

АНОТАЦІЯ

Іванкова А. В. Особливості кардіоренальних та метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу з різними варіантами екстрасистолій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за галузі знань 22 – “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 – “Медицина”. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дисертацію присвячено вирішенню низки проблемних питань щодо покращення визначення важкості захворювання та прогнозування його перебігу у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії з різними варіантами екстрасистолій шляхом визначення характеру кардіоренальних та метаболічних порушень та зв'язку різних варіантів екстрасистолії з структурно-функціональним станом міокарда і функцією нирок у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ), а також вирішена наукова концепція, направлена на визначення ранніх маркерів порушень гемоциркуляції та метаболічного статусу при екстрасистолії.

Основою роботи стали результати обстеження 156 хворих з ГХ II стадії, 124 з яких мали порушення серцевого ритму у вигляді екстрасистолічної аритмії (суправентрикулярної або шлуночкової) віком від 27 до 75 (в середньому $58,2 \pm 0,9$) років. Групу порівняння склали 32 пацієнти із ГХ II стадії без будь-яких порушень серцевого ритму віком від 32 до 72 (в середньому $55,9 \pm 1,7$) років. До групи контролю увійшло 30 практично здорових осіб (без ознак серцево-судинної та ниркової патології), середній вік $53,1 \pm 0,3$ років. Статистичний аналіз між групами свідчив про вікову і статеву однорідність обстеженого контингенту пацієнтів.

Всім хворим проводилось комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження, яке включало: 1) загальноклінічне та антропометричне обстеження, вимір артеріального тиску (АТ); 2)

електрокардіографію (ЕКГ) у 12-ти стандартних відведеннях; 3) добове моніторування АТ (ДМ АТ); 3) холтерівське моніторування ЕКГ; 4) ехокардіографічне дослідження у М-, В- і Д-режимах; ультразвукове дослідження сонних артерій; 5) лабораторні методи обстеження: рівень глюкози натще, рівень показників ліпідного спектру сироватки крові, рівень сечової кислоти, рівень апеліну-13; 6) оцінку функціонального стану нирок (наявність і рівень мікроальбумінурії, визначення електролітів крові, рівень креатиніну та цистатину С крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації).

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з екстрасистолією проведена комплексна оцінка функціонального стану міокарда і нирок шляхом визначення сироваткових рівнів апеліну-13 та цистатину С. Встановлені особливості кардіоренальних і метаболічних порушень, достовірні тісні кореляційні зв'язки між відомими чинниками серцево-судинного ризику, різними клінічними, інструментальними і лабораторними параметрами та рівнями апеліну-13/цистатину С в залежності від топічного варіанту екстрасистолії. Вперше визначено, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з екстрасистолією, спостерігається достовірне зниження рівня апеліну-13 та підвищення рівня цистатину С порівняно із пацієнтами з ГХ II ст. без порушень серцевого ритму, а у хворих на ГХ II ст. з шлуночковою екстрасистолією рівень апеліну-13 суттєво нижчий, а рівень цистатину С значно вищий ($p < 0,001$) по відношенню до відповідних показників у пацієнтів з ГХ II стадії та суправентрикулярною екстрасистолією. Вперше для оцінки важкості та прогнозу перебігу захворювання визначені та запропоновані нові поняття “апеліновий профіль” і розрахований “апеліновий індекс” та “цистатиновий профіль” і обчислений “цистатиновий індекс”.

