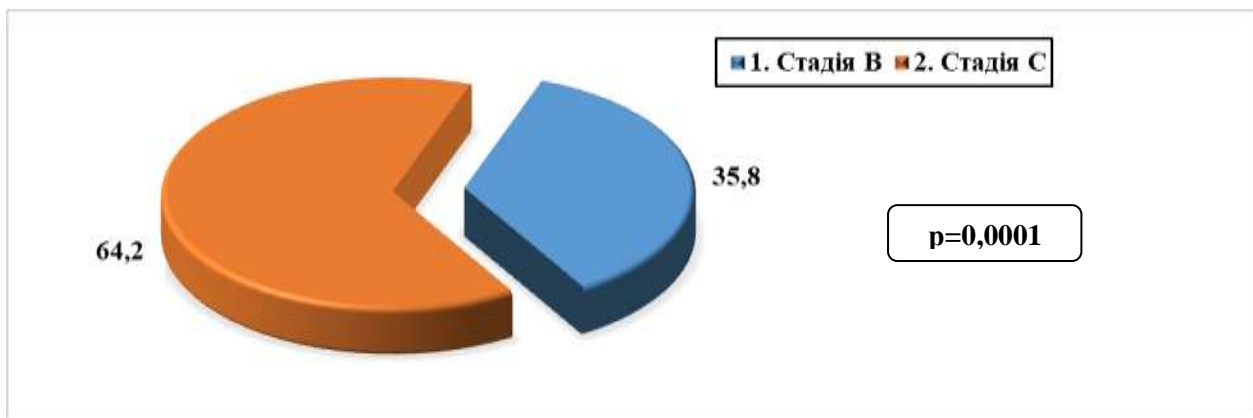


Рис. 2.9. Розподіл пацієнтів залежно від стадії СН за HFSA (у %)

Примітка. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

Слід сказати, що у всіх випадках стадії В факт наявності СН був підтверджений рівнем Nt-proBNP у плазмі (> 125 нг/мл).

Аналогічним виглядає розподіл пацієнтів залежно від стадії ХСН за Стражеско-Василенко. Так, 35,8 % ($n=43$) пацієнтів не мали жодних клінічних ознак СН (ХСН 0), в той час як 64,2 % ($n=77$) виявляли ознаки ХСН 1 стадії (задишку, серцебиття, підвищену втому і слабкість при фізичному навантаженні, епізодичні нестійкі набряки на ногах, які проходили самостійно і не потребували застосування діуретичних засобів).

У зв'язку з тим, що в половині (50,0 %) обстежених була діагностована стабільна стенокардія II-III ФК, ми вважали некоректним визначення у них ФК СН. Тому оцінка ФК за NYHA (**рис. 2.10**) була проведена лише в когорті пацієнтів без ІХС ($n=60$). Було отримано, що у більшій половині пацієнтів

(70,0 %, n=42) не визначали жодних обмежень фізичної активності впродовж доби (0 ФК). У 16,7% (n=10) спостерігали обмеження фізичної активності, які виникали при екстремальних або високих для пацієнта навантаженнях (I ФК) і ще у меншій кількості пацієнтів (13,3 %, n=8) – при звичайних фізичних навантаженнях (II ФК). При цьому частка пацієнтів з 0 ФК суттєво перевищувала таку з I і II ФК ($p < 0,0001$ і $< 0,0001$ відповідно).

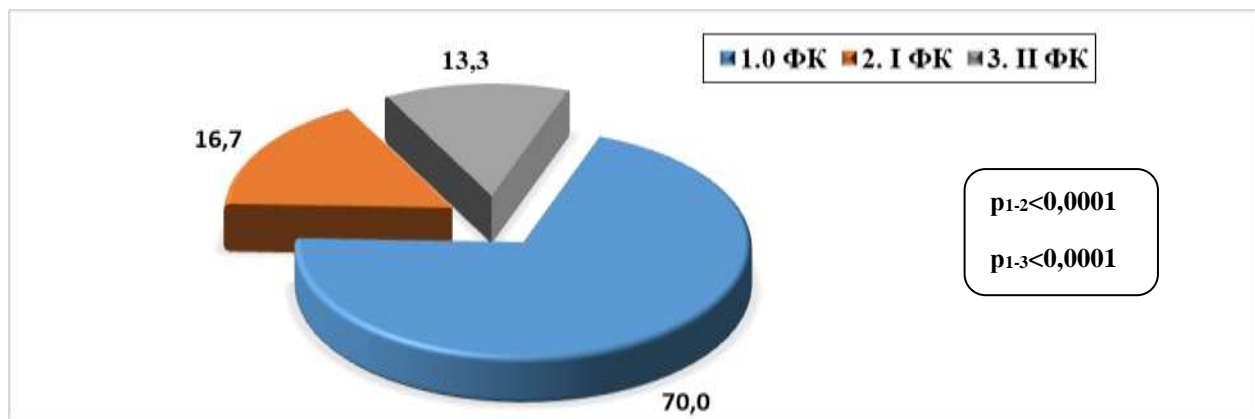


Рис. 2.10. Розподіл пацієнтів без ІХС (n=60) залежно від величини ФК СН за NYHA (у %)

Примітки. Достовірність різниці відсотків розраховано за критерієм χ^2 для залежних вибірок.

Характеристика ШЕ (n=60). Згідно критеріїв включення, в дослідження взяті пацієнти з ГХ з/та без частої (> 30 епізодів екстрасистоїї за будь-яку годину дослідження) симптомної ШЕ, що доведено за допомогою ХМ ЕКГ.

Аритмічний анамнез пацієнтів коливався від 1 до 10 і в середньому склав $3,5 \pm 3,0$ років. Усі, без виключення, пацієнти відчували аритмію суб'єктивно (симптомна ШЕ) у вигляді нерегулярного серцебиття, перебоїв у роботі серця, відчуття завмирання, провалів або пауз у роботі серця, головокружіння та дискомфорту в грудній клітці, загальної слабкості та запаморочення.

Лише 20,0 % (n=12) пацієнтів мали постійні відчуття аритмії, що обумовлювало застосування постійної антиаритмічної терапії. Натомість

переважна більшість з них (80,0 %, n=48) відчували аритмію епізодично у вигляді екстрасистолічних нападів з різною тривалістю. При цьому, в 15 із 48 (31,3 %) випадків ШЕ проходила самостійно та в інших 33 (68,7 %) лише після застосування антиаритмічних препаратів (метопролол, анаприлін, пропафенон, етацизин, аміодарон).

26 (43,3 %) пацієнтів могли назвати конкретну причину збільшення частоти (у разі постійної ШЕ) або появи/виникнення аритмії (при її інтермітуючому перебігу). Проте 34 (56,7 %) пацієнтів не могли окреслити конкретну причину збільшення частоти та появу ШЕ.

На **рис. 2.11** показані основні причини ШЕ в обстеженій категорії хворих (n=60). Спостерігали, що в якості найбільш частої причини (65,4 %) виникнення або збільшення частоти ШЕ виступало психоемоційне напруження/стрес. Деяко рідше в якості такої причини виділяли фізичне навантаження (38,5 %) і значно рідше – алкоголь (15,4 %), спокій і нічний час (11,5 %). 23,1 % обстежених виділяли дві та 3,8 % (1 пацієнт) – три можливі провокуючі причини ШЕ.

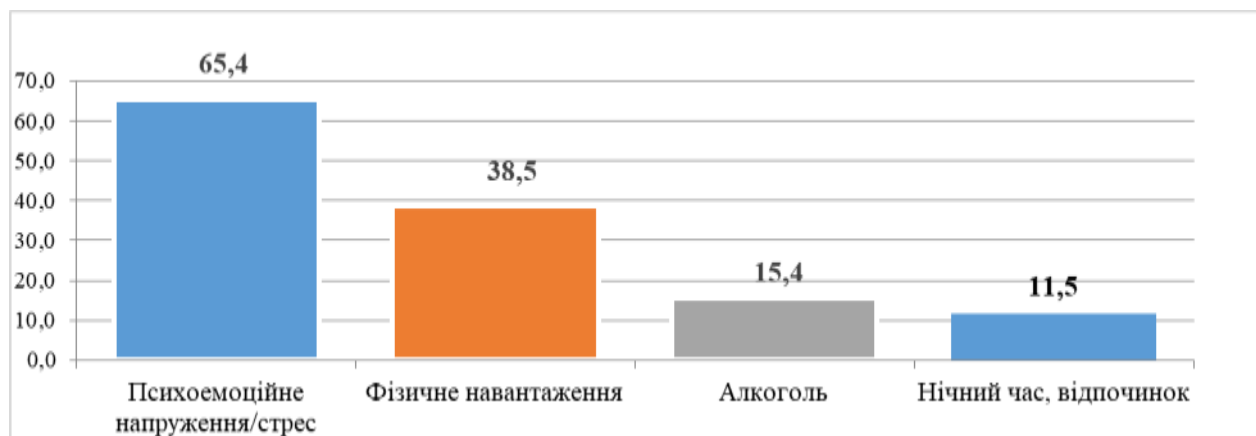


Рис. 2.11. Причини виникнення та збільшення частоти ШЕ у пацієнтів із ГХ у % (n=60)

На амбулаторному етапі практично половина (56,7 %) пацієнтів із ШЕ (**рис. 2.12**) з антиаритмічною метою застосовувала різні бета-адреноблокатори, третина (36,7 %) пацієнтів – пропафенон (150-600 мг на добу), 13,3 % - етацизин

(50-150 мг на добу) і 10,0 % - аміодарон (200-600 мг на добу). Слід звернути увагу на те, що антиаритмічні препарати використовувались за різними схемами (як у вигляді постійної терапії, так і терапії за необхідністю).

Крім того, 13,3 % пацієнтів із ШЕ з антиаритмічною метою використовували комбінацію бета-адреноблокаторів і пропafenону і лише 3,3 % (2 пацієнти) – комбінацію бета-блокаторів та етацизину (**рис. 2.13**).

Резюме. Отже, базовою вибіркою проведеного дослідження було 120 пацієнтів із ГХ II стадії. Наявність/відсутність стабільної стенокардії напруги II-III ФК і частоті симптомної ШЕ дозволило сформувавши чотири клінічних групи, які були в основі подальшого порівняльного аналізу клінічних, інструментальних і біохімічних даних.

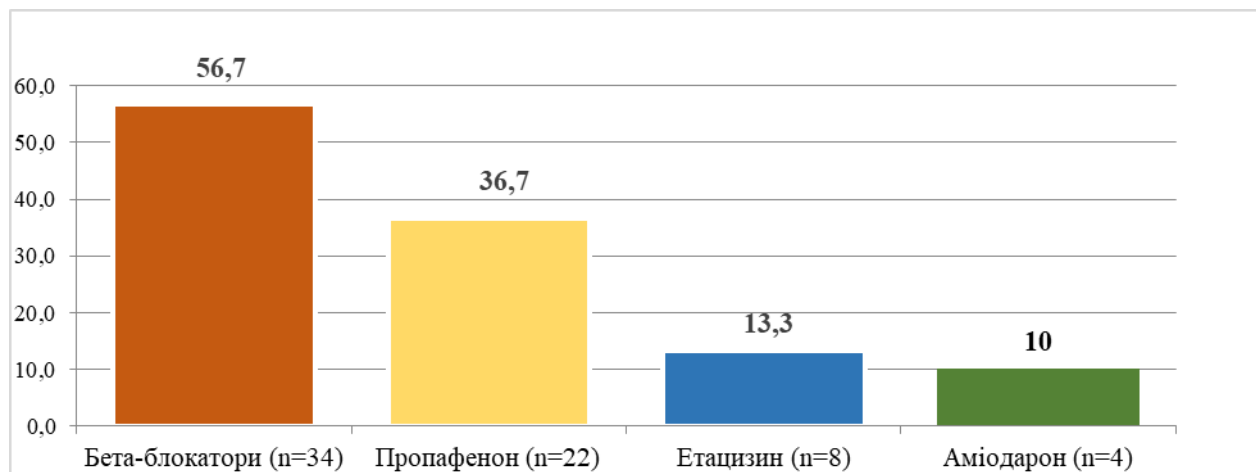


Рис. 2.12. Антиаритмічна терапія, яку отримували пацієнти з ШЕ, на амбулаторному етапі до включення їх у дослідження у % (n=60)

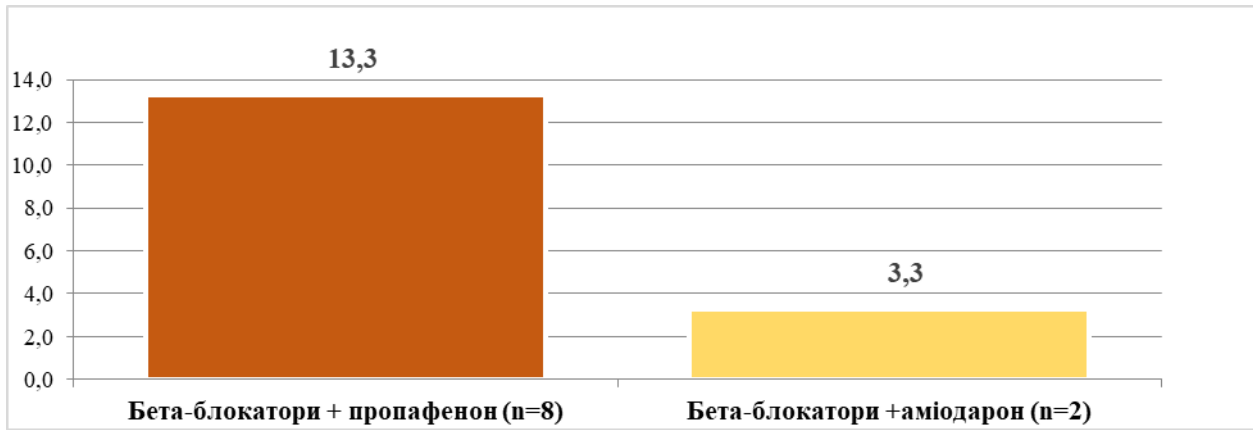


Рис. 2.13. Комбінована антиаритмічна терапія, яку отримували пацієнти з ШЕ на амбулаторному етапі до включення їх у дослідження у % (n=60)

У дослідженні домінували чоловіки середнього і похилого віку. Більша половини пацієнтів мали нетривалу АГ, термін якої не перевищував десяти років, переважна більшість пацієнтів мали другий і третій ступені ГХ, СД варіант АГ, дуже високий додатковий ССР за шкалою стратифікації, зайву масу і аліментарно-конституційне ожиріння, неконтрольовану АГ, попри те, що на амбулаторному етапі більшість пацієнтів використовувала три і більше антигіпертензивних препарати.

Тривалість проявів стенокардії склала в середньому 4,8 років, у дослідженні однаково часто зустрічались пацієнти з II і III ФК стенокардії.

Серед характеристик СН: суттєво переважали пацієнти із стадією С за HFSA, першою стадією ХСН за Стражеско-Василенко, всі, без виключення, пацієнти мали фенотип зі збереженою ФВ. У пацієнтів із ГХ без супутньої ІХС суттєво переважали пацієнти з ФК 0 за NYHA.

У пацієнтів з частою симптомною ШЕ середня тривалість аритмії склала 3,5 років. Переважна більшість пацієнтів відчували аритмію епізодично у вигляді екстрасистолічних нападів з різною тривалістю. Серед основних причин виникнення або збільшення частоти ШЕ виступало психоемоційне напруження/стрес, дещо рідше - фізичне навантаження і значно рідше – алкоголь, спокій і нічний час.

На амбулаторному етапі практично половина пацієнтів із ШЕ з антиаритмічною метою застосовувала бета-адреноблокатори, третина з них – пропафенон, дещо рідше - етацизин та аміодарон як у вигляді постійної терапії, так і терапії за необхідністю. Не більше 17 % пацієнтів із ШЕ використовували комбінацію бета-адреноблокаторів і пропафенону або етацизину.

2.2. Методи дослідження та статистичного аналізу

Усім пацієнтам, включеним в дослідження, проводили стаціонарне комплексне клініко-інструментальне обстеження з дотриманням вимог уніфікованих протоколів та рекомендацій з менеджменту пацієнтів із ГХ, ІХС і аритміями серця [149, 226, 238]. Проведене обстеження включало: загальноклінічне; антропометричні; лабораторні; ХМ ЕКГ; інвазивну КВГ та ЕхоКГ-дослідження в М-, В- і Д-режимах.

Загальноклінічне обстеження передбачало проведення обов'язкових діагностичних методів, які були необхідні для встановлення клінічного діагнозу і оцінки можливості включення хворого у дослідження. Крім того, загальноклінічне обстеження включало: детальну оцінку гіпертензивного, аритмічного, ішемічного і медикаментозного анамнезу, фізикальне дослідження і стандартну ЕКГ у дванадцяти відведеннях.

Антропометричне дослідження передбачало визначення зросту і маси пацієнта. Виходячи з цих показників, були розраховані величина ІМТ за формулою Кетле: $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (м)$, яка використана для діагностики нормальної та зайвої маси та конституційно-аліментарного ожиріння, та площа тіла пацієнтів у $м^2$ за номограмою Дюбуа [2]. Остання була використана нами для розрахунків індексів ЕхоКГ-показників.

Лабораторні дослідження проведено всім пацієнтам з визначенням: загального аналізу крові і сечі, глюкози крові, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності та

креатиніну. Крім того, додатково всім пацієнтам був визначений вміст біомаркерів в плазмі: альдостерону, гал-3 і TGF- β 1.

Лабораторні дослідження проведені на базі біохімічної лабораторії НКЗ “Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології” за допомогою біохімічного автоматичного аналізатора СЕМ-7 (ErbaLachemaS.R.O., Чехія, серійний номер S 2504) за загальноприйнятими методиками [7]. Для оцінки функції нирок розраховували швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ, згідно рекомендацій (KDIGO, 2012) [130] і використанням онлайн-калькулятора (<http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>).

Методика визначення альдостерону, гал-3, TGF- β 1 шляхом імуноферментного аналізу. Приготування матеріалу для досліджень: кров, зібрану в пробірках з ЕДТА, центрифугували при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти плазми крові зберігали в мікропробірках Eppendorf при -20 °C до проведення аналізу зберігали.

Вміст альдостерону в ЕДТА-плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору «Альдостерон ІФА» («DiaMetra», Італія) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

У лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до альдостерону, додавали по 50 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями альдостерону – 0; 20; 80; 300; 800; 2000 пг/мл), контрольних проб та проб плазми крові, після чого вносили по 100 мкл кон'югату (альдостерону, кон'югованого з пероксидазою хрому) та інкубували 1 год. при 37 °C. Лунки тричі відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, після чого вносили по 100 мкл хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 20 хв. при 22-28 °C. Реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Вміст гал-3 в ЕДТА-плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору «Human GAL3(Galectin 3) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) у відповідності до інструкції фірми-

виробника. Коефіцієнт варіації $< 10\%$, аналітична чутливість методу – $0,1$ нг/мл гал-3, діапазон визначення – $0,16-10$ нг/мл гал-3.

У лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до гал-3, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями гал-3 – $0; 0,16; 0,32; 0,63; 1,25; 2,5; 5; 10$ нг/мл), контрольних проб та проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 90 хв при 37 °С. З кожної лунки зливали рідину, не промиваючи, і зразу ж вносили в них по 100 мкл біотинильованих антитіл, герметизували адгезивною плівкою та інкубували 1 год. при 37 °С. Потім лунки тричі відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидаза хрину), герметизували адгезивною плівкою, інкубували 30 хвилин при 37 °С. Лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 90 мкл субстратного розчину, інкубували 15 хв. при 37 °С в темноті, а далі реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Рівень TGF- β 1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору «Human TGF- β 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Коефіцієнт варіації $< 10\%$, аналітична чутливість методу – $18,75$ пг/мл TGF- β 1, діапазон визначення – $31,25-2000$ пг/мл TGF- β 1.

У лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до TGF- β 1, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями TGF- β 1 – $0; 31,25; 62,5; 125; 250; 500; 1000; 2000$ пг/мл), контрольних проб та проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 90 хв при 37 °С. З кожної лунки зливали рідину, не промиваючи, і зразу ж вносили в них по 100 мкл біотинильованих антитіл, герметизували адгезивною плівкою та інкубували 1 год. при 37 °С. Потім лунки тричі відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидаза хрину), герметизували адгезивною плівкою, інкубували 30 хвилин при 37 °С. Лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 90 мкл субстратного

розчину, інкубували 15 хв. при 37 °С в темноті, а далі реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Виконавцем дослідження є кафедра медичної та біологічної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (атестат акредитації вимірювальної лабораторії серія КДЛ № 002087; свідоцтво МОЗ України про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 року). (Свідоцтво про технічну компетентність лабораторії № 114/21 від 03.09.2021).

Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили за загальноприйнятою методикою на ультразвуковому апараті «Vivid S70» (фірма GE Healthcare, США) в М-, В- та Д-режимах з урахуванням рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства з кардіоваскулярної візуалізації [127].

Визначали наступні Ехо-КГ показники: КДР і КСР – кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри ЛШ, мм; КДО і КСО – кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми ЛШ, мл; УО – ударний об'єм, мл; ЛП, мм – передньо-задній розмір ЛП; ЛП/КДР – співвідношення ЛП до КДР; ТЗЛШ_д, мм – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ТМШП_д, мм – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; dА, мм - діаметр аорти; ПШ, мм – передньо-задній розмір правого шлуночка; ПШ/КДР – співвідношення ПШ до КДР; ФВ_{глоб}, % – глобальна фракція викиду лівого шлуночка, розрахована за методом Сімпсона; Е/А – співвідношення швидкості раннього діастолічного руху до пізнього діастолічного руху передньої стулки МК. ММЛШ (в г), розрахована за формулою Pen Convention, а індекс іММЛШ (в г/м²) - як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла за допомогою номограми DuBois (м²). Також розраховували відносну товщину міокарда (ВТМ, ум. од.) – $ВТМ = (ТМШП_{д} + ТЗСЛШ_{д})/КДР$.

Наявність ГЛШ діагностували при значенні іММЛШ > 115 г/м² у чоловіків та > 95 г/м² у жінок. Реєстрували критерії структурно-геометричного ремоделювання ЛШ: нормальної геометрії ЛШ – іММЛШ ≤ 95 г/м² у жінок та ≤ 115 г/м² у чоловіків, ВТМ ≤ 0,43; концентричної ГЛШ – іММЛШ > 95 г/м² у жінок та > 115 г/м² у чоловіків при ВТМ > 0,43; ексцентричної ГЛШ – іММЛШ

$> 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків при $\text{ВТМ} \leq 0,43$; та концентричного ремоделювання ЛШ – $\text{iММЛШ} \leq 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $\leq 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків, $\text{ВТМ} > 0,43$.

ЕхоКГ-ознаки кальцифікації стулок клапанів оцінювали за наявності вогнищ кальцифікації (кальцієвих включень) на стулках АК і МК у різних позиціях ЕхоКГ [176].

Холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) проводили за допомогою системи «DiaCard» (АТЗТ «Сольвейг», Україна) з програмним забезпеченням версії 2.1 відповідно до стандартного протоколу [29]. За даними ХМ ЕКГ оцінювали наступні показники: $\text{ЧСС}_{\text{доб}}$, $\text{ЧСС}_{\text{ден}}$ і $\text{ЧСС}_{\text{ніч}}$ – середньообова, середньоденна і середньонічна ЧСС; ЦІ – циркадний індекс; СЕ – суправентрикулярна екстрасистоля (СЕ, кількість/добу; СЕ, кількість випадків (%)); ШЕ – шлуночкова екстрасистоля (ШЕ, кількість/добу; ШЕ, кількість/год; часта ШЕ, кількість випадків (%)); $\text{ШЕ}_{\text{пар}}$ – парна ШЕ; $\text{ШЕ}_{\text{пар}}$, кількість/добу; $\text{ШЕ}_{\text{пар}}$, кількість випадків (%), $\text{ШЕ}_{\text{політ}}$ – політопна ШЕ; $\text{ШЕ}_{\text{політ}}$, кількість випадків (%)); ШТ – шлуночкова тахікардія (ШТ, к-ть (%)); ШТ, кількість/добу; максимальна тривалість ШТ, с).

Коронарорентрикулоангіографія (КВГ) виконана всім пацієнтам на апараті «АХІОМ Artis» (Siemens, Канада, 2007) з використанням радіального доступу за загально визначеною методикою [30]. Були оцінені наступні КА: LM – left main coronary artery, стовбур лівої коронарної артерії; LADp, LADm і LADd – left anterior descending artery, проксимальний, середній і дистальний сегменти КА відповідно; DIA1 і DIA2 – first and second diagonal branch of the left anterior descending artery, перша і друга діагональна гілки лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) КА відповідно; A. intermedia – intermediate artery of the left coronary artery, проміжна артерія лівої КА; LCXp, LCX m і LCXd – left circumflex branch, проксимальний, середній і дистальний сегменти огинаючої гілки лівої вінцевої артерії відповідно; ONCX – гілка тупого краю лівої огинаючої артерії; RCAp, RCAm, RCAd – right coronary artery, проксимальний, середній і дистальний відділи правої КА, RPD – right posterior descending, задня міжшлуночкова гілка

правої КА. Оцінювали кількість будь-яких атеросклеротичних уражень, кількість субоклюзій (стеноз від 60 до 90 %) і оклюзій КА (90 % і більше), кількість випадків з обструктивною (стенози 60 % і більше) і необструктивною ІХС (стенози менше 60 %), а також сумарний бал ураження КА, який розраховували як суму ураження всіх КА, де субоклюзія – 1 бал і оклюзія КА – 2 бали [23, 24].

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою програмних пакетів Exel 2019, Statistica for Windows v. 12.6 (StatSoft, Inc., USA).

Кількісні показники подавали як *медіану та інтерквартильний розмах (25-й і 75-й персантили)* – *Median (Lower; Upper quartiles)* у разі ненормального розподілу більшості з них (перевірка проведена за допомогою критерію Shapiro-Wilk W test), міжгрупові порівняння медіан проводили з використанням критерію Mann-Whitney U -test і ANOVA median test (у залежності від кількості аналізованих груп). У разі нормального розподілу показників їх наведено як середнє значення та середнє стандартне відхилення ($M \pm SD$), порівняння показників між групами здійснювали за критерієм Student T -test та one way ANOVA LSD test (як і в попередніх випадках у залежності від кількості аналізованих груп). Для якісних параметрів подавали абсолютні кількості та відсотки (%), міжгрупове порівняння частот здійснювали за допомогою критерію χ^2 .

Визначення кореляційного зв'язку між досліджуваними ознаками проводили за допомогою *методу непараметричної рангової кореляції Спірмена (Spearman rank R)*. Для оцінки сили кореляційного зв'язку була використана шкала Чеддока: зв'язок слабкий ($r=0,1-0,29$); помірний ($r=0,3-0,49$); середній ($r=0,5-0,69$); високий ($r=0,7-0,89$); сильний ($r=0,9-1,0$).

З метою визначення клінічних фенотипів пацієнтів із ГХ при ВВР біомаркерів фіброзу був застосований *покроковий дискримінантний аналіз (Discriminant Function Analysis)*. Основними етапами аналізу були: 1) визначення лінійної дискримінантної моделі (рівняння лінійної дискримінантної функції) і незалежних змінних моделі. При цьому, за допомогою прямого покрокового методу (forward stepwise) в модель включали лише найбільш інформативні та найменш залежні одне від одного змінні; 2) коефіцієнти лінійних

дискримінантних функцій для кожного із значень залежного чинника (у нашому випадку - рівня нейрогормону в плазмі); 3) класифікаційна матриця - як основний результат дискримінантного аналізу, яка дозволяла визначати інформативність даної моделі. Згідно отриманих дискримінантних рівнянь (моделей) були розроблені відповідні можливі (апріорні) клінічні фенотипи пацієнтів із ВВР біомаркерів фіброзу (методом послідовної підстановки значень визначених змінних в дискримінантні рівняння при умові, що значення для ВВР > для відносно низьких рівнів (ВНР)).

Задля визначення предикторів ранніх проявів ЕНМ шлуночків була використана *багатофакторна логіт-регресія (Multiple Logit Regression)*. Для оцінки впливу чинників на вихідний параметр оцінювали відношення шансів подій (OR), їх довірчий інтервал (ДІ -90 %; +90 %) та достовірність за критерієм χ^2 .

З метою визначення ефективності прогнозування ЕНМ шлуночків був використаний *аналіз узгодженості незалежних діагностичних заключень* з побудовою відповідної таблиці з позитивними і негативними результатами (істинно-позитивний, істинно-негативний, хибно-позитивний і хибно-негативний) та розрахунком таких показників як *чутливість* = [к-ть істинно-позитивних випадків / (істинно-позитивних + хибно-негативних)] та *специфічність* методу = [к-ть істинно-негативних випадків / (істинно-негативних + хибно-позитивних)].

Застосування методів статистичного аналізу проводили згідно рекомендацій “*Статистичний аналіз у медичних дослідженнях*” (2019) кафедри медичної статистики Національного університету охорони здоров’я України ім. П.Л. Шупика.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [154, 159].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ В ЗАГАЛЬНІЙ ВИБІРЦІ ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ СУПУТНЬОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЧАСТОЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ

3.1. Аналіз показників ХМ ЕКГ у загальній вибірці хворих

Оцінка хронотропної активності серця впродовж доби (табл. 3.1, див. Додаток В) свідчила, що ЧСС_{доб} в загальній когорті пацієнтів коливалась від 60 до 101 при медіані показника - 73 і інтерквартильному розмаху - 67 і 82 уд/хв. При цьому ЧСС_{ден} була вищою – 81 (72; 92), в той час як ЧСС_{ніч} – меншою 64 (59; 67) уд/хв. Згідно принципу фізіологічного розподілу хронотропної активності серця упродовж доби отримані нами дані виглядали цілком логічно. При цьому ЦІ, який відображає зміни ЧСС упродовж доби і розраховується як співвідношення ЧСС_{ден} до ЧСС_{ніч} по групі склав 1,17 з інтерквартильним розмахом - 1,09 і 1,35.

Величина ЦІ свідчить, насамперед, про характер вегетативної регуляції синусового ритму і в нормі складає 1,22-1,45. Зниження ЦІ у обстежених нами пацієнтів може бути пов'язано з порушеннями вегетативної регуляції і наявності феномену вегетативної «денервації» серця, що асоціюється з розвитком ЕНМ і виникненням загрозливих для життя аритмій.

Неочікуваним для нас виявився факт реєстрації великої кількості СЕ у переважної більшості (91,2 %, n=90) обстежених нами пацієнтів. Слід сказати, що СЕ не розглядалась нами в якості як критерія включення, так і критерія не включення в проведенне дослідження. З іншого боку, фіксація наявності у пацієнта СЕ відбувалась лише у разі виявлення більше 10 епізодів екстрасистолії за добу. Медіана добової кількості СЕ в цілому по групі склала 731 та інтерквартильний розмах - 211 і 1687 епізодів. Звертало увагу, що в жодного пацієнта не були

зареєстровані епізоди суправентрикулярної тахікардії/тахіаритмії, хоча наявність цих порушень ритму не слугували критеріями не включення в проведене дослідження.

Основне порушення серцевого ритму – ШЕ, яке лягло в основу формування основних клінічних груп (друга і четверта клінічні групи, які включали часту симптомну ШЕ) і груп порівняння (перша і третя групи без частої ШЕ відповідно) зареєстрована нами в 72 (60,0 %) обстежених. При цьому, в 12 (10,0 %) пацієнтів ШЕ зареєстрована в групах порівняння, у яких допускалась лише не часта (поодинокі) ШЕ.

Медіана ШЕ по групі в цілому склала 1681 (945; 3241), в той час як за 1 год дослідження – 70 (39; 135) відповідно. Наведені дані свідчили, що у половини обстежених (50,0 %), у яких реєструвалась ШЕ, частота аритмії за добу коливалась від 945 до 3241 епізодів. У 25 % з них добовий рівень екстрасистолії був нижчим 945 і у інших 25 % - вищим 3241 епізодів. Аналогічно виглядала ситуація із розподілом ШЕ за 1 год дослідження – у 50 % пацієнтів в середньому за 1 год дослідження реєстрували від 39 до 135 епізодів ШЕ, у 25 % - менше 39 і у інших 25 % - більше 135 епізодів.

У 29 (48,3 %) обстежених з частою ШЕ реєстрували ШЕ_{політ} (комплекси QRS в однакових відведеннях ЕКГ набували різної полярності і форми, визначали різні інтервали зчеплення з основним комплексом).

У свою чергу в 13 (21,7 %) пацієнтів була зареєстрована ШЕ високих градацій за Лауном (4А і 4Б градації) – парна, групова, залпова ШЕ (до 4 послідовних екстрасistolічних комплексів) (ШЕ_{пар}). Кількість епізодів ШЕ_{пар} за добу коливалась від 1 до 4, а медіана показника склала 2 (2; 3). При цьому лише в 4 (6,7 %) пацієнтів за даними ХМ ЕКГ реєстрували нестійкі епізоди ШТ максимальної тривалості до 4,5 (4,0; 5,5) с. У якості епізодів ШТ на ЕКГ розглядали 4 і більше послідовні комплекси QRS > 120 мс тривалістю до 30 с [238]. Усі ці пацієнти не мали специфічних клінічних симптомів ШТ, які б радикально відрізнялись від симптоматики ШЕ, що було, безперечно, пов'язано з короткочасністю таких епізодів аритмії.

3.2. Характер змін показників ХМ ЕКГ у пацієнтів різних клінічних груп

Як свідчать дані табл. 3.1 ми не фіксували достовірної відмінності ($p > 0,05$) у величині ЧСС_{доб} між різними клінічними групами пацієнтів. Натомість, у пацієнтів першої групи (хворі з ГХ) спостерігали значно вищу величину ЧСС_{ден}, порівняно з пацієнтами третьої групи (хворі з ГХ і супутньою ІХС) (*87 проти 78 уд/хв, $p = 0,02$ за Kruskal-Wallis ANOVA & median test*). Крім того, в пацієнтів першої групи реєстрували значно нижчу ЧСС_{ніч}, порівняно з пацієнтами третьої (хворі з ГХ і частою ШЕ) і четвертої клінічних груп (хворі з ГХ і супутньою ІХС і частою ШЕ) (*64 проти 69 і 72 уд/хв, $p = 0,01$ і $0,0007$ відповідно*). Така особливість хронотропної регуляції серця в пацієнтів із ГХ (перша група), на наш погляд, була пов'язана з вищою фізичною активністю і вищим функціональним станом серцево-судинної системи цих пацієнтів, що також підтверджувалось суттєвим збільшення величини ЦІ у них порівняно зі всіма іншими клінічними групами (*1,43 проти 1,18; 1,10 і 10,9, $p = 0,0005$, $< 0,0001$ і $< 0,0001$ відповідно*). Суттєве збільшення величини ЦІ було визначено також і в 2-й групі (ГХ і часта ШЕ) порівняно з 4-ою клінічною групою (*1,18 проти 1,09, $p = 0,02$*).

Отже, слід було констатувати той факт, що в пацієнтів із ГХ без супутніх ІХС і частой ШЕ визначається більш досконалий хронотропний резерв і система фізіологічної вегетативної адаптації, порівняно з іншими групами хворих.

Як згадувалось раніше, інтерес представив той факт, що в 30,0 % пацієнтів першої, 70,0 % третьої і 100 % другої і четвертої клінічних груп реєстрували СЕ (реєстрація останньої не слугувала критерієм не включення пацієнтів у дослідження). Звертає увагу той факт, що в групах із частою ШЕ (друга і четверта клінічні групи), у всіх, без виключення, випадках, визначали різну за частотою СЕ. Саме в цих групах частота СЕ за добу була суттєво вищою, порівняно з першою і третьою групами (*879 і 1721 проти 78 і 192, $p = 0,0008$, $< 0,0001$, $0,0002$ і $< 0,0001$ відповідно*).

Таким чином, враховуючи, що формування клінічних груп відбувалось за наявності ІХС і частой ШЕ, при якому СЕ не була критерієм не включення в дослідження, неможливо було виключити факту поєднання ЕНМ шлуночків і передсердь у пацієнтів із ГХ і ІХС. Останнє показує, що ураження міокарда шлуночків і передсердь у цих пацієнтів йде паралельно, а екстрасистоля є лише клінічним проявом цього ураження.

Згідно дизайну проведеного дослідження, у всіх пацієнтів другої і четвертої клінічних груп мала місце часта ШЕ (> 30 епізодів хоча б за 1 год дослідження упродовж доби). Натомість, поодинокі ШЕ, яка не була критерієм не включення в дослідження, реєструвалась у 3 (10,0 %) пацієнтів першої і 9 (30,0 %) – третьої групи. Ці групи слугували групами порівняння по відношенню до груп із частою ШЕ (друга і четверта групи відповідно). Так, кількість ШЕ у першій групі була доволі низькою (медіана - 11 та інтерквартильний розмах - 11 і 14 епізодів за добу). Аналогічно виглядала ситуація і в третій клінічній групі, де медіана показника склала 14, а інтерквартильний розмах - 12 і 18 епізодів за добу. Логічно, що це носило статистичну достовірність по відношенню до груп із частою ШЕ (друга і четверта клінічні групи) – *11 і 14 проти 2027 і 2474 епізодів, $p=0,02$, $0,006$ і $0,0001$, $<0,0001$ відповідно.* Така ж картина змін була характерна і при аналізі частоти ШЕ за 1 год дослідження – *0,5 і 0,6 проти 84 і 103 епізодів, $p=0,02$, $0,006$ і $0,0001$, $<0,0001$ відповідно.*

Звертає увагу, що максимальний рівень ШЕ за добу в другій і четвертій клінічних групах (з частою ШЕ) склав 6902, а за 1 год дослідження - 287 епізодів відповідно, що демонструє доволі високу частоту ШЕ в групах хворих з частою ШЕ. Проте, ми не визначили суттєвих розбіжностей між частотою ШЕ у другій та четвертій клінічних групах, що свідчило за однорідність цих груп за частотою аритмії.

Крім того, в другій і четвертій клінічних групах, що, знову ж таки, виглядало логічно, спостерігали суттєво вищу частку пацієнтів з ШЕ_{політ}, порівняно з першою і третьою групами – *36,7 % і 53,3 % проти 0 і 6,7 %*,

$p=0,0002$, $<0,0001$ і $0,004$, $0,0001$ відповідно, при відсутності суттєвих розбіжностей між другою і четвертою групами.

Також нами було визначено, що в 7 (23,3 %) пацієнтів другої і 6 (20,0 %) – четвертої клінічних груп реєструвались ШЕ високих градацій за Лауном (4А і 4Б градації). У першій і третій клінічних групах ШЕ високих градацій не визначені в жодному випадку – 23,3 % і 20,0 % проти 0 і 0, $p=0,005$, $0,01$ і $0,005$, $0,01$ відповідно. Частота реєстрації парних і групових ШЕ (ШЕ_{пар}) в клінічних групах була невисокою, медіана показника – 2 (1; 3) і 2 (2; 4) відповідно.

З іншого боку, певний інтерес представили дані, які свідчили, що лише в четвертій клінічній групі (ГХ і супутня ІХС і часта ШЕ) були зареєстровані епізоди нестійкої ШТ, що, безперечно, носило статистичну достовірність по відношенню до всіх інших клінічних груп ($p=0,03$ за критерієм χ^2 для кожної групи). При цьому, у всіх 4 (3,3 %) пацієнтів було зареєстровано по одному епізоду ШТ за добу з максимальною тривалістю – 4,5 (4,0; 5,5) с.

Резюме. Показано, що в пацієнтів із ГХ без супутніх ІХС і частої ШЕ, порівняно з іншими клінічними групами, визначається більш досконалі хронотропний резерв і фізіологічна вегетативна адаптація упродовж доби, що характеризується вищими величинами ЦІ і ЧСС_{ден} та нижчими – ЧСС_{ніч}.

Продемонстровано, що часта ШЕ у пацієнтів із ГХ і/або ІХС асоційована зі зростанням кількості СЕ за добу/1 год при відсутності епізодів суправентрикулярних тахікардій/тахіаритмій. Останнє не виключає факту паралельного ураження міокарда шлуночків і передсердь у цих пацієнтів та, як наслідок, поєднання ЕНМ шлуночків і передсердь у пацієнтів із ГХ.

З'ясовано, що наявність частої ШЕ у 48 % пацієнтів супроводжується реєстрацією ШЕ_{політ}, у 22 % - ШЕ 4А-4Б градацій (парні, групові, залпові) і у 7,0% пацієнтів - нестійкими поодинокими епізодами ШТ максимальною тривалістю до 6 сек.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [16, 43].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕР АНАТОМІЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ЗА ДАНИМИ КОРОНАРОГРАФІЇ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА ЗА ДАНИМИ ЕХОКГ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ЧАСТОЇ ШЛУНОЧКОВОЇ ЕКСТРАСИСТОЛІЇ

4.1. Характер анатомічного ураження коронарного русла за даними КВГ у пацієнтів з ГХ і супутньою ІХС залежно від наявності частой ШЕ

Як зазначалось у попередніх розділах дисертації, всім пацієнтам із ІХС, включеним до дослідження, була проведена інвазивна КВГ з метою верифікації діагнозу і визначення характеру анатомічного ураження КА. Враховуючи це, порівняльний аналіз даних КВГ був проведений нами в трьох групах: загальна – всі хворі з ІХС ($n=60$), група з ІХС і частотою ШЕ ($n=30$) і з ІХС без частой ШЕ ($n=30$) (табл. 4.1, див. Додаток В).

Як свідчать дані табл. 4.1, у пацієнтів із ІХС і частотою ШЕ (третья група), порівняно з хворими без частой ШЕ (друга група), реєстрували суттєво вищу частку випадків (*40,0 % проти 16,7 %, $p=0,04$*) з атеросклеротичним ураженням (наявність атеросклеротичних бляшок будь-якого розміру) найбільш принципової ділянки коронарного русла – основного стовбура лівої КА. Крім того, була визначена тенденція до достовірності і по відсотку реєстрації оклюзії стовбура лівої КА (стеноз КА ≥ 90 %) (*10,0 % проти 0, $p=0,07$*).

Крім того, в групі з ІХС і частотою ШЕ, порівняно з групою без частой ШЕ, спостерігали суттєво вищий відсоток оклюзій середнього відділу лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) КА (*13,3 % проти 0, $p=0,04$*); атеросклеротичних

уражень, оклюзій і субоклюзій (стеноз від 60 до 90 %) першої діагональної гілки лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) КА (50,0 % проти 20,0 %, $p=0,01$; 16,7 % проти 0, $p=0,02$ і 20,0 % проти 3,3 %, $p=0,04$ відповідно); атеросклеротичних уражень другої діагональної гілки лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) КА (16,7 % проти 0, $p=0,02$) і проксимального відділу огинаючої гілки лівої КА (43,3 % проти 20,0 %, $p=0,05$); атеросклеротичних уражень і оклюзій середнього відділу огинаючої гілки лівої КА (60,0 % проти 33,3 %, $p=0,03$ і 33,3 % проти 3,3 %, $p=0,003$ відповідно); атеросклеротичних уражень, оклюзій і субоклюзій гілки тупого краю лівої огинаючої КА (40,0 % проти 16,7 %, $p=0,04$; 16,7 % проти 0, $p=0,02$ і 5,0 % проти 0, $p=0,07$ відповідно); оклюзій проксимального відділу правої КА (23,3 % проти 0, $p=0,005$); атеросклеротичних уражень середнього відділу правої КА (63,3 % проти 36,7 %, $p=0,04$) і атеросклеротичних уражень і оклюзій дистального відділу правої КА (33,3 % проти 10,0 %, $p=0,03$ і 23,3 % проти 0, $p=0,005$ відповідно).

Таким чином, наведені дані свідчили, що в пацієнтів із ІХС і ознаками ЕНМ, що визначається частою ШЕ на ЕКГ, реєструються мультифокальні і більш тяжкі анатомічні ураження КА практично у всіх басейнах коронарного русла.

Рис. 4.1 демонструє розподіл пацієнтів з ІХС на одно-, двох і багатосудинне (ураження 3-х судин і більше) ураження КА. Слід сказати, що в цей аналіз включені лише пацієнти з гемодинамічно значими стенозами КА (оклюзії і субоклюзії КА). Спостерігалось, що суттєві розбіжності визначались лише за частотою багатосудинних уражень. Так, у групі з ІХС і частою ШЕ, порівняно з групою без частой ШЕ, значно частіше визначали багатосудинні ураження (56,7 %, $n=17$ проти 10,0 %, $n=3$, $p=0,0001$), що демонструвало певну асоціацію багатосудинних уражень КА з ЕНМ та підтверджувало факт більш тяжкого ураження КА у пацієнтів із частою ШЕ.

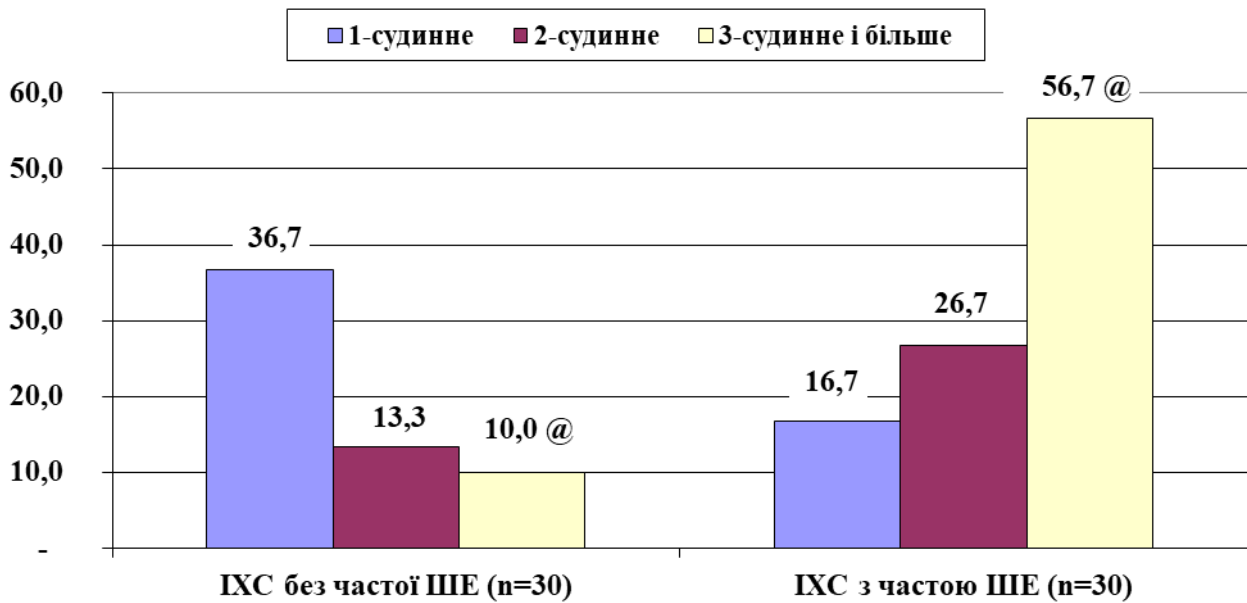


Рис. 4.1. Частота реєстрації одно-, дво- і багатосудинних уражень коронарних судин залежно від наявності частої ШЕ (у %)

Примітки:

1. ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;
2. Символом “@” позначена статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 ($p=0,0001$)

Крім того, аналіз частоти реєстрації обструктивної ІХС (хоча б одна оклюзія або субоклюзія КА) в різних групах (**рис. 4.2**) показав, що в пацієнтів з ІХС і частотою ШЕ у всіх без виключення (100 %, $n=30$) випадках визначали цей варіант ІХС, в той час як у групі без частої ШЕ таких випадків налічували 60,0 % ($n=18$) і це визначило високу статистичну значимість у різниці % ($p=0,0001$) між групами.

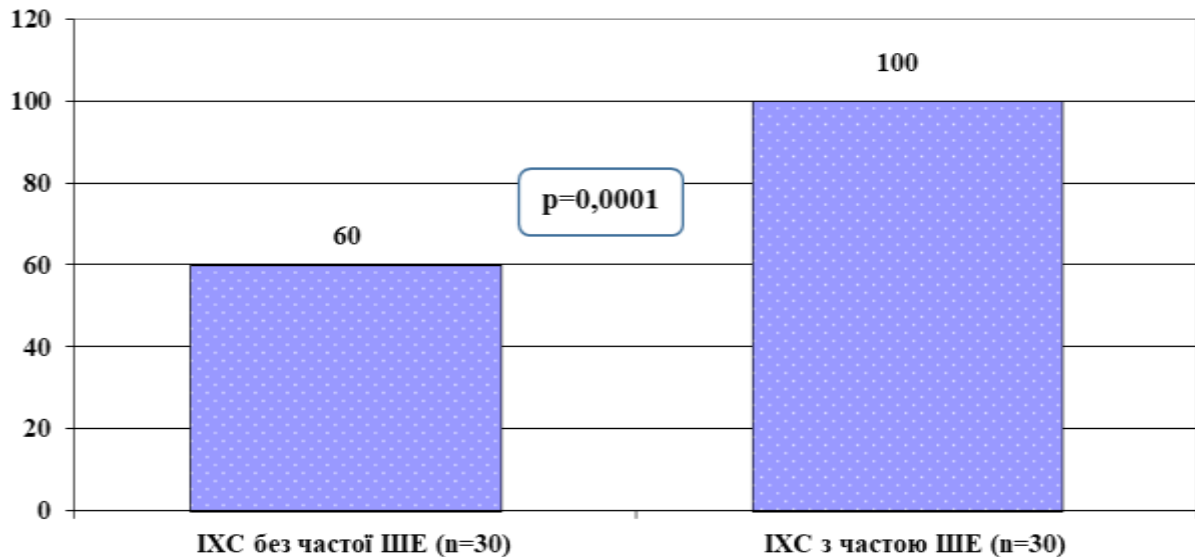


Рис. 4.2. Частота реєстрації обструктивної ІХС залежно від наявності частої ШЕ (у %)

Примітки:

1. ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2

Для оцінки характеру анатомічного ураження КА нами був визначений сумарний показник тяжкості ураження КА, який розраховували як суму ураження всіх КА, де субоклюзія – 1 бал та оклюзія КА – 2 бали [23, 24]. Проведений варіаційний аналіз отриманого показника у загальній групі хворих (n=60) свідчив, що діапазон його значень коливався від 0 до 11 і в середньому склав $3,22 \pm 3,0$ бали (медіана показника – 3 та інтерквартильний розмах – 1 і 5). Отже, слід було думати, що у половини пацієнтів з ІХС за даними КВГ сумарний показник тяжкості анатомічного ураження КА знаходився у межах від 1 до 5 балів. У 25 % пацієнтів він був нижчим за 1 бал (тобто, ці пацієнти мали необструктивну ІХС) і в інших 25 % - він був вищим за 5 балів, що говорило про наявність у цих пацієнтів багатосудинного (поліфокального) ураження коронарного русла. Як демонструють дані **рис. 4.3**, у пацієнтів з ІХС і частотою ШЕ, порівняно з групою без частої ШЕ, визначалось суттєве збільшення сумарного балу анатомічного

ураження КА за даними КВГ – 5,3 проти 1,1 бали, $p < 0,0001$ за t -критерієм для незалежних вибірок.

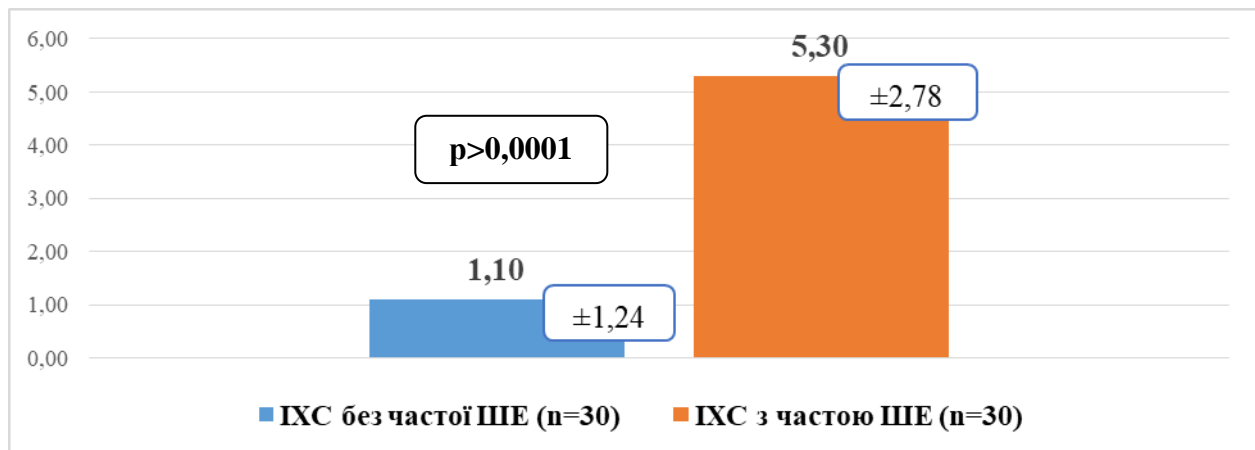


Рис. 4.3. Величина сумарного балу тяжкості анатомічного ураження КА залежно від наявності частої ПШЕ (представлені середні значення балів \pm стандартне відхилення від середнього)

Примітки:

1. ІХС – ішемічна хвороба серця, ПШЕ – шлуночкова екстрасистолія;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за t -критерієм для незалежних вибірок

З іншого боку, розрахунок вищезгаданого показника надав можливість провести непараметричний ранговий кореляційний аналіз Спірмена для визначення асоціацій між сумарним балом і різними клінічними показниками та показниками ХМ ЕКГ (табл. 4.2). У наведену табл. 4.2 були включені лише ті показники, які виявили статистично значимий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок з вихідним параметром.