Встановлено, що в пацієнтів з ГХ і супутньою частою екстрасистолією порівняно з хворими на ГХ без порушень серцевого ритму виявляється

достовірно триваліший гіпертензивний анамнез, значно частіше реєструються випадки з обтяженою серцево-судинною спадковістю і порушеннями вуглеводного обміну у вигляді зниження толерантності до глюкози, а також зростання випадків абдомінального ожиріння. Лише 10,3 % пацієнтів мали нормальну і 34,0 % – надлишкову вагу, в той час, як у 55,8 % хворих був діагностований абдомінальний тип ожиріння. В групі хворих з частою екстрасистолією нормальна вага зустрічалась достовірно рідше, ніж у групі без аритмій ($p=0,002$). Крім того, в групі пацієнтів основного клінічного масиву спостерігалась достовірно вища частота реєстрації абдомінального ожиріння ($p=0,02$). Серед обстежених нами пацієнтів з ГХ II стадії і супутньою частою екстрасистолією суправентрикулярний варіант екстрасистолії (СВЕ) фіксувався частіше за шлуночковий (ШЕ) ($p<0,05$).

Доведено, що наявність частої екстрасистолії, не залежно від її топічного варіанту, у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється з дисліпідемією, гіперурикемією та зниженням рівня апеліну-13 (AP13). Найнижчий рівень AP13 зафіксований у пацієнтів з АГ і ШЕ, що достовірно відрізнялось від відповідного рівня AP13 у пацієнтів з АГ та СВЕ ($p=0,0006$). За результатами кореляційного аналізу Спірмена був встановлений певний зворотній зв'язок між рівнем апеліну-13 сироватки і наявністю частої екстрасистолії, зокрема шлуночкової, деякими показниками добового моніторування АТ, чоловічою статтю, курінням і обтяженою спадковістю у пацієнтів на АГ.

Виявлено, що у хворих на ГХ рівень цистатину С (ЦисС) був суттєво вищий, в порівнянні з контролем ($p<0,001$), при цьому при наявності екстрасистолії середній вміст ЦисС був достовірно вищий, ніж у пацієнтів без екстрасистол ($p<0,05$). Найвищий рівень ЦисС був зафіксований у хворих з ГХ і ШЕ, що достовірно відрізнялось від відповідного рівня ЦисС у пацієнтів з СВЕ ($p<0,05$), пацієнтів без аритмій ($p<0,001$) та практично здорових осіб ($p<0,001$). Результати кореляційного аналізу Спірмена демонстрували прямий асоціативний зв'язок між рівнем ЦисС з частою

екстрасистолією та шлуночковим варіантом аритмогенезу, відомими факторами серцево-судинного ризику, такими як куріння і високий ступінь АГ, деякими показниками добового моніторування АТ, концентричною гіпертрофією ЛШ, метаболічними чинниками ризику та креатиніном. В той же час, виявлена достовірна зворотна кореляція між ЦисС і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ).

У хворих на ГХ II стадії спостерігається зниження ШКФ, порівняно зі здоровими особами. У хворих з ГХ II стадії наявність частої екстрасистолії була асоційована зі збільшенням рівня ЦисС, натрію, зменшенням співвідношення калію до натрію, зменшенням фільтраційної функції нирок. У хворих з ГХ II стадії наявність шлуночкового варіанту екстрасистолії асоціюється зі збільшенням частоти реєстрації мікроальбумінурії, найвищим рівнем ЦисС та зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (як за креатиніном, так і за ЦисС). Найнижчий показник ШКФ (як за креатиніном, так і за ЦисС) був зафіксований у пацієнтів з ГХ II стадії і частою ШЕ.

Запропоновано терміни “апеліновий фон” та “цистатиновий фон” для оцінки функціонального стану серця та нирок, високий “апеліновий фон” (≥ 920 пг/мл) у пацієнтів на ГХ супроводжується більш доброякісним перебігом захворювання, тому збільшення апеліну-13 сироватки у пацієнтів з ГХ варто розглядати як позитивні нейрогуморальні зміни, які сприяють кардіопротекції, покращують прогноз перебігу захворювання та зменшують серцево-судинний ризик. На противагу, відносно високий “цистатиновий фон” ($\geq 1,16$ мг/л) при АГ супроводжується більш високими цифрами АТ і більш злоякісним перебігом захворювання, більш важким структурним ремоделюванням ЛШ та порушеннями функціонального стану нирок, а також розвитком електричної нестабільності міокарда, що призводить до зростання частоти реєстрації ШЕ і появою парної ШЕ.

Показано, що розвиток суправентрикулярного аритмогенезу в пацієнтів з ГХ, в більшій мірі, залежить від тяжкості гемодинамічного перевантаження лівого передсердя і, в меншій мірі, від змін нейрогуморального фону

пацієнтів, а саме рівня цистатину С і апеліну-13. З іншого боку розвиток ШЕ, яка є безпосереднім проявом електричної нестабільності міокарда ЛШ і порушень його електрофізіологічного стану, при ГХ II стадії залежить, насамперед, від ряду нейрогуморальних чинників, в якості яких можуть виступати проаналізовані нами маркери – апелін-13 і цистатин С.

Практична цінність результатів дослідження полягає в можливості визначення рівнів апеліну-13 та цистатину С у хворих з ГХ II стадії і частою екстрасистолією, рівень апеліну-13 < 920 пг/мл (“апеліновий індекс” $< 0,7$ ум. од.) та цистатину С $\geq 1,16$ мг/л (“цистатиновий індекс” $> 1,3$ ум. од.) доцільно вважати критеріями важчого прогнозу у такої категорії хворих. Окрім цього, наявність частої ШЕ у хворих на ГХ II стадії може розглядатись як предиктор і чинник підвищеного серцево-судинного ризику навіть без її гемодинамічного значення.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, суправентрикулярна екстрасистолія, шлуночкова екстрасистолія, холтерівське моніторування ЕКГ, апелін-13, цистатин С, метаболічний статус, швидкість клубочкової фільтрації.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в який опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Іванкова А. В., Іванова Є. І. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з різними формами екстрасистолії // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – No 4 (6). – С. 64-67. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, опис та аналіз отриманих результатів).*

2. Kuzminova N. V., Ivankova A.V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E. Diagnostic and prognostic value of cystatin C as an early marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular pathology // Likas'ka sprava. – 2018. –

No 7-8. – С. 17-23. *(Здобувачу належить аналіз вітчизняних та літературних джерел та написання оглядової статті).*

3. Kuzminova N.V., Ivankova A.V., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Kulchytska O. M., Gavrilyuk A. O. State of kidney function and features of metabolic status changes in patients with hypertensive disease with different forms of extrasystols // Світ медицини та біології. – 2019. – No 3 (69). – С. 83-89. *(Аспірантці належить участь у проведенні антропометричних та клінічних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих даних).*

4. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavrilyuk A. O. Daily blood pressure pattern disorders in patients with stage II essential hypertension and frequent premature beats // Світ медицини та біології. – 2020. – No 1 (71). – С. 72-78. *(Здобувачу належить оцінка даних добового моніторування артеріального тиску та формулювання висновків).*

5. Kuzminova N. V., Ivankova A. V., Ivanov V. P., Lozinsky S. E., Knyazkova I. I., Gavrilyuk A. O. Structural and functional changes of the heart in patients with essential hypertension and concomitant frequent extrasystoles // Світ медицини та біології. – 2020. – No 2 (72). – С. 79-85. *(Здобувачу належить оцінка даних ехокардіографічного дослідження та формулювання висновків).*

6. Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Lozinsky S. E., Ivanov V. P. Comparative assessment of renal function by cystatin C level in patients with hypertension and extrasystole // Biomedical and biosocial anthropology. – 2020. – No 41. – С. 11-17. *(Аспірантці належить участь у проведенні оцінки функціонального стану нирок, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

7. Іванкова А. В., Кузьміна Н. В., Іванов В. П. Клініко-інструментальний профіль хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з різними варіантами екстрасистолій відповідно до рівня апеліну-13 // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – No 25 (1). – С.