Так, у ході аналізу було отримано, що сумарний показник тяжкості анатомічного ураження КА виявляв позитивний кореляційний зв'язок із чоловічою статтю ($R=0,28$; $p=0,03$), більш високим ФК стенокардії ($R=0,33$;

$p=0,01$), тривалістю ШЕ у роках ($R=0,71$; $p<0,00001$), наявністю постійної екстрасистоїї - алоритмії ($R=0,27$; $p=0,03$) та кількістю як СЕ ($R=0,54$; $p<0,00001$), так і ШЕ за добу ($R=0,63$; $p<0,00001$).

Таким чином, більш високий сумарний бал, а відповідно, і більш тяжке анатомічне ураження КА за даними КВГ, слід очікувати у чоловіків з високим ФК стенокардії ($> II$ ФК), при тривалому аритмічному анамнезі (у середньому 2,1 роки при сумарному балі > 3 балів), при наявності алоритмії і збільшенні кількості СЕ (у середньому 1667 епізодів) і ШЕ (2864 епізодів при сумарному балі > 3 балів) за добу за даними ХМ ЕКГ.

Таблиця 4.2

Асоціації тяжкості анатомічного ураження КА з клінічними показниками і показниками ХМ ЕКГ (рангова кореляція Спірмена)

Показники, асоційовані з тяжкістю ураження КА	R Spirman	P
Чоловіча стать (так -1, ні - 0)	0,28	0,03
ФК стенокардії (II ФК -2, III ФК - 3)	0,33	0,01
Тривалість ШЕ в роках	0,71	$<0,00001$
Наявність постійної ШЕ - алоритмії (бігіменія, тригіменія) (Так -1, Ні -0)	0,27	0,03
К-ть СЕ за добу	0,54	$<0,00001$
К-ть ШЕ за добу	0,63	$<0,00001$

Примітка. КА – коронарні артерії; ШЕ – шлуночкова екстрасистоїя; СЕ – суправентрикулярна екстрасистоїя

Резюме. Доведено, що в пацієнтів і ІХС ознаки ЕНМ, які проявляються частою ШЕ на ЕКГ, асоціюються з більш тяжкими анатомічними ураженнями КА за даними КВГ – реєструється суттєво вищий % атеросклеротичних уражень, субоклюзій і оклюзій КА практично у всіх басейнах коронарного русла.

Показано, що ознаки ЕНМ у хворих з ІХС, асоціюються із суттєво вищою частотою реєстрації багатосудинних уражень (реєструється у 56,7 % випадків) і обструктивної ІХС (у 100 % випадків) та суттєво вищим сумарним балом ураження КА за даними КВГ (в середньому 5,3 бали).

З'ясовано, що більш високий сумарний бал тяжкості анатомічного ураження КА, а відповідно, і більш тяжке анатомічне ураження КА у пацієнтів з ІХС асоційований з чоловічою статтю ($R=0,28$), більш високим ФК стенокардії ($> II$ ФК) ($R=0,33$), більш тривалим анамнезом аритмії ($R=0,71$), наявністю аллоритмії ($R=0,27$) і збільшенням кількості СЕ ($R=0,54$) і ШЕ ($R=0,63$) за добу за даними ХМ ЕКГ.

4.2. Структурно-функціональний стан міокарда за даними ЕхоКГ у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутньої ІХС і частой ШЕ

Аналіз змін ЕхоКГ-показників у різних клінічних групах (табл. 4.3, див. Додаток В) показав відсутність суттєвих міжгрупових відмінностей за більшістю проаналізованих показників, що переконувало у відсутності принципових відмінностей у змінах внутрішньосерцевої гемодинаміки в обстежених групах пацієнтів.

Проте, серед всіх клінічних груп, у пацієнтів четвертої групи (хворі з ГХ, супутньою ІХС і частою ШЕ) за даними ЕхоКГ були зареєстровані найбільш тяжкі порушення гемодинаміки, що характеризувалось суттєвим зменшенням величини УО ЛШ, порівняно з першою групою (хворі з ГХ) (*79 проти 72 мл, $p=0,03$ за Kruskal-Wallis ANOVA test*), зменшенням співвідношення ПШ/КДР, порівняно з третьою групою (хворі з ГХ і супутньою ІХС) (*0,47 проти 0,52, $p=0,05$*), і величини ФВ_{глоб}, порівняно з першою і другою клінічними групами (*56 % проти 62 % і 61 %, $p=0,0002$ і $0,04$ відповідно*).

Отже, слід було констатувати той факт, що пацієнти з ГХ, супутньою ІХС і частою ШЕ, серед всіх клінічних груп, демонструють найбільш тяжкі зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ-дослідження. Останнє проявлялось зниженням скоротливої здатності міокарда ЛШ (зниження величини

УО і $ФВ_{глоб}$) і зменшенням співвідношення ПШ/КДР, що свідчить за відносне переважання лівих камер серця і тенденцією до дилатації ЛШ. З іншого боку, проведений аналіз не виявив специфічних змін, характерних для наявності супутньої ІХС і частоті ШЕ, у пацієнтів із ГХ.

У свою чергу, аналіз різних варіантів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у різних клінічних групах (рис. 4.4) свідчив, що в переважній більшості обстежених (90,0–70,0 %, $n=27-21$) реєстрували концентричну гіпертрофію (критерії: $iMMЛШ > 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків при $ВТМ > 0,43$), в той час як лише в 10,0–30,0 % ($n=3-9$) пацієнтів – ексцентричну гіпертрофію міокарда ЛШ (критерії: $iMMЛШ > 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків при $ВТМ \leq 0,43$).

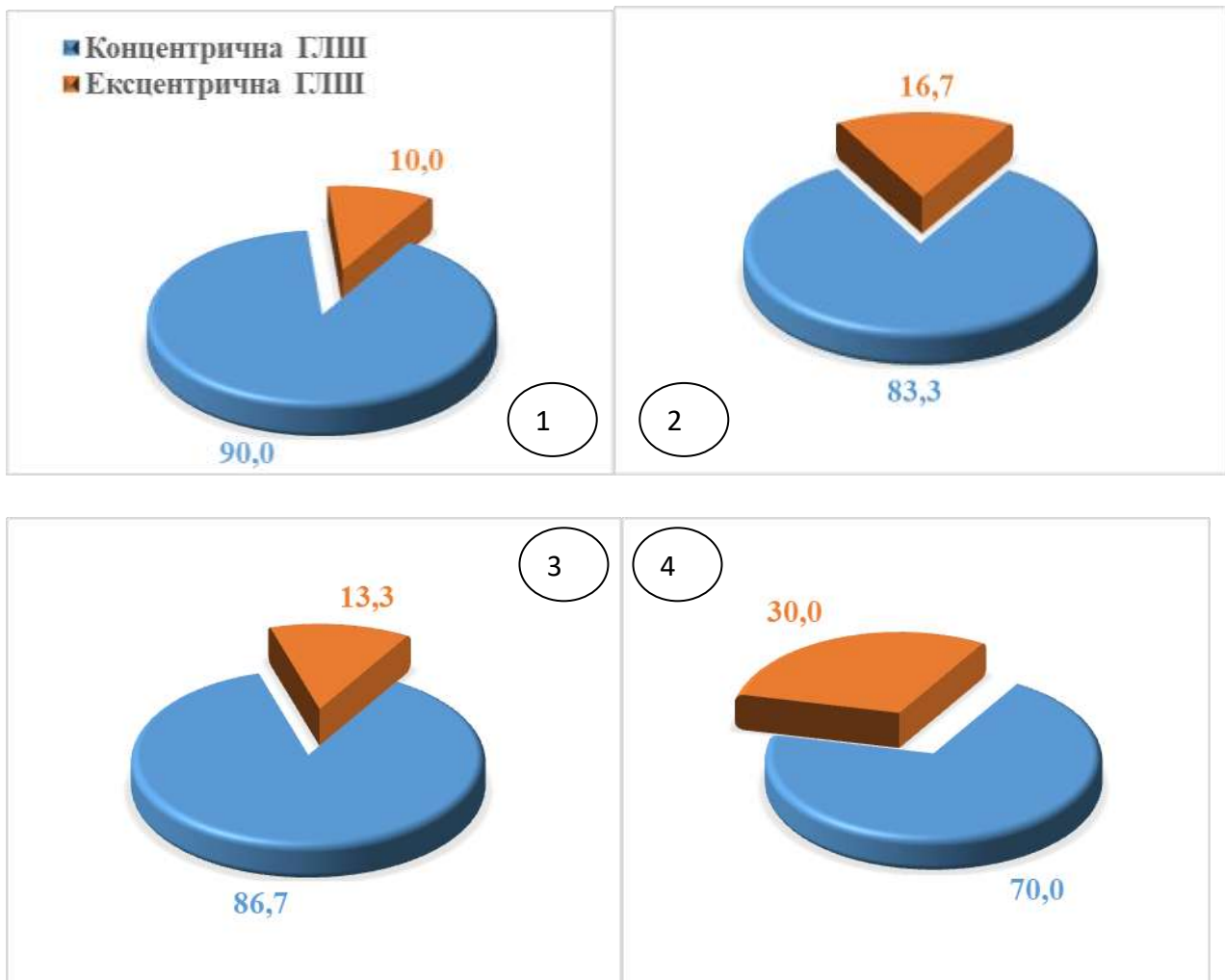


Рис. 4.4. Частота реєстрації різних варіантів структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка залежно від наявності ІХС і частоті ШЕ (у %)

Примітки:

1. ІХС – ішемічна хвороба серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка;

2. 1 – пацієнти з ГХ (n=30); 2- з ГХ і частою ШЕ (n=30); 3 - з ГХ та ІХС (n=30) і 4 – з ГХ та ІХС і частою ШЕ (n=30);

3. Міжгрупова достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок: $p_{1-4}=0,05$

З іншого боку, спостерігали, що в пацієнтів із ГХ та ІХС і частою ШЕ (четверта клінічна група), порівняно з пацієнтами з ГХ (перша клінічна група), значно частіше спостерігали ексцентричну (30,0 % проти 10,0, $p=0,05$) і відповідно рідше – концентричну ГЛШ (70,0 % проти 90,0 %, $p=0,05$).

Звертало увагу, що в жодному випадку нами не було зареєстровано інших варіантів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ, таких як нормальна геометрія і концентричне ремоделювання. Останній факт пояснювали тим, що в дослідження увійшли пацієнти з II стадією ГХ, для якої характерна наявність саме ГЛШ (збільшення іММЛШ).

Аналіз частоти діагностики кальцифікації АК і МК (рис. 4.5) показав, що таких змін в жодному випадку не спостерігали в пацієнтів першої та другої клінічних груп.

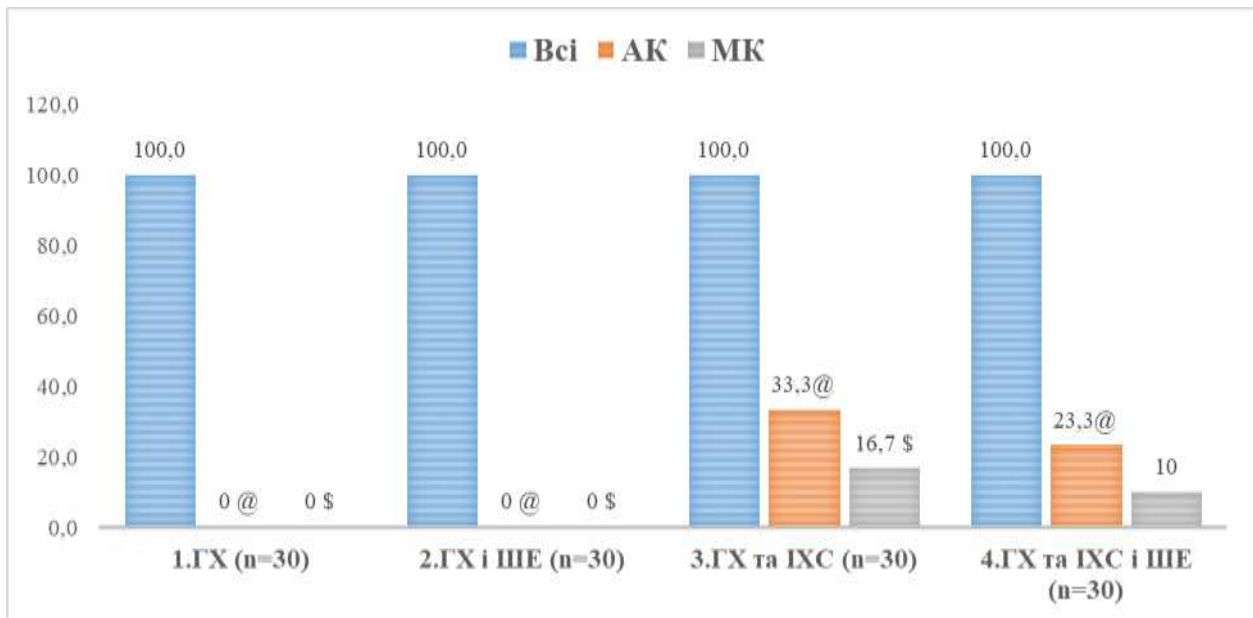


Рис. 4.5. Частота реєстрації кальцифікації АК і МК залежно від наявності ІХС і частоти ШЕ (у %)

Примітки:

1. ІХС – ішемічна хвороба серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; АК – аортальний клапан; МК – мітральний клапан;

2. Знаком “@” позначена суттєва міжгрупова різниця % між 1-ою і 2-ою та 3-ою і 4-ою групами відповідно ($p_{1-3}=0,0005$; $p_{1-4}=0,004$ і $p_{2-3}=0,0005$; $p_{2-4}=0,004$) і “\$” – між 1-ою і 2-ою та 3-ю групою ($p_{1-3}=0,02$ і $p_{2-3}=0,02$ відповідно), розрахованої за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

ЕхоКГ-ознаки кальцифікації стулок клапанів оцінювали за наявності вогнищ кальцифікації (кальцієвих включень) на стулках АК і МК у різних позиціях ЕхоКГ [176]. Звертає увагу той факт, що в жодного пацієнта з визначеною кальцифікацією клапана не спостерігали ознак стенозу клапанів.

Проте, кальцифікація стулок АК була визначена у 33,3 % (n=10) пацієнтів третьої і у 23,3 % (n=7) пацієнтів четвертої клінічної групи, в той час як кальцифікація стулок МК – у 16,7 % (n=5) пацієнтів третьої і 10,0 % (n=3) пацієнтів – четвертої клінічних груп. Спостерігалось, що кальцифікацію стулок

АК суттєво частіше реєстрували в третій і четвертій, порівняно з першою і другою клінічними групами (33,3 % і 23,3 % проти 0 у двох групах, $p=0,0005$ і $0,004$ відповідно). У свою чергу, кальцифікацію стулок МК спостерігали значно частіше в третій, порівняно з першою і другою клінічними групами (16,7 % проти 0 у двох групах, $p=0,02$ і $0,02$ відповідно). Виходячи з отриманих даних, слід було думати, що лише ознаки кальцифікації стулок АК асоціюються з наявністю супутньої ІХС у пацієнтів із ГХ (третя і четверта клінічні групи), в той час як наявність частої ШЕ не виявляє жодних асоціацій з кальцифікацією клапанів.

Для визначення асоціацій між ЕхоКГ-показниками та іншими клінічними та інструментальними даними (дані ХМ ЕКГ і КВГ) нами, як і у попередньому розділі, був проведений ранговий кореляційний аналіз Спірмена. У якості показників гемодинаміки, які аналізувались були взяті: іММЛШ в $г/м^2$, яка відображала тяжкість ремоделювання ЛШ; варіант ГЛШ (кодований показник: концентрична - 1 бал і ексцентрична - 2 бали) – відображав характер структурно-геометричного ремоделювання ЛШ; ФВ ЛШ у % – показник характеризував скорочувальну функцію ЛШ; ЛП в мм – відображав характер структурного ремоделювання і наявність перевантаження ЛП, кальцифікація АК і МК (кодовані показники: Так - 1 і Ні - 0 балів) – відображали наявність кальцифікації стулок клапанів.

У **табл. 4.4** наведені отримані статистично значимі ($p<0,05$) рангові кореляції Спірмена. Звертає увагу той факт, що ми не отримали значимого рангового кореляційного зв'язку варіанту ГЛШ та кальцифікацією МК з іншими клінічними та інструментальними показниками.

Як свідчать дані **табл. 4.4**, величина іММЛШ, визначена в $г/м^2$, мала статистично значимі позитивні асоціації з чоловічою статтю ($R=0,28$, $p=0,002$) і ФК стенокардії ($R=0,21$, $p=0,02$). Отже, слід було думати, що збільшення величини іММЛШ у хворих із ГХ і супутньою ІХС, незалежно від наявності частої ШЕ, слід очікувати у чоловіків у разі збільшення ФК стенокардії.

Таблиця 4.4

Асоціації показників внутрішньосерцевої гемодинаміки з клінічними і інструментальними показниками (рангова кореляція Спірмена)

Показники, асоційовані з гемодинамічними показниками	R Spirman	P
іММЛШ в г/м²		
Чоловіча стать (так -1, ні – 0)	0,28	0,002
ФК стенокардії (II ФК -2, III ФК – 3)	0,21	0,02
ФВ ЛШ у %		
Вік, роки	-0,19	0,04
ФК стенокардії (II ФК -2, III ФК – 3)	-0,31	0,0007
Тривалість анамнезу стенокардії, роки	-0,34	0,0002
Зв'язок появи/збільшення частоти ШЕ з алкоголем (Так – 1, Ні – 0)	-0,29	0,02
ЧСС _{ніч}	-0,20	0,04
ЦІ в ум. од.	0,24	0,01
ЛП у мм		
Вік, роки	0,19	0,04
Кальцифікація стулок АК		
Вік, роки	0,31	0,0009
Стадія СН за HFSA (стадія В – 1 і С – 2)	0,33	0,0007
ХСН за Стражеско-Василенко (стадія 0 – 0; 1 – 1)	0,30	0,0009
ФК стенокардії (II ФК -2, III ФК – 3)	0,35	0,0001
Тривалість анамнезу стенокардії, роки	0,38	<0,0001
Тривалість гіпертензивного анамнезу, роки	0,27	0,004

Примітка. іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ФК – функціональний клас; ФВ – фракція викиду; ЧСС_{ніч} – середньо-нічна частота серцевих скорочень за 1 хвилину; ШЕ – шлуночкова екстрасистоля; ЦІ – циркадний індекс; ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя; АК –

аортальний клапан; СН – серцева недостатність; ХСН – хронічна серцева недостатність

Найбільшу кількість асоціативних зв'язків з різними показниками показала величина ФВ ЛШ, визначена у % за методом Сімпсона. При цьому звертало увагу, що практично всі проаналізовані показники мали зворотній зв'язок з величиною ФВ. Так, було отримано, що величина ФВ була асоційована з віком пацієнтів ($R=-0,19$, $p=0,04$), ФК стенокардії ($R=-0,31$, $p=0,0007$) та тривалістю анамнезу стенокардії в роках ($R=-0,34$, $p=0,0002$). Крім того, був отриманий зв'язок ФВ з алкоголем, як чинником виникнення або збільшення частоти ШЕ ($R=-0,29$, $p=0,02$) і величиною ЧСС_{ніч} ($R=-0,20$, $p=0,04$). Позитивний асоціативний зв'язок ФВ спостерігався лише з величиною ЦІ ($R=0,24$, $p=0,01$). Отже, наведені дані демонстрували, що у літніх пацієнтів (збільшення віку), з високим ФК стенокардії і більш тривалим анамнезом стенокардії, у разі позитивного зв'язку алкоголю з виникненням або збільшенням частоти ШЕ і збільшення ЧСС_{ніч} слід очікувати зменшення величини ФВ і погіршення скорочувальної здатності міокарда ЛШ. У свою чергу, зменшення величини ЦІ, що може свідчити про порушення вегетативної регуляції синусового ритму, асоційовано зі зниженням величини ФВ ЛШ. Останнє виглядає абсолютно логічно, оскільки маніфестація міокардіальної дисфункції, як правило, пов'язана з низкою нейрогуморальних зсувів і, насамперед, з активацією симпато-адреналової системи.

Досить цікавим, з наукової точки зору, виглядає факт асоціації алкогольного чинника, як тригера виникнення ШЕ, з величиною ФВ. Негативний вплив алкоголю на міокард доведений низкою різних досліджень, які демонструють стадійність формування алкогольної кардіопатії з основними клінічними проявами у вигляді СН і серцевих аритмій. Проте, слід допустити, що, в більшій мірі, негативний вплив алкоголю на міокард буде реалізовуватись у пацієнтів з ознаками його ураження. Тому, виглядає логічно, що в пацієнтів з більш низькою ФВ і більш тяжкою міокардіальною дисфункцією алкоголь з

більшим ступенем ймовірності може призвести до розвитку суттєвої ЕНМ і виступити в якості триггеру частої ШЕ.

Аналіз асоціацій визначеної кальцифікації стулок АК з іншими клінічними та інструментальними показниками показав наявність позитивних зв'язків показника з віком пацієнтів ($R=0,31$, $p=0,0009$), стадією СН за HFSA (у дослідженні були лише пацієнти з В і С стадіями) ($R=0,33$, $p=0,0007$), стадією ХСН за Стражеско-Василенко (у дослідженні були лише пацієнти з 0 і 1 стадіями) ($R=0,30$, $p=0,0009$), ФК стенокардії ($R=0,35$, $p=0,0001$), тривалістю анамнезу стенокардії ($R=0,38$, $p<0,0001$) і ГХ у роках ($R=0,27$, $p=0,004$). Виходячи з отриманих даних, слід було думати, що розвиток кальцинозу АК (кальцифікації стулок), яка в більш пізніх стадіях зумовлює розвиток аортального стенозу, має високу ймовірність у літніх пацієнтів, у разі зростання стадії СН і ХСН, ФК стенокардії, а також у разі збільшення тривалості анамнезу стенокардії і ГХ.

Звертає увагу, що величина ЛП показала лише один статистично значимий прямий асоціативний зв'язок із віком пацієнтів ($R=0,19$, $p=0,04$). При цьому, слід було думати, що зростання передньо-заднього розміру ЛП слід очікувати у більш літніх пацієнтів і навпаки.

Отже, результати рангового кореляційного аналізу переконують про наявність значимих асоціацій основних ЕхоКГ-показників у пацієнтів із ГХ із супутньою ІХС (а саме, ФК супутньої стенокардії і тривалістю її анамнезу), що підтверджує вже відомий факт про суттєве погіршення внутрішньосерцевої гемодинаміки у разі поєднання ГХ та ІХС, порівняно з пацієнтами з ГХ.

Резюме. За допомогою порівняльного аналізу в клінічних групах доведена відсутність специфічних змін ЕхоКГ-показників у пацієнтів із ГХ залежно від наявності частої ШЕ. З іншого боку, показано, що наявність супутньої ІХС у пацієнтів із ГХ асоційована з більш частою реєстрацією кальцифікації стулок АК.

Продемонстровано, що група пацієнтів із ГХ, супутньою ІХС і частою ШЕ, серед всіх інших клінічних груп, виявляє найбільш тяжкі порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ – більш тяжке зниження насосної та скорочувальної здатності міокарда ЛШ (зниження величини УО і

$\Phi V_{\text{глоб}}$), збільшення відносних розмірів ЛШ (зменшення співвідношення ПШ/КДР) та вищу частоту реєстрації ексцентричної ГЛШ.

З'ясовано, що величина іММЛШ у г/м^2 у хворих із ГХ виявляє ранговий кореляційний зв'язок зі статтю і ФК супутньої стенокардії; величина ФВ ЛШ у % - з віком пацієнтів, ФК стенокардії, тривалістю стенокардії в роках, алкоголем, як тригером виникнення/збільшення частоти ШЕ, величиною ЧСС_{ніч} і ЦІ за даними ХМ ЕКГ та ознаки кальцифікації стулок АК - з віком пацієнтів, стадією СН за HFSA і стадією ХСН за Стражеско-Василенко, ФК стенокардії, тривалістю анамнезу стенокардії і ГХ у роках. Отримані дані надають вагомі підстави вважати, що супутня ІХС у пацієнтів із ГХ суттєво впливає на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [153, 158].

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕР ЗМІН МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ (АЛЬДОСТЕРОНУ, ГАЛЕКТИНУ-3 І ТФР- β 1) У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗАЛЕЖНО ВІД РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ І ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ

5.1. Характер змін рівня альдостерону в плазмі в пацієнтів з ГХ залежно від різних клінічних і інструментальних показників

За допомогою методу варіаційної статистики було з'ясовано, що рівень альдостерону в плазмі в загальній когорті пацієнтів ($n=120$) знаходився в діапазоні від 42,8 до 285,0 і в середньому складав $158,1 \pm 55,5$ пг/мл. У зв'язку з ненормальним розподілом величин показника у вибірці, що визначено за W-test (критерій Shapiro-Wilk) – $W=0,92$, $p=0,04$, результати були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й персантиль). При цьому, медіана показника склала 152,5 та інтерквартильний розмах – 116,5 і 204,5 пг/мл відповідно. Крім того, округлене значення медіани показника – 153 пг/мл було взято для виділення груп з ВНР (≤ 153 пг/мл) і ВВР маркеру (>153 пг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, слід було думати, що в 50 % обстежених рівень альдостерону в плазмі знаходився в діапазоні 116,5-204,5 пг/мл. У 25 % пацієнтів він був нижчим 116,5 пг/мл, в той час як у інших 25 % - перевищував рівень 204,5 пг/мл.

Аналіз рівня альдостерону в плазмі в пацієнтів різних клінічних груп (рис. 5.1) свідчив про суттєве збільшення величини показника в третій і четвертій, порівняно з першою клінічною групою (162,0 і 195,0 проти 125,5 пг/мл, $p=0,03$ і $<0,0001$ відповідно), та в 4-ій, порівняно з 2-ою клінічною групою (195,0 проти 140,5 пг/мл, $p=0,02$).

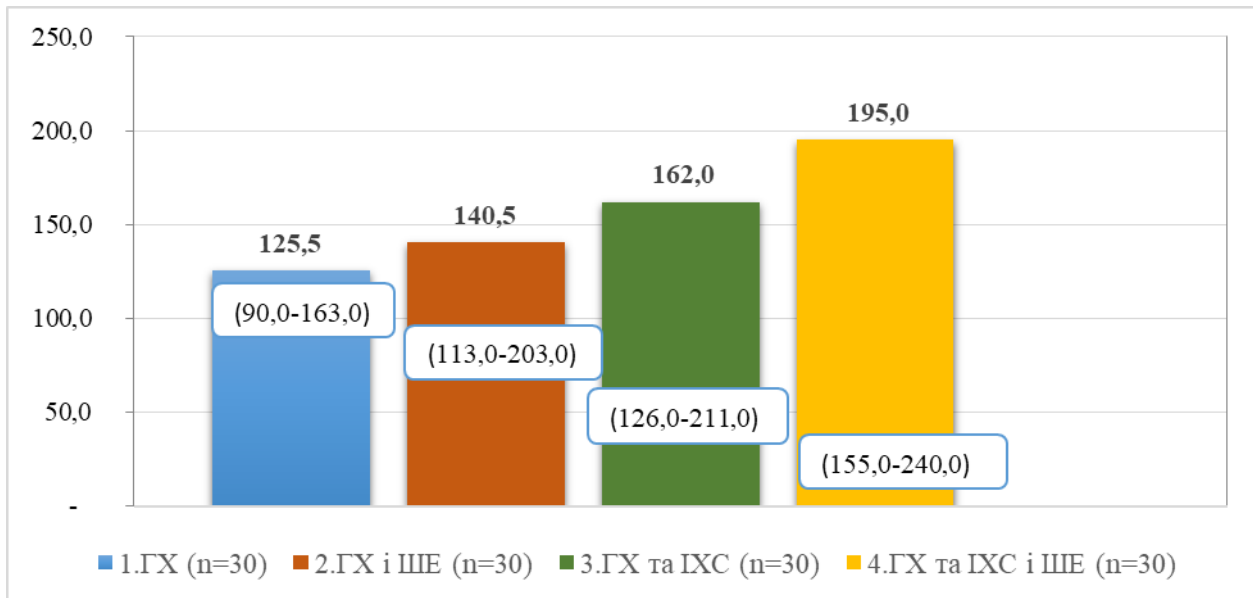


Рис. 5.1. Варіації рівня альдостерону в пацієнтів різних клінічних груп (представлена медіана і 25-й та 75-й перцентилі)

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;

2. Міжгрупова достовірність результатів розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & median test – $p_{1-2}=0,43$; **$p_{1-3}=0,03$** ; **$p_{1-4}<0,0001$** ; $p_{2-3}=1,0$; **$p_{2-4}=0,02$** ; $p_{3-4}=0,41$

Отже, наведені дані демонстрували, з одного боку, суттєво вищий рівень альдостерону в плазмі в групах із супутньою ІХС і, з другого, відсутність змін рівня маркера в групах із частою ШЕ (відсутність суттєвих змін між першою і другою та третьою і четвертою клінічними групами).

Розподіл виділених градацій рівня альдостерону в плазмі (ВНР і ВВР) у різних клінічних групах (**рис. 5.2**) підтвердив закономірність визначену раніше. Так, ВНР (≤ 153 пг/мл) альдостерону суттєво частіше реєструвався в пацієнтів

першої, порівняно з третьою і четвертою клінічними групами (73,3 % проти 43,3 % і 23,3 %, $p=0,02$ і $0,0001$ відповідно), і у пацієнтів другої, порівняно з четвертою клінічною групою (60,0 % проти 23,3 %, $p=0,004$).

У свою чергу, ВВР (>153 пг/мл) альдостерону суттєво частіше визначали в пацієнтів третьої і четвертої, порівняно з першою клінічною групою (76,7 % і 56,7 % проти 26,7 %, $p=0,02$ і $0,0001$ відповідно), і в пацієнтів четвертої, порівняно з другою клінічною групою (76,7 % проти 40,0 %, $p=0,004$). Таким чином, була підтверджена попередня думка про більш високий рівень альдостерону в пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС та відсутність такої закономірності в групах із супутньою частою ШЕ.

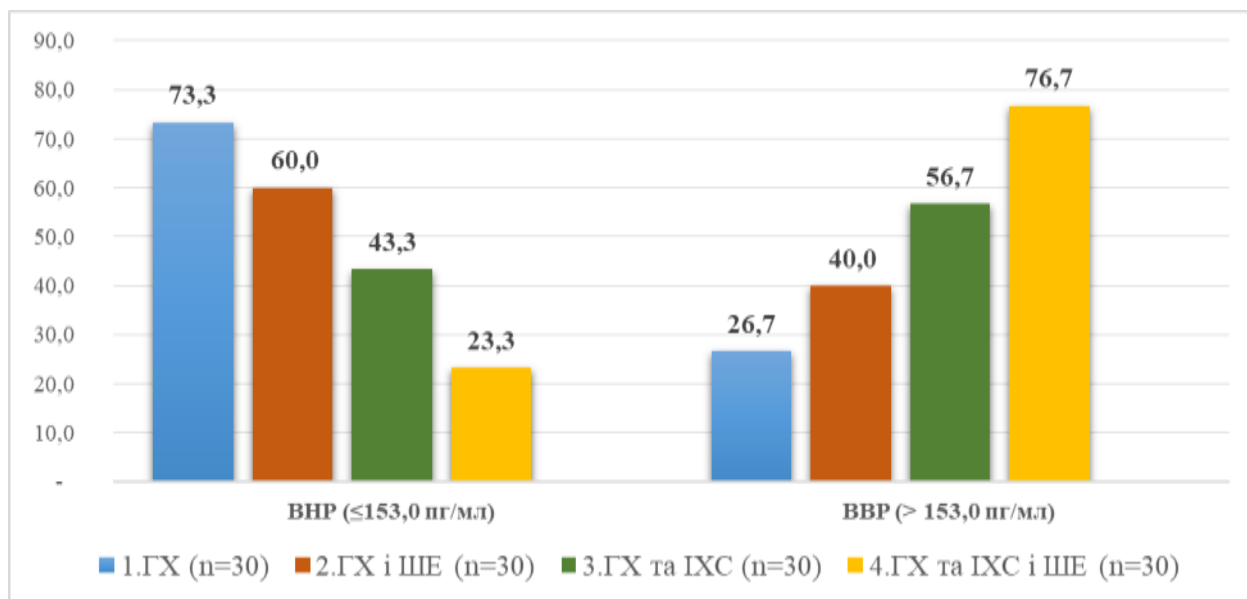


Рис. 5.2. Градації рівня альдостерону в пацієнтів різних клінічних груп (представлені %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький рівень і ВВР – відносно високий рівень альдостерону, ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;

2. Міжгрупова достовірність результатів розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок – $p_{1-2}=0,27$; **$p_{1-3}=0,02$** ; **$p_{1-4}=0,0001$** ; $p_{2-3}=0,20$; **$p_{2-4}=0,004$** ; $p_{3-4}=0,10$

5.1.1. Варіації рівня альдостерону в плазмі залежно від різних клінічних характеристик

Наступний аналіз, результати якого відображені в **табл. 5.1**, показав залежність рівня альдостерону від різних клінічних характеристик. Так, була визначена певна логічна залежність рівня нейрогормону від віку пацієнтів – у пацієнтів середнього і похилого віку рівень альдостерону був суттєво вищим, порівняно з пацієнтами молодого віку (*149,0 і 182,0 проти 77,7 нг/мл, $p < 0,0001$ і $< 0,0001$ відповідно*). При цьому, ми не отримали достовірної ($p=0,24$) різниці (спостерігалась лише тенденція) у рівнях показника в пацієнтів середнього і похилого віку, що, напевно, нівелювалось основним етіологічним фоном. Крім того, була отримана певна залежність рівня альдостерону від тривалості гіпертензивного анамнезу - у пацієнтів із тривалістю ГХ від 10 до 15 років і більше 15 років рівень показника був суттєво вищим, порівняно з менш тривалою ГХ (до 10 років) (*194,0 і 184,0 проти 132,0 нг/мл, $p=0,0002$ і $0,007$ відповідно*).

Таблиця 5.1

Рівні альдостерону (в пг/мл) в загальній групі хворих залежно від різних клінічних характеристик

Клінічні характеристики	К-ть пацієнтів	Медіана (пг/мл)	25-й – 75-й персантіль
Градації віку за ВООЗ			
1. Молодий вік (до 45 років)	15	77,7	59,7-90,1
2. Середній вік (45-60 років)	54	149,0	112,0-208,0
3. Похилий вік (61-75 років)	51	182,0	136,0-217,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2<0,0001; P1-3<0,0001; P2-3=0,24		
Стать			
1. Чоловіки	86	147,0	108,0-211,0
2. Жінки	34	179,5	132,0-203,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,11		
Тривалість гіпертензивного анамнезу			
1. До 10 років	73	132,0	100,0-176,0
2. Від 10 до 15 років	29	194,0	155,0-217,0
3. Більше 15 років	18	184,0	140,0-227,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,0002; P1-3=0,007; P2-3=1,00		
Ступінь АГ			
1. Перший (м'яка АГ)	25	180,0	130,0-215,0
2. Другий (помірна АГ)	48	142,0	117,0-203,5
3. Третій (тяжка АГ)	47	149,0	112,0-194,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,54; P1-3=0,43; P2-3=1,00		

Гемодинамічні варіанти АГ			
1.Систолю-діастолічна АГ	108	149,5	112,0-203,5
2.Ізолювана систолічна АГ	9	182,0	137,0-223,0
3.Ізолювана діастолічна АГ	3	148,0	113,0-164,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,68; P1-3=1,00; P2-3=0,97		
Оцінка ІМТ пацієнтів			
1.Нормальна маса тіла (ІМТ-20-25 кг/м ²)	11	125,0	112,0-131,0
2. Зайва маса (ІМТ- 25-30 кг/м ²)	50	147,5	112,0-201,0
3. Конституційно-аліментарне ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	59	177,0	127,0-215,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,65; P1-3=0,06; P2-3=0,22		
Наявна/відсутня супутня ІХС			
1.Наявна ІХС	60	183,0	134,5-224,5
2.Відсутня ІХС	60	132,0	100,5-174,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,003		
ФК стенокардії			
1.ІІ ФК	25	167,0	133,0-217,0
2.ІІІ ФК	35	186,0	137,0-235,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,34		
Стадії СН за HFSA			
1.Стадія В	43	132,0	96,6-180,0
2.Стадія С	77	169,0	128,0-215,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,002		
ФК СН за NYHA			

1.0 ФК	42	132,0	112,0-171,0
2.І ФК СН	10	135,5	61,4-189,0
3.ІІ ФК СН	8	118,0	84,8-163,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=1,00; P1-3=0,92; P2-3=1,00		
Наявність частої ШЕ			
1.Наявна часта ШЕ	60	183,0	134,5-224,5
2. Відсутня часта ШЕ	60	132,0	100,5-174,0
P Mann-Whitney U test	P1-2<0,0001		
Тривалість аритмологічного анамнезу в роках			
1.1-5 років	46	163,0	125,0-217,0
2.> 5 років	14	203,0	149,0-224,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,37		
Варіант ШЕ			
1. Алгоритмія	12	167,5	125,0-239,0
2.Епізодична ШЕ	48	177,0	136,0-223,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,42		
Ефективність антигіпертензивної терапії на амбулаторному етапі			
1.Контрольована АГ	32	134,0	99,3-207,5
2.Неконтрольована АГ	68	162,0	128,5-207,0
3.Неліковані	20	147,5	109,0-183,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,57; P1-3=1,00; P2-3=0,88		
Кількість антигіпертензивних препаратів, які отримували пацієнти на амбулаторному етапі			
1.Два препарати	20	132,5	93,3-180,0

2. Три препарати	82	152,5	125,0-203,0
3. Чотири препарати	13	157,0	121,0-177,0
4. >чотирьох препаратів	5	227,0	204,0-238,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,87; P1-3=1,00; P1-4=0,03 ; P2-3=1,00; P2-4=0,04 ; P3-4=0,08		
Застосування окремих класів антигіпертензивних препаратів			
1. Застосовували іАПФ	82	140,5	112,0-189,0
2. Не застосовували	38	178,5	130,0-227,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,02		
1. Застосовували сартани	38	177,0	130,0-225,0
2. Не застосовували	82	141,0	112,0-194,0
P Mann-Whitney U test	<i>P1-2=0,05</i>		
1. Застосовували бета-адреноблокатори	68	155,0	111,0-208,0
2. Не застосовували	52	150,0	125,0-199,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,95		
1. Застосовували тiazидні діуретики	100	156,0	125,0-211,0
2. Не застосовували	20	130,0	90,1-171,0
P Mann-Whitney U test	<i>P1-2=0,06</i>		
1. Застосовували блокатори КК	73	149,5	122,5-202,0
2. Не застосовували	47	159,0	112,5-210,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,72		
1. Застосовували антитромбоцитарні препарати	101	166,0	131,0-211,0
2. Не застосовували	19	90,1	70,0-125,0

P Mann-Whitney U test	P1-2<0,0001		
1.Застосовували статини	98	167,0	132,0-211,0
2.Не застосовували	22	92,1	72,0-125,0
P Mann-Whitney U test	P1-2<0,0001		

Примітка. АГ – артеріальна гіпертензія, ІМТ – індекс маси тіла, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента, КК – кальцієві канали

У пацієнтів з конституційно-аліментарним ожирінням (ІМТ > 30 кг/м²), порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (ІМТ – 20-25 кг/м²), визначалась лише тенденція до достовірності у збільшенні рівня альдостерону в плазмі (177,0 проти 125,0 нг/мл, $p=0,06$). Останнє можливо було пояснити невеликою кількістю пацієнтів у групі з нормальною масою тіла, що, безумовно, знижувало достовірність різниці результатів.

У проведеному аналізі вкотре була підтверджена думка про зростання рівня альдостерону в пацієнтів із ГХ і наявністю коморбідної ІХС – 183,0 у групі з ІХС проти 132,0 нг/мл без неї, $p=0,003$. Крім того, була отримана залежність рівня альдостерону зі стадією СН за HFSA (169,0 при стадії С проти 132,0 нг/мл при стадії В, $p=0,002$) при відсутності різниці у рівнях нейрогормону при різних ФК СН за NYHA ($p>0,90$).

Абсолютно неочікуваним для нас виявилась отримана високодостовірна залежність рівня альдостерону від наявності частої ШЕ у загальній когорті пацієнтів при відсутності такої залежності в клінічних групах (рис. 5.1 і 5.2). Так, у пацієнтів із ГХ при наявності частої ШЕ рівень нейрогормону був суттєво вищим, ніж при її відсутності (183,0 проти 132,0 нг/мл, $p<0,0001$). Цей статистичний дисонанс був пов'язаний із суттєво різною кількістю пацієнтів, взятих до різних аналізів, і принципово різними статистичними методиками: у першому випадку чотири групи по 30 чоловік (*Kruskal-Wallis ANOVA test*) і в

другому – дві групи по 60 чоловік (*Mann-Whitney U test*). Виглядає логічно, що аналіз меншої кількості груп і більшої кількості випадків виявив статистично значиму достовірність.

Певний інтерес викликав аналіз залежності рівня альдостерону від антигіпертензивної терапії, яку отримували пацієнти на амбулаторному етапі. Так, спостерігалось, що рівень альдостерону був суттєво вищим у групі пацієнтів, які використовували більше чотирьох антигіпертензивних препаратів, порівняно з групами, які використовували два, три і чотири препарати (*227,0 проти 132,5, 152,5 і 157,0 нг/мл, $p=0,03, 0,04$ і $0,08$ відповідно*). Отримані дані цілком підтверджували факт високого фонового рівня альдостерону в пацієнтів із резистентною АГ, у яких з метою контролю АТ, як правило, використовується велика кількість антигіпертензивних препаратів. Крім того, проведений аналіз показав, що рівень нейрогормону був суттєво вищим в групі пацієнтів, які не застосовували іАПФ (*178,5 проти 140,5 нг/мл, $p=0,02$*). Цей факт можливо було пояснити блокуючим ефектом іАПФ на РААС, яка відіграє провідну роль у патогенезі АГ. З іншого боку, досить складно було пояснити більш високий рівень альдостерону в групі пацієнтів, які використовували сартани (*177,0 проти 141,0 нг/мл, $p=0,05$*), тіазидні та тіазидоподібні діуретики (*156,0 проти 130,0 нг/мл, тенденція до достовірності - $p=0,06$*), антитромбоцитарні препарати (*166,0 проти 90,1 нг/мл, $p<0,0001$*) і статини (*167,0 проти 92,1 нг/мл, $p<0,0001$*). Зрозуміло, що застосування двох останніх класів фармпрепаратів відбувалось у більш проблемних категорій пацієнтів з високою ймовірністю різних серцево-судинних подій, у яких підвищений рівень альдостерону, на нашу думку, був зумовлений, не впливом самих препаратів, а особливістю етіологічного і коморбідного фону.

5.1.2. Асоціації рівня альдостерону в плазмі з показниками холтерівського моніторингу ЕКГ

У табл. 5.2 наведений аналіз показників ХМ ЕКГ залежно від рівня альдостерону в плазмі. Приведені дані свідчать, що у пацієнтів з ВВР альдостерону реєстрували значно вищу величину ЧСС_{ніч} (70,0 проти 67,0 уд/хв, $p=0,02$) і нижчу величину ЦІ (1,11 проти 1,23, $p=0,01$); значно більшу добову кількість СЕ (1091 проти 592 епізоди за добу, $p=0,02$) і суттєве збільшення кількості випадків з частою ШЕ (60 % проти 40 %, $p=0,02$).

Таблиця 5.2

Показники холтерівського моніторингу ЕКГ у загальній групі хворих залежно від рівня альдостерону в плазмі (в пг/мл)

Показники ХМ ЕКГ	ВНР (≤ 153 пг/мл) (n=60)	ВВР (>153 пг/мл) (n=60)	P
ЧСС _{доб} , уд/хв	72,0 (67,0; 80,0)	76,0 (68,0; 84,0)	0,11
ЧСС _{ден} , уд/хв	82,5 (71,0; 92,5)	81,0 (72,0; 92,0)	0,83
ЧСС _{ніч} , уд/хв	67,0 (61,5; 71,5)	70,0 (65,0; 78,0)	0,02
ЦІ	1,23 (1,11; 1,42)	1,11 (1,07; 1,28)	0,01
СЕ, к-ть випадків (%)	41 (68,3 %)	49 (81,7 %)	0,09
СЕ, к-ть/доб	592 (211; 898)	1091 (235; 2010)	0,02
Часта ШЕ, к-ть випадків (%)	24 (40,0 %)	36 (60,0 %)	0,02
ШЕ, к-ть/доб	2003 (1135; 3441)	2597 (1455; 3518)	0,37
ШЕ, к-ть/год	83 (47; 143)	108 (60; 146)	0,37
ШЕ _{політ} , к-ть випадків (%)	12 (20,0 %)	17 (28,3 %)	0,28

ШЕ_{пар}, к-ть випадків (%)	5 (8,3 %)	8 (13,3 %)	0,38
ШЕ_{пар}, к-ть/доб	3 (2; 3)	2 (2; 3)	0,60
ШТ, к-ть (%)	2 (3,3 %)	2 (3,3 %)	1,00
ШТ, к-ть/добу	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,00
Максимальна тривалість ШТ, с	4,0 (4,0; 4,0)	5,5 (5,0; 6,0)	0,22

Примітки:

1. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ЧСС_{доб}, ЧСС_{ден} і ЧСС_{ніч} – середньо-добова, денна і нічна частота серцевих скорочень; ЦІ – циркадний індекс; СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; ШЕ_{пар} – парна шлуночкова екстрасистолія; ШЕ_{політ} – політопна шлуночкова екстрасистолія, ШТ – шлуночкова тахікардія;

2. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за Mann-Whitney U test, між відносними величинами (%) – за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Отже, попередній аналіз даних з урахуванням медіани рівня альдостерону в плазмі в загальній когорті пацієнтів із ГХ показав, що ВВР нейрогормону (>153 пг/мл) асоційований зі зростанням ЧСС_{ніч} і зниженням величини ЦІ, а також активацією суправентрикулярного і шлуночкового аритмогенезу, що проявляється суттєвим збільшенням добової кількості СЕ і частоти реєстрації випадків із частою ШЕ. Останнє, безперечно, може характеризувати наявність ЕНМ в обстежених нами пацієнтів.

5.1.3. Асоціації рівня альдостерону в плазмі з наявністю супутньої ІХС і характером анатомічного ураження коронарних артерій

Аналіз частоти реєстрації супутньої ІХС у хворих із ГХ залежно від рівня альдостерону в плазмі (рис. 5.3) свідчив, що ВВР нейрогормону був асоційований зі зростанням частоти реєстрації ІХС (66,7 %, n=40 проти 33,3 %, n=20,

$p=0,0003$) і, навпаки, ВНР чинника - зі зниженням частоти реєстрації супутньої ІХС у пацієнтів із ГХ.

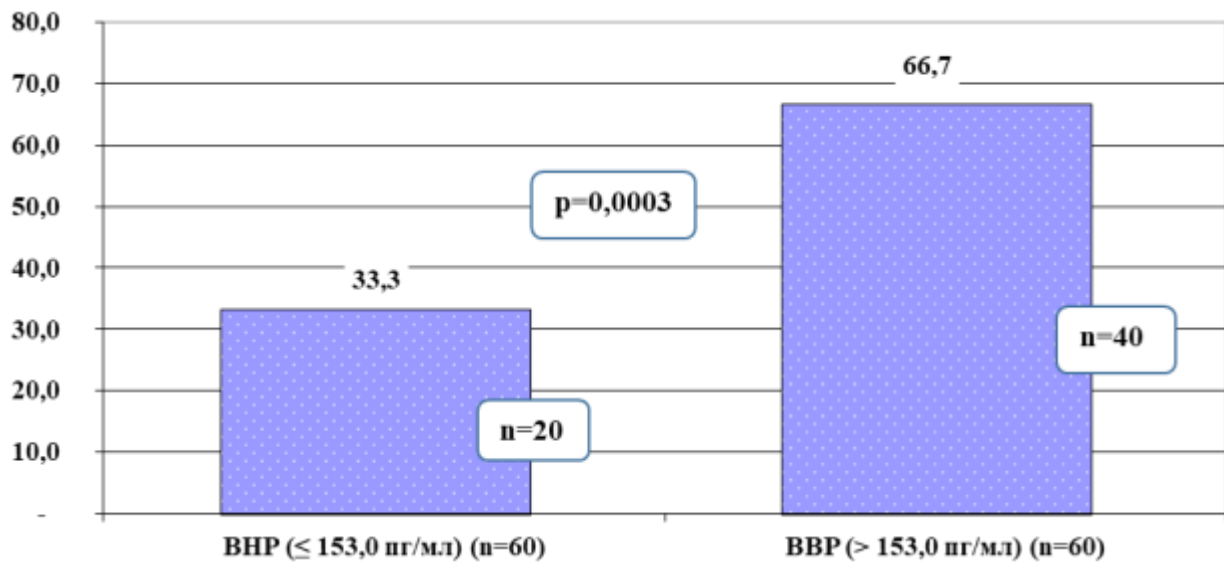


Рис. 5.3. Частота реєстрації випадків ІХС у пацієнтів з ГХ залежно від рівня альдостерону в плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень альдостерону в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Крім того, нами була проаналізована частота верифікованої обструктивної ІХС (оклюзія або субоклюзія хоча б однієї КА за даними КВГ) у пацієнтів із ГХ залежно від рівня альдостерону в плазмі (**рис. 5.4**). Отримані результати показали, що ВВР альдостерону в плазмі був асоційований не лише з випадками ІХС, а і зі зростанням виявлення обструктивної ІХС у пацієнтів із ГХ (23,3 %, $n=14$ проти 56,7 %, $n=34$, $p=0,0002$). Отже, отримані нами дані, свідчили, що підвищення рівня альдостерону в плазмі в пацієнтів із ГХ може розглядатись не лише як

маркер резистентного перебігу захворювання, а і як маркер клінічно значимого атеросклеротичного ураження судин, в тому числі, і коронарного басейну.

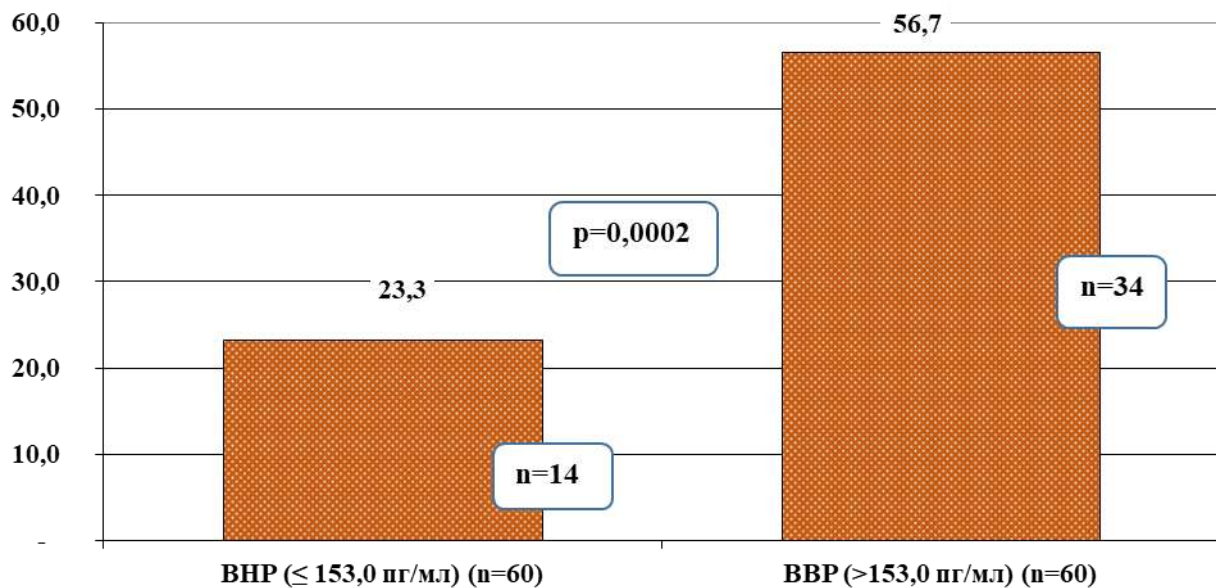


Рис. 5.4. Частота реєстрації випадків обструктивної ІХС у пацієнтів з ГХ залежно від рівня альдостерону в плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень альдостерону в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Аналіз характеру анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС (**рис. 5.5**) показав лише тенденцію до більш тяжких змін у пацієнтів із ВВР, порівняно з ВНР альдостерону в плазмі, що, насамперед, визначалось збільшенням частоти реєстрації багатосудинних уражень (оклюзія або субоклюзія 3-х і більше КА) (37,5 % проти 25,0 %, $p=0,33$). Цю думку підтвердив наступний аналіз (**рис. 5.6**), який свідчив про більш високий сумарний бал ураження КА в групі з ВВР альдостерону, порівняно з ВНР, з тенденцією до

достовірності (3,7 проти 2,2 бали, $p=0,06$). Методика розрахунку сумарного балу наведена в розд. 4 дисертації. Слід сказати, що детальний аналіз особливостей анатомічного ураження коронарного русла (аналогічно табл. 4.1 у розд. 4) залежно від рівня альдостерону у плазмі не показав суттєвих відмінностей між групами по жодному з показників і свідомо не наведений нами у тексті.

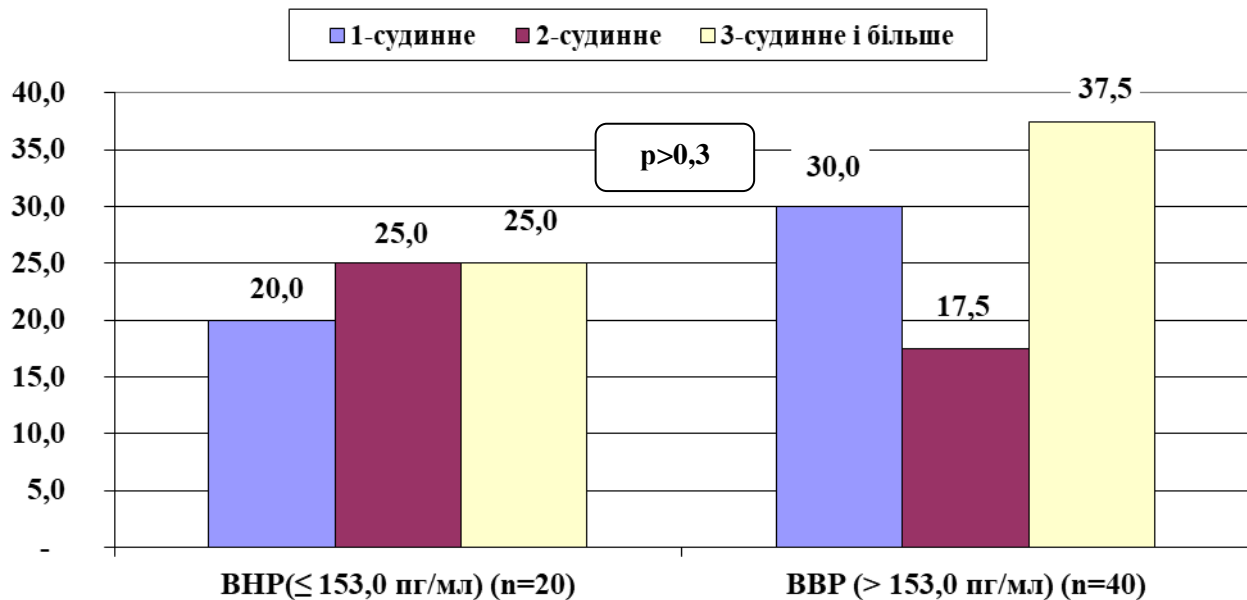


Рис. 5.5. Частота реєстрації одно-, дво- і багатосудинних уражень коронарних судин залежно від рівня альдостерону в плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВБР – відносно високий рівень альдостерону в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

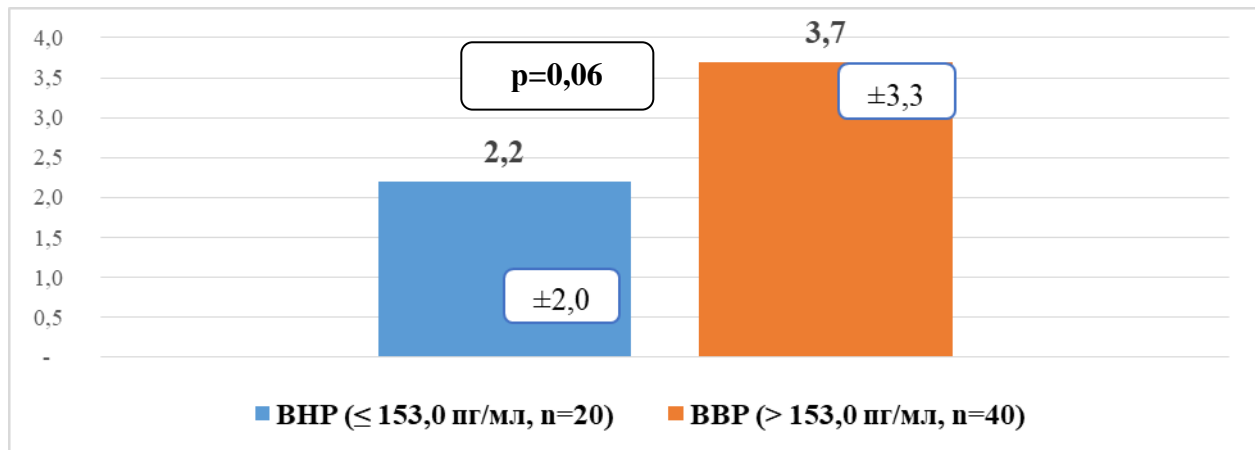


Рис. 5.6. Величина сумарного балу тяжкості анатомічного ураження КА залежно від рівня альдостерону в плазмі

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень альдостерону в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за t-критерієм для незалежних вибірок

5.1.4. Асоціації рівня альдостерону в плазмі з структурно-функціональним станом ЛШ за даними ЕхоКГ

Результати аналізу ЕхоКГ-показників залежно від рівня альдостерону в плазмі (табл. 5.3) показали, що ВВР нейрогормону був асоційований зі зменшенням КДР і КДО ЛШ (50 мм проти 52 мм, $p=0,03$ і 123 проти 130 мл, $p=0,03$ відповідно), збільшенням передньо-заднього розміру ЛП (42 проти 40 мм, $p=0,04$) і зменшенням співвідношення dA/ЛП (0,82 проти 0,86, $p=0,04$) відповідно. Крім того, в пацієнтів із ВВР альдостерону визначалась переконлива тенденція до зменшення величини УО (74 проти 78 мл, $p=0,06$) і зменшення співвідношення ЛП/КДР (0,76 проти 0,78, $p=0,08$), що свідчило про зростання відносного розміру ЛП у цих пацієнтів.

Таблиця 5.3

**ЕхоКГ-показники в пацієнтів з ГХ залежно від рівня альдостерону в плазмі
(в пг/мл)**

Показники ХМ ЕКГ	ВНР (≤153 пг/мл) (n=60)	ВВР (>153 пг/мл) (n=60)	Р
КДР, мм	52 (49; 54)	50 (47; 52)	0,03
КСР, мм	35 (33; 37)	35 (32; 36)	0,49
КДО, мл	130 (119; 140)	123 (112; 132)	0,03
КСО, мл	51 (44; 58)	50 (43; 56)	0,47
УО, мл	78 (70; 82)	74 (67; 78)	0,06
ЛП, мм	40 (38; 43)	42 (39; 44)	0,04
ЛП/КДР	0,78 (0,75; 0,82)	0,76 (0,71; 0,80)	0,08
ТЗЛШ _д , мм	12 (11; 12)	12 (11; 12)	0,30
ТМШП _д , мм	12 (12; 13)	12 (12; 13)	0,87
іММЛШ, г/м ²	120 (115; 136)	118 (115; 132)	0,40
ВТС, ум. од.	0,46 (0,43; 0,50)	0,46 (0,43; 0,48)	0,67
dA, мм	34 (32; 36)	34 (32; 37)	0,60
dA/ЛП	0,86 (0,78; 0,94)	0,82 (0,75; 0,91)	0,04
ПШ, мм	26 (26; 27)	26 (25; 27)	0,54
ПШ/КДР	0,50 (0,48; 0,55)	0,51 (0,47; 0,54)	0,97
ФВ _{глоб} , %	61 (56; 64)	58 (56; 63)	0,38
Е/А	0,89 (0,75; 1,10)	0,83 (0,74; 1,05)	0,57

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ВНР і ВВР – відносно низький і відносно високий рівень альдостерону в плазмі, КДР і КСР – кінцево-діастолічний і

кінцево-систоличний розміри; КДО і КСО - кінцево-діастолічний і кінцево-систоличний об'єми лівого шлуночка відповідно; УО – ударний об'єм; ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя; ТЗЛШ_д – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШП_д – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; іММЛШ – індекс маси тіла лівого шлуночка; ВТС – відносна товщина стінок лівого шлуночка; dA - діаметр аорти; ПШ – передньо-задній розмір правого шлуночка; ФВ_{глоб} – глобальна фракція викиду лівого шлуночка, розрахована за методом Сімпсона; Е/А – співвідношення швидкості раннього діастолічного руху до пізнього діастолічного руху передньої стулки мітрального клапана;

2. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за Mann-Whitney U test

Таким чином, отримані нами дані, свідчили, що підвищення рівня альдостерону в пацієнтів із ГХ асоціюється з ознаками погіршення діастолічного наповнення і релаксації ЛШ, яке визначається, насамперед, збільшенням абсолютного і відносного розміру ЛП і зменшенням КДР і КДО ЛШ.

Аналіз структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у загальній вибірці пацієнтів залежно від рівня альдостерону в плазмі (**рис. 5.7**) показав, що в обох групах суттєво переважала концентрична ГЛШ (78,3 % (n=47) і 86,7 % (n=52), p=0,23). Ексцентрична ГЛШ реєструвалась у 21,7 % (n=13) і 13,3 % (n=8) відповідно, p=0,23. Інші варіанти ремоделювання ЛШ, як зазначалось раніше, не визначались в обстеженій когорті пацієнтів. Отримані нами дані переконують у відсутності певної залежності рівня альдостерону від типу структурно-функціонального ремоделювання ЛШ.

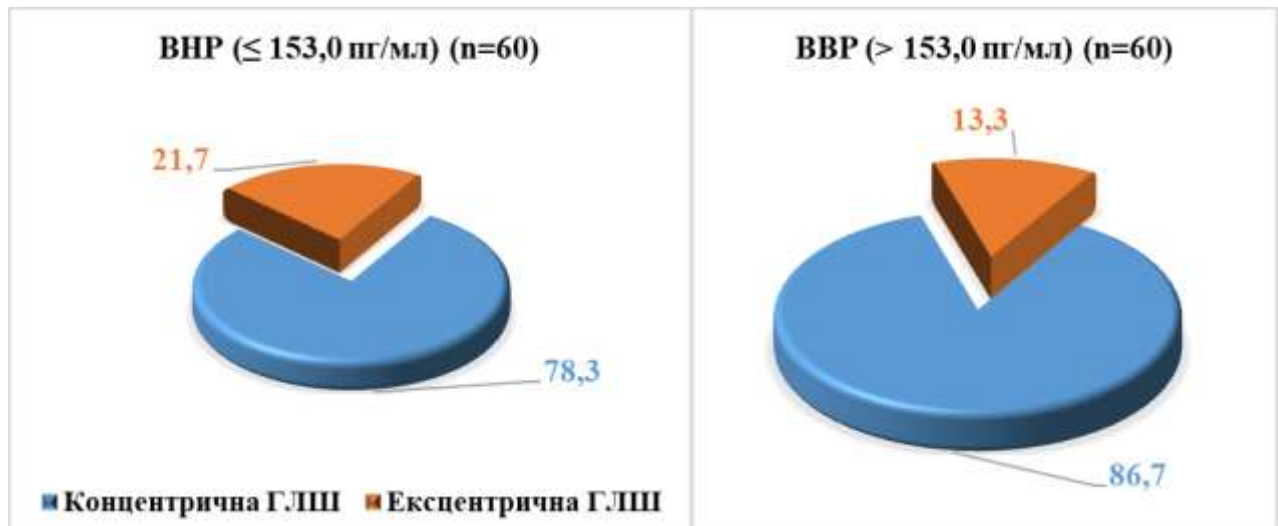


Рис. 5.7. Частота реєстрації різних типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ залежно від рівня альдостерону у плазмі (у %)

Примітки:

1. ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, ВНР і ВВР – відносно низький і відносно високий рівень альдостерону в плазмі відповідно;
2. Міжгрупова достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок: $p=0,23$

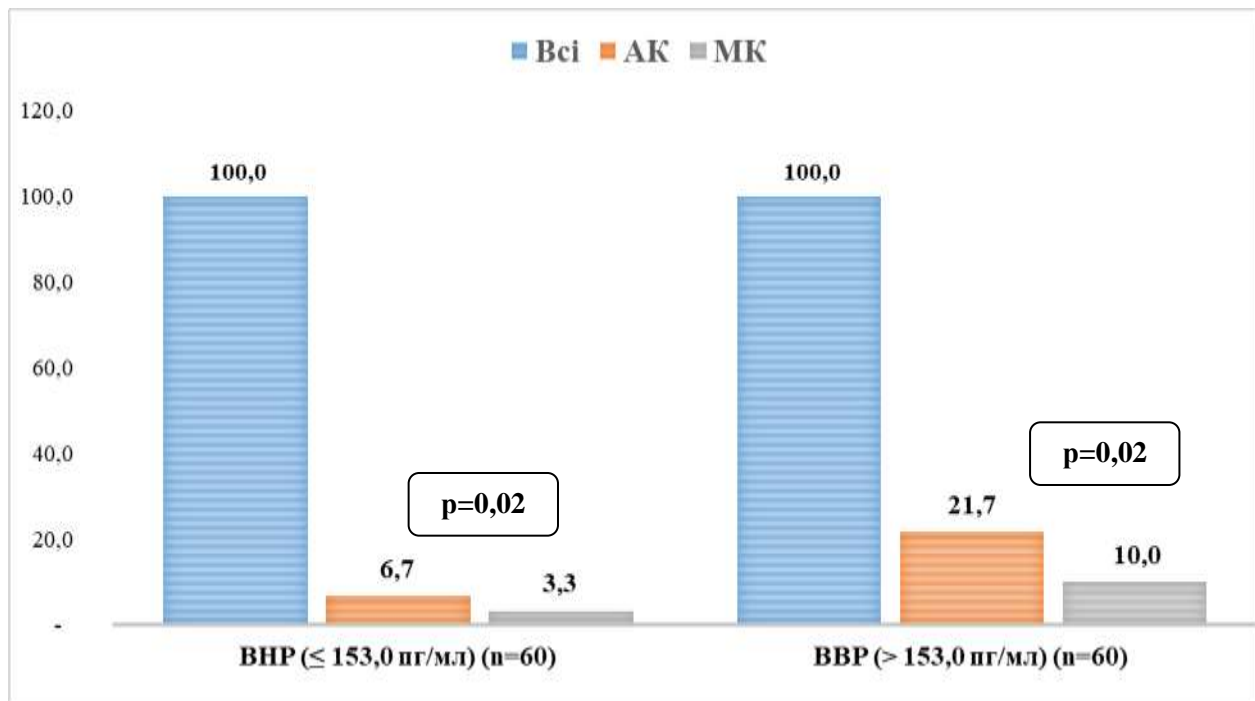


Рис. 5.8. Частота реєстрації кальцифікації аортального і мітрального клапанів залежно від рівня альдостерону в плазмі (у %)

Примітки:

1. АК – аортальний клапан; МК – мітральний клапан, ВНР і ВВР – відносно низький і високий рівні альдостерону в плазмі відповідно;
2. Позначена суттєва міжгрупова різниця %, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Результати аналізу частоти випадків кальцифікації АК і МК у загальній когорті пацієнтів із ГХ (рис. 5.8) залежно від рівня альдостерону в плазмі показали, що ВВР нейрогормону був асоційований зі збільшенням частоти реєстрації кальцифікації АК (21,7 % (n=13) проти 6,7 % (n=4), p=0,02) і не виявляв такої залежності з ознаками кальцифікації МК (10,0 % (n=6) проти 3,3 (n=2), p=0,14). Таким чином, слід думати, що підвищений рівень альдостерону в пацієнтів із ГХ може розглядатись у якості маркера кальцифікації АК і в подальшому розвитку його стенозу.

Резюме. З'ясовано, що в пацієнтів із ГХ II стадії з/та без супутньої ІХС і частої ШЕ (n=120) середнє значення альдостерону в плазмі становить $158,1 \pm 55,5$ пг/мл при медіані показника 152,5 та інтерквартильному розмаху 116,5 і 204,5 пг/мл відповідно. Крім того, округлене значення медіани показника – 153 пг/мл було взято для виділення груп з ВНР (≤ 153 пг/мл) і ВВР маркеру (> 153 пг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів.

Доведено, що суттєво вищий рівень альдостерону в плазмі визначається в групах із супутньою ІХС, при наявності супутньої ІХС і частої ШЕ у загальній вибірці хворих, у пацієнтів середнього і похилого віку, порівняно з молодим віком, у разі тривалості гіпертензивного анамнезу > 10 років, наявності конституційно-аліментарного ожиріння ($IMT > 30$ кг/м²) і стадії С за HFSA. Крім того, показано, що рівень альдостерону залежить від кількості застосованих антигіпертензивних препаратів та застосування таких класів фармпрепаратів як іАПФ, сартани, тіазидні та тіазидоподібні діуретики, антитромбоцитарні та антиліпідні препарати.

Доведений факт асоціації ВВР альдостерону (> 153 пг/мл) зі зростанням ЧСС_{ніч} і зниженням величини ЦЦ, суттєвим збільшенням добової кількості СЕ і частоти реєстрації випадків із частою ШЕ, що може свідчити про зв'язок рівня нейрогормону з ЕНМ.

З'ясовано, що ВВР альдостерону в плазмі асоційований із суттєвим зростанням випадків ІХС і випадків верифікованої обструктивної КХС (оклюзія або субоклюзія хоча б однієї КА за даними КВГ) та переконливою тенденцією до більш тяжкого ураження КА (збільшення випадків із багатосудинними ураженнями і більш високий сумарний бал ураження КА).

Показано, що ВВР альдостерону в плазмі асоціюється з ознаками погіршення діастолічного наповнення ЛШ (збільшення абсолютного і відносного розміру ЛП і зменшення КДР і КДО ЛШ) і збільшенням частоти випадків кальцифікації АК.

5.2. Характер змін рівня гал-3 у плазмі в загальній групі пацієнтів залежно від різних клінічних і інструментальних показників

За методом варіаційної статистики було отримано, що рівень гал-3 в плазмі в загальній когорті пацієнтів (n=120) знаходився в діапазоні від 0,38 до 5,37 і в середньому склав $2,54 \pm 1,12$ нг/мл. Згідно W-test був розрахований критерій *Shapiro-Wilk* = 0,99 ($p=0,31$), який підтвердив нормальний розподіл величин гал-3 у загальній вибірці. Крім того, підтвердження гіпотези нормального розподілу демонструвало необхідність використання по відношенню до даного показника параметричних методів статистичного аналізу та представлення його величини як $M \pm \sigma$, де M – середнє значення і σ - стандартне відхилення від середнього. При цьому медіана показника, округлене значення якої (як і у розд. 5.1) використовували для виділення рівномірних груп з ВНР і ВВР гал-3, склала 2,47 (округлене значення – 2,5) та інтерквартильний розмах – 1,67 і 3,27 нг/мл відповідно. Отже, ВНР гал-3 для обстеженої вибірки склав $\leq 2,5$ і ВВР - $> 2,5$ нг/мл відповідно.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, слід було думати, що в 50 % пацієнтів рівень гал-3 в плазмі знаходився в діапазоні 1,67-3,27 нг/мл. У 25 % пацієнтів він був нижчим 1,67 нг/мл, в той час як у інших 25 % - перевищував рівень 3,27 нг/мл.

Аналіз варіації рівня гал-3 в різних клінічних групах (рис. 5.9) показав, що його вміст у плазмі зростає від групи до групи і в четвертій клінічній групі набував максимального значення. Суттєве збільшення рівня гал-3 у плазмі спостерігали у пацієнтів третьої і четвертої, порівняно з першою клінічною групою (2,72 і 3,41 проти 1,74 нг/мл, $p=0,0008$ і $0,0001$ відповідно), та в пацієнтів четвертої, порівняно з другою і третьою клінічними групами (3,41 проти 2,30 і 2,72 нг/мл, $p=0,0002$ і $0,03$ відповідно). Отже, слід було визнати той факт, що найвища концентрація гал-3 у плазмі (3,41 нг/мл) була притаманна пацієнтам із ГХ та супутньою ІХС і частою ШЕ, в той час як найменша (1,74 нг/мл) –

пацієнтам із ГХ. Отримана закономірність була підтверджена і при подальшому аналізі, результати якого наведені на **рис. 5.10**.

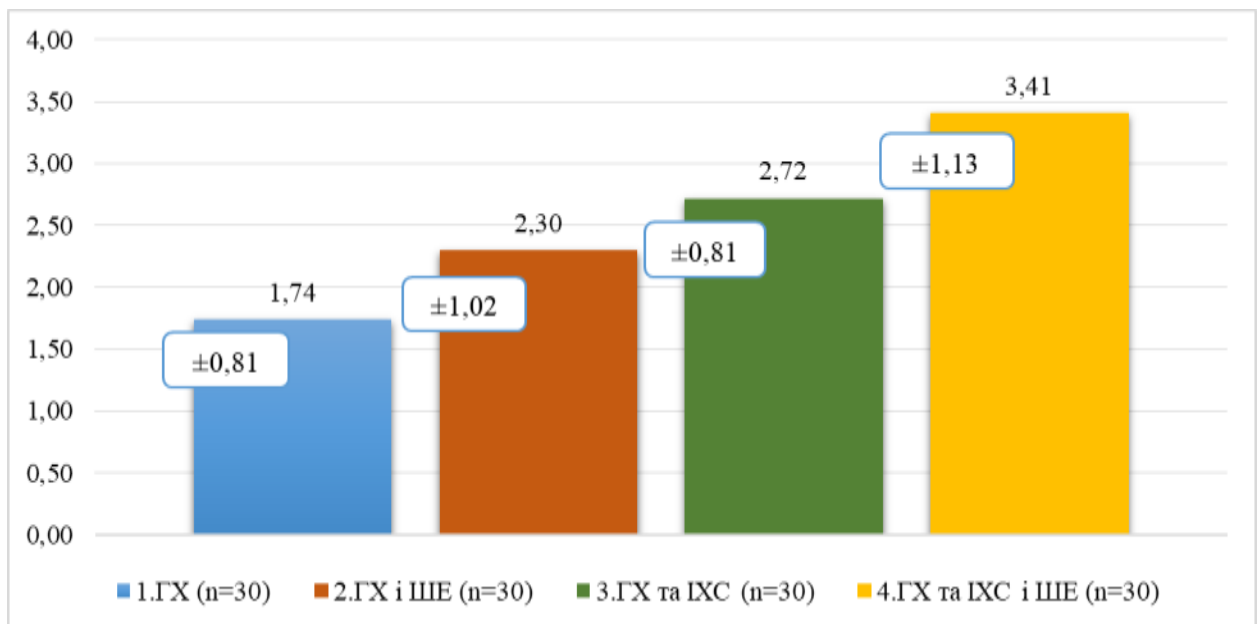


Рис. 5.9. Варіації рівня гал-3 (в нг/мл) у пацієнтів різних клінічних груп (представлено $M \pm \sigma$)

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;

2. Міжгрупова достовірність результатів розрахована з використанням дисперсійного аналізу - *one-way ANOVA* і *LSD test*: $p_{1-2}=0,11$; **$p_{1-3}=0,0008$** ; **$p_{1-4}=0,0001$** ; $p_{2-3}=0,32$; **$p_{2-4}=0,0002$** ; **$p_{3-4}=0,03$**

Так, дані рис. 5.9 демонструють, що ВНР гал-3 ($\leq 2,5$ нг/мл) значно частіше спостерігали в першій групі, що носило статистичну достовірність по відношенню до всіх інших клінічних груп ($83,3\%$ проти $50,0\%$, $46,7\%$ і $26,7\%$, $p=0,006$, $0,003$ і $<0,0001$ відповідно). Крім того, в другій, порівняно з четвертою клінічною групою, реєстрували вищий % випадків із ВНР гормону, що мало чітку тенденцію до достовірності ($50,0\%$ проти $26,7\%$, $p=0,06$).

Отримані дані свідчать, що в пацієнтів із ГХ у разі відсутності супутньої ІХС і частої ШЕ суттєво частіше, порівняно з іншими клінічними групами, визначається рівень гал-3 - $\leq 2,5$ нг/мл.

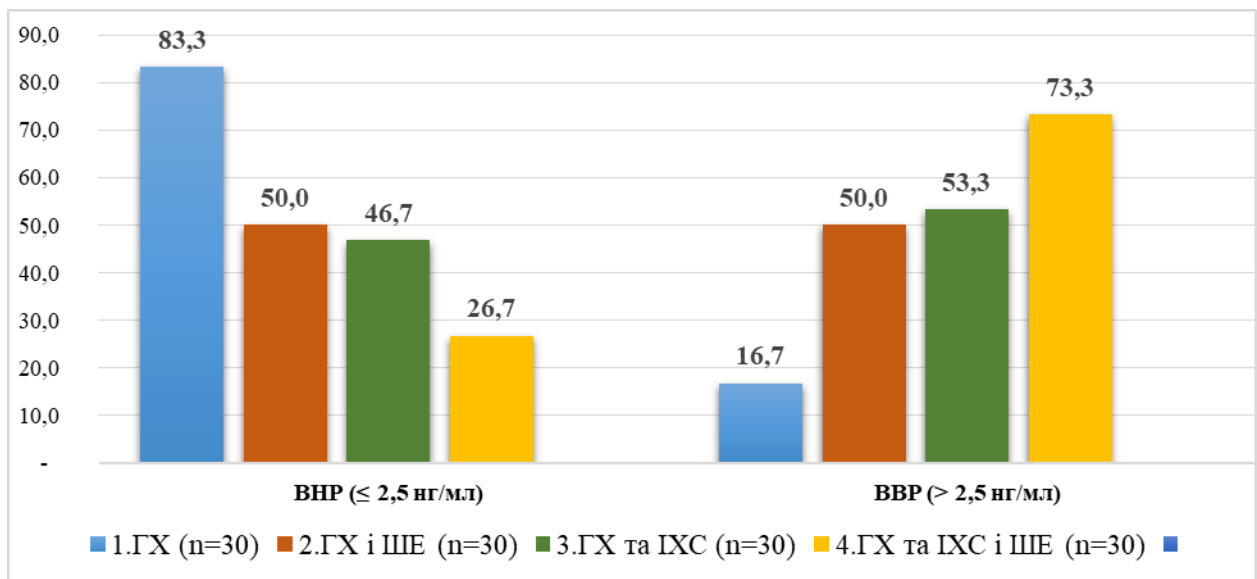


Рис. 5.10. Розподіл градацій рівня гал-3 у різних клінічних групах (у %)

Примітки:

1. ВНР і ВВР – відносно низький і відносно високий рівень галектину-3 відповідно, ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;

2. Міжгрупова достовірність результатів розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок – $p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-3}=0,80$; $p_{2-4}=0,06$; $p_{3-4}=0,11$

5.2.1. Варіації рівня гал-3 в плазмі залежно від різних клінічних характеристик

У табл. 5.4 показана залежність рівня гал-3 у плазмі від різних клінічних характеристик. Спостерігалось, що в пацієнтів молодого віку середній рівень нейрогормону був суттєво нижчим, порівняно з середнім віком (1,99 проти

2,70 нг/мл, $p=0,03$) і дещо нижчим (з тенденцією до достовірності), порівняно з похилим віком (1,99 проти 2,55 нг/мл, $p=0,09$). При цьому, визначався суттєво вищий рівень гал-3 в чоловіків, порівняно з жінками (2,68 проти 2,20 нг/мл, $p=0,03$). Отже, слід було думати, що молодий вік і жіноча стать асоційовані з більш низьким вмістом гал-3 у плазмі.

Крім того, була отримана достатня переконлива залежність рівня гал-3 у плазмі з величиною ІМТ. Було з'ясовано, що в пацієнтів з конституційно-аліментарним ожирінням вміст гормону був суттєво вищим, порівняно з нормальною (3,36 проти 1,35 нг/мл, $p<0,0001$) і зайвою вагою (3,36 проти 1,84 нг/мл, $p<0,0001$). При цьому, в пацієнтів із зайвою вагою вміст гал-3 був вищим, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла, що носило тенденцію до достовірності (1,84 проти 1,35 нг/мл, $p=0,06$).

Таблиця 5.4

Рівні гал-3 (в нг/мл) в загальній групі хворих залежно від різних клінічних характеристик

Клінічні характеристики	К-ть пацієнтів	М (нг/мл)	$\pm\sigma$
Градації віку за ВООЗ			
1. Молодий вік (до 45 років)	15	1,99	1,01
2. Середній вік (45-60 років)	54	2,70	1,15
3. Похилий вік (61-75 років)	51	2,55	1,09
P one-way ANOVA LSD test	P1-2=0,03; P1-3=0,09; P2-3=0,48		
Стать			
1. Чоловіки	86	2,68	1,16
2. Жінки	34	2,20	0,94

$P_{t\text{-test}}$	$P_{1-2}=0,03$		
Тривалість гіпертензивного анамнезу			
1. До 10 років	73	2,50	1,11
2. Від 10 до 15 років	29	2,64	1,27
3. Більше 15 років	18	2,56	0,98
$P_{\text{one-way ANOVA LSD test}}$	$P_{1-2}=0,59; P_{1-3}=0,86; P_{2-3}=1,81$		
Ступінь АГ			
1. Перший (м'яка АГ)	25	2,84	1,30
2. Другий (помірна АГ)	48	2,31	1,07
3. Третій (тяжка АГ)	47	2,63	1,05
$P_{\text{one-way ANOVA LSD test}}$	$P_{1-2}=0,05; P_{1-3}=0,43; P_{2-3}=0,17$		
Гемодинамічні варіанти АГ			
1. Систоло-діастолічна АГ	108	2,56	1,11
2. Ізольована систолічна АГ	9	2,59	1,34
3. Ізольована діастолічна АГ	3	1,96	1,15
$P_{\text{one-way ANOVA LSD test}}$	$P_{1-2}=0,93; P_{1-3}=0,37; P_{2-3}=0,40$		
Оцінка ІМТ пацієнтів			
1. Нормальна маса тіла (ІМТ-20-25 кг/м ²)	11	1,35	0,68
2. Зайва маса (ІМТ- 25-30 кг/м ²)	50	1,84	0,65
3. Конституційно-аліментарне ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	59	3,36	0,88
$P_{\text{one-way ANOVA LSD test}}$	$P_{1-2}=0,06; P_{1-3}<0,0001; P_{2-3}<0,0001$		
Наявна/відсутня супутня ІХС			
1. Наявна ІХС	60	3,11	1,09

2.Відсутня ІХС	60	2,00	0,94
P_{t-test}	P1-2<0,0001		
ФК стенокардії			
1.ІІ ФК	25	3,22	0,87
2.ІІІ ФК	35	2,95	1,14
P_{t-test}	P1-2=0,32		
Стадії СН за HFSA			
1.Стадія В	43	1,94	0,90
2.Стадія С	77	2,88	1,10
P_{t-test}	P1-2<0,0001		
ФК СН за NYHA			
1.0 ФК	42	2,01	1,05
2.І ФК СН	10	2,05	0,70
3.ІІ ФК СН	8	2,02	0,81
P_{one-way ANOVA LSD test}	P1-2=0,91; P1-3=0,98; P2-3=0,95		
Наявність частої ШЕ			
1.Наявна часта ШЕ	60	3,07	1,03
2. Відсутня часта ШЕ	60	2,02	0,96
P_{t-test}	P1-2<0,0001		
Тривалість аритмологічного анамнезу в роках			
1.1-5 років	46	3,00	1,20
2.> 5 років	14	2,34	1,12
P_{t-test}	P1-2=0,06		
Варіант ШЕ			

1. Алгоритмія	12	3,56	1,00
2.Епізодична ШЕ	48	3,00	1,03
P _{t-test}	P1-2=0,18		
Ефективність антигіпертензивної терапії на амбулаторному етапі			
1.Контрольована АГ	32	2,38	1,23
2.Неконтрольована АГ	68	2,62	0,99
3.Неліковані	20	2,57	1,38
P _{one-way ANOVA LSD test}	P1-2=0,32; P1-3=0,53; P2-3=0,88		
Кількість антигіпертензивних препаратів, які отримували пацієнти на амбулаторному етапі			
1.Два препарати	20	1,92	1,11
2.Три препарати	82	2,67	1,10
3.Чотири препарати	13	2,89	1,19
4.>чотирьох препаратів	5	2,14	0,42
P _{one-way ANOVA LSD test}	P1-2=0,007; P1-3=0,01; P1-4=0,89; P2-3=0,49; P2-4=0,32; P3-4=0,22		
Застосування окремих класів антигіпертензивних препаратів			
1.Застосовували іАПФ	82	2,42	1,09
2. Не застосовували	38	2,81	1,17
P _{t-test}	P1-2=0,08		
1.Застосовували сартани	38	2,83	1,08
2. Не застосовували	82	2,41	1,17
P _{t-test}	P1-2=0,05		
1.Застосовували бета-адреноблокатори	68	2,62	1,11

2. Не застосовували	52	2,45	1,14
P_{t-test}	P1-2=0,40		
1. Застосовували тiazидні діуретики	100	2,72	1,08
2. Не застосовували	20	1,73	0,95
P_{t-test}	P1-2=0,0002		
1. Застосовували блокатори КК	73	2,51	1,11
2. Не застосовували	47	2,59	1,14
P_{t-test}	P1-2=0,71		
1. Застосовували антитромбоцитарні препарати	101	2,65	1,09
2. Не застосовували	19	1,97	1,13
P_{t-test}	P1-2=0,01		
1. Застосовували статини	98	2,68	1,10
2. Не застосовували	22	1,96	1,04
P_{t-test}	P1-2=0,006		

Примітка. АГ – артеріальна гіпертензія, ІМТ – індекс маси тіла, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента, КК – кальцієві канали

Дані табл. 5.4 демонструють суттєво вищий рівень гал-3 у групах із супутньою ІХС (3,11 проти 2,00 нг/мл, $p < 0,0001$), при СН і наявності стадії С за HFSA (2,88 проти 1,94 нг/мл, $p < 0,0001$) та при наявності частої ШЕ (3,07 проти 2,02 нг/мл, $p < 0,0001$). Дещо нелогічним виглядів більш високий рівень гал-3 у пацієнтів із м'якою, порівняно з помірною АГ (2,84 проти 2,31 нг/мл, $p = 0,05$), та

із менш тривалим аритмічним анамнезом (1-5 років, порівняно з > 5-ти років), хоча це і носило тенденцію до достовірності (3,00 проти 2,34 нг/мл, $p=0,06$).

Неочікуваними виявились результати залежності рівня гал-3 з характером амбулаторного антигіпертензивного лікування у загальній групі хворих. Так, вміст нейрогормону виявився вищим у пацієнтів, які застосовували три і чотири, порівняно з двома антигіпертензивними препаратами (2,67 і 2,89 проти 1,92 нг, $p=0,007$ і $0,01$ відповідно). Якщо в пацієнтів, які не використовували іАПФ була тенденція до збільшення рівня гал-3 у плазмі (2,81 проти 2,42 нг/мл, $p=0,08$), то у пацієнтів, які застосовували сартани, рівень гормону був вищим (2,83 проти 2,41 нг/мл, $p=0,05$). Крім того, рівень гал-3 у плазмі був суттєво вищим в пацієнтів, які отримували тiazидні/тiazидоподібні діуретики (2,72 проти 1,73 нг/мл, $p=0,0002$), антитромбоцитарні препарати (2,65 проти 1,97 нг/мл, $p=0,01$) і статини (2,68 проти 1,96 нг/мл, $p=0,006$).

5.2.2. Асоціації рівня гал-3 у плазмі з показниками холтерівського моніторингу ЕКГ

У табл. 5.5 наведений аналіз показників ХМ ЕКГ залежно від рівня гал-3 в плазмі. Отримані дані свідчать, що в пацієнтів із ВВР гал-3 у плазмі ($> 2,5$ нг/мл) реєстрували суттєво нижчу величину ЦІ (1,13 проти 1,17, $p=0,04$), значно вищу частку реєстрації випадків СЕ (89,7 % проти 61,3 %, $p=0,0003$) і частоті ШЕ (63,8 % проти 37,1 %, $p=0,004$), а також випадків з ШЕ_{політ} (34,5 % проти 14,5 %, $p=0,01$). Виходячи з отриманих даних, слід було думати, що більш високий рівень гал-3 у пацієнтів із ГХ асоційований, насамперед, з підвищенням ЕНМ, що проявляється зростанням активності суправентрикулярного і шлуночкового аритмогенезу.

Таблиця 5.5

**Показники холтерівського моніторингу ЕКГ у загальній групі хворих
залежно від рівня гал-3 у плазмі (в нг/мл)**

Показники ХМ ЕКГ	ВНР (≤2,5 нг/мл) (n=62)	ВВР (>2,5 нг/мл) (n=58)	P
ЧСС_{доб}, уд/хв	72 (67; 81)	75 (67; 83)	0,68
ЧСС_{ден}, уд/хв	81 (74; 91)	81 (70; 93)	0,66
ЧСС_{ніч}, уд/хв	67 (63; 74)	69 (62; 74)	0,25
ЦІ	1,17 (1,10; 1,42)	1,13 (1,08; 1,28)	0,04
СЕ, к-ть випадків (%)	38 (61,3 %)	52 (89,7 %)	0,0003
СЕ, к-ть/доб	731 (118; 1093)	750 (269; 1806)	0,30
Часта ШЕ, к-ть випадків (%)	23 (37,1 %)	37 (63,8 %)	0,004
ШЕ, к-ть/доб	1851 (1053; 3396)	2561 (1342; 3456)	0,27
ШЕ, к-ть/год	77 (43; 141)	106 (55; 144)	0,27
ШЕ_{політ}, к-ть випадків (%)	9 (14,5 %)	20 (34,5 %)	0,01
ШЕ_{пар}, к-ть випадків (%)	5 (8,1 %)	8 (13,8 %)	0,31
ШЕ_{пар}, к-ть/доб	2 (2; 2)	3 (2; 4)	0,46
ШТ, к-ть (%)	1 (1,6 %)	3 (5,2 %)	0,28
ШТ, к-ть/добу	1	1 (1;1)	1,00
Максимальна тривалість ШТ, с	6	4 (4; 5)	1,00

Примітки:

1. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ЧСС_{доб}, ЧСС_{ден} і ЧСС_{ніч} – середньодобова, денна і нічна частота серцевих скорочень; ЦІ – циркадний індекс; СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; ШЕ_{пар} – парна шлуночкова екстрасистолія; ШЕ_{політ} – політопна шлуночкова екстрасистолія, ШТ – шлуночкова тахікардія;

2. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за t-test, між відносними величинами (%) – за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

5.2.3. Асоціації рівня гал-3 у плазмі з наявністю супутньої ІХС і характером анатомічного ураження коронарних артерій

Аналіз частоти реєстрації супутньої ІХС у хворих із ГХ залежно від рівня гал-3 у плазмі (рис. 5.11) показав, що ВВР гормону був асоційований зі зростанням частоти реєстрації КХС (65,5 %, $n=38$ проти 35,5 %, $n=22$, $p=0,001$) і, навпаки, ВНР чинника - зі зниженням частоти реєстрації супутньої ІХС у пацієнтів із ГХ.

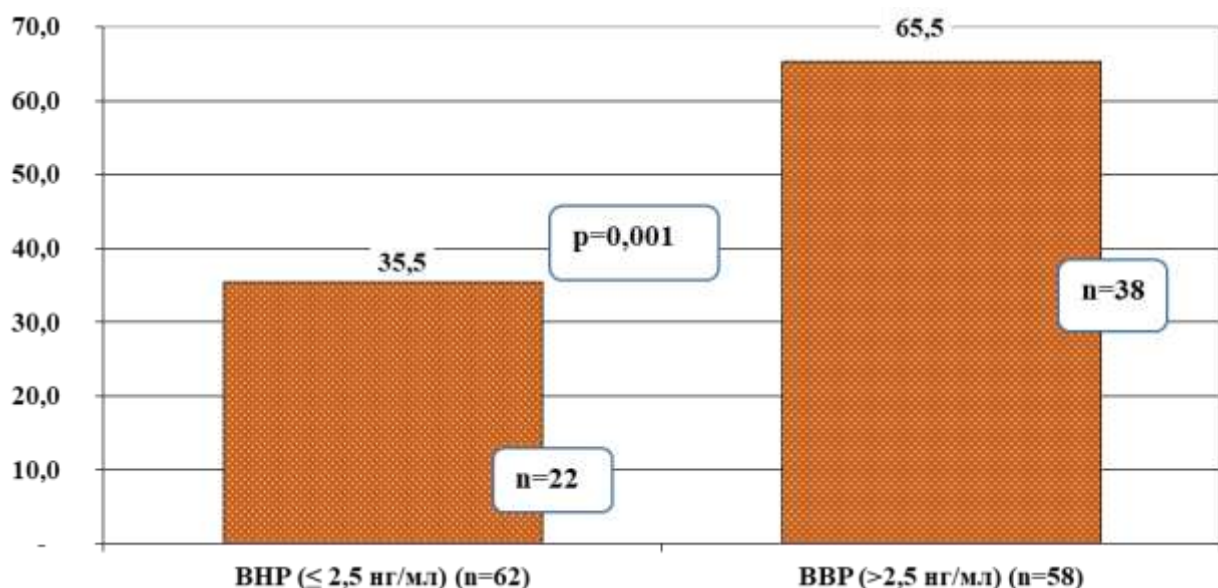


Рис. 5.11. Частота реєстрації випадків ІХС у пацієнтів із ГХ залежно від рівня гал-3 у плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень галектину-3 у плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Крім того, нами була проаналізована частота верифікованої обструктивної ІХС у пацієнтів із ГХ залежно від рівня гал-3 у плазмі (**рис. 5.12**). Отримані дані свідчили, що ВВР гормону в плазмі був асоційований не лише з випадками ІХС, а і зі зростанням виявлення обструктивної ІХС у пацієнтів із ГХ (22,6 %, $n=14$ проти 58,6 %, $n=34$, $p=0,0001$). Отже, результати дослідження свідчили, що підвищення рівня гал-3 у плазмі в пацієнтів із ГХ може розглядатись як маркер клінічно значимого атеросклеротичного ураження КА.

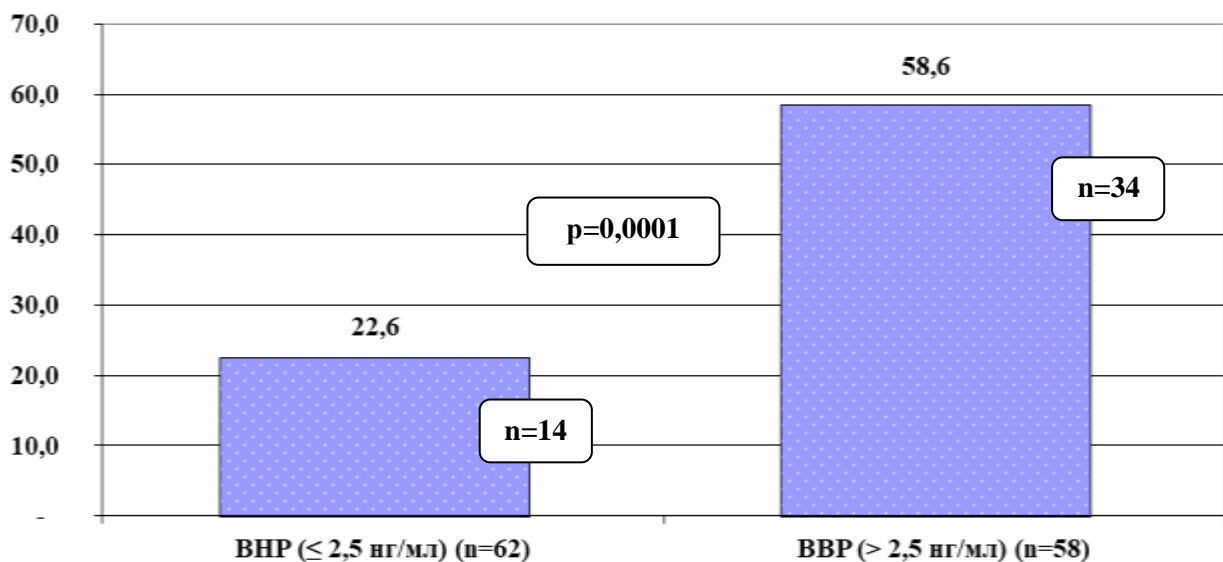


Рис. 5.12. Частота реєстрації випадків обструктивної ІХС у пацієнтів з ГХ залежно від рівня гал-3 у плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень гал-3 у плазмі відповідно;

2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Аналіз характеру анатомічного ураження коронарного русла в пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС (рис. 5.13) показав лише деяку тенденцію до більш тяжких змін у пацієнтів із ВВР, порівняно із ВНР гал-3 в плазмі, що, визначалось збільшенням частоти реєстрації 2-судинних (23,7 % проти 13,6 %, $p=0,34$) і багатосудинних уражень (36,8 % проти 27,3 %, $p=0,45$). Наступний аналіз (рис. 5.14), підтвердив цю думку і демонстрував дещо вищий сумарний бал ураження КА в групі із ВВР гал-3, порівняно із ВНР (3,46 проти 2,86 бали, $p=0,49$).

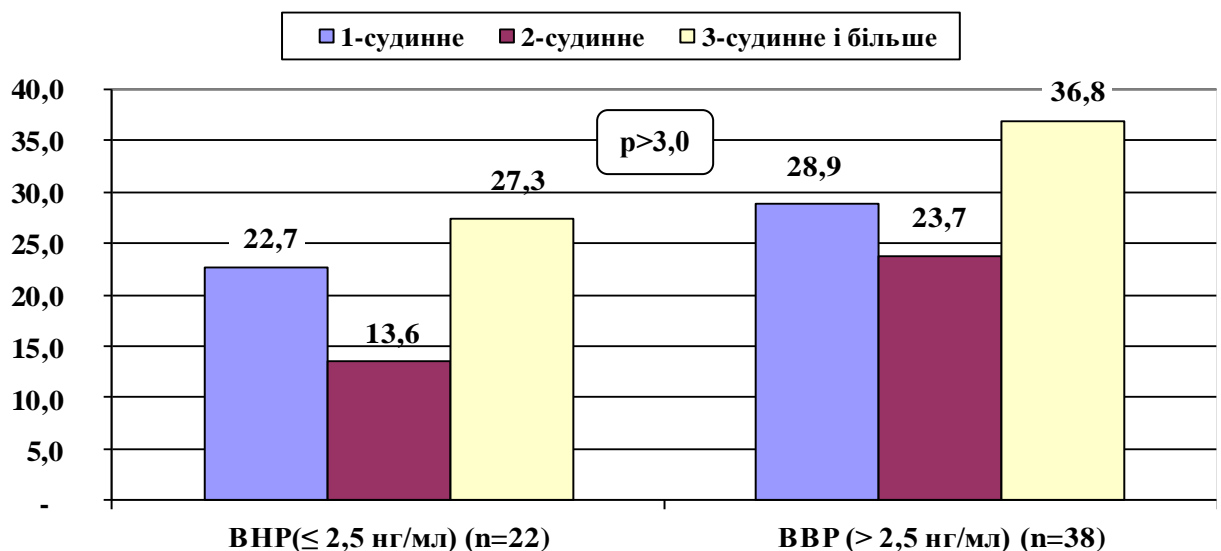


Рис. 5.13. Частота реєстрації одно-, дво- і багатосудинних уражень коронарних судин залежно від рівня гал-3 у плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень гал-3 у плазмі відповідно

2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

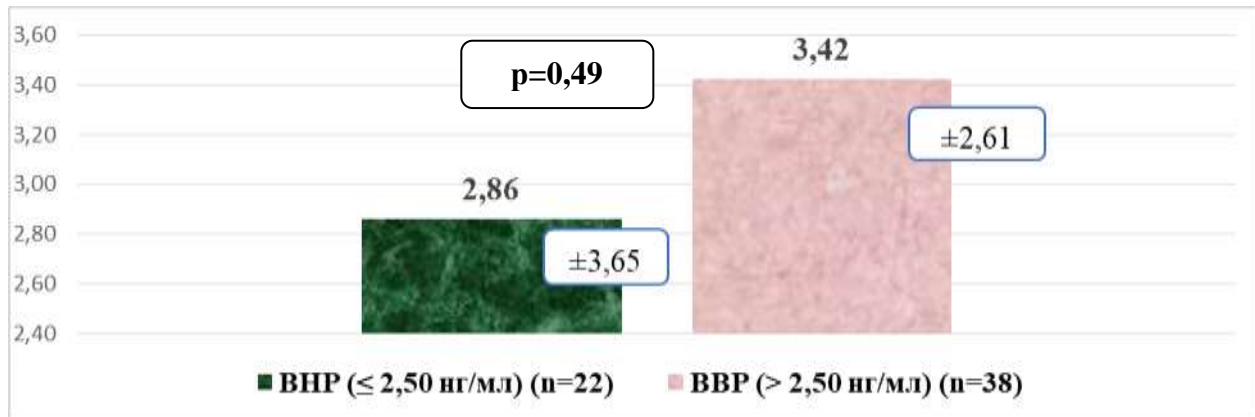


Рис. 5.14. Величина сумарного балу тяжкості анатомічного ураження коронарних артерій залежно від рівня гал-3 в плазмі

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень гал-3 у плазмі відповідно;

2. Статистична відмінність між групами, розрахована за t-критерієм для незалежних вибірок

5.2.4. Асоціації рівня гал-3 у плазмі з структурно-функціональним станом ЛШ за даними ЕхоКГ

Результати аналізу ЕхоКГ-показників залежно від рівня гал-3 у плазмі (табл. 5.6) свідчили, що ВВР нейрогормону був асоційований лише зі збільшенням величин КДР і КДО (52 проти 50 мм та 129 проти 115 мл відповідно, $p=0,02$). Зміни інших ЕхоКГ-показників не виявляли суттєвих

розбіжностей. Отже, виходячи з отриманих даних, слід було думати про відсутність асоціацій концентрації гал-3 в плазмі зі структурно-функціональним станом міокарда в пацієнтів із ГХ.

У свою чергу, аналіз структурно-геометричного ремоделювання ЛШ у загальній вибірці пацієнтів залежно від рівня гал-3 у плазмі (рис. 5.15) показав, що в обох групах суттєво переважала концентрична ГЛШ – визначалась у 85,5 % (n=53) і 79,3 % (n=46) випадків відповідно. Ексцентрична ГЛШ реєструвалась у 14,5 % (n=9) і 20,7 % (n=9) випадків відповідно, а відмінності у % в обох випадках не мали статистичної достовірності ($p=0,37$). Отримані нами дані переконують у відсутності певної залежності рівня гал-3 від типу структурно-функціонального ремоделювання ЛШ.

Результати аналізу частоти випадків кальцифікації АК і МК у загальній когорті пацієнтів із ГХ (рис. 5.16) залежно від рівня гал-3 у плазмі показали, що ВВР нейрогормону був асоційований зі збільшенням частоти реєстрації кальцифікації АК (20,7 % (n=12) проти 8,1 % (n=5), $p=0,04$) і не виявляв такої залежності з кальцифікацією МК (8,6 % (n=5) проти 4,8 % (n=3), $p=0,40$). Таким чином, слід думати, що підвищений рівень гал-3 у пацієнтів із ГХ може розглядатись у якості маркеру кальцифікації АК з подальшим розвитком стенозу клапана.

Таблиця 5.6

**ЕхоКГ-показники в пацієнтів з ГХ залежно від рівня гал-3
у плазмі (в нг/мл)**

Показники ХМ ЕКГ	ВНР ($\leq 2,5$ нг/мл) (n=62)	ВВР ($> 2,5$ нг/мл) (n=58)	P
КДР, мм	50 (48; 53)	52 (50; 55)	0,02
КСР, мм	34 (33; 36)	35 (33; 37)	0,11

КДО, мл	115 (107; 135)	129 (118; 147)	0,02
КСО, мл	47 (44; 54)	50 (44; 58)	0,11
УО, мл	77 (63; 82)	77 (70; 86)	0,10
ЛП, мм	40 (37; 42)	40 (38; 43)	0,19
ЛП/КДР	0,77 (0,75; 0,81)	0,76 (0,72; 0,80)	0,29
ТЗЛШ _д , мм	12 (11; 12)	12 (11; 12)	0,21
ТМШП _д , мм	12 (12; 12)	12 (12; 13)	0,08
iММЛШ, г/м ²	118 (115; 135)	119 (115; 131)	0,71
ВТС, ум. од.	0,46 (0,44; 0,50)	0,46 (0,43; 0,49)	0,49
dA, мм	34 (32; 36)	33 (32; 36)	0,70
dA/ЛП	0,85 (0,76; 0,97)	0,82 (0,76; 0,88)	0,35
ПШ, мм	26 (26; 27)	26 (25; 27)	0,96
ПШ/КДР	0,51 (0,48; 0,55)	0,50 (0,47; 0,54)	0,26
ФВ _{глоб} , %	60 (57; 64)	60 (57; 64)	0,59
Е/А	0,87 (0,70; 1,02)	0,86 (0,76; 1,05)	0,65

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ВНР і ВВР – відносно низький і відносно високий рівень альдостерону в плазмі, КДР і КСР – кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри; КДО і КСО - кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка відповідно; УО – ударний об'єм; ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя; ТЗЛШ_д – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШП_д – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; iММЛШ – індекс маси тіла лівого шлуночка; ВТС – відносна товщина стінок лівого шлуночка; dA - діаметр аорти; ПШ – передньо-задній розмір правого шлуночка; ФВ_{глоб} – глобальна фракція викиду лівого шлуночка, розрахована за методом Сімпсона; Е/А – співвідношення швидкості раннього діастолічного руху до пізнього діастолічного руху передньої стулки мітрального клапана;

2. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за Mann-Whitney U test

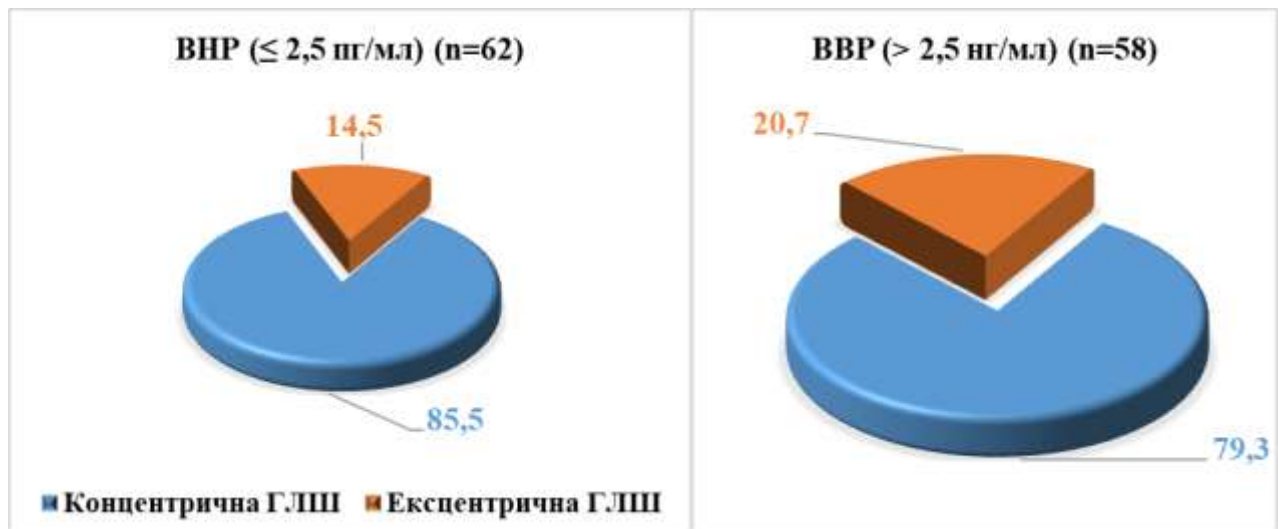


Рис. 5.15. Частота реєстрації різних типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ залежно від рівня гал-3 у плазмі (у %)

Примітки:

1. ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, ВНР і ВВР – відносно низький і відносно високий рівень гал-3 у плазмі відповідно;

2. Міжгрупова достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок: $p=0,37$

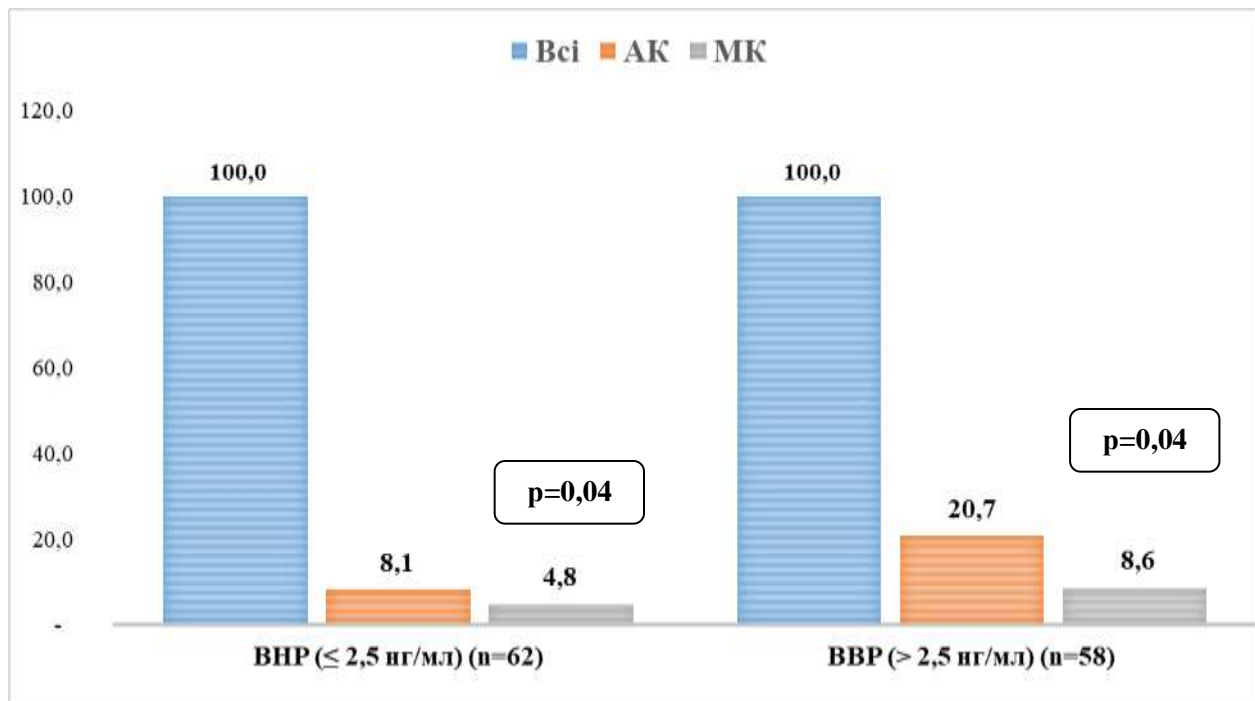


Рис. 5.16. Частота реєстрації кальцифікації аортального і мітрального клапанів залежно від рівня гал-3 у плазмі (у %)

Примітки:

1. АК – аортальний клапан; МК – мітральний клапан, VHP і VBP – відносно низький і високий рівні гал-3 у плазмі відповідно;

2. Позначена суттєва міжгрупова різниця %, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Резюме. Отримано, що в пацієнтів із ГХ II стадії з та без супутньої ІХС і частої ШЕ (n=120) середнє значення гал-3 в плазмі становить $2,54 \pm 1,12$ нг/мл при медіані показника 2,47 та інтерквартильному розмаху – 1,67 і 3,27 нг/мл відповідно. Крім того, округлене значення медіани показника – 2,5 нг/мл було взято для виділення груп із VHP ($\leq 2,5$ нг/мл) і VBP маркеру ($> 2,5$ нг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів.

Доведено, що суттєво вищий рівень гал-3 у плазмі (3,41 нг/мл) визначається в групі з ГХ і супутніми ІХС і ШЕ та найменший (1,74 нг/мл) – у пацієнтів із ГХ без супутніх ІХС і ШЕ. Підвищення концентрації гал-3 у плазмі асоційовано з

більш старшим віком і чоловічою статтю, наявністю аліментарно-конституційного ожиріння, супутньою ІХС і частою ШЕ, наявністю стадії С СН за HFSA, у разі застосування трьох і чотирьох, порівняно з двома антигіпертензивними препаратами, у разі застосовування сартанів, тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, антитромбоцитарних препаратів і статинів.

З'ясовано, що ВВР гал-3 у плазмі ($>2,5$ нг/мл) асоційований із суттєво нижчою величиною ЦІ та підвищенням ЕНМ, що проявляється зростанням активності як суправентрикулярного, так і шлуночкового аритмогенезу - визначено суттєво більше випадків СЕ і частої ШЕ, а також випадків з парною і груповою ШЕ.

Показана асоціація ВВР гал-3 з кількістю випадків ІХС і верифікованою за даними ВКГ обструктивної ІХС. Доведений факт відсутності будь-якої асоціації рівня гал-3 з показниками ЕхоКГ і структурно-функціональним станом міокарда, типами структурно-геометричного ремоделювання ЛШ. Показано, що ВВР гал-3 асоційований зі зростанням випадків кальцифікації АК.

5.3. Характер змін рівня ТФР- β 1 в плазмі в загальній когорті пацієнтів залежно від різних клінічних і інструментальних показників

Методом варіаційної статистики було визначено, що рівень ТФР- β 1 в плазмі в загальній групі пацієнтів знаходився в межах від 70,6 до 489,0 і в середньому склав $238,3 \pm 97,2$ пг/мл. У зв'язку з ненормальним розподілом показника у вибірці, що визначено за W-test (критерій Shapiro-Wilk) – $W=0,96$, $p=0,002$, результати були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й персантіль), а порівняння результатів у подальшому проводилось за непараметричними статистичними методиками. При цьому, медіана показника склала 222,0 та інтерквартильний розмах – 165,5 і 303,0 пг/мл відповідно. Крім того значення медіани показника – 222 пг/мл було взято для виділення груп із ВНР (≤ 222 пг/мл) і ВВР маркеру (> 222 пг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів.

Отже, отримані дані свідчили, що в половини (50 %) обстежених рівень ТФР- β 1 в плазмі знаходився в діапазоні 165,5-303,0 пг/мл. У 25 % пацієнтів він був нижчим 165,5 пг/мл, в той час як у інших 25 % - перевищував рівень 303,0 пг/мл.

Аналіз рівня ТФР- β 1 в плазмі в пацієнтів різних клінічних груп (рис. 5.17) свідчив про збільшення концентрації маркера від першої до четвертої клінічної групи. Натомість, ця закономірність носила значиму статистичну відмінність у пацієнтів першої, порівняно з третьою і четвертою клінічними групами (181,5 проти 246,0 і 305,5 пг/мл, $p=0,006$ і $<0,0001$ відповідно), та другої, порівняно з четвертою клінічною групою (206,0 проти 305,5 пг/мл, $p=0,01$). Виходячи з цих результатів, слід було думати, що рівень ТФР- β 1 в плазмі був, певним чином, асоційований з наявністю інструментально верифікованої ІХС.

Наступний аналіз (рис. 5.18) демонстрував, що в пацієнтів першої клінічної групи значно частіше визначали ВНР (≤ 222 пг/мл) і, відповідно, значно рідше ВВР маркеру в плазмі (> 222 пг/мл), порівняно зі всіма іншими клінічними групами - 86,7 % проти 53,3 %, 43,3 % і 20,0 %, $p=0,005$, 0,0004 і $<0,0001$ відповідно і 13,7 % проти 46,7 %, 56,7 % і 80,0 %, $p=0,005$, 0,0004 і $<0,0001$ відповідно.

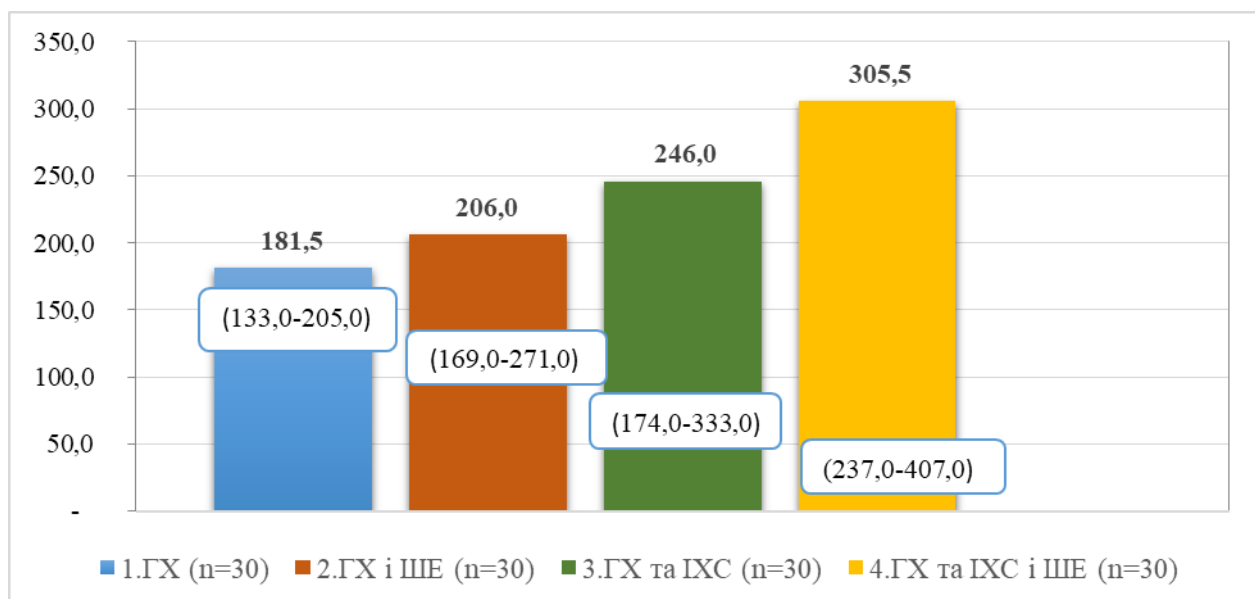


Рис. 5.17. Варіації концентрації ТФР- β 1 у плазмі в пацієнтів різних клінічних груп (медіана та 25-й -75-й персантили в пг/мл)

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – хронічна коронарна хвороба, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

2. Міжгрупова достовірність результатів розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & median test – $p_{1-2}=0,23$; $p_{1-3}=0,006$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-3}=1,0$; $p_{2-4}=0,01$; $p_{3-4}=0,36$

Крім того, така ж закономірність була визначена в пацієнтів другої і третьої, порівняно з четвертою клінічною групою. Так, у цих пацієнтів частіше спостерігали ВНР (53,3 % і 43,3 % проти 20,0 %, $p=0,007$ і $0,05$) і рідше ВВР маркеру в плазмі (46,7 % і 56,7 % проти 80,0 %, $p=0,007$ і $0,05$). Отже, отримані дані підтверджували закономірність, виявлену при попередньому аналізі (рис. 5.17).

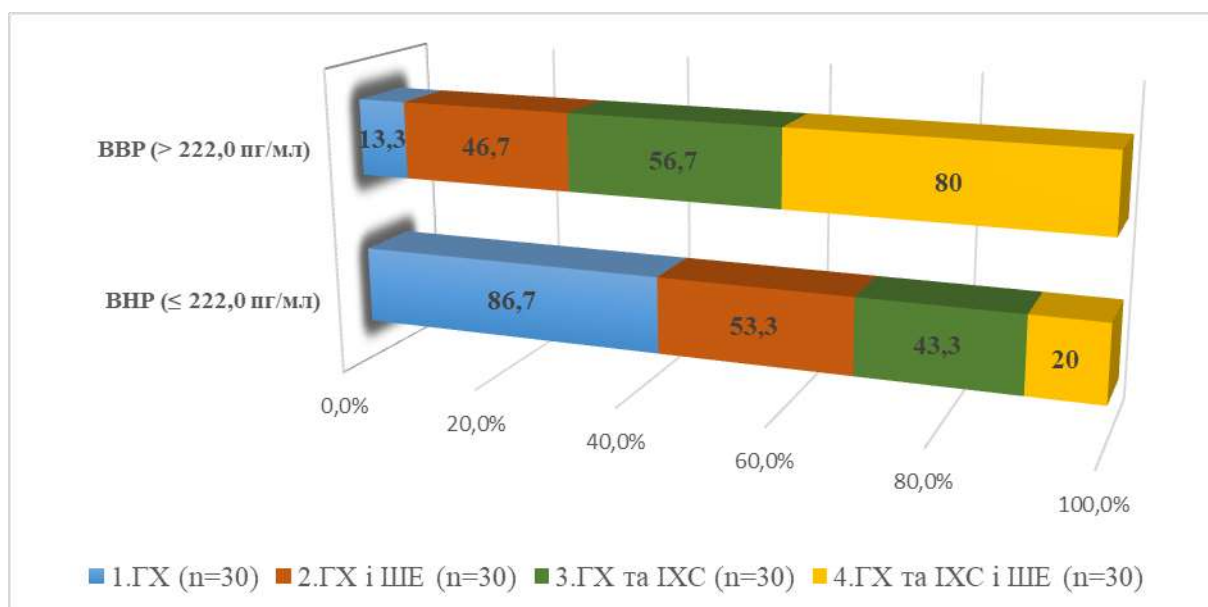


Рис. 5.18. Градації рівня ТФР-β1 у плазмі в пацієнтів різних клінічних груп (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький рівень і ВВР – відносно високий рівень ТФР-β1 у плазмі, ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія

2. Міжгрупова достовірність результатів розрахована за критерієм χ^2 для незалежних груп – $p_{1-2}=0,005$; $p_{1-3}=0,0004$; $p_{1-4}<0,0001$; $p_{2-3}=0,44$; $p_{2-4}=0,007$; $p_{3-4}=0,05$

Таким чином, слід було констатувати той факт, що визначена концентрація ТФР-β1 в плазмі збільшувалась від першої до четвертої клінічної групи, в той час як частка пацієнтів із ВНР зменшувалась, а з ВВР маркеру збільшувалась відповідно. Отримані дані не виключають певної асоціації рівня ТФР-β1 в плазмі з супутньою ІХС і частою ШЕ.

5.3.1. Варіації рівня ТФР-β1 в плазмі залежно від різних клінічних характеристик

У **табл. 5.7** наведений аналіз рівня ТФР-β1 в плазмі залежно від різних клінічних характеристик. Спостерігалось, що концентрація маркера суттєво зростала в чоловіків, порівняно з жінками (*240,0 проти 201,0 нг/мл, $p=0,03$*). У пацієнтів з конституційно-аліментарним ожирінням, порівняно з нормальною і зайвою вагою (*301,0 проти 120,0 і 173,0 нг/мл, $p<0,0001$ і $<0,0001$ відповідно*). Крім того, в пацієнтів із зайвою, порівняно з нормальною вагою, теж визначали збільшення концентрації ТФР-β1 в плазмі, що носило значиму тенденцію до достовірності (*173,0 проти 120,0 нг/мл, $p=0,05$*).

Таблиця 5.7

Рівні ТФР-β1 (в пг/мл) в загальній групі хворих залежно від різних клінічних характеристик

Клінічні характеристики	К-ть пацієнтів	Медіана (пг/мл)	25-й – 75-й персантіль
Градації віку за ВООЗ			
1. Молодий вік (до 45 років)	15	197,0	141,0 – 264,0
2. Середній вік (45-60 років)	54	235,0	174,0 – 310,0
3. Похилий вік (61-75 років)	51	213,0	169,0 – 293,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,45; P1-3=0,78; P2-3=1,00		
Стать			
1. Чоловіки	86	240,0	169,0 – 328,0
2. Жінки	34	201,0	158,0 – 242,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,03		
Тривалість гіпертензивного анамнезу			
1. До 10 років	73	222,0	164,0 – 301,0
2. Від 10 до 15 років	29	233,0	171,0 – 330,0
3. Більше 15 років	18	208,0	158,0 – 279,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=1,00; P1-3=1,00; P2-3=1,00		
Ступінь АГ			
1. Перший (м'яка АГ)	25	252,0	195,0 – 330,0
2. Другий (помірна АГ)	48	206,0	163,0 – 278,5
3. Третій (тяжка АГ)	47	222,0	169,0 – 305,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,58; P1-3=1,00; P2-3=1,00		
Гемодинамічні варіанти АГ			

1.Систолю-діастолічна АГ	108	225,0	161,5 – 305,5
2.Ізолювана систолічна АГ	9	214,0	195,0 – 263,0
3.Ізолювана діастолічна АГ	3	171,0	164,0 – 318,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=1,00; P1-3=1,00; P2-3=1,00		
Оцінка ІМТ пацієнтів			
1.Нормальна маса тіла (ІМТ-20-25 кг/м ²)	11	120,0	84,5 – 143,0
2. Зайва маса (ІМТ- 25-30 кг/м ²)	50	173,0	144,0 – 213,0
3. Конституційно-аліментарне ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	59	301,0	242,0 – 363,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,05; P1-3<0,0001; P2-3<0,0001		
Наявна/відсутня супутня ІХС			
1.Наявна ІХС	60	275,0	194,0 – 361,0
2.Відсутня ІХС	60	195,0	146,0 – 238,0
P Mann-Whitney U test	P1-2<0,0001		
ФК стенокардії			
1.ІІ ФК	25	305,0	234,0 – 375,0
2.ІІІ ФК	35	253,0	174,0 – 333,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,23		
Стадії СН за HFSA			
1.Стадія В	43	184,0	158,0 – 233,0
2.Стадія С	77	260,0	174,0 – 332,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,0006		
ФК СН за NYHA			
1.0 ФК	42	196,5	148,0 – 252,0

2. I ФК СН	10	184,0	169,0 – 205,0
3. II ФК СН	8	186,0	138,0 – 251,5
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=1,00; P1-3=1,00; P2-3=1,00		
Наявність частої ШЕ			
1. Наявна часта ШЕ	60	275,0	194,0 – 361,0
2. Відсутня часта ШЕ	60	195,0	146,0 – 238,0
P Mann-Whitney U test	P1-2<0,0001		
Тривалість аритмологічного анамнезу в роках			
1. 1-5 років	46	267,0	172,0 – 332,0
2. > 5 років	14	204,0	171,0 – 289,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,23		
Варіант ШЕ			
1. Алгоритмія	12	277,5	203,0 – 339,0
2. Епізодична ШЕ	48	251,0	172,0 – 318,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,39		
Ефективність антигіпертензивної терапії на амбулаторному етапі			
1. Контрольована АГ	32	199,0	164,5 – 299,0
2. Неконтрольована АГ	68	230,0	166,5 – 303,5
3. Неліковані	20	245,0	165,0 – 298,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=1,00; P1-3=1,00; P2-3=1,00		
Кількість антигіпертензивних препаратів, які отримували пацієнти на амбулаторному етапі			
1. Два препарати	20	166,5	120,0 – 203,0
2. Три препарати	82	238,0	175,0 – 318,0

3. Чотири препарати	13	253,0	143,0 – 332,0
4. >Чотирьох препаратів	5	187,0	145,0 – 213,0
P Kruskal-Wallis ANOVA test	P1-2=0,001; P1-3=0,03; P1-4=1,00; P2-3=1,00; P2-4=0,96; P3-4=1,00		
Застосування окремих класів антигіпертензивних препаратів			
1. Застосовували іАПФ	82	218,0	164,0 – 279,0
2. Не застосовували	38	259,0	167,0 – 375,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,12		
1. Застосовували сартани	38	266,0	171,0 – 375,0
2. Не застосовували	82	214,0	162,0 – 279,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,07		
1. Застосовували бета-адреноблокатори	68	234,0	169,0 – 310,0
2. Не застосовували	52	203,0	161,0 – 284,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,25		
1. Застосовували тiazидні діуретики	100	239,0	174,0 – 318,0
2. Не застосовували	20	162,0	121,0 – 202,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,0003		
1. Застосовували блокатори КК	73	221,0	168,0 – 311,5
2. Не застосовували	47	222,0	163,0 – 297,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,96		
1. Застосовували антитромбоцитарні препарати	101	237,0	171,0 – 310,0
2. Не застосовували	19	195,0	143,0 – 222,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,02		

1.Застосовували статини	98	237,0	172,0 – 310,0
2.Не застосовували	22	195,0	141,0 – 234,0
P Mann-Whitney U test	P1-2=0,01		

Примітка. АГ – артеріальна гіпертензія, ІМТ – індекс маси тіла, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента, КК – кальцієві канали

Результати проведеного аналізу підтвердили думку про певну асоціацію рівня ТФР-β1 у плазмі з наявністю супутньої ІХС. Так, при наявності ІХС рівень маркера в плазмі був значно вищим, порівняно з групами без супутньої ІХС (275,0 проти 195,0 нг/мл, $p < 0,0001$). Така ж закономірність була визначена і по відношенню до діагностованої частоти симптомної ШЕ - у групах із частотою ШЕ рівень ТФР-β1 у плазмі був суттєво вищим, порівняно з пацієнтами без аритмії (275,0 проти 195,0 нг/мл, $p < 0,0001$).

Значно вищий рівень ТФР-β1 у плазмі спостерігали в пацієнтів із стадією С, порівняно зі стадією В СН за HFSA (260,0 проти 184,0 нг/мл, $p = 0,0006$), у разі використання трьох і чотирьох антигіпертензивних препаратів, порівняно з двома (238,0 і 253,0 проти 166,5 нг/мл, $p = 0,001$ і $0,03$ відповідно), у разі застосування сартанів, порівняно з їх відсутністю (266,0 проти 214,0 нг/мл, з тенденцією до достовірності $p = 0,07$), застосування тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, порівняно з їх відсутністю (239,0 проти 162,0 нг/мл, $p = 0,0003$), застосування антитромбоцитарних препаратів, порівняно з їх відсутністю (237,0 проти 195,0 нг/мл, $p = 0,02$) і застосування статинів, порівняно з їх відсутністю (237,0 проти 195,0 нг/мл, $p = 0,01$).

5.3.2. Асоціації рівня ТФР-β1 в плазмі з показниками холтерівського моніторингу ЕКГ

Дані, наведені в **табл. 5.8**, демонструють, що ВВР ТФР- β 1 в плазмі (>222 пг/мл) супроводжувався суттєвим зростанням величини ЧСС_{ніч} (70 проти 67 за 1 хв, $p=0,009$) і зменшенням величини ЦІ (1,11 проти 1,26 ум. од., $p=0,0004$). Зменшення величини останнього показника слід було пояснити недостатнім зниженням ЧСС в нічний час доби на тлі зростання симпато-адреналової активності в цих пацієнтів.

Таблиця 5.8

Показники холтерівського моніторування ЕКГ у загальній групі хворих залежно від рівня ТФР- β 1 в плазмі (в пг/мл)

Показники ХМ ЕКГ	ВНР (≤ 222 пг/мл) (n=61)	ВВР (> 222 пг/мл) (n=59)	P
ЧСС _{доб} , уд/хв	73 (67; 81)	74 (67; 83)	0,57
ЧСС _{ден} , уд/хв	81 (72; 93)	81 (72; 92)	0,66
ЧСС _{ніч} , уд/хв	67 (61; 72)	70 (65; 77)	0,009
ЦІ, ум. од.	1,26 (1,11; 1,43)	1,11 (1,07; 1,25)	0,0004
СЕ, к-ть випадків (%)	36 (59,0 %)	54 (91,5 %)	<0,0001
СЕ, к-ть/доб	501 (92; 1147)	880 (302; 1879)	0,04
Часта ШЕ, к-ть випадків (%)	23 (37,7 %)	37 (62,7 %)	0,006
ШЕ, к-ть/доб	1568 (1097; 3456)	2692 (1663; 3592)	0,03
ШЕ, к-ть/год	65 (45; 144)	112 (69; 149)	0,03
ШЕ _{політ} , к-ть випадків (%)	8 (13,1 %)	21 (35,6 %)	0,004
ШЕ _{пар} , к-ть випадків (%)	6 (9,8 %)	7 (11,9 %)	0,72
ШЕ _{пар} , к-ть/доб	2 (1; 2)	3 (2; 4)	0,28
ШТ, к-ть випадків (%)	0 (0)	4 (6,8 %)	0,04

ШТ, к-ть/добу	0	1 (1; 1)	1,00
Максимальна тривалість ШТ, с	-	4,5 (4,0; 5,5)	-

Примітки:

1. ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ЧСС_{доб}, ЧСС_{ден} і ЧСС_{ніч} – середньодобова, денна і нічна частота серцевих скорочень; ЦІ – циркадний індекс; СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; ШЕ_{пар} – парна шлуночкова екстрасистолія; ШЕ_{політ} – політопна шлуночкова екстрасистолія, ШТ – шлуночкова тахікардія;

2. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за Mann-Whitney U test, між відносними величинами (%) – за критерієм χ^2 для незалежних груп

Крім того, ВВР ТФР- β 1 в плазмі був асоційований із суттєвим зростанням аритмогенної активності міокарда шлуночків, що характеризувалось, порівняно з ВНР маркеру (≤ 222 пг/мл), зростанням випадків із зареєстрованою СЕ (91,5 % проти 59,0 %, $p < 0,0001$) і добової кількості цих екстрасистол (880 проти 501 епізодів за добу, $p = 0,04$), зростанням випадків частої ШЕ (62,7 % проти 37,7 %, $p = 0,006$) та добової і годинної кількості ШЕ (2692 проти 1568 епізодів за добу та 112 проти 65 епізодів за годину відповідно, $p = 0,03$), збільшенням випадків ШЕ_{політ} (35,6 % проти 13,1 %, $p = 0,004$) і епізодів нестійкої ШТ (6,8 % проти 0, $p = 0,04$). Останні дані демонстрували суттєвий вплив ВВР ТФР- β 1 в плазмі на формування ЕНМ як міокарда передсердь, так і шлуночків.

5.3.3. Асоціації рівня ТФР- β 1 в плазмі з наявністю супутньої ІХС і характером анатомічного ураження КА

Результати, наведені на рис. 5.19 переконливо демонструють, що ВВР ТФР- β 1 в плазмі, порівняно з ВНР чинника, асоційований зі зростанням частоти верифікованої супутньої ІХС (69,5 % проти 31,1 %, $p < 0,0001$) і навпаки.

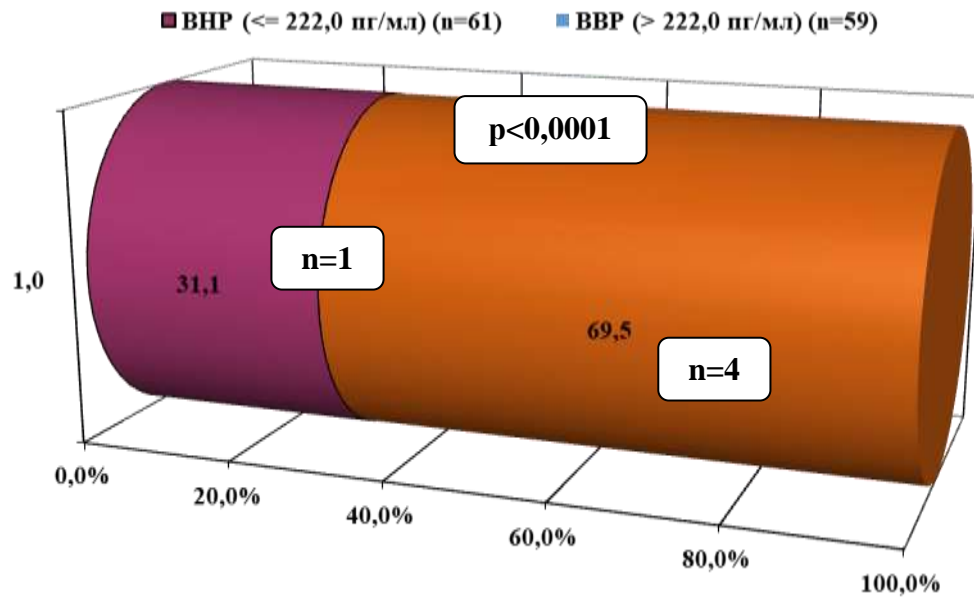


Рис. 5.19. Частота реєстрації випадків ІХС у пацієнтів з ГХ залежно від рівня ТФР-β1 в плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень ТФР-β1 в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних груп

Ця закономірність була дійсною і для визначення частоти реєстрації обструктивної ІХС за даними КВГ у групах із ВНР і ВВР ТФР-β1 в плазмі (рис. 5.20).

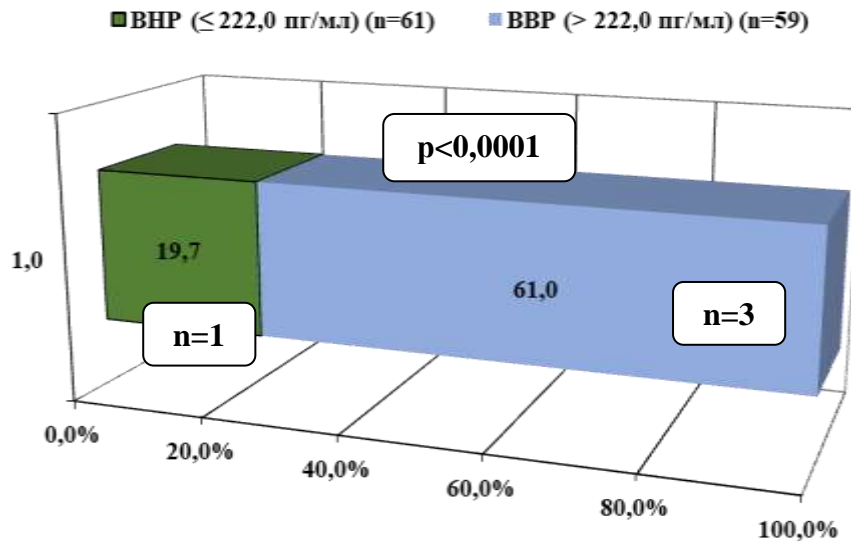


Рис. 5.20. Частота реєстрації випадків обструктивної ІХС у пацієнтів з ГХ залежно від рівня ТФР-β1 в плазмі (у %)

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень ТФР-β1 в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних груп

Так, у групі з ВВР маркера в плазмі спостерігали суттєво вищу частоту реєстрації обструктивної ІХС, порівняно з ВНР (61,0 % проти 19,7 %, $p<0,0001$).

Аналіз частоти реєстрації одно-, дво- і багатосудинних уражень коронарних судин залежно від рівня ТФР-β1 в плазмі (рис. 5.21) показав повну відсутність суттєвих розбіжностей ($p>0,50$) в характері анатомічного ураження КА в пацієнтів із ВНР і ВВР маркера. При цьому, величина сумарного балу тяжкості анатомічного ураження КА (рис. 5.22) була вищою в групі з ВВР ТФР-β1, порівняно з ВНР, що носило лише тенденцію до достовірності (3,7 проти 2,2 бали, $p=0,08$).

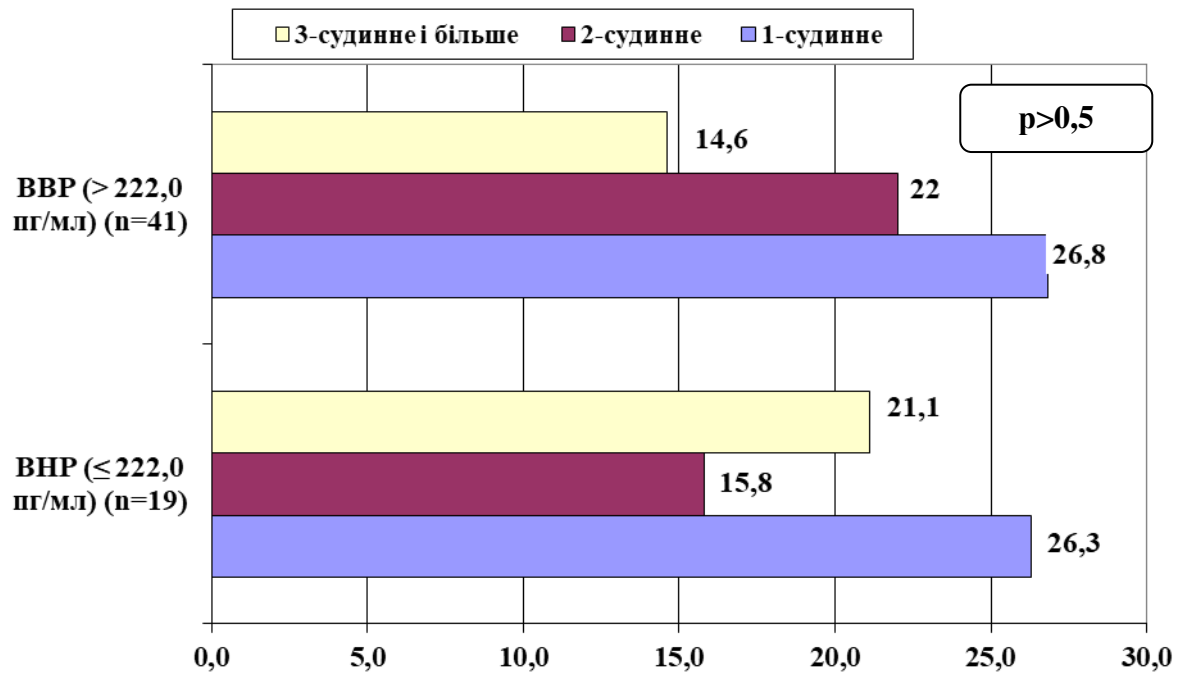


Рис. 5.21. Частота реєстрації одно-, дво- і багатосудинних уражень коронарних судин залежно від рівня ТФР- $\beta 1$ в плазмі (у %)

Примітки:

1. VHR – відносно низький і VBR – відносно високий рівень ТФР- $\beta 1$ в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних груп

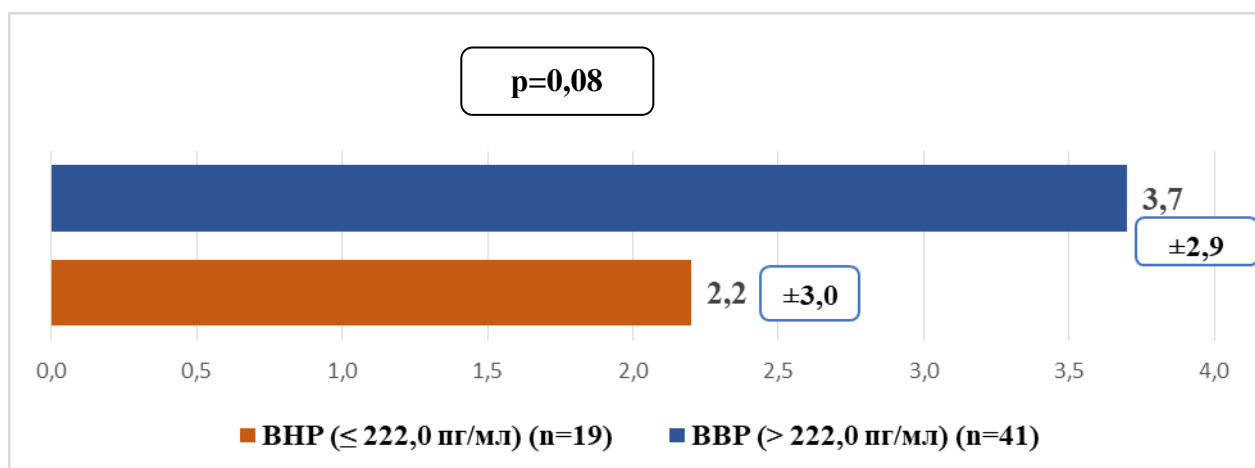


Рис. 5.22. Величина сумарного балу тяжкості анатомічного ураження коронарних артерій залежно від рівня ТФР- $\beta 1$ в плазмі

Примітки:

1. ВНР – відносно низький і ВВР – відносно високий рівень ТФР-β1 в плазмі відповідно;
2. Статистична відмінність між групами, розрахована за t-критерієм для незалежних груп

5.3.4. Асоціації рівня ТФР-β1 в плазмі з структурно-функціональним станом ЛШ за даними ЕхоКГ

Дані аналізу змін показників ЕхоКГ залежно від рівня ТФР-β1 в плазмі (табл. 5.9) показали відсутність суттєвих відмінностей між практично всіма проаналізованими показниками, за виключенням величини ВТМ, яка виявила суттєво нижчу величину саме в пацієнтів із ВВР, порівняно з ВНР біомаркеру (0,44 проти 0,46 ум. од., $p=0,04$). Останній факт свідчив про певний вплив рівня ТФР-β1 в плазмі на характер структурної геометрії ЛШ.

Таблиця 5.9

ЕхоКГ-показники в пацієнтів з ГХ залежно від рівня ТФР-β1 в плазмі (в пг/мл)

Показники ХМ ЕКГ	ВНР (≤222 пг/мл) (n=61)	ВВР (>222 пг/мл) (n=59)	P
КДР, мм	50 (48; 51)	52 (48; 54)	0,11
КСР, мм	34 (33; 37)	33 (32; 37)	0,12
КДО, мл	120 (108; 131)	129 (107; 140)	0,19

КСО, мл	47 (44; 58)	50 (44; 58)	0,64
УО, мл	77 (63; 83)	77 (70; 85)	0,09
ЛП, мм	40 (37; 42)	40 (38; 42)	0,33
ЛП/КДР	0,77 (0,75; 0,81)	0,76 (0,72; 0,80)	0,65
ТЗЛШ _д , мм	12,0 (11,0; 12,0)	12,0 (11,0; 12,0)	0,98
ТМШП _д , мм	12,0 (12,0; 12,5)	12,0 (12,0; 13,0)	0,51
іММЛШ, г/м ²	118 (116; 137)	118 (115; 129)	0,42
ВТС, ум. од.	0,46 (0,44; 0,50)	0,44 (0,42; 0,46)	0,04
dA, мм	34 (32; 36)	33 (31; 36)	0,42
dA/ЛП	0,85 (0,77; 0,97)	0,82 (0,76; 0,88)	0,17
ПШ, мм	26 (26; 27)	26 (25; 27)	0,56
ПШ/КДР	0,50 (0,48; 0,55)	0,49 (0,47; 0,54)	0,14
ФВ _{глоб} , %	60 (57; 64)	59 (57; 64)	0,28
Е/А	0,90 (0,74; 1,20)	0,83 (0,75; 0,95)	0,11

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ВНР і ВВР – відносно низький і відносно високий рівень ТФР- β1 в плазмі, КДР і КСР – кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри; КДО і КСО - кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка відповідно; УО – ударний об'єм; ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя; ТЗЛШ_д – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШП_д – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; іММЛШ – індекс маси тіла лівого шлуночка; ВТС – відносна товщина стінок лівого шлуночка; dA - діаметр аорти; ПШ – передньо-задній розмір правого шлуночка; ФВ_{глоб} – глобальна фракція викиду лівого шлуночка, розрахована за методом Сімпсона; Е/А – співвідношення швидкості раннього діастолічного руху до пізнього діастолічного руху передньої стулки мітрального клапана;

2. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за Mann-Whitney U test

Наше припущення було підтверджене наступним аналізом (рис. 5.23), який показав особливості характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ за Гауау в пацієнтів з різним рівнем ТФР- β 1 в плазмі. Так, було отримано, що в групі з ВВР маркеру, порівняно з ВНР, визначається суттєве зменшення концентричної і, відповідно, збільшення ексцентричної ГЛШ (74,6 % і 25,4 % проти 90,2 % і 9,8 %, $p=0,02$).

З іншого боку в пацієнтів з ВВР ТФР- β 1, порівняно з ВНР, реєстрували суттєво вищу частку випадків з інструментально визначеним кальцинозом АК (23,7 % проти 4,9 %, $p=0,003$) при відсутності значимих відмінностей у частоті реєстрації кальцинозу МК.

Резюме. Показано, що в пацієнтів із ГХ II стадії з/та без супутньої ІХС і частої ШЕ ($n=120$) середнє значення ТФР- β 1 в плазмі становить $238,3 \pm 97,2$ пг/мл при медіані показника 222,0 та інтерквартильному розмаху 165,5 і 303,0 пг/мл відповідно. Значення медіани показника – 222 пг/мл було взято для виділення груп з ВНР (≤ 222 пг/мл) і ВВР маркеру (>222 пг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів.

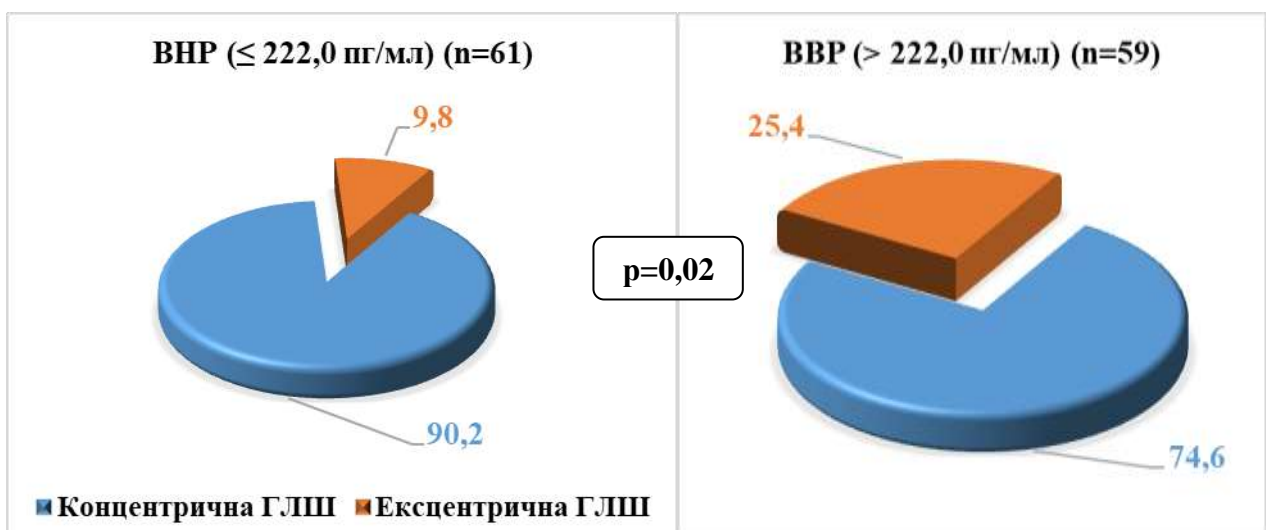


Рис. 5.23. Частота реєстрації різних типів структурно-геометричного ремоделювання ЛШ залежно від рівня ТФР- β 1 у плазмі (у %)

Примітки:

1. ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, ВНР і ВВР – відносно низький і відносно високий рівень ТФР- β 1 в плазмі відповідно;

2. Міжгрупова достовірність різниці % розрахована за критерієм χ^2 для незалежних груп

Доведено, що суттєво вищий рівень ТФР- β 1 в плазмі у загальній вибірці хворих визначається в чоловіків, порівняно з жінками, при конституційно-аліментарному ожирінні, порівняно з пацієнтами із зайвою і нормальною вагою, при наявності супутньої ІХС і частій ШЕ, порівняно без них, у разі стадії С, порівняно зі стадією В СН за HFSA, у разі використання трьох і чотирьох антигіпертензивних препаратів, порівняно з двома, у разі застосування сартанів, тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, антитромбоцитарних препаратів і статинів, порівняно без них.

З'ясовано, що ВВР ТФР- β 1 в плазмі (>222 пг/мл) асоційований із суттєвим зростанням величини ЧСС_{ніч} і зменшенням величини ЦЦ, а також із суттєвим зростанням випадків із зареєстрованою СЕ і добовою кількістю цих екстрасистол, зростанням випадків частій ШЕ, добової і годинної кількості ШЕ, збільшенням випадків ШЕ_{політ} та епізодів нестійкої ШТ за даними ХМ ЕКГ.

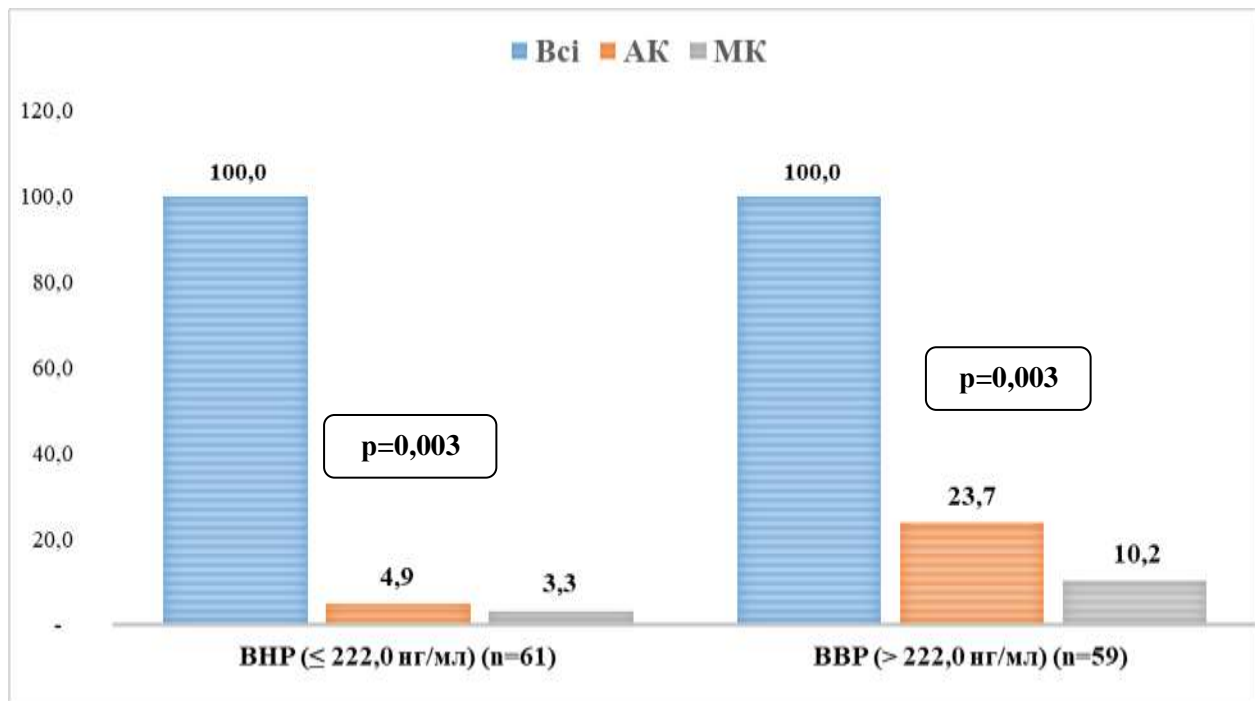


Рис. 5.24. Частота реєстрації кальцифікації аортального і мітрального клапанів залежно від рівня ТФР-β1 в плазмі (у %)

Примітки:

1. АК – аортальний клапан; МК – мітральний клапан, ВНР і ВВР – відносно низький і високий рівні ТФР-β1 в плазмі відповідно;
2. Позначена суттєва міжгрупова різниця %, розрахована за критерієм χ^2 для незалежних груп

Продемонстровано, що рівень ТФР-β1 >222 пг/мл асоційований зі зростанням частоти верифікованої супутньої ІХС і обструктивної ІХС, а також тенденцією до більш тяжких уражень КА за даними КВГ.

Доведено, що рівень ТФР-β1 >222 пг/мл асоційований зі зменшенням величини ВТМ, суттєвим зменшенням випадків концентричної і, відповідно, збільшенням - ексцентричної ГЛШ, а також збільшенням випадків з інструментально визначеним кальцинозом АК за даними ЕхоКГ.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [25, 154-157, 159].

РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ РІЗНИХ РІВНЯХ НЕЙРОГОРМОНІВ У ПЛАЗМІ, МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕЛЕКТРИЧНОЇ НЕСТАБІЛЬНОСТІ МІОКАРДА ШЛУНОЧКІВ

Клінічні фенотипи пацієнтів з ГХ і різним рівнем альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1 у плазмі визначали за допомогою дискримінантного аналізу (“*Discriminant analysis*”), який є ефективним статистичним інструментом для рішення задач класифікації та діагностики в медицині. У якості вихідного параметру аналізу був взятий рівень нейрогормону в балах, де 1 бал – ВНР і 2 бали – ВВР гормону для вивченої популяції хворих із ГХ II ступеня.

До проведення дискримінантного аналізу методом рангової кореляції Спірмена була здійснена попередня «фільтрація» клінічних та інструментальних показників ($n=76$) з метою визначення їх асоціацій з рівнем нейрогормону в плазмі. Показники, які визначали статистичну значиму ($p<0,05$) рангову кореляцію з концентрацією нейрогормону в плазмі були включені в подальший дискримінантний аналіз.

Основними етапами дискримінантного аналізу були:

1) визначення лінійної дискримінантної моделі (рівняння лінійної дискримінантної функції) і незалежних змінних моделі. При цьому за допомогою прямого покрокового методу (*forward sterwise*) в модель включали лише найбільш інформативні та найменш залежні одне від одного змінні;

2) коефіцієнти лінійних дискримінантних функцій для кожного із значень залежного чинника (у нашому випадку рівня нейрогормону в плазмі);

3) класифікаційна матриця як основний результат дискримінантного аналізу, яка дозволяла визначати інформативність даної моделі.

У розд. 6.1 наведений детальний опис статистичної процедури дискримінантного аналізу на прикладі концентрації альдостерону в плазмі.

6.1. Клінічний фенотип пацієнтів з ГХ II стадії при різних концентраціях альдостерону в плазмі

У табл. 6.1 показаний 1 етап аналізу – визначення *статистично значимих* асоціацій різних клінічних і інструментальних показників з рівнем альдостерону (в пг/мл) у плазмі.

Таблиця 6.1

Асоціації різних клінічних та інструментальних показників з рівнем альдостерону в плазмі (результати рангової кореляції Спірмена)

Клінічні і інструментальні показники	Spearman R	p-value
Наявність супутньої ІХС, верифікованої за даними КВГ у балах, де 1 бал – наявна і 0 балів – відсутня	0,38	0,00002
Вік, роки	0,54	<0,00001
Наявність ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²) в балах, де 1 бал – наявне і 0 балів – відсутнє	0,22	0,02
ФК стенокардії в балах, де 2 бали – II ФК і 3 бали – III ФК відповідно	0,39	0,00002
Стадія СН за HFSA в балах, де 1 бал – стадія B і 2 бали – стадія C відповідно	0,24	0,01
Тривалість АГ, роки	0,53	<0,00001
Тривалість ІХС (стенокардії), роки	0,39	0,00001
Тривалість ШЕ (у разі частоті), роки	0,25	0,008

ХЛ ЛПНГ, ммоль/л	0,32	0,0006
Наявність кальцифікації АК за даними ЕхоКГ у балах, де 1 бал – наявне і 0 балів – відсутнє	0,23	0,01
Сумарний бал ураження КА за даними КВГ, який розраховували як суму ураження всіх КА, де субоклюзія – 1 бал і оклюзія КА – 2 бали	0,30	0,02
Наявність обструктивної ІХС за даними КВГ в балах, де 1 бал – наявна, 0 балів - відсутня	0,30	0,02
Середньо-нічна ЧСС за 1 хв за даними ХМ ЕКГ	0,23	0,01
Величина ЦІ в ум. од. за даними ХМ ЕКГ	-0,27	0,004
Добова кількість СВЕ за даними ХМ ЕКГ	0,22	0,04
Застосування іАПФ на амбулаторному етапі в балах, де 0 балів – не використовувались, 1 бал – використовувались	-0,21	0,02
Застосування антитромбоцитарних препаратів на амбулаторному етапі в балах, де 0 балів – не використовувались, 1 бал - використовувались	0,47	<0,00001
Застосування статинів на амбулаторному етапі в балах, де 0 балів – не використовувались, 1 бал – використовувались	0,50	<0,00001
Гал-3, нг/мл	0,43	<0,00001
ТФР-β1, пг/мл	0,34	0,0001

Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця, КВГ – коронарорентрикулографія, ІМТ – індекс маси тіла, ФК – функціональний клас, стадія СН за HFSA – стадія хронічної серцевої недостатності за Американським товариством із серцевої недостатності (Heart Failure Society of America, HFSA), АГ – артеріальна гіпертензія, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ХЛ ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, АК – аортальний клапан, КА – коронарна артерія, ЧСС – частота серцевих скорочень, ХМ ЕКГ – холтерівське

моніторингу електрокардіографії, СВЕ – суправентрикулярна екстрасистолія, іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента, ТФР- β 1 – трансформуючий фактор росту бета-1

Отже, дані наведеної таблиці демонструють цілу низку показників, асоційованих з концентрацією альдостерону в плазмі: вік пацієнтів ($R=0,54$; $p<0,00001$); наявність конституційно-аліментарного ожиріння ($R=0,22$; $p=0,02$); наявність ІХС ($R=0,38$; $p=0,00002$), обструктивної ІХС ($R=0,30$; $p=0,02$) і сумарний бал ураження КА за даними КВГ ($R=0,30$; $p=0,02$); ФК стенокардії ($R=0,39$; $p=0,00002$); стадія СН за HFSA ($R=0,24$; $p=0,01$); тривалість АГ ($R=0,53$; $p<0,00001$), КХС ($R=0,39$; $p=0,00001$) і частоти ШЕ у роках ($R=0,25$; $p=0,008$); рівень ХЛ ЛПНГ ($R=0,32$; $p=0,0006$); наявність кальцифікації АК за даними ЕхоКГ ($R=0,23$; $p=0,01$); величина ЧСС_{ніч} ($R=0,23$; $p=0,01$), ЦІ ($R=-0,27$; $p=0,004$) і добова кількість СЕ за даними ХМ ЕКГ ($R=0,22$; $p=0,04$); застосування іАПФ ($R=-0,21$; $p=0,02$), атитромбоцитарних препаратів ($R=0,47$; $p<0,00001$) і статинів ($R=0,50$; $p<0,00001$) на амбулаторному етапі лікування та рівень гал-3 в нг/мл ($R=0,43$; $p<0,00001$) і ТФР- β 1 в пг/мл у плазмі ($R=0,34$; $p=0,0001$). Отримані дані свідчать про доволі широкий спектр патофізіологічних ефектів альдостерону, з одного боку, і про не високий ранговий кореляційний зв'язок рівня альдостерону з іншими визначеними нейрогормонами: гал-3 і ТФР- β 1, з іншого.

Спостерігається, що, серед всіх, лише два показники мали зворотний кореляційний зв'язок з рівнем альдостерону в плазмі – величина ЦІ і застосування іАПФ на амбулаторному етапі лікування. Останнє демонструвало, що підвищення рівня нейрогормону слід було очікувати у разі зменшення величини ЦІ та при відсутності застосування іАПФ на амбулаторному етапі, та навпаки.

Методом покрокового відбору показників (forward sterwise) була сформована дискримінантна модель, яка складалась з найбільш інформативних змінних (рис. 6.1). У модель свідомо не включали гал-3 і ТФР- β 1, оскільки вони не передбачались як характеристики клінічного портрету пацієнтів. У загальному

звертає увагу, що модель мала високу статистичну інформативність - $Wilks' Lambda = 0,65$; F (критерій Фішера) = 15,3 при належному рівні 4,1 і p для моделі $< 0,00001$.

Так, згідно отриманих даних у лінійну дискримінантну модель, яка описувала клінічний портрет пацієнтів з різним рівнем альдостерону увійшло чотири найбільш інформативні показники: вік у роках ($Wilks' Lambda = 0,77$; $F=20,0$; $p=0,00002$), ФК стенокардії в балах ($Wilks' Lambda = 0,68$; $F=5,7$; $p=0,02$), тривалість ШЕ (у разі частої) у роках ($Wilks' Lambda = 0,71$; $F=9,8$; $p=0,002$) і наявність конституційно-аліментарного ожиріння в балах ($Wilks' Lambda = 0,72$; $F=11,3$; $p=0,001$).

Discriminant Function Analysis Summary (Шушковська_модел_1)						
No. of vars in model: 4; Grouping: Альд_групи (2 grps)						
Wilks' Lambda: ,65232 approx. F (4,115)=15,324 p< ,0000						
N=120	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,115)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Вік (роки)	0,766032	0,851556	20,04689	0,000018	0,861635	0,138365
Стенокардія (2;3)	0,684552	0,952913	5,68255	0,018772	0,861776	0,138224
Тривалість аритмії (р.)	0,708146	0,921165	9,84192	0,002167	0,927718	0,072282
Ожиріння	0,716602	0,910295	11,33267	0,001036	0,933738	0,066262

Рис. 6.1. Незалежні змінні дискримінантної моделі клінічного фенотипу різних рівней альдостерону в плазмі (продукт програми STATISTICA v.12)

Спостерігалось, що найбільш інформативними серед змінних моделі (згідно величини критерія Фішера – F-remove) були вік пацієнтів ($F=20,04$) і наявність ожиріння ($F=11,33$). Попередньо слід було думати, що клінічний фенотип пацієнтів із ГХ II стадії і різним рівнем альдостерону в плазмі визначають, насамперед, вік пацієнтів і величина ІМТ, і, в меншій мірі, ФК супутньої стенокардії та тривалість ШЕ в роках.

Рис. 6.2 показує результати другого етапу дискримінантного аналізу з розрахунком коефіцієнтів незалежних змінних для дискримінантних рівнянь різного рівня альдостерону – перше – для ВНР (≤ 153 пг/мл) і друге – для ВВР (> 153 пг/мл) відповідно.

Згідно отриманих даних, для описання ВНР (на рис. – G_1:1) слід використовувати наступне рівняння - **ВНР альдостерону** = $-20,60 + 0,73 * \text{Вік (роки)} - 1,03 * \text{ФК стенокардії (0 або 2 або 3)} + 0,40 * \text{тривалість аритмії (роки)} + 4,20 * \text{наявність ожиріння (1 або 0)}$. У свою чергу для ВВР (G_2:2) дискримінантне рівняння вигляділо наступним чином - **ВВР альдостерону** = $-28,84 + 0,85 * \text{Вік (роки)} - 0,57 * \text{ФК стенокардії (0 або 2 або 3)} + 0,66 * \text{тривалість аритмії (роки)} + 5,74 * \text{наявність ожиріння (1 або 0)}$.

Variable	Classification Functions; group	
	G_1:1 p=,50000	G_2:2 p=,50000
Вік (роки)	0,7338	0,8462
Стенокардія (2;3)	-1,0296	-0,5745
Тривалість аритмії (р.)	0,3988	0,6635
Ожиріння	4,1967	5,7432
Constant	-20,5975	-28,8388

Рис. 6.2. Коефіцієнти лінійних дискримінантних функцій для рівнянь відносно низького і високого рівня альдостерону в плазмі (*продукт програми STATISTICA v.12*)

Для прикладу розрахунку рівня альдостерону в конкретному випадку. Пацієнт М., 51 рік, чоловік з ГХ II стадії без супутньої ІХС (доведено стрес-тестом) і частою ШЕ (верифіковано за даними ХМ ЕКГ – 11875 епізодів ШЕ за добу). Додатково виявлено, що пацієнт має ожиріння ($\text{ІМТ} = 35,9 \text{ кг/м}^2$),

тривалість ШЕ, яку пацієнт суб'єктивно відчуває як перебої в роботі серця біля 9 років. Підставляємо дані в два рівняння:

$$\text{ВНР альдостерону} = -20,60 + 0,73 * 51 - 1,03 * 0 + 0,40 * 9 + 4,20 * 1 = 24,43$$

$$\text{ВВР альдостерону} = -28,84 + 0,85 * 51 - 0,57 * 0 + 0,66 * 9 + 5,74 * 1 = 26,19$$

Ураховуючи, що значення для другого рівняння було більшим, ніж першого (ВВР > ВНР), пацієнта слід було віднести до групи G_2:2, а тоб до профілю з ВВР альдостерону в плазмі (>153 пг/мл). Фактичний рівень альдостерону в плазмі нашого пацієнта склав – **164 пг/мл**, що відповідало нашим розрахункам.

І, накінець, останнім і головним етапом дискримінантного аналізу було визначення інформативності отриманої моделі за допомогою оцінки класифікаційної матриці (рис. 6.3).

Group	Percent Correct	G_1:1 p=,50000	G_2:2 p=,50000
G 1:1	71,66666	43	17
G 2:2	80,00000	12	48
Total	75,83334	55	65

Рис.6.3. Класифікаційна матриця з визначенням інформативності дискримінантної моделі (продукт програми STATISTICA v.12)

Так, згідно отриманих даних, правильний прогноз для пацієнтів із ВНР альдостерону склав 71,7 % (43 - вірних і 17 – хибних, $43/(43+17) = 0,7166$), в той час як для пацієнтів із ВВР він був значно вищим і досягнув 80,0 % (48 – вірних і

12 – хибних). Середня інформативність вірного прогнозу для любого рівня альдостерону склала 75,8 %.

У **табл. 6.2** наведені клінічні фенотипи пацієнтів із ГХ II стадії і ВВР рівнем альдостерону (>153 пг/мл) (саме цей рівень і представляв найбільший інтерес в клінічному аспекті) з урахуванням всіх змінних отриманої дискримінантної моделі.

Результати відповідної табл. отримані методом послідовної підстановки даних в дискримінантні рівняння при умові, що значення ВВР > ВНР. Отже, якщо враховувати лише вік пацієнтів із ГХ II стадії при відсутності у них супутніх ІХС, ШЕ і ожиріння, то мінімальне значення показника складає 69 років. Зрозуміло, що при збільшенні віку пацієнтів (>69 років) суттєво зростають шанси ВВР альдостерону в плазмі, і навпаки. Натомість, у пацієнтів із ГХ II стадії без супутніх ІХС, ШЕ і ожиріння молодших 69 років очікуваний рівень альдостерону в плазмі повинен бути <153 пг/мл.

Таблиця 6.2

**Клінічні фенотипи пацієнтів з ГХ і рівнем альдостерону
> 153 пг/мл в плазмі**

Мінімальний вік, роки	Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	Супутня ІХС (стенокардія II-III ФК)	Тривалість ШЕ в роках
69 років	-	-	-
55 років	Так	-	-
62 роки	-	2 ФК	-
57 років	-	3 ФК	-
67 років	-	-	1 рік
65 років	-	-	2 роки
63 роки	-	-	3 роки

61 років	-	-	4 роки
48 років	-	-	10 років
49 років	Так	2 ФК	-
45 років	Так	3 ФК	-
46 років	Так	2 ФК	1 рік
44 років	Так	2 ФК	2 роки
42 років	Так	2 ФК	3 роки
40 років	Так	2 ФК	4 роки
43 роки	Так	3 ФК	1 рік
41 роки	Так	3 ФК	2 роки
38 років	Так	3 ФК	3 роки
36 років	Так	3 ФК	4 роки
<i>23 роки</i>	<i>Так</i>	<i>3 ФК</i>	<i>10 років</i>

У разі наявності в пацієнта з ГХ II стадії супутнього ожиріння його мінімальний вік зменшується до 55 років. Це демонструє досить потужний вплив ожиріння на рівень альдостерону в плазмі – мінімальний вік цих пацієнтів зменшується на 14 років, порівняно з пацієнтами, які не мають ожиріння. У свою чергу, супутня ІХС, а саме - стенокардія II ФК, зменшує мінімальний вік пацієнтів на 7 років (мінімальний вік - 62 роки), а більш тяжкий варіант стенокардії (III ФК) – на 12 років (57 років).

Звертає увагу, що в пацієнтів із ГХ II стадії при наявності частої ШЕ і збільшення тривалості аритмічного анамнезу на 1 рік вік пацієнтів, у яких очікується ВВР альдостерону, зменшується на 2 роки. Так, при наявності ШЕ упродовж 1 року мінімальний вік пацієнтів складає 67 років, упродовж двох років – 65, трьох – 63 і чотирьох – 61 рік. Якщо умовно взяти термін наявності частої ШЕ біля 10 років, то мінімальний вік пацієнтів із ВВР альдостерону буде складати

48 років. Така закономірність проявляється і у разі наявності супутнього ожиріння та ІХС.

Отже, можливо сказати що ВВР альдостерону >153 пг/мл у пацієнтів із ГХ II стадії при відсутності у них ожиріння, ІХС і частої ШЕ передбачається у віці 69 років і старше. Наявні супутні перераховані стани суттєво зменшують вік пацієнтів, у яких діагностується ВВР нейрогормону: ожиріння - на 14 років, супутня стенокардія II ФК - на 7, а III ФК – на 12 років та часта ШЕ - у залежності від тривалості аритмічного анамнезу (1 рік аритмії зменшує вік пацієнтів на 2 роки).

Практичний вихід визначення ВВР альдостерону в пацієнтів із ГХ II стадії ставить перспективу розширення показів до використання АМР у лікуванні цих пацієнтів.

6.2. Клінічний фенотип пацієнтів з ГХ II стадії при різних концентраціях гал-3 в плазмі

У наступних розділах 6.2-6.3 дисертації для визначення клінічного фенотипу пацієнтів використовували методику детально описану в розділі 6.1, у подальшому сурогатні етапи аналізу та їх результати не наводились нами свідомо. Безумовний інтерес для нас представили лише результати рангового кореляційного аналізу Спірмена між різними нейрогормонами, які показали, що рівень гал-3, як було показано раніше, мав слабкий кореляційний зв'язок із рівнем альдостерону в плазмі ($R=0,43$, $p<0,0001$) і досить потужний - з рівнем ТФР- β 1 ($R=0,83$, $p<0,0001$). Останнє свідчило про доволі тісний патофізіологічний зв'язок між гал-3 і ТФР- β 1 у пацієнтів із ГХ II стадії.

На рис. 6.4 відображені результати основних етапів дискримінантного аналізу проведеного для рівня гал-3 в плазмі в балах (1 бал - $\leq 2,5$ нг/мл і 2 бали - $>2,5$ нг/мл відповідно).

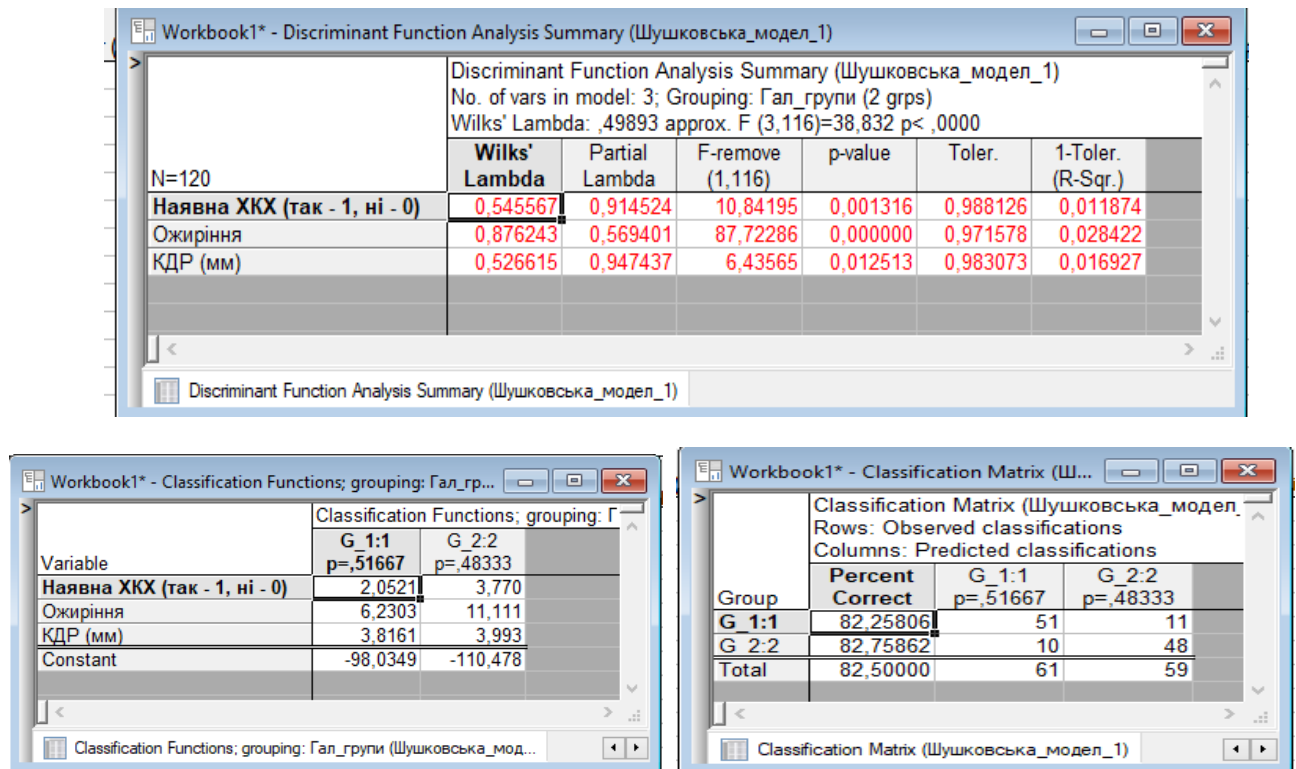


Рис. 6.4. Основні етапи дискримінантного аналізу рівня гал-3 в плазмі (продукт програми STATISTICA v.12)

Так, згідно даних рис. 6.4, у лінійну дискримінантну модель, яка описувала клінічний фенотип пацієнтів із різним рівнем гал-3 увійшло три найбільш інформативні показники: верифікована інструментально ІХС ($Wilks' \Lambda = 0,55$; $F=10,85$; $p=0,001$), наявне конституційно-аліментарне ожиріння (при умові ІМТ >30 кг/м²) в балах ($Wilks' \Lambda = 0,88$; $F=87,72$; $p<0,00001$) та величина КДР ЛШ, визначеного за даними ЕхоКГ у мм ($Wilks' \Lambda = 0,53$; $F=6,44$; $p=0,01$). Спостерігалось, що найбільш інформативними серед них були ожиріння ($F=87,72$) і верифікована ІХС ($F=10,85$). Попередньо, слід було думати, що клінічний портрет ВВР гал-3 у плазмі в пацієнтів із ГХ II стадії визначають, насамперед, наявність ожиріння та ІХС. Звертає увагу той факт, що рівні гал-3 і альдостерону в плазмі мають практично однакові складові клінічних фенотипів, де, насамперед, як прояв системного атеросклерозу виступає ІХС і, як прояв системних метаболічних порушень – аліментарно-конституційне ожиріння. Цей факт вкотре підкреслює тісні патофізіологічні зв'язки цих чинників у патогенезі ГХ.

Результати другого етапу дискримінантного аналізу з розрахунком коефіцієнтів незалежних змінних для дискримінантних рівнянь різного рівня гал-3 (для ВНР - $\leq 2,5$ і ВВР - $> 2,5$ нг/мл відповідно) свідчили, що для характеристики ВНР (на рис. – G_1:1) слід використовувати рівняння - **ВНР гал-3** = $-98,03 + 2,05 * \text{наявна ІХС (1 або 0)} + 6,23 * \text{ожиріння (0 або 1)} + 3,82 * \text{КДР (мм)}$ і для **ВВР гал-3** = $-110,48 + 3,77 * \text{наявна ІХС (1 або 0)} + 11,11 * \text{ожиріння (0 або 1)} + 3,99 * \text{КДР (мм)}$ відповідно.

Визначення інформативності отриманої дискримінантної моделі за допомогою оцінки класифікаційної матриці демонструвало, що правильний прогноз для пацієнтів з ВНР гал-3 був доволі високий і склав 82,3 % та для пацієнтів з ВВР - 82,8 %. Середня інформативність вірного прогнозу для будь-якого рівня гал-3 – 82,5 %.

У **табл. 6.3** наведені клінічні фенотипи пацієнтів із ГХ II стадії і ВВР гал-3 у плазмі ($> 2,5$ нг/мл). Дані таблиці демонструють, що аліментарно-конституційне ожиріння і супутня ІХС (навіть у комбінації) не можуть використовуватись як незалежні змінні моделі портрету ВВР гал-3 у плазмі без урахування величини КДР ЛШ (унаслідок специфіки отриманого дискримінантного рівняння з великими негативними значеннями вільних коефіцієнтів). У свою чергу, величина КДР ≥ 74 мм може бути окремим критерієм портрету пацієнтів із ВВР гал-3.

Таблиця 6.3

Клінічні фенотипи пацієнтів з ГХ II стадії і рівнем гал-3

$> 2,5$ нг/мл в плазмі

Наявна ІХС	Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	Мінімальний КДР, мм
Так	-	-
-	Так	-
-	-	≥ 74

<i>Так</i>	<i>Так</i>	-
Так	-	≥ 64
-	Так	≥ 50
Так	Так	≥ 40

Клінічним фенотипом пацієнтів із ВВР гал-3 у пацієнтів із ГХ II стадії може бути супутня верифікована ІХС у разі КДР ЛШ ≥ 64 мм та супутнє абдомінальне ожиріння при КДР ЛШ ≥ 50 мм. При поєднанні у пацієнтів із ГХ II стадії супутніх КХС і ожиріння величина КДР ЛШ розрахована за отриманим дискримінантним рівнянням складає ≥ 40 мм.

6.3. Клінічний фенотип пацієнтів з ГХ II стадії при різних концентраціях ТФР- β 1 в плазмі

Рис. 6.5 демонструє результати основних етапів дискримінантного аналізу проведеного для рівня ТФР- β 1 в плазмі в балах (1 бал - ≤ 222 пг/мл і 2 бали - > 222 пг/мл відповідно).

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,77)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
N=81						
Ожиріння	0,813461	0,614691	48,26613	0,000000	0,917173	0,082828
Стенокардія (2;3)	0,615542	0,812336	17,78833	0,000067	0,945533	0,054467
VE (к-ть за добу)	0,548384	0,911819	7,44656	0,007871	0,953493	0,046507

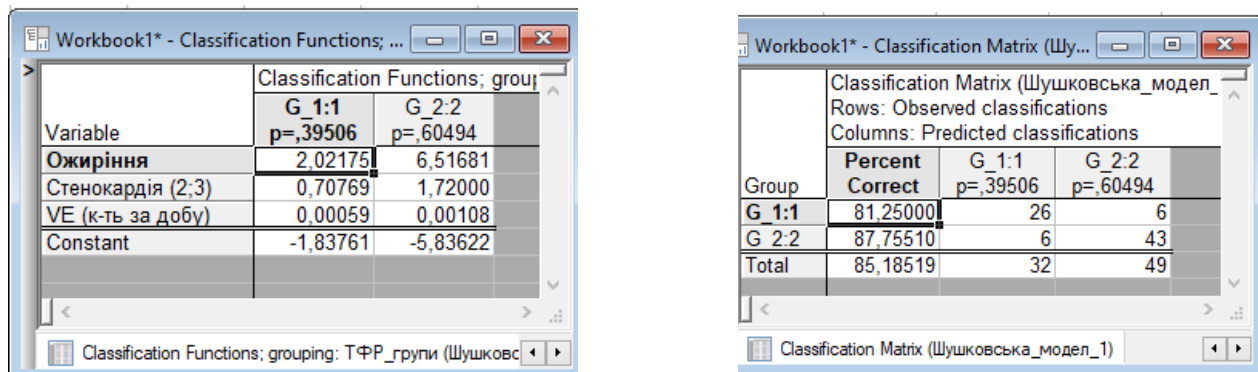


Рис. 6.5. Основні етапи дискримінантного аналізу рівня ТФР- β 1 в плазмі (продукт програми STATISTICA v.12)

Спостерігали, що як і в попередніх дискримінантних моделях, найбільш інформативними чинниками, що характеризували рівень ТФР- β 1 в плазмі вкотре виявились: наявність аліментарно-конституційного ожиріння в балах (0 або 1) (*Wilks' Lambda* = 0,81; *F*=48,26; *p*<0,00001) і ФК стенокардії в балах (2 або 3) (*Wilks' Lambda* = 0,62; *F*=17,79; *p*=0,00007). Крім того, принципово новою незалежною змінною, яка увійшла в отриману модель, була добова кількість ШЕ, визначених за даними ХМ ЕКГ (*Wilks' Lambda* = 0,55; *F*=7,45; *p*=0,008). Остання змінна чітко демонструвала, що рівень ТФР- β 1 в плазмі в пацієнтів із ГХ II стадії, в певній мірі, визначає аритмогенну активність шлуночків.

Таким чином, неможливо було заперечити той факт, що клінічний портрет ВВР ТФР- β 1 у плазмі в пацієнтів із ГХ II стадії визначають, у більшій мірі, наявність ожиріння і ФК супутньої стенокардії, і в меншій мірі, аритмогенна активність міокарда ЛШ, що характеризується частою ШЕ на ЕКГ.

Результати другого етапу дискримінантного аналізу з розрахунком коефіцієнтів незалежних змінних для дискримінантних рівнянь різного рівня ТФР- β 1 в плазмі (для ВНР - ≤ 222 і ВВР - > 222 пг/мл відповідно) свідчили, що для ВНР (на рис. – G_1:1) нейрогормону слід використовувати рівняння - **ВНР ТФР- β 1** = -1,84 + 2,02 * ожиріння (0 або 1) + 0,71 * ФК стенокардії (2 або 3) +

$0,0006 * \text{ШЕ доб} \text{ і для ВВР ТФР-}\beta\mathbf{1} = -5,83 + 6,52 * \text{ожиріння (0 або 1)} + 1,72 * \text{ФК стенокардії (2 або 3)} + 0,001 * \text{ШЕ доб}$ відповідно.

Визначення інформативності отриманої дискримінантної моделі за допомогою оцінки класифікаційної матриці демонструвало, що правильний прогноз для пацієнтів із ВВР ТФР- $\beta\mathbf{1}$ склав 81,3 %, в той час як для пацієнтів із ВВР нейрогормону він був дещо вищим - 87,8 %. Середня інформативність вірного прогнозу для любого рівня ТФР- $\beta\mathbf{1}$ – 85,2 %.

У **табл. 6.4** наведені клінічні фенотипи пацієнтів із ГХ II стадії і ВВР ТФР- $\beta\mathbf{1}$ у плазмі (>222 пг/мл).

Таблиця 6.4

Клінічні фенотипи пацієнтів з ГХ II стадії і рівнем ТФР- $\beta\mathbf{1}$ >222 пг/мл у плазмі

Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	ФК стенокардії	Мінімальна кількість ШЕ за добу
Так	-	-
-	<i>II ФК</i>	-
-	<i>III ФК</i>	-
-	-	10 000
Так	II ФК	-
Так	III ФК	-
-	II ФК	5000
-	III ФК	2500

Згідно отриманих даних, у всіх пацієнтів із ГХ II стадії і супутнім ожирінням навіть при відсутності ІХС і частій ШЕ очікується ВВР ТФР- $\beta\mathbf{1}$ у плазмі. Натомість, поєднання ГХ II стадії та ІХС стенокардії II-III ФК не може

використовуватись для фенотипу ВВР нейрогормону. Використання ФК стенокардії гарантує ВВР ТФР- β 1 у плазмі лише у разі поєднання з іншими змінними моделі – безперечно, з ожирінням і частою ШЕ. При цьому, при наявності II ФК стенокардії мінімальна кількість ШЕ за добу складає 5000, в той час як при III ФК – 2500 епізодів ШЕ за добу. Звертає увагу, що наявність супутньої частоті ШЕ як незалежного чинника портрету ВВР ТФР- β 1 у плазмі можливо лише у разі > 10000 епізодів ШЕ за добу.

6.4. Можливості прогнозування та незалежні предиктори ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ II стадії

У попередніх розділах дисертації нами акцентувалась увага на тому, що в якості провідної ознаки ЕНМ шлуночків може виступати часта ШЕ (>30 епізодів за 1 год), а також інша ектопічна шлуночкова активність (поліморфні, групові та парні ШЕ, короткі епізоди або нестійка ШТ). З точки зору патофізіології ЕНМ демонструє порушення («хаотичність», «гетерогенність») реполяризації міокарда шлуночків і його готовність до реалізації механізму «re-entry» та розвитку різного шлуночкового ектопізму. Останнє, як правило, є проявом незворотної структурної перебудови міокарда шлуночків у вигляді утворення вогнищ фіброзу/склерозу та інших змін, що і складає умови для гетерогенності проведення імпульсу по міокарду.

Визначення незалежних предикторів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ II стадії проводили за допомогою методу *логістичної регресії (статистичний модуль Nonlinear Estimation: Logistic Regression (Logit))*, який дозволяє, насамперед, аналізувати бінарні показники та розраховувати ВШП для окремих чинників по відношенню до вихідного параметру. У якості вихідного параметру нашого аналізу був взятий бінарний показник (0 або 1), який характеризував наявність чи відсутність у пацієнтів ознак ЕНМ (ознаки наведені вище). У

табл. 6.5 наведені результати логістичної регресії і виділені незалежні предиктори ЕНМ.

Таблиця 6.5

Незалежні предиктори ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ II стадії (результати логістичної регресії)

Незалежні предиктори	Odds ratio (-95 % CL; +95 % CL)	p-value
Сумарний бал ураження КА за даними КВГ ≥ 5 балів (1 або 0)	9,8 (6,9; 17,5)	0,00001
Рівень альдостерону ≥ 225 пг/мл (1 або 0)	5,8 (1,5; 11,6)	0,008
Рівень гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (1 або 0)	4,7 (1,4; 12,2)	0,01
Рівень ТФР- $\beta 1 \geq 275$ пг/мл (1 або 0)	2,4 (1,2; 5,4)	0,03

Примітки:

1. АГ – артеріальна гіпертензія, КА – коронарна ратерія, КВГ – коронаровентрикулографія, ТФР- $\beta 1$ – трансформуючий фактор росту бета-1;

2. Odds ratio (-95 % CL; +95 % CL) – відношення шансів подій (довірчий інтервал -95 %; +95 %)

Наведені в табл. 6.5 дані свідчать, що в якості незалежних предикторів розвитку ЕНМ шлуночків слід було розглядати сумарний бал ураження КА ≥ 5 балів (ВШП – 9,8 (6,9; 17,5), $p=0,00001$) – показник розраховувався за даними КВГ як сума уражених сегментів, де субоклюзія сегмента – 1 бал і оклюзія – 2 бали відповідно, а також рівні біомаркерів: альдостерон ≥ 225 пг/мл (ВШП – 5,8 (1,5; 11,6), $p=0,008$), гал-3 $> 3,7$ нг/мл (ВШП – 4,7 (1,4; 12,2), $p=0,01$) і ТФР- $\beta 1 \geq 275$ пг/мл (ВШП – 2,4 (1,2; 5,4), $p=0,03$).

Усі показники, які були взяті в логіт-регресійний аналіз, попередньо аналізувались нами у трьох значеннях – ≥ 25 -го і ≥ 75 -го персантилю та \geq медіани

для кожного показника, які розраховувались для когорти пацієнтів із частою ШЕ (n=60). Так, для сумарного балу ураження КА – ці значення склали $\geq 3,0$ і $\geq 7,0$, $\geq 5,0$ балів; для альдостерону - ≥ 135 і ≥ 225 , ≥ 183 пг/мл; для гал-3 - $\geq 1,9$ і $\geq 3,7$, $\geq 2,7$ нг/мл та для ТФР- $\beta 1$ - ≥ 194 і ≥ 361 , ≥ 275 пг/мл відповідно (розрахунки наведені у розд. 5.1-5.3, табл. 5.1, 5.4 і 5.7). Слід звернути увагу, що в якості незалежних предикторів були взяті саме ті значення показників, які виявили найбільш потужний логіт-регресійний зв'язок з вихідним параметром (аналізувалась величина критерію χ^2).

Отже, слід було думати, що у разі сумарного балу ураження КА ≥ 5 балів шанси розвитку ЕНМ підвищуються в 9,8 разів, порівняно з пацієнтами, у яких цей показник < 5 балів. Шанси розвитку ЕНМ зростають в 5,8 разів у разі концентрації альдостерону в плазмі ≥ 225 пг/мл, порівняно з тими, у кого рівень маркера становить < 225 пг/мл; у 4,7 рази - в разі концентрації гал-3 у плазмі $\geq 3,7$ нг/мл, порівняно з тими, у кого рівень маркера становить $< 3,7$ нг/мл та в 2,4 рази у разі рівня ТФР- $\beta 1$ у плазмі ≥ 275 пг/мл, порівняно з тими, в кого цей рівень склав < 275 пг/мл.

Далі був проведений аналіз ефективності прогнозування ЕНМ шлуночків за допомогою незалежних предикторів (рис. 6.6). Для цього були розраховані чутливість і специфічність прогнозування для кожного окремого предиктора (методика розрахунку – примітка рис. 6.6). Спостерігалось, що найвища чутливість (100 %) і специфічність (68 %) прогнозування була визначена для сумарного балу ураження КА ≥ 5 балів. Однаковою чутливістю (75 %) і специфічністю (59 %) прогнозування володіли альдостерон ≥ 225 пг/мл і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл та найменшими - ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл (67 % і 56 % відповідно).

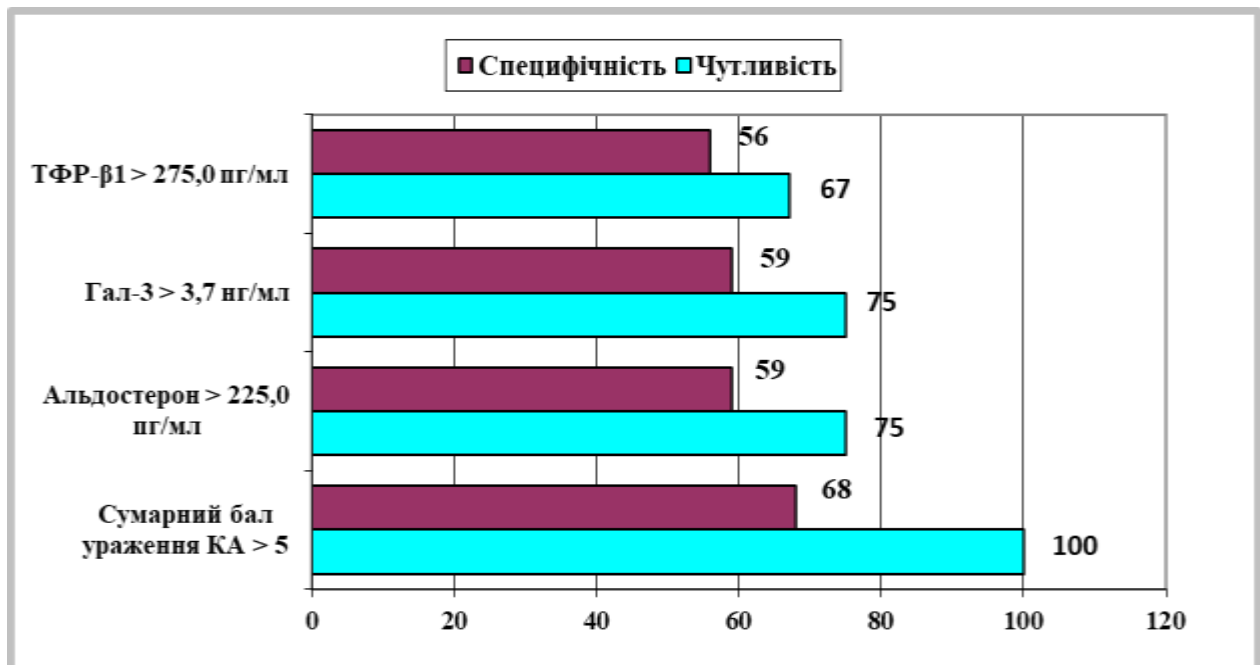


Рис. 6.6. Ефективність незалежних предикторів у прогнозуванні електричної нестабільності міокарда шлуночків у пацієнтів з ГХ

Примітки:

1. Результати прогнозування для сумарного балу ураження КА ≥ 5 складо – істино-позитивних відповіді (надалі ІП) – 16, істино-негативних (надалі ІН) – 30, хибно-позитивних (надалі ХП) – 14 і хибно-негативних (надалі ХН) – 0; для альдостерону ≥ 225 пг/мл – ІП – 12, ІН – 26, ХП – 18, ХН – 4; для гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл – ІП – 12, ІН – 27, ХП – 18, ХН – 3 та для ТФР-β1 ≥ 275 пг/мл – ІП – 13, ІН – 21, ХП – 17, ХН – 9;

2. Чутливість розраховували як $= \text{ІП}/(\text{ІП}+\text{ХН})$ і специфічність як $= \text{ІН}/(\text{ІН}+\text{ХП})$ відповідно

Висока чутливість та менша специфічність прогнозування, які характерні для всіх предикторів, свідчили про більш високу прогностичну цінність методу для передбачення ЕНМ шлуночків, ніж її виключення. Так, у випадку сумарного балу ураження КА ≥ 5 у 100 % випадків слід передбачати високу аритмічну активність шлуночків, в той час як при рівні показника < 5 балів лише в 68 % випадків можливо виключити ЕНМ. При рівні альдостерону ≥ 225 пг/мл у плазмі

у 75 % випадків можливо передбачити високу аритмічну активність міокарда, в той час як при рівні < 225 пг/мл – лише в 59 % випадків є можливим виключити цей стан.

На **рис. 6.7** показаний аналіз ефективності полімаркерного прогнозування ЕНМ шлуночків. В аналіз свідомо не включений інструментальний показник - сумарний бал ураження КА ≥ 5 на підставі того, що він виявив 100 % чутливість прогнозування і не потребував додаткового застосування біомаркерів для його підвищення. На рис. наведені найбільш інформативні комбінації біомаркерів прогнозування ЕНМ у пацієнтів із ГХ.

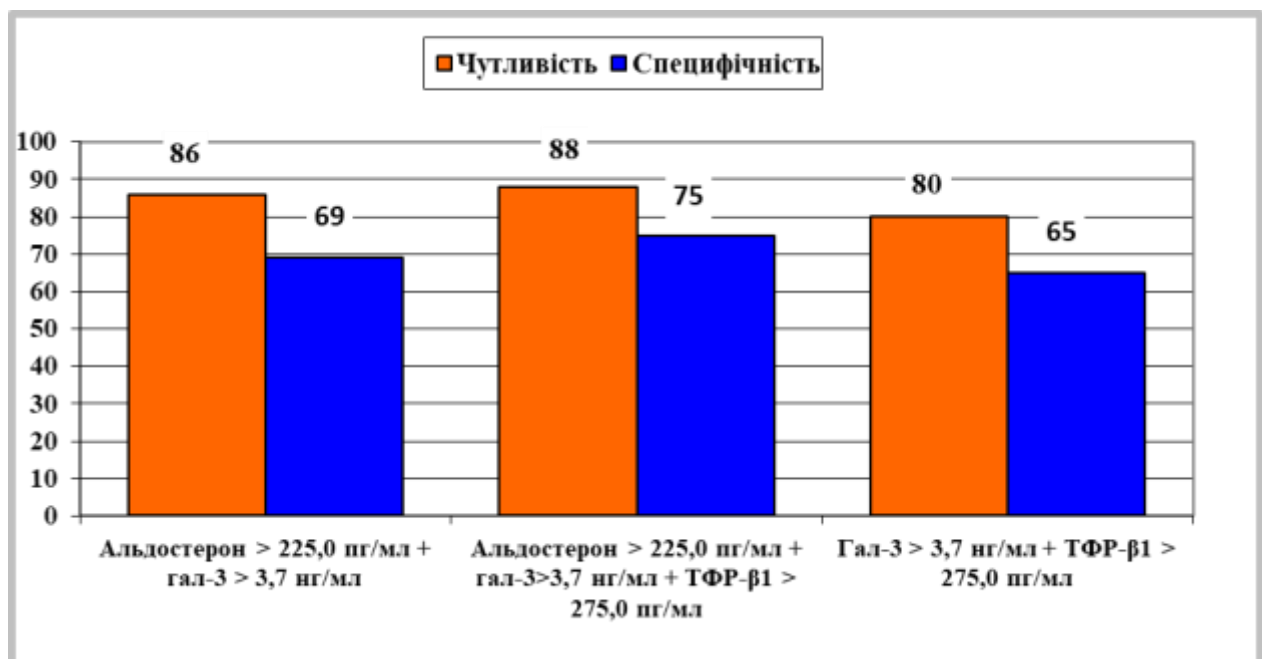


Рис. 6.7. Ефективність полімаркерного прогнозування ЕНМ шлуночків у пацієнтів з ГХ

Примітка. Результати прогнозування для альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл – III – 18, IH – 27, XII – 12, ХН – 3; для альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- $\beta 1 \geq 275$ пг/мл - III – 21, IH – 27, XII – 9, ХН – 3; для гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- $\beta 1 \geq 275$ пг/мл - III – 16, IH – 26, XII – 14, ХН – 4

Дані рис. 6.7 свідчать, що комбінація з двох біомаркерів суттєво підвищила прогнозування ЕНМ шлуночків. Так, використання комбінації альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл характеризувалось збільшенням чутливості до 86 % і специфічності до 69 %, в той час як комбінація гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл продемонструвала зростання чутливості до 80 % і специфічності до 65 %. Проте одночасне використання всіх 3-ох біомаркерів - альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл надає можливість підвищити чутливість прогнозування до 88 % і специфічність до 75 %, що слід вважати високоефективним прогнозом ЕНМ шлуночків і розвитку РСС в пацієнтів з ГХ.

Резюме. Показано, що в пацієнтів із ГХ і рівнем альдостерону > 153 пг/мл слід очікувати наступні клінічні фенотипи: 1) у пацієнтів без супутніх станів/захворювань мінімальний вік 69 років; 2) наявність супутнього ожиріння зменшує вік пацієнтів що найменше на 14 років (мінімальний вік 55 років); 3) наявна супутня стенокардія II ФК зменшує вік на 7 (мінімальний 62), а III ФК – на 12 років (мінімальний 57 років); 4) наявна часта ШЕ зменшує вік пацієнтів у залежності від тривалості аритмічного анамнезу (1 рік аритмії зменшує вік на 2 роки); 5) у разі наявності супутніх ожиріння та ІХС мінімальний вік пацієнтів 49 років, а у разі наявності супутніх ожиріння, ІХС і частої ШЕ - 45 років.

Доведено, що в пацієнтів із ГХ II стадії і рівнем гал-3 $> 2,5$ нг/мл слід очікувати наступні клінічні фенотипи: 1) наявність супутньої верифікованої ІХС при КДР ЛШ ≥ 64 мм; 2) наявність супутнього абдомінального ожиріння при КДР ЛШ ≥ 50 мм; 3) наявність супутніх ІХС і ожиріння при величині КДР ЛШ ≥ 40 мм і 4) при відсутності супутніх станів у разі КДР ЛШ ≥ 74 мм.

З'ясовано, що в пацієнтів з ГХ II стадії і рівнем ТФР- β 1 ≥ 222 пг/мл у плазмі слід очікувати такі клінічні фенотипи: 1) наявність супутнього ожиріння; 2) наявність супутніх ожиріння і стенокардії без/та з частою ШЕ. При цьому, в разі II ФК стенокардії мінімальна кількість ШЕ за добу складає 5000, в той час як при III ФК – 2500 епізодів ШЕ за добу; 3) наявність супутньої частої ШЕ > 10000 епізодів ШЕ за добу.

У якості незалежних предикторів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ II стадії слід розглядати: сумарний бал ураження КА ≥ 5 за даними КВГ (ВШП – 9,8 (6,9; 17,5), $p=0,00001$), рівень альдостерону ≥ 225 пг/мл (ВШП – 5,8 (1,5; 11,6), $p=0,008$), гал-3 $> 3,7$ нг/мл (ВШП – 4,7 (1,4; 12,2), $p=0,01$) і ТФР- β 1 в плазмі ≥ 275 пг/мл (ВШП – 2,4 (1,2; 5,4), $p=0,03$).

Найвища чутливість (100 %) і специфічність (68 %) прогнозування ЕНМ шлуночків визначена для сумарного балу ураження КА ≥ 5 . Однаковою чутливістю (75 %) і специфічністю (59 %) прогнозування володіли альдостерон ≥ 225 пг/мл і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл та найменшими - ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (67 % і 56 % відповідно).

Використання комбінації з двох біомаркерів суттєво підвищує інформативність прогнозування: альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (чутливість 86 % і специфічність 69 %) і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (чутливість 80 % і специфічність 65 %). Проте, використання всіх трьох біомаркерів - альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл надає можливість підвищити чутливість прогнозування до 88 % і специфічність до 75 %.

Основні положення розділу представлені в публікаціях: [109].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження направлене на покращення прогнозування ЕНМ шлуночків у пацієнтів із доволі частими захворюваннями – ГХ та ІХС. Останні є провідними причинами розвитку різних ПСР і раптової аритмічної смерті населення, в тому числі і населення України [3, 94, 211]. З іншого боку, ПСР займають біля 30 % у структурі серцево-судинної смертності, а половина хворих із ІХС помирають раптово внаслідок розвитку ЕНМ і розвитку фатальних ША [5, 21]. Тому зрозуміло, що проблема первинної стратифікації ризику ЕНМ (до розвитку фатальних аритмій), ще на етапі неускладнених коронарними катастрофами і СН захворювань, є актуальною і практично важливою для сучасної медичної практики.

Слід звернути увагу на той факт, що на сьогодні не існує визначеної дефініції ЕНМ, в тому числі і її ранніх проявів [26]. Більшість дослідників вважають, що в якості її провідної ознаки може виступати часта ШЕ (>30 епізодів за 1 годину), а також інша ектопічна активність шлуночків у вигляді поліморфних, групових та парних ШЕ, коротких епізодів ШТ (нестійка ШТ) [163, 164, 175]. З точки зору патофізіології ЕНМ демонструє порушення («хаотичність», «гетерогенність») реполяризації міокарда шлуночків і його готовність до реалізації механізму «re-entry» та розвитку шлуночкового ектопізму. Останнє, як правило, є проявом незворотної структурної перебудови міокарда шлуночків у вигляді утворення вогнищ фіброзу/склерозу та інших змін, що і складає умови для гетерогенності проведення імпульсу по міокарду [170, 175].

З іншого боку, все більшої актуальності набуває проблема біомаркерної діагностики різних станів та ускладнень у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи, в тому числі й ЕНМ і РСС.

Основною науковою гіпотезою дослідження було вивчення можливостей прогнозування (скринінгу) ранніх проявів ЕНМ шлуночків за допомогою біомаркерів фіброзу, таких як альдостерон, гал-3 і ТФР- β 1. З цією метою був

спланований відповідний дизайн дослідження, а саме - в дослідження включили:

- 1) пацієнтів без тяжких ША (нами виключались: часта ШЕ високих градацій за Лауном, рецидивуюча ШТ, поліморфна ШТ і стійкі напади ШТ, випадки з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором), що, певним чином, підтверджувало основну наукову гіпотезу про розгляд саме ранніх проявів ЕНМ;
- 2) включались пацієнти з неускладненими ГХ та ІХС (виключались: перенесені ІМ, міокардити, кардіопатії, клінічно значимі вади серця) і легкою міокардіальною дисфункцією ЛШ (стадія В-С за HFSA, ФВ ≥ 50 %, ФК \leq II за NYHA), що знову підтверджувало гіпотезу ЕНМ, ще на етапі ранніх структурних змін шлуночків;
- 3) у якості основних чинників прогнозування ранніх проявів ЕНМ (як біо- і полімаркерне прогнозування) були взяті три доволі «популярні» біомаркери – альдостерон, гал-3 і ТФР- β 1.

Додатковою науковою гіпотезою дослідження було покращення прогнозування перебігу ГХ і визначення різних клінічних фенотипів пацієнтів з різним рівнем вивчених біомаркерів фіброзу на підставі визначення зв'язку цих маркерів (альдостерон, гал-3 і ТФР- β 1) із частою ШЕ, різними клінічними характеристиками, характером анатомічного ураження КА і структурно-функціональним станом міокарда ЛШ. У зв'язку з цим, нами проведене відкрите обсерваційне когортне одномоментне порівняльне клінічне дослідження з включенням 120 пацієнтів із ГХ без/та вз супутньою ІХС, верифікованої за даними КВГ, без/та з частою ШЕ, верифікованої за даними ХМ ЕКГ. Вік обстежених коливався від 34 до 74 і в середньому склав $57,3 \pm 0,9$ років. Переважну більшість серед них склали пацієнти середнього (45,0 %) і похилого (42,5 %) віку. Серед обстежених 86 (71,7 %) були чоловіки і 34 (28,3 %) – жінки відповідно, що демонструвало суттєве переважання пацієнтів чоловічої статі.

Дослідження проведено в рамках чітко окреслених критеріїв включення та не включення в дослідження (наведені в розд. 2.1). Всі пацієнти, включені до дослідження, проходили лікування і обстеження на базі КЗ Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології (ВРКЛДЦССП) впродовж 2015-2020 років.

За наявності чи відсутності супутньої ІХС і частой ШЕ було виділено чотири клінічні групи (по 30 пацієнтів у кожній), які були в основі подальшого порівняльного аналізу клінічних, інструментальних і біохімічних даних. Так, першу клінічну групу склали пацієнти з ГХ без супутніх ІХС і ШЕ, виключеної за даними ХМ ЕКГ, другу – пацієнти з ГХ і частотою ШЕ, третю – пацієнти з ГХ і супутньою ІХС і четверту – пацієнти з ГХ і супутніми ІХС та частотою ШЕ відповідно.

У дослідження були включені лише пацієнти з ГХ II стадії, що свідчило про відсутність у них судинних катастроф і значущих уражень органів-мішеней з порушенням їх функції. I і III стадії ГХ та симптоматична АГ були критеріями не включення в проведене дослідження. Тривалість гіпертензивного анамнезу коливалась від 1 до 25 і в середньому склала $8,6 \pm 6,0$ років. У більшості (60,8 %) обстежених гіпертензивний анамнез був нетривалим та не перевищував десяти років. Найбільшу частку серед обстежених склали пацієнти з помірною і тяжкою АГ (40,0 % і 39,2 % відповідно).

Лише (9,2 %) пацієнтів із ГХ мали нормальну масу (ІМТ- 20-25 кг/м²). У 41,7 % із них виявлялась зайва маса (ІМТ- 25-30 кг/м²) і майже у половини (49,2 %) мало місце конституційно-аліментарне ожиріння (ІМТ >30 кг/м²).

Усі обстежені на етапі амбулаторного лікування, до включення їх у дослідження, отримували комбіновану антигіпертензивну терапію, призначену лікарем. Оцінка її ефективності впродовж останніх трьох місяців показала, що лише у 26,7 % з них був досягнутий цільовий рівень АТ (контрольована АГ), в той час як у більшості пацієнтів (73,3 %) рівень АТ виходив за рамки цільового (неконтрольована АГ). Усі обстежені, з антигіпертензивною метою, отримували блокатори РААС: 68,3 % - іАПФ і 31,7 % - сартани. 83,3 % пацієнтів використовували тiazидні/тiazидоподібні діуретики, частіше у фіксованих комбінаціях з блокаторами РААС, 60,8 % - блокатори кальцієвих каналів і 56,7 % - бета-адреноблокатори. Лише 4,2 % пацієнтів використовували АМР і 1,7 % - петльові діуретики. Доволі високий % обстежених на амбулаторному етапі застосовували прогнозмодифікуючі препарати – 84,2 % - антитромбоцитарні

засоби і 81,7 % - статини. Більшість пацієнтів (68,3 %) з антигіпертензивною метою застосовували три препарати, значно рідше (16,7 %) - два та ще рідше - чотири (10,8 %) і більше (4,2 %) препаратів відповідно.

У дослідження увійшли пацієнти без/та з супутньою ІХС, яка на стаціонарному етапі була верифікована за допомогою КВГ, та включала лише один клінічний варіант – стенокардію напруги II-III ФК згідно рекомендацій (ESC, 2024) і уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2021). Серед клінічних проявів ІХС домінував біль за грудиною (55,0 %). Дещо рідше пацієнти скаржились на дискомфорт (25,0 %) і задишку (20,0 %) при фізичному навантаженні. Тривалість проявів стенокардії коливалась від 1 до 10 років і в середньому склала $4,8 \pm 2,6$ років. Дещо частіше зустрічались пацієнти з III, порівняно з II ФК (58,3 % проти 41,7 %, $p=0,19$). Пацієнти з тяжкою стенокардією (IV ФК) не включались в проведене дослідження. У якості антиангінальної терапії, яку пацієнти застосовували на амбулаторному етапі, 90,0 % приймали різні форми нітрогліцерину як за необхідності (у разі нападів стенокардії), так і для превентивного лікування (для ерадикації симптомів). 66,7 % пацієнтів з антиангінальною метою використовували бета-адреноблокатори і 58,3 % - блокатори кальцієвих каналів. Різні метаболічні препарати були застосовані в 71,7 % випадків, а основна прогнозмодифікуюча терапія (антитромбоцитарні препарати і статини) у всіх без виключення випадків.

Згідно розробленого дизайну, в проведене дослідження включені пацієнти з В і С стадіями СН за HFSA, зі збереженою ФВ (ФВ >50 % за даними ЕхоКГ), I-II ФК за NYHA і першою стадією за Стражеско-Василенко (*Рекомендації ESC, 2023 і Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, 2024*). Із наведених даних видно, що в дослідження включені пацієнти з ранніми проявами міокардіальної дисфункції та нетяжкою СН.

Згідно цих критеріїв, у дослідженні суттєво переважали пацієнти із стадією С СН за HFSA (64,2 % проти 35,8 %), а саме - хворі з маніфестною СН і наявними симптомами. Пацієнти із стадією В не мали клінічних проявів СН при наявності

структурно-функціональних змін міокарда (ознаки ГЛШ і ДДЛШ). У всіх випадках стадії В факт наявності СН був підтверджений рівнем Nt-proBNP у плазмі (>125 нг/мл). 35,8 % пацієнтів не мали жодних клінічних ознак СН (ХСН 0), в той час як 64,2 % виявляли ознаки ХСН першої стадії. Оцінка ФК за NYHA показала, що у більшій половині пацієнтів (70,0 %) не визначали жодних обмежень фізичної активності впродовж доби (ФК 0). У 16,7 % спостерігали обмеження фізичної активності, які виникали при екстремальних або високих для пацієнта навантаженнях (ФК I) і ще у меншій кількості пацієнтів (13,3 %) – при звичайних фізичних навантаженнях (ФК II).

Згідно критеріїв включення, в дослідження були взяті пацієнти з ГХ з/та без частої (>30 епізодів екстрасистоїї за будь-яку год дослідження) симптомної ШЕ, що доведено за допомогою ХМ ЕКГ. Аритмічний анамнез коливався від 1 до 10 і в середньому склав $3,5 \pm 3,0$ років. Переважна більшість (80,0 %) обстежених відчували аритмію епізодично і лише 20,0 % мали постійні відчуття нерегулярної роботи серця. У 31,3 % випадків ШЕ проходила самостійно та в 68,7 % - лише після застосування антиаритмічних препаратів. На амбулаторному етапі практично половина (56,7 %) пацієнтів з антиаритмічною метою застосовувала бета-адреноблокатори (анаприлін, метопролол, бісопролол), 36,7 % – пропafenон, 13,3 % - етацизин і 10,0 % - аміодарон. Слід звернути увагу на те, що антиаритмічні препарати використовувались як у вигляді постійної терапії, так і терапії за необхідністю. Крім того, 13,3 % пацієнтів використовували комбінацію бета-адреноблокаторів і пропafenону і лише 3,3 % (2 пацієнти) – комбінацію бета-блокаторів та етацизину.

Результати проведення ХМ ЕКГ показали, що в пацієнтів із ГХ наявність супутніх ІХС і частої ШЕ були асоційовані з порушеннями циркадної вегетативної регуляції серцевого ритму з ознаками переважання симпатoadреналової активації, які характеризувались значним зниженням величини ЦІ і ЧСС_{ден} та зростанням $-ЧСС_{ніч}$. Дослідники, які спостерігали подібні зміни, переконують, що не зміна характеру впливів ВНС на серце, а саме дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною ланками з домінуванням

першої, як правило, є причиною розвитку шлуночкового ектопізму і появи ШЕ [9]. Крім того, дослідники запевняють, що в клінічних умовах одним з ранніх проявів вегетативної циркадної дезадаптації часто виступає розвиток різних ПСР.

Було з'ясовано, що часта монофокусна ШЕ, як правило, супроводжується реєстрацією інших форм ШЕ, а саме: у 48 % випадків - ШЕ_{політ}, у 22 % - не частих ШЕ 4А-4Б градацій (парні, групові і залпові екстрасистоли) і у 7,0 % - нестійкими поодинокими епізодами ШТ. Слід сказати, що, як зазначалось раніше, саме такі зміни ми вважаємо ранніми проявами ЕНМ шлуночків. На жаль, останнє не має підтвердження в сучасній науковій літературі, тому є нашою власною думкою.

Крім того, результати ХМ ЕКГ продемонстрували, що часта ШЕ у пацієнтів із ГХ асоційована зі зростанням добової кількості СЕ. Інтерес представив той факт, що в групі з частою ШЕ, у всіх без виключення випадків, зареєстрована часта СЕ, що надає підстави розглядати її як ознаку ЕНМ в пацієнтів із ГХ. Останнє не виключає важливого у практичному відношенні факту паралельного ураження міокарда шлуночків і передсердь у даної категорії пацієнтів та, як наслідок, поєднання ЕНМ шлуночків і передсердь [13].

Слід сказати, що в пацієнтів із ГХ складаються всі умови для розвитку суправентрикулярного та шлуночкового аритмогенезу [22, 224]. Дослідники вважають, що в основі цього лежать певні нейрогуморальні зміни, а саме - наявність низькоактивного системного запалення на тлі активації РААС. Особливо чітко зв'язок системного запалення (оцінювався за рівнем С-реактивним протеїном) вивчений у пацієнтів з ГХ і ФП [68, 177]. Активация РААС призводить до підвищення синтезу колагену та пригнічення активності колагеназ, формування фіброзних змін в міокарді передсердь і шлуночків та їх структурного ремоделювання, підвищує активність симпатичної нервової системи та активує синтез низки прозапальних чинників, таких як Т-лімфоцити з цитотоксичною активністю і ТФР-β1 та інших, які відповідальні за ураження органів-мішеней при АГ [22].

Як передбачалось дизайном дослідження, всім пацієнтам із ІХС була проведена інвазивна КВГ з метою верифікації діагнозу і визначення характеру

анатомічного ураження КА. Було показано, що в пацієнтів із ІХС наявність ЕНМ асоціюється з більш тяжкими анатомічними ураженнями КА практично у всіх басейнах коронарного русла (розділ 4, табл. 4.1). При цьому, найбільш переконливі зміни були зареєстровані нами в основному стовбурі лівої КА, лівої передньої міжшлуночкової артерії та її гілок (1-а і 2-а діагональні гілки), огинаючої КА та її гілок (гілка тупого краю), правої КА. Таким чином, отримані дані демонстрували, що в пацієнтів із ІХС і ознаками ЕНМ реєструються мультифокальні і більш тяжкі анатомічні ураження КА практично у всіх басейнах коронарного русла.

Крім того, було показано, що ознаки ЕНМ у хворих із ІХС, асоціюються з суттєво вищою частотою реєстрації багатосудинних уражень (56,7 % проти 10,0 %, $p=0,0001$) і обструктивної ІХС (100 % проти 60,0 %, $p=0,0001$) та суттєво вищим сумарним балом ураження КА за даними КВГ (5,3 проти 1,1 бали, $p<0,0001$). Останній показник був розрахований як сума ураження всіх КА, де субоклюзія – 1 бал і оклюзія КА – 2 бали. Варіаційний аналіз показника у загальній групі хворих із ІХС ($n=60$) свідчив, що діапазон його значень коливався від 0 до 11 і в середньому склав $3,22 \pm 3,0$ бали (медіана показника – 3 та інтерквартильний розмах – 1 і 5 бали відповідно). Отже, слід було думати, що у половини пацієнтів із ІХС за даними КВГ сумарний показник ураження КА знаходився у межах від 1 до 5 балів. У 25 % пацієнтів він був нижчим за 1 бал і у інших 25 % - вищим за 5 балів, що свідчило про наявність у них багатосудинного (поліфокального) ураження коронарного русла.

Було з'ясовано, що сумарний бал ураження КА виявив позитивний кореляційний зв'язок із чоловічою статтю ($R=0,28$; $p=0,03$), ФК стенокардії ($R=0,33$; $p=0,01$), тривалістю ШЕ у роках ($R=0,71$; $p<0,00001$), наявністю алоритмії ($R=0,27$; $p=0,03$) та добовою кількістю як СЕ ($R=0,54$; $p<0,00001$), так і ШЕ ($R=0,63$; $p<0,00001$). Звертає увагу, що, в більшій мірі, тяжкість ураження КА пов'язана з кількістю СЕ і ШЕ за добу та тривалістю аритмічного анамнезу. Отже, більш тяжке анатомічне ураження КА за даними КВГ слід очікувати у чоловіків з високим ФК стенокардії ($> II$ ФК), при тривалому аритмічному анамнезі (у

середньому 2,1 роки при сумарному балі > 3), при наявності алоритмії і збільшені добової кількості СЕ (у середньому 1667 епізодів) і ШЕ (2864 епізодів при сумарному балі > 3) за даними ХМ ЕКГ.

Роль анатомічних уражень КА у розвитку ША в сучасній літературі пояснюється лише структурними змінами міокарда внаслідок хронічної та гострої ішемії, а вогнища ФМ з позиції цього є основним морфологічним субстратом розвитку аритмій [44, 54, 146]. Ішемічні зміни в міокарді сприяють виникненню ЕНМ і аритмогенезу з потенційно неблагоприємним прогнозом [185]. Так, серед пацієнтів з ІХС близько у 20 % визначається екстрасистоля, серед якої ШЕ є найпоширенішою [240]. Взаємообтяжливу дію має поєднання ІХС і ГХ, що сприяє підвищенню кардіоваскулярного ризику та призводить до збільшення пацієнтів із ПСР, у тому числі, і з ШЕ високих градацій за Лауном [124].

К.М. Данилевська (2011) свідчить, що в якості аритмічних ускладнень у пацієнтів із ІХС після перенесених хірургічних втручань, як правило, вивчалась ФП, якій присвячено велика кількість різних публікацій. Проте, такому ускладненню як ШЕ приділялось доволі мало уваги, хоча виникнення такого варіанту аритмії в пацієнтів із ІХС, які перенесли аорто-коронарне шунтування, є доволі серйозним ускладненням. Безумовно, поява ШЕ у цих пацієнтів розглядається як прояв ЕНМ, оскільки вона значно ускладнює перебіг захворювання, погіршує прогноз, збільшує терміни перебування пацієнтів у стаціонарі та затрати на лікування. Розвиток ЕНМ зумовлює високий рівень летальності серед пацієнтів цієї групи [65, 171]. Дослідниця вважає, що у якості провідних факторів розвитку ШЕ після коронарного шунтування слід розглядати: наявність ШЕ до операції, рубцеві зміни в міокарді і ознаки ішемії міокарда, міокардіальну дисфункцію і знижену ФВ ЛШ [6].

Проведене нами ЕхоКГ-дослідження показало повну відсутність специфічних змін внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із ГХ залежно від наявності чи відсутності ознак ЕНМ шлуночків. Хоча, за даними деяких дослідників, збільшення КСО, КДО і дилатація ЛШ, гіпертрофія його міокарда і зменшення ФВ можуть бути маркером активації шлуночкового аритмогенезу в

різних категорій пацієнтів [22]. Натомість, дизайн нашого дослідження передбачав обстеження лише пацієнтів із неускладненою ГХ без тяжкої СН, які, безперечно, не мали тяжкого структурного ремоделювання ЛШ і зниження ФВ. Виходячи з цього факту, ми і не очікували виявити певні ЕхоКГ-маркери ЕНМ шлуночків у обстежених нами пацієнтів.

З іншого боку, порівняльний аналіз між клінічними групами показав, що наявність супутньої ІХС у пацієнтів із ГХ асоційовано лише з більш частотою реєстрацією кальцифікації стулок АК (33,3 % і 23,3 % у групах з КХС проти 0 у групах без неї, $p=0,0005$ і $0,004$ відповідно). У той же час, наступний ранговий кореляційний аналіз Спірмена деяких найбільш інформативних ЕхоКГ-показників (іММЛШ в $г/м^2$, характер ГЛШ у балах, ФВ у %, ЛП в мм і наявність кальцифікації АК і МК у балах) з різними клінічними даними розширив наші уявлення стосовно специфічності ураження міокарда в пацієнтів із ГХ залежно від супутньої ІХС. Так, було з'ясовано, що такі показники як характер ГЛШ у балах (концентрична - 1 бал і ексцентрична – 2 бали) і наявність кальцифікації МК у балах (0 – відсутня і 1 бал – має місце) не виявляють жодних асоціацій з іншими показниками. У той час як величина іММЛШ у $г/м^2$ виявляє значимий ($p<0,05$) ранговий кореляційний зв'язок зі статтю ($R=0,28$) і ФК стенокардії ($R=0,21$); величина ФВ ЛШ у % - з віком пацієнтів ($R=-0,19$), ФК стенокардії ($R=-0,31$) і тривалістю її анамнезу в роках ($R=-0,34$), алкоголем, як тригером ШЕ ($R=-0,29$), величиною ЧСС_{ніч} ($R=-0,20$) і ЦІ за даними ХМ ЕКГ ($R=0,24$). У свою чергу, ознаки кальцифікації стулок АК у балах виявили значимий ранговий кореляційний зв'язок з віком пацієнтів ($R=0,31$), стадією СН за HFSA ($R=0,33$) і стадією ХСН за Стражеско-Василенко ($R=0,30$), ФК стенокардії ($R=0,35$), тривалістю анамнезу стенокардії ($R=0,38$) і ГХ у роках ($R=0,27$). Отримані дані показали, що такі показники як іММЛШ (асоціація з ФК стенокардії), ФВ ЛШ (асоціація з ФК стенокардії та тривалістю її анамнезу) і наявність кальцифікації стулок АК (пряма асоціація з ФК стенокардії та тривалістю її анамнезу) були пов'язані з супутньою ІХС. Виходячи з цього, слід було констатувати той факт, що супутня ІХС, особливо високого ФК (III ФК), і у разі тривалого анамнезу

асоціюється з більш суттєвими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, порівняно з пацієнтами без ІХС. Так, для супутньої ІХС у пацієнтів із ГХ характерним буде більш тяжке зниження скорочувальної здатності міокарда ЛШ (зниження $\Phi V_{\text{глоб}}$), більш тяжке структурне ремоделювання ЛШ (збільшення іММЛШ) і більш часте ураження АК (зростання частоти реєстрації його кальцифікації). Отримані дані надають вагомі підстави вважати, що супутня ІХС у пацієнтів з ГХ суттєво впливає на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Результати біохімічного дослідження біомаркерів показали, що в пацієнтів із ГХ (n=120) середнє значення альдостерону в плазмі становило $158,1 \pm 55,5$ пг/мл при медіані показника 152,5 та інтерквартильному розмаху 116,5 і 204,5 пг/мл відповідно. Крім того, округлене значення медіани показника – 153 пг/мл було взято для виділення груп із ВНР (≤ 153 пг/мл) і ВВР маркеру (> 153 пг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів.

Так, було отримано, що суттєво вищий рівень альдостерону в плазмі визначається (розділ 5, табл. 5.1) при наявності супутньої ІХС (183,0 проти 132,0 пг/мл, $p=0,003$) і частоті ШЕ (183,0 проти 132,0 пг/мл, $p<0,0001$), у пацієнтів середнього і похилого, порівняно з молодим віком (149,0 і 182,0 проти 77,7 пг/мл, $p<0,0001$ і $p<0,0001$ відповідно), у разі тривалості гіпертензивного анамнезу > 10 років (194,0 проти 132,0 пг/мл, $p=0,0002$) і стадії С, порівняно з В за HFSA (169,0 проти 132,0 пг/мл, $p=0,002$). Крім того, показано, що рівень альдостерону залежить від кількості застосованих антигіпертензивних препаратів ($> \text{чотирьох}$ проти двох і трьох препаратів – 227,0 проти 132,5 і 152,5 пг/мл, $p=0,03$ і $0,04$ відповідно) та застосування таких класів фармпрепаратів як іАПФ (застосовували проти не застосовували) (140,5 проти 178,5 пг/мл, $p=0,02$), сартани (177,0 проти 141,0 пг/мл, $p=0,05$), антитромбоцитарні (166,0 проти 90,1 пг/мл, $p<0,0001$) та антиліпідні препарати (167,0 проти 92,1 пг/мл, $p<0,0001$).

Крім того, був доведений факт асоціації ВВР альдостерону (> 153 пг/мл) в плазмі зі зростанням ЧСС_{ніч} (70,0 проти 67,0, $p=0,02$) і зниженням Ці (1,11 проти 1,23 ум. од., $p=0,01$), суттєвим збільшенням добової кількості СЕ (1091 проти 592, $p=0,02$) і частоти реєстрації випадків частоті ШЕ (60,0 % проти 40,0 %, $p=0,02$).

$p=0,02$), що може свідчити про зв'язок рівня нейрогормону з ЕНМ. З'ясовано, що ВВР альдостерону в плазмі асоційований із суттєвим зростанням випадків ІХС (66,6 % проти 33,3 %, $p=0,0003$) і випадків обструктивної ІХС (23,3 % проти 56,7 %, $p=0,0002$) та переконливою тенденцією до більш високого сумарного балу ураження КА (3,7 проти 2,2 бали, $p=0,06$). Показано, що ВВР альдостерону в плазмі асоціюється з ознаками погіршення діастолічного наповнення ЛШ (збільшення абсолютного і відносного розміру ЛП і зменшення КДР і КДО ЛШ) і збільшенням частоти випадків кальцифікації АК (21,7 % проти 6,7 %, $p=0,02$).

У розділі 6.1. за допомогою дискримінантного аналізу ("*Discriminant analysis*"), який є потужним статистичним інструментом для рішення задач діагностики в медицині, був визначений клінічний фенотип пацієнтів із ГХ без ознак тяжкої СН з відносно високим, для даної вибірки, рівнем альдостерону (>153 пг/мл) в плазмі. Згідно отриманих дискримінантних рівнянь, для формування клінічного фенотипу пацієнтів із ВВР і ВНР альдостерону в плазмі слід було використовувати 4 клінічні критерії: вік у роках ($F=20,04$ згідно отриманої моделі), наявність ожиріння (у разі ІМТ >30 кг/м²) ($F=11,13$), наявність супутньої стенокардії напруги II-III ФК у балах (II ФК – 2 бали і III ФК – 3 бали відповідно) ($F=5,70$) і тривалість ШЕ у роках (тільки у разі частої) ($F=9,83$). Звертає увагу, що в якості найбільш інформативного критерія клінічного фенотипу пацієнтів виступав їх вік та, в меншій мірі, ожиріння і аритмічний анамнез і найменш інформативний – ФК стенокардії. Отже, зрозуміло, що в першу чергу клінічний фенотип пацієнтів із ГХ II стадії і рівнем альдостерону >153 пг/мл в плазмі визначає вік пацієнтів, а також (хоча і в меншій мірі) – супутнє ожиріння і тривалість ШЕ. Так, було розраховано, що ВВР альдостерону >153 пг/мл у пацієнтів із ГХ II стадії при відсутності у них ожиріння, ІХС і частої ШЕ, очікується у віці 69 років і старше. Наявні супутні перераховані стани суттєво зменшують вік пацієнтів, у яких діагностується ВВР нейрогормону: ожиріння - на 14 років, супутня стенокардія II ФК - на 7, а III ФК – на 12 років та часта ШЕ - у залежності від тривалості аритмічного анамнезу (1 рік аритмії зменшує вік пацієнтів на 2 роки) відповідно. З практичної точки зору,

визначення ВВР альдостерону для категорії пацієнтів із ГХ II стадії становить певну перспективу для розширення показів використання АМР у лікуванні цих пацієнтів.

В огляді літератури зазначено, що альдостерон має низку патофізіологічних ефектів на серцево-судинну систему і відповідальний за розвиток різних захворювань і виникнення та прогресування кардіоваскулярних подій [51, 62, 91, 121, 162, 188]. Слід сказати, що на базі нашої кафедри внутрішньої медицини № 3 ВНМУ імені М.І. Пирогова під керівництвом професора В.П. Іванова проведено два наукових дослідження з вивченням ефектів і асоціацій альдостерону в пацієнтів із ГХ – Т.П. Онищук “Роль статеві-вікових та нейрогормональних факторів – Галектину-3 і Альдостерону в формуванні клінічного профілю і структурного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою молодого і середнього віку” (2020) і Т.Д. Данілевич “Клініко-прогностичне значення рівня альдостерону у хворих із гіпертонічною хворобою і частими нападами фібриляції передсердь, шляхи підвищення ефективності антиаритмічної терапії” (2019).

Так, результати дослідження Т.П. Онищук показали відсутність залежності рівня нейрогормону від статі та вікового цензу, натомість продемонстрували наявність асоціації рівня альдостерону з АГ і її ступенем, проатерогенною дисліпідемією, наявністю і кількістю факторів ризику і величиною ІМТ, більш високими величинами офісного АТ і більш важкими порушеннями добової регуляції АТ і ЧСС за даними добового моніторингу АТ, зі збільшенням індексів розміру/об'єму ЛП. Також був продемонстрований значимий кореляційний зв'язок ($R=0,64$; $p<0,0001$) між рівнем гал-3 та альдостерону в пацієнтів із ГХ II стадії і відсутність такого зв'язку в здорових осіб ($R=-0,28$; $p=0,16$) [31]. Таким чином, результати проведеного дослідження зазначили певний патофізіологічний зв'язок між рівнем альдостерону і гал-3 у пацієнтів із ГХ, що не виключає їх спільної ролі в еволюції ураження серцево-судинної системи в цієї категорії пацієнтів.

Дослідники з'ясували, що для пацієнтів із ГХ II стадії молодого та середнього віку і ВВР альдостерону (>290 нг/мл) характерним був наступний

клінічний профіль: вміст гал-3 у плазмі крові $>2,7$ нг/мл, 2 або 3 ступінь АГ; величина $ЧСС_{ніч} > 62$ за 1 хв, наявність гіпертензивної асоціації – середньодобовий АТ > 107 мм рт. ст. + варіабельність систолічного АТ вночі > 15 мм рт. ст. + профіль систолічного АТ «non-dipper» за даними добового моніторингу АТ; наявність метаболічної асоціації – ІМТ > 30 кг/м² + не менше 2 інших факторів ризику і наявність гемодинамічної асоціації – ІОЛП (індекс об'єму ЛП) > 32 мл/м² + МСд > 152 дин/см² за даними ЕхоКГ [107, 108].

У хворих на ГХ II стадії молодого і середнього віку з метою прогнозування тяжкості перебігу АГ та оцінки її нейрогуморального варіанту була запропонована шкала (рис. 7.1) для визначення апріорного рівня альдостерону крові з урахуванням простих і доступних критеріїв, які б могли використовувати лікарі загальної практики і сімейної медицини.

Розрахунок вмісту альдостерону в плазмі = набрані бали *13,6 пг/мл (чутливість – 61%, специфічність – 88%)	
Ступінь АГ ≥ 2	3
Ожиріння	7
Кількість значимих ФР ≥ 2	1
Середньонічна ЧСС > 62 (ДМАТ)	4
Середній АТ за добу > 107 мм рт. ст. (ДМАТ)	3
Середньонічна варіабельність САТ > 15 мм рт. ст. (ДМАТ)	2
Наявність профілю «non-dipper» за САТ (ДМАТ)	6
ІОЛП > 32 мл/м ² (ЕхоКГ)	6

Рис. 7.1. Шкала визначення вмісту альдостерону в плазмі в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку

У випадку підтвердження (лабораторним методом) ВВР альдостерону в плазмі крові слід передбачати більш тяжкий перебіг АГ II стадії, а пацієнта слід відносити до групи високого ризику виникнення ускладнень з боку серця і судин, з наявністю об'єктивної підстави для розгляду раннього призначення АМР.

У свою чергу, в наступному дослідженні Т.Д. Данілевич показані значимі кореляційні зв'язки рівня альдостерону в плазмі з наявністю ГХ і ФП, абдомінального ожиріння, персистоючої форми ФП і адреналового варіанту аритмії, збільшенням товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій, концентричної ГЛШ, мітральної і трикуспідальної недостатності. Дослідниця доводить, що антиаритмічна ефективність пропафенону асоціюється з більш високим (>154 пг/мл), а етацизину – з більш низьким (<121 пг/мл) рівнем альдостерону в плазмі. За результатами дослідження запропонований алгоритм підбору ефективної антиаритмічної терапії в пацієнтів із ГХ і частими нападами ФП без тяжких структурних уражень міокарда залежно від вегетативного варіанту аритмії та рівня альдостерону в плазмі крові [10-12]. Звертає увагу факт співпадіння ВВР альдостерону в плазмі в нашому дослідженні і дослідженні Т.Д. Данілевич, хоча в останньому була задіяна абсолютна інша категорія пацієнтів.

Результати біохімічного дослідження біомаркерів крові показали, що в пацієнтів із ГХ II стадії ($n=120$) середнє значення гал-3 в плазмі становить $2,54 \pm 1,12$ нг/мл при медіані показника 2,47 та інтерквартильному розмаху – 1,67 і 3,27 нг/мл відповідно. Крім того, округлене значення медіани показника – 2,5 нг/мл було взято для виділення груп із ВНР ($\leq 2,5$ нг/мл) і ВВР маркеру ($>2,5$ нг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів (розд. 5.2).

Було доведено, що суттєво вищий рівень гал-3 у плазмі (3,41 нг/мл) визначається в групі з ГХ і супутніми ІХС і ШЕ та найменший (1,74 нг/мл) – у пацієнтів із ГХ без супутніх ІХС і ШЕ. Підвищення концентрації гал-3 у плазмі асоційовано з більш старшим віком (2,70 - для середнього і 2,55 - для похилого проти 1,99 нг/мл - для молодого віку, $p=0,03$ і $0,09$) і чоловічою статтю (2,68 проти 2,20 нг/мл, $p=0,03$), наявністю аліментарно-конституційного ожиріння (3,36 проти 1,35 для нормальної ваги і 1,84 нг/мл - зайвої, $p<0,0001$ і $<0,0001$ відповідно), супутньою ІХС (3,11 проти 2,00 нг/мл, $p<0,0001$) і частою ШЕ (3,07 проти 2,02 нг/мл, $p<0,0001$), наявністю стадії С, порівняно з В СН за HFSA (2,88 проти 1,94 нг/мл, $p<0,0001$), у разі застосування трьох і чотирьох порівняно з

двома антигіпертензивними препаратами (2,67 і 2,89 проти 1,92 нг/мл, $p=0,007$ і $0,01$ відповідно), у разі застосування сартанів (2,83 проти 2,41 нг/мл, $p=0,05$), тіазидних/тіазидоподібних діуретиків (2,72 проти 1,73 нг/мл, $p=0,0002$), антитромбоцитарних препаратів (2,65 проти 1,97 нг/мл, $p=0,01$) і статинів (2,68 проти 1,96 нг/мл, $p=0,006$).

У дослідженні було з'ясовано, що ВВР гал-3 у плазмі ($> 2,5$ нг/мл) асоційований із суттєво нижчою величиною ЦІ (1,13 проти 1,17 ум. од., $p=0,04$) та підвищенням ЕНМ, що проявлялось зростанням активності як суправентрикулярного, так і шлуночкового аритмогенезу - суттєве збільшення випадків СЕ (89,7 % проти 61,3 %, $p=0,0003$) і частої (63,8 % проти 37,1 %, $p=0,004$) і ШЕ_{політ} (34,5 % проти 14,5 %, $p=0,01$).

Показана асоціація ВВР гал-3 з кількістю випадків ІХС (65,5 % проти 35,5 %, $p=0,001$) і обструктивної ІХС (58,6 % проти 22,6 %, $p=0,0001$), що не виключає можливість використання його в якості маркера атеросклеротичного ураження КА у пацієнтів із ГХ. Доведений факт відсутності будь-якої асоціації рівня гал-3 з показниками ЕхоКГ і структурно-функціональним станом міокарда, типами структурно-геометричного ремоделювання ЛШ. Виключення склала асоціація ВВР гал-3 зі зростанням випадків кальцифікації АК (20,7 % проти 8,1 %, $p=0,04$).

Безумовний інтерес для нас представили результати рангового кореляційного аналізу Спірмена між різними нейрогормонами, які показали, що рівень гал-3 мав слабкий кореляційний зв'язок із рівнем альдостерону в плазмі ($R=0,43$, $p<0,0001$) і досить потужний - з рівнем ТФР- $\beta 1$ ($R=0,83$, $p<0,0001$). Останнє свідчило про доволі тісний патофізіологічний зв'язок між гал-3 і ТФР- $\beta 1$ у пацієнтів із ГХ II стадії.

Результати дискримінантного аналізу свідчили, що для формування клінічного фенотипу пацієнтів із різним рівнем гал-3 слід було використовувати три найбільш інформативні показники: наявність супутньої ІХС ($F=10,85$; $p=0,001$), конституційно-аліментарного ожиріння (при умові ІМТ >30 кг/м²) в балах ($F=87,72$; $p<0,00001$) та величину КДР ЛШ, визначеного за даними ЕхоКГ у мм ($F=6,44$; $p=0,01$). Спостерігалось, що найбільш інформативними серед них

були ожиріння ($F=87,72$) і, в меншій мірі, супутня ІХС ($F=10,85$) і величина КДР ЛШ ($F=6,44$). Отже, слід думати, що клінічний портрет ВВР гал-3 у плазмі в пацієнтів із ГХ визначають, насамперед, наявність ожиріння та ІХС. Звертає увагу той факт, що рівні гал-3 і альдостерону в плазмі мають практично однакові складові клінічних портретів, де, насамперед, як прояв системного атеросклерозу виступає ІХС і, як прояв системних метаболічних порушень – аліментарно-конституційне ожиріння. Цей факт вкотре підкреслює тісні патофізіологічні зв'язки цих чинників у патогенезі та еволюції ГХ.

Проте, подальший аналіз показав, що ні аліментарно-конституційне ожиріння, ні супутня ІХС, навіть у комбінації між собою, не можуть використовуватись для визначення фенотипу з ВВР гал-3 ($> 2,5$ нг/мл) в даній категорії хворих внаслідок специфіки отриманих дискримінантних рівнянь. У свою чергу, для того, щоб передбачити такий клінічний фенотип необхідно врахувати величину КДР ЛШ. Так, величина КДР ≥ 74 мм, яка характеризує значну дилатацію порожнини ЛШ, може бути критерієм фенотипу пацієнта з ВВР гал-3. Крім того, у якості критеріїв такого фенотипу можуть виступати поєднання ожиріння і КДР ЛШ ≥ 50 мм або супутня ІХС і КДР ЛШ ≥ 64 мм. У разі поєднання супутніх ІХС і ожиріння величина КДР ЛШ, розрахована за отриманим дискримінантним рівнянням складає ≥ 40 мм. Отже, можна думати, що ожиріння, в тому числі і в комбінації із супутньою ІХС, при нормальній порожнині ЛШ може вважатись критерієм ВВР гал-3, у той час як ІХС лише при наявності дилатації ЛШ (КДР ≥ 64 мм), або ізольована значна дилатація ЛШ (КДР ≥ 74 мм) у хворих із ГХ також можуть слугувати критерієм ВВР нейрогормону.

Раніше ми згадували, що в дисертації Т.П. Онищук (2020) вивчалась роль гал-3 паралельно з альдостероном в пацієнтів із ГХ молодого і середнього віку. Дисертанткою продемонстровано, що в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку більш високий вміст гал-3 у плазмі крові ($> 2,0$ проти $\leq 2,0$ нг/мл) асоційований з більш важкими порушеннями структурно-функціонального стану міокарда; збільшенням величини ТІМ і частоти випадків з ТІМ $> 0,91$ мм сонної артерії ($p<0,05$). Крім того, було доведено, що для пацієнтів із ГХ II стадії

молодого та середнього віку і відносно високим рівнем гал-3 характерним буде наступний клінічний профіль: гіпертензивний анамнез > 4 років, вміст альдостерону у плазмі крові > 298 пг/мл, наявність метаболічної асоціації – ІМТ > 30 кг/м² + дисліпідемія, наявність гемодинамічної асоціації – концентрична ГЛШ + $E/e' > 7,2$ + іОЛП > 34 мл/м² і ТІМ сонних артерій $> 0,91$ мм [14, 15, 32-34, 107, 108].

Т.П. Онищук (2020) запропоновано шкалу прогнозування апріорного ВВР гал-3 ($> 2,4$ нг/мл) у плазмі крові в пацієнтів із ГХ II стадії молодого і середнього віку. Найбільш цінними чинниками для прогнозування ВВР гал-3 виявились: ожиріння, ТІМ сонних артерій $> 0,91$ мм і іОЛП > 34 мл/м² (ЕхоКГ). У випадку підтвердження (лабораторним методом) ВВР гал-3 в плазмі крові слід передбачати більш тяжкий перебіг ГХ II стадії, а пацієнта слід відносити до групи високого ризику виникнення ускладнень з боку серця і судин [105, 106]. Дискутабельним лишається питання ініціації цим пацієнтам АМР, які знижують рівень як альдостерону, так гал-3 у плазмі.

Звертає увагу той факт, що в дослідженні Онищук Т.П. дані для ВВР гал-3 практично співпадають з нашими ($> 2,4$ нг/мл і $2,5$ нг/мл відповідно). Крім того, провідні чинники клінічного фенотипу ВВР гал-3 при ГХ теж практично однакові – ожиріння, збільшення ТІМ $> 0,91$ мм і іОЛП > 34 мл/м² у дослідженні Онищук Т.П. і ожиріння, наявність ІХС і КДР ЛШ - у нашому дослідженні. Отже, результати аналізу підтверджують конкретну патофізіологічну направленість ефектів гал-3 в пацієнтів із ГХ – зростання рівня біомаркеру слід очікувати в разі наявності метаболічних порушень, а саме - ожиріння, наявності атеросклеротичних уражень судин на різних рівнях – наявність ІХС або ранне структурне ремоделювання сонних артерій і ознак гемодинамічних переважностей ЛП або ЛШ.

Сучасна наукова література містить велику кількість досліджень, присвячених ролі гал-3 в пацієнтів із серцево-судинною патологією [112, 206, 236]. Показано, що при наявності останньої його рівень у плазмі суттєво зростає [90, 133, 172, 187, 227], а сам чинник сьогодні розглядається як інформативний

маркер прогнозування ФМ [75, 125, 166, 206]. У літературі прослідковуються спроби використання гал-3 для прогнозування прогностично небезпечної ЕНМ [148, 167], натомість, конкретні рекомендації стосовно його використання з цією метою на сьогодні відсутні.

Нами також проаналізований рівень ТФР- β 1 в плазмі в пацієнтів із ГХ. Показано, що його рівень в загальній групі пацієнтів знаходиться в межах від 70,6 до 489,0 і в середньому складає $238,3 \pm 97,2$ пг/мл при медіані показника - 222,0 та інтерквартильному розмаху – 165,5 і 303,0 пг/мл відповідно. Крім того, значення медіани показника – 222 пг/мл було взято для виділення груп із ВНР (≤ 222 пг/мл) і ВВР маркеру (> 222 пг/мл) в обстеженій когорті пацієнтів.

Результати дослідження доводять, що суттєво вищий рівень ТФР- β 1 в плазмі у загальній вибірці хворих визначається в чоловіків, порівняно з жінками (240,0 проти 201,0 пг/мл, $p=0,03$), при конституційно-аліментарному ожирінні, порівняно з пацієнтами із зайвою і нормальною вагою (301,0 проти 173,0 і 120,0 пг/мл, $p<0,0001$ і $<0,0001$ відповідно), при наявності супутньої КХС (275,0 проти 195,0 пг/мл, $p<0,0001$) і частій ШЕ (275,0 проти 195,0 пг/мл, $p<0,0001$), порівняно без них, при стадії С, порівняно зі стадією В СН за HFSA (260,0 проти 184,0 пг/мл, $p=0,0006$), у разі використання трьох і чотирьох антигіпертензивних препаратів, порівняно з двома (238,0 і 253,0 проти 166,5 пг/мл, $p=0,001$ і $0,03$ відповідно), у разі застосування сартанів (266,0 проти 2014,0 пг/мл, $p=0,07$), тіазидних/тіазидоподібних діуретиків (239,0 проти 162,0 пг/мл, $p=0,00013$), антитромбоцитарних препаратів (237,0 проти 195,0 пг/мл, $p=0,02$) і статинів (237,0 проти 195,0 пг/мл, $p=0,01$), порівняно без них.

З'ясовано, що ВВР ТФР- β 1 в плазмі (> 222 пг/мл) асоційований із суттєвим зростанням величини ЧСС_{ніч} (70,0 проти 67 за 1 хв, $p=0,009$) і зменшенням величини ЦІ (1,11 проти 1,26 ум. од., $p=0,0004$), а також із суттєвим зростанням випадків із зареєстрованою СЕ (91,5 % проти 59,0 %, $p<0,0001$) і добовою кількістю цих екстрасистол (880 проти 501, $p=0,04$), зростанням випадків частій ШЕ (62,7 % проти 37,7 %, $p=0,006$), добової кількості ШЕ (2692 проти 1568 за добу, $p=0,03$), збільшенням випадків ШЕ_{політ} (35,6 % проти 13,1 %, $p=0,004$) та

епізодів нестійкої ШТ за даними ХМ ЕКГ (6,8 % проти 0, $p=0,04$). Продемонстровано, що рівень ТФР- β 1 >222 пг/мл асоційований зі зростанням частоти супутньої ІХС (69,5 % проти 31,1 %, $p<0,0001$) і обструктивної ІХС (61,0 % проти 19,7 %, $p<0,0001$), а також тенденцією до більш тяжких уражень КА за даними КВГ (3,7 проти 2,2 бали, $p=0,08$).

Також було доведено, що рівень ТФР- β 1 >222 пг/мл асоційований зі зменшенням величини ВТМ (0,44 проти 0,46, $p=0,04$), суттєвим зменшенням випадків концентричної і, відповідно, збільшенням - ексцентричної ГЛШ (74,6 % і 25,4 % проти 90,2 % і 9,8 %, $p=0,02$), а також збільшенням випадків з інструментально визначеним кальцинозом АК за даними ЕхоКГ (23,7 % проти 4,9 %, $p=0,003$).

Результати дискримінантного аналізу свідчили, що як і в попередніх моделях, найбільш інформативними чинниками, що характеризували рівень ТФР- β 1 в плазмі вкотре виявились: наявність аліментарно-конституційного ожиріння в балах (0 або 1) ($F=48,26$; $p<0,00001$) і ФК стенокардії в балах (2 або 3) ($F=17,79$; $p=0,00007$). Крім того, принципово новою незалежною змінною, яка увійшла в отриману модель була добова кількість ШЕ, визначених за даними ХМ ЕКГ ($F=7,45$; $p=0,008$). Остання змінна чітко демонструвала, що рівень ТФР- β 1 в плазмі в пацієнтів із ГХ II стадії, в певній мірі, визначає аритмогенну активність шлуночків. Неможливо було заперечити той факт, що клінічний фенотип ВВР ТФР- β 1 у плазмі в пацієнтів із ГХ визначають, у більшій мірі, наявність ожиріння і ФК стенокардії, і в меншій мірі, аритмогенна активність міокарда ЛШ, що характеризується частою ШЕ на ЕКГ.

Згідно отриманих даних, у всіх пацієнтів із ГХ і супутнім ожирінням навіть при відсутності ІХС і частій ШЕ очікується ВВР ТФР- β 1 (>222 пг/мл) у плазмі. Натомість, наявність стенокардії напруги II-III ФК не може використовуватись для фенотипу ВВР нейrogормону. Використання ФК стенокардії гарантує ВВР ТФР- β 1 у плазмі лише у разі поєднання з іншими змінними моделі – безперечно, з ожирінням і частою ШЕ. При цьому, при наявності II ФК стенокардії мінімальна кількість ШЕ за добу складає 5 000, в той час як при III ФК – 2 500 епізодів ШЕ за

добу. Звертає увагу, що наявність супутньої частоти ШЕ як незалежного чинника фенотипу ВВР ТФР- β 1 у плазмі можливо лише у разі $> 10\ 000$ епізодів ШЕ за добу.

Так, на сьогодні багато уваги приділяється вивченню ТФР- β 1, як чинника активуючого профібротичні процеси в різних органах, у пацієнтів із серцево-судинною патологією [113, 210]. Аналіз наукових джерел показав лише можливість діагностики ФМ і пов'язаних із ним наслідків за допомогою ТФР- β 1, натомість, на сьогодні не розглядається можливість прогнозування розвитку злоякісних та фатальних аритмій за допомогою даного маркера.

Раніше нами акцентувалась увага на тому, що в якості провідної ознаки ранньої ЕНМ шлуночків може виступати часта ШЕ, а також інша ектопічна шлуночкова активність (поліморфні, групові та парні ШЕ, короткі епізоди або нестійка ШТ). Безперечно, великий науковий інтерес дослідників і практикуючих лікарів викликає визначення предикторів ЕНМ, що надає перспективу для удосконалення методів первинної профілактики РСС. Саме це і було основною концепцією проведеного нами дослідження.

Визначення незалежних предикторів ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ проводили за допомогою методу *логістичної регресії (Logistic Regression)*, який дозволяв, з одного боку, аналізувати бінарні показники, а з іншого, розраховувати ВШП для окремих чинників по відношенню до прогнозованої події. У якості вихідного параметру логіт-регресії був використаний бінарний показник (0 або 1), який характеризував наявність чи відсутність ознак ЕНМ (визначалась за фактом наявності в пацієнта частоти ШЕ, верифікованої за даними ХМ ЕКГ). Так, було отримано, що в якості незалежних предикторів розвитку ЕНМ шлуночків слід було розглядати сумарний бал ураження КА ≥ 5 (ВШП – 9,8 (6,9; 17,5), $p=0,00001$), вміст альдостерону в плазмі ≥ 225 пг/мл (ВШП – 5,8 (1,5; 11,6), $p=0,008$), гал-3 $> 3,7$ нг/мл (ВШП – 4,7 (1,4; 12,2), $p=0,01$) і ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (ВШП – 2,4 (1,2; 5,4), $p=0,03$). Розрахунки для отриманих незалежних предикторів детально наведені в розд. 6.4.

Отже, слід було думати, що у разі сумарного балу ураження КА ≥ 5 шанси розвитку ЕНМ підвищуються в 9,8 разів, порівняно з пацієнтами, у яких цей показник складав < 5 балів. Шанси розвитку ЕНМ зростають в 5,8 разів у разі концентрації альдостерону в плазмі ≥ 225 пг/мл, порівняно з тими, у кого рівень маркера становить < 225 пг/мл; у 4,7 рази - в разі концентрації гал-3 у плазмі $\geq 3,7$ нг/мл, порівняно з тими, у кого рівень маркера становить $< 3,7$ нг/мл, та в 2,4 рази - у разі рівня ТФР- $\beta 1$ у плазмі ≥ 275 пг/мл, порівняно з тими, в кого цей рівень склав < 275 пг/мл. Звертає увагу той факт, що серед біохімічних маркерів найбільші шанси розвитку ЕНМ шлуночків мав рівень альдостерону ≥ 225 пг/мл і найменші - ТФР- $\beta 1$ у плазмі ≥ 275 пг/мл.

Крім того, отримані нами дані, переконують, що для прогнозування ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ достатньо ефективним є використання інструментального показника, отриманого при проведенні КВГ - сумарного балу ураження КА ≥ 5 (чутливість показника склала 100 % і специфічність 68 %). Це показує, що у всіх пацієнтів із ГХ, у яких діагностується супутня ІХС з багатосудинним ураженням КА за даними КВГ, має місце ЕНМ шлуночків і таких пацієнтів слід відносити до високого ризику РСС. У свою чергу, використання біохімічних маркерів таких як альдостерон ≥ 225 пг/мл і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл надає однакоvu чутливість (75 %) і специфічність (59 %), а ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл – дещо нижчу чутливість (67 %) і специфічність (56 %) прогнозування ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ. Натомість, більш висока чутливість та менша специфічність прогнозування, які визначені для всіх предикторів, демонстрували більш високу прогностичну цінність методу для передбачення ЕНМ шлуночків, ніж її виключення в даній категорії пацієнтів. Так, у випадку сумарного балу ураження КА ≥ 5 , що характеризувало багатосудинне ураження, у 100 % випадків слід передбачати високу проаритмічну активність шлуночків, в той час як при рівні показника < 5 балів - лише в 68 % випадків можливо виключити цей стан. При рівні альдостерону ≥ 225 пг/мл у плазмі у 75 % випадків можливо передбачити високу проаритмічну активність міокарда шлуночків, в той час як при рівні

<225 пг/мл – лише в 59 % випадків представляється можливість виключити цей стан.

Певну цікавість для нас склало питання можливості полімаркерного прогнозування ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ. Було отримано, що використання комбінації з двох біомаркерів суттєво підвищує інформативність прогнозування: альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (чутливість 86 % і специфічність 69 %) і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (чутливість 80 % і специфічність 65 %). У свою чергу, використання всіх трьох біомаркерів - альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл надає можливість підвищити чутливість до 88 % і специфічність до 75 % у прогнозуванні ЕНМ у пацієнтів із ГХ.

Отримані в дослідженні дані демонструють перспективу раннього прогнозування ЕНМ шлуночків і високого ризику РСС у пацієнтів із ГХ за допомогою біомаркерів фіброзу та необхідність розробки фармакологічних заходів профілактики цього стану.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання сучасної кардіології - покращення прогнозування ранніх проявів ЕНМ шлуночків і перебігу захворювання в пацієнтів з ГХ без/та з ІХС на підставі оцінки зв'язку біомаркерів фіброзу (альдостерону, гал-3 і ТФР- β 1) з частою ШЕ, різними клінічними характеристиками, характером анатомічного ураження КА і структурно-функціональним станом міокарда ЛШ, визначення клінічних фенотипів пацієнтів з високим рівнем біомаркерів і предикторів виникнення ЕНМ.

1. Показано, що ранні прояви ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ, крім частої ШЕ, можуть проявлятися політопною (48 % випадків), парною/груповою ШЕ (22 %) і нестійкими епізодами ШТ (у 7 %), поєднуються з ознаками ЕНМ передсердь (підтверджується реєстрацією частої ШЕ і СЕ) та асоціюються з порушеннями циркадної регуляції серцевого ритму за даними ХМ ЕКГ (зниження ЦІ і середньоденної ЧСС та зростання – середньонічної ЧСС).

2. Доведено, що в пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС наявність ознак ЕНМ шлуночків асоціюється з більш тяжким ураженням КА, збільшенням випадків багатосудинних уражень і обструктивної ІХС. З'ясовано, що сумарний бал ураження КА виявляє значимий ранговий кореляційний зв'язок з чоловічою статтю ($R=0,28$), ФК стенокардії ($R=0,33$), тривалістю ШЕ ($R=0,71$), наявністю алоритмії ($R=0,27$) та добовою кількістю СЕ ($R=0,54$) і ШЕ ($R=0,63$) за даними ХМ ЕКГ.

3. Показано, що в пацієнтів із ГХ рівень альдостерону в плазмі асоційований з супутніми ІХС і частою ШЕ, віком, тривалістю ГХ, стадією СН за HFSA, кількістю антигіпертензивних препаратів та такими класами як сартани, іАПФ, антитромбоцитарні та статини. Доведений факт асоціації ВВР альдостерону в плазмі (>153 пг/мл) зі зростанням нічної ЧСС і зниженням ЦІ, збільшенням добової кількості СЕ і випадків частої ШЕ, зростанням випадків

ІХС, обструктивної ІХС та більш високим сумарним балом ураження КА, погіршенням діастолічного наповнення ЛШ і збільшенням випадків кальцифікації АК.

4. З'ясовано, що в пацієнтів із ГХ рівень гал-3 у плазмі асоційований із супутніми ІХС і частою ШЕ, з віком і статтю, наявністю ожиріння, стадією СН за HFSA, кількістю антигіпертензивних препаратів, а також таких груп як сартани, тіазидні/тіазидоподібні діуретики і антитромбоцитарні. Продемонстровано, що ВВР гал-3 у плазмі ($>2,5$ нг/мл) асоційований зі зниженням Ці та збільшенням випадків СЕ, частої та політопної ШЕ, ІХС, обструктивної ІХС і кальцифікації АК.

5. Показано, що в пацієнтів із ГХ рівень ТФР- β 1 асоційований зі статтю, наявністю ожиріння і супутньої ІХС, частої ШЕ, стадією СН за HFSA, кількістю антигіпертензивних препаратів та у разі застосування таких препаратів як сартани, тіазидні/тіазидоподібні діуретики, антитромбоцитарні і статини. З'ясовано, що ВВР ТФР- β 1 в плазмі (>222 пг/мл) асоційований зі зростанням середньонічної ЧСС і зменшенням Ці, зростанням випадків з СЕ і їх добовою кількістю, зростанням випадків частої ШЕ і їх добової кількості, збільшенням випадків політопної ШЕ і епізодів нестійкої ШТ. Продемонстровано, що ВВР ТФР- β 1 асоційований зі зростанням частоти супутньої ІХС і обструктивної ІХС, збільшенням сумарного балу ураження КА за даними КВГ, зменшенням ВТМ і випадків концентричної і, відповідно, збільшенням - ексцентричної ГЛШ, а також випадків кальцифікації АК.

6. Визначено незалежні предиктори ранніх ознак ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ: сумарний бал ураження КА ≥ 5 (ВШП – 9,8 (6,9; 17,5), вміст альдостерону в плазмі ≥ 225 пг/мл (ВШП – 5,8 (1,5; 11,6), гал-3 $> 3,7$ нг/мл (ВШП – 4,7 (1,4; 12,2) і ТФР- β 1 ≥ 275 пг/мл (ВШП – 2,4 (1,2; 5,4) та розрахована інформативність прогнозування за незалежними предикторами та їх комбінаціями.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів із ГХ ВВР альдостерону в плазмі (>153 пг/мл) слід очікувати у разі віку пацієнтів 69 років і старше. Наявні супутні стани суттєво зменшують вік пацієнтів з ВВР нейрогормону: ожиріння - на 14 років, супутня стенокардія II ФК - на 7, а III ФК – на 12 років та часта ШЕ - у залежності від тривалості аритмічного анамнезу (1 рік аритмії - на 2 роки) відповідно (табл. 8).

2. У пацієнтів із ГХ ВВР гал-3 у плазмі ($>2,5$ нг/мл) слід очікувати у разі значної дилатації ЛШ (КДР ≥ 74 мм), у разі поєднання супутнього ожиріння і КДР ≥ 50 мм або ІХС і КДР ≥ 64 мм або ІХС і ожиріння (табл. 8).

3. У пацієнтів із ГХ ВВР ТФР- $\beta 1$ у плазмі (>222 пг/мл) очікується у разі супутнього ожиріння, у разі поєднання стенокардії II-III ФК з ожирінням або частою ШЕ. У разі II ФК стенокардії ВВР нейрогормону очікується при кількості ШЕ $> 5\ 000$, в той час як при III ФК – $> 2\ 500$ епізодів за добу. При наявності частій ШЕ ВВР ТФР- $\beta 1$ у плазмі слід очікувати у разі $> 10\ 000$ епізодів за добу (табл. 8).

4. У разі сумарного балу ураження КА ≥ 5 (КВГ) шанси розвитку ранніх ознак ЕНМ шлуночків у пацієнтів із ГХ і супутньою ІХС зростають в 9,8 разів (чутливість – 100 %, специфічність – 68 %). Шанси розвитку ранніх ознак ЕНМ у пацієнтів із ГХ зростають в 5,8 разів у разі концентрації альдостерону ≥ 225 пг/мл (75 % і 59 %), у 4,7 рази - в разі концентрації гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (75 % і 59 %) і в 2,4 рази - у разі рівня ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл (67 % і 56 % відповідно). Використання комбінації з двох біомаркерів суттєво підвищує інформативність прогнозування: альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл (чутливість 86 % і специфічність 69 %) і гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл (80 % і 65 % відповідно). У свою чергу, використання всіх трьох біомаркерів - альдостерон ≥ 225 пг/мл + гал-3 $\geq 3,7$ нг/мл + ТФР- $\beta 1$ ≥ 275 пг/мл надає можливість підвищити чутливість прогнозування до 88 % і специфічність до 75 % відповідно.

Таблиця 8

**Клінічні фенотипи пацієнтів з ГХ і рівнем альдостерону > 153,0 пг/мл,
гал-3 > 2,5 нг/мл і ТФР-β1 > 222,0 пг/мл у плазмі**

Відносно високий рівень альдостерону у плазмі > 153 пг/мл			
Мінімальний вік, роки	Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²)	Супутня ІХС (стенокардія II-III ФК)	Тривалість ШЕ в роках
69 років	-	-	-
55 років	Так	-	-
62 роки	-	2 ФК	-
57 років	-	3 ФК	-
67 років	-	-	1 рік
65 років	-	-	2 роки
63 роки	-	-	3 роки
61 років	-	-	4 роки
48 років	-	-	10 років
49 років	Так	2 ФК	-
45 років	Так	3 ФК	-
46 років	Так	2 ФК	1 рік
44 років	Так	2 ФК	2 роки
42 років	Так	2 ФК	3 роки
40 років	Так	2 ФК	4 роки
43 роки	Так	3 ФК	1 рік
41 роки	Так	3 ФК	2 роки
38 років	Так	3 ФК	3 роки
36 років	Так	3 ФК	4 роки
<i>23 роки</i>	<i>Так</i>	<i>3 ФК</i>	<i>10 років</i>
Відносно високий рівень гал-3 у плазмі > 2,5 нг/мл			
Наявна ІХС	Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м²)	Мінімальний КДР, мм	

<i>Так</i>	-	-
-	<i>Так</i>	-
-	-	≥ 74
<i>Так</i>	<i>Так</i>	-
Так	-	≥ 64
-	Так	≥ 50
Так	Так	≥ 40

Відносно високий рівень ТФР- β 1 у плазмі > 222 пг/мл

Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	ФК стенокардії	Мінімальна кількість ІШЕ за добу
Так	-	-
-	<i>II ФК</i>	-
-	<i>III ФК</i>	-
-	-	10 000
Так	II ФК	-
Так	III ФК	-
-	II ФК	5000
-	III ФК	2500

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Білецький, С. В., Сидорчук, Л. П., Казанцева, Т. В., & Петринич, О. А. (2023). Ремоделювання та регрес гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 27(2), 48-52. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.2.106.2023.8>
2. Бобров В. А., Чубучный В. Н., Иванов Ю. А., Павлюк В. И. Трансторакальная эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация. К.: Б. и., 1998. — 80с.: ил.
3. Бойко, А. В. (2023). Раптова серцева смерть: від етіології до профілактики. *Український медичний часопис*, 2(154), 1-3. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.154.239893>
4. Василечко, М. М., Оринчак, М. А., Вірстюк, Н. Г., & Кочержат, О. І. (2021). Взаємозв'язки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, маркерів запалення з показниками варіабельності серцевого ритму та вуглеводного обміну у хворих із вперше виявленою фібриляцією передсердь і метаболічним синдромом. *Терапевтика/ім. проф. Бережницького ММ*, 2(3), 21-26. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-3.21>
5. Витриховський, А. І. (2017). Поширеність шлуночкової екстрасистолії та явища турбулентності серцевого ритму серед осіб із серцевосудинними захворюваннями і факторами ризику виникнення серцевосудинних подій за шкалою SCORE. *Український терапевтичний журнал*, (1), 57-64. URL: <https://irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000646559>
6. Данилевська, К. М. (2011). Прогнозування виникнення шлуночкових аритмій у ранній післяопераційний період після хірургічної реваскуляризації міокарда. *Український медичний часопис*, (4), 100-103. URL: https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2011/07/84_100-103.pdf
7. Довідник з лабораторної діагностики Сінево. URL: <https://amm.net.ua/ru/dovidnyk-synevo.html>

8. Доценко, М. Я., Герасименко, Л. В., Боев, С. С., Шехунова, І. О., Молодан, О. В., Малиновська, О. Я., & Яценко, О. В. (2020). Біомаркери серцевого фіброзу при артеріальній гіпертензії. *Сучасні медичні технології*, 4, 4-11. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/15503>

9. Ждан, В. М., & Катеренчук, О. І. (2019). Циркадно-залежні ектопічні ритми у молодих осіб: етіопатогенетичні особливості та підходи до лікування. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 19(2 (66)), 9-12. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.2.9>

10. Іванов, В. П., & Данілевич, Т. Д. (2018). Антиаритмічна ефективність еплеренону в комплексній терапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь. *Український кардіологічний журнал*, (4), 81-90. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.8190>

11. Іванов, В. П., & Данілевич, Т. Д. (2018). Асоціації між плазмовим рівнем альдостерону і антиаритмічною ефективністю препаратів ІС класу пропафенону та етацизину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь. *Ліки України плюс*. 2018;1(34):52-7. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/11655>

12. Іванов, В. П., & Данілевич, Т. Д. (2018). Зв'язок показників структурно-функціонального стану серцево-судинної системи з плазмовим рівнем альдостерону в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь. *Клінічна та експериментальна патологія*, 17(1), 48. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.10>

13. Іванов, В. П., & Данілевич, Т. Д. (2018). Характер змін показників добового моніторування ЕКГ та особливості структурно-функціонального стану міокарда залежно від рівня альдостерону в пацієнтів із гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь. *Запорозький медичний журнал*, 20(5), 606-614. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141634>

14. Іванов, В. П., & Онищук, Т. П. (2019). Динаміка показників добової регуляції артеріального тиску та їх залежність від рівнів галектину-3 та

альдостерону в пацієнтів із артеріальною гіпертензією. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 19(3 (67)), 37-47. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.3.37>

15. Іванов, В. П., & Онищук, Т. П. (2019). Особливості показників структурного стану сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою залежно від рівня галектину-3 і альдостерону. *Art of medicine*, 3(11), 28-32. [https://doi.org/10.21802/scientificandpracticaljournal.v3i%20%84%96%203%20\(11\).365](https://doi.org/10.21802/scientificandpracticaljournal.v3i%20%84%96%203%20(11).365)

16. Іванов, В.П., & Маслюк, Ю.Ю. (2025). Особливості циркадної регуляції та порушень серцевого ритму в пацієнтів із гіпертонічною хворобою залежно від супутньої хронічної коронарної хвороби. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(4), 661-665. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29\(4\)-17](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2025-29(4)-17)

17. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Афанасюк, О.І., & Пентюк, Л.О. (2020). Місце біомаркерів фіброзу міокарда в прогнозуванні аритмій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця (огляд літератури). *Медичні перспективи*, 25(4), 22-31. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221225>

18. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Афанасюк, О.І., Данильчук, А.Є., & Сіліна, С.М. (2020). Електрична нестабільність міокарда як проблема сучасної терапевтичної практики–реалії прогнозування (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 22(5), 719-726. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214754>

19. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Данильчук, І.В., Щербак, В.П., & Цибрій, Т.Ю. (2021). Роль біомаркерів фіброзу у прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 23(2), 293-303. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.2.205757>

20. Іванчук, П. Р., Тащук, В. К., & Гуменюк, А. Л. (2022). Турбулентність серцевого ритму, як маркер ризику настання небажаних серцевих подій у пацієнтів із коронарними і некоронарними захворюваннями серця. *Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині: II науково-практична*

інтернет-конференція. Чернівці : БДМУ, 2022. С. 208-216. URL: <https://dspace.bsmu.edu.ua/handle/123456789/25314>

21. Коваль, С. М., Резнік, Л. А., & Старченко, Т. Г. (2025). Раптова серцева смерть. Огляд. Частина I. Оцінка ризику, первинна та вторинна профілактика при різних клінічних станах. *Український терапевтичний журнал*, (2), 106-117. <https://doi.org/10.30978/UTJ2025-2-106>

22. Марченко, О. Я. (2025). Аналіз активності системного запалення та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів із порушеннями ритму серця. *Український кардіологічний журнал*, 32(1), 36-44. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.3644>

23. Масловський, В. Ю., Іванов, В. П., & Межієвська, І. А. (2021). Методика визначення ступеня ураження коронарних артерій при інфаркті міокарда без елевації сегмента ST. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 109375 від 11 листопада 2021р.* <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1678194/>

24. Масловський, В. Ю., Іванов, В. П., & Межієвська, І. А. (2022). Спосіб визначення ступеня ураження коронарних артерій при інфаркті міокарда без елевації сегмента ST. *Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я*, Реєстр. №45/8/21, 64-65. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/11696>

25. Маслюк Ю.Ю. Вміст альдостерону в залежності від показників холтерівського моніторування електрокардіограми у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. *V Correspondence International Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development»*. Вінниця, Україна. Відень, Австрія. Grail of Science, 2025. № 54. С. 1151-1153. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.12.12.2025.147>

26. Молчанов, Д. (2017). «Дни аритмологии в Киеве»: новые идеи и технологии интервенционного лечения аритмий сердца. *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*, (2), 60-65. URL: <https://csic.com.ua/images/pdf/2017/2-2017/dni-aritmologii-v-vkieve-novye-idei-i-tehnologii.pdf>

27. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1581 від 12 вересня 2024 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія). URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-12-09-2024-1581-pro-zatverdzhennya-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoyi-ta-specializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-gipertonichna-hvoroba-arterialna-gipertenziya>
28. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 265 від 16 лютого 2021 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». URL: <https://moz.gov.ua/uk/moz-zatverdilo-unifikovaniy-protokol-stabilna-ishemichna-hvoroba-sercja#!>
29. Настанова 00051. Амбулаторне моніторування ЕКГ (Guideline 00051. Ambulatory ECG monitoring). URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2976>
30. Настанова 00082. Діагностична коронарографія, 2017; URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00082&format=pdf>
31. Обертинська, О. Г., Распутіна, Л. В., Діденко, Д. В., & Соломончук, А. В. (2024). Ремодельовання лівого шлуночка після черезшкірного коронарного втручання при гострому інфаркті міокарда з ускладненням гострою серцевою недостатністю. *Український журнал серцево-судинної хірургії*, 32(2), 38-44. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(02\)/OR030-3844](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(02)/OR030-3844)
32. Онищук, Т. П. (2018). Визначення плазмового рівня галектину-3 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії молодого та середнього віку. *Буковинський медичний вісник*, 22(4), 98-106. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.93>
33. Онищук, Т. П. (2018). Плазмовий рівень альдостерону в хворих на гіпертонічну хворобу залежно від гендерно-вікових і клінічних характеристик. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (3), 10-16. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.3.9755>
34. Онищук, Т. П. (2019). Особливості показників характеру добової регуляції АТ у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії молодого та середнього віку. *Art of medicine*, (2), 81-87.

[https://doi.org/10.21802/scientificandpracticaljournal.v3i%E2%84%96%202%20\(10\).345](https://doi.org/10.21802/scientificandpracticaljournal.v3i%E2%84%96%202%20(10).345)

35. Перепека є. О., & Лазоришенець В.В. (2025). Патогенетичні механізми розвитку кардіофіброзу при фібриляції передсердь. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 32(1), 54-63. <http://dx.doi.org/10.31928/2664-4479-2025.1.5463>

36. Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності, 2024. URL: <https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Rekomendatsii-KHSN-A6-1.pdf>

37. Сенаторова, Г. С., Омельченко, О. В., Галдіна, І. М., & Бучнева, О. В. (2024). Синдром подовженого інтервалу QT у практиці педіатра. *Одеський медичний журнал*, (4), 62-71. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-11>

38. Соломенчук, Т. М., Рак, Н. О., Заремба, О. В., & Задорожна, Р. О. (2022). Артеріальна гіпертензія, поєднана з дисплазією сполучної тканини: особливості клінічного перебігу, ускладнень та діагностики (огляд літератури). *Практикуючий лікар*, (11, № 4), 45-52. URL: https://library.dmed.org.ua/uploads/files/2024-04/1714399365_zaremba-2.pdf

39. Тащук, В. К., Амеліна, Т. М., Маліневська-Білійчук, О. В., Тащук, М. В., Мельничук, С. В., & Первозванський, С. В. (2025). Аналіз турбулентності серцевого ритму: показники HRTO/HRTS та інноваційні розрахунки моделі прецизійної кардіології у програмному забезпеченні аналізу даних. *Буковинський медичний вісник*, 29(2), 3-10. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.29.2.114.2025.1>

40. Тащук, В. К., Тащук, М. В., & Іванчук, П. Р. (2019). Дигіталізація електрокардіографії і фотоплетизмографія: клінічне впровадження кількісного аналізу серцевого ритму. *Клінічна та експериментальна патологія*, 18(2), 80-85. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVIII.2.68.2019.14>

41. Федоров, С. В. (2022). Ішемічна хвороба серця—основна причина смертності хворих на серцево-судинні захворювання. *Ліки України*, 2(258), 15-17. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264086](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264086)

42. Шушковська Ю.Ю. Зв'язок варіабельності серцевого ритму з електричною нестабільністю міокарда. *Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021»*. Вінниця, 2021. С. 563. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/11662>

43. Шушковська Ю.Ю. Шлуночкова екстрасистолія на тлі гіпертонічної хвороби у поєднанні із стабільною ішемічною хворобою серця. *Матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції «Topical issues of the development of modern science»*. Софія, Болгарія, 2020. С. 990-998. URL: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/9313>

44. Achim, A., Savaria, B. U., & Buja, L. M. (2022). Commentary on the enigma of small vessel disease in hypertrophic cardiomyopathy: is invasive assessment of microvascular resistance a novel independent predictor of prognosis?. *Cardiovascular Pathology*, 60, 107448. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107448>

45. Adali, M. K., Davutoglu, Y., & Yilmaz, S. (2023). The relationship between premature ventricular complexes and index of cardiac-electrophysiological balance. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 69, 142-146. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221001>

46. Ahmed, R., Anam, K., & Ahmed, H. (2023). Development of galectin-3 targeting drugs for therapeutic applications in various diseases. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 8116. <https://doi.org/10.3390/ijms24098116>

47. Alfarano, M., Marchionni, G., Costantino, J., Ballatore, F., Verardo, R., Miraldi, F., ... & Chimenti, C. (2025). Aldosterone-related cardiovascular disease and benefits of mineralocorticoid receptor antagonists in clinical practice. *JACC: Advances*, 4(6_Part_1), 101762. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101762>

48. Algamal, A. M., Elshal, A. M., Elhennawy, E. S., & Bedier, A. I. (2024). Correlation between coronary artery disease and Galectin 3 serum level: Angiographic based study. *Ain Shams Medical Journal*, 75(1), 47-58. <https://doi.org/10.21608/asmj.2024.261376.1199>

49. Al-Hashedi, E. M., & Abdu, F. A. (2024). Aldosterone effect on cardiac structure and function. *Current Cardiology Reviews*, 20(4), 60-67. <https://doi.org/10.2174/011573403x281390240219063817>
50. Alonso-Ventura, V., Sánchez, J. J., Ruberte, E. G., de las Cuevas León, D., Aventín, B. P., Rodríguez, G. H., ... & Gallardo, R. (2021). Premature ventricular complexes: systematic review, evaluation and management. *Cardiologia Hungarica*, 51(3), 171-176. <https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2021.51.3.171>
51. AlQudah, M., Hale, T. M., & Czubryt, M. P. (2020). Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis. *Matrix Biology*, 91, 92-108. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.04.005>
52. Alsancak, Y., Sertdemir, A., Duran, M., Gürbüz, A. S., & İçli, A. (2022). Association between SYNTAX II score and Index of electrophysiological balance in patients with stable angina pectoris. *Journal of Surgery and Medicine*, 6(3), 386-390. <https://doi.org/10.28982/josam.980378>
53. Ananda, R. A., Mori, T. A., & Yang, J. (2025). Aldosterone and cardiovascular risk across the lifespan. *Metabolites*, 15(8), 553. <https://doi.org/10.3390/metabo15080553>
54. Antar, S. A., Ashour, N. A., Marawan, M. E., & Al-Karmalawy, A. A. (2023). Fibrosis: types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 4004. <https://doi.org/10.3390/ijms24044004>
55. Apte, N., & Kalra, D. K. (2023). Pharmacotherapy in ventricular arrhythmias. *Cardiology*, 148(2), 119-130. <https://doi.org/10.1159/000529670>
56. Arsenos, P., Gatzoulis, K. A., Tsiachris, D., Dilaveris, P., Sideris, S., Sotiropoulos, I., ... & Tsioufis, K. (2022). Arrhythmic risk stratification in ischemic, non-ischemic and hypertrophic cardiomyopathy: A two-step multifactorial, electrophysiology study inclusive approach. *World Journal of Cardiology*, 14(3), 139. <https://doi.org/10.4330/wjc.v14.i3.139>

57. Aşkın, L., & Tanrıverdi, O. (2023). The cardio-electrophysiological balance index in cardiovascular diseases. *Cerrahpaşa Medical Journal*, 47(2), 118-122. <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1945232>
58. Bacharova, L., Kollarova, M., Bezak, B., & Bohm, A. (2023). Left ventricular hypertrophy and ventricular Tachyarrhythmia: the role of biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3881. <https://doi.org/10.3390/ijms24043881>
59. BaniHani, H. A., Khaled, L. H., Al Sharaa, N. M., Al Saleh, R. A., Ghalaita, A. K. B., Sulaiman, A. S. B., & Holeihel, A. (2025). Causes, Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Cardiac Fibrosis: A Systematic Review. *Cureus*, 17(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.81264>
60. Bazgir, F., Nau, J., Nakhaei-Rad, S., Amin, E., Wolf, M. J., Saucerman, J. J., ... & Ahmadian, M. R. (2023). The microenvironment of the pathogenesis of cardiac hypertrophy. *Cells*, 12(13), 1780. <https://doi.org/10.3390/cells12131780>
61. Bekler, Ö., Kazan, S. D., Harbalioğlu, H., & Kaypakli, O. (2025). Predictive Value of Electrocardiographic Markers Versus Echocardiographic and Clinical Measures for Appropriate ICD Shocks in Heart Failure Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 14(15), 5506. <https://doi.org/10.3390/jcm14155506>
62. Bioletto, F., Bollati, M., Lopez, C., Arata, S., Procopio, M., Ponzetto, F., ... & Parasiliti-Caprino, M. (2022). Primary aldosteronism and resistant hypertension: a pathophysiological insight. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4803. <https://doi.org/10.3390/ijms23094803>
63. Birzã, M. R., Negru, A. G., Frent, Ş. M., Florescu, A. R., Popa, A. M., Manzur, A. R., ... & Mihaicuța, S. (2025). New insights of cardiac arrhythmias associated with sleep-disordered breathing: from mechanisms to clinical implications—a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(6), 1922. <https://doi.org/10.3390/jcm14061922>
64. Bošnjak, I., Bedeković, D., Selthofer-Relatić, K., Roguljić, H., Mihaljević, I., & Bilić-Ćurčić, I. (2023). Role of galectin-3 in diagnosis and severity assessment of

epicardial artery lesions in patients with suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 23(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03310-y>

65. Budeus, M., Feindt, P., Gams, E., Wieneke, H., Erbel, R., & Sack, S. (2006). Risk factors of ventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *International journal of cardiology*, 113(2), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.014>

66. Buffolo, F., Tetti, M., Mulatero, P., & Monticone, S. (2022). Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage. *Hypertension*, 79(9), 1899-1911. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.17964>

67. Caballero-Sánchez, N., Alonso-Alonso, S., & Nagy, L. (2024). Regenerative inflammation: When immune cells help to re-build tissues. *The FEBS journal*, 291(8), 1597-1614. <https://doi.org/10.1111/febs.16693>

68. Cainzos-Achirica, M., Miedema, M. D., McEvoy, J. W., Cushman, M., Dardari, Z., Greenland, P., ... & Blaha, M. J. (2018). The prognostic value of high sensitivity C-reactive protein in a multi-ethnic population after > 10 years of follow-up: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *International journal of cardiology*, 264, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.027>

69. Calver, JF, Parmar, NR, Harris, G., Lithgo, RM, Stylianou, P., Zetterberg, FR, ... & John, AE (2024). Defining the mechanism of galectin-3-mediated TGF- β 1 activation and its role in lung fibrosis. *Journal of Biological Chemistry*, 300 (6). <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107300>

70. Cannavo, A., Elia, A., Liccardo, D., Rengo, G., & Koch, W. J. (2019). Aldosterone and myocardial pathology. *Vitamins and Hormones*, 109, 387-406. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.09.005>

71. Chalise, U., & Hale, T. M. (2024). Fibroblasts under pressure: cardiac fibroblast responses to hypertension and antihypertensive therapies. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 326(1), H223-H237. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00401.2023>

72. Chavez-Gonzalez, E., Rodríguez-Jiménez, A. E., Ferrer-Rodríguez, C. J., & Donoiu, I. (2022). Ventricular arrhythmias are associated with increased QT interval

and QRS dispersion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 41(5), 395-404. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.03.015>

73. Chen, X., Wang, Z., Liu, L., Zhang, W., Tang, Z., Liu, B., ... & Ma, M. (2023). Prognostic value of index of cardiac electrophysiological balance among US middle-aged adults. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1139967. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1139967>

74. Cheng, Z., Cai, K., Xu, C., Zhan, Q., Xu, X., Xu, D., & Zeng, Q. (2022). Prognostic value of serum galectin-3 in chronic heart failure: a meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 783707. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.783707>

75. Chimenti, I., Pagano, F., Cozzolino, C., Icolaro, F., Floris, E., & Picchio, V. (2025). The Role of Cardiac Fibroblast Heterogeneity in Myocardial Fibrosis and Its Novel Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(12), 5882. <https://doi.org/10.3390/ijms26125882>

76. Chong, B., Jayabaskaran, J., Jauhari, S. M., Chan, S. P., Goh, R., Kueh, M. T. W., ... & Chan, M. Y. (2025). Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *European journal of preventive cardiology*, 32(11), 1001-1015. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae281>

77. Colman, M. A., Sharma, R., Aslanidi, O. V., & Zhao, J. (2023). Patchy fibrosis promotes trigger-substrate interactions that both generate and maintain atrial fibrillation. *Interface Focus*, 13(6). <https://doi.org/10.1098/rsfs.2023.0041>

78. Colombo, P. B., Camargo, J. V. S., Campo, V. L., Marchiori, M. F., & Ribeiro, A. B. (2025). The Role of Galectin-3 in Atherosclerosis and Its Cardiovascular Complications: An Update. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 15. <https://doi.org/10.12997/jla.2026.15.1.48>

79. Cruz Santos, M., Birkenfeld, L., Pham, T., Maier, S., Paulus, K., Ullemeyer, L., ... & Lukowski, R. (2025). Angiotensin II-induced cardiac fibrosis and dysfunction are exacerbated by deletion of cGKI in periostin+ myofibroblasts. *Clinical Science*, 139(11), 507-526. <https://doi.org/10.1042/cs20241204>

80. Cui, D., Che, X., An, R., Li, L., Cui, X., Jiang, L., & Jin, J. (2025). Current Understanding of Pulmonary Fibrosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic

Approaches. *Canadian Respiratory Journal*, 2025(1), 3183241.
<https://doi.org/10.1155/carj/3183241>

81. Cunha, P. S., Laranjo, S., Heijman, J., & Oliveira, M. M. (2022). The atrium in atrial fibrillation—a clinical review on how to manage atrial fibrotic substrates. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 879984.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.879984>

82. De Gaspari, M., Rizzo, S., Thiene, G., & Basso, C. (2023). Causes of sudden death. *European Heart Journal Supplements*, 25(Supplement_B), B16-B20.
<https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad077>

83. Duca, Ș. T., Roca, M., Costache, A. D., Chetran, A., Afrăsânie, I., Miftode, R. Ș., ... & Costache, I. I. (2023). T-wave analysis on the 24 h Holter ECG monitoring as a predictive assessment of major adverse cardiovascular events in patients with myocardial infarction: A literature review and future perspectives. *Life*, 13(5), 1155. <https://doi.org/10.3390/life13051155>

84. Dumitrache, A., Ionescu, N. A., Țânțu, M. M., Ponopal, M. C., Soare, L. C., Țânțu, A. C., ... & Pisoschi, C. G. (2025). Evaluating the Discriminative Performance of Noninvasive Biomarkers in Chronic Hepatitis B/C, Alcoholic Cirrhosis, and Nonalcoholic Cirrhosis: A Comparative Analysis. *Diagnostics*, 15(13), 1575.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics15131575>

85. Dural, İ. E., Kuzu, S., Günebakan, Ç., & Yıldız, E. (2023). Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction according to heart rate turbulence and variability in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Koşuyolu Heart Journal*, 26(2), 43-47. <https://doi.org/10.51645/khj.2023.m289>

86. Ekman, N., Grossman, A. B., Nieckarz, A., Jędrzejewski, Ł., Wolf, J., & Dworakowska, D. (2025). Non-hypertensive effects of aldosterone. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(2), 540. <https://doi.org/10.3390/ijms26020540>

87. Elkahwagy, D. M. A. S., Kiriacos, C. J., & Mansour, M. (2024). Logistic regression and other statistical tools in diagnostic biomarker studies. *Clinical and translational oncology*, 26(9), 2172-2180. URL: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03413-8>

88. Elsaka, O. (2025). Exploring Emerging and Innovative Biomarkers for the Assessment and Monitoring of Cardiovascular Disease Risk and Treatment Efficacy in Patients. *APIK Journal of Internal Medicine*, 13(2), 94-101. https://doi.org/10.4103/ajim.ajim_45_24
89. Escalona, O. J. (1996). Incidence of chaotic behaviour of ventricular late potentials on patient's susceptibility to a catastrophic arrhythmia. *WIT Transactions on Biomedicine and Health*, 3, 281-290. URL: <https://www.witpress.com/Secure/elibrary/papers/BSIM96/BSIM96026FU.pdf>
90. Făgărășan, A., Săsăran, M., Gozar, L., Crauciuc, A., & Bănescu, C. (2023). The role of galectin-3 in predicting congenital heart disease outcome: a review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10511. <https://doi.org/10.3390/ijms241310511>
91. Fazzini, L., Golino, M., Moroni, F., Castrichini, M., Tersalvi, G., Manca, P., & Abbate, A. (2025). Interleukin-6 in Cardiogenic Shock. *Current Cardiology Reports*, 27(1), 129. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02273-0>
92. Feng, H. Y., Wang, Y. Q., Yang, J., Miao, H., Zhao, Y. Y., & Li, X. (2025). Anthraquinones from *Rheum officinale* Ameliorate Renal Fibrosis in Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 5739-5760. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S521265>
93. Ferreira, J. P., Machu, J. L., Girerd, N., Jaisser, F., Thum, T., Butler, J., ... & Zannad, F. (2018). Rationale of the FIBROTARGETS study designed to identify novel biomarkers of myocardial fibrosis. *ESC heart failure*, 5(1), 139-148. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12218>
94. Frolov, A. V., Vaikhanskaya, T. G., Melnikova, O. P., Vorobiev, A. P., & Guel, L. M. (2017). Risk stratification personalised model for prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. *Kardiologia Polska*, 75(7), 682-688. <https://doi.org/10.5603/kp.a2017.0060>
95. Garcia-Mendivil, L., Perez-Zabalza, M., Mountris, K., Duwe, S., Smisdom, N., Perez, M., ... & Pueyo, E. (2022). Analysis of age-related left ventricular collagen

remodeling in living donors: Implications in arrhythmogenesis. *Iscience*, 25(2).
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103822>

96. Gawalko, M., & Linz, D. (2023). Atrial fibrillation detection and management in hypertension. *Hypertension*, 80(3), 523-533.
<https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19459>

97. González, A., López, B., Ravassa, S., San José, G., Latasa, I., Butler, J., & Díez, J. (2024). Myocardial interstitial fibrosis in hypertensive heart disease: from mechanisms to clinical management. *Hypertension*, 81(2), 218-228.
<https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21708>

98. Gullestad, L., Ueland, T., Kjekshus, J., Nymo, S. H., Hulthe, J., Muntendam, P., ... & Aukrust, P. (2012). Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *European heart journal*, 33(18), 2290-2296. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs077>

99. Guo, X., Zhang, J., Huang, M., Song, C., Nie, C., Zheng, X., ... & Huang, X. (2025). Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Failure*, 12(1), 582-591.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.15109>

100. Hao, W. R., Cheng, C. H., Liu, J. C., Chen, H. Y., Chen, J. J., & Cheng, T. H. (2024). Understanding galectin-3's role in diastolic dysfunction: A contemporary perspective. *Life*, 14(7), 906. <https://doi.org/10.3390/life14070906>

101. Hashimoto, K., Amino, M., Yoshioka, K., Kasamaki, Y., Kinoshita, T., & Ikeda, T. (2021). Combined evaluation of ambulatory-based late potentials and nonsustained ventricular tachycardia to predict arrhythmic events in patients with previous myocardial infarction: A Japanese noninvasive electrocardiographic risk stratification of sudden cardiac death (JANIES) substudy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 26(1), e12803. <https://doi.org/10.1111/anec.12803>

102. Hirose, R., Tsurutani, Y., Nakatsue, T., Hirataka, A., Nakai, K., & Saito, J. (2024). Lethal arrhythmia induced by severe hypokalemia with primary aldosteronism: a case report and literature review. *Internal Medicine*, 63(10), 1405-1413.
<https://doi.org/10.3390/ijms26020540>

103. Holmström, L., Juntunen, S., Vähätalo, J., Pakanen, L., Kaikkonen, K., Haukilahti, A., ... & Junttila, J. (2022). Plaque histology and myocardial disease in sudden coronary death: the Fingesture study. *European heart journal*, 43(47), 4923-4930. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac533>
104. Husti, Z., Varro, A., & Baczko, I. (2021). Arrhythmogenic remodeling in the failing heart. *Cells*, 10(11), 3203. <https://doi.org/10.3390/cells10113203>
105. Ivanov, V. P., & Onyshchuk, T. P. (2019). Structural and functional state of left ventricular myocardium in patients with stage II hypertension depending on galectin-3 and aldosterone levels. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 23(3), 425-433. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23\(3\)-15](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-15)
106. Ivanov, V., & Onyshchuk, T. (2019). Clinical characteristics of men and women in young and middle age with arterial hypertension at different galectin-3 plasma levels according to the result of linear regression analysis. *EUREKA: Health Sciences*, (6), 35-41. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.001072>
107. Ivanov, V., & Onyshchuk, T. (2019). Gender-and age-specific peculiarities of left heart remodeling in patients with arterial hypertension. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 7(3), 194-207. URL: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/36>
108. Ivanov, V., Onyshchuk, T., & Vysochanskyi, O. (2019). Nature of correlations and dependence of plasma concentrations of galectin-3 and aldosterone on different clinical characteristics in male and female patients with arterial hypertension. *Georgian medical news*, (297), 74-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32011299/>
109. Ivanov, V.P., Masliuk, Y.Y. (2026). Clinical portrait of patients with stage II hypertension at different levels of transforming growth factor β 1 in blood plasma. *Перспективи та інновації науки*, 2(60), 1724-1732. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2\(60\)-1724-1732](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-2(60)-1724-1732)
110. Jaroszyński, A., Schlegel, T. T., Mosiewicz, J., Stępień, R., & Dąbrowski, W. (2022). Heat Shock Protein 27 Levels Predict Myocardial Inhomogeneities in

Hemodialysis Patients. *Mediators of Inflammation*, 2022(1), 5618867. <https://doi.org/10.1155/2022/5618867>

111. Javed, W., Botis, I., Goh, Z. M., Shabi, M., Brown, B., Tomoaia, R., ... & Swoboda, P. P. (2025). Ventricular arrhythmia and cardiac fibrosis in endurance experienced athletes (VENTOUX). *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 18(8), e018470. <https://doi.org/10.1161/circimaging.125.018470>

112. Ji, X., Jiang, Z., Qiu, Y., Yu, J., Zhang, Y., Wang, J., ... & Bao, Z. (2023). High blood galectin-3 level associated with risk of frailty in aging. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1189192. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1189192>

113. Jia, S., Lian, Y., Lai, X., Li, S., Shang, J., & Liu, H. (2025). Global Research Trends in Oxidative Stress and Myocardial Fibrosis: A Dual-Software Bibliometric Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 3357-3372. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S525389>

114. Jing, H., Gao, Y., Jing, L., Yang, H., & Liu, S. (2025). Recent advances in therapeutic use of transforming growth factor-beta inhibitors in cancer and fibrosis. *Frontiers in Oncology*, 15, 1489701. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1489701>

115. Kapustynska, O., Sklyarova, H., Denysenko, N., Chemerys, O., Kobylinska, L., Sklyarov, E., & Vari, S. (2025). Changes in the levels of ST2 and galectin-3 in the blood serum of patients with arterial hypertension. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*, 77(1). <https://doi.org/10.25040/ntsh2025.01.09>

116. Karakasis, P., Theofilis, P., Vlachakis, P. K., Korantzopoulos, P., Patoulas, D., Antoniadis, A. P., & Fragakis, N. (2024). Atrial fibrosis in atrial fibrillation: mechanistic insights, diagnostic challenges, and emerging therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 209. <https://doi.org/10.3390/ijms26010209>

117. Kayali, S., Ozdemir, E. G., & Hanilce, Y. (2026). A novel marker of electrical instability in children with hypertension: cardiac electrophysiological balance index. *Pediatric Nephrology*, 41(1), 167-175. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06934-8>

118. Kingma, J., Simard, C., & Drolet, B. (2023). Overview of cardiac arrhythmias and treatment strategies. *Pharmaceuticals*, *16*(6), 844. <https://doi.org/10.3390/ph16060844>
119. Kockskaemper, J., & Pluteanu, F. (2022). Left atrial myocardium in arterial hypertension. *Cells*, *11*(19), 3157. <https://doi.org/10.3390/cells11193157>
120. Kolk, M. Z., Ruipérez-Campillo, S., Wilde, A. A., Knops, R. E., Narayan, S. M., & Tjong, F. V. (2025). Prediction of sudden cardiac death using artificial intelligence: Current status and future directions. *Heart Rhythm*, *22*(3), 756-766. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.09.003>
121. Kraaijenhof, J. M., Nurmohamed, N. S., Tzolos, E., Meah, M., Geers, J., Kaiser, Y., ... & Dweck, M. R. (2024). Interleukin 6 plasma levels are associated with progression of coronary plaques. *Open Heart*, *11*(2). <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-002773>
122. Kruszewska, J., Cudnoch-Jedrzejewska, A., & Czarzasta, K. (2022). Remodeling and fibrosis of the cardiac muscle in the course of obesity—pathogenesis and involvement of the extracellular matrix. *International journal of molecular sciences*, *23*(8), 4195. <https://doi.org/10.3390/ijms23084195>
123. Kumari, S., Sharma, U., Jindal, D., & Basak, T. (2023). A Narrative Review on Serum Biomarkers of Cardiac Fibrosis. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*, *9*(1), 24-36. https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_19_23
124. Kuzminova, N. V., Ivankova, A. V., Romanova, V. O., Lozinsky, S. E., Burdeina, L. V., Savytska, O. O., & Kniazkova, I. I. (2025). Comparative evaluation of myocardial remodeling in patients with hypertensive disease and comorbidity with coronary heart disease. *Світ медицини та біології*, *3*(93), 94-99. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-3-93-94-99>
125. L Kiss, A. (2022). Inflammation in focus: the beginning and the end. *Pathology and Oncology Research*, *27*, 1610136. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1610136>
126. Lambiase, P. D. (2024). Determining risk of sudden death: is it all in the T wave?. *Heart*, *110*(3), 151-153. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-323232>

127. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-271. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
128. Lazzerini, P. E., Laghi-Pasini, F., Boutjdir, M., & Capecchi, P. L. (2022). Inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias: the lesson from COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 22(5), 270-272. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00714-3>
129. Lee, J. M., Chung, H., Kim, H. O., Woo, J. S., Kim, S. J., Kim, W., ... & Kim, J. B. (2021). Ventricular late potentials measured by signal-averaged electrocardiogram in young professional soccer players. *International Journal of Arrhythmia*, 22(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s42444-021-00031-1>
130. Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L., De Jong, P. E., ... & Winearls, C. G. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*, 3(1), 1-150. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
131. Lewis, G. A., Rosala-Hallas, A., Dodd, S., Schelbert, E. B., Williams, S. G., Cunnington, C., ... & Miller, C. A. (2022). Impact of myocardial fibrosis on cardiovascular structure, function and functional status in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 15(6), 1436-1443. <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10264-7>
132. Li, D., Weng, Y., Zhen, G., & Jiang, L. (2022). Tp-Te interval and Tp-Te/QT ratio are valuable tools in predicting poor outcome in sepsis patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 879085. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.879085>
133. Li, M., Guo, K., Huang, X., Feng, L., Yuan, Y., Li, J., ... & Guo, Z. (2022). Association between serum galectin-3 levels and coronary stenosis severity in patients with coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 818162. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.818162>

134. Lin, Y., Zhou, F., Wang, X., Guo, Y., & Chen, W. (2023). Effect of the index of cardiac electrophysiological balance on major adverse cardiovascular events in patients with diabetes complicated with coronary heart disease. *PeerJ*, *11*, e15969. <https://doi.org/10.7717/peerj.15969>
135. Liu, D., Rong, L., Gao, Y., Cheng, W., & Zhao, S. (2025). Association Between Serum Levels of Sestrin-2 and Galectin-3 and Atrial Remodelling in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, *35*(1), 25-29. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2025.01.25>
136. Liu, G., Dai, Y., Fu, C., Lv, X., Qin, J., & Xie, J. (2025). Macrophage Polarization in Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Drug Design, Development and Therapy*, 6519-6541. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S516001>
137. Liu, Q., Zhang, D., Wang, R., Sun, S., Li, Y., Wan, Z., ... & Liu, M. (2025). Zhilong Huoxue Tongyu capsule inhibits hypertensive myocardial fibrosis via balancing TGF- β 1/Smad3/Erbb4-IR/miR-29b pathway. *Scientific Reports*, *15*(1), 25127. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-10631-9>
138. Liu, Y., Lin, Y., Huang, X., Li, Y., Liu, Y., & Shi, L. (2023). Association of serum transforming growth factor β 1 with left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *European Journal of Pediatrics*, *182*(12), 5439-5446. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05219-2>
139. Liu, Y., Song, J., Wang, W., Zhang, K., Qi, Y., Yang, J., ... & Tang, Y. D. (2022). Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *ESC heart failure*, *9*(5), 3461-3468. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14063>
140. Liuzizè, A., & Mongirdienè, A. (2024). TGF- β Isoforms and GDF-15 in the Development and Progression of Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, *25*(4), 2104. <https://doi.org/10.3390/ijms25042104>
141. Lönnrot, A., Inkovaara, J., Arola, O., Penttilä, T., Mäkynen, H., Aalto-Setälä, K., & Yli-Mäyry, S. (2023). Therapy Efficacy of Idiopathic Ventricular

Extrasystoles: A Real Life Study. *Journal of Interventional Cardiology*, 2023(1), 5590422. <https://doi.org/10.1155/2023/5590422>

142. Lozinsky, S., Taran, I., & Lozynska, M. (2023). Clinical and electrocardiographic interpretation of T-wave abnormalities in adult patients. *Biomedical Research and Therapy*, 10(12), 6118-6124. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v10i12.854>

143. Lu, J., Yang, F., Gao, Y., Li, R., Li, R., Zhang, N., ... & Ma, D. (2025). Correlation and Influencing Factor Analysis Between Gal-3 and Recurrent Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation After Radiofrequency Ablation. *Cardiovascular Therapeutics*, 2025(1), 5561883. <https://doi.org/10.1155/cdr/5561883>

144. Luo, Z., Tang, Y. Y., & Zhou, L. (2024). Melatonin as an adjunctive therapy in cardiovascular disease management. *Science progress*, 107(4), 00368504241299993. <https://doi.org/10.1177/00368504241299993>

145. Lytvynenko, V. V., & Sid, E. V. (2025). Interrelationships between renin–angiotensin–aldosterone system indicators and endothelial dysfunction markers in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 25(2), 55-60. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.25.2.55>

146. Ma, J., Chen, Q., Lin, D., & Ma, S. (2025). The Role of Infarct Border Zone Remodelling in Ventricular Arrhythmias: Bridging Basic Research and Clinical Applications. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 29(7), e70526. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70526>

147. Mahmoud, I. M. A., Nagy, H. K., Selim, A. M. E., & Shehata, M. A. (2026). QT dispersion and corrected QT interval in septic patients in correlation with mortality. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 13(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s44349-025-00037-x>

148. Makimoto, H., Müller, P., Denise, K., Clasen, L., Lin, T., Angendohr, S., ... & Bejinariu, A. (2022). Clinical impact of circulating galectin-3 on ventricular arrhythmias and heart failure hospitalization independent of prior ventricular arrhythmic events in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Internal Medicine*, 61(7), 969-977. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7886-21>

149. Mancia, G., Kreutz, R., Brunstrom, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., ... & Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of hypertension*, 41(12), 1874-2071. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>
150. Marazzato, J., Blasi, F., Golino, M., Verdecchia, P., Angeli, F., & De Ponti, R. (2022). Hypertension and arrhythmias: a clinical overview of the pathophysiology-driven management of cardiac arrhythmias in hypertensive patients. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 9(4), 110. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040110>
151. Marey, A., Alabdullah, A., Ghorab, H., Ali, F., Abdulla, J., Narang, A., & Umair, M. (2025). Extracellular volume fraction and native T1 mapping in diabetic cardiomyopathy: a comprehensive meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 25(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04496-z>
152. Martuszewski, A., Paluszkiwicz, P., Poręba, R., & Gać, P. (2025). Galectin-3 in Cardiovascular Health: A Narrative Review Based on Life's Essential 8 and Life's Simple 7 Frameworks. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(5), 332. <https://doi.org/10.3390/cimb47050332>
153. Masliuk, Y.Y. (2025). Structural and functional state of the myocardium according to echocardiography in hypertension patients related to concomitant chronic coronary disease and frequent premature ventricular contractions. *Перспективи та інновації науки*, 11(57), 2696-2705. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11\(57\)-2696-2705](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-11(57)-2696-2705)
154. Masliuk, Y.Y. (2025). The Blood Plasma Aldosterone Concentration in Stage II Hypertension Patients with Comorbid Chronic Coronary Artery Disease, Frequent Ventricular Extrasystoles and Different Clinical Indicators. *Львівський клінічний вісник*, 4(52), 21-29. <https://doi.org/10.25040/lkv2025.04.021>

155. Masliuk, Y.Y. (2026). Association of plasma galectin-3 concentration in stage II hypertensive disease patients with instrumental test indicators. *Grail of science*, 61, 953-961. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.23.01.2026.117>
156. Masliuk, Y.Y. (2026). Association of plasma transforming growth factor- β 1 levels in stage II hypertension patients with indicators of instrumental research methods. *Перспективи та інновації науки*, 1(59), 2012-2022. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1\(59\)-2012-2022](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2026-1(59)-2012-2022)
157. Masliuk, Y.Y., & Ivanov, V.P. (2025). Association of plasma aldosterone levels in stage II hypertension patients with indicators of instrumental research methods. *Перспективи та інновації науки*, 12(58), 1961-1970. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12\(58\)-1961-1970](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-12(58)-1961-1970)
158. Masliuk, Y.Y., & Ivanov, V.P. (2025). Features of anatomical lesions of coronary arteries in patients with hypertension and concomitant chronic coronary disease depending on the presence or absence of frequent ventricular extrasystole. *Перспективи та інновації науки*, 10(56), 2259-2267. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10\(56\)-2259-2267](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-10(56)-2259-2267)
159. Masliuk, Y.Y., Ivanov, V.P., & Afanasiuk, O.I. (2026). Concentration of galectin-3 in blood plasma in patients with stage III hypertension and its changes in the presence of comorbid chronic coronary disease and frequent ventricular extrasystole. *Український кардіологічний журнал*, 33(1), 50-59. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2026.1.5059>
160. McCauley, M. D., Iacobellis, G., Li, N., Nattel, S., & Goldberger, J. J. (2024). Targeting the substrate for atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(20), 2015-2027. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.050>
161. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., ... & Skibelund, A. K. (2023). 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure

Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 44(37), 3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

162. Merce, A. G., Nisulescu, D. D., Hermenean, A., Burciu, O. M., Munteanu, I. R., Merce, A. P., ... & Mornos, C. (2026). From Metabolic Syndrome to Atrial Fibrillation: Linking Inflammatory and Fibrotic Biomarkers with Atrial Remodeling and Imaging-Based Evaluation—A Narrative Review. *Metabolites*, 16(1), 59. <https://doi.org/10.3390/metabo16010059>

163. Meter, M., & Borovac, J. A. (2024). A Refractory Electrical Storm after Acute Myocardial Infarction: The Role of Temporary Ventricular Overdrive Pacing as a Bridge to ICD Implantation. *Pathophysiology*, 31(1), 44-51. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31010004>

164. Mistrulli, R., Ferrera, A., Salerno, L., Vannini, F., Guida, L., Corradetti, S., ... & Barbato, E. (2024). Cardiomyopathy and sudden cardiac death: bridging clinical practice with cutting-edge research. *Biomedicines*, 12(7), 1602. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12071602>

165. Mitić, B., Jovanović, A., Nikolić, V. N., Stokanović, D., Andrejić, O. M., Vučić, R. M., ... & Momčilović, S. (2022). Trend of galectin-3 levels in patients with non-ST-elevation and ST-elevation myocardial infarction. *Medicina*, 58(2), 286. <https://doi.org/10.3390/medicina58020286>

166. Morello, M., Titolo, G., D'Elia, S., Caiazza, S., Luisi, E., Solimene, A., ... & Cimmino, G. (2025). Galectin-3: A Multitasking Protein Linking Cardiovascular Diseases, Immune Disorders and Beyond. *Targets*, 3(4), 34. <https://doi.org/10.3390/targets3040034>

167. Moric-Janiszewska, E., Wawszczyk, J., Morka, A., & Kapral, M. (2024). Usefulness of Galectin-3 as a Biochemical Marker to Detect Ventricular and Supraventricular Arrhythmias in Children. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(10), 11270-11281. <https://doi.org/10.3390/cimb46100669>

168. Mouzarou, A., Hadjigeorgiou, N., Melanarkiti, D., & Plakomyti, T. E. (2025). The role of NT-proBNP levels in the diagnosis of hypertensive heart disease. *Diagnostics*, 15(1), 113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010113>

169. Munir, L. Z., & du Toit, E. F. (2024). Impact of chronic psychological stress on cardiovascular disease risk: A narrative review. *Heart and Mind*, 8(4), 268-278. <http://dx.doi.org/10.4103/hm.HM-D-24-00040>
170. Münkler, P., Klatt, N., Scherschel, K., Kuklik, P., Jungen, C., Cavus, E., ... & Meyer, C. (2023). Repolarization indicates electrical instability in ventricular arrhythmia originating from papillary muscle. *Europace*, 25(2), 688-697. <https://doi.org/10.1093/europace/euac126>
171. Myredal, A., Karlsson, A. K., & Johansson, M. (2008). Elevated temporal lability of myocardial repolarization after coronary artery bypass grafting. *Journal of electrocardiology*, 41(6), 698-702. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.06.004>
172. Nagata, Y., Bertrand, P. B., Baliyan, V., Kochav, J., Kagan, R. D., Ujka, K., ... & Levine, R. A. (2023). Abnormal mechanics relate to myocardial fibrosis and ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 16(4), e014963. <https://doi.org/10.1161/circimaging.122.014963>
173. Nazir, A., Nazir, A., Afzaal, U., Aman, S., Sadiq, S. U. R., Akah, O. Z., ... & Hassan, S. Z. (2025). Advancements in Biomarkers for Early Detection and Risk Stratification of Cardiovascular Diseases—A Literature Review. *Health Science Reports*, 8(5), e70878. URL: <https://doi.org/10.1002/hsr2.70878>
174. Netala, V. R., Hou, T., Wang, Y., Zhang, Z., & Teertam, S. K. (2025). Cardiovascular biomarkers: tools for precision diagnosis and prognosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(7), 3218. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms26073218>
175. Neves, R., Tester, D. J., Simpson, M. A., Behr, E. R., Ackerman, M. J., & Giudicessi, J. R. (2022). Exome sequencing highlights a potential role for concealed cardiomyopathies in youthful sudden cardiac death. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 15(1), e003497. <https://doi.org/10.1161/circgen.121.003497>
176. Nightingale, A. K., & Horowitz, J. D. (2005). Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart*, 91(11), 1389-1393. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1769170/>

177. Nso, N., Bookani, K. R., Metzl, M., & Radparvar, F. (2021). Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge. *Journal of arrhythmia*, 37(1), 1-10. <https://doi.org/10.1002/joa3.12473>
178. Odening, K. E., Van Der Linde, H. J., Ackerman, M. J., Volders, P. G., & Ter Bekke, R. M. (2022). Electromechanical reciprocity and arrhythmogenesis in long-QT syndrome and beyond. *European heart journal*, 43(32), 3018-3028. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac135>
179. Ogiso, S., Arita, T., Suzuki, S., Hirota, N., Yagi, N., Otsuka, T., ... & Yamashita, T. (2025). Association between ventricular arrhythmia (premature ventricular contractions burden and nonsustained ventricular tachycardia) and cardiovascular events in patients without structural heart disease. *Journal of arrhythmia*, 41(1), e13203. <https://doi.org/10.1002/joa3.13203>
180. Onea, H. L., Homorodean, C., Lazar, F. L., Negrea, M. O., Calin, T., Bitea, I. C., ... & Olinic, D. M. (2025). Galectin-3 Reflects Systemic Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Medicina*, 61(8), 1388. <https://doi.org/10.3390/medicina61081388>
181. Otsuka, H., Abe, M., & Kobayashi, H. (2023). The effect of aldosterone on cardiorenal and metabolic systems. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5370. <https://doi.org/10.3390/ijms24065370>
182. Panahi, B., Dababneh, S., Fadaei, S., Babini, H., Singh, S., Prondzynski, M., ... & Tibbits, G. F. (2026). Versatile hiPSC Models and Bioengineering Platforms for Investigation of Atrial Fibrosis and Fibrillation. *Cells*, 15(2), 187. <https://doi.org/10.3390/cells15020187>
183. Pandey, B., Karki, P., Pandey, N. K., Ghimire, J. P., Gyawali, A., Pandey, S., ... & Chaurasia, P. (2023). Holter ECG Monitoring in Assessing Arrhythmias in Patients with Palpitation. *Journal of Advances in Internal Medicine*, 12(2), 34-41. <https://doi.org/10.3126/jaim.v12i2.62076>
184. Parksook, W. W., & Williams, G. H. (2023). Aldosterone and cardiovascular diseases. *Cardiovascular research*, 119(1), 28-44. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac027>

185. Petelin Gadže, Ž., Hodžić, A., Bujan Kovač, A., Đapić Ivančić, B., Mijatović, D., Učkar, D., & Relja, L. (2023). Cardiovascular comorbidities in epileptology. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti*, 559(64-65), 84-90. <https://doi.org/10.21857/y7v64tv08y>
186. Poddi, S., Lefter, C. L., Linardi, D., Ardigò, A., Luciani, G. B., & Rungatscher, A. (2025). Myocardial fibrosis: assessment, quantification, prognostic signification, and anti-fibrosis targets: a state-of-the-art review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 12(5), 192. <https://doi.org/10.3390/jcdd12050192>
187. Procyk, G., Czapla, A., Jałocha, K., Tymieńska, A., Grabowski, M., & Gąsecka, A. (2023). The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *Journal of Molecular Medicine*, 101(12), 1481-1492. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02378-5>
188. Qi, R., Lin, E., Song, J., Wang, Y., & Lin, L. (2022). Proteomic insights into cardiac fibrosis: from pathophysiological mechanisms to therapeutic opportunities. *Molecules*, 27(24), 8784. <https://doi.org/10.3390/molecules27248784>
189. Qiang, P., Hao, J., Yang, F., Han, Y., Chang, Y., Xian, Y., ... & Xu, Q. (2022). Esaxerenone inhibits the macrophage-to-myofibroblast transition through mineralocorticoid receptor/TGF- β 1 pathway in mice induced with aldosterone. *Frontiers in Immunology*, 13, 948658. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.948658>
190. Rajah, M. R., Marais, E., Maarman, G. J., Doubell, E., Doubell, A. F., & Herbst, P. G. (2025). Utility of Serum Biomarkers of Myocardial Fibrosis in High-Gradient Severe Aortic Stenosis: An Explorative Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging-Based Study. *Diagnostics*, 15(9), 1143. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15091143>
191. Rao, W., Li, D., Zhang, Q., Liu, T., Gu, Z., Huang, L., ... & Hou, X. (2025). Complex regulation of cardiac fibrosis: insights from immune cells and signaling pathways. *Journal of Translational Medicine*, 23(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06260-5>

192. Raziyeva, K., Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Temirkhanova, K., & Saparov, A. (2022). Novel therapies for the treatment of cardiac fibrosis following myocardial infarction. *Biomedicines*, *10*(9), 2178. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092178>
193. Remme, C. A., Heijman, J., Gomez, A. M., Zaza, A., & Odening, K. E. (2023). 25 years of basic and translational science in EP Europe: novel insights into arrhythmia mechanisms and therapeutic strategies. *Europace*, *25*(8), eead210. <https://doi.org/10.1093/europace/euad210>
194. Richter, B., Koller, L., Hofer, F., Kazem, N., Hammer, A., Silbert, B. I., ... & Sulzgruber, P. (2022). Galectin-3 is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation and survival after elective cardiac surgery. *Heart Rhythm*, *19*(11), 1774-1780. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.06.019>
195. Ripplinger, C. M., Glukhov, A. V., Kay, M. W., Boukens, B. J., Chiamvimonvat, N., Delisle, B. P., ... & Posnack, N. G. (2022). Guidelines for assessment of cardiac electrophysiology and arrhythmias in small animals. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *323*(6), H1137-H1166. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00439.2022>
196. Ruan, Z. B., Gao, R. F., Wang, F., Chen, G. C., Zhu, J. G., Ren, Y., & Zhu, L. (2022). Circulating Galectin-3 and Aldosterone for Predicting Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation. *Cardiovascular Therapeutics*, *2022*(1), 6993904. <https://doi.org/10.1155/2022/6993904>
197. Rywik, T. M., Wiśniewska, A., Cegłowska, U., Drohomirecka, A., Topór-Mądry, R., Łazarczyk, H., ... & Doryńska, A. (2023). Heart failure with reduced, mildly reduced and preserved ejection fraction: outcomes and predictors of prognosis. *Polish Archives of Internal Medicine*, *133*(12), 1-10. <https://doi.org/10.20452/pamw.16522>
198. Salvador Jr, D. B., Gamba, M. R., Gonzalez-Jaramillo, N., Gonzalez-Jaramillo, V., Raguindin, P. F. N., Minder, B., ... & Bano, A. (2022). Diabetes and myocardial fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Imaging*, *15*(5), 796-808. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.008>
199. Sayed, A., Munir, M., Attia, M. S., Alghamdi, B. S., Ashraf, G. M., Bahbah, E. I., & Elfil, M. (2022). Galectin-3: A Novel Marker for the Prediction of

Stroke Incidence and Clinical Prognosis. *Mediators of inflammation*, 2022(1), 2924773. <https://doi.org/10.1155/2022/2924773>

200. Schimmel, K., Ichimura, K., Reddy, S., Haddad, F., & Spiekerkoetter, E. (2022). Cardiac fibrosis in the pressure overloaded left and right ventricle as a therapeutic target. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 886553. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886553>

201. Schlittler, M., Pramstaller, P. P., Rossini, A., & De Bortoli, M. (2023). Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: a perspective from fibroblasts. *International journal of molecular sciences*, 24(19), 14845. <https://doi.org/10.3390/ijms241914845>

202. Sclafani, M., Falasconi, G., Tini, G., Musumeci, B., Penela, D., Saglietto, A., ... & Francia, P. (2025). Substrates of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Clinical Medicine*, 14(4), 1331. <https://doi.org/10.3390/jcm14041331>

203. Seropian, I. M., Cassaglia, P., Miksztowicz, V., & González, G. E. (2023). Unraveling the role of galectin-3 in cardiac pathology and physiology. *Frontiers in Physiology*, 14, 1304735. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1304735>

204. Shah, K., Seeley, S., Schulz, C., Fisher, J., & Gururaja Rao, S. (2022). Calcium channels in the heart: disease states and drugs. *Cells*, 11(6), 943. <https://doi.org/10.3390/cells11060943>

205. Sharif, A. B., Chowdhury, S. S. A., Hossain, M. Z., Hossain, M. A., Hossain, A., & Reza, H. M. (2025). Prevalence and determinants of medication adherence among hypertensive patients: An institution-based cross-sectional study. *PLoS One*, 20(5), e0321449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321449>

206. Shu, C., Ren, C., Chen, Q., Wang, Y., Li, R., Zhang, Y., ... & Li, Y. (2025). Targeting inhibition of the inflammatory response: advances in the treatment of myocardial fibrosis with natural medicine and active ingredients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12, 1627255. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1627255>

207. Singh, D., Rai, V., & Agrawal, D. K. (2023). Regulation of collagen I and collagen III in tissue injury and regeneration. *Cardiology and cardiovascular medicine*, 7(1), 5. <https://doi.org/10.26502/fccm.92920302>
208. Sinha, F., Schweda, F., Maier, L. S., & Wagner, S. (2023). Impact of impaired kidney function on arrhythmia-promoting cardiac ion channel regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 14198. <https://doi.org/10.3390/ijms241814198>
209. Skórka, P., Piotrowski, J., Bakinowska, E., Kielbowski, K., & Pawlik, A. (2025). The role of signalling pathways in myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 26(2), 27152. <https://doi.org/10.31083/RCM27152>
210. Suryono, S., Amien, M. I., Tohari, A. I., Saputra, A. D., Hidayat, M. R., & Ramadhan, H. F. (2025). In silico studies on quercetin, myricetin, and kaempferol in inhibiting TGF- β 1 and galectin-3 for cardiac fibrosis management. *Narra J*, 5(1), e1310. <https://doi.org/10.52225/narra.v5i1.1310>
211. Sykora, M., Anelova, K., Szeiffova Bacova, B., Egan Benova, T., Martiskova, A., Knezl, V., & Tribulova, N. (2023). Hypertension Induces Pro-arrhythmic Cardiac Connexome Disorders: Protective Effects of Treatment. *Biomolecules*, 13 (2), 330. <https://doi.org/10.3390/biom13020330>
212. Sykora, M., Szeiffova Bacova, B., Anelova, K., Egan Benova, T., Martiskova, A., Kurahara, L. H., ... & Tribulova, N. (2024). Connexin43, a promising target to reduce cardiac arrhythmia burden in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3275. <https://doi.org/10.3390/ijms25063275>
213. Tabbah, R., Saliba, W., & Abi-Saleh, B. (2025). Sudden cardiac death in stable coronary artery disease: A literature review. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 100674. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2025.100674>
214. Teresi, L., Trimarchi, G., Liotta, P., Restelli, D., Licordari, R., Carciotto, G., ... & Di Bella, G. (2024). Electrocardiographic patterns and arrhythmias in cardiac

amyloidosis: From diagnosis to therapeutic management—A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5588. <https://doi.org/10.3390/jcm13185588>

215. Tfelt-Hansen, J., Garcia, R., Albert, C., Merino, J., Krahn, A., Marijon, E., ... & Haugaa, K. H. (2023). Risk stratification of sudden cardiac death: a review. *Europace*, 25(8), euad203. <https://doi.org/10.1093/europace/euad203>

216. Thupakula, S., Nimmala, S. S. R., Ravula, H., Chekuri, S., & Padiya, R. (2022). Emerging biomarkers for the detection of cardiovascular diseases. *The Egyptian Heart Journal*, 74(1), 77. URL: <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00317-2>

217. Tian, J., Dong, Y., Xu, Z., Ke, J., & Xu, H. (2025). Association between triglyceride glucose-body mass index and 365-day mortality in patients with critical coronary heart disease. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1513898. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1513898>

218. Toyoda, S., Shin, J., Fukuhara, A., Otsuki, M., & Shimomura, I. (2022). Transforming growth factor β 1 signaling links extracellular matrix remodeling to intracellular lipogenesis upon physiological feeding events. *Journal of Biological Chemistry*, 298(4), 101748. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101748>

219. Tran, S. K., Ngo, T. H., Lai, T. T., Truong, G. K., Tran, K. D. D., Vo, P. M., ... & Tran, H. D. (2023, January). Effectiveness of spironolactone in terms of galectin-3 levels in patients with heart failure with a reduced ejection fraction in the vietnamese population. In *Healthcare* (Vol. 11, No. 2, p. 253). MDPI. <https://doi.org/10.3390/healthcare11020253>

220. Ullah, A., Sajid, S., Qureshi, M., Kamran, M., Anwaar, M. A., Naseem, M. A., ... & Nadeem, M. A. (2023). Novel biomarkers and the multiple-marker approach in early detection, prognosis, and risk stratification of cardiac diseases: a narrative review. *Cureus*, 15(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.42081>

221. Vähätalo, J., Holmström, L., Pakanen, L., Kaikkonen, K., Perkiömäki, J., Huikuri, H., & Junttila, J. (2021). Coronary artery disease as the cause of sudden cardiac death among victims < 50 years of age. *The American Journal of Cardiology*, 147, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.012>

222. van Weperen, V. Y., Ripplinger, C. M., & Vaseghi, M. (2023). Autonomic control of ventricular function in health and disease: current state of the art. *Clinical Autonomic Research*, 33(4), 491-517. <https://doi.org/10.1007/s10286-023-00948-8>
223. Varvarousis, D., Kallistratos, M., Poulimenos, L., Triantafyllis, A., Tsinivizov, P., Giannakopoulos, A., ... & Manolis, A. (2020). Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 22(8), 1371-1378. <https://doi.org/10.1111/jch.13989>
224. Verdecchia, P., Angeli, F., & Reboldi, G. (2018). Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circulation research*, 122(2), 352-368. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311402>
225. Viigimae, M., Karai, D., Pirn, P., Pilt, K., Meigas, K., & Kaik, J. (2015). QT interval variability index and QT Interval duration in different sleep stages: analysis of polysomnographic recordings in nonapneic male patients. *BioMed Research International*, 2015(1), 963028. <https://doi.org/10.1155/2015/963028>
226. Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K. C., Rossello, X., Adamo, M., Ainslie, J., ... & Winther, S. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes: developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*, 45(36), 3415-3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
227. Wang, H. S., Hsu, B. G., Wang, J. H., & Yang, C. F. (2025). Increased serum galectin-3 level is associated with endothelial dysfunction and cardiovascular events in patients with hypertension. *Heliyon*, 11(1), e41111. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41111>
228. Wang, X., Song, G., Wei, C., Liu, J., Qi, Y., Shan, W., ... & Sun, L. (2025). Serum galectin-3 level increase correlates with poor prognosis in acute coronary syndrome. *BMC immunology*, 26(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12865-025-00764-x>
229. Wei, P., Wang, X., Fu, Q., Zong, B., Liu, X., Zhang, M., ... & Zhu, K. (2022). Association between Endothelial Cell-Specific Molecule 1 and Galectin-3 in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Oxidative*

Medicine and Cellular Longevity, 2022(1), 1723309.
<https://doi.org/10.1155/2022/1723309>

230. Wu, Z., Pilbrow, A. P., Liew, O. W., Chong, J. P., Sluyter, J., Lewis, L. K., ... & Richards, A. M. (2022). Circulating cardiac biomarkers improve risk stratification for incident cardiovascular disease in community dwelling populations. *EBioMedicine*, 82. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104170>

231. Wulandari, W., Zakiyah, N., Rahayu, C., Puspitasari, I. M., & Suwantika, A. A. (2025). Health-related quality of life in hypertensive patients with chronic kidney disease in low and middle-income countries. *BMC nephrology*, 26(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12882-025-03957-z>

232. Yan, S. P., Song, X., Wei, L., Gong, Y. S., Hu, H. Y., & Li, Y. Q. (2023). Performance of heart rate adjusted heart rate variability for risk stratification of sudden cardiac death. *BMC cardiovascular disorders*, 23(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03184-0>

233. Yang, B., Qiao, Y., Yan, D., & Meng, Q. (2024). Targeting interactions between fibroblasts and macrophages to treat cardiac fibrosis. *Cells*, 13(9), 764. <https://doi.org/10.3390/cells13090764>

234. Yang, Y., Huang, X., Wang, W., Sun, J., Wang, X., Ji, C., ... & Yin, D. (2025). Endoplasmic reticulum stress of astrocytes in paraventricular nucleus of hypothalamus promotes ventricular electrical instability after acute myocardial infarction in rats. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12, 1574146. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1574146>

235. Yüçetas, S. C., Kaya, H., Kafadar, S., Kafadar, H., Tibilli, H., & Akcay, A. (2022). Evaluation of index of cardiac-electrophysiological balance in patients with subarachnoid hemorrhage. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), 477. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02924-y>

236. Zaborska, B., Sikora-Frać, M., Smarż, K., Pilichowska-Paszkiel, E., Budaj, A., Sitkiewicz, D., & Sygitowicz, G. (2023). The role of galectin-3 in heart failure—the diagnostic, prognostic and therapeutic potential—where do we stand?. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), 13111. <https://doi.org/10.3390/ijms241713111>

237. Zegard, A., Okafor, O., De Bono, J., Kalla, M., Lencioni, M., Marshall, H., ... & Leyva, F. (2021). Myocardial fibrosis as a predictor of sudden death in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(1), 29-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.046>

238. Zeppenfeld, Katja, et al. "2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)." *European heart journal* 43.40 (2022): 3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

239. Zhang, F., Yu, F., Song, S., Yang, H., Shao, L., & Tong, J. (2022). Proposal of a prediction model for prognosis of patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention based on galectin-3 and soluble growth stimulating expressed gene 2 levels. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 30(2), 141-149. <https://doi.org/10.2478/rrlm-2022-0019>

240. Zhao, M., Wang, B., Zhao, C., Li, L., & Ren, X. (2022). Discussion on the Mechanism of Wushenyin in the Treatment of Premature Ventricular Contractions of Coronary Heart Disease Based on the Network Pharmacology. *MEDS Chinese Medicine*, 4(4), 22-28. <https://dx.doi.org/10.23977/medcm.2022.040404>

241. Zhou, Y., Zhang, L., Zhang, W., Gong, Q., Zhang, Z., Xu, N., ... & Chen, N. (2025). TIMP1 regulation of cardiac fibroblast proliferation via the TGF- β /Smad pathway in an in vitro model of atrial fibrillation. *Journal of Thoracic Disease*, 17(6). <https://doi.org/10.21037/jtd-2025-1088>

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Masliuk, Y.Y., Ivanov, V.P. (2025). Features of anatomical lesions of coronary arteries in patients with hypertension and concomitant chronic coronary disease depending on the presence or absence of frequent ventricular extrasystole. *Перспективи та інновації науки*, 10(56), 2259-2267. **(Фахове видання України).**

Ivanov V.P. – брав участь в адмініструванні проекту та організації дослідження.

2. Masliuk, Y.Y. (2025). Structural and functional state of the myocardium according to echocardiography in hypertension patients related to concomitant chronic coronary disease and frequent premature ventricular contractions. *Перспективи та інновації науки*, 11(57), 2696-2705. **(Фахове видання України).**

3. Іванов, В.П., Маслюк, Ю.Ю. (2025). Особливості циркадної регуляції та порушень серцевого ритму в пацієнтів із гіпертонічною хворобою залежно від супутньої хронічної коронарної хвороби. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 29(4), 661-665. **(Фахове видання України).**

Іванов В.П. – брав участь в адмініструванні проекту та організації дослідження.

4. Masliuk, Y.Y. (2025). The Blood Plasma Aldosterone Concentration in Stage II Hypertension Patients with Comorbid Chronic Coronary Artery Disease, Frequent Ventricular Extrasystoles and Different Clinical Indicators. *Львівський клінічний вісник*, 4 (52), 21-29. **(Фахове видання України).**

5. Masliuk, Y.Y., Ivanov, V.P. (2025). Assotiation of plasma aldosterone levels in stage II hypertension patients with indicators of instrumental research methods. *Перспективи та інновації науки*, 12(58), 1961-1970. **(Фахове видання України).**

Ivanov V.P. – брав участь в адмініструванні проекту та організації дослідження.

6. Masliuk, Y.Y. (2026). Association of plasma transforming growth factor- β 1 levels in stage II hypertension patients with indicators of instrumental research methods. *Перспективи та інновації науки*, 1(59), 2012-2022. (*Фахове видання України*).

7. Ivanov, V.P., Masliuk, Y.Y. (2026). Clinical portrait of patients with stage II hypertension at different levels of transforming growth factor β 1 in blood plasma. *Перспективи та інновації науки*, 2(60), 1724-1732. (*Фахове видання України*).

Ivanov V.P. – брав участь в адмініструванні проекту та організації дослідження.

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Masliuk, Y.Y., Ivanov, V.P., Afanasiuk, O.I. (2026). Concentration of galectin-3 in blood plasma in patients with stage III hypertension and its changes in the presence of comorbid chronic coronary disease and frequent ventricular extrasystole. *Український кардіологічний журнал*, 33(1), 50-59. (*Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus*).

Ivanov V.P. – брав участь в адмініструванні проекту та організації дослідження;

Afanasiuk O.I. – програмне забезпечення, ресурси.

9. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Афанасюк, О.І., Данильчук, А.Є., Сіліна, С.М. (2020). Електрична нестабільність міокарда як проблема сучасної терапевтичної практики–реалії прогнозування (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 22(5), 719-726. (*Огляд літератури*).

Іванов В.П. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження огляду;

Афанасюк О.І. – аналіз та інтерпретація даних, редагування огляду;

Данильчук А.Є. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних;

Сіліна С.М. - збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

10. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Афанасюк, О.І., Пентюк, Л.О. (2020). Місце біомаркерів фіброзу міокарда в прогнозуванні аритмій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця (огляд літератури). *Медичні перспективи*, 25(4), 22-31. **(Огляд літератури).**

Іванов В.П. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження огляду;

Афанасюк О.І. – аналіз та інтерпретація даних, редагування огляду;

Пентюк Л.О. - збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

11. Іванов, В.П., Шушковська, Ю.Ю., Данильчук, І.В., Щербак, В.П., Цибрій, Т.Ю. (2021). Роль біомаркерів фіброзу у прогнозуванні розвитку електричної нестабільності міокарда (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 23(2), 293-303. **(Огляд літератури).**

Іванов В.П. – концепція та дизайн дослідження, редагування та остаточне затвердження огляду;

Данильчук І.В. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних;

Щербак В.П. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних;

Цибрій Т.Ю. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

12. Masliuk, Y.Y. (2026). Association of plasma galectin-3 concentration in stage II hypertensive disease patients with instrumental test indicators. *Grail of science*, 61, 953-961. **(Міжнародний науковий журнал).**

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

13. Шушковська Ю.Ю. Зв'язок варіабельності серцевого ритму з електричною нестабільністю міокарда. *Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021»*. Вінниця, 2021. С. 563. **(Тези).**

14. Шушковська Ю.Ю. Шлуночкова екстрасистоля на тлі гіпертонічної хвороби у поєднанні із стабільною ішемічною хворобою серця. *Матеріали VI*

Міжнародної науково-практичної конференції «Topical issues of the development of modern science». Софія, Болгарія, 2020. С. 990-998. **(Тези)**.

15. Маслюк Ю.Ю. Вміст альдостерону в залежності від показників холтерівського моніторингу електрокардіограми у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. *V Correspondence International Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development»*. Вінниця, Україна. Відень, Австрія. Grail of Science, 2025. № 54. С. 1151-1153. **(Тези)**.

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (м. Вінниця, 18-20 квітня 2018 року) – *усна доповідь*.

2. XVIII Наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» (м. Вінниця, 15-17 квітня 2021 року) – *усна доповідь, тези*.

3. VI Міжнародної науково-практичної конференції «Topical issues of the development of modern science» (м. Софія, Болгарія, 2020 року) - *тези*.

4. V Correspondence International Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development» (м. Вінниця, Україна. М. Відень, Австрія. Grail of Science, 2025 року) – *тези*.

ДОДАТОК Б

Таблиця 3.1

Показники холтерівського моніторингу ЕКГ у різних клінічних групах хворих

Показники ХМ ЕКГ	Клінічні групи хворих (n=4)				P
	1-а (n=30)	2-а (n=30)	3-я (n=30)	4-а (n=30)	
	ГХ	ГХ + ШЕ	ГХ + ІХС	ГХ + ІХС + ШЕ	
ЧСС доб, уд/хв 73 (67; 82) [60-101]	72 (67; 80)	72 (66; 82)	74 (68; 81)	75 (68; 85)	НД
ЧСС ден, уд/хв 81 (72; 92) [60-101]	87 (79; 97)	81 (70; 95)	78 (72; 86)	80 (71; 91)	P1-3=0,02
ЧСС ніч, уд/хв 67 (62; 74) [50-109]	64 (59; 67)	67 (61; 73)	69 (65; 76)	72 (66; 80)	P1-3=0,01; P1-4=0,0007
ЦІ 1,17 (1,09; 1,35) [0,96-1,45]	1,43 (1,31; 1,44)	1,18 (1,09; 1,39)	1,10 (1,07; 1,14)	1,09 (1,05; 1,16)	P1-2=0,0005; P1-3<0,0001; P1-4<0,0001; P2-4=0,02
СЕ, к-ть випадків (%) 90 (91,2 %)	9 (30,0 %)	30 (100 %)	21 (70,0 %)	30 (100 %)	P1-2<0,0001; P1-3=0,002; P1-4<0,0001; P2-3=0,001; P3-4=0,001
СЕ, к-ть/доб 731 (211; 1687)	78 (21; 123)	879 (592; 1501)	192 (56; 411)	1721 (942; 2435)	P1-2=0,0008; P1-4<0,0001; P2-3=0,0002; P3-4<0,0001

<i>[11-3210]</i>					
ШЕ, к-ть випадків (%) 72 (60,0 %)	3 (10,0 %)	30 (100 %)	9 (30,0 %)	30 (100 %)	P1-2<0,0001; P1-3=0,05; P1-4<0,0001; P2-3<0,0001; P3-4<0,0001
ШЕ, к-ть/доб 1681 (945; 3241) <i>[11-6902]</i>	11 (11; 14)	2027 (1120; 3441)	14 (12; 18)	2474 (1663; 3592)	P1-2=0,02; P1-4=0,006; P2-3=0,0001; P3-4<0,0001
ШЕ, к-ть/год 70 (39; 135) <i>[0,40-287]</i>	0,5 (0,4; 0,6)	84 (46; 143)	0,6 (0,5; 0,8)	103 (69; 149)	P1-2=0,02; P1-4=0,006; P2-3=0,0001; P3-4<0,0001
ШЕ_{політ}, к-ть випадків (%) 29 (24,2 %)	0 (0)	11 (36,7 %)	2 (6,7 %)	16 (53,3 %)	P1-2=0,0002; P1-4<0,0001; P2-3=0,004; P3-4=0,0001
ШЕ_{пар}, к-ть випадків (%) 13 (10,8 %)	0 (0)	7 (23,3 %)	0 (0)	6 (20,0 %)	P1-2=0,005; P1-4=0,01; P2-3=0,005; P3-4=0,01
ШЕ_{пар}, к-ть/доб 2 (2; 3) <i>[1-4]</i>	-	2 (1; 3)	-	2 (2; 4)	НД
ШТ, к-ть (%) 4 (3,3 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (13,3 %)	P1-4=0,03; P2-4=0,03; P3-4=0,03
ШТ, к-ть/добу 1 (1; 1)	-	-	-	1 (1; 1)	-
Максимальна тривалість ШТ, с 4,5 (4,0; 5,5)	-	-	-	4,5 (4,0; 5,5)	-

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ІХС – ішемічна хвороба серця;
2. ЧСС_{доб}, ЧСС_{ден} і ЧСС_{ніч} – середньодобова, середньоденна і середньонічна частота серцевих скорочень; ЦІ – циркадний індекс; СЕ – суправентрикулярна екстрасистолія; ШЕ_{пар} – парна шлуночкова екстрасистолія; ШЕ_{політ} – політопна шлуночкова екстрасистолія, ШТ – шлуночкова тахікардія;
3. У зв'язку з ненормальним розподілом величин показників у вибірці, що визначено за W-test (критерій Shapiro-Wilk) кількісні величини були представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 персантиль), крім того для загальної вибірки пацієнтів у фігурних дужках [] вказаний діапазон мінімального і максимального значення показника;
4. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & median test, між відносними величинами (%) – за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Таблиця 4.1

Характер анатомічного ураження коронарних артерій в пацієнтів з ГХ і супутньою ІХС залежно від наявності/відсутності частоті ШЕ

Показники КВГ	Пацієнти з ГХ і ІХС з/та без частоті ШЕ (n=60)	Пацієнти з ГХ та ІХС без частоті ШЕ (n=30)	Пацієнти з ГХ та ІХС і частотою ШЕ (n=30)	P
Групи	1	2	3	
LM, к-ть уражень (%)	17 (28,3 %)	5 (16,7 %)	12 (40,0 %)	P2-3=0,04
Оклюдія LM, к-ть (%)	3 (5,0 %)	0 (0)	3 (10,0 %)	P2-3=0,07
Субоклюдія LM, к-ть (%)	6 (10,0 %)	3 (10,0 %)	3 (10,0 %)	НД
A.Intermedia, к-ть уражень (%)	8 (13,3 %)	3 (10,0 %)	5 (16,7 %)	НД
Оклюдія A.Intermedia, к-ть (%)	3 (5,0 %)	0 (0)	3 (10,0 %)	НД
Субоклюдія A.Intermedia, к-ть (%)	1 (1,7 %)	0 (0)	1 (1,7 %)	НД
LADp, к-ть уражень (%)	32 (53,3 %)	14 (46,7 %)	18 (60,0 %)	НД
Оклюдія LADp, к-ть (%)	5 (8,3 %)	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	НД
Субоклюдія LADp, к-ть (%)	7 (11,7 %)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	НД
LADm, к-ть уражень (%)	34 (56,7 %)	14 (46,7 %)	20 (66,7 %)	НД
Оклюдія LADm, к-ть	4 (6,7 %)	0 (0)	4 (13,3 %)	P2-3=0,04

(%)				
Субоклюзія LADm, к-ть (%)	8 (13,3 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	НД
LADd, к-ть уражень (%)	13 (21,7 %)	5 (16,7 %)	8 (26,7 %)	НД
Оклюзія LADd, к-ть (%)	4 (6,7 %)	1 (3,3 %)	3 (10,0 %)	НД
Субоклюзія LADd, к-ть (%)	2 (3,3 %)	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)	НД
DIA 1, к-ть уражень (%)	21 (35,0 %)	6 (20,0 %)	15 (50,0 %)	P2-3=0,01
Оклюзія DIA 1, к-ть (%)	5 (8,3 %)	0 (0)	5 (16,7 %)	P2-3=0,02
Субоклюзія DIA 1, к-ть (%)	7 (11,7 %)	1 (3,3 %)	6 (20,0 %)	P2-3=0,04
DIA 2, к-ть уражень (%)	5 (8,3 %)	0 (0)	5 (16,7 %)	P2-3=0,02
Оклюзія DIA 2, к-ть (%)	1 (1,7 %)	0 (0)	1 (3,3 %)	НД
Субоклюзія DIA 2, к-ть (%)	2 (3,3 %)	0 (0)	2 (6,7 %)	НД
LCXp, к-ть уражень (%)	18 (30,0 %)	6 (20,0 %)	13 (43,3 %)	P2-3=0,05
Оклюзія LCXp, к-ть (%)	5 (8,3 %)	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	НД
Субоклюзія LCXp, к-ть (%)	3 (5,0 %)	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	НД
LCXm, к-ть уражень (%)	28 (46,7 %)	10 (33,3 %)	18 (60,0 %)	P2-3=0,03
Оклюзія LCXm, к-ть (%)	11 (18,3 %)	1 (3,3 %)	10 (33,3 %)	P1-2=0,04; P2-3=0,003
Субоклюзія LCXm, к-ть (%)	7 (11,7 %)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	НД
LCXd, к-ть уражень (%)	6 (10,0 %)	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	НД
Оклюзія LCXd, к-ть (%)	1 (1,7 %)	0 (0)	1 (3,3 %)	НД
Субоклюзія LCXd,	3 (5,0 %)	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	НД

к-ть (%)				
ONCX, к-ть уражень (%)	17 (28,3 %)	5 (16,7 %)	12 (40,0 %)	P2-3=0,04
Оклюзія ONCX, к-ть (%)	5 (8,3 %)	0 (0)	5 (16,7 %)	P2-3=0,02
Субоклюзія ONCX, к-ть (%)	3 (5,0 %)	0 (0)	3 (5,0 %)	P2-3=0,07
RCAr, к-ть уражень (%)	32 (53,3 %)	13 (43,3 %)	19 (63,3 %)	НД
Оклюзія RCar, к-ть (%)	7 (11,7 %)	0 (0)	7 (23,3 %)	P2-3=0,005
Субоклюзія RCar, к-ть (%)	4 (6,7 %)	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	НД
RCAm, к-ть уражень (%)	30 (50,0 %)	11 (36,7 %)	19 (63,3 %)	P2-3=0,04
Оклюзія RCAm, к-ть (%)	5 (8,3 %)	1 (3,3 %)	4 (13,3 %)	НД
Субоклюзія RCAm, к-ть (%)	5 (8,3 %)	2 (6,7 %)	3 (10,0 %)	НД
RCAd, к-ть уражень (%)	13 (21,7 %)	3 (10,0 %)	10 (33,3 %)	P2-3=0,03
Оклюзія RCAd, к-ть (%)	7 (11,7 %)	0 (0)	7 (23,3 %)	P2-3=0,005
Субоклюзія RCAd, к-ть (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
PRD, к-ть уражень (%)	6 (10,0 %)	4 (13,3 %)	2 (6,7 %)	НД
Оклюзія PRD, к-ть (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Субоклюзія PRD, к-ть (%)	4 (6,7 %)	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	НД
Міокардіальні місточки, к-ть уражень (%)	2 (3,3 %)	2 (6,7 %)	0 (0)	НД

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія;
2. LM – left main coronary artery, стовбур лівої коронарної артерії; LADp, LADm і LADd – left anterior descending artery, проксимальний, середній і дистальний сегмент 1 коронарної артерії відповідно; DIA1 і DIA2 – first and second diagonal branch of the left anterior descending artery, перша і друга діагональна гілка лівої передньої низхідної (міжшлуночкової) коронарної артерії відповідно; A. intermedia – intermediate artery of the left coronary artery, проміжна артерія лівої коронарної артерії; LCXp, LCXm і LCXd – left circumflex branch, проксимальний, середній і дистальний сегмент огинаючої гілки лівої вінцевої артерії відповідно; ONCX – гілка тупого краю лівої огинаючої артерії; RCAp, RCAm, RCAd – right coronary artery, проксимальний, середній і дистальний відділ правої коронарної артерії, RPD - right posterior descending, задня міжшлуночкова гілка правої коронарної артерії;
3. Міжгрупова достовірність результатів розрахована за критерієм χ^2 для незалежних вибірок

Таблиця 4.3

Характер змін ЕхоКГ-показників в різних клінічних групах хворих

ЕхоКГ-показники	Клінічні групи хворих (n=4)				P
	1-а (n=30)	2-а (n=30)	3-я (n=30)	4-а (n=30)	
	ГХ	ГХ + ШЕ	ГХ + ІХС	ГХ + ІХС + ШЕ	
КДР, мм	52 (50; 54)	50 (48; 53)	52 (48; 53)	53 (50; 55)	НД
КСР, мм	34 (33; 35)	34 (32; 37)	35 (32; 37)	35 (34; 38)	НД
КДО, мл	129 (116; 139)	127 (116; 138)	127 (115; 131)	124 (110; 142)	НД
КСО, мл	47 (44; 50)	47 (40; 58)	50 (43; 58)	50 (47; 63)	НД
УО, мл	79 (71; 83)	77 (71; 80)	73 (68; 79)	72 (63; 77)	P1-4=0,03
ЛП, мм	40 (37; 42)	40 (37; 43)	40 (37; 42)	40 (37; 42)	НД
ЛП/КДР	0,76 (0,72; 0,81)	0,77 (0,75; 0,83)	0,79 (0,75; 0,80)	0,77 (0,71; 0,80)	НД
ТЗЛШ _д , мм	12,0 (11,0; 12,5)	12,0 (11,0; 12,0)	12,0 (11,5; 12,0)	12,0 (11,0; 12,0)	НД
ТМШП _д , мм	12,0 (12,0; 13,0)	12,0 (12,0; 12,5)	12,0 (12,0; 12,5)	12,0 (12,0; 13,0)	НД
iММЛШ, г/м ²	118 (116; 122)	117 (105; 138)	121 (116; 131)	123 (116; 143)	НД
ВТС, ум. од.	0,46 (0,45; 0,50)	0,46 (0,44; 0,50)	0,46 (0,43; 0,48)	0,44 (0,41; 0,51)	НД
dA, мм	34 (31; 37)	33 (31; 35)	34 (32; 35)	34 (33; 36)	НД
dA/ЛП	0,83 (0,75; 0,99)	0,80 (0,75; 0,88)	0,85 (0,78; 0,91)	0,86 (0,79; 0,95)	НД
ПШ, мм	26 (26; 27)	26 (26; 27)	26 (26; 28)	26 (25; 27)	НД
ПШ/КДР	0,50 (0,48; 0,53)	0,52 (0,50; 0,55)	0,50 (0,48; 0,56)	0,47 (0,45; 0,54)	P2-4=0,05
ФВ _{глоб} , %	62 (59; 64)	61 (56; 63)	58 (55; 65)	56 (53; 59)	P1-4=0,0002; P2-4=0,04
E/A	0,90 (0,77; 1,25)	0,91 (0,78; 1,02)	0,86 (0,74; 1,05)	0,80 (0,70; 0,92)	НД

Примітки:

1. ГХ – гіпертонічна хвороба, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ІХС – ішемічна хвороба серця, КДР і КСР – кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри; КДО і КСО - кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка відповідно; УО – ударний об'єм; ЛП – передньо-задній розмір лівого передсердя; ТЗЛШ_д – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ТМШП_д – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; іММЛШ – індекс маси тіла лівого шлуночка; ВТС – відносна товщина стінок лівого шлуночка; dA - діаметр аорти; ПШ – передньо-задній розмір правого шлуночка; ФВ_{глоб} – глобальна фракція викиду лівого шлуночка, розрахована за методом Сімпсона; E/A – співвідношення швидкості раннього діастолічного руху до пізнього діастолічного руху передньої стулки мітрального клапана;

2. У зв'язку з ненормальним розподілом величин показників у вибірці, що визначено за W-test (критерій Shapiro-Wilk) кількісні величини були представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 персантіль);

3. Міжгрупова достовірність результатів між кількісними величинами розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA & median test

ДОДАТОК Б

Затверджую

Директор
КНП «Хмельницький обласний
серцево-судинний центр»
Хмельницької обласної ради

Андрій КЛАНЦА

«50» березня 2026 р.
М.П.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Характер анатомічного ураження коронарного русла за даними коронарорентрикулоангіографії у пацієнтів із гіпертонічною хворобою і супутньою коронарною хворобою серця залежно від наявності частішої шлуночкової екстрасистолії.

Автор: Маслоук Юлія Юріївна, здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

Джерела інформації: Features of anatomical lesions of coronary arteries in patients with hypertension and concomitant chronic coronary disease depending on the presence or absence of frequent ventricular extrasystole. Перспективи та інновації науки, 10(56), 2259-2267.

Актуальність дослідження: Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця сприяють розвитку фіброзу міокарда, структурному ремоделюванню (гіпертрофії) лівого шлуночка, що є провідною патоморфологічною основою розвитку електричної нестабільності міокарду і виникнення порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь та шлуночкові аритмії, в тому числі й фатальні.

Форма впровадження: у практичну роботу відділення інвазивної кардіології та інтервенційної радіології № 1.

Суть впровадження: у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та коронарною хворобою серця і ознаками електричної нестабільності міокарда, що визначається частою шлуночковою екстрасистолією при проведенні холтерівського моніторингу електрокардіограми, реєструються мультифокальні і більш тяжкі анатомічні ураження коронарних артерій практично у всіх басейнах коронарного русла, у порівнянні із пацієнтами без частої шлуночкової екстрасистолії. Розвиток ранніх ознак електричної нестабільності міокарда шлуночків у пацієнтів із гіпертонічною хворобою і супутньою коронарною хворобою серця підвищуються при багатосудинному ураженні та обструктивній коронарній хворобі серця за даними коронарорентрокулографії.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: відділення інвазивної кардіології та інтервенційної радіології № 1, обговорено на нараді 30.03.2026 р.

Початок впровадження: 2024 рік.

Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи відділення інвазивної кардіології та інтервенційної терапії № 1 КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради.

Соціально-економічний ефект: покращення діагностики та призначення ефективного лікування гіпертонічної хвороби та коронарної хвороби серця з метою запобігти зростанню її тяжкості, зниженню частоти їхніх ускладнень, в тому числі й життєзагрозливих аритмій, що сприятиме зменшенню навантаження на охорону здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення інвазивної кардіології
та інтервенційної радіології № 1, к.мед.н.



Юлія САВІЦЬКА

ДОДАТОК Б

Затверджую

Директор
КНП «Вінницький регіональний
клінічний лікувально-
діагностичний центр серцево-
судинної патології»

Костянтин ЛІВАКОВИЧ

«30»



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Визначення вмісту альдостерону в залежності від показників холтерівського моніторування електрокардіограми у пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

Автор: Маслюк Юлія Юріївна, здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

Джерела інформації: Вміст альдостерону в залежності від показників холтерівського моніторування електрокардіограми у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. *V Correspondence International Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development»*. Вінниця, Україна. Відень, Австрія. Grail of Science, 2025. № 54. С. 1151-1153.

Актуальність дослідження: Гіпертонічна хвороба є вагомою причиною захворюваності та смертності. Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця сприяють розвитку фіброзу міокарда, структурному ремодельованню (гіпертрофії) лівого шлуночка, що є провідною патоморфологічною основою розвитку електричної нестабільності міокарду і виникнення

порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь та шлуночкові аритмії, в тому числі й фатальні. Важливу роль у регуляції артеріального тиску відіграє альдостерон як компонент ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Альдостерон спричинює міокардіальний фіброз, має аритмогенний ефект. Також існує висока кореляція між підвищеним вмістом альдостерону в плазмі та наявністю запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції і субклінічного атеросклерозу.

Форма впровадження: у практичну роботу відділення для хворих з порушеннями ритму.

Суть впровадження: у пацієнтів із гіпертонічною хворобою відносно високий вміст альдостерону (>153 пг/мл) асоційований зі зростанням нічної частоти серцевих скорочень і зниженням величини циркадного індексу, а також активацією суправентрикулярного і шлуночкового аритмогенезу, що проявляється суттєвим збільшенням добової кількості суправентрикулярної екstrasistolії і частоти реєстрації випадків з частою шлуночковою екstrasistolією. Останнє може характеризувати наявність електричної нестабільності міокарда у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Виявлення гіперальдостеронізму уможливило призначити специфічне лікування, що може включати антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, та сприяти удосконаленню лікувального комплексу, профілактиці ускладнень, в тому числі і виникненню порушень ритму.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму, обговорено на нараді 30.03.2026 р.

Початок впровадження: 2022 рік.

Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи кардіологічного відділення для хворих з порушеннями ритму КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології».

Соціально-економічний ефект: покращення діагностики та призначення ефективного лікування гіпертонічної хвороби з метою запобігти зростанню її тяжкості, зниженню частоти її ускладнень, в тому числі й життєзагрозливих аритмій, що сприятиме зменшенню навантаження на охорону здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кардіологічного відділення
для хворих з порушеннями ритму



Володимир РАСПУТІН

ДОДАТОК Б

Затверджую

**Директор
КНП «Вінницький регіональний
клінічний лікувально-
діагностичний центр серцево-
судинної патології»**

Костянтин **ЛІВАКОВСЬКИЙ**
« 30 » бер 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Визначення вмісту альдостерону в залежності від показників холтерівського моніторування електрокардіограми у пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

Автор: Маслюк Юлія Юріївна, здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

Джерела інформації: Вміст альдостерону в залежності від показників холтерівського моніторування електрокардіограми у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. *V Correspondence International Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development»*. Вінниця, Україна. Відень, Австрія. Grail of Science, 2025. № 54. С. 1151-1153.

Актуальність дослідження: Гіпертонічна хвороба є вагомою причиною захворюваності та смертності. Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця сприяють розвитку фіброзу міокарда, структурному ремоделюванню (гіпертрофії) лівого шлуночка, що є провідною патоморфологічною основою розвитку електричної нестабільності міокарду і виникнення

порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь та шлуночкові аритмії, в тому числі й фатальні. Важливу роль у регуляції артеріального тиску відіграє альдостерон як компонент ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Альдостерон спричинює міокардальний фіброз, має аритмогенний ефект. Також існує висока кореляція між підвищеним вмістом альдостерону в плазмі та наявністю запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції і субклінічного атеросклерозу.

Форма впровадження: у практичну роботу кардіологічного відділення.

Суть впровадження: у пацієнтів із гіпертонічною хворобою відносно високий вміст альдостерону (>153 пг/мл) асоційований зі зростанням нічної частоти серцевих скорочень і зниженням величини циркадного індексу, а також активацією суправентрикулярного і шлуночкового аритмогенезу, що проявляється суттєвим збільшенням добової кількості суправентрикулярної екстрасистолії і частоти реєстрації випадків з частою шлуночковою екстрасистолією. Останнє може характеризувати наявність електричної нестабільності міокарда у пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Виявлення гіперальдостеронізму уможливорює призначити специфічне лікування, що може включати антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, та сприяти удосконаленню лікувального комплексу, профілактиці ускладнень, в тому числі і виникненню порушень ритму.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: кардіологічного відділення, обговорено на нараді 30.03.2026 р.

Початок впровадження: 2022 рік.

Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи кардіологічного відділення КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології».

Соціально-економічний ефект: покращення діагностики та призначення ефективного лікування гіпертонічної хвороби з метою запобігти зростанню її тяжкості, зниженню частоти її ускладнень, в тому числі й життєзагрозливих аритмій, що сприятиме зменшенню навантаження на охорону здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувачка кардіологічного відділення



Надія БАЛАБАСВА

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи


Проф. Василь ПОГОРІЛИЙ
(підпис) (Ім'я Прізвище)

« 09 » квітня 2026 р.

Затверджую
Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти


Проф. Олександр НАЗАРЧУК
(підпис) (Ім'я Прізвище)

« 09 » квітня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Визначення рівня галектину-3 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою в залежності від наявності супутніх коронарної хвороби серця та частої шлуночкової екстрасистоїї.

Автор: Маслюк Юлія Юріївна, здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

Джерела інформації: Concentration of galectin-3 in blood plasma in patients with stage III hypertension and its changes in the presence of comorbid chronic coronary disease and frequent ventricular extrasystole. *Український кардіологічний журнал*, 33(1), 50-59.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра внутрішньої медицини № 3.

Актуальність дослідження: Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця - вагомі причини захворюваності та смертності. Вони сприяють розвитку фіброзу міокарда, структурному ремоделюванню (гіпертрофії) лівого шлуночка, що є провідною патоморфологічною основою розвитку електричної нестабільності міокарду і виникнення порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь та шлуночкові аритмії, в тому числі й фатальні. Галектин-3 - прозапальний цитокін, який бере участь у розвитку та прогресуванні багатьох серцево-судинних захворювань,

включаючи гіпертонічну хворобу та коронарну хворобу серця. Галектин-3 сприяє прогресуванню фіброзу міокарда, що є частою посмертною знахідкою серед осіб із раптовою серцевою смертю.

Форма впровадження: впровадження матеріалів наукової роботи у матеріали лекцій, практичних занять для студентів, інтернів, аспірантів.

Суть впровадження: Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця у багатьох людей можуть перебігати безсимптомно аж до виникнення важкого ураження серця. Відносно високий рівень галектину-3 у плазмі (> 2,5 нг/мл) асоційований із підвищенням електричної нестабільності міокарда, що проявляється зростанням активності як суправентрикулярного, так і шлуночкового аритмогенезу - визначено суттєво більше випадків суправентрикулярної екстрасистолії і частоті шлуночкової екстрасистолії, а також випадків з парною і груповою шлуночковою екстрасистолією. Визначення галектину-3 разом із інструментальними методами сприяє удосконаленню лікувального комплексу, профілактиці ускладнень, в тому числі і виникненню порушень ритму у пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 9 від 30.03.2026.

Початок впровадження: 2025-2026 навчальний рік.

Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини № 3.

Соціально-економічний ефект: необхідність ранньої діагностики та оцінки лікування гіпертонічної хвороби і коронарної хвороби серця з метою запобігти зростанню їх тяжкості та зниженню частоти їхніх ускладнень, в тому числі й життєзагрозливих аритмій, що сприятиме зменшенню навантаження на охорону здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 3
професор ЗВО



Валерій ІВАНОВ

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи



Проф. Василь ПОГОРІЛИЙ
 (підпис) (Ім'я Прізвище)

« 09 » квітня 2026

Затверджую
Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти



Проф. Олександр НАЗАРЧУК
 (підпис) (Ім'я Прізвище)

р. « 09 » квітня 2026



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Альдостерон та його зв'язок із клініко-інструментальними параметрами у пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

Автор: Маслоук Юлія Юріївна, здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

Джерела інформації: The Blood Plasma Aldosterone Concentration in Stage II Hypertension Patients with Comorbid Chronic Coronary Artery Disease, Frequent Ventricular Extrasystoles and Different Clinical Indicators. *Львівський клінічний вісник*, 4 (52), 21-29.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини.

Актуальність дослідження: Гіпертонічна хвороба є вагомою причиною захворюваності та смертності. Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця сприяють розвитку фіброзу міокарда, структурному ремоделюванню (гіпертрофії) лівого шлуночка, що є провідною патоморфологічною основою розвитку електричної нестабільності міокарду і виникнення порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь та шлуночкові аритмії, в тому числі й фатальні. Важливу роль у регуляції артеріального тиску відіграє альдостерон як компонент ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Альдостерон спричинює міокардіальний фіброз,

має аритмогенний ефект. Також існує висока кореляція між підвищеним вмістом альдостерону в плазмі та наявністю запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції і субклінічного атеросклерозу.

Форма впровадження: впровадження матеріалів наукової роботи у матеріали лекцій, практичних занять для студентів, інтернів, аспірантів.

Суть впровадження: Гіпертонічна хвороба у багатьох людей може перебігати безсимптомно аж до виникнення тяжкого ураження серця. Виявлення гіперальдостеронізму уможливорює призначити специфічне лікування, що може включати антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, та сприяти удосконаленню лікувального комплексу, профілактиці ускладнень, в тому числі і виникненню порушень ритму.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 11 від 13.03.2026.

Початок впровадження: 2025-2026 навчальний рік.

Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини.

Соціально-економічний ефект: необхідність ранньої діагностики та призначення ефективного лікування гіпертонічної хвороби з метою запобігти зростанню її тяжкості, зниженню частоти її ускладнень, в тому числі й життєзагрозливих аритмій, що сприятиме зменшенню навантаження на охорону здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини
професорка



Наталія ПЕНТЮК

Погоджено
Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи



Проф. Василь ПОГОРІЛИЙ
(підпис) (Ім'я Прізвище)

« 09 » Квітня 2026 р.

Затверджую
Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти



Проф. Олександр НАЗАРЧУК
(підпис) (Ім'я Прізвище)

« 09 » Квітня 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Альдостерон та його зв'язок із інструментальними параметрами у пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

Автор: Маслоук Юлія Юріївна, здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.

Джерела інформації: Association of plasma aldosterone levels in stage II hypertension patients with indicators of instrumental research methods. *Перспективи та інновації науки*, 12(58), 1961-1970.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра внутрішньої медицини № 2.

Актуальність дослідження: Гіпертонічна хвороба є вагомою причиною захворюваності та смертності. Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця сприяють розвитку фіброзу міокарда, структурному ремоделюванню (гіпертрофії) лівого шлуночка, що є провідною патоморфологічною основою розвитку електричної нестабільності міокарду і виникнення порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь та шлуночкові аритмії, в тому числі й фатальні. Важливу роль у регуляції артеріального тиску відіграє альдостерон як компонент ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Альдостерон спричинює міокардіальний фіброз, має аритмогенний ефект. Також існує висока кореляція між підвищенням

вмістом альдостерону в плазмі та наявністю запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції і субклінічного атеросклерозу.

Форма впровадження: впровадження матеріалів наукової роботи у матеріали лекцій, практичних занять для студентів, інтернів, аспірантів.

Суть впровадження: Гіпертонічна хвороба у багатьох людей може перебігати безсимптомно аж до виникнення тяжкого ураження серця. Виявлення гіперальдостеронізму уможливорює призначити специфічне лікування, що може включати антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, та сприяти удосконаленню лікувального комплексу, профілактиці ускладнень, в тому числі і виникненню порушень ритму.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 8 від 30.03.2026.

Початок впровадження: 2025-2026 навчальний рік.

Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботу кафедри внутрішньої медицини № 2.

Соціально-економічний ефект: необхідність ранньої діагностики та призначення ефективного лікування гіпертонічної хвороби з метою запобігти зростанню її тяжкості, зниженню частоти її ускладнень, в тому числі й життєзагрозливих аритмій, що сприятиме зменшенню навантаження на охорону здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2
професор ЗВО

Сергій ШЕВЧУК

Погоджено

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи


 Проф. Василь ПОГОРІЛИЙ

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

« 09 » квітня

2026

Затверджую

Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти


 Проф. Олександр НАЗАРЧУК

(підпис)

(Ім'я Прізвище)

« 09 » квітня

р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Альдостерон та його зв'язок із клініко-інструментальними параметрами у пацієнтів із гіпертонічною хворобою.

Автор: Маслюк Юлія Юріївна, здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; Іванов Валерій Павлович, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3.

Джерела інформації: The Blood Plasma Aldosterone Concentration in Stage II Hypertension Patients with Comorbid Chronic Coronary Artery Disease, Frequent Ventricular Extrasystoles and Different Clinical Indicators. *Львівський клінічний вісник*, 4 (52), 21-29.

Назва кафедри (підрозділу), де відбулось впровадження: кафедра внутрішньої медицини медичного факультету № 2.

Актуальність дослідження: Гіпертонічна хвороба є вагомою причиною захворюваності та смертності. Гіпертонічна хвороба та коронарна хвороба серця сприяють розвитку фіброзу міокарда, структурному ремоделюванню (гіпертрофії) лівого шлуночка, що є провідною патоморфологічною основою розвитку електричної нестабільності міокарду і виникнення порушень серцевого ритму, таких як фібриляція передсердь та шлуночкові аритмії, в тому числі й фатальні. Важливу роль у регуляції артеріального тиску відіграє альдостерон як компонент ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Альдостерон спричинює міокардіальний фіброз,

має аритмогенний ефект. Також існує висока кореляція між підвищеним вмістом альдостерону в плазмі та наявністю запалення, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції і субклінічного атеросклерозу.

Форма впровадження: впровадження матеріалів наукової роботи у матеріали лекцій, практичних занять для студентів, інтернів, аспірантів.

Суть впровадження: Гіпертонічна хвороба у багатьох людей може перебігати безсимптомно аж до виникнення тяжкого ураження серця. Виявлення гіперальдостеронізму уможливорює призначити специфічне лікування, що може включати антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, та сприяти удосконаленню лікувального комплексу, профілактиці ускладнень, в тому числі і виникненню порушень ритму.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри: протокол № 8 від 20.03.2026.

Початок впровадження: 2025-2026 навчальний рік.

Зауваження та пропозиції: рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботу кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2.

Соціально-економічний ефект: необхідність ранньої діагностики та призначення ефективного лікування гіпертонічної хвороби з метою запобігти зростанню її тяжкості, зниженню частоти її ускладнень, в тому числі й життєзагрозливих аритмій, що сприятиме зменшенню навантаження на охорону здоров'я.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету № 2
професор ЗВО



Вадим ЖЕБЕЛЬ