70-75. *(Здобувачу належить участь у проведенні оцінки метаболічного статусу пацієнтів, узагальнення результатів та формулювання висновків).*

8. Ivankova A. V., Kuzminova N. V., Lozinsky S. E., Havryliuk A. O., Knyazkova I. I., Ivanova E. I. Peculiarities of daily ECG changes in patients with essential hypertension of the second stage // Світ медицини та біології. – 2021. – No 1 (75). – С. 59-63. *(Здобувачу належить оцінка даних холтерівського моніторування електрокардіограми та формулювання висновків).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Іванкова А.В. Оцінка функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: Збірник тез доповідей V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Суми, 2017. – С. 233-234. *(Дисертантці належить збір та обробка матеріалу, написання тез).*

10. Іванкова А.В. Оцінка функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що мають різні форми екстрасистолії // Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2017. – С. 19-20. *(Аспірантка самостійно провела клінічне обстеження учасників дослідження, узагальнила отримані дані, підготувала тези до друку, виступила з усною доповіддю).*

11. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Функціональний стан нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та різними формами аритмій // Матеріали V з'їзду нефрологів України. – Вінниця, 2017. – С. 20-21. *(Здобувачка особисто обробила отримані дані, підготувала тези до друку та виступила з усною доповіддю).*

12. Іванкова А.В. Особливості кардіоренального синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу, що мають різні форми екстрасистолії // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність». – Харків, 2017. – С. 58. *(Здобувачці*

належить обробка отриманих лабораторних даних, формулювання висновків та написання тез).

13. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Стан функції нирок у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, що мають часту суправентрикулярну або шлуночкову екстрасистолію // Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. – Вінниця, 2018. – С. 15-16. *(Дисертантці належить збір та обробка матеріалу, написання тез).*

14. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Іванов В.П. Зміни функціонального стану серця та нирок у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії та частою екстрасистолією // Матеріали XIX Національного конгресу кардіологів України. - Київ, 2018. – С. 15-16. *(Здобувачці належить обробка лабораторних та інструментальних даних, підготовка тез до друку, виступ зі стендовою доповіддю).*

15. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Нечипорук О.В. Оцінка ниркової функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії // Збірник матеріалів науково-практичної конференції “Проблемні питання практичної нефрології: up to date”. – Одеса, 2018. – С. 7-8. *(Аспірантці належить участь у проведенні оцінки стану ниркової функції, аналіз та узагальнення отриманих результатів).*

16. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Зв'язок наявності порушень серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу з рівнем сечової кислоти // Матеріали науково-практичної конференції “Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб”. – Вінниця, 2019. – 20-22. *(Дисертантці належить збір та обробка матеріалу, друк тез).*

17. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і часту екстрасистолію // Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України. – Київ, 2019. – С. 11-12. *(Здобувачу належить оцінка даних ехокардіограми, формулювання висновків, підготовка тез до друку).*

18. Іванкова А.В. Зміни метаболічного статусу у хворих на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб”. – Харків, 2019. – С. 84-85. *(Здобувачу належить участь у проведенні оцінки метаболічного статусу пацієнтів, узагальнення результатів, формулювання висновків, подання тез до друку).*

19. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В., Іванова Є.І. Вплив бісопрололу на структурно-функціональний стан міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії і часту екстрасистолію // Матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології “Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позиції доказової медицини”. – Вінниця, 2019. – С. 93-94. *(Дисертантці належить узагальнення отриманих даних, друк тез та виступ з усною доповіддю).*

20. Іванкова А.В. Залежність клінічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і часту екстрасистолію// Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених “Перший крок в науку – 2021”. – Вінниця, 2021. – 520. *(Аспірантка особисто обробила та узагальнила дані клініко-лабораторного дослідження, подала тези до друку, виступила з усною доповіддю).*

21. Іванкова А.В., Кузьміна Н.В. Залежність ехокардіографічних показників від рівня апеліну-13 у пацієнтів на гіпертонічну хворобу і супутню екстрасистолію// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я України” – Харків, 2021. – 55. *(Здобувачу належить оцінка даних лабораторного та ехокардіографічного дослідження, формулювання висновків, подання тез до друку).